

Aus der Klinik der Neurologie der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

„Frequenzabhängige Effekte der tiefen Hirnstimulation im Bereich der pedunculopontinen
Nuclei auf therapieresistente Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei Patienten mit
idiopathischem und atypischem Parkinsonsyndrom.“

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von	Franziska Saranna Schirin Casjens
aus	Berlin
Berlin	2019

Bibliographische Beschreibung

Casjens, Franziska:

„Frequenzabhängige Effekte der tiefen Hirnstimulation im Bereich der pedunculo pontinen Nuclei auf therapieresistente Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei Patienten mit idiopathischem und atypischem Parkinsonsyndrom.“

2019. - 61 Seiten, 32 Abbildungen, 14 Tabellen, 3 Anlagen

Kurzreferat:

Im Rahmen unserer Studie wurden 10 Parkinsonpatienten mit therapierefraktären Gang- und Gleichgewichtsstörungen (dabei hoher Anteil an PSP-Patienten) bilateral im Bereich der PPN mit THS stimuliert. Die Patienten erhielten begleitend eine optimierte Therapie (medikamentöses „ON“, Medikation plus ggf. Zweittarget), sodass der additive Effekt durch die PPN-Stimulation gemessen werden konnte. Im Sinne einer doppelblinden Studie wurden die Patienten mit verschiedenen Frequenzen (8Hz, 20Hz, 60Hz, 130Hz bzw. OFF) stimuliert und unterliefen nach täglich gleichem Konzept Tests zur Überprüfung des Gangs und des Gleichgewichts. Die Beurteilung erfolgte anhand von klinischen Testverfahren (motorische Scores, subjektive Evaluierung mittels Visueller Analog Skala) und mithilfe einer computergestützten Ganganalyse.

In der Gesamtgruppe konnte keine übergreifende signifikante Verbesserung unter PPN-THS festgestellt werden. In der Untergruppe der PSP-Patienten zeigte sich jedoch ein therapeutisches Potenzial unter niederfrequenter Stimulation mit 8Hz.

Schlüsselworte:

Morbus Parkinson, Parkinsonsyndrome, Progressive supranucleäre Paralyse (PSP), Tiefe Hirnstimulation (THS), deep brain stimulation, Pedunculo pontiner nucleus (PPN), Gang- und Gleichgewichtsstörungen, computergestützte Ganganalyse, bilaterale PPN-THS, THS-Frequenzen

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Morbus Parkinson	1
1.1.1	Kardinalsymptome der Parkinsonerkrankung	3
1.2	Unterteilung der Parkinsonsyndrome	4
1.2.1	Idiopathisches Parkinsonsyndrom	5
1.2.2	Atypische Parkinsonsyndrome	6
1.3	Therapieformen zur Behandlung von Morbus Parkinson	7
1.4	Tiefe Hirnstimulation (THS)	10
1.4.1	Die pedunculopontinen Nuclei (PPN) als experimenteller Zielpunkt	11
1.5	Exkurs Gangstörungen	13
1.5.1	Gangstörungen im Allgemeinen	13
1.5.2	Gangstörungen bei Morbus Parkinson	15
2	Material und Methoden	17
2.1	Demographische Daten der Patienten	17
2.2	Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchungen	18
2.3	Tiefe Hirnstimulation im Rahmen der Studie	20
2.3.1	Operation	20
2.3.2	Zielpunkte der THS	21
2.3.3	Stimulationsparameter zum Zeitpunkt der Untersuchung	22
2.4	Durchführung/ Zeitplan	24
2.4.1	Prozedere auf der Station	24
2.4.2	Täglicher Ablauf	25
2.5	Klinische Tests	26
2.5.1	UPDRS	26
2.5.2	Hoehn und Yahr Skala	31
2.5.3	Tinetti-Test	32
2.5.4	Timed-up-and-go-Test (TUG)	32
2.5.5	Visuelle Analog Skala	32
2.6	Automatisierte Ganganalyse	33
2.6.1	Vicon-Analyse-System	33
2.6.2	Parameter der Ganganalyse	38
2.6.3	Posturographie	40
2.6.4	Drehungen	41
2.7	Statistik	41
3	Ergebnisse	43
3.1	Klinische Tests	43
3.1.1	UPDRS Teil III	43
3.1.2	Tinetti-Test	45
3.1.3	Timed-up-and-go-Test	45
3.1.4	Subjektive Einschätzung der Symptomatik mit der Visuellen Analog Skala	46
3.2	Quantitative Analyse von Gangparametern mit dem Vicon-Analyse-System	47
3.2.1	Gangparameter	47
3.2.2	Posturale Stabilität	50
3.2.3	Drehungen	50
3.3	Ergänzende Auswertungen	51
3.3.1	Frequenzen bei Entlassung	51
4	Diskussion	53
4.1	Vergleich mit anderen Studienergebnissen	53

4.1.1	Gesamtkollektiv	53
4.1.2	Subanalyse der PSP-Patienten	55
4.2	Stimulationsfrequenzen	55
4.3	Interpretation und kritische Betrachtung der Ergebnisse.....	57
4.4	Kritische Betrachtung der Untersuchungsmethoden	58
4.4.1	Patientenkollektiv	58
4.4.2	Vorteile und Fehlerquellen der computergestützten Ganganalyse	59
4.4.3	Interaktionen bei der THS.....	59
4.4.4	Compliance und Krankheitsdynamik.....	60
4.4.5	Konkordanz der Ergebnisse	60
4.5	Schlussfolgerung.....	61
5	Zusammenfassung	63
6	Literaturverzeichnis	I
7	Danksagungen.....	VIII
8	Ehrenerklärung.....	IX
9	Darstellung des Bildungsweges.....	X
10	Wissenschaftliche Veröffentlichungen.....	XI
11	Anhang.....	XII
11.1	Auflistung der 3D-Ganganalyse-Marker mit entsprechenden Farben.....	XII
11.2	Übersicht der Abkürzungen zur Bezeichnung der Testparameter	XIII
11.3	Antrag an die Ethik-Kommission	XV

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Gangstörungen nach Nutt und Marsden (1993).....	13
Tabelle 2: Einteilung der Gangstörung nach Snijders et al. 2007	14
Tabelle 3: Klinische und demographische Daten des Patientenkollektivs	18
Tabelle 4: Klinische Daten	19
Tabelle 5: Patientendetails zur THS	22
Tabelle 6: Übersicht der PPN-Stimulationsparameter zum Zeitpunkt der Untersuchungen....	23
Tabelle 7: Übersicht der Co-Target- Stimulationsparameter	24
Tabelle 8: Täglicher Studienablauf	25
Tabelle 9: Aufgabenstellung und Punktevergabe des UPDRS Teil III (parkinson-web.de)....	27
Tabelle 10: Bewertungsschlüssel des UPDRS im Rahmen der Studie	31
Tabelle 11: Hoehn und Yahr Skala	31
Tabelle 12: Erläuterung der Gangparameter	39
Tabelle 13: Auflistung der einzelnen 3D-Ganganalyse-Marker	XII
Tabelle 14: Liste der Parameterkürzel und Einheiten	XIII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:Übersicht der "Braak-Stadien, Ver – und Ausbreitung der Einschlusskörperchen	2
Abbildung 2: Links: Schema der Basalganglien im Normalzustand, Rechts: Schema bei M. Parkinson nach Untergang der Substantia nigra.....	3
Abbildung 3: Unterteilung der Parkinsonsyndrome	5
Abbildung 4: Anatomische Lage der PPN, Längsschnitt durch den Hirnstamm, (32)	11
Abbildung 5: Links: DBS Lead Model 3389; Rechts: Zielring mit Elektrode	20
Abbildung 6: Darstellung der Elektrodenausleitung	20
Abbildung 7: Schema einer Stimulationselektrode mit Kontaktpunkten	23
Abbildung 8: Visuelle Analog Skala (VAS)	32
Abbildung 9: Schema der Markerplatzierungen (58).....	34
Abbildung 10: Schema zur Berechnung der Schrittparameter	35
Abbildung 11: Darstellung der Knochenpunktmarker im Viconsystem	36
Abbildung 12: Links: Einzelne Knochenpunkte mit entsprechend zugeordneten Markern. Rechts: Erstelltes Körperschema nach weiterer Bearbeitung.....	36
Abbildung 13: Analyseverfahrensschritte für die Gangparameter, Patient in Seitenansicht mit erster grober Schrittzuordnung	37
Abbildung 14: Graphendarstellung der Beschleunigung des „Zeh-Markers“ in der z-Achse .	37
Abbildung 15: Schema eines "step" von der Seite aus gesehen, blauer Balken= z.B. rechter Fuß in der Seitansicht, Pfeilspitze= Zehen	38
Abbildung 16: Auf den Boden projizierter Körperschwerpunkt (Center of Mass, floor)	41
Abbildung 17: UPDRS Teil III-Gesamtscores, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)	43
Abbildung 18: UPDRS-Items, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe) ...	44
Abbildung 19: UPDRS-Items, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Untergruppe der PSP-Patienten).....	44
Abbildung 20: Tinetti-Test, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe).....	45
Abbildung 21: Timed-up-and-go-Test, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)	46
Abbildung 22: VAS vom Patienten beurteilt, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)	46
Abbildung 23: VAS durch den Betreuer beurteilt, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)	47

Abbildung 24: Gangparameter Teil 1, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)	48
Abbildung 25: Gangparameter Teil 2, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)	48
Abbildung 26: Varianz der Doppelschrittlänge und –zeit, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (StrLV, StrTV; Gesamtstudiengruppe)	49
Abbildung 27: Gangparameter, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Untergruppe der PSP- Patienten).....	49
Abbildung 28: "sway path", Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)	50
Abbildung 29: Mittelwerte der Standardabweichung des "sway path"(Gesamtstudiengruppe)	50
Abbildung 30: Drehungen, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe).....	51
Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung der Entlassungsfrequenzen bei Follow-ups (Gesamtstudiengruppe)	51
Abbildung 32: Antrag an die Ethik-Kommission.....	XV

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Ausgeschriebene Form
AP	Anterior-posterior
APS	Atypisches Parkinsonsyndrom
bilat.	bilateral
bzw.	beziehungsweise
CBD	Kortikobasale Degeneration
cCT	Cerebrale Computer Tomographie
chron.	chronisch
CO	Kohlenstoffmonoxid
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DBS	Deep brain stimulation (~THS= Tiefe Hirnstimulation)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
Diagn.	Diagnose
DLK	Lewykörperdemenz
dMH	Durchschnittliche Mittelhirndicke
DZNE	Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
Fluordopa-PET	Positronenemissionstomographie (mithilfe einer PET wird die Decarboxylaseaktivität als Ausdruck der Dopaminsynthese ermittelt)
FU	Follow-up
ggf.	gegebenenfalls
GPi	Globus pallidus internus
Hz	Hertz (abgeleitete SI-Einheit für die Frequenz, entspricht Zyklen pro Sekunde)
IBZM-SPECT	Iodobenzamid-Single-photon emission computed tomography
Insges.	insgesamt
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
m	Meter
MAO	Monoaminoxidase
MHH	Medizinische Hochschule Hannover

MLR	Mesencephale lokomotorische Region
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
MSA-A	Autonome Multisystematrophie
MSA-C	Cerebelläre Multisystematrophie
MSA-P	Parkinsonoide Multisystematrophie
MW	Mittelwert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat-Säure
PAGF	Pure akinesia with gait freezing
Path.	pathologisch
PPNc	pedunculopontiner Nucleus, Pars compacta
PPNd	pedunculopontiner Nucleus, Pars dissipata
PS	Parkinson-Syndrom
PSP	Progressive supranukleäre Paralyse
PSP-P	Parkinsonoide progressive supranukleäre Paralyse
PSP-PAGF	Progressive supranukleäre Paralyse – Pure Akinesia with Gait Freezing
PSP-QoL	PSP-Quality-of-life-scale
PSP-RS	Progressive supranukleäre Paralyse – Richardson Typ
PSPRS	PSP Rating Scale
PSPSS	PSP Staging System
PUI	Posturale Instabilität
REM	Rapid eye movement
RS	Richardson Syndrom
s	Sekunde
SSRI	selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
STN	Nucleus subthalamicus (Basalganglien)
THS	Tiefe Hirnstimulation
TUG	Timed-up-and-go
unilat.	unilateral
UPDRS	Unified Parkinson´s disease rating scale

VAS	Visuelle Analogskala
VIM	Nucleus ventralis intermedius im Thalamus
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einführung

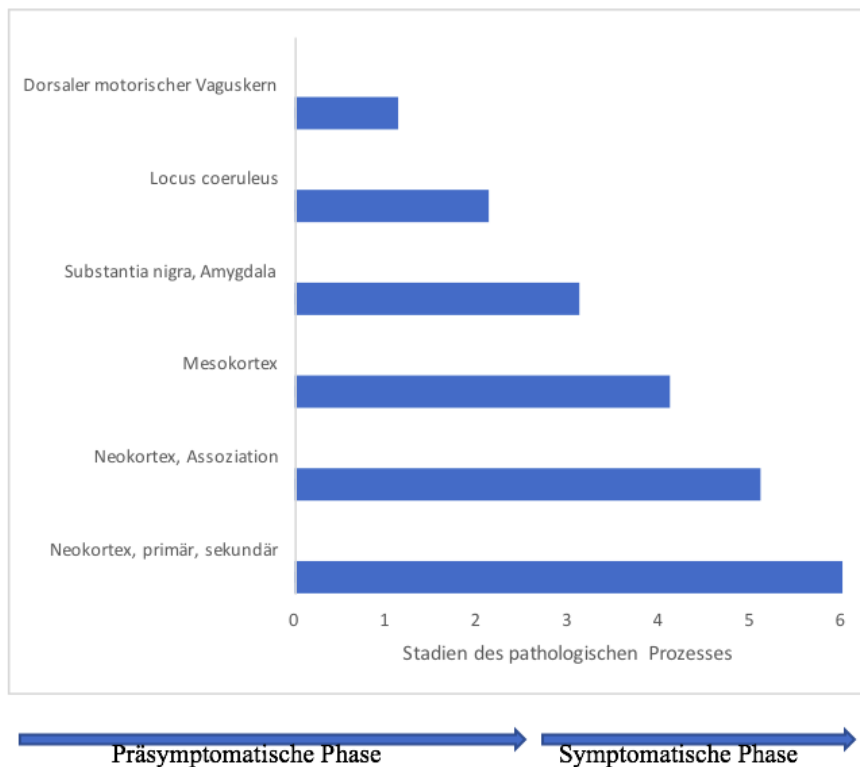
Im Rahmen dieser Studie soll untersucht werden, ob bei Patienten mit idiopathischem und atypischem Parkinsonsyndrom und schweren, therapieresistenten Gang- und Gleichgewichtsstörungen sowie bestehender, optimal eingestellter Therapie (Medikamente, ggf. zusätzliche, tiefe Hirnstimulation (THS) mit anderer Lokalisation) durch THS im Bereich der pedunclopontinen Nuclei (PPN) eine zusätzliche, klinische Besserung bewirkt werden kann. Anhand subjektiver Evaluierung, klinischen Testverfahren und der computergestützten Ganganalyse soll dabei herausgearbeitet werden, welche Stimulationsfrequenzen einen optimalen Effekt auf die Bewegungsabläufe haben.

1.1 Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson ist eine neurodegenerative Krankheit, die europaweit mit einer Prävalenz von ca. 100-200/100.000 auftritt (von Campenhausen, 2005). Die Prävalenzen und Inzidenzen steigen altersabhängig im höheren Alter an. In Europa besteht bei 1,8% der über 65-Jährigen die Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms (de Rijk MC, 2000). Erstmalig wurde das Krankheitsbild von James Parkinson im Jahre 1827 beschrieben und als „Paralysis agitans“ benannt. Die Diagnose wird entsprechend der UK Brain Bank Kriterien (Hughes AJ, 1992) bei klinischem Nachweis eines Parkinsonsyndroms mit Vorliegen des Hauptsymptoms Bradykinese plus einem weiteren Kardinalsymptom (Rigor, Tremor, posturale Instabilität) gestellt.

Der Pathomechanismus des Morbus Parkinson basiert auf der Entstehung von pathologischen Einschlusskörperchen in Neuronen. Die Akkumulation von alpha-Synuclein führt zum Auftreten von „Lewy-Neuriten“ und „Lewy-Körpern“ in den betroffenen Nervenzellen und resultiert in einem Funktionsverlust. Der Ursprung dieser pathologischen Kaskade wird im Bereich des enterischen Nervensystems vermutet. Später zeigen sich Veränderungen in dorso-vagalen sowie olfaktorischen Kerngebieten und schließlich auch im Neokortex. Anhand der Art der Ver- und Ausbreitung dieser Einschlusskörperchen wurde eine histopathologische Unterteilung in die „Braak“-Stadien I bis VI eingeführt (s. Abb.1, in Anlehnung an Braak et al (Braak H, 2006)).

Abbildung 1: Übersicht der "Braak-Stadien", Ver- und Ausbreitung der Einschlusskörperchen



Das klinische Bild des Morbus Parkinson entsteht in den Braak-Stadien III-IV durch ein dopaminerges Defizit, welches durch einen Untergang von Neuronen im Bereich der Basalganglien und des extrapyramidal-motorischen Systems verursacht wird. Insbesondere sind dabei die Substantia nigra, in der dopaminproduzierende und –speichernde Nervenzellen liegen, und das Corpus striatum, welches den Gegenpart mit Dopaminrezeptoren darstellt, betroffen.

Das striatonigrale System fungiert als eine Schaltstation bei unwillkürlichen Bewegungsabläufen. Der Neuronenuntergang führt zu Veränderungen im Bereich der motorischen Projektionsbahnen (Mena-Segovia J, 2004) und einer konsekutiven Imbalance: Durch Inhibition des direkten, normalerweise aktivierenden Weges (via Globus pallidus internus und Substantia nigra pars reticularis) sowie einer Übererregung des normalerweise hemmenden, indirekten Weges (via Globus pallidus externus und Nucleus subthalamicus) kommt es insgesamt zu einer verstärkten Inhibition des motorischen Thalamus mit folgender verminderter Exzitation im Bereich von motorischen Kortexarealen (s. Abbildung 2).

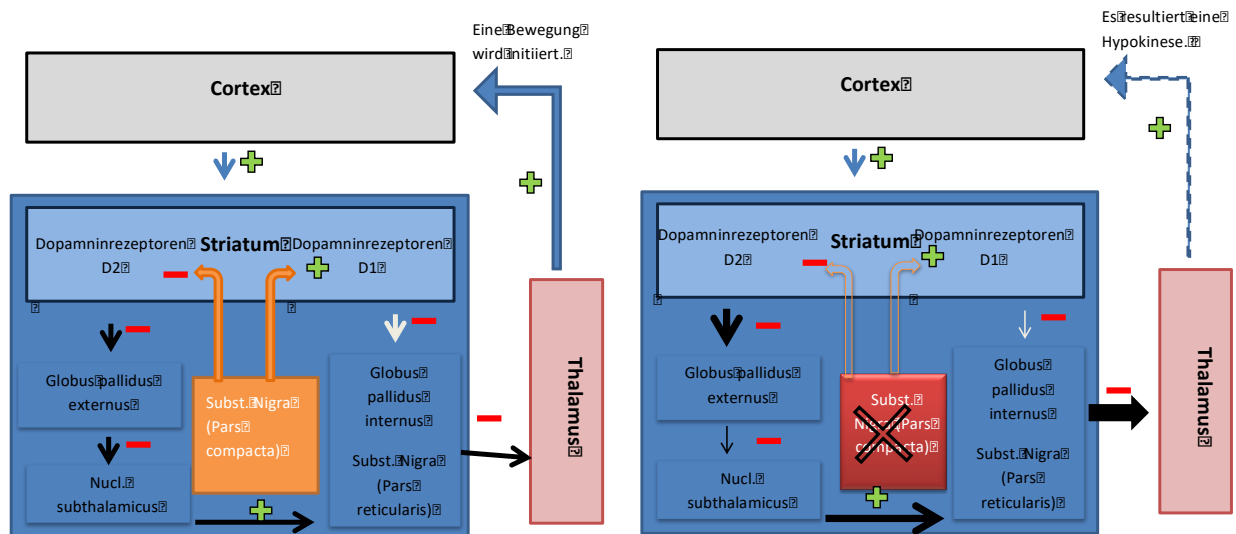


Abbildung 2: Links: Schema der Basalganglien im Normalzustand, Rechts: Schema bei M. Parkinson nach Untergang der Substantia nigra (Plus=stimulierend, Minus=hemmend, Dicke der Pfeile ≈ Einflussfaktor, je dicker der Pfeil desto größer der Einfluss)

1.1.1 Kardinalsymptome der Parkinsonerkrankung

Bradykinese / Akinese

Unter dem Begriff „Bradykinese“ versteht man eine Bewegungsarmut mit Reduktion der Amplitude und/oder der Geschwindigkeit von Bewegungsabläufen trotz normaler Muskelkraft. Im Verlauf kann diese verminderte Beweglichkeit bis hin zur völligen Bewegungsunfähigkeit, der Akinese, voranschreiten. Die Bewegungsminderung kann sich durch Mikrografie, verminderten Armschwung, eine heisere, flüsternde Stimme, verminderte Mimik oder auch vermindertes Schlucken mit vermehrtem Speichelfluss äußern. Mitunter werden eine allgemeine Verlangsamung in Bewegungsabläufen und ein verändertes kleinschrittiges Gangbild beobachtet. In der klinischen Untersuchung werden Tests zu Wechselbewegungen, wie das schnelle Fingertapping, repetitive Faustschlüsse, Pronations-/Supinationswechsel oder auch das alternierende Tippen von Hacke und Vorfuß durchgeführt.

Rigor

Als Rigor bezeichnet man eine wächserne Tonuserhöhung der Skelettmuskulatur, die zum Teil zu muskelkaterartigen, schmerzhaften Missempfindungen führt. In der Untersuchung lässt sich bei der passiven Flexion von Hand- und Ellenbogengelenken ein zäher, überwindbarer Widerstand feststellen, der das komplette Bewegungsausmaß umfasst und nicht von der Geschwindigkeit der Bewegung beeinflusst wird. Der Effekt wird durch Spiegelbewegungen der kontralateralen Extremität verstärkt, was als „Fromment“-Manöver

bezeichnet wird. Beim Zahnradphänomen wird in der Bewegung ein wächserner Widerstand rhythmisch kurz unterbrochen. Ein axialer Rigor kann durch passive Ante- und Retroflexion des Kopfes evaluiert werden.

Tremor

Der parkinsontypische Tremor ist ein asymmetrischer, einseitig beginnender, klassischer Ruhetremor mit alternierender Aktivierung von Agonisten und Antagonisten. Er tritt vor allem in Ruhephasen auf und weist einen grobschlägigen Charakter mit einer Frequenz von 4 bis 6 Hz (Vorgänge/min) auf. Zu Beginn wird er aufgrund der kleinen, drehenden Bewegungen am Daumen auch als „Pillendreher-Phänomen“ bezeichnet. Eine Verstärkung der Symptomatik kann durch kognitive Interferenz induziert werden (z.B. Rückwärtszählen, Stress, Kälte).

Posturale Instabilität

Der Begriff Posturale Instabilität beschreibt eine Störung der Stellreflexe im Stand, welche nicht primär durch vestibuläre, visuelle oder zerebelläre Ursachen erklärt werden kann. Für die Patienten wird es zunehmend schwieriger, das Gleichgewicht zu halten. Resultierend kommt es zu vermehrten und schwerwiegenderen Stürzen. Beim idiopathischen Parkinsonsyndrom wird die Symptomatik oftmals erst in fortgeschrittenen Stadien ersichtlich, bei atypischen Parkinsonsyndromen hingegen tritt sie bereits früher im Krankheitsverlauf auf.

Nicht-motorische Symptome

Das Beschwerdebild des Parkinsonsyndroms wird maßgeblich auch durch zahlreiche nicht-motorische Symptome geprägt, die vor allem die Lebensqualität massiv beeinträchtigen. Dazu gehören u.a. Hyposmie (verminderter Geruchssinn), REM-Schlafstörung und Depression. Im Rahmen dieser Arbeit wird hierauf nicht näher eingegangen und der Fokus auf die motorischen Symptome gelegt.

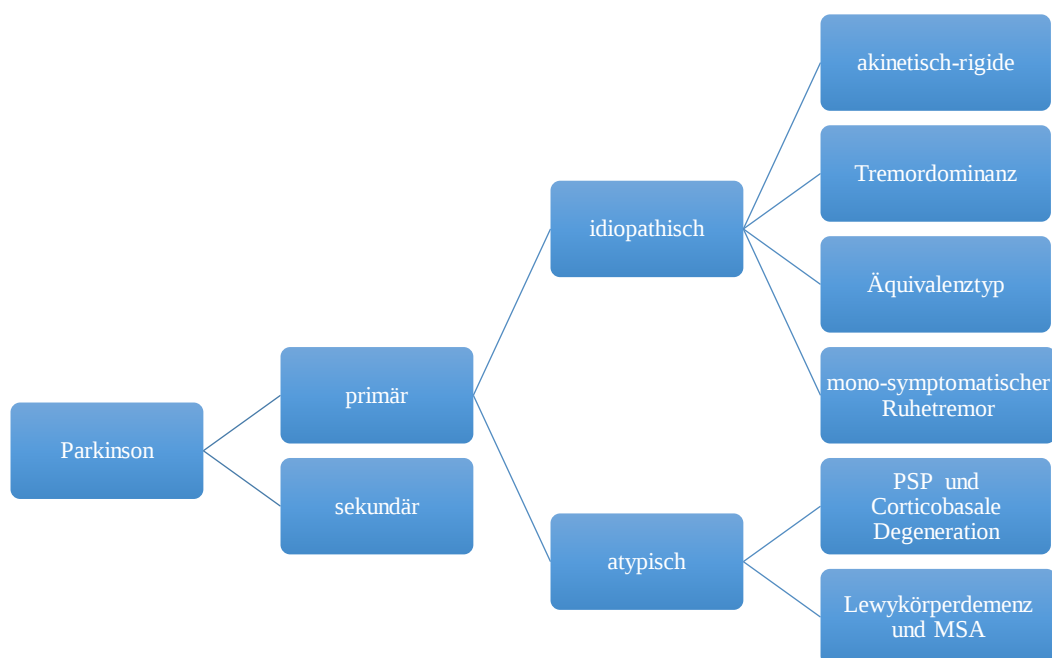
1.2 Unterteilung der Parkinsonsyndrome

Die Parkinsonsyndrome lassen sich in primäre (neurodegenerative) und sekundäre Formen unterteilen (s. Abb. 3). Beim primären Typ wird in das klassische Parkinsonsyndrom (auch idiopathisches PS, M. Parkinson) und die atypischen Parkinsonsyndrome differenziert. Bei sekundären Parkinsonsyndromen wird durch verschiedene Auslöser ein parkinsonoides Bild

hervorgerufen. Man unterscheidet in medikamentös induzierte (z.B. Neuroleptika, Kalziumantagonisten), toxische (z.B. Mangan, CO), infektiöse, metabolische und tumorbedingte sekundäre Parkinsonsyndrome. Als wichtige Differentialdiagnosen gelten der Normaldruckhydrozephalus, vaskuläre Parkinsonsyndrome, der essentielle Tremor und Depressionen. Insbesondere beim Auftreten von neurologischen Zusatzsymptomen, im Vordergrund stehender Gangstörung oder frühem Manifestationsalter sollte auch nach anderen Ursachen der Parkinsonsymptome gefahndet und die Diagnostik entsprechend erweitert werden. Mindestens einmal sollte im Verlauf eine zerebral strukturelle Bildgebung erfolgen.

Eine Neuroakanthozytose und ein Morbus Wilson sollten insbesondere bei jungen Patienten ausgeschlossen werden.

Abbildung 3: Unterteilung der Parkinsonsyndrome



1.2.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom

Das idiopathische Parkinsonsyndrom zählt zu den Synucleinopathien und stellt das häufigste Parkinsonsyndrom dar. Man unterscheidet nach klinischer Ausprägung verschiedene Untertypen: Akinetisch-rigider Typ, Tremordominanztyp, Äquivalenztyp und als Sonderform den monosymptomatischen Ruhetremor.

Laut den UK-Brain-Bank-Kriterien sprechen ein einseitiger Beginn mit bestehender Asymmetrie im Verlauf, ein Ruhetremor, das signifikante Ansprechen der motorischen Symptome auf Levodopa sowie das Fehlen zentral-neurologischer Zusatzsymptome

(beispielweise zerebelläre Beteiligung oder Störungen der Okulomotorik) über einen Zeitraum von zehn oder mehr Jahren für ein idiopathisches PS (Hughes AJ, 1992). Zur Überprüfung der L-DOPA-Responsivität wird ein L-DOPA-Test durchgeführt (ggf. auch ein Apomorphintest). Als positives Ansprechen wird eine über 30%-ige Minderung der motorischen Symptome gewertet.

1.2.2 Atypische Parkinsonsyndrome

Zu den atypischen Parkinsonsyndromen gehören die Multisystematrophie (MSA), die Lewykörperdemenz (DLK/ lewy body dementia, LBD), die kortikobasale Degeneration (CBD) und die progresssive supranukleäre Paralyse (PSP), wobei die letzten beiden eine Tauopathie darstellen.

Einen generellen Hinweis auf das Vorliegen eines atypischen Parkinsonsyndroms stellt ein limitiertes Ansprechen auf die dopaminerge Medikation dar. Im Rahmen von Konsensuskonferenzen wurden zu den einzelnen Untertypen Kriterien aufgestellt, die bei der Diagnosestellung und Einordnung Hilfe leisten sollen.

Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

1996 beschreiben Litvan et al. Diagnosekriterien der progressiven supranukleären Blickparese. Typischerweise liegt eine allmählich progressive Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr mit vertikaler supranukleärer Blickparese und prominenter posturaler Instabilität mit frühen Stürzen vor. Die Diagnose kann durch einen typischen histopathologischen Befund gesichert werden. Es wurden zusätzliche, unterstützende Diagnosekriterien (z.B. symmetrische Akinese bzw. Rigidität) und Ausschlusskriterien (z.B. Vorliegen einer kortikalen Demenz vom Alzheimer-Typ) formuliert (Litvan I, 1996). Eine Mittelhirnatrophie (axialer anterioposteriorer Durchmesser von unter 15mm, Verschmächtigung der Mittelhirnschenkel als sogenanntes „Mickey-Mouse“- Zeichen im MRT) gilt ebenfalls als Hinweis auf ein PSP.

Nach Williams et al. (2007) gibt es mindestens drei Phänotypen der PSP: Richardson Syndrom (PSP-RS), PSP Parkinson Syndrom (PSP-PS) und Pure Akinesia with Gait Freezing (PSP-PAGF). Das Richardson Syndrom ist durch rezidivierende Stürze, posturale Instabilität, supranukleäre Blickparese und kognitive Dysfunktionen gekennzeichnet. Kennzeichen des PSP-PS sind ein asymmetrischer Beginn, Tremor und Dystonien der Extremitäten. Beim PAGF-Untertyp besteht ein vordergründiges progredientes Freezing, während die anderen

Kriterien, wie beispielweise die Blickparese, oft erst nach fünf Jahren auftreten (Williams DR, 2007).

Neueren Untersuchungen zufolge wurden weitere Untertypen klassifiziert. Respondek et al. unterscheiden eine typische Verlaufsform in Form eines PSP-RS von untypischen Verlaufsformen (Respondek G, 2016) (Respondek G, 2014). Neben dem PSP-P und dem PSP-PAGF werden zu den untypischen Verlaufsformen zudem ein PSP-CBS (Corticobales Syndrom) mit meist einseitiger Apraxie, Myoklonus und Dystonie sowie ein PSP-SL (Sprach/Sprechstörungen) mit Sprechapraxie und Aggrammatismus gezählt.

Multisystematrophie (MSA)

Laut Gilman et al. sprechen eine autonome Störung plus ein Parkinsonsyndrom und ggf. weitere typische definierte Zusatzsymptome für eine wahrscheinliche Multisystematrophie-Diagnose, vorausgesetzt es besteht eine sporadische, progressive Erkrankung mit einem Symptombeginn nach dem 30. Lebensjahr. Beweisend kann auch der histopathologische Nachweis von α -Synuclein-positiven Einschlusskörperchen in nigrostriatalen Projektionsbahnen sein (Gilman S, 2008). Man differenziert in eine Multisystematrophie mit Parkinsonsyndrom (MSA-P), führendem zerebellärem Syndrom (MSA-C, z.B. Gangataxie, zerebelläre Dysarthrie) und autonomer Störung (MSA-A, z.B. Blaseninkontinenz).

Kortikobasale Degeneration (CBD)

Die kortikobasale Degeneration wird nach Boeve et al. anhand eines schleichenden fortschreitenden Beginns eines Parkinsonsyndroms unklarer Ursache mit kortikaler (z.B. Apraxie, Phänomen der fremden Extremität, alien limb) oder extrapyramidaler Dysfunktion (z.B. fokale Dystonien) diagnostiziert (Boeve BF, 2003).

Lewykörperdemenz (DLK)

Die Abgrenzung einer Lewykörperdemenz geschieht u.a. anhand der zeitlichen Reihenfolge des Auftretens von Demenz und motorischen Symptomen (Emre M, 2007), (McKeith I, 2005) (Jessen F, 2009).

1.3 Therapieformen zur Behandlung von Morbus Parkinson

Nach der Diagnosestellung ist es ausschlaggebend, die richtige medikamentöse Therapie im Abwiegen von Wirkungen und Nebenwirkungen zu evaluieren und die motorischen

Funktionen zusätzlich durch spezifische Bewegungstherapien zu stärken und zu erhalten (Keus SH, 2009). Die medikamentösen Therapieansätze sind dabei rein symptomatisch.

Zur pharmakologischen Therapie des Parkinsonsyndroms stehen vier Hauptsubstanzklassen zur Verfügung. In der Regel wird anhand des Alters, der Nebendiagnosen, der Verträglichkeit und des Zeitpunkts der Diagnosestellung eine individuelle Therapiewahl getroffen, die stets an die aktuelle Situation angepasst werden muss. Die initiale Monotherapie dient der Symptomkontrolle und kann bei nicht ausreichender Wirkung durch ein Kombinationspräparat ergänzt werden. Häufige Nebenwirkungen stellen eine orthostatische Hypotonie, exzessive Tagesmüdigkeit, Impulskontrollstörungen, Halluzinationen und Übelkeit bzw. Erbrechen dar.

L-DOPA (= Levodopa) stellt nach wie vor den Goldstandard dar und wird stets in fixer Kombination mit Decarboxylaseinhibitoren wie Carbidopa oder Benserazid zur Verringerung des peripheren Abbaus verabreicht. Im Gegensatz zu anderen Botenstoffen wird die Blut-Hirn-Schranke überwunden, sodass eine direkte zentrale Wirkung besteht. Insbesondere bei Patienten über 70 Jahren ist Levodopa die Monotherapie der Wahl. Im Therapieverlauf können aufgrund der kurzen Halbwertszeit vermehrt Dyskinesien und motorische Fluktuationen auftreten (Huot P, 2013).

Dopaminagonisten werden unterteilt in Non-Ergotamine (typische Vertreter: Ropinirol, Pramipexol, Piribedil und Apomorphin) und Ergotamine (Bromocriptin, Pergolid und Cabergolin). Diese Substanzklasse setzt direkt am striatalen Dopaminrezeptor an und wirkt sich insbesondere auf Akinese und Rigor aus. Es handelt sich um Initialtherapeutika, welche in den folgenden drei bis fünf Jahren seltener zu motorischen Spätkomplikationen führen (Oertel WH, 2006) (Rascol O, 2000). Dementsprechend sind sie die erste Wahl bei jüngeren Patienten unter 70 Jahren.

Monoaminoxidase-B-Inhibitoren (MAO-B-Inhibitoren), z.B. Selegelin und Rasagilin, führen zu einer Hemmung des Dopaminabbaus und folglich zur Wirkungsverlängerung des Neurotransmitters. Sie können als Monotherapie (Ives NJ, 2004) oder in Kombination mit L-DOPA zur Abschwächung von Fluktuationen (Waters CH, 2004) eingesetzt werden.

NMDA-Antagonisten (Amantadin und Budipin) wirken u.a. antagonistisch am Glutamatrezeptor. Sie werden bevorzugt zur Reduktion von durch L-DOPA ausgelösten Dyskinesien eingesetzt, wobei die Studienlage dazu noch nicht endgültig geklärt ist (Crosby NJ, 2003). Aufgrund der anticholinergen Komponente, möglichen QTc-Zeitverlängerungen, mitunter auftretenden Psychosen und einem teilweise im Verlauf entstehenden Wirkungsverlust, muss die Eignung als Dauertherapie regelmäßig überprüft werden. Amantadin ist in intravenöser Applikationsform zudem Mittel der Wahl bei akinetischen Krisen und kommt auch bei atypischen Parkinsonsyndromen zum Einsatz.

Cathechol-O-Methyltransferase (COMT)-Inhibitoren (Entacapon, Tolcapon und Opicapon) können bei Patienten unter L-DOPA-Therapie mit bestehenden motorischen Wirkungsfluktuationen als Ergänzung eingesetzt werden (Deane KHO, 2004). Durch Inhibition des Abbaus wird die Wirkung von L-DOPA prolongiert.

Das einzige sich noch in Anwendung befindende **Anticholinergikum** stellt Biperiden dar, welches insbesondere zur Besserung eines Tremors eingesetzt wird. Bei Demenzerkrankungen sind Anticholinergika kontraindiziert.

Probleme im Therapieverlauf

Beim Voranschreiten der Parkinsonerkrankung erschweren motorische Fluktuationen und L-DOPA-resistente Symptome zunehmend die Therapie. Bei Wirkungsfluktuationen können kontinuierliche Applikationsformen wie Rotigotinpflaster, die subkutane Apomorphinpumpentherapie oder die intrajejunale L-Dopa-Pumpe eingesetzt werden (Ostergaard L, 1995). Alle Verfahren wirken dopaminerg.

Besonders Gang- und Gleichgewichtsstörungen erweisen sich häufig als therapieresistent. Es wird versucht, die bestehenden Bewegungs- und Koordinationsfähigkeiten durch gezielte physiotherapeutische Übungen zu festigen und zu stärken. Alternativ kann bei limitiertem medikamentösem Therapieansprechen oder ausgeprägten Nebenwirkungen tiefe Hirnstimulation am Globus pallidus internus (GPi) und am Nucleus subthalamicus (STN) eingesetzt werden, um in Arealen mit abnorm gesteigerten Aktivitäten therapeutisch einzugreifen.

1.4 Tiefe Hirnstimulation (THS)

Die tiefe Hirnstimulation gilt als eine potente Behandlungsmethode bei Parkinsonpatienten im fortgeschrittenen Stadium mit Dopa-sensitiven Fluktuationen (schwere „OFF“-Phasen, ausgeprägte Akinese, medikamentös induzierte Dyskinesien), die durch medikamentöse Therapien nicht ausreichend behandelt werden können. Auch bei schwerem hochamplitudigem Parkinsontremor kommt die THS zum Einsatz. Stereotaktisch werden Stimulationselektroden in definierte lokomotorische Hirnareale implantiert (vgl. Kapitel 2.3.1, S.20). Durch hochfrequente elektrische Reizung kommt es zu einer reversiblen Blockung der Neurotransmitterausschüttung im erkrankten Gebiet, was eine Minderung der motorischen Symptome zur Folge hat (Perlmutter JS, 2006). Da es sich um eine elektrische Modulation handelt, kommt es zu keiner Gewebeerstörung. Entsprechend stellt der Eingriff kein Ausschlusskriterium bei weiteren zukünftigen Interventionen dar. Neben der Besserung der Beweglichkeit ist eine Steigerung der allgemeinen Lebensqualität möglich (Deuschl G, 2006) (Follett KA, 2010) (Williams A, 2010). Zum Erreichen einer signifikanten Verbesserung durch STN-Stimulation sollte eine L-DOPA-Response der motorischen Symptome von über 30% bestehen. Das Erfolgspotenzial der Therapie entspricht dabei dem besten „ON“-Zustand des Patienten. Eine Ausnahme stellt der Tremor dar, welcher auch bei nicht eindeutigen Levodopa-Test reduziert werden kann.

Bei der Behandlung von Parkinsonpatienten haben sich bereits folgende Stimulationsorte etabliert und bewährt:

Der **Nucleus subthalamicus (STN)**, ein zu den Basalganglien zählender Teil des Diencephalons bzw. Zwischenhirns, nimmt eine entscheidende hemmende Rolle in Bewegungskaskaden ein. Bei Parkinsonpatienten findet sich eine abnorm gesteigerte Aktivität in diesem Areal, was sich in einer Bewegungseinschränkung bzw.-verlangsamung äußert. Studien haben gezeigt, dass es unter tiefer Hirnstimulation am STN zu einer signifikanten Verbesserung der Beweglichkeit besonders im medikamentösen „OFF“-Zustand kam und eine deutliche Reduzierung der Parkinsonmedikation erfolgen konnte (The Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group, 2001) (Schuepbach WMM, 2013). Einen weiteren etablierten Stimulationsort stellt der **Globus pallidus pars internus (GPi)** dar. In Studien konnte bislang eine Besserung der motorischen Symptome (Reduzierung des UPDRS III-Scores um über 30%, vgl. Kapitel 2.5.1 S. 27) im „OFF“-Zustand festgestellt werden (The Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group, 2001). Neueren

Studien zufolge ist der therapeutische Erfolg bezüglich Wirkung und Nebenwirkung nach Stimulation des Globus pallidus denen des Nucleus subthalamicus ebenbürtig (Follett KA, 2010).

Die Stimulation des **Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM)** führt nahezu zur vollständigen Suppression eines Handtremors. Auf die anderen Kardinalsymptome wird jedoch kein Effekt erzielt. Diese Art der THS sollte klaren Tremordominanztypen ohne weitere motorische Defizite vorbehalten werden (Hariz MI, 2008) (Benabid AL, 1993).

Zusammenfassend lässt sich durch hochfrequente THS im Bereich des STN und des GPi eine Besserung der motorischen Symptome bezogen auf Tremor, Rigor und Bradykinese auslösen. Auf Gang- und Gleichgewichtsstörungen zeigte sich meist jedoch ein unzureichender Effekt.

1.4.1 Die pedunculopontinen Nuclei (PPN) als experimenteller Zielpunkt

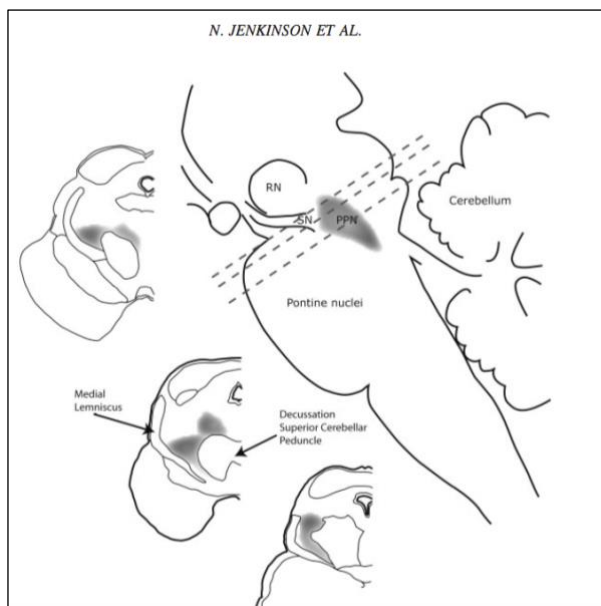


Abbildung 4: Anatomische Lage der PPN, Längsschnitt durch den Hirnstamm, (Jenkinson N, 2009)

In neuen Ansätzen wurde die Wirkung einer Stimulation im Bereich der pedunculopontinen Nuclei (PPN) als experimenteller Zielpunkt bei axialen motorischen Symptomen untersucht. Im folgenden Abschnitt sollen die PPN näher beschrieben und die diesbezügliche Studienlage beleuchtet werden.

Anatomische Struktur und funktionelle Verknüpfung

Die pedunculopontinen Nuclei stellen einen Teil der mesencephalen lokomotorischen Region

(MLR) dar. Sie werden in einen pars compacta (PPNc) und einen pars dissipata (PPNd) unterteilt.

Die PPN 2 (Mena-Segovia J, 2004) (Aravamuthan BR, 2007) (Muthusamy KA, 2007). Dem Kerngebiet wird eine wichtige Bedeutung bei der Lokomotion bzw. Initiation von Bewegungen sowie der Erzeugung eines adäquaten Muskeltonus und dem Erhalt der posturalen Stabilität zugewiesen (Ballanger B, 2009). Ein Großteil der Informationsweiterleitung beruht dabei auf cholinergen und non-dopaminergen Neurotransmittern, was die PPN besonders als therapeutischen Ansatz bei levodoparesistenten Symptomen interessant macht.

Zell-/Tierexperimentelle Ansätze sowie erste klinische Daten bei Parkinsonpatienten

In Tierstudien mit Ratten wurde von Breit et al. 2001 beschrieben, dass bei Neuronen in den PPN eine alpha-Entladungsfrequenz von ca. 10Hz besteht (Breit, 2001). Bei Ratten mit einer Läsion der Substantia nigra compacta (SNc) zeigte sich eine deutlich höhere Entladungsfrequenz (18Hz), sodass in diesem Fall von überaktiven Neuronen in den PPN auszugehen ist. Hingegen zeigte sich bei Ratten mit einer Läsion des STN und normaler SNc eine Reduktion der Entladungsfrequenz auf 7Hz mit zunehmender Anzahl an unregelmäßig feuernenden Neuronen. Bei kombinierter Läsion von STN und SNc kam es zu einer Normalisierung. Dies lässt auf eine vom STN wirkende Kontrollfunktion auf die PPN schließen.

In weiteren tierexperimentellen Studien wurde mithilfe eines Medikaments (MPTP, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) eine parkinsonoide Akinesie bei Affen ausgelöst. Unter niederfrequenter Stimulation (2,5 bis 10Hz) im Bereich der PPN konnte eine signifikante Besserung der motorischen Aktivität beobachtet werden (Jenkinson N, 2004), (Nandi D, 2008). Mazzone et al. konnten bei zwei Patienten mit Parkinsonsyndrom unter Stimulation mit 10Hz eine signifikante Besserung des Finger-Tappings intraoperativ beobachten. Unter höheren Frequenzen von 80Hz kam es zu einer Verschlechterung (Mazzone P, 2005).

Pahapill et al. stellten u.a. die Hypothese auf, dass bei Parkinsonpatienten dominierende inhibierende Einflüsse von den Basalganglien aus auf die PPN wirken und somit eine Hypokinese bzw. motorische Dysfunktion auslösen (Pahapill PA, 2000).

Aravamuthan et al. wiesen in elektrophysiologischen Untersuchungen bei Parkinsonpatienten diese überaktiven, inhibitorischen Einflüsse der Basalganglien auf die PPN nach. Sie stellten

anhand ihrer Ergebnisse die Theorie auf, dass zum einen durch die niederfrequente Stimulation eine Abschwächung bzw. Bahnung dieser hemmenden Einflüsse resultieren könnte und zum anderen wurden bei den Patienten dysfunktionale „spike timing relationships“ im Rahmen der neuronalen Weiterleitung beschrieben wurden. Es wurde angenommen, dass es durch die niederfrequente Stimulation zu einer Unterbrechung dieser pathologischen Beziehungen bzw. zu einer Synchronisierung der PPN-Signale kommen könnte, die in einem exzitatorischen Input bzw. bewegungsinitiierendem Signal resultiert (Aravamuthan, 2008).

1.5 Exkurs Gangstörungen

1.5.1 Gangstörungen im Allgemeinen

Studien zufolge leiden 10-15% der über 60-jährigen Bevölkerung an einer Gangstörung (Newman G, 1960). Nach Nutt und Marsden unterteilt man Gangstörungen anhand des Läsionsortes in drei Ebenen (Nutt JG, 1993)(vgl. Tab. 1). Entsprechend dieser Einteilung weist der Morbus Parkinson gleichzeitig Veränderungen mittlerer sowie höchster Ebene auf. Da es schnell zur Überschreitung der Einordnungsgrenzen kommt, gilt diese Definition als umstritten.

Tabelle 1: Klassifikation der Gangstörungen nach Nutt und Marsden (1993)

Gangstörungen unterer Ebene	Gangstörungen mittlerer Ebene	Gangstörungen höchster Ebene
Arthritischer Gang	Hemiparetische Gangstörung	Ängstliche Gangstörung
Myopathischer Gang	Paraparetische Gangstörung	Subkortikales Dysequilibrium
Sensorische Ataxie	Zerebelläre Gangstörung	Frontales Dysequilibrium
Vestibuläre Ataxie	Gangstörung bei Parkinson-Erkrankung	Frontale Gangstörung
Visuelle Ataxie	Choreatische Gangstörung	Isolierte Starthemmung
	Dystone Gangstörung	Psychogene Gangstörung

Snijders et al. führen 2007 eine Einteilung ein, die sich anhand von Symptomen und Umständen orientiert (Snijders AH, 2007)(vgl. Tab. 2).

Tabelle 2:Einteilung der Gangstörung nach Snijders et al. 2007

	Haupteigenschaften	Zugehörige Symptome und Zeichen	Test/ Hinweis
Antalgisches Gangbild	-Verkürzte Standphase auf betroffenem Bein - Hinken	- Schmerz - Geringeres Bewegungsausmaß	
Paretisches/ hypokinetisches Gangbild	- Asymmetrie - Ausfallsmuster (z.B. Steppergang, Fallenlassen des Fußes, Watschelgang)	- Parese - Atrophie - Schwäche - Reflexdifferenz - Sensibilitätsstörung	-Trendelenburgzeichen
Vestibuläres Gangbild	- Richtungsneigung zu einer Seite	- Vestibuläre Eigenschaften (z.B. Nystagmus, path. Tilting Test)	- Verstärkung bei geschlossenen Augen -positiver Unterberger Trettest
Sensorisch ataktisches Gangbild	- Abgehackter, breitbasiger Gang	- Gestörte Propriozeption - Kleinhirnzeichen	- Positiver Rombergtest
Zerebellares, ataktisches Gangbild	- Abgehackter, breitbasiger Gang	- Zerebellare Ataxie (z.B. Dysarthrie, Nystagmus, Dysmetrie)	- Negativer Rombergtest
Dyskinetisches Gangbild	-Zusätzliche beeinflussende Bewegungen	-z.B. Chorea, Dystonien, Myoklonien, Tics	-z.T. aufgabenspezifisch
Hypokinetisch-rigides Gangbild	-Langsame, kurze Schritte -verminderte Schritthöhe -Rigor - Freezing - Zögern	- Bradykinese - Ruhetremor	-Verstärkung bei zusätzlichen Aufgaben -Besserung durch externe Signale
Vorsichtiges Gangbild	- Langsame, breitbasig, kleine Schritte - Deutliche Besserung nach Hilfestellung	- Posturale Instabilität - Angst vorm Fallen	
Hochgradige Gangstörung	- Ernsthafte Gleichgewichtsstörung (keine Ausgleichsreflexe) - Inadäquate Synergien (falsche Fußsetzung/ Schwerpunktverlagerung) - Variable Fähigkeiten (Umgebungs- und emotionsbeeinflusst) - Freezing und Zögern	- Executive Dysfunktion - Depression - Häufiges Fallen	- Abnormale Interaktion mit der Umgebung

Für ein intaktes Gangbild ist neben den sensomotorischen Funktionen ein Zusammenspiel zwischen exekutivem Kontrollsystem und einer kognitiven sowie affektiven Dimension entscheidend (Snijders AH, 2007).

Allein auf motorischer Ebene muss für ein normales Gangbild eine Interaktion und Funktionstüchtigkeit in drei primären neurologischen Prozessen gewährleistet sein:

1. Lokomotion (inklusive der Bewegungsinitiation und-aufrechterhaltung),
2. Gleichgewicht und 3. Adaptation an die Umgebung.

Zudem sind funktionierende kognitive Fähigkeiten für die Umsetzung eines gesunden Gangbildes unabdingbar:

1. Planung und Auswahl einer optimalen Route, die Hindernisse und eine realistische Einschätzung der eigenen motorischen Fertigkeiten mit einbezieht.
2. Richtiges Maß an Risikobereitschaft und Behutsamkeit.

Auch die Stimmungslage der Patienten stellt einen wichtigen Einflussfaktor dar.

Im Krankheitsverlauf entwickeln Patienten mit Gangstörung mitunter eine zunehmende Angst vorm Fallen, die sich nochmals hemmend auf die eigene Unabhängigkeit im alltäglichen Leben auswirken und sogar zu Depressionen führen kann (Snijders AH, 2007) (Adkin AL, 2003) (Giladi N, 2005).

1.5.2 Gangstörungen bei Morbus Parkinson

Bei Parkinsonpatienten ist aufgrund der zunehmenden Bradykinese eine Veränderung des kompletten Gangbildes zu beobachten. Die typische Kombination aus schlurfendem, kleinschrittigem Gang mit vermindertem Armschwung und nach vorne geneigtem Körper wird mitunter schon als pathognomisch angesehen. Typischerweise bedarf es einer erhöhten Wendeschrittzahl bei Drehungen. Unter dem Begriff der „Festination“ wird eine Kombination von bradykinetischer Gangstörung und posturaler Instabilität zusammengefasst, die sich als Propulsionsbewegung beim Gang äußert. Die Patienten neigen dazu, in vornüber geneigter Haltung unkontrolliert zu beschleunigen, was eine hohe Sturzgefahr birgt. Zur Evaluation werden Provokationstests herangezogen (z.B. Zugtest). Auch das Aufstehen aus sitzender Position ohne Abstützen mit den Armen ist mitunter nicht mehr möglich.

Unter dem Begriff „Freezing“ (übersetzt „einfrieren“) versteht man eine Störung des Bewegungsrhythmus aus der Bewegung heraus mit Blockade. Typischerweise stellen banale Hindernisse wie Türschwellen oder Richtungswechsel den Auslöser dar. Zur Überbrückung der Starthemmung auf kognitiver Ebene können externe Schrittmacher in Form von

akustischen (Kommandogabe, Rhythmusklatschen), visuellen (aufgemalte Linien) oder auch taktilen Reizen Hilfe leisten. Diese Bewältigungsstrategie wird als „Cueing“ bezeichnet. Das „Freezing-im-OFF“ spricht auf Levodopagabe an, das „Freezing-im-ON“ ist jedoch nicht L-DOPA-responsiv und ggf. durch ein cholinerges Defizit bedingt.

Eine Starthesitation stellt eine verzögernde Hemmung der Bewegungsinitiierung aus der Ruhelage dar.

Im Rahmen dieser Studie soll eine Population von Patienten mit Parkinsonsyndrom und hohem Anteil an PSP-Patienten daraufhin untersucht werden, ob durch tiefe Hirnstimulation im Bereich der PPN bei bestehender optimal eingestellter Therapie ein additiver Effekt auf die bestehenden Gang- und Gleichgewichtsstörungen ausgelöst und durch welche Stimulationsfrequenz dabei ggf. die optimale Auswirkung erzielt werden kann.

2 Material und Methoden

2.1 Demographische Daten der Patienten

Die Studie wurde an der Klinik für Neurologie des Otto-von-Guericke-Universitätsklinikums in Magdeburg in Kooperation mit dem dort ansässigen DZNE (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen) durchgeführt. Das Studiendesign wurde von der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke Universität zustimmend begutachtet (Nr. 38/09, siehe im Anhang 10.3).

Mit Ausnahme eines Patienten (OP an der MH Hannover) erfolgte die initiale Implantation der Elektroden für die tiefe Hirnstimulation und der Therapiebeginn zwischen 2010 und 2012 am Magdeburger Universitätsklinikum in der Klinik für Neurologie und stereotaktische Neurochirurgie. Die Begleitung der Patienten wurde von den Mitarbeitern der Klinik für Neurologie übernommen.

Insgesamt wurden zehn Patienten zur Therapie eines Parkinsonsyndroms mit schwerer therapieresistenter Gang- und/ oder Gleichgewichtsstörung in die Studie eingeschlossen. Die durchschnittliche Krankheitsdauer umfasste zum Zeitpunkt der Operation 7,2 Jahre (vgl. Tabelle 3). Es handelte sich um sechs Frauen und vier Männer, die bei der Intervention ein Durchschnittsalter von 65 Jahren aufwiesen. Bei drei Patienten lag ein idiopathisches Parkinsonsyndrom vor (vgl. Tabelle 3 und 4). Den anderen sieben Patienten wurde die Diagnose eines atypischen Parkinsonsyndroms gestellt. Ein Patient erfüllte dabei die Kriterien der Multisystematrophie (MSA) nach Gilman et al (Gilman S, 2008). Die anderen sechs Patienten wiesen die diagnostischen Kriterien der progressiven supranukleären Paralyse (PSP) nach Litvan et al. mit dem Untertyp der PAGF (Pure Akinesia with Gait Freezing) auf (Litvan I, 1996). Die Patienten mit einem atypischen Parkinsonsyndrom sprachen in der Regel nur unzureichend auf Levodopa an (Levodoparesponsivität < 30%). Bei fünf Patienten mit signifikanter Levodoparesponse wurde eine Stimulation eines Zweitargets (STN bzw. GPi) durchgeführt. Bei sechs Studienteilnehmern konnte eine Mittelhirnatrophie festgestellt werden (vgl. Tabelle 3). Die Ausprägung der motorischen Symptome wurde anhand der Hoehn und Yahr Skala meist auf ein Stadium 2-2,5 bewertet (vgl. Kapitel 2.5.2, S. 31). Die vorliegenden Ganganalysen wurden während stationärer Aufenthalte an fünf verschiedenen Tagen zwischen 2012 und 2013 durchgeführt. Der Mindestabstand zwischen Operation und Erstganganalyse betrug drei Monate, um einen Setzeffekt (Verbesserung der Symptomatik durch die Operation ohne direkte Wirkung der Stimulation) durch die Elektrodenimplantation auszuschließen. Im Mittel wurden die Patienten nach 14,4 Monaten untersucht (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: Klinische und demographische Daten des Patientenkollektivs

Nr.	Alter	Sex	Diagnose	Hoehn & Yahr	KH-Dauer OP (Jahre)	Zeitspanne OP-FU (Monate)	dMH (mm)
1	67	M	2	3	8	17	/
2	66	W	1	2	5	24	14
3	50	W	1	1,5	14	24	19
4	56	M	2	3	8	27	16
5	71	M	2	2,5	6	18	14
6	65	M	1	2,5	6	10*	18
7	68	W	2	2,5	7	9*	13
8	67	W	2	3	7	7*	13
9	72	W	2	2,5	6	4*	13
10	68	W	2	2	5	4*	14
MW	65			2,375	7,2	14,4	14,88

Sex: M= männlich, W= weiblich

Diagnose: 1= idiopathisches PS (IPS), 2= atypisches PS (APS)

Hoehn & Yahr = Hoehn und Yahr Stadien zum Zeitpunkt der OP

dMH= mittlerer anterioposteriorer Durchmesser (Mittelhirnatrophie),

OP= Operation, FU= Untersuchung/Studie,

Zeitspanne OP-FU= Zeitspanne zwischen Operation und Follow-Up/Studie in Monaten

*= Ganganalyse < 12 Monate nach der OP durchgeführt

KH-Dauer = Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der OP

2.2 Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchungen

Je nach klinischem Bild wurde die medikamentöse Therapie vor Beginn der Tests optimiert bzw. an die aktuellen Bedürfnisse angepasst. Entsprechend befanden sich die Patienten während dieser Studie ausschließlich im medikamentösen „ON“-Zustand. Neun der Patienten erhielten eine kontinuierliche Levodopaminerge Therapie (vgl. Tabelle 4). Die ursprünglichen Therapieschemata der Patienten wurden vom Grundsatz her beibehalten, sodass die Kombination der einzelnen Parkinsonmedikamente verschieden war. Anhand des Levodopaäquivalents zeigte sich eine Range von 0 bis 2361,75 mg pro Tag. Ein Patient erhielt keine begleitende Medikation und zwei Patienten (#5, #7) wurde ergänzend Amantadin verabreicht. (Zur Berechnung der Levodopaäquivalenzdosis wurde das Protokoll der Universitätsklinik Magdeburg verwendet, Referenz: Goetz et al., Neurology 1999, Korcyn et al. Neurology 1999, Leitlinien DGN). Die Medikation wurde während der laufenden Studie konstant beibehalten.

Tabelle 4: Klinische Daten

Nr.	Diagnose	Symptome	L-Dopa Response in %	Med. Therapie/ L-Dopa Äquivalent
1	Atypisches PS, V. a. PSP	PUI, Tremor, Freezing	21	1445,5
2	Idiopathisches PS (hypokinetisch-rigide)	Asymm. PS, Gang- und GG-störung, tägl. Stürze, linksseitiger Ruhetremor, fronto-exekutive MCI	27	133
3	Idiopathisches PS (akinetisch-rigide)	Asymm. PS, Gangstörung, Fußdystonie	67	1032,5
4	Atypisches PS: MSA-P	Symm. PS, Gang- und GG-störung, häufige Stürze, Dysarthrophonie, Stridor, Harninkontinenz, Orthostatische Dysorder	48	2361,75
5	Atypisches PS: Wahrscheinliches PSP-PAGF	Symm. PS, Gang- und GG-störung, häufige Stürze, verm. horizontale Sakkaden, MCI mit Gedächtnisstörungen	0	299,5 +200mg Amantadin/d
6	Idiopathisches PS (Parkinson-Dystonie)	Asymm. PS, linksseitige Dystonie, Gang- und GG-störung, frontoexekutive MCI	40	399,5
7	Atypisches PS: Wahrscheinliches PSP-RS	Asymm. PS, Gang- und GG-störung, häufige Stürze, vertikale Blickparese	15	1198 +450mg Amantadin/d
8	Atypisches PS: Wahrscheinliches PSP-RS	Symm. PS, Gang- und GG-störung, häufige Stürze, vertikale Blickparese, verlangsamte horizontale Sakkaden, Dysphagie, fronto-exekutive MCI	15	532
9	Atypisches PS: Mögliches PSP-PAGF	Symm. PS, Gang- und GG-störung, Stürze, verlangsamte horizontale Sakkaden, mnestiche MCI	10	0
10	Atypisches PS, Wahrscheinlich PSP-P	Symm. PS, Ruhetremor rechter Fuß, Fußdystonie, Gang- und GG-störung, vertikale Blickparese, MCI mit Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und fronto-exekutiver Störung	31	576,25
	Mittelwert: (ohne Patient 9)			797,8 886,4

asymm. = asymmetrisch, symm. = symmetrisch

MCI = mild cognitive impairment, leichte kognitive Beeinträchtigung,

GG = Gleichgewicht, PUI = Posturale Instabilität

PS = Parkinsonsyndrom, PSP = Progressive supranukleäre Paralyse, PSP-PAGF = Pure Akinesia with Gait Freezing, PSP-P = Parkinsonoide Progressive supranukleäre Paralyse, PSP-RF = Progressive supranukleäre Paralyse, Typ Richardson, MSA-P = Multisystematrophie, Parkinsonstyp

2.3 Tiefe Hirnstimulation im Rahmen der Studie

2.3.1 Operation

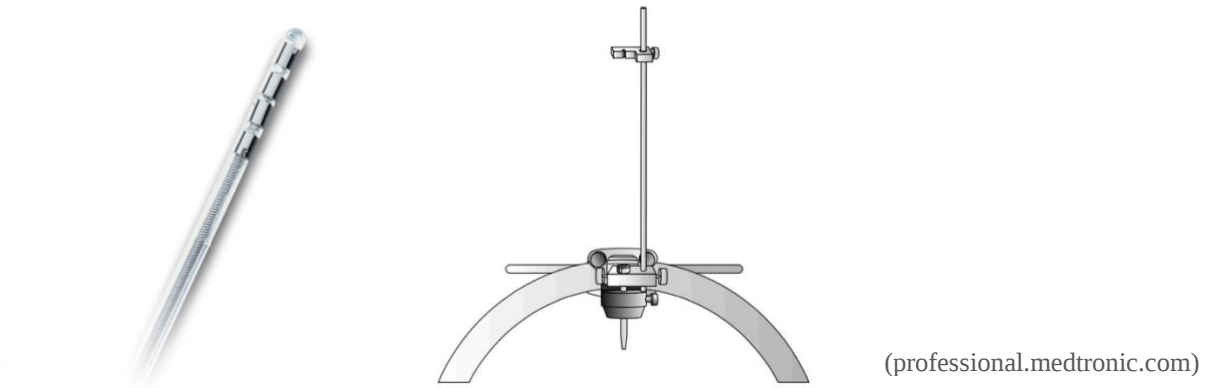


Abbildung 5: Links: DBS Lead Model 3389; Rechts: Zielring mit Elektrode

Die Implantation des Stimulationssystems erfolgte als stereotaktische, zweizeitige Operation (Voges J, 2002 Feb). In Rückenlage wurde um den Kopf des Patienten unter Propofolsedierung sowie Lokalanästhesie ein stereotaktischer Grundring angebracht, welcher den Kopf in unveränderter Position hält und gleichzeitig Informationen zur späteren Synchronisation mit den Schichtbildern liefern soll. Intraoperativ erfolgte die Aufnahme einer cCT, welche mit einem vorher entstandenen MRT-Planungsbildsatz inklusive protonengewichteter Bildsequenz korreliert wurde, um eine genaue Wegberechnung der Trajektorie durchführen zu können. Die Festlegung der jeweiligen Zielpunkte erfolgte anhand von Atlaskoordinaten (Schaltenbrand stereotactic brain atlas). Durch das Aufsuchen von Orientierungspunkten innerhalb des Zielareals auf gewichteten MRT-Bildern (beispielsweise die Kontur des STN) konnten die Koordinatenpunkte entsprechend den spezifischen neuroanatomischen Gegebenheiten angepasst und optimiert werden. Insbesondere bei Patienten mit Mittelhirnatrophie wurden die PPN-Koordinaten mit dem individuellen MRT-Datensatz angeglichen (Paxinos histological brainstem atlas: PPN-Region 31 bis 35mm oberhalb des Obex (GHX, 1995)). An T1-gewichteten Sequenzen wurden die PPN als Signal mittlerer Dichte zwischen grauer und weißer Substanz posterior der Kreuzung der superioren

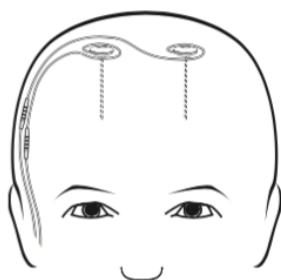


Abbildung 6: Darstellung der Elektrodenausleitung
(professional.medtronic.com)

zerebellären Pedunkel ausgemacht, welches seitlich durch den medialen Lemniskus und spinothalamischen Trakt begrenzt wurde (Zrinzo L, 2008).

Unter Lokalanästhesie erfolgte eine bogenförmige Hautinzision nahe der Kranznaht mit folgender stereotaktisch geführter Bohrlochtrepation. Nach Übertragung des Zielbügels auf den Patientengrundring wurde die Sonde an dem Zielpunkt positioniert. Die Identifikation der Zielpunkte erfolgte anhand Hirnelektrodenrecordings über spezifische gemessene neuronale Daten.

Nach Lageüberprüfung mittels Röntgenkontrolle konnte die endgültige Stimulationselektrode (STN, PPN: 0,5mm, DBS Lead Model 3389, von „Medtronic Inc.“ USA; GPI: 1,5mm, DBS Lead Model 3387, von „Medtronic Inc.“ USA) mit vier Elektrodenkontakten ins Zielareal eingebracht werden. Die Fixierung erfolgte über eine Haltenaht am Periost (vgl. Abb. 6). Entsprechend wurde die Implantation der anderen Elektroden durchgeführt (für jedes Target jeweils eine auf der rechten und linken Seite).

Anschließend wurden die Elektroden subkutan retroaurikulär ausgeleitet, wobei die STN-Elektroden beide rechts- und die PPN-Elektroden linksseitig nach außen geführt wurden. Zum Abschluss erfolgte eine erneute Röntgenkontrolle zur Dokumentation einer korrekten Elektrodenpositionierung.

Innerhalb von fünf bis neun Tagen wurde der Schrittmacher in einer zweiten Intervention subclaviculär implantiert und mit den Stimulationselektroden verbunden. Eine Anpassung der therapeutischen Stimulationseinstellungen erfolgte im Anschluss per Arztprogrammiergerät (N´Vision Clinical Programmer, Medtronic (professional.medtronic.com)).

2.3.2 Zielpunkte der THS

Neun der Patienten erhielten eine bilaterale Stimulation der PPN und bei einem Patienten wurde aufgrund von intraoperativen Komplikationen nur unilateral eine Elektrode implantiert (Patient Nr. 4, Implantation rechts, s. Tabelle 5). Da in Studien bereits aufgezeigt werden konnte, dass die PPN mit Projektions- und Assoziationsbahnen von beiden Seiten des Gehirns verknüpft ist, sollte dieser Umstand keinen Störfaktor darstellen (Pahapill PA, 2000).

Tabelle 5: Patientendetails zur THS

Nr.	Diagnose	L-Dopa Response in %	THS
1	Atypisches PS V. a. PSP	21	PPN bilat. VIM (off)
2	Idiopathisches PS (hypokinetisch-rigide)	27	PPN bilat. STN bilat.
3	Idiopathisches PS (akinetisch-rigide)	67	PPN bilat. STN bilat.
4	Atypisches PS MSA-P	48	PPN unilat. STN bilat.
5	Atypisches PS Wahrscheinliches PSP-PAGF	0	PPN bilat.
6	Idiopathisches PS (Parkinson-Dystonie)	40	PPN bilat. GPi bilat.
7	Atypisches PS Wahrscheinliches PSP-RS	15	PPN bilat.
8	Atypisches PS Wahrscheinliches PSP-RS	15	PPN bilat.
9	Atypisches PS Mögliches PSP-PAGF	10	PPN bilat.
10	Atypisches PS Wahrscheinlich PSP-P	31	PPN bilat. STN bilat.

Insgesamt wurde bei vier Studienteilnehmern (#2,#3,#4 und #10) bei signifikanter Levodoparesponse zusätzlich der Nucleus subthalamicus als Zielgebiet ausgewählt. Ein Patient (#6) erhielt eine tiefe Hirnstimulation im Bereich des Globus pallidus internus aufgrund einer Hemidystonie. Bei diesen Patienten wurde zunächst eine tiefe Hirnstimulation des STN bzw. des GPi durchgeführt und die Stimulationseinstellung individuell zur bestmöglichen Symptomkontrolle angepasst.

Ein Patient (#1) hatte initial bereits eine Stimulationselektrode im Bereich des VIM (Nucleus ventralis intermedius) des Thalamus an der MH Hannover erhalten. Während der Studie wurden diese Elektroden jedoch nicht weiter angesteuert und befanden sich somit im „OFF“-Modus.

2.3.3 Stimulationsparameter zum Zeitpunkt der Untersuchung

PPN:

Die Amplitude der Elektroden Spannung bei Stimulation im Bereich des PPN betrug maximal 3,5 Volt und wurde 0,1 Volt unter der Nebenwirkungsschwelle gehalten. Die Impulsbreite wurde stets bei 60µs konstant beibehalten (vgl. Tabelle 6).

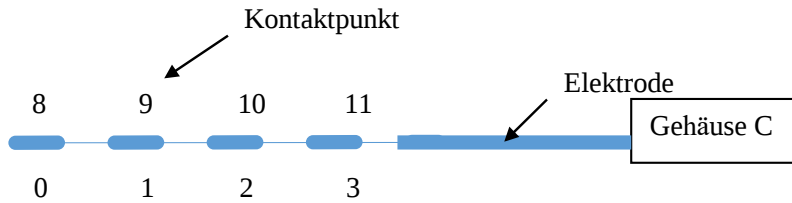


Abbildung 7: Schema einer Stimulationselektrode mit Kontaktpunkten

Die ventralen Kontakte befanden sich zur Stimulation der PPN im bipolaren Modus (0-1+). Der am weitesten ventral liegende Punkt wurde als Kathode definiert (vgl. Abb. 7).

Bei sechs von neun Patienten befanden sich die Kontaktpunkte der Elektrode an der Stelle „0-1+“, was dem üblichen Stimulationsfeld entspricht. Bei Patient #3 mussten die Kontakte aufgrund von auffälligen Impedanzen der linken PPN-Elektrode im Stimulationsfeld an der Position „2-C“ angebracht werden. Bei Patient #1 traten während der THS bei „0-1+“ persistierende Nebenwirkungen (Angstgefühl) auf, sodass hier eine Änderung des Stimulationsfeldes auf die Position „1-2+“ erfolgte.

Tabelle 6: Übersicht der PPN-Stimulationsparameter zum Zeitpunkt der Untersuchungen

Pat. Nr.	re_A	re_pw	re_kont	li_A	li_pw	li_kont
1	1,9	60	5-6+	2	60	1-2+
2	2	60	8-9+	2	60	0-1+
3	1,5	60	8-9+	1	60	2-C+
4	3	60	8-9+	-	-	-
5	2	60	8-9+	2	60	0-1+
6	1,5	60	8-C+	1,5	60	0-C+
7	3,5	60	8-9+	3,5	60	0-1+
8	2	60	8-9+	2	60	0-1+
9	1	60	9-10+	1	60	0-1+
10	2	60	8-9+	2	60	0-1+

Erläuterung: re= rechts, li= links; A=Amplitude, pw= pulse width, kont= Kontakte, C= Gehäuse des Impulsgebers

Co-Targets:

Die Amplitude von STN und GPi wurde zwischen 2,5 und 4 Volt eingestellt. Im Gegensatz zu den PPN betrug die Impulsweite z.T. 90µs (vgl. Tab. 7). Auch die Stimulationsfrequenz lag im Vergleich zu den PPN in der Regel in höheren Bereichen. Entsprechend Erfahrungswerten

aus vorherigen Studien kamen Frequenzen mit Maximalwerten von 150Hz zum Einsatz. Die Stimulationsparameter der Co-Targets (STN und GPi) unterlagen keiner Variation und wurden während der Untersuchungen konstant gehalten.

Tabelle 7: Übersicht der Co-Target- Stimulationsparameter

STN-Stimulation						
Pat. Nr.	re_A	re_pw	re_kont	li_A	li_pw	li_kont
2	2,5	60	9-10-C+	2,3	60	1-2-C+
3	3	90	6-C+	3,2	90	2-3-C+
4	3	60	9-10+	3	60	0-1+
10	2,5	60	10-11+	2,5	60	3-C+
GPi-Stimulation						
Pat. Nr.	re_A	re_pw	re_kont	li_A	li_pw	li_kont
6	4	90	8-9-C+	1,5	90	1-C+

Erläuterung: re=rechts, li=links; A=Amplitude, pw=pulse width, kont=Kontakte (C=Gehäuse des Impulsgebers)

2.4 Durchführung/ Zeitplan

2.4.1 Prozedere auf der Station

Die Patienten wurden zu einer individuellen Verlaufsuntersuchung alle drei Monate für ca. eine Woche stationär im Universitätsklinikum in Magdeburg aufgenommen. Nach der Optimierung der zusätzlichen Therapieverfahren (Medikation, begleitende THS im STN/GPi) durchliefen die Patienten während des Aufenthalts mit unterschiedlichen Einstellungen der PPN-THS täglich die gleiche Abfolge an Untersuchungen mit Beginn am Morgen zum Ausschluss einer zirkadianen Rhythmik. Im Zuge der doppelblinden Studie war weder dem Patienten noch dem beurteilenden Untersucher die aktuelle Frequenzeinstellung bekannt. In zufälliger Reihenfolge wurde der Schrittmacher dabei auf folgende Frequenzen eingestellt: 8Hz, 20Hz, 60Hz, 130Hz. An einem Tag erfolgte keine Stimulation („OFF“-Zustand). Jede Option kam im Rahmen der Untersuchungen einmalig zur Anwendung. Die Umstellung des Frequenzbereichs erfolgte dabei stets am Nachmittag des Vortages durch behandelnde Ärzte der Neurologischen Klinik, sodass bei den Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens 18 Stunden lang die neue Einstellung bestand.

2.4.2 Täglicher Ablauf

Tabelle 8: Täglicher Studienablauf

Tageszeit	Test	Spezielle Untersuchungen
Morgens	Ganganalyse mittels Vicon-System	Gangparameter: 15 Parameter erhoben Timed-up-and-go (Wegstrecke 2,5m) → Sitzen, Aufstehen, Gehen, Drehen, Sitzen (Für mehr Details s. Tabelle 13 bzw. Tabelle 14 im Anhang)
		Posturographie: 4 Parameter erhoben - Sway Path mit geöffneten Augen plus Standardabweichung - Sway Path mit geschlossenen Augen plus Standardabweichung → Einfaches Stehen für je 60 Sekunden mit offenen und geschlossenen Augen
		360 °-Drehungen: 3 Parameter erhoben Bestimmung der Schrittzahl pro Drehung → (3x in jede Richtung, Mittelwertbestimmung)
Nachmittags	Standardisierte motorische Tests	Timed-up-and-go: 1 Parameter erhoben → durchschnittliche Zeit für 3m Strecke
		UPDRS Teil III: 9 Parameter erhoben (Detaillierte Beschreibung: s. Tabelle 9)
		Tinetti-Test: 3 Parameter erhoben - Subcore Gleichgewicht - Subscore Gang - Gesamtpunktzahl
		Visuelle Analog Skala: 8 Parameter erhoben - Gang - Gleichgewicht - Sprechen - Aufstehen/ Starten Jeweils von Patient und Betreuer bewertet
Insgesamt		43 erhobene Parameter/ Untersuchungstag

2.5 Klinische Tests

Zur Quantifizierung von motorischen Symptomen haben sich im klinischen Alltag Skalen und Scores etabliert, die besonders zur Erfassung des Therapie- und Krankheitsverlaufs von großer Bedeutung sind.

2.5.1 UPDRS

Die **Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS)** findet im Rahmen der medizinischen Betreuung von Parkinsonpatienten international Anwendung und dient besonders zur Erfassung des Krankheitsausmaßes sowie begleitender einschränkender Umstände (Movement Disorder Society, 2003). Der standardisierte Fragebogen erfasst in vier Abschnitten (I-IV) die mentale bzw. kognitive Beeinträchtigung (I), die Einschränkung im alltäglichen Leben (II), das Ausmaß der motorischen Symptome (III) sowie die Komplikationen der medikamentösen Therapie (IV). Anhand des UPDRS kann sowohl eine Momentaufnahme der Patienten zum Staging als auch eine Verlaufsbeobachtung einheitlich dokumentiert werden.

Die Fragen werden an den Patienten und seine Betreuungsperson gerichtet und sind zum Teil als Selbstfragebogen (I, II und III) konzipiert. Die Gesamtsumme der Teile I-IV beträgt bei maximaler Symptomausprägung 199 Punkte.

Der UPDRS Teil III dient der Quantifizierung motorischer Symptome und kann im Rahmen der pharmakologischen Testung (Levodopa-Test) auch zur differentialdiagnostischen Abgrenzung zwischen idiopathischem und atypischem Parkinsonsyndrom herangezogen werden.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde der Fokus auf diesen motorischen Teil des UPDRS-Tests gelegt, welcher den Items 18 bis 31 entspricht (vgl. Tabelle 9). Jedes Item wird auf einer Skala von null bis vier gewichtet. Dabei bedeutet „0“ keine – und „4“ eine maximale Beeinträchtigung bzw. Ausprägung der Symptome (vgl. Tabelle 9). Eine hohe Punktzahl ist mit einer starken Symptomatik gleichzusetzen. Die Maximalpunktzahl dieses Abschnitts beträgt 108 Punkte. Die Beurteilung erfolgte anhand eines standardisierten Ablaufes und wurde videodokumentiert. Für die Studie wurden einzelne Items zu den Symptomkomplexen Hypokinese, Achsensymptome und Tremor zusammengefasst (s. Tabelle 10).

Tabelle 9: Aufgabenstellung und Punktevergabe des UPDRS Teil III (parkinson-web.de)

III. Motorik (UPDRS)	Anweisungen	Punktevergabe
18. Sprache	Im Rahmen bzw. während des Untersuchungsgesprächs beurteilt.	0 Normal 1 Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen 2 -Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert 3 Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen 4 Unverständlich
19. Gesichtsausdruck	Im Rahmen bzw. während des Untersuchungsgesprächs beurteilt.	0 Normal 1 Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein 2 Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes 3 Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet 4 Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander
20. Ruhetremor • Kinn • -Arme re/ li • -Beine re/ li	Im Rahmen bzw. während des Untersuchungsgesprächs beurteilt.	0 Fehlt 1 Leicht und selten vorhanden 2 Geringe Amplitude persistierend oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend 3 Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden 4 Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden
21. Aktions- und Ruhetremor Arme re / li	Patient wird aufgefordert eine Flasche zu halten bzw. zum Mund zu führen o.ä.	0 Fehlt 1 Leicht; bei Bewegung vorhanden 2 Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden 3 Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden 4 Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend

22. Rigor • Hals/ Nacken • Arme re / li • Beine re / li	Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden.	0 Fehlt 1 Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen 2 Leicht bis mäßig 3 Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht 4 Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen
23. Fingertippen re/ li	Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger.	0 Normal 1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude 2 Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden 3 Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen 4 Kann die Aufgabe kaum ausführen
24. Handbewegungen re/ li	Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert.	0 Normal 1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude 2 Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden 3 Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen 4 Kann die Aufgabe kaum ausführen
25. Wendebewegungen Hände re / li	Pronations-/Supinationsbewegung der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig.	0 Normal 1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude 2 Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden 3 Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen 4 Kann die Aufgabe kaum ausführen

26. Beinbeweglichkeit	Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen	0 Normal 1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude 2 Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden 3 Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen 4 Kann die Aufgabe kaum ausführen
27. Vom Stuhl aufstehen	Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Stuhl aufzustehen.	0 Normal 1 Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen 2 Stößt sich an den Armlehnen hoch 3 Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen 4 Kann ohne Hilfe nicht aufstehen
28. Haltung	Patient wird aufgefordert einige Meter durch den Raum zu laufen.	0 Normal aufrecht 1 Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein 2 Mäßig vorgebeugte Haltung, eindeutig abnorm; kann leicht zu einer Seite geneigt sein 3 Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein 4 Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung
29. Gangbild	Patient wird aufgefordert einige Meter durch den Raum zu laufen.	0 Normal 1 Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion 2 Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion 3 Starke Gehstörung, benötigt Hilfe 4 Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe

30. Haltungsstabilität	Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet. (Zugtest)	0 Normal 1 Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus 2 Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde 3 Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren 4 Kann nicht ohne Unterstützung stehen
31. Körperbradykinese/ Hypokinese	Im Rahmen des Untersuchungsgesprächs bzw. der vorigen Übungen beurteilt.	0 Keine 1 Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein; möglicherweise herabgesetzte Amplitude. 2 Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind, alternativ auch herabgesetzte Amplitude 3 Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude 4 Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude

Tabelle 10: Bewertungsschlüssel des UPDRS im Rahmen der Studie

Zusammengefasste Aspekte in der Auswertung	UPDRS-Item
Gesamtpunktzahl	18-31
Achsensymptome	18,19,27-30
Tremor	20,21
Rigor	22
Hypokinese	23,24,25,26,31
Aufstehen	27
Haltung	28
Gangbild	29
Haltungsstabilität/Zugtest	30

2.5.2 Hoehn und Yahr Skala

Um die Schwere der Erkrankung zu erfassen, wird die modifizierte HOEHN-YAHR-Skala verwendet, die eine grobe Stadiumeinteilung ermöglicht. Nicht-motorische Aspekte bleiben jedoch unbeachtet. Auch diese Skala kommt vor allem zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs zum Einsatz und lässt sich aus dem UPDRS Teil III ableiten.

Tabelle 11: Hoehn und Yahr Skala

Stadium	Klinik
0	Keine Anzeichen der Erkrankung
1	Einseitige Erkrankung
1,5	Einseitige Erkrankung und Beteiligung der Körperachse
2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung
2,5	Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest
3	Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung - es besteht eine leichte Haltungsinstabilität, der Patient ist aber körperlich noch unabhängig
4	Starke Behinderung der Patient kann aber noch ohne Hilfe laufen oder stehen
5	Der Patient ist ohne fremde Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig

Anmerkung Zugtest: Bei diesem Test prüft der Arzt die Standunsicherheit des Patienten in Anlehnung an das Item 30 (Haltungsstabilität) des UPDRS.

2.5.3 Tinetti-Test

Der Tinetti-Test ist ein Performance-Test, der u.a. eine Aussage über das Sturzrisiko eines Patienten treffen soll (Tinetti, 1986). Er dient der Beurteilung von Balance, Gangart und -sicherheit. Bei Gesamtpunktzahlen von unter 15 Punkten wird von einem deutlich erhöhten Sturzrisiko ausgegangen. Um eine aussagekräftige Beurteilung zu erhalten, sollte der Test regelmäßig von der gleichen, erfahrenen Person durchgeführt werden. Innerhalb unserer Studie wurden die Gesamtpunktzahl des Tests (Maximalpunktzahl 28) sowie die Punktzahl für die Subscores „Gang“ und „Gleichgewicht“ (Maximalpunktzahl 12 bzw. 16) dokumentiert.

2.5.4 Timed-up-and-go-Test (TUG)

Bei diesem Test sitzt der Patient zu Beginn der Untersuchung als Startpunkt auf einen Stuhl mit Armlehnen. Auf ein Kommando hin soll er selbstständig aufstehen, drei Meter bis zu einer vorher markierten Linie gehen, sich an dieser Stelle um 180° drehen und sich zurück zum Stuhl begeben, um sich als Endposition dort wieder zu setzen. Die für diese Übung benötigte Zeit in Sekunden wird von einem Untersucher gestoppt. Bei Zeiten über 10 Sekunden geht man von einer leichten Mobilitätsschwäche ohne funktionelle Auswirkungen aus. Bei einer Zeitspanne von über 30 Sekunden spricht man von schweren motorischen Einschränkungen (AG Geriatisches Assessment) (Podsiadlo D, 1991).

2.5.5 Visuelle Analog Skala

Die Visuelle Analog Skala (VAS) gilt nicht als klinischer Test, sondern wird zur subjektiven Symptombewertung genutzt (Freyd, 1923). Anhand einer Skala von eins bis zehn, wobei eins als „schlecht“ und zehn als „gut“ zu bewerten ist, wird von dem Patienten sowie dem Untersucher eine Einschätzung zur aktuellen Situation abgegeben (vgl. Abb. 8). Innerhalb unserer Studie ging es darum, die subjektive Einschätzung bezüglich der Beeinträchtigung von Sprache, Aufstehen und Starten, Gang und Gleichgewichtssinn widerzuspiegeln. Die Aussagen von Untersucher und Patient sollten dabei unabhängig voneinander getroffen werden.



Abbildung 8: Visuelle Analog Skala (VAS)

2.6 Automatisierte Ganganalyse

Mithilfe der objektiven Ganganalyse können zum einen Veränderungen im Gangbild quantitativ belegt werden und der Progress in einen zeitlichen Zusammenhang gesetzt werden (Ferrairin M, et al., 2005) und zum anderen minimale Veränderungen oder Eigenheiten überhaupt erfasst und diese Erkenntnisse für weitere Forschungen oder darauf abgestimmte physiotherapeutische Übungen und Bewegungstrainings genutzt werden.

2.6.1 Vicon-Analyse-System

Arbeitsweise des Vicon-Analyse-Systems

Für die Erfassung der Bewegungsdynamik der einzelnen Körpersegmente im Rahmen der computergestützten Ganganalyse wurde das 3D-Kinematiksystem "Vicon Motion Systems" (Vicon, Oxford, UK) verwendet.

Im Untersuchungsraum wurden zwölf Infrarotkameras zur dreidimensionalen Erfassung der Bewegungsabläufe fest installiert. Es handelt sich bei den Infrarotkameras um Aufnahmegeräte vom Typ T10 mit einer Aufnahmefrequenz von 200Hz sowie einer Auflösung von 1120x896 Pixel. Jede einzelne Kamera sendet dabei ein Infrarotsignal aus, welches von der Oberfläche eines Markers reflektiert wird und im Anschluss von der Kamera wieder detektiert werden kann.

Am Patienten wurden an 37 Körperstellen kugelförmige, reflektierende Marker mit Klebefolie angebracht, die im Anschluss über die zwölf Infrarotkameras detektiert werden konnten. Die Platzierung der einzelnen Marker orientiert sich an tastbaren Knochenpunkten bzw. Körperachsen, um eine reproduzierbare Lage der Marker zu ermöglichen (vgl. Abb. 9; für eine detaillierte Aufschlüsselung der Marker s. Tab. 14 im Anhang).

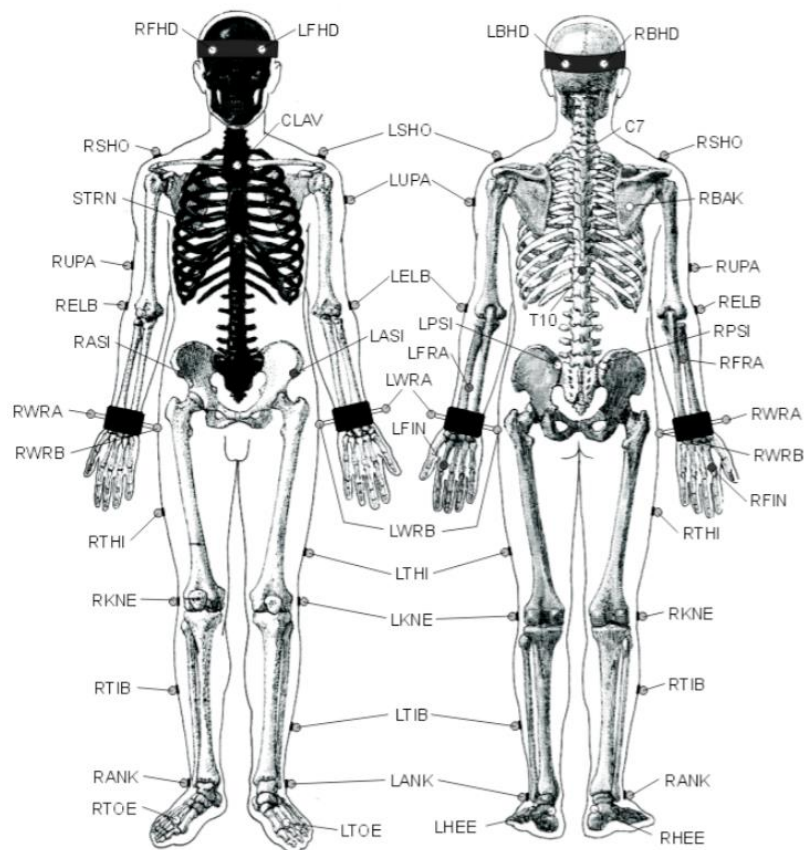


Abbildung 9: Schema der Markerplatzierungen (idmil.org)

Jeder Marker muss stets mit mindestens zwei Kameras in Kontakt stehen, damit seine konkreten Koordinaten ermittelt werden können. Für die Kopf- und Handgelenksmarkierungen kamen 9mm große, auf elastische Bänder befestigte Marker zur Anwendung. Für die restlichen am Körper befestigten Marker wurden 14mm große Reflektionskugeln verwendet.

Die weiterführende 3D-Analyse der Markerkoordinaten wurde anhand der Vicon-Polygon-Software durchgeführt. Die Ermittlung der Position der einzelnen Marker erfolgte mithilfe des "Plug-In-Gait" Marker-Placement-Sets der Software.

Zur genauen Aufnahme und Berechnung der Gangparameter wurde im Vicon Nexus Ganganalysesystem stets ein Marker an jedem Fuß als Referenzpunkt definiert. Dazu wurde z.B. der Marker des linken Knöchels oder auch Zehs verwendet (LANK; LTOE). Anhand der genauen Koordinaten dieses Markers und durch Berücksichtigung der durch die Bewegung resultierenden Positionsveränderungen bezogen auf die Zeit konnten die Gangparameter exakt bestimmt werden. Zur Berechnung wurden von der Software vier den Gangzyklus definierende Punkte im 3D-System benutzt, die wie folgt festgelegt wurden (vgl. Abb. 10):

- IP1: Position des ipsilateralen Markers beim ersten ipsilateralen Fußkontakt.
- IP2: Position des ipsilateralen Markers beim zweiten ipsilateralen Fußkontakt.
- CP: Position des kontralateralen Markers beim kontralateralen Fußkontakt
- CPP: CP auf den Vektor zwischen IP1 und IP2 projiziert (oranger Punkt)

Für die Berechnung der Gangparameter wurden dann folgende Definitionen verwendet (Polygon, 2016):

Stride length: Abstand zwischen IP1 zu IP2

Step length: Abstand zwischen CPP zu IP2

Step width: Abstand zwischen CP und CPP

Walking speed: Quotient aus Stride length und

Stride time

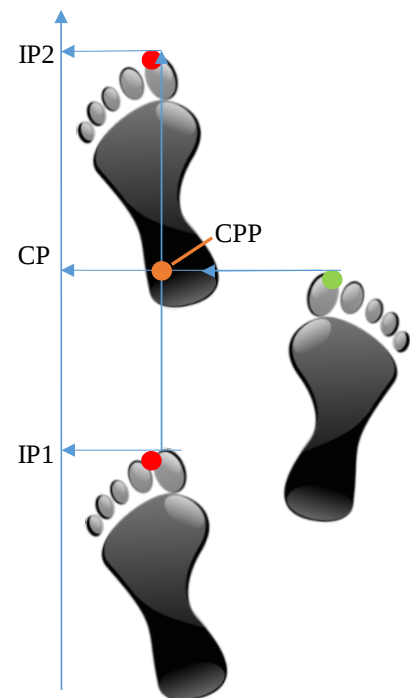


Abbildung 10: Schema zur Berechnung der Schrittparameter

Zu Beginn jeder Untersuchung wurde das System genormt, die Kameras und Sendeeinheiten auf Fehlermeldungen und Funktionstüchtigkeit überprüft und ein Nullpunkt des in der Software dargestellten Koordinatensystems festgelegt. In den Aufnahmerraum wurde dazu ein rechtwinkliges, in drei Ebenen verlaufendes Kreuz an einem festgelegten Ort auf den Boden gelegt, damit ein exakter Nullpunkt als Orientierung für das spätere Koordinatensystem gesetzt werden konnte. Anhand der jeweiligen Zeitspanne zwischen dem Aussenden des Signals und dem erneuten Empfangen konnte das Programm eine Zuordnung zu bestimmten Koordinaten der jeweiligen Markierung im Raum durchführen. Die einzelnen Marker wurden im Anschluss von dem Programm in einem fiktiven Koordinatensystem auf dem Computer dargestellt. Um einheitliche Daten zu kreieren, wurde stets derselbe Raum mit identischem Nullpunkt und festem Start- und Endpunkt für die vom Patienten durchzuführenden Übungen genutzt.

Im Anschluss an die Untersuchung konnten die Rohdaten weiterbearbeitet werden. Durch manuelle Zuordnung der einzelnen Marker („Labeln“) zu den entsprechenden Knochenpunkten, wie beispielsweise dem Knochenpunkt der rechten Ferse, konnte zunächst ein grobes Körperschema des Patienten auf dem Bildschirm dargestellt werden (s. Abb. 11).

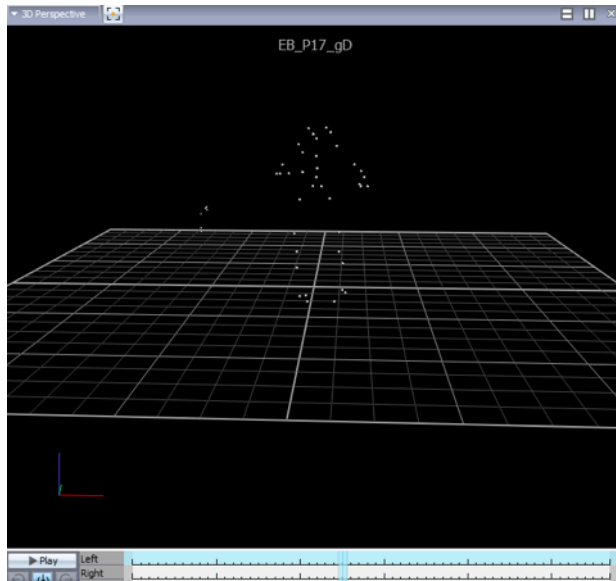


Abbildung 11: Darstellung der Knochenpunktmarker im Viconsystem

Der mit Markern versehene Patient vollführte standardisierte Bewegungen, die von dem System erfasst und aufgenommen wurden. Auf dem Bildschirm konnte jede Aufnahme als ein dreidimensionales, aus Knochenpunkten aufgebautes und sich den Übungen entsprechend bewegendes Körperschema wiedergegeben werden. Zu jedem einzelnen markierten Punkt konnte das System x-, y- und z-Achsenkoordinaten ermitteln und daraus Informationen in Bezug auf Geschwindigkeit, Dynamik oder Winkelveränderungen berechnen. Je nach Befehl konnte durch die Software weiterführend zu jedem Marker jegliche dynamische und statische Veränderung exakt beurteilt, berechnet und analysiert werden. Im nächsten Schritt konnten die grauen Markerdarstellungen (vgl. Abb. 11) durch ein Filterprogramm in Zusammenhang miteinander gebracht werden, sodass ein zusammenhängendes Körperschema entstand (s. Abb. 12).

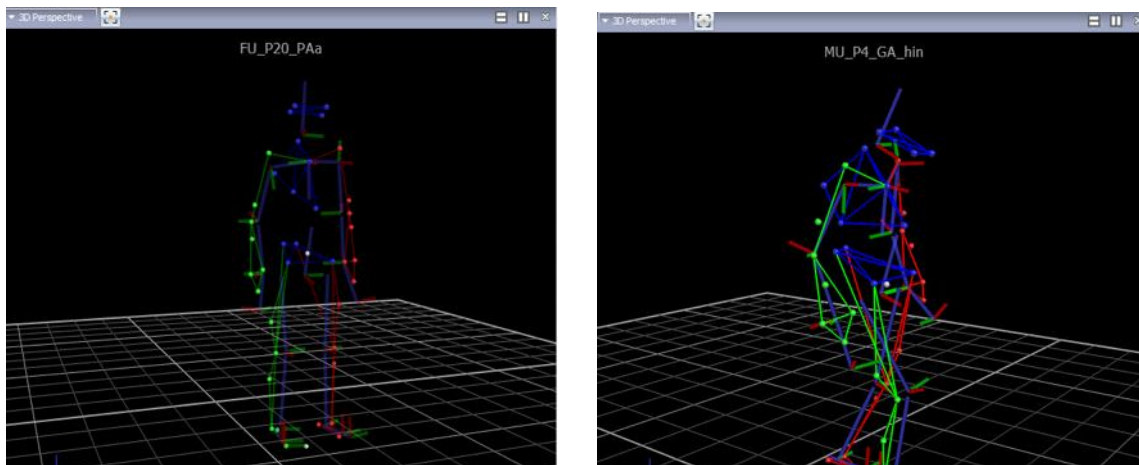


Abbildung 12: Links: Einzelne Knochenpunkte mit entsprechend zugeordneten Markern. Rechts: Erstelltes Körperschema nach weiterer Bearbeitung

In der Abbildung 13 wurde ein Patient in Seitenansicht im Laufprozess abgebildet. Auf der sich darunter befindenden Zeitskala wurden die einzelnen Schritte markiert. Für den rechten sowie den linken Fuß konnte dann definiert werden, wo genau jeweils der Fußkontakt vom Boden beendet wird („↑“) bzw. ein erneutes Aufsetzen des Fußes stattgefunden hat („♦“). Eine grobe Zuordnung lässt sich bereits beim Abspielen der Videosequenz in Seitensicht des Patienten durchführen.

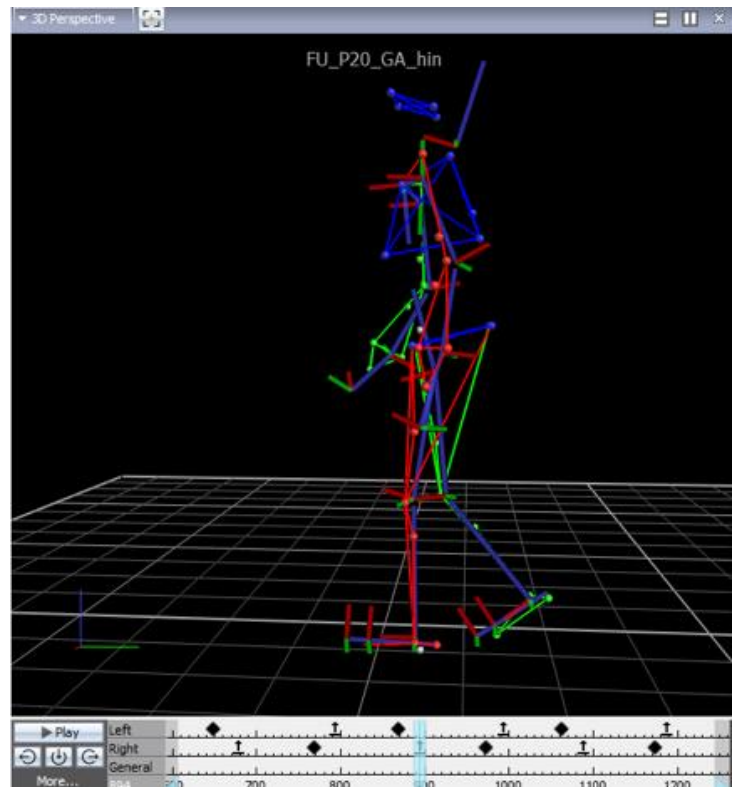


Abbildung 13: Analyseverfahrensschritte für die Gangparameter, Patient in Seitenansicht mit erster grober Schrittzuordnung

Zur exakten Bestimmung dieses Zeitpunktes wurde die Beschleunigung eines Markers auf der z-Achse als Graph dargestellt. Auf dem Bild Nr. 14 wurde beispielsweise der rechte Zeh ausgewählt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme wird der rechte Fuß (grün) im nächsten Moment erneut vom Boden abgehoben werden. Dies spiegelt sich in einem Anstieg der Beschleunigung des Markers wider. Beim Aufsetzen des Fußes wäre hingegen eine negative Beschleunigung im Sinne eines Abbremsvorgangs sichtbar.

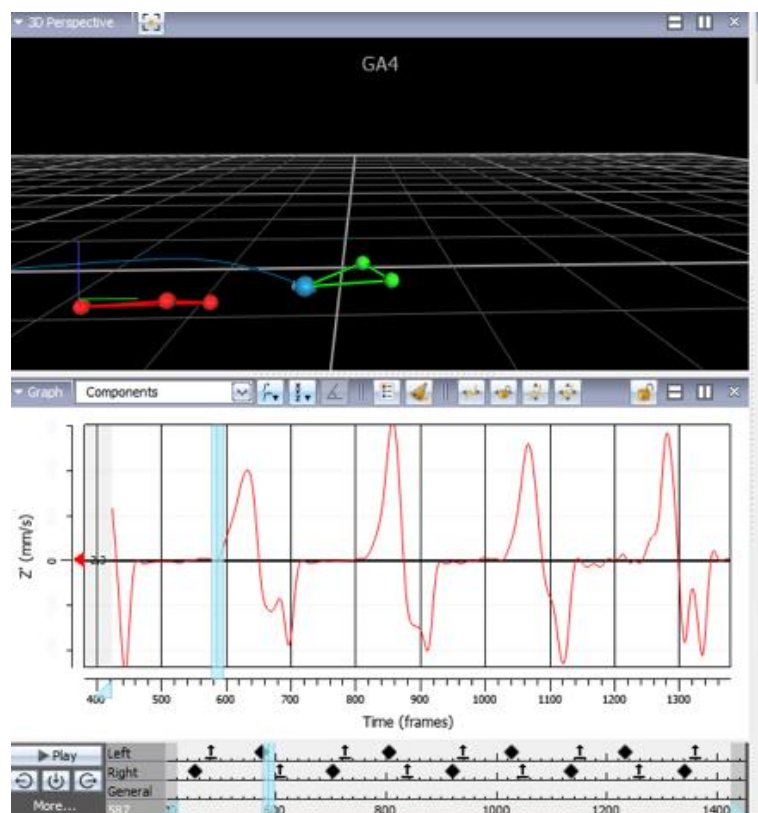


Abbildung 14: Graphendarstellung der Beschleunigung des „Zeh-Markers“ in der z-Achse

2.6.2 Parameter der Ganganalyse

In der Ganganalyse bezeichnet man als „Gang“ das abwechselnde Voreinandersetzen der Füße. Unter normalen Umständen wiederholt sich dieser Prozess als gleichbleibender und einheitlich aussehender Zyklus. Diese rhythmische Abfolge wird in der Wissenschaft auch als „Gait cycle“ bezeichnet. Ein „Schritt“ oder „step“ stellt dabei den Vorgang dar, einen Fuß vor den anderen zu platzieren. Unter dem Begriff „Stride“ versteht man die Kombination aus Vorwärtsbewegen von ipsi- und kontralateralem Fuß in direkter Folge. Als Startpunkt wird in der Regel der erste erneute Kontakt des Fußes mit dem Boden angesehen („foot contact“), wobei dies meistens durch Aufsetzen der Hacke geschieht (vgl. Abb. 15).



Abbildung 15: Schema eines "step" von der Seite aus gesehen, blauer Balken = z.B. rechter Fuß in der Seitansicht, Pfeilspitze = Zehen

Im Rahmen von Studien werden Gangparameter verwendet, die sich zur objektiven Erfassung und Analyse des Gangbildes bereits bewährt haben (Polygon, 2016). Da das Gangbild unter anderem von Alter und Geschlecht, jedoch auch individuell, situativ und kulturell beeinflusst wird, ist es schwierig, konkrete Normwerte festzulegen. Es existieren zumindest altersbezogene Richtwerte. Im Rahmen der Studie erfolgte ein intraindividueller Vergleich.

Tabelle 12: Erläuterung der Gangparameter

Parameter	Erklärung	Path.	Einheit
Cadence	Bezeichnung für die Geschwindigkeit der Gangzyklen.	↓	steps/min
Double Support	Zeitspanne zwischen Beginn des ipsilateralen „foot contact“ und Zeitpunkt, zu dem der kontralaterale Fuß abgehoben wird („foot off“) plus Zeitspanne von Beginn des kontralateralen „foot contact“ bis zum ipsilateralen „foot off“.	↓	s
Foot off	Zeitspanne im Verhältnis gesehen, in der der ipsilaterale Fuß vom Boden abgehoben ist.	↓	%
Limp Index	Übersetzt: „Hink-Index“; Hierbei wird die Zeit, in der sich der ipsilaterale Fuß auf dem Boden befindet, durch die Zeit geteilt, in der sich der kontralaterale Fuß auf dem Boden befindet (während des ipsilateralen Gangzyklus).	↑	keine
Opposite Foot Contact	Entspricht dem Anteil des Zyklus, in dem der kontralaterale Fuß Kontakt mit dem Boden hat.	↑	%
Opposite Foot off	Entspricht dem Anteil des Zyklus, in dem sich der kontralaterale Fuß in der Luft befindet.	↓	%
Single Support	Zeitspanne zwischen Abheben des Fußes und erneutem Kontakt mit dem Boden. („foot off“ bis „foot contact“).	↑/	s
Step Length	Der Abstand, der zwischen einer bestimmten Stelle am Fuß und seiner korrespondierenden Stelle am anderen Fuß nach vollzogenem Schritt liegt.	↓	m
Step Time	Die Zeitspanne zwischen Abheben des Fußes und erneutem „foot contact“ auf der kontralateralen Seite.	↑	s
Stride Length	Der Abstand, der zwischen einer bestimmten Stelle am Fuß und seiner korrespondierenden Stelle am anderen Fuß nach aufeinanderfolgendem Vorwärtsbewegen der Füße liegt. Oft wird als Startmarkierung zur Messung der „foot contact“ verwendet. Er entspricht der Summe aus rechter und linker „Step length“.	↓	m

Stride Time	Bezeichnung für die Zeitspanne zwischen Abheben des Fußes und erneutem „foot contact“ auf der ipsilateralen Seite.	↓	s
Walking Speed	Quotient aus „Stride length“ und „Stride Time“.	↓	m/s
Varianz der StrL bzw. StrT	Eine verstärkte Variabilität zwischen einzelnen Gangzyklen spricht für eine Ungleichheit bzw. Unsicherheit im Gangbild und ist als pathologisch anzusehen.	↑	keine

„↑“ = erhöhter Wert spricht für eine Pathologie

„↓“ = geringerer Wert spricht für eine Pathologie

Ermittlung der Gangparameter

Zur Ermittlung der o.g. Gangparameter wurde während der computergestützten Ganganalyse der Timed-up-and-go-Test genutzt (s. Kapitel 2.5.4, S. 32). Die Wegstrecke belief sich während unserer Untersuchungen aufgrund von räumlichen Begrenzungen auf 2,5m.

2.6.3 Posturographie

Zur Beurteilung der posturalen Stabilität wurden die Patienten aufgefordert für 60 Sekunden auf einem vorher im Raum markierten Punkt mit offenen Augen so ruhig wie möglich stehen zu bleiben. Die Aufnahme wurde anschließend mit geschlossenen Augen wiederholt. In der Auswertung wurde unter Einbeziehung aller Markerinformationen der Körperschwerpunkt („Center of mass“) berechnet und auf den Boden projiziert („Center of mass, Floor“; s. Abb. 16). Standunsicherheiten stellten sich als Schwankungen bzw. Positionsveränderungen dieses Punktes dar. Die vom Körperschwerpunkt zurückgelegte Strecke wird als „sway path“ bezeichnet. An jedem Untersuchungstag wurde der „sway path“ mit offenen sowie geschlossenen Augen bestimmt und die diesbezügliche Standardabweichung ermittelt.

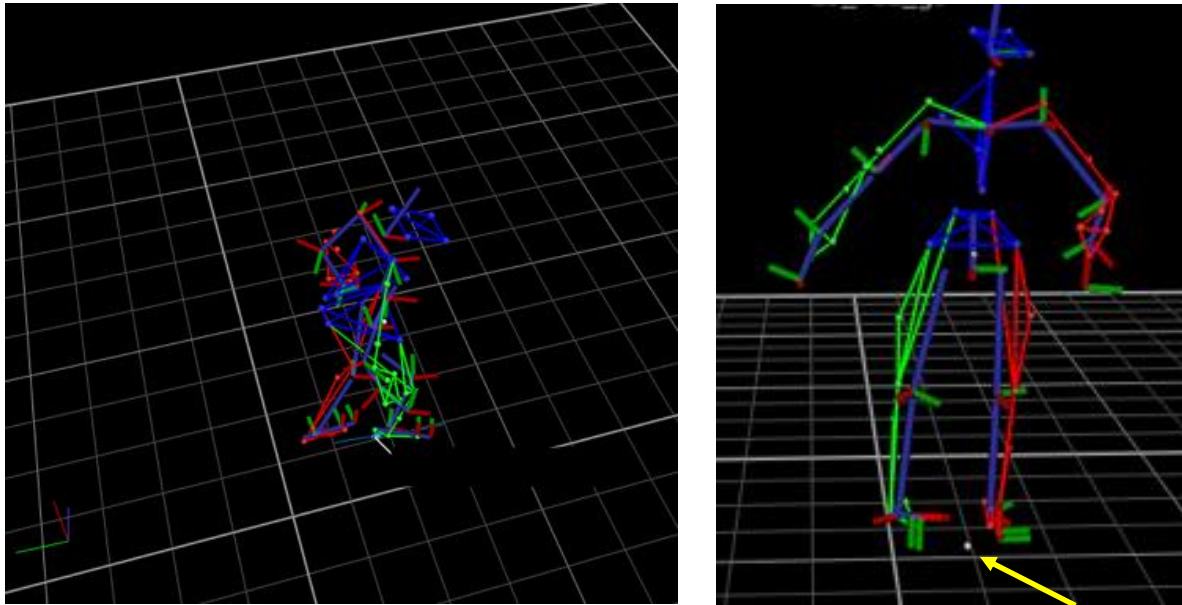


Abbildung 16: Auf den Boden projizierter Körperschwerpunkt (Center of Mass, floor)

2.6.4 Drehungen

Im alltäglichen Leben stellen Richtungswechsel beim Laufen bzw. Drehungen für Parkinsonpatienten eine zunehmende Herausforderung dar. Die Patienten wurden aufgefordert, sich so gut wie möglich auf einem auf dem Boden markierten Punkt dreimal um die eigene Achse zu drehen. Aufgrund der Richtungswechsel tritt bei Parkinsonpatienten bei dieser Übung vermehrt ein „Freezing“ auf. Es wurden jeweils drei Aufnahmen mit Drehungen im und gegen den Uhrzeigersinn aufgezeichnet, da bei den Patienten oftmals eine klare Seitenbetonung besteht. Zur Auswertung wurde jeweils die für eine 360°-Drehung benötigte Schrittzahl ermittelt und anschließend der Mittelwert aller Drehungen berechnet. Zusätzlich wurde die Manövrierfähigkeit der Patienten beurteilt.

2.7 Statistik

T-Test für paarige Differenzen

In der statistischen Auswertung der einzelnen Parameter wurde das Hauptaugenmerk auf den t-Test für Stichproben mit paarigen Werten gelegt. Dieser Test prüft anhand der Mittelwerte von zwei Grundgesamtheiten, ob ein signifikanter Unterschied besteht. Als Signifikanz wurde ein p-Wert von $\alpha < 0,05$ angenommen. Als Trend wurde ein p-Wert von $\alpha < 0,1$ gewertet. Die Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm „SPSS“ der Firma „IBM“ durchgeführt.

Zunächst verglichen wir für jeden erhobenen Parameter die gemessenen Werte unter PPN-Stimulation mit 8Hz/ 20Hz/ 60Hz /130Hz mit dem zugehörigen Wert im „OFF“-Zustand. Anschließend wurden für die motorischen Parameter alle möglichen Frequenz-Kombinationen untereinander verglichen. Signifikante Paare wurden in den Graphiken im Ergebnisteil mit „*“ markiert.

In einem weiteren Ansatz wurden ausschließlich Patienten mit Diagnose eines PSP in die Berechnungen mit einbezogen. Folglich konnten sechs der zehn Patienten in diese Betrachtung eingeschlossen werden (Patienten #1,#5,#7,#8,#9 und #10; vgl. Tab. 4). Dabei wurden die Messwerte unter Stimulation mit den korrespondierenden Ergebnissen im „OFF“-Zustand verglichen.

3 Ergebnisse

Anmerkung: Eine komplette Aufgliederung der Kürzel der erhobenen Parameter befindet sich im Anhang unter dem Abschnitt 10.1.

3.1 Klinische Tests

3.1.1 UPDRS Teil III

Es wurden verschiedene THS Frequenzen (8Hz/20Hz/60Hz/130Hz) im Bereich der PPN gegenüber ausgeschalteter Stimulation („OFF-Zustand“) verglichen. In der Gesamtstudiengruppe zeigte die Auswertung der Gesamtsumme des UPDRS Teil III bei keiner Frequenzeinstellung eine signifikante Änderung im Vergleich zum „OFF“-Zustand (vgl. Abb. 17).

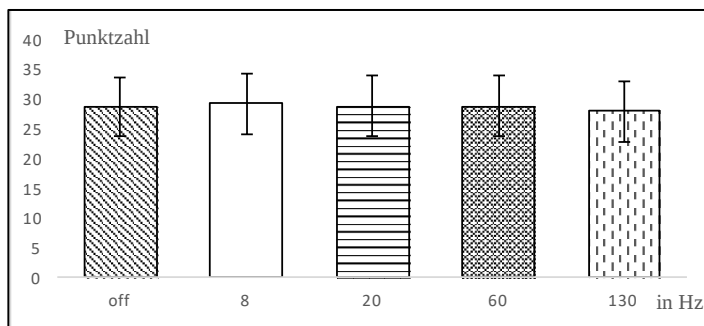


Abbildung 17: UPDRS Teil III-Gesamtscores, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)

In der Analyse der Subscores des UPDRS Teil III zeigte sich beim Item Tremor eine signifikante Verschlechterung unter 60Hz-Stimulation im Vergleich zum „OFF“-Zustand ($p=0,037$, s. Abb. 18).

Beim Vergleich der verschiedenen THS Frequenzen untereinander zeigte sich die Hypokinese bei 130Hz im Vergleich zu 20Hz signifikant geringer ausgeprägt ($p=0,022$, vgl. Abb. 18).

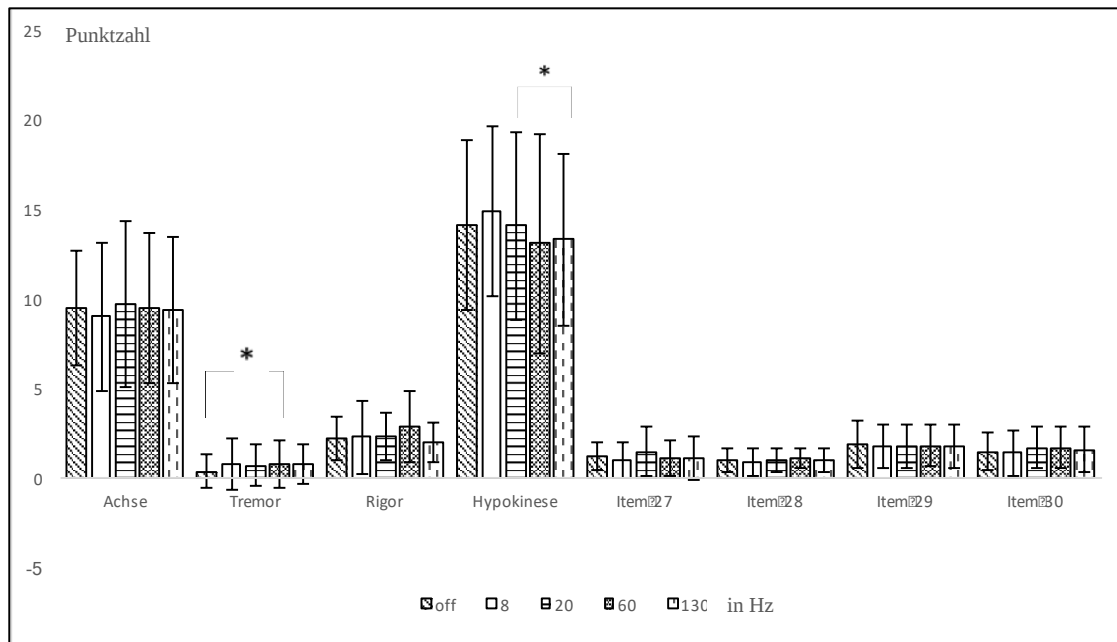


Abbildung 18: UPDRS-Items, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)

Weiterführend wurde eine Subanalyse der PSP-Patienten durchgeführt.

Es konnte eine signifikante Veränderung unter PPN-Stimulation mit 8Hz im Gegensatz zum PPN-„OFF“ beim Achsen-Score anhand einer niedrigeren Punktzahl aufgezeigt werden ($p=0,034$; s. Abb. 19).

Bei der Gegenüberstellung der Subscores des UPDRS Teil III zeigte sich beim „Hypokinese“-Item unter PPN-Stimulation mit 130Hz im Vergleich zum Stimulations-„OFF“ eine signifikante Reduktion ($p=0,048$) sowie ein Trend zur Besserung bei 20Hz ($p=0,080$) und 60Hz ($p=0,087$).

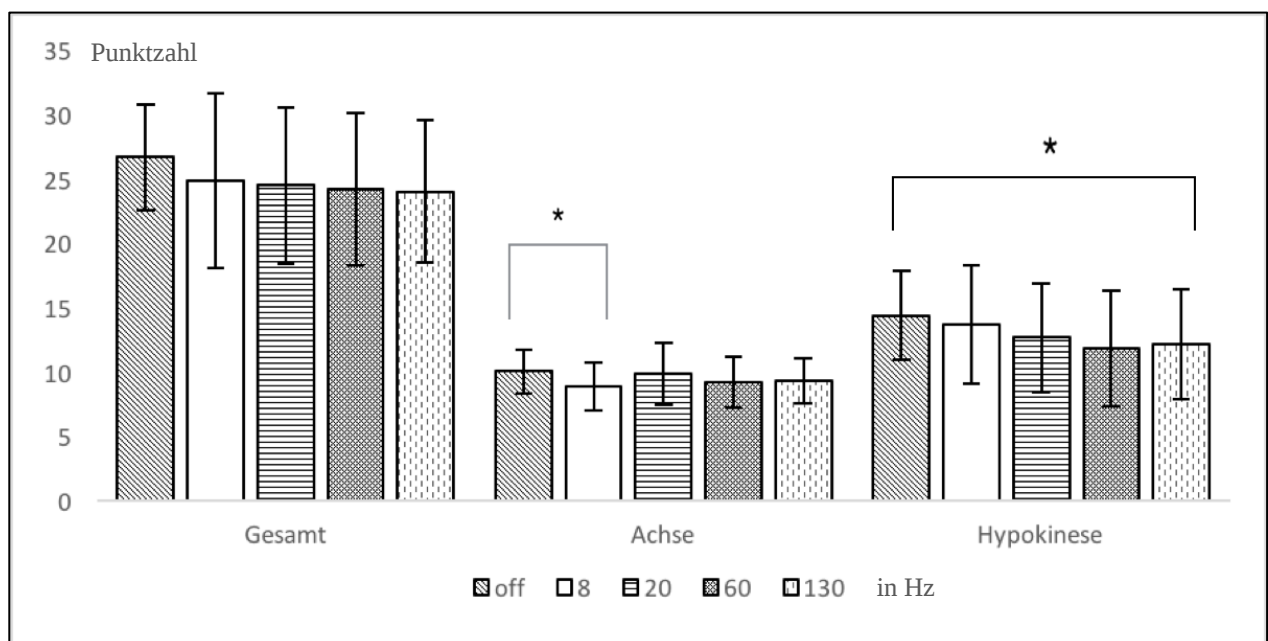


Abbildung 19: UPDRS-Items, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Untergruppe der PSP-Patienten)

3.1.2 Tinetti-Test

In der Gesamtstudiengruppe zeigte die Auswertung der Gesamtsumme des Tinetti-Tests bei keiner Frequenzeinstellung eine signifikante Änderung im Vergleich zum Stimulations-„OFF“ (vgl. Abb. 20). Im „Gang“-Subscore konnte ein positiver Trend unter Stimulation mit 8Hz gesehen werden ($p=0,051$, Abb. 20).

Beim Vergleich der verschiedenen THS Frequenzen untereinander wurden keine signifikanten Paare festgestellt.

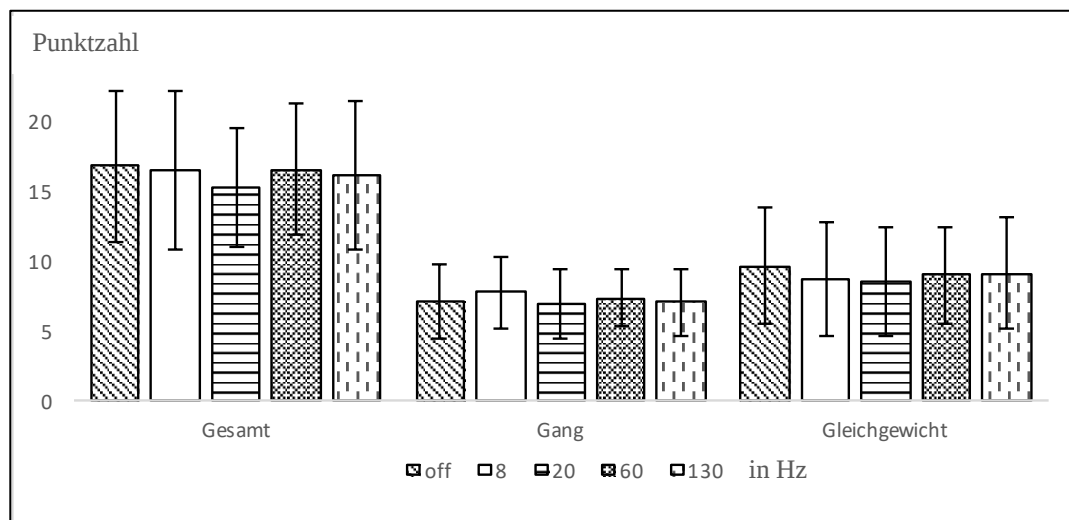


Abbildung 20: Tinetti-Test, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)

Die Subanalyse der PSP-Patienten ergab keine signifikanten Veränderungen unter verschiedenen Stimulationsfrequenzen.

3.1.3 Timed-up-and-go-Test

Im Timed-up-and-go-Test zeichnete sich in der Gesamtgruppe weder beim Vergleich der Frequenzeinstellungen zum „OFF“-Zustand noch im Vergleich der Parameter untereinander eine signifikante Veränderung ab (s. Abb. 21).

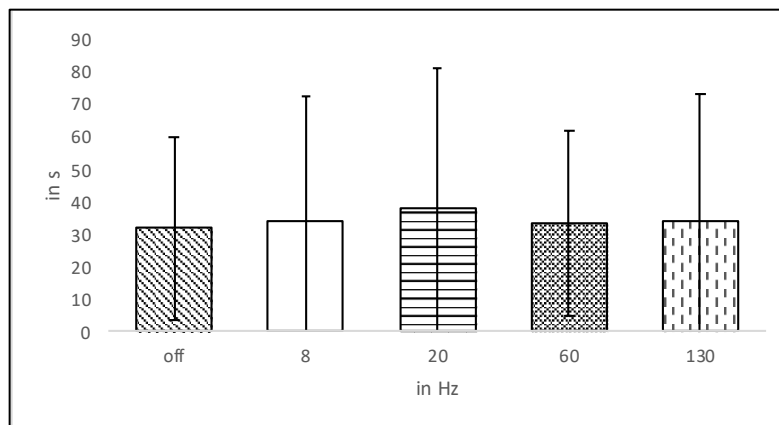


Abbildung 21: Timed-up-and-go-Test, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)

Die Subanalyse der PSP-Patienten zeigte im Timed-up-and-go-Test ebenso keine Veränderung unter verschiedenen Stimulationsfrequenzen.

3.1.4 Subjektive Einschätzung der Symptomatik mit der Visuellen Analog Skala

Zur Auswertung der subjektiven Einschätzung wurden zunächst die Werte unter PPN-Stimulation aus Sicht der Patienten mit dem „OFF“-Modus verglichen. In der Gesamtstudiengruppe beurteilten die Patienten anhand der Visuellen Analog Skala das Aufstehen und Starten signifikant schlechter unter PPN-Stimulation mit 20Hz ($p=0,030$; Graphik s. Abb. 22).

Weder im Vergleich der einzelnen Frequenzeinstellungen untereinander noch in der Untergruppe der PSP-Patienten zeigten sich weitere Signifikanzen.

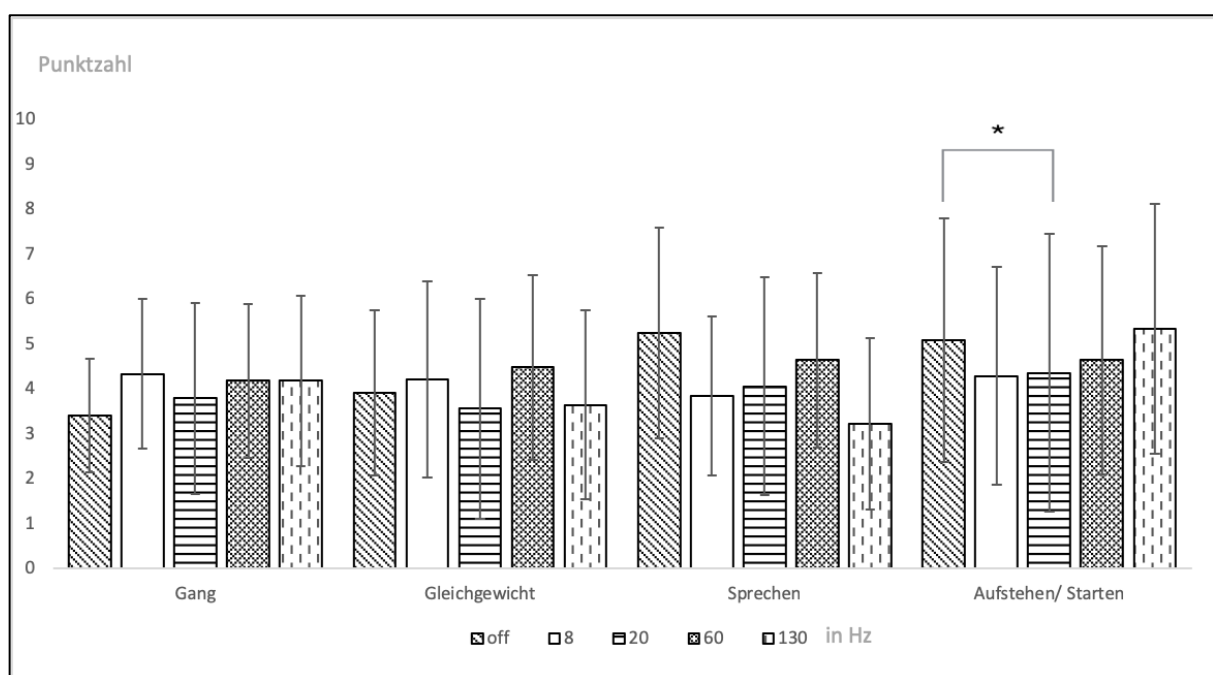


Abbildung 22: VAS vom Patienten beurteilt, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)

In der Auswertung der subjektiven Einschätzung durch einen Betreuer zeigte sich unter Stimulation mit verschiedenen Frequenzen im Vergleich zum „OFF“-Zustand keine signifikante Änderung.

Im Paarvergleich konnte dargestellt werden, dass die Betreuer den Gleichgewichtssinn bei PPN-Stimulation mit 20Hz signifikant besser als unter Stimulation mit 8Hz ($p=0,041$) und 130Hz ($p=0,024$) einschätzten (vgl. Abb. 23).

In der Untergruppe der PSP-Patienten konnten keine Signifikanzen aufgezeigt werden.

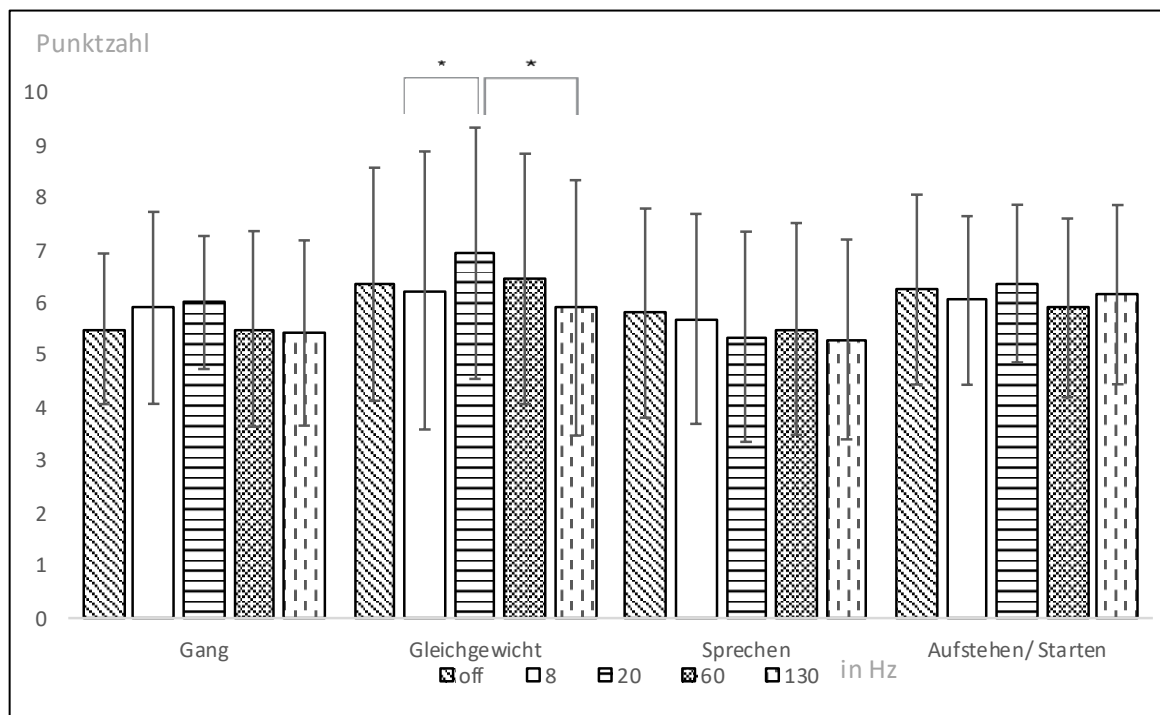


Abbildung 23: VAS durch den Betreuer beurteilt, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)

3.2 Quantitative Analyse von Gangparametern mit dem Vicon-Analyse-System

3.2.1 Gangparameter

Die Auswertung der Gangparameter mithilfe des Vicon-Systems ergab in der Gesamtstudiengruppe unter PPN-THS eine signifikant kürzere Zeit pro Schritt („step time“=ST) bei PPN-Stimulation mit 20Hz ($p=0,04$; Abb. 24) im Vergleich zum „OFF“-Zustand. Eine kürzere Schrittzeit ist als positive Entwicklung zu werten. Bei der Beurteilung des Limp-Index (=Hink-Index) zeigte sich ein Trend zur Verschlechterung unter PPN-Stimulation mit 20Hz im Vergleich zum „OFF“-Zustand ($p=0,063$; „LI“).

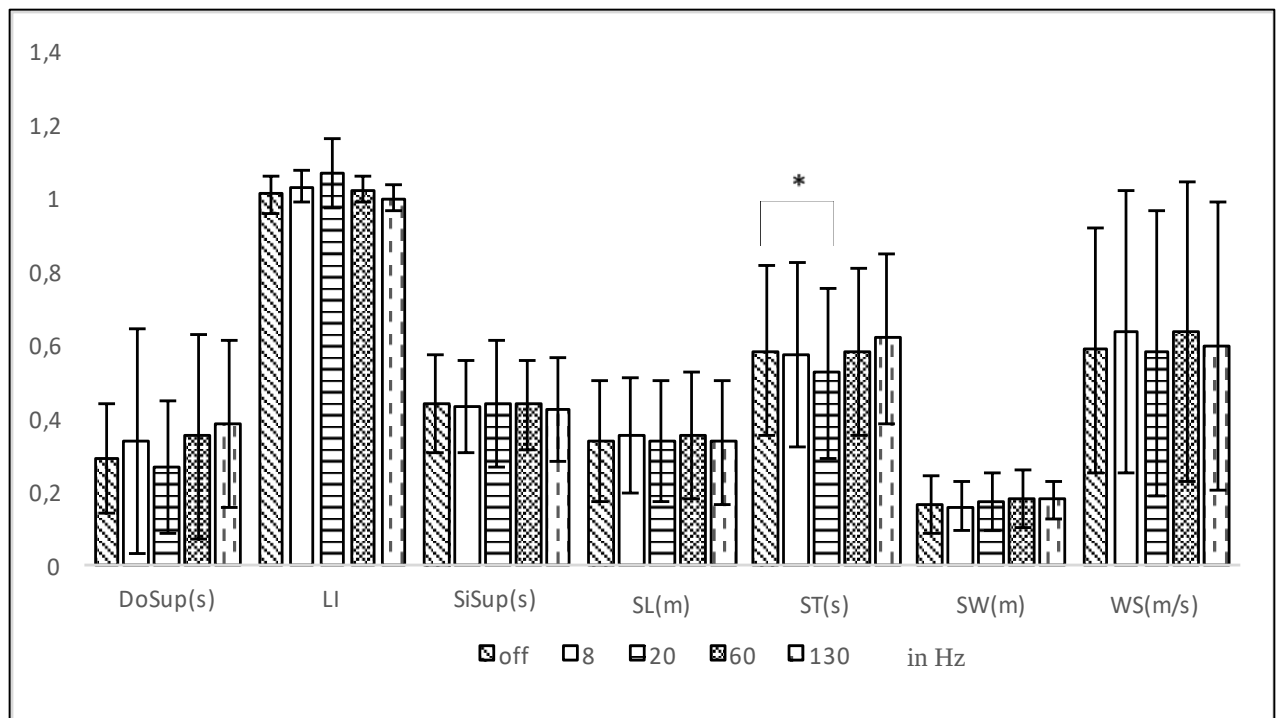


Abbildung 24: Gangparameter Teil 1, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)

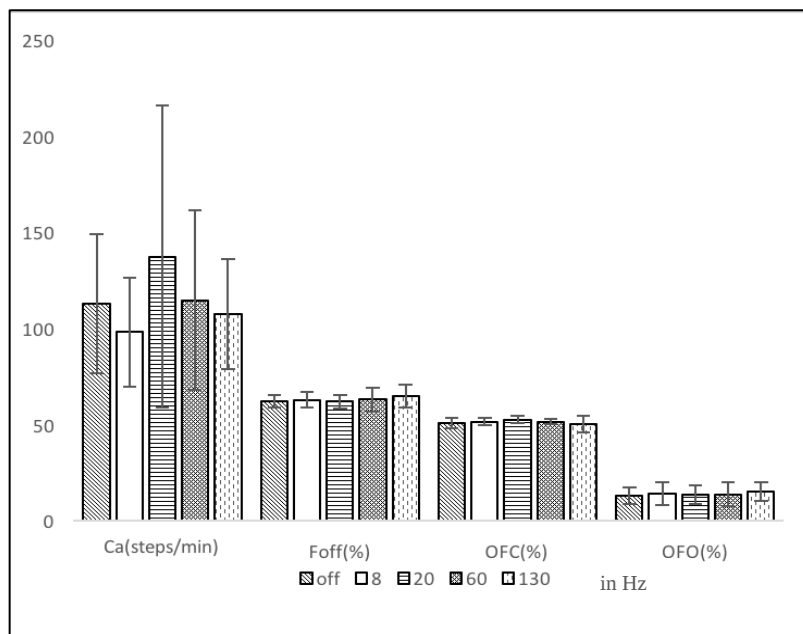


Abbildung 25: Gangparameter Teil 2, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)

Der Vergleich der verschiedenen Frequenzeinstellungen untereinander wies im Paarvergleich bei der Schrittweite (sw=step width) auf einen Trend zwischen 8Hz und 60Hz zugunsten der 60Hz Frequenz hin ($p=0,053$; Abb. 24).

Die Varianz der Doppelschrittlänge („stride length“) war signifikant geringer ausgeprägt unter PPN-THS mit 60Hz im Vergleich zu 130Hz ($p=0,014$, Vgl. Abb.26; stride length variability, „StrLV“).

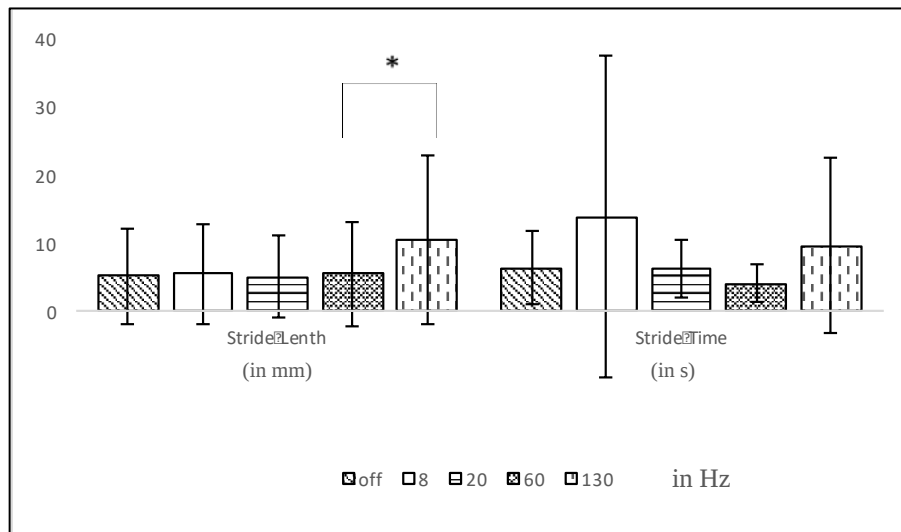


Abbildung 26: Varianz der Doppelschrittlänge und -zeit, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (StrLV, StrTV; Gesamtstudiengruppe)

Bei den Patienten mit der Diagnose einer PSP zeigte sich unter PPN-THS mit 8Hz im Gegensatz zum PPN-„OFF“ eine signifikante Erhöhung der Schrittlänge (step length=SL, s. Abb. 27; $p=0,004$) sowie der Doppelschrittlänge (stride length=StrL, s. Abb. 27; $p=0,026$). Auch die Schrittgeschwindigkeit zeigte sich gebessert unter einer Stimulation mit 8Hz (walking speed =WS, s. Abb. 27, $p=0,030$). Zusätzlich zeigte sich ein Trend zu erhöhter Schrittlänge unter PPN-THS mit 20Hz im Vergleich zum „OFF“-Zustand ($p=0,053$).

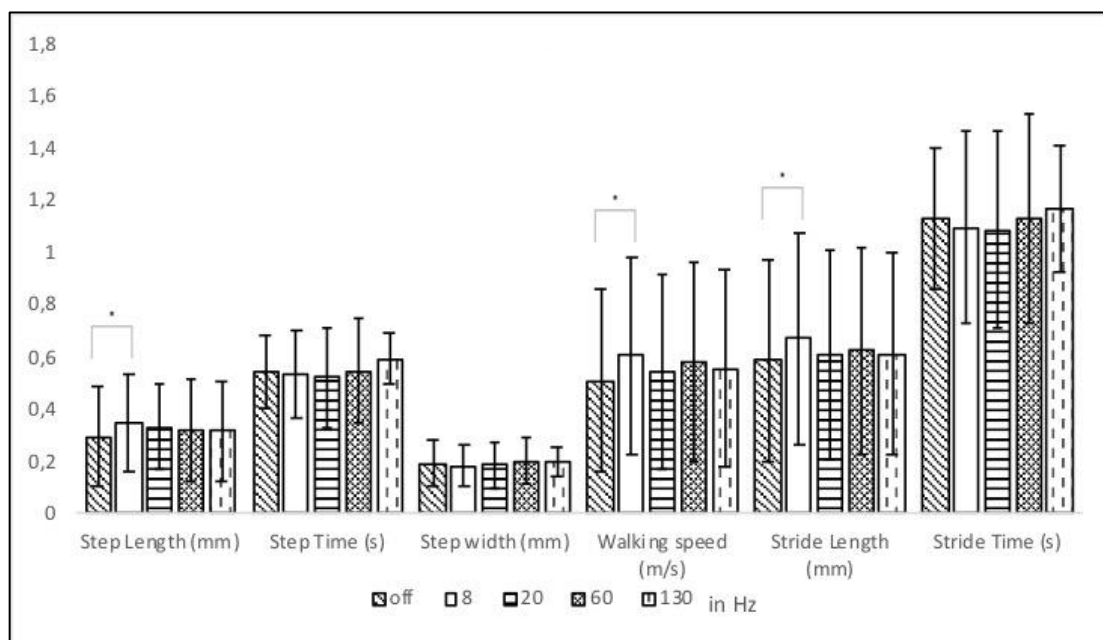


Abbildung 27: Gangparameter, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Untergruppe der PSP-Patienten)

3.2.2 Posturale Stabilität

Die posturale Stabilität (entspricht dem Begriff „Gleichgewicht“ oder „Balance“) wurde anhand des „sway path“ objektiviert.

In der Gesamtstudiengruppe zeigte sich im Vergleich zum „OFF“-Zustand keine signifikante Veränderung unter PPN-Stimulation.

Im einzelnen Vergleich der Frequenzen untereinander zeigten sich zwei signifikante Paare. Mit geöffneten Augen wurde ein signifikant geringerer „sway path“ und somit eine bessere posturale Stabilität bei 8Hz im Vergleich zu 20Hz gemessen ($p=0,024$; Abb. 28). Auch die in dieser Konstellation abgeleitete Standardabweichung zeigte sich signifikant gemindert ($p=0,032$; Abb. 29).

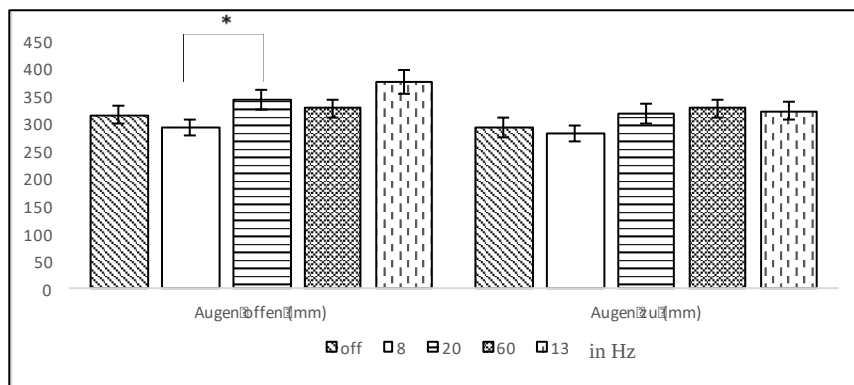


Abbildung 28: "sway path", Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)

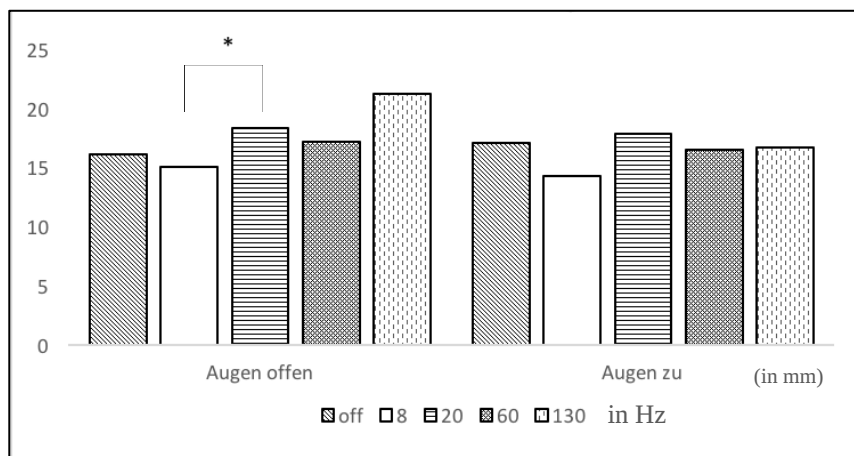


Abbildung 29: Mittelwerte der Standardabweichung des "sway path" (Gesamtstudiengruppe)

In der Subanalyse der PSP-Patienten zeigten sich keine signifikanten Änderungen.

3.2.3 Drehungen

Der Vergleich verschiedener Frequenzen der PPN-THS gegenüber ausgeschalteter Stimulation („OFF“-Zustand) ergab in der Gesamtstudiengruppe bei Auswertung der

Drehungen bei keiner Frequenzeinstellung eine signifikante Änderung im Vergleich zum „OFF“-Zustand.

Bei der Analyse der Unterschiede zwischen den einzelnen Frequenzeinstellungen zeigte sich, dass unter Einbeziehung aller Drehungen eines Untersuchungstages (sowohl links- als auch rechtsherum) in der Gesamtstudiengruppe tendenziell weniger Schritte pro Drehung bei 60Hz im Vergleich zur Stimulation mit 8Hz benötigt wurden ($p=0,059$; s. Abb. 30).

In der Subanalyse der PSP-Patienten zeigten sich keine signifikanten Änderungen.

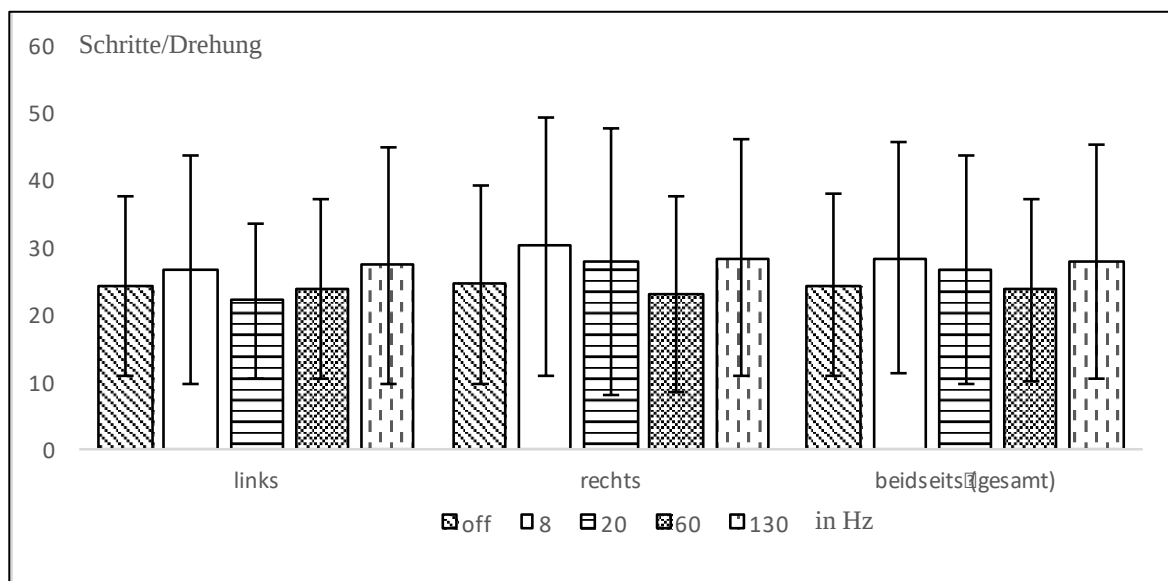


Abbildung 30: Drehungen, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Gesamtstudiengruppe)

3.3 Ergänzende Auswertungen

3.3.1 Frequenzen bei Entlassung

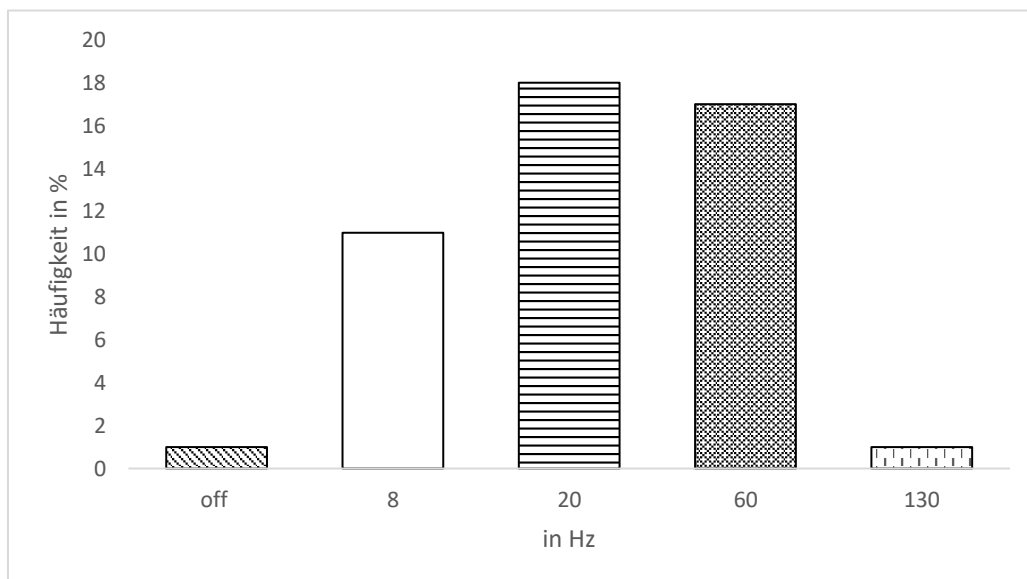


Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung der Entlassungsfrequenzen bei Follow-ups (Gesamtstudiengruppe)

Neben den primären Untersuchungstagen dieser Studie wurden klinische Folgeuntersuchungen der Patienten in vierteljährigen Abständen in der Klinik durchgeführt, bei denen neben der allgemeinen Therapie eine Anpassung der Stimulationsparameter der PPN-THS erfolgte. Dabei wurde den Patienten am Entlassungstag stets die als am wirksamste empfundene Frequenz zur ambulanten Therapie eingestellt. Insgesamt wurden 18 Mal 20Hz bei Entlassung eingestellt (=37,5%), 17 Mal 60Hz (=35,4%) und 11 Mal 8Hz (=23%). Im Gegensatz dazu wurde jeweils nur einmalig (=2%) der „OFF“-Zustand und 130Hz als fortzuführende ambulante Einstellung gewählt. Zusammenfassend lässt sich daraus eine deutliche subjektive Tendenz zu niedrigen bis mittleren Frequenzen (8Hz, 20Hz, 60Hz) hin erkennen (vgl. Abb. 31).

4 Diskussion

4.1 Vergleich mit anderen Studienergebnissen

Den PPN wird eine lokomotorische und bewegungsinitiierende Wirkung zugeschrieben. Sie üben eine Schaltfunktion zwischen den Basalganglien bzw. der thalamo-kortikalen Schleife und der spinalen Signalweiterleitung aus (Mena-Segovia J, 2004) (Aravamuthan BR, 2007).

4.1.1 Gesamtkollektiv

In bestehenden klinischen Studien zur PPN-THS bei Patienten mit idiopathischen Parkinsonsyndromen zeigte sich bislang ein heterogenes Bild mit von leichten bis deutlich ausgeprägten motorischen Verbesserungen unter Stimulation.

Pereira et al. beschrieben intraoperativ unter PPN-Stimulation mit 20Hz bei zwei Parkinsonpatienten eine Reduktion des Rigors und der Bradykinese (Pereira EA, 2008). Stefani et al. führten 2007 eine bilaterale Stimulation der PPN sowie gleichzeitig des STN bei sechs Patienten mit IPS durch. Im Rahmen einer offenen Studie beschrieben sie eine unmittelbare Besserung der UPDRS-Scores unter PPN-Stimulation mit 25Hz im medikamentösen „OFF“-Zustand um 45% bzw. um 32% nach drei bzw. sechs Monaten postoperativ bezogen auf Gang und posturale Stabilität. Im medikamentösen „ON“-Zustand beliefen sich die Veränderungen unter alleiniger PPN-Stimulation auf eine Minderung des UPDRS-III-Gesamt-Scores um insgesamt 44%. Unter kombinierter Stimulation von STN und PPN wurde eine Besserung von sogar 66,4% beschrieben.

Mazzone et al. beschrieben unter THS der PPN an 14 Parkinsonpatienten (inklusive zwei Patienten mit PSP) deutliche Verbesserungen des Gangs, der Sprache und der Balance (Mazzone P, 2009). In einer weiteren offenen Studie wurden 2013 von Mazzone et al. 24 Patienten mit IPS und vier Patienten mit PSP überwiegend unilateral in den PPN mit 25 bis 40Hz stimuliert. Im medikamentösen „OFF“-Zustand konnten signifikante Verbesserungen im UPDRS Teil III aufgezeigt werden. Im medikamentösen-„ON“-Zustand zeigte sich jedoch keine signifikante Änderung (Mazzone P, 2013).

In der doppelblinden Studie von Moro et al. (Moro E, 2010) wurden sechs Patienten mit einem fortgeschrittenen idiopathischen Parkinsonsyndrom unilateral in der PPN-Region stimuliert. Es konnten keine signifikanten Veränderungen der motorischen Scores zwischen „ON“- und „OFF“-Stimulation drei bzw. zwölf Monate nach der Implantation anhand des UPDRS Teil III nachgewiesen werden. In der Studie wurde jedoch eine Minderung an Stürzen in „ON“ und „OFF“-medikamentösen Zuständen erfasst.

Ferraye et al. berichteten 2010 von sieben Parkinsonpatienten mit schweren Gang- und Gleichgewichtsstörungen, bei denen eine bilaterale Stimulation in der Region der PPN mit 10 bis 40Hz durchgeführt wurde. Signifikante Verbesserungen zeigten sich nicht. Es wurde nach einem Jahr insgesamt jedoch ein großes Potenzial zur Verbesserung für Patienten mit schwerem Freezing gesehen (Ferraye MU, 2010). Dieses Phänomen wird oft beim späten idiopathischen und den atypischen Parkinsonsyndromen beobachtet, insbesondere bei der PSP, wo frühe Gang- und Gleichgewichtsstörungen prägend sind (Litvan I, 1996).

Die einzige Studie mit computerisierter Ganganalyse wurde 2010 von Peppe et al. (Peppe A, 2010) veröffentlicht. Bei fünf Patienten mit IPS erfolgte im Rahmen einer offenen Studie bilateral eine Stimulation der PPN mit 25Hz und des STN mit 185Hz. Durch Ganganalysesysteme und klinische Tests wurden die Änderungen zwischen medikamentösem „ON“- und „OFF“-Zustand in Kombination mit verschiedenen Stimulationsszenarien (OFF, nur STN-THS, nur PPN-THS, STN + PPN-THS) verglichen. Es konnte durch duale Stimulation eine signifikante Besserung im medikamentösen „OFF“-Zustand aufgezeigt werden. Eine alleinige Stimulation der PPN zeigte jedoch keine signifikanten Auswirkungen auf die Gangparameter und die motorischen Scores. Bei Patienten im medikamentösen „OFF“-Zustand kam es nach L-DOPA-Einnahme zur Besserung und unter anschließender dualer THS zu keiner weiteren Änderung. Während medikamentöser Therapie zeigte sich keine Besserung unter STN-Stimulation bzw. PPN-Stimulation.

Unsere Untersuchungen beliefen sich ausschließlich auf Beobachtungen im medikamentösen „ON“-Zustand, womit die Aussagen in Bezug auf den „OFF“-Zustand anderer Studienkollektive nicht vergleichbar sind. Es ist jedoch anzunehmen, dass sich im medikamentösen „OFF“-Zustand die Resultate nicht maßgeblich ändern, da ein Großteil der Patienten eine eingeschränkte Levodopa-Response aufwies.

Die signifikantesten Aussagen innerhalb der zuvor genannten Studien konnten anhand der UPDRS-Items 27-30 getroffen werden. Diese implizieren eine Graduierung zu den Bewegungsabläufen „Aufstehen vom Stuhl“, „Haltung“, „Haltungsstabilität“ und „Bradykinese“. In der Literatur wird den PPN eine entscheidende Kontrollwirkung auf die posturale Stabilität zugesprochen (Pahapill PA, 2000). Unsere erhobenen Daten konnten im Gesamtkollektiv aller stimulierten Patienten diese Tendenz nicht reproduzieren (vgl. Abb. 18), spiegeln aber die Resultate anderer Studien im medikamentösen „ON“-Zustand, wo sich

keine signifikanten Verbesserungen unter PPN-THS zeigten, wider (u.a. (Mazzone P, 2013) (Peppe A, 2010) (Ferraye MU, 2010)).

4.1.2 Subanalyse der PSP-Patienten

Es bestehen offene Fallstudien zur PPN-THS bei PSP-Patienten. Wilcox et al. berichteten bei einem PSP-Patienten nach bilateraler Stimulation der PPN von einer signifikanten Besserung der motorischen Fähigkeiten und des Gangs (Wilcox RA, 2011). Doshi et al. führten 2015 eine bilaterale PPN Stimulation bei vier PSP-Patienten mit einer Frequenz von 20 bis 40Hz durch. Bei zwei Patienten mit der Diagnose PSP-P zeigte sich eine Verbesserung des Gangs, bei zwei Patienten mit PSP-RS konnte jedoch kein Effekt aufgezeigt werden (Doshi PK, 2015).

2014 publizierten Servello et al. eine weitere offene Studie mit drei PSP-Patienten. Die Patienten wurden über zwölf Monate begleitet. Unter Stimulation mit 35Hz wurde eine signifikante Besserung anhand der PSP-Rating-Scale (PSPRS) erfasst, welche neben kognitiven Veränderungen auch bulbäre, okuläre, allgemein motorische und das Gangbild betreffende Aspekte berücksichtigt (Servello D, 2014).

Scelzo et al. veröffentlichten 2017 die einzige doppelblinde Studie mit acht Patienten mit PSP-RS. Unter unilateraler Stimulation der PPN mit 20Hz konnten keine signifikanten Änderungen der motorischen Subscores, der PSP Rating Scale sowie der „PSP-Quality-of-life-scale“ (PSP-QoL) nachgewiesen werden (Scelzo E, 2017).

Die Auswertung der Daten unseres PSP-Kollektivs zeigte signifikante Verbesserungen des Gangs und der Achse (Schrittlänge, Doppelschrittlänge, Schrittgeschwindigkeit, Achsenscore des UPDRS) unter PPN-THS mit 8Hz. In der Untergruppe der PSP-Patienten wiesen alle signifikanten Paare auf eine Verbesserung von Gangparametern unter THS hin. Entgegen den Erwartungen aus vorbestehenden Studien zeigte sich zudem eine signifikante Reduktion der Hypokinese unter hochfrequenter Stimulation (130Hz).

4.2 Stimulationsfrequenzen

Im Rahmen dieser Studie sollte weiterführend herausgefunden werden, welche konkreten Frequenzen tatsächlich einen Einfluss auf die Bewegungsstörungen nehmen und inwiefern eine bestimmte Frequenz bei weiteren Anwendungen bevorzugt bzw. vermieden werden sollte. In der Literatur wird postuliert, dass eine kontinuierliche Stimulation im Unteren- bis Mittelfrequenzbereich (20 bis 60Hz) zu signifikanten Verbesserungen führen könne. Nach

ersten Tierversuchen an Katzen und Ratten wurde angenommen, dass nur durch diese Frequenzbereiche eine Variation des Muskeltonus möglich ist (Garcia-Rill E, 2001). Ergebnisse weiterer Tierversuche ließen auf eine Suppression des Tonus bei Frequenzen >130Hz schließen (Lai Y, 1990). In neuen Studien konnten diese Ansätze zunächst auch auf den Menschen übertragen werden. Moro et al. konnten in einer doppelblinden Studie mit Parkinsonpatienten eine leichte Besserung der motorischen Symptome unter einer Stimulation mit 50 und 70Hz (Impulsbreite 60µs, Voltage 1,0V) (Moro E, 2010) erzielen und Stefani et al. erhoben ihre positiven Beobachtungen unter einer PPN-Stimulation mit 25Hz (Impulsbreite 60µs, Voltage 2,0V) (Stefani A, 2007).

Eine vornehmliche Besserung bei mittleren Frequenzen (20 bzw. 60Hz) konnte im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt werden. In der Gesamtstudiengruppe zeigte sich lediglich eine signifikante Verbesserung unter 20Hz PPN-THS anhand der subjektiven Beurteilung der Betreuer mittels VAS. Mithilfe der computergestützten Ganganalyse wurde unter PPN-THS mit 60Hz ein Trend bei der Schrittweite und bei den Drehungen gesehen.

Es zeigte sich zudem eine signifikante Verschlechterung der Variabilität der Schrittlänge unter 130Hz im Vergleich zu 60Hz, was im Einklang mit vorherigen Daten steht (Mazzone P, 2005).

Weiterführend konnte sonst kein negativer Effekt unter höheren Frequenzen (130Hz) nachgewiesen werden.

Im Kapitel 3.3.1 (S.50) wurde gezeigt, dass die Patienten bei der Wahl der als am effektivsten empfundenen Einstellung zu mittleren Frequenzen (20Hz, 60Hz) tendieren. Auch wenn unsere Daten durch klinische Tests diesen Aspekt nicht direkt widerspiegeln, scheint von Patientenseite aus jedoch eine damit einhergehende allgemeine Tendenz zu bestehen.

In der Untergruppe der PSP-Patienten zeigten sich hingegen signifikante Verbesserungen vornehmlich unter einer niederfrequenten Stimulation mit 8Hz.

Wie zuvor beschrieben, wurde in Tierstudien aufgezeigt, dass im Bereich der PPN wahrscheinlich eine alpha-Frequenz mit 10Hz vorherrscht. Bei Ratten mit einer Läsion der Substantia nigra wurden hingegen Entladungsfrequenzen von 20Hz beobachtet. Unter niederfrequenter PPN-THS zeigte sich sowohl in Tiermodellen mit 5 bis 10Hz als auch bei ersten Studien mit Parkinsonpatienten unter 10Hz eine Verbesserung der motorischen Fähigkeiten. Es wurde folgend die Hypothese aufgestellt, dass die niedrige Stimulationsfrequenz eine Alpha-Aktivität induziert, welche wahrscheinlich physiologisch im

PPN ist, und im Endeffekt eine Verbesserung des Gangs erzielt wird (vgl. Kapitel 1.4.1, S. 11).

Unsere Ergebnisse gehen mit diesen Resultaten einher. Unter PPN-THS mit 8Hz konnte eine signifikante Verbesserung der zyklischen Gangparameter (Schrittlänge, Doppelschrittlänge, Schrittgeschwindigkeit, vgl. Kapitel 3.2.1, S. 46) und des UPDRS-Achsenscores (vgl. Kapitel 3.1.1, S. 42) aufgezeigt werden.

Die unerwartete signifikante Verbesserung der Hypokinese unter hochfrequenter PPN-THS mit 130Hz interpretieren wir am ehesten durch die direkte Beeinflussung vorgeschalteter Strukturen der Basalganglien. Insbesondere bei PSP-Patienten mit ausgeprägter Mittelhirnatrophie kommt es zu einer anatomischen Annäherung der Kerngebiete, sodass während der Hochfrequenzstimulation und damit einhergehenden kurzen zeitlichen Stimulationsabständen ein breiteres Gebiet angesteuert wird und es zu einer parallelen Feldstimulation im Bereich des STN kommen könnte.

4.3 Interpretation und kritische Betrachtung der Ergebnisse

Unsere Patienten befanden sich im Gegensatz zu vielen Vergleichsstudien alle unter optimaler medikamentöser Behandlung (medikamentöses-„ON“), sodass der reine additive Effekt durch die PPN-Stimulation gemessen wurde. In den vorrausgehenden Studien wurde der PPN meistens als Zweittarget anvisiert. Die Patienten waren dabei levodoparesponsiv. In unserem Kollektiv wurden nur einzelne Patienten mit bestehender Levodoparesponse am STN bzw. GPi stimuliert, sodass bereits die bestmögliche Therapie vor Stimulation der PPN bestand.

Zudem handelte es sich in unserer Untersuchung um ein inhomogenes Patientenkollektiv hinsichtlich der Diagnosen (6x PSP, 1x MSA, 3x PS). Vier Patienten erhielten eine duale Stimulation von STN und PPN, ein Patient von GPi und PPN und fünf Patienten eine ausschließlich bilaterale PPN-Stimulation (unter Einbeziehung des Patienten #1 mit ausgeschalteter VIM-Elektrode).

Das auffallend gute Ansprechen der PSP-Patienten sollte dabei differenziert betrachtet werden. Es ist anzumerken, dass diese Patienten aufgrund des eingeschränkten medikamentösen Therapieansprechens (geringere Levodopa-Response) mitunter eine geringere L-DOPA-Äquivalenzdosis als im Gesamtkollektiv erhielten (dennoch: medikamentöser- und STN-„ON“-Zustand). Im medikamentösen-„OFF“-Zustand dieser Patienten wäre somit keine relevante Änderung der vorliegenden Ergebnisse zu erwarten.

Die Untergruppe der PSP-Patienten lässt sich dabei weiterführend wie folgt aufgliedern: 2x PSP-RS, 2x PSP-PAGF, 1x PSP-P, 1x atypisches PS mit Verdacht auf PSP. Insbesondere die Patienten vom PAGF-Untertyp wiesen eine sehr geringe Levodopa-Response auf und erhielten folgend die geringste zusätzliche medikamentöse Therapie. Vorstudien hatten, wie bereits erwähnt, postuliert, dass durch PPN-THS besondere Wirkungen auf das „Freezing“ erzielt werden können, welches bei diesen Patienten ebenfalls vordergründig auftritt (Ferraye MU, 2010). Insgesamt könnten PSP-PAGF-Patienten somit das größte therapeutische Potenzial für die PPN-THS vorweisen.

In neueren Studienansätzen wurde zudem der Effekt der THS im Bereich der PPN auf kognitive Komponenten untersucht (Mori F, 2016). Es sind diesbezüglich noch weiterführende Forschungen notwendig. In ersten Ansätzen wurde u.a. eine Besserung der motorischen Aufmerksamkeit durch Modulation der Alpha-Band-Aktivität im Bereich der PPN als zusätzliche Ursache der positiven Auswirkungen durch THS der PPN auf Gangstörungen und insbesondere „Freezing of Gait“ angenommen (Thevathasan W, 2018) (Fischer J, 2015).

4.4 Kritische Betrachtung der Untersuchungsmethoden

4.4.1 Patientenkollektiv

Die bislang beobachteten motorischen Verbesserungen unter PPN-Stimulation bezogen sich vor allem auf Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) in einem fortgeschrittenen Stadium mit therapieresistenten Gang- und Gleichgewichtsstörungen. Es ist kritisch anzumerken, dass es sich in dieser Studie um eine kleine Fallzahl (n=10) handelt und eine größere Studienpopulation statistische Ausreißer besser kupieren würde. Zudem existiert kein Vergleichsarm ohne Operation. Aufgrund der geringen Fallzahl war eine Randomisierung nur bedingt möglich.

Es ist jedoch hervorzuheben, dass es sich zum einen um ein komplexes Krankheitsbild mit invasiver experimenteller Behandlung und zum anderen, insbesondere bei den PSP-Patienten, um eine seltene Erkrankung handelt.

Die bestehenden Kohortenstudien bezüglich der THS und deren Ergebnisse wurden anhand vergleichbar großer Fallzahlen erhoben (Pahapill PA, 2000) (Moro E, 2010) (Stefani A, 2007). Unser Patientenkollektiv stellt das weltweit zweitgrößte Kollektiv an PSP-Patienten dar.

Vorherige Studien hatten bereits eine Überlegenheit der bilateralen Stimulation gegenüber einer unilateralen PPN-Stimulation aufgezeigt (Ferraye MU, 2011) (Ostrem JL, 2010). Im Hinblick auf eine bilaterale THS im Bereich der PPN handelt es sich sogar um das größte bislang untersuchte Kollektiv.

4.4.2 Vorteile und Fehlerquellen der computergestützten Ganganalyse

Zur Quantifizierung der motorischen Symptome wurde in den meisten Studien bislang hauptsächlich der „UPDRS-motorscore“ genutzt. Bei der Auswertung muss berücksichtigt werden, dass die Bewertung von den subjektiven Eindrücken des Patienten bzw. Untersuchenden abhängig ist. Die Zuweisung einer bestimmten Punktzahl beruht zwar auf der Grundlage von definierten Kriterien. Da die Variationsbreite jedoch nur die Kategorien „0“ bis „4“ umfasst, kann eine minimal veränderte Beweglichkeit an einem Tag von einem Untersucher anders wahrgenommen werden und zu einer im Gegensatz zur Realität übermäßigen Veränderung in der Bewertung führen (intra- und interrater-Reliabilität). Um diesen personen- und umstandsgebundenen Einflussfaktor in der Bewertung und Analyse zu kompensieren, setzten wir die computergestützte Ganganalyse zur Erfassung objektiver Daten ein. Durch die 3D-Aufnahmen und die folgenden Berechnungen der einzelnen Gangkomponenten ist eine viel feinere und genauere Analyse der einzelnen Werte möglich. Bislang nutzten nur die Studiengruppe um Peppe et al. ebenfalls eine computergestützte Ganganalyse zur Beurteilung der PPN-THS (vgl. Kapitel 4.1.1 S. 53) (Peppe A, 2010). Jede technische Anwendung birgt jedoch auch potenzielle Fehlerquellen. Verrutschte bzw. überdeckte Marker, interne Programm- oder Datenübertragungsfehler können zu ungewollten Veränderungen führen. Um diese Fehlerpotenziale so gering wie möglich zu halten, wurden die Marker täglich von derselben Person positioniert. Vor jedem Untersuchungsbeginn wurde eine Normierung und Überprüfung der Systemeinstellungen durchgeführt. Auch der Untersuchungsraum stellt mit einer Wegstrecke von 2,5m eine potenzielle Fehlerquelle dar. Eine komplette Durchführung und Beobachtung des „Timed-up-and-go“ war nur beschränkt möglich. Durch eine längere Gehstrecke mit höherer Anzahl an Gangzyklen wären mehr Daten in die Mittelwertberechnung eingeflossen und die Bestimmung der einzelnen Parameter noch präziser ausgefallen.

4.4.3 Interaktionen bei der THS

Bei der simultanen Neuromodulation von STN und PPN kann es zu Interaktionen kommen. Zum einen besteht aufgrund von aufsteigenden Projektionsbahnen eine direkte Verbindung

zwischen diesen Kerngebieten (Capozzo A, 2003) (Lavoie B, 1994) und zum anderen ist durch die anatomische Nähe bzw. die Elektrodenplatzierung eine gleichzeitige Beeinflussung beider Areale möglich. Wie bereits beschrieben, kommt es insbesondere beim PSP-Kollektiv aufgrund der bestehenden Mittelhirnatrophie zu einer Annäherung der Kerngebiete. Zudem kommen bei STN-THS allgemein höhere Wiederholungsraten (in Bereichen um 130 bis 185Hz) als bislang bei den PPN zum Einsatz.

4.4.4 Compliance und Krankheitsdynamik

Vor Beginn der Untersuchungen erfolgten zunächst Medikationsanpassungen auf ein adäquates L-DOPA-Level, um den potenziellen Einfluss kurzfristiger Therapieanpassungen auf das Wirkungsspektrum der folgenden tiefen Hirnstimulation zu vermeiden.

Tagesformabhängige Motivation, Stimmung und Kraft können ebenfalls zu einer Beeinflussung der Tests führen. Kürzlich vorgefallene Stürze oder schlechte Erfahrungen vom Vortag können in weiteren Unsicherheiten und verändertem Gangverhalten resultieren (vgl. Kapitel 1.5.1, S. 15).

Klinische Phänomene, wie beispielsweise das „Freezing“, lassen sich erschwert mit dem Ganganalysesystem aufnehmen, da diese Episoden meist unvorhersehbar auftreten. Die ungewohnte Umgebung und der „Prüfungscharakter“ führen in der Regel zu einem selteneren Auftreten als zu Hause (Giladi N, 2008) (Snijders AH, 2007) (Snijders AH, 2007).

Aufgrund des individuellen Krankheitsverlaufs bei jedem Patienten wurden die Parameter an den Tagen unter PPN-THS mit verschiedenen Frequenzen zunächst mit dem eigenen „OFF“-Wert verglichen.

4.4.5 Konkordanz der Ergebnisse

Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine inhomogene Datenlage. Es fielen lediglich einzelne signifikante Veränderungen im Paarvergleich auf.

Laut bestehenden Forschungen haben die PPN ihren größten Einfluss auf die posturale Stabilität (Ballanger B, 2009)(vgl. Kapitel 1.4.1, S. 11). Im Rahmen der subjektiven Datenerhebung würde man demzufolge einen signifikanten Einfluss auf den Unterpunkt „Gleichgewicht“ des „Tinetti-Tests“ und der Visuellen Analog Skala sowie auf das Item Nr. 30 (Haltungsstabilität) des UPDRS erwarten. In der objektiven Ganganalyse sollte die Messung des „sway path“, als technisch ermittelbares Korrelat der posturalen Stabilität, signifikant verbesserte Daten liefern.

Anhand unserer Ergebnisse ließ sich keine einheitliche Veränderung (signifikante Verbesserung mehrerer Parameter bei einer Frequenz) nachweisen.

4.5 Schlussfolgerung

Die computergestützte Ganganalyse stellt eine detailreiche und weitestgehend unbeeinflusste Analyse von Bewegungsstörungen dar. Diese Studie zeigt, dass die Durchführung sogar für motorisch eingeschränkte Patienten gut umsetzbar und tolerabel ist. Es bedarf jedoch eines hohen organisatorischen und zeitlichen Aufwands, welcher im klinischen Alltag zur reinen Diagnostik bzw. Verlaufsbeobachtung weder umsetzbar noch wirtschaftlich vertretbar wäre. Die Nutzung für weitere wissenschaftliche Untersuchungen ist durchaus empfehlenswert und besonders in größerem Rahmen (größere Studienpopulation und mehr Durchläufe) sinnvoll, um den Kenntnissstand zur Dynamik der motorischen Veränderungen zu vertiefen und ein noch besseres Verständnis des Krankheitsverlaufs zu erlangen.

Insgesamt sind Gangstörungen multikausaler Genese. Auch Aufmerksamkeit und emotionale Aspekte (Motivation) sind wichtige Einflussfaktoren. Unter THS werden Gangzyklen verbessert indem motorische Ablaufprozesse reguliert werden. Die PPN stellen nur einen kleinen Teil der lokomotorischen Funktionskette dar. Es ist anzunehmen, dass durch die Verbesserung an einem einzelnen Glied dieses komplexen Systems insgesamt nur marginale Veränderungen zu erzielen sind. Ob zudem eine Beeinflussung der kognitiven Komponenten besteht, müsste in weiterführenden Studien evaluiert werden.

Insgesamt stellten sich bei allen Frequenzeinstellungen die Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten so minimal dar, dass sie nur mit spezifischen Messverfahren (computergestützte Ganganalyse) überhaupt quantifizierbar waren. Eine relevante Auswirkung auf die motorischen Scores der Patienten zeigte sich nicht. Insgesamt ist die PPN-THS nicht für die klinische Routine geeignet, kann jedoch als Therapieoption in Erwägung gezogen werden.

Eine Sonderrolle nehmen Parkinsonpatienten mit PSP-Ausprägung ein. Die diesbezüglichen Analysen ließen ein therapeutisches Potenzial unter niederfrequenter Stimulation in Bezug auf den Gang und den Achsenscore erkennen. Die geringere Co-Medikation (oft kein Co-Target und geringeres L-DOPA-Äquivalent) ist dabei mit als Ursache für das gute Ansprechen zu sehen.

Zusammenfassend ist bei zukünftigen Indikationsprüfungen einer PPN-Stimulation eine differenzierte Patientenauswahl von besonderer Bedeutung. Das therapeutische Potenzial sollte in gezielten Studien mit einheitlicher PSP-Entität (vorzugsweise PAGF) und höherer Fallzahl genauer erörtert und optimiert werden. Im Einvernehmen mit bestehenden physiologischen Erkenntnissen zu den PPN sollte die Stimulation laut unseren Ergebnissen im Niederfrequenzbereich mit 8Hz erfolgen, was dem Bereich des physiologisch vorherrschenden Alpha-Frequenzbandes (5 bis 10 Hz) entspricht.

5 Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, in einer doppelblinden Untersuchung anhand einer computergestützten Ganganalyse sowie klinischen Testverfahren (motorische Scores, Evaluierung mittels visueller Skalen) zu untersuchen, inwieweit bei Patienten mit einem Parkinsonsyndrom und pharmakoresistenten Gang- und Gleichgewichtsstörungen sowie hohem Anteil an PSP-Patienten unter bestehender optimaler Therapie durch eine zusätzliche tiefe Hirnstimulation im Bereich der PPN ein positiver additiver Effekt auf die Bewegungsabläufe erreicht werden kann und durch welche Stimulationsfrequenz (8Hz, 20Hz, 60Hz, 130Hz) dabei eine optimale Auswirkung erzielt werden kann.

In der Gesamtstudiengruppe waren die Therapieeffekte inhomogen. Insgesamt zeigten sich in der Gesamtgruppe der Parkinsonpatienten jedoch keine übergreifenden additiven signifikanten Effekte unter PPN-Stimulation mit verschiedenen Frequenzen bei vorbestehender optimaler medikamentöser Therapie sowie STN- bzw. GPi-Stimulation. Weder im Vergleich zum „OFF“-Zustand noch unter den einzelnen Frequenzeinstellungen konnten relevante Veränderungen nachgewiesen werden. Anhand der Bewertungen der Patienten hinsichtlich ihrer subjektiven Therapiezufriedenheit bestätigte sich die in vorherigen Studien aufgezeigte Tendenz zu den mittleren Frequenzbereichen (20Hz, 60Hz).

In der Untergruppe der PSP-Patienten hingegen zeigten sich signifikante Besserungen unter einer PPN-THS mit 8Hz gegenüber dem PPN-„OFF“. Die klinischen Tests ergaben einen signifikant positiven Effekt auf motorische Symptome wie den UDPRS-Teil-III-Achsenscore ($p=0,034$) und in der Ganganalyse zeigte sich eine signifikante Besserung der Schrittlänge ($p=0,004$), Doppelschrittlänge (stride length, $p=0,026$) und Schrittgeschwindigkeit (walking speed, $p=0,030$). Die Schrittlänge war zudem unter Stimulation mit 20Hz PPN-THS tendenziell gebessert. Weiterhin zeigten sich eine signifikante Reduktion der Hypokinese bei 130Hz ($p=0,048$) und ein Trend zur Verbesserung der Hypokinese bei 20Hz und 60Hz PPN-THS. Diese klinischen Ergebnisse stehen im Einklang mit tierexperimentellen und humanen Studien, die Oszillationen in den PPN im alpha-Frequenzband als physiologischen Surrogatmarker nahe legen. Es sind zukünftige Studien erforderlich, um die vorliegenden Daten zu bestätigen. Durch Untersuchungen von Patientenkohorten mit einheitlicher PSP-Entität (vorzugsweise PAGF) und höherer Fallzahl könnte das therapeutische Potenzial genauer erforscht und entsprechend genutzt werden. Anhand der vorliegenden Ergebnisse sollte eine tiefe Hirnstimulation in den PPN im Niederfrequenzbereich mit 8Hz erfolgen, da diese wahrscheinlich dem vorherrschenden alpha-Frequenzband der PPN (5-10 Hz) entspricht.

6 Literaturverzeichnis

- Adkin AL, Frank JS, Jog MS. 2003.** Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003.
- AG Geriatisches Assessment.** oncopedia.com. [Online] [Zitat vom: 02. 06 2016.] <https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/wissensdatenbank/geriatische-onkologie/TimeDupgoAnleitung.pdf>.
- Aravamuthan BR, Muthusamy KA, Stein JF, Aziz TZ, Johansen-Berg H. 2007.** Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunclopontine and subthalamic nuclei. . *Neuroimage.* 37(3):694-705. Epub 2007 Jun 7. , 2007.
- Aravamuthan, B. R. 2008.** Altered neuronal activity relationships between the pedunclopontine nucleus and motor cortex in a rodent model of Parkinson's disease. 2008, 213(2): 268-280.
- Ballanger B, Lozano AM, Moro E, van Eimeren T, Hamani C, Chen R, Cilia R, Houle S, Poon YY, Lang AE, Strafella AP. 2009.** Cerebral blood flow changes induced by pedunclopontine nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease: a [(15)O] H₂O PET study. . *Hum Brain Mapp.* 3901-9. doi: 10.1002/hbm.20815. , 2009.
- Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E, Hoffmann D, Gay E, Perret J. 1993.** Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl.* 1993, Bde. 58:39-44.
- Boeve BF, Lang AE, Litvan I. 2003.** Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurology.* 2003. 54 (Suppl. 5): 15–19.
- Braak H, Del Tredici K. 2006.** Pathologische Veränderungen bei sporadischem Morbus Parkinson Induziert ein neurotropes Pathogen die Erkrankung? *Forschung Frankfurt.* 2006, 01. p26-33.
- Breit, S. 2001.** Unilateral lesion of the nigrostriatal pathway induces an increase of neuronal activity of the pedunclopontine nucleus, which is reversed by the lesion of the subthalamic nucleus in the rat. 2001, S. 14;1833-1842.
- Capozzo A, Florio T, Cellini R, Moriconi U, Scarnati E. 2003.** The pedunclopontine nucleus projection to the parafascicular nucleus of the thalamus: an electrophysiological investigation in the rat. *Journal of neural transmission.* 2003. 110 (7): 733-47.
- Crosby NJ, Deane K, Clarke CE. 2003.** Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003. 2: CD003467.

- de Rijk MC, Launer LJ, Berger K et al. 2000.** Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000, S. 54: 21–3.
- Deane KHO, Spieker S, Clarke CE. 2004.** Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. . *Cochrane Database Syst Rev* . 2004. 4: CD004554.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al., German Parkinson Study Group. 2006.** A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. . *N Engl J Med*. 2006. 355: 896–908.
- Doshi PK, Desai JD, Karkera B, Wadia PM. 2015.** Bilateral pedunculopontine nucleus stimulation for progressive supranuclear palsy. . *Stereotact Funct Neurosurg*. 93(1):59-65., 2015.
- Emre M, Aarsland D, Brown R et al. 2007.** Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Move Disord*. 2007. 22: 1689–1707.
- Ferrairin M, Rizzone M, Bergamasco B und Lanotte M, Pedotti A, et al. 2005.** Effects on bilateral subthalamic stimulation on gait kinematics in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. 2005. 160 (4): 517-27.
- Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Goetz L, Ardouin C, Yelnik J, Henry-Lagrange C, Seigneuret E, Piallat B, Krack P, Le Bas JF, Benabid AL, Chabardès S, Pollak P. 2010.** Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain*. 133(Pt 1):205-14., 2010.
- Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Krack P, Charbardès S, Seigneuret E, Benabid AL, Pollak P. 2011.** Subthalamic nucleus versus pedunculopontine nucleus stimulation in Parkinson disease: synergy or antagonism? *J Neural Transm (Vienna)*. 2011, 118(10):1469-75. doi: 10.1007/s00702-011-0673-y. Epub 2011 Jun 22.
- Fischer J, Schwiecker K, Bittner V, Heinze HJ, Voges J, Galazky I, Zaehle T. 2015.** Modulation of attentional processing by deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus region in patients with parkinsonian disorders. *Neuropsychology*. 29(4):632-7. doi: 10.1037/neu0000179. Epub 2015 Feb 2., 2015.
- Follett KA, Weaver FM, Stern M et al. 2010.** Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2010. 362: 2077–2091.
- Freyd, M. 1923.** The graphic rating scale. *Journal of Educational Psychology*. 1923. 14:83–102.

- Garcia-Rill E, Skinner RD, Miyazato H, Homma Y. 2001.** Pedunculopontine stimulation induces prolonged activation of pontine reticular neurons. . *Neuroscience*. 2001. 104(2):455-65.
- GHX, Paxinos. 1995.** Atlas of the Human Brainstem. . San Diego, Ca, USA : Academic Press Inc , 1995.
- Giladi N, Herman T, Reider-Groswasser II, Gurevich T, Hausdorff JM. 2005.** Clinical characteristics of elderly patients with a cautious gait of unknown origin. *Neurol J*. 2005. 252: 300–06.
- Giladi N, Nieuwboer A,. 2008.** Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition and setting the stage. *Mov Disord*. 2008. S423-5, 23:.
- Gilman S, Wenning GK, Low PA et al. 2008.** Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008. 71: 670–676.
- Hariz MI, Krack P, Alesch F, Augustinsson LE, Bosch A, Ekberg R, Johansson F, Johnels B, Meyerson BA, N'Guyen JP, Pinter M, Pollak P, von Raison F, Rehnecrona S, Speelman JD, Sydow O, Benabid AL. 2008.** Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008, 79(6):694-9.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ,JNNP. 1992.** Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992. 55:181-184.
- Huot P, Johnston TH, Koprach JB, Fox SH, Brotchie JM. 2013.** The Pharmacology of L-DOPA-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease. *Pharmacological Reviews*. 2013, 65. 171-222.
- idmil.org.** Plug in Gait Marker Placement. [Online] [Zitat vom: 11. 04 2016.] <http://www.idmil.org/mocap/Plug-in-Gait+Marker+Placement.pdf>.
- Ives NJ, Stowe R, Marro J et al. 2004.** Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. . *Br Med J* . 2004. 329: 593.
- Jenkinson N, Nandi D, Miall RC, Stein JF, Aziz TZ. 2004.** Pedunculopontine nucleus stimulation improves akinesia in a Parkinsonian monkey. 2004, S. 15:2621-2624.
- Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy K, Ray N, Gregory R. 2009.** Anatomy, Physiology and Pathophysiology of the Pedunculopontine Nucleus. *Movement disorders*. 2009, Bde. 24, pp319-328.

- Jessen F, Spottke A, Maier G et al.** <http://www.dggpp.de/documents/s3-leitlinie-demenz-kf.pdf>. 2009. Interdisziplinäre Leitlinie der DGPPN und DGN: „S3-Leitlinie Demenzen" 2009. [Online] 2009. [Zitat vom: 17. 03 2016.] <http://www.dggpp.de/documents/s3-leitlinie-demenz-kf.pdf>.
- Keus SH, Munneke M, Nijkrake MJ, Kwakkel G, Bloem BR.** 2009. Physical therapy in Parkinson's disease: evolution and future challenges. *Mov Disord.* . 2009. 15;24(1):1-14..
- Lai Y, Siegel JM.** 1990. Muscle Tone Suppression and Stepping Produced by Stimulation of Midbrain and Rostra1 Pontine Reticular Formation The Journal of Neuroscience. *Neuroscience.* 1990. 10(8): 2727-2734.
- Lavoie B, Parent A.** 1994. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *J Comp Neurol.* 1994. 8;344(2):210-31..
- Litvan I, Agid Y, Calne D. et al.** 1996. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* . 1996. 47: 1–9.
- Mazzone P, Insola A, Sposato S, Scarnati E.** 2009. The deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus. *Neuromodulation.* . 12(3):191-204., 2009.
- Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, Galati S, Scarnati E, Peppe A, Stefani A.** 2005. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport.* 2005, Nov 28;16(17):1877-81.
- Mazzone P, Sposato S, Insola A, Scarnati E.** 2013. The Clinical Effects of Deep Brain Stimulation of the Pedunculopontine Tegmental Nucleus in Movement Disorders May Not Be Related to the Anatomical Target, Leads Location, and Setup of Electrical Stimulation. 2013, S. 73:894–906.
- McKeith I, Dickson DW, Lower J et al.** 2005. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005. 65: 1863–1872.
- Mena-Segovia J, Bolam JP, Magill PJ.** 2004. Pedunculopontine nucleus and basal ganglia distant relatives or part of the same family. *Trends Neurosci.* 27(10):585-8., 2004.
- . 2004. Pedunculopontine nucleus and basal ganglia-distant relatives or part of the same family? *Trends Neurosci.* 2004. 27:585-8.
- Mori F, Okada K, Nomura T, Kobayashi Y.** 2016. The Pedunculopontine Tegmental Nucleus as a Motor and Cognitive Interface between the Cerebellum and Basal Ganglia. *Front Neuroanat.* 2016, doi: 10.3389/fnana.2016.00109.

Moro E, Hamani C, Poon YY, Al-Khairallah T, Dostrovsky JO, ,Hutchison WD, Lozano A. 2010. Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson disease. *Brain*. 2010. 133:215-224.

Movement Disorder Society, . 2003. The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status und recommendations. *Mov. Disorders*. 738-750, 2003, Bd. 18.

Muthusamy KA, Aravamuthan BR, Kringelbach ML, Jenkinson N, Voets NL, Johansen-Berg H, Stein JF, Aziz TZ. 2007. Connectivity of the human pedunculopontine nucleus region and diffusion tensor imaging in surgical targeting. *J Neurosurg.* . 107(4):814-20. , 2007.

Nandi D, Jenkinson N, Stein J, Aziz T. 2008. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease: primate studies. . *Br J Neurosurg*. 22 Suppl 1:S4-8., 2008.

Newman G, Dovenmuehle RH, Busse EW. 1960. Alterations in neurologic status with age. *J Am Geriatr Soc*. 1960. 8: 915–917.

Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. 1993. Human walking and higher- level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 43. 1993. 268–279.

Oertel WH, Wolters E, Sampaio C et al. 2006. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. . *Move Disord*. 2006. 21: 343–353.

Ostergaard L, Werdelin L, Odin P et al. 1995. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. . *Neurol Neurosurg Psychiatry* . 1995. 58: 681–687.

Ostrem JL, Christine CW, Glass GA, Schrock LE, Starr PA. 2010. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in a patient with primary progressive freezing gait disorder. . *Stereotact Funct Neurosurg*. 88(1):51-5., 2010.

Pahapill PA, Lozano AM. 2000. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*. 2000. 123 (Pt9):1767-1783.

Peppe A, Pierantozzi M, Chiavalon C, Marchetti F, Caltagirone C, Muiscco M, Stanzione P, Stefani A. 2010. Deep brain stimulation of the pedunculopontine Tegmentum and subthlamic nucleus: Effects on gait in Parkinson's disease. *Gait and Posture*. 2010, 32. 512-518.

Pereira EA, Muthusamy KA, De Pennington N, Joint CA, Aziz TZ. 2008. Deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. Preliminary experience at Oxford. . *Br J Neurosurg*. 22 Suppl 1:S41-4., 2008.

Perlmutter JS, MinkJW. 2006. Deep brain stimulation. *Ann Rev Neurosci* . 2006. 29:229-57.

- Podsiadlo D, Richardson S. 1991.** The Timed „Up & Go“: A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991. 39 (2), 142-148..
- Polygon, Vicon. 2016.** [Online] 2016. [Zitat vom: 06. 03 2016.]
<http://vicon.com/faqs/software/how-does-nexus-plug-in-gait-and-polygon-calculate-gait-cycle-parameters-spatial-and-temporal>.
- professional.medtronic.com. professional.medtronic.com.** [Online] [Zitat vom: 30. 05 2016.]
<http://professional.medtronic.com/pt/neuro/dbs-md/prod/nvision-clinician-programmer/index.htm#.V0rvEWN2Bd0>.
- . professional.medtronic.com. [Online] [Zitat vom: 29. 05 2016.]
http://professional.medtronic.com/wcm/groups/mdtcom_sg/@mdt/@neuro/documents/documents/dbs-ld3387-9-impmanl.pdf.
- Rascol O, Brooks D, Korczyn AD et al. 2000.** A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* . 2000. 342: 1484–1491.
- Respondek G, Höglinger G. 2016.** The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016, 22 Suppl 1:S34-6. doi: 10.1016.
- Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, van Swieten JC, Troakes C, Al Sarraj S, Gelpi E, Gaig C, Tolosa E, Oertel WH, Giese A, Roeber S, Arzberger T, Wagenpfeil S, Höglinger GU et al. 2014.** The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord*. 2014, Dec;29(14):1758-66.
- Scelzo E, Lozano A, Hamani C, Poon Y, Aldakheel A, Zadikoff C, Lang A, Moro E. 2017.** Pedunculopontine nucleus stimulation in progressive supranuclear palsy: a randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. doi:10.1136/jnnp-2016-315192, 2017.
- Schuepbach WMM, et al. 2013.** Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. 368:610-622, 2013.
- Servello D, Zekaj E, Saleh C, et al. 2014.** Long-term follow- up of deep brain stimulation of pedunculopontine nucleus in progressive supranuclear palsy: Report of three cases. *Surg Neurol Int*. 2014, 5(Suppl 8):416–20.
- Snijders AH, van de Warrenburg BP, Bloem BR. 2007.** Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol*. 2007. 6: 63–74.

- Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D. 2007.** Bilateral deep brain stimulation of the pedunclopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* . 2007. 130(6): 1596-607.
- The Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. 2001.** Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001. 345: 956–63.
- Thevathasan W, Moro E. 2018.** What is the therapeutic mechanism of pedunclopontine nucleus stimulation in Parkinson's disease? *Neurobiol Dis*. 2018, pii: S0969-9961(18)30193-1.
- Tinetti, ME. 1986.** Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 34(2):119-26., 1986.
- Voges J, Volkmann J, Allert N, Lehrke R, Koulousakis A, Freund HJ, et al. 2002 Feb.** Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. *J Neurosurg* . 2002 Feb. 96(2):269-79..
- von Campenhausen, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. 2005.** Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005, Aug;15(4):473-90.
- Waters CH, Sethi K, Hauser R et al. 2004.** Zydis Selegiline Study Group. Zydis selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Move Disord*. 2004. 19: 426–302.
- Wilcox RA, Cole MH, Wong D, Coyne T, Silburn P, Kerr G. 2011.** Pedunclopontine nucleus deep brain stimulation produces sustained improvement in primary progressive freezing of gait. . *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 82(11):1256-9., 2011.
- Williams A, Gill S, Varma T et al. 2010.** Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurology*. 2010. 9: 581–591.
- Williams DR, Pittman AM, Revesz T et al. 2007.** Genetic variation at the tau locus and clinical syndromes associated with progressive supranuclear palsy. . *Mov Disord* . 2007. 30; 22: 895–897.
- Zrinzo L, Zrinzo LV, Tisch S, Limousin PD, Yousry TA, Afshar F, Hariz MI. 2008.** Stereotactic localization of the human pedunclopontine nucleus: atlas-based coordinates and validation of a magnetic resonance imaging protocol for direct localization. *Brain*. 2008. 131:1588-1598..

7 Danksagungen

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

8 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Klinische und apparative Untersuchung der Effekte verschiedener Stimulationsfrequenzen der tiefen Hirnstimulation im Bereich der pedunculopontinen Nuclei bei Patienten mit idiopathischem und atypischem Parkinsonsyndrom auf therapieresistente Gang- und Gleichgewichtsstörungen.“

in der Klinik für Neurologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Dr. med Imke Galazky und Prof. Dr. med. Andreas Kupsch

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Berlin, den

9 Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

10 Wissenschaftliche Veröffentlichungen

- „Deep brain stimulation of the pedunclopontine nucleus for treatment of gait and balance disorder in progressive supranuclear palsy: Effects of frequency modulations and clinical outcome“, *Imke Galazky, Jörn Kaufmann, Stefan Lorenzl, Georg Ebersbach, Florin Gandor, Tino Zaehle, Sylke Specht, Sabine Stallforth, Uwe Sobieray, Edyta Wirkus, Franziska Casjens, Hans-Jochen Heinze, Andreas Kupsch, Jürgen Voges*; Verlag: Elsevier, Parkinsonism und Related Disorders, 2018

11 Anhang

11.1 Auflistung der 3D-Ganganalyse-Marker mit entsprechenden Farben

Tabelle 13: Auflistung der einzelnen 3D-Ganganalyse-Marker

Kürzel	Erklärung
LFHD	Linke Stirn
RFHD	Rechte Stirn
LBHD	Linker Hinterkopf
RBHD	Rechter Hinterkopf
C7	Wirbelkörper C7
T10	Wirbelkörper Th10
CLAV	Clavicula
STRN	Sternum
RBAK	Rechtes hinteres Schulterblatt
LASI	Linke vordere Spina iliaca
RASI	Rechte vordere Spina iliaca
LPSI	Linke hintere Spina iliaca
RPSI	Rechte hintere Spina iliaca
LSHO	Linke Schulter, shoulder
RSHO	Rechte Schulter, shoulder
LUPA	Linker Oberarm, upper arm
RUPA	Rechter Oberarm, upper arm
LFRM	Linker Unterarm, forearm
RFRM	Rechter Unterarm, forearm
LELB	Linker Ellbogen, elbow
RELB	Rechter Ellbogen, elbow
LWRB	Linkes Handgelenk (Wrist B), Seite des kleinen Fingers
RWRB	Rechtes Handgelenk (Wrist B), Seite des kleinen Fingers
LWRA	Linkes Handgelenk, Wrist A, Seite des Daumens
RWRA	Rechtes Handgelenk, Wrist A, Seite des Daumens
LFIN	Linker Finger
RFIN	Rechter Finger
LTHI	Linker Oberschenkel, thigh
RTHI	Rechter Oberschenkel, thigh
LKNE	Linkes Knie
RKNE	Rechtes Knie
LTIB	Linke Tibia
RTIB	Rechte Tibia
LANK	Linker Knöchel
RANK	Rechter Knöchel
LTOE	Linker Zeh
RTOE	Rechter Zeh
LHEE	Linke Hacke, heel
RHEE	Rechte Hacke, heel
	Center of Mass/ Center of Mass Floor

11.2 Übersicht der Abkürzungen zur Bezeichnung der Testparameter

Tabelle 14: Liste der Parameterkürzel und Einheiten

Test	Unterpunkt	Kürzel	Einheit/ Punktzahl*
Vicon- Ganganalyse			
	Cadence	Ca	Steps/min
	Double Support	DoSup	s
	Foot Off	Foff	%
	Limp Index	LI	keine
	Opposite Foot Contact	OFC	%
	Opposite Foot Off	OFO	%
	Single Support	SiSup	s
	Step Length	SL	m
	Step Time	ST	s
	Step Width	SW	m
	Stride Length	StrL	m
	Stride Time	StrT	s
	Walking Speed	WS	m/s
	Varianz der Stride Length	StrLV	keine
	Varianz der Stride Time	StrTV	keine
UPDRS			
	Gesamt	Ges	Max. 56 Punkte
	Achse (18,19,27-30)	Ach	Max. 24 Punkte
	Tremor (20+21)	Tre	Max. 8 Punkte
	Rigor (22)	Rig	Max. 4 Punkte
	Hypokinese (23,24,25,26,31)	Hyk	Max. 20 Punkte
	27	27	0-4 Punkte
	28	28	0-4 Punkte
	29	29	0-4 Punkte
	30	30	0-4 Punkte
Tinetti			
	Gleichgewicht	GG	Max 16 Punkte
	Gang	Gng	Max. 12 Punkte
	Gesamt	Tge	Max. 28 Punkte
TUG	TUG Mittelwert	TUG	s
VAS	VAS von Patient	VAP	Punktzahl 0-10
	VAS von Betreuer	VAB	Punktzahl 0-10
	Gang	G	
	Gleichgewicht	GG	
	Sprechen	SP	

	Aufstehen/ Starten	AS	
Sway Path	Augen offen	offen	mm
	Augen zu	zu	mm
	Mittelwert	-	mm
	Standardabweichung	SD	m
Drehungen	Drehung rechts	D_re	Schrittzahl/Drehung (MW von 3 Drehungen)
	Drehung links	D_li	Schrittzahl/Drehung (MW von 3 Drehungen)
	Drehung gesamt (re+li)	D_ges	Schrittzahl/Drehung (MW von 6 Drehungen)

11.3 Antrag an die Ethik-Kommission

OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG
Ethik-Kommission
der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth

Universitätsklinikum • Leipziger Straße 44 • D-39120 Magdeburg

Frau OÄ Dr. med. I. Galazky
Universitätsklinik für Neurologie
Universitätsklinikum A.ö.R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Tel. (0391) 67/14314
67/14344

Fax (0391) 67/14354
67/290185

eMail
norbert.beck@med.ovgu.de
ethikkommission@ovgu.de

Datum
27.03.2009

Unser Zeichen: 38/09

Evaluation der tiefen Hirnstimulation im PPN bei therapieresistenter progressiver supranukleärer Paralyse

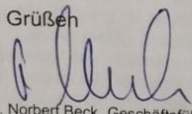
Sehr geehrte Frau OÄ Galazky,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen. Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfungswissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt. Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Mit freundlichen Grüßen


(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)
Prof. Dr. med. C. Huth
Vorsitzender der Ethik-Kommission

ETHIK-KOMMISSION
der Otto-von-Guericke-Universität
an der Medizinischen Fakultät
Leiter der Geschäftsstelle: Dr. med. N. Beck
Leipziger Str. 44
D-39120 Magdeburg



Abbildung 32: Antrag an die Ethik-Kommission