

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen

**Wirkung der Tiefen Hirnstimulation auf Gangnitiierung,
Gangblockaden und kognitive Flexibilität bei Patienten
mit idiopathischem Parkinsonsyndrom**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Heilbronn, Melanie**

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Weiß

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. J. Gloeckner

Tag der Disputation: 02.03.2021

Gewidmet allen, die an der Studie teilgenommen oder mitgewirkt haben

Inhalt	
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Morbus Parkinson	1
1.2 Neuropathologie und wichtige neuronale Netzwerke	4
1.3 Therapeutische Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus	8
1.4 Ganginitierung und posturale Kontrolle vor dem ersten Schritt bei Gesunden und Parkinsonpatienten	10
1.5 Freezing of Gait Phänomen bei Parkinsonpatienten	13
1.6 Wirkung der Tiefen Hirnstimulation von Nucleus subthalamicus und Substantia nigra pars reticulata auf Ganginitierung und Freezing	16
1.7 Neuronale Integration von Antizipatorischen Haltungsanpassungen und Freezing	19
1.8 Hypothesen und Experiment	23
2. Material und Methoden.....	25
2.1 Probanden.....	25
2.2 Voruntersuchungen	29
2.3 Untersuchungsablauf	31
2.4 Datenanalyse	39
3. Ergebnisse	41
3.1 Ergebnisse der Voruntersuchung	41
3.2 Trail Making Test Teil B.....	43
3.3 Komponenten der Antizipatorischen Haltungsanpassungen	44
3.4 Weitere gangkinematische Ergebnisse	51
3.5 Ergebnisse des Freezing of Gait – Assessment Course	53
3.6 Klinisches Ergebnis	55
3.7 Korrelationen	59
3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	61
4. Diskussion	62

4.1 Modulation einzelner Komponenten der Antizipatorischen Haltungsanpassung durch Tiefe Hirnstimulation und die Korrelation mit Freezing	63
4.2 Freezing bei Parkinson-Patienten: Führt die Tiefe Hirnstimulation zu Veränderungen?	67
4.3 Tiefe Hirnstimulation verbessert die klinische Symptomatik bei Parkinson-Patienten	70
4.4 Set-Shifting bei Parkinson-Patienten und der Einfluss der Tiefen Hirnstimulation	73
4.5 Diskussion der gangkinematischen Parameter	76
4.6 Methodische Überlegungen	78
4.7 Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse und Ausblick	80
5. Zusammenfassung	83
6. Literaturverzeichnis	85
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	95
8. Veröffentlichungen	97
9. Danksagung	98

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Basalganglienschleife	7
Abbildung 2: Untersuchungsprotokoll	32
Abbildung 3: Instrumented Stand and Walk Test	37
Abbildung 4: Freezing of Gait – Assessment Course.	37
Abbildung 5: Anterior-posterior Amplitude der Antizipatorischen Haltungsanpassungen.....	47
Abbildung 6: Vergleich der anterior-posterior Amplitude der Antizipatorischen Haltungsanpassungen.....	48
Abbildung 7: Medio-laterale Amplitude der Antizipatorischen Haltungsanpassungen.....	49
Abbildung 8: Dauer der Antizipatorischen Haltungsanpassungen.....	50
Abbildung 9: Freezing of Gait-Assessment Course.....	54
Abbildung 10: Unified Parkinson´s Disease Rating Scale III	57
Abbildung 11: Unified Parkinson´s Disease Rating Scale III Elemente 27-31 ..	58
Abbildung 12: Korrelation der Modulation Antizipatorischer Haltungsanpassungen mit Freezing.	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Probandenkollektiv	28
Tabelle 2: Stimulationseinstellungen Nucleus subthalamicus	34
Tabelle 3: Stimulationseinstellungen Substantia nigra pars reticulata.....	35
Tabelle 4: Übersicht Fragebögen	42
Tabelle 5: Trail Making Test Teil B.....	43
Tabelle 6: Auswertung der Antizipatorischen Haltungsanpassungen.....	46
Tabelle 7: Ergebnisse der Auswertung der gangkinematischen Parameter	52
Tabelle 8: Ergebnisse der Unified Parkinson´s Disease Rating Scale III Auswertung	56

Abkürzungsverzeichnis

AP – Anterior-posterior

APA – Anticipatory Postural Adjustment (Antizipatorische Haltungsanpassung)

CoP – Centre of Pressure (Zentrum des Druckschwerpunktes)

FoG – *Freezing* of Gait

FoG-AC – *Freezing* of Gait Assessment Course

GPI – Globus pallidus internus

GPe – Globus pallidus externus

IPS – Idiopathisches Parkinsonsyndrom

ISAW – Instrumented Stand and Walk Test (dient der Aufzeichnung der APAs)

LED – Levodopa equivalent dosage (Levodopa Äquivalenzdosis)

M1 – Primär motorischer Cortex

MedOff – Kondition ohne medikamentöse Parkinsontherapie; die letzte Medikation wurde am Vorabend der Untersuchung eingenommen

Mdn – Median

ML – Medio-lateral

MLR – Mesencephalic Locomotor Region (mesencephales Areal für Bewegung)

MMST – Mini Mental Status Test (aus dem Englischen Mini Mental Status Examination)

NFoG-Q – New *Freezing* of Gait Questionnaire (Fragebogen zur Erfassung von *Freezing*)

PIGD – Postural instability and gait difficulty (Posturale Instabilität und Gangstörungen)

PM – Prämotorisches Areal

PPN – Nucleus pedunculopontinus

SD – Standard Deviation (Standardabweichung)

SMA – Supplementär motorisches Areal

SNc – Substantia nigra pars compacta

SNr – Substantia nigra pars reticulata

StimOff – Stimulator Off (Stimulator ausgeschaltet)

STN – Nucleus subthalamicus

THS – Tiefe Hirnstimulation

UPDRS – Unified Parkinson´s Disease Rating Scale (Untersuchungsbogen zur Einschätzung von Parkinsonpatienten)

1. Einleitung

1.1 Morbus Parkinson

„Shaking Palsy (Paralysis Agitans) –

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.” (Parkinson, 2002)

Mit diesen Worten beschrieb James Parkinson 1817 in „An Essay on the Shaking Palsy“ die heute nach ihm benannte Parkinson-Erkrankung. In dieser kurzen Ausführung werden die Kardinalsymptome dieser nach Alzheimer zweithäufigsten (Elbaz *et al.*, 2016) neurodegenerativen Erkrankung beschrieben. Alltagsrelevant ist auch die Veränderung des Ganges. Diese ist gekennzeichnet durch kleinere und schleppende Schritte, eine Veränderung der Ganginitiierung sowie eine Störung des Gleichgewichts (Mancini *et al.*, 2009; Ebersbach *et al.*, 2013; Delval *et al.*, 2014b; Lin *et al.*, 2016).

Neben dem für Parkinson charakteristischen Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-6Hz zählen auch Rigor (Gelenksteifigkeit), Bradykinese (Verlangsamung der Bewegungen) und posturale Instabilität (Gleichgewichtsstörung) zu den Kardinalsymptomen des Parkinson-Syndroms (Jankovic, 2008; Sveinbjornsdottir, 2016). Bei einigen Patienten dominiert der Tremor das klinische Erscheinungsbild, bei anderen wiederum stehen posturale Instabilität und Gangstörungen im Vordergrund. Dies wird oft als PIGD-Subtyp (postural instability and gait difficulty) bezeichnet (Jankovic *et al.*, 1990).

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) beginnt meist als einseitige Erkrankung, die sich im Verlauf jedoch auch auf die andere Körperseite ausbreitet. Überwiegend beginnt die Erkrankung nach dem 50. - 60. Lebensjahr, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen (Elbaz *et al.*, 2016).

Der Großteil der Patienten leidet am IPS, dessen Genese bisher nicht

vollständig geklärt ist. Neben diesem gibt es andere Formen der Parkinsonerkrankungen, sogenannte atypische Parkinsonsyndrome (Levin *et al.*, 2016), auf welche in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen wird. Das IPS ist gleichwohl nicht nur durch die bereits erwähnten Kardinalsymptome gekennzeichnet. Auch der Gang ist bei IPS-Patienten deutlich verändert. Zu Beginn der Erkrankung ist oft ein vermindertes Mitschwingen der Arme oder eine Asymmetrie des Armschwungs während des Gehens auffällig (Lewek *et al.*, 2010). Mit zunehmender Schwere der Erkrankung nehmen die Schrittlänge und die Schrittgeschwindigkeit ab (Okada *et al.*, 2011). Es kommt zu einem typischen kleinschrittigen, gebeugten Gang (Ebersbach *et al.*, 2013). Auch die Schritt-zu-Schritt Variabilität nimmt zu (Knutsson, 1972; Hausdorff *et al.*, 2003; Roemmich *et al.*, 2012).

Es kommt insgesamt zu einer Beeinträchtigung des Ablaufs motorischer Programme, welche neben eindeutig sichtbaren Bewegungsmustern wie dem Gang auch weniger wahrnehmbare Bewegungsmuster wie Abläufe der Ganginitiierung betrifft. Auf die Veränderungen der Ganginitiierung sowie das oftmals im Verlauf auftretende *Freezing*-Phänomen wird im Weiteren näher eingegangen.

Im Verlauf der Erkrankung treten neben den motorischen auch nicht-motorische Symptome auf (Jankovic, 2008; Sveinbjornsdottir, 2016). Hier spielen vor allem autonome Dysfunktionen wie orthostatische Hypotension, gastrointestinale und urogenitale Probleme eine Rolle, welche für die Patienten relevante Einschränkungen darstellen können. (Jankovic, 2008; Sveinbjornsdottir, 2016). Auch Störungen der exekutiven Funktionen stellen ein relevantes Problem dar (Dirnberger and Jahanshahi, 2013a).

Exekutivfunktionen sind kognitive Prozesse, die für zielgerichtetes Verhalten notwendig sind. Dies umfasst die Intentionsformulierung, das erfolgreiche Ausführen sowie die Kontrolle der Ausführung. Probleme in diesem Bereich können schon zu Krankheitsbeginn auftreten und im Verlauf kann es zu einer zunehmenden exekutiven Dysfunktion kommen (Dirnberger and Jahanshahi, 2013b) .

Das IPS umfasst noch viele weitere nicht-motorische Symptome wie

Schlafstörungen, Dysphagie, neuropsychiatrische Symptome wie Depressionen und Gedächtnisprobleme, Schmerzen sowie der Erkrankung teilweise Jahre vorausgehende Hyposmie und viele mehr. Diese sind für die Patienten neben den motorischen Symptomen sehr belastend (Chaudhuri *et al.*, 2006). Die große Bandbreite an Symptomen, die bei der Parkinson-Krankheit auftreten, führt zu einer erheblichen Morbidität und Mortalität (Hoehn and Yahr, 1967; Elbaz *et al.*, 2016; Peretz *et al.*, 2019) und damit zu einer hohen Belastung von Betroffenen und Familien. Mit zunehmender Lebenserwartung und somit steigender Prävalenz steigen auch die Kosten für das Gesundheitssystem (Findley, 2007; Elbaz *et al.*, 2016). Deshalb erscheint es umso wichtiger, Parkinson möglichst früh diagnostizieren und frühzeitig eine symptomatische Therapie einzuleiten, um Alltagsfunktionen und Lebensqualität möglichst lange zu erhalten (Peretz *et al.*, 2014).

1.2 Neuropathologie und wichtige neuronale Netzwerke

Hintergrund der motorischen Symptome ist eine Degeneration nigrostriataler dopaminergener Neurone in den Basalganglien. Neben genetischer Prädisposition spielen Alter sowie die Exposition gegenüber Toxinen und Umweltschadstoffen eine mögliche Rolle. Zudem sind auch nicht-dopaminerge Hirnkerne wie der Locus coeruleus, die Formation reticularis des Hirnstammes und andere von der Degeneration betroffen (Dexter and Jenner, 2013). In den betroffenen Hirnkernen kommt es zu einer Ansammlung von fehlgefaltetem α -Synuclein in Neuronen, neuronalen Zellfortsätzen sowie in den Synapsen der Nervenzellen, was zu einer Beeinträchtigung des Zellstoffwechsels führt (Dickson, 2012; Schulz-Schaeffer, 2010; Oikawa *et al.*, 2016). Der Zugewinn an Erkenntnissen über die Pathophysiologie der Krankheit hat dazu geführt, dass das IPS nicht mehr als reine Dopaminmangel-Erkrankung, sondern als eine Multisystemerkrankung verstanden wird, von der neben dem dopaminergen auch weitere Neurotransmittersysteme betroffen sind (Hattori *et al.*, 2014). Für das IPS spielen die Basalganglien, eine Gruppe subkortikal gelegener Hirnkerne, eine wichtige Rolle. Die Basalganglien werden gebildet vom Striatum, welches aus Putamen und Nucleus caudatus besteht, Globus pallidum, welches in Globus pallidum internus (GPi) und externus (GPe) aufgeteilt ist, sowie dem Nucleus subthalamicus (STN) und der Substantia nigra mit ihren Teilen pars reticulata (SNr) und pars compacta (SNc). Das Striatum empfängt als Eingangsstelle den Großteil der die Basalganglien erreichenden Efferenzen aus dem Kortex (Wichmann and DeLong, 2016). Es wirkt auf die nachfolgend geschalteten Kerne „Motorik hemmend“ oder „Motorik fördernd“. Das Striatum wirkt auf das GPi und die SNr über einen direkten und einen indirekten Weg. Der direkte Weg verbindet das Striatum mit GPi und SNr monosynaptisch, der indirekte Weg verläuft polysynaptisch über das GPe zu GPi und SNr, teilweise mit einer weiteren Zwischenschaltstelle, dem STN, der als einziger Kern der Basalganglien exzitatorische Efferenzen aufweist (Albin *et al.*, 1989; Alexander and Crutcher, 1990; Wichmann *et al.*, 2011; Wichmann and DeLong, 2016). Die Aktivierung des direkten Weges führt über die

Hemmung von GPi und SNr zu einer verminderten Inhibition des thalamokortikalen Netzwerkes, also zu einer Disinhibition, und somit zu einer Motorik fördernden Wirkung. Dem entgegen steht die Aktivierung des indirekten Weges, welcher durch den erhöhten Output der Basalganglien zu einer Inhibition des thalamokortikalen Netzwerkes und somit zu einer Motorikhemmung führt (Wichmann *et al.*, 2011). Hinzu kommt noch ein sogenannter hyperdirekter Weg, der den Kortex über den STN direkt mit dem GPi und der SNr verbindet. Dieser Weg ist schneller als der direkte und der indirekte Weg und führt durch die Erregung von GPi und SNr wie der indirekte Weg zu einer Inhibition thalamokortikaler Netzwerke (Nambu *et al.*, 2002). Diese drei Wege durch die Basalganglien dienen der feinen Abstimmung motorischer Programme, sodass letztlich das richtige Programm ausgewählt, initiiert und ausgeführt wird, während unangemessene motorische Programme unterdrückt werden (Nambu *et al.*, 2002). Eine vereinfachte Darstellung dieses Netzwerkes zeigt Abbildung 1.

Die bei IPS eintretende Degeneration dopaminergener Neurone der Substantia nigra führt zu einer Dysbalance zwischen direktem und indirektem Weg und motorische Programme können nicht mehr korrekt ausgeführt werden. Das Dopamin aus der SNc wirkt über zwei verschiedene Dopaminrezeptoren, D1 und D2, auf das Striatum. Über den D1-Rezeptor führt das Dopamin aus der SNc zu einer Aktivierung des Teils des Striatums, das über den direkten Weg zu einer Motorikförderung führt. Über den D2-Rezeptor führt das Dopamin aus der SNc hingegen zu einer Hemmung des striatalen Areals, welches über den indirekten Weg die Motorik hemmt.

Der Dopaminmangel an den striatalen Neuronen führt nun durch ein Überwiegen der exzitatorischen Projektion des STN zu GPi und SNr sowie zu einer Abnahme der Disinhibition. Dies wiederum bewirkt, dass diese Kerngebiete übermäßig über ihre GABAergen Efferenzen das thalamo-kortikale Bewegungsnetzwerk hemmen, was dann in den typischen Parkinsonsyndromen Bradykinese und Hypokinese resultiert (Albin *et al.*, 1989; DeLong, 1990; DeLong and Wichmann, 2015).

Zudem kommt es zu pathologischen Oszillationen der Neurone. Es treten

vermehrt Oszillationen im Beta-Band (12-30Hz) auf, die Entladungsrate sowie die Synchronität der Entladungen der Neurone von STN und GPi nehmen zu, was ebenfalls zu den motorischen Symptomen der Erkrankung beiträgt (Brown *et al.*, 2001; Brown, 2003; Kühn *et al.*, 2006; Wichmann and DeLong, 2016; Herrington *et al.*, 2016).

GPi und SNr haben neben den Projektionen in das thalamokortikale Netzwerk auch Efferenzen zum Hirnstamm, hier vor allem zu dem im mesenzephalen Areal für Bewegung (MLR = Mesencephalic Locomotor Region) liegenden Nucleus pedunculopontinus (PPN) (Pahapill and Lozano, 2000; Takakusaki *et al.*, 2008; Nutt *et al.*, 2011; Wichmann and DeLong, 2016; French and Muthusamy, 2018). Der PPN ist wichtig für das Initiieren und das Beenden von Bewegungen sowie die Kontrolle der Bewegungsgeschwindigkeit. Ferner spielt er auch eine Rolle in der posturalen Kontrolle (Lee *et al.*, 2000; Takakusaki *et al.*, 2003; Karachi *et al.*, 2010).

Neben den nicht-cholinergen Verbindungen zu den Basalganglien enthält der PPN auch cholinerge, aufsteigende Verbindungen zum Thalamus sowie Verbindungen zum Kortex und weiteren neuronalen Strukturen wie dem Rückenmark (Lee *et al.*, 2000). Die Überaktivität von GPi und SNr bei Parkinson führt auch zu einer übermäßigen Hemmung des PPN, und da der PPN von der Zelldegeneration bei Parkinson betroffen ist, kommt es zu einer Hypoaktivität des PPN (Lee *et al.*, 2000).

Die Rolle, die die erläuterten Kerngebiete und Netzwerke für bestimmte pathologische Veränderungen bei IPS spielen, wird in späteren Abschnitten vertieft.

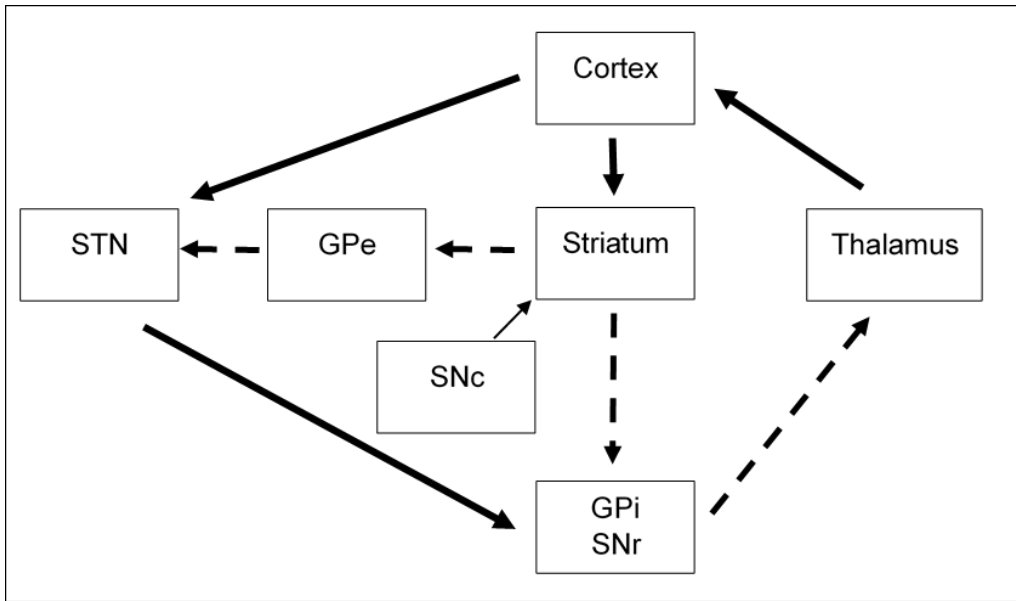


Abbildung 1: Basalganglienschleife

Dargestellt ist eine vereinfachte Version der Basalganglienschleife, die der Förderung und Inhibition motorischer Programme dient. Pfeile mit durchgezogener Linie stellen exzitatorische Verbindungen dar, Pfeile mit gestrichelter Linie stellen inhibitorische Verbindungen dar; ein Sonderfall ist der dünne Pfeil von SNc zum Striatum, da diese dopaminerge Verbindung sowohl inhibitorisch als auch exzitatorisch auf das Striatum wirkt. Der Cortex erregt durch Glutamat das Striatum; über den direkten Weg wirkt es GABAerg (inhibitorisch) auf SNr und GPi, wodurch deren GABAerge (inhibitorische) Verbindung zum Thalamus disinhibiert wird, der Thalamus wird also weniger gehemmt und kann nun den Cortex erregen → Bewegungsförderung. Über den indirekten Weg wirkt das Striatum GABAerg (inhibitorisch) auf das GPe, wodurch dieses den STN weniger hemmt. Dieser wirkt nun vermehrt exzitatorisch über Glutamat auf SNr und GPi mit der Folge einer verstärkten Thalamusinhibition → Bewegungshemmung. Cortex und STN sind über den hyperdirekten Weg direkt verbunden, diese Verbindung wirkt exzitatorisch und hat die gleiche Wirkung auf den Thalamus wie der indirekte Weg über das Striatum. Die weiterreichenden Verbindungen zu PPN und anderen Hirnstamm- sowie Gehirnarealen ist der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt. Basierend auf (Wichmann *et al.*, 2011; DeLong and Wichmann, 2015)

1.3 Therapeutische Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus

Aktuell beschränkt sich die Therapie des IPS vor allem auf Symptomlinderung und somit eine Verbesserung der Bewegungsfähigkeit und Lebensqualität (Lees *et al.*, 2009).

Traditionell wird IPS mit Levodopa therapiert. Dieses Medikament, eine Vorstufe des körpereigenen Dopamins und ersetzt somit das bei IPS fehlende Dopamin (LeWitt, 2015). Levodopa zeichnet sich durch eine gute Wirkung auf die Kardinalsymptome der Erkrankung aus und ist bis heute das Therapeutikum der Wahl, auch wenn eine große Auswahl an ähnlich oder unterstützend wirkenden Medikamenten verfügbar ist (LeWitt, 2015).

Während Levodopa zu Beginn der Erkrankung eine gute Wirkung zeigt, kommt es im Verlauf häufig zu Wirkungsfluktuationen, die eine fehlende Konstanz der Levodopa-Wirkung darstellen (Nutt, 2001). So kann es in den sogenannten Off-Phasen, in welchen der Wirkspiegel sehr gering ist, zu stark akinetischen Phasen kommen. In den On-Phasen mit gutem Wirkspiegel hingegen kann es zu hyperkinetischen Phasen mit Dyskinesien kommen (Nutt, 2001).

Eine Möglichkeit, diesem Phänomen entgegen zu wirken, ist die Tiefe Hirnstimulation (THS). Diese hat sich über die letzten Jahre und Jahrzehnte als sichere, effektive und Evidenz-basierte Therapiemöglichkeit etabliert (Deuschl *et al.*, 2006; Kleiner-Fisman *et al.*, 2006; Deuschl *et al.*, 2013; Schuepbach *et al.*, 2013; Schuepbach *et al.*, 2019). Hierbei werden feine, beispielsweise quadripolare Elektroden stereotaktisch so im Gehirn platziert, dass sie bestimmte Kerngebiete mit ihren Kontakten erreichen. Besonders häufig werden für die Therapie des IPS der STN und das GPi gewählt, wobei der STN als Stimulationsort bevorzugt wird. Größtenteils erfolgt die Implantation bilateral. Die Elektrodenlokalisation wurde über die Zeit und mit Hilfe der neuesten Technik immer präziser. Die postoperative Bildgebung kann die richtige Platzierung bestätigen. Der Impulsgenerator zur Steuerung der Stimulation wird meist unterhalb des Schlüsselbeins platziert und ist über dünne Kabel mit den Elektroden verbunden. Über ein externes Gerät können die Stimulationsparameter eingestellt werden (Herrington *et al.*, 2016). Im Vergleich

zu Levodopa bietet die THS einige Vorteile (Limousin *et al.*, 1998; Weaver *et al.*, 2009). So ist sie eine Methode, die mit einer geringen Nebenwirkungsrate einhergeht (Deuschl *et al.*, 2013). Die THS bietet zudem die Möglichkeit, auf Seitenunterschiede in der Symptompräsentation durch unterschiedliche Stimulationsparameter zu reagieren. Da die Stimulation eine kontinuierliche Therapie darstellt, werden Wirkungsfluktuationen reduziert, was mit einem Gewinn an Lebensqualität verbunden ist (Deuschl *et al.*, 2006; Follett Kenneth A. *et al.*, 2010, 2010; Deuschl *et al.*, 2013; Schuepbach *et al.*, 2013).

Postoperativ kann die Levodopadosis meist im Vergleich zum präoperativen Zustand verringert werden (Limousin *et al.*, 1998; Pahwa *et al.*, 2003; Krack *et al.*, 2003). So zeigte beispielsweise eine frühe Studie eine Verringerung der Levodopadosis um 39% in den ersten 24 Monaten nach der THS-OP (Schuepbach *et al.*, 2013). Insgesamt hat sich die THS als sehr wirkungsvolle Therapie erwiesen. So wird dadurch eine deutliche Reduktion der Kardinalsymptome, vor allem von Rigor, Bradykinese und Tremor, erreicht (Limousin *et al.*, 1998; Pahwa *et al.*, 2003; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2005; Weaver *et al.*, 2009; Krack *et al.*, 2003).

Die genaue Wirkweise der THS ist bisher nicht vollständig geklärt. Zum einen gibt es Annahmen, dass die THS den exzessiven exzitatorischen Output des STN ähnlich einer chirurgisch gesetzten Läsion hemmt. Zum anderen kommt es zu einer Abnahme der pathologischen Synchronisation der Neurone (Kühn *et al.*, 2008; Wichmann and DeLong, 2016; Herrington *et al.*, 2016) .

Trotz der bisher nicht vollständig aufgeklärten Wirkungsweise ist die THS eine gute Therapieoption für Patienten mit Wirkungsfluktuationen unter normaler Medikation und führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität (Deuschl *et al.*, 2006; Weaver *et al.*, 2009; Schuepbach *et al.*, 2019).

1.4 Ganginitiierung und posturale Kontrolle vor dem ersten Schritt bei Gesunden und Parkinsonpatienten

Die Ganginitiierung ist beschrieben als die Übergangsphase, in der der Körper vom Stand in die Bewegung wechselt. Diese Phase lässt sich nochmals in drei verschiedene Abschnitte gliedern: nach einer posturalen Phase kommt es zur Fußhebung, auf welche dann die Ausführung des ersten Schrittes folgt (Yiou *et al.*, 2017). Diese Abfolge der Ganginitiierung erlaubt einen sicheren Beginn des Gangs, obwohl es zu einer deutlichen Verkleinerung der Standfläche von zwei Beinen auf ein Bein kommt. Diese Veränderung erfordert eine genaue, automatisierte Koordination des motorischen Programms mit Abläufen zur Erhaltung der Stabilität sowie der Aktivierung verschiedener Muskeln (Delval *et al.*, 2014b).

In der posturalen ersten Phase spielen sogenannte antizipatorische Haltungsanpassungen, Anticipatory Postural Adjustments (APA), eine wichtige Rolle (Winter, 1995; Lepers and Brenire, 1995; Delval *et al.*, 2014b; Yiou *et al.*, 2017) .

Die APAs dienen der Aufrechterhaltung von Balance und Haltung vor einer Bewegung. Sie sind eine Antwort auf eine durch den Körper selbst ausgelöste Störung der Balance. Sie existieren daher nicht nur vor dem ersten Schritt, sondern auch vor anderen Bewegungen (Massion, 1992). Im Folgenden wird jedoch nur auf die APAs in der Vorbereitungsphase vor dem ersten Schritt Bezug genommen.

Vor dem ersten Schritt sind die APAs eine Art Vorwärtskontrollmechanismus. Dieser dient jedoch nicht nur der schon erwähnten Aufrechterhaltung der Balance und Stabilität, wenn sich das Schwungbein vom Boden löst, sondern gleichzeitig auch der Generierung einer Kraft für die Bewegung nach vorne (Winter, 1995; Lepers and Brenire, 1995; Delval *et al.*, 2014b; Yiou *et al.*, 2017). Die APAs sind durch die geordnete Abfolge einer Verlagerung des Druckschwerpunktes und dadurch einer Beschleunigung der Körpermasse charakterisiert. Zunächst erfolgt eine Verlagerung des Druckschwerpunktes des Körpers nach posterior und lateral in Richtung Schwungbein, was eine

Beschleunigung des Körpermassenzentrums in Richtung Standbein bewirkt. Anschließend führt die Belastung des Standbeins zu einer Bewegung des Druckschwerpunktes hin zum Standbein, begleitet von einer Beschleunigung des Körpermassenzentrums nach anterior und lateral hin zum Schwungbein. Das Schwungbein wird hierdurch frei und der erste Schritt kann über das Schwungbein initiiert werden (Winter, 1995; Lepers and Breniere, 1995; Lu *et al.*, 2017a).

APAs können durch die Beschleunigung der Druckschwerpunktverlagerung, der Dauer als temporalem Parameter und anhand der Verzögerung des ersten Schrittes gut beschrieben werden.

Die Amplitude und die Schnelligkeit der Verlagerung des Druckschwerpunktes in der sagittalen Ebene, also von anterior nach posterior, korreliert hierbei mit der darauf folgenden Geschwindigkeit des ersten Schrittes und der Schrittlänge (Rogers *et al.*, 2011; Yiou *et al.*, 2017).

Berücksichtigt man den komplexen Ablauf der APAs sowie die Tatsache, dass diese eine gut abgestimmte neuronale Integration benötigen, so lässt sich vermuten, dass es bei einer neurodegenerativen Erkrankung wie Parkinson leicht zu Störungen in diesem Ablauf kommt (Mancini *et al.*, 2009; Delval *et al.*, 2014a; Lin *et al.*, 2016).

In der Tat findet man bei Parkinsonpatienten meist veränderte APAs. Bradykinese und Hypokinese sind nicht nur auf Wechselbewegungen beschränkt, sondern betreffen auch die APAs. Diese zeigen sich bei IPS-Patienten hypometrisch und bradykinetisch (Mancini *et al.*, 2009; Delval *et al.*, 2014a; Lin *et al.*, 2016).

Es kommt bereits in frühen Krankheitsstadien zu einer verminderten Verlagerung des Druckschwerpunktes nach lateral (Mancini *et al.*, 2009). Im Verlauf der Erkrankung kommt es neben der Reduktion der medio-lateralen Amplitude auch zu einer Reduktion der antero-posterior Amplitude. Die APAs setzen verzögert ein und ihre Dauer nimmt zu. Hierdurch kommt es insgesamt zu einer Verzögerung des ersten Schrittes, die Patienten können erst verspätet loslaufen (Halliday *et al.*, 1998; Rogers *et al.*, 2011; Delval *et al.*, 2014b; Lin *et al.*, 2016). Daneben zeigen IPS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden

eine erhöhte Variabilität hinsichtlich Dauer und Amplitude ihrer APAs (Lin *et al.*, 2016).

Durch Hinweisreize (sog. *cueing*), wie akustische oder taktile *Trigger*, können die APAs bei IPS-Patienten verbessert werden. Studien zeigten sowohl eine Verbesserung der Amplitude als auch der temporalen Parametern der APAs (Burleigh-Jacobs *et al.*, 1997; Lu *et al.*, 2017b; Schlenstedt *et al.*, 2017a). Die Fähigkeit zur Adaptierung von APAs bei veränderten Balancebedingungen ist bei IPS-Patienten weitgehend erhalten (Hall *et al.*, 2013).

1.5 *Freezing of Gait* Phänomen bei Parkinsonpatienten

In seinem Essay über Parkinson beschreibt James Parkinson ein Weiteres Symptom: "...with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace..." (Parkinson, 2002; Original von 1817). Hier gibt James Parkinson einen kurzen Abriss über das heute unter dem Namen *Freezing of Gait* (FoG) bekannte Phänomen. Dieses tritt üblicherweise erst im späteren Verlauf der Erkrankung auf oder kann im früheren Verlauf durch Einnahme von Dopaminergika maskiert sein (Giladi *et al.*, 2001). Über alle Krankheitsstadien hinweg betrifft es jedoch 21-80% aller Parkinson-Patienten (Nieuwboer and Giladi, 2013). Das Risiko für FoG steigt mit zunehmender Erkrankungsdauer und mit andauernder Levodopa-Therapie (Giladi *et al.*, 2001). Frauen und Patienten/innen mit Tremor-dominantem Parkinson-Syndrom sind weniger häufig betroffen (Jankovic, 2008). IPS-Patienten beschreiben es als ein „Festkleben der Füße am Boden“, das episodisch und unvorhergesehen für einige Sekunden auftritt. Dies macht es nicht nur für die Betroffenen zu einem Lebensqualität mindernden Faktor, sondern auch für Ärzte zu einem schwer objektivierbaren und messbaren Symptom, da es nicht notwendigerweise in jeder Untersuchung auftritt (Perez-Lloret *et al.*, 2014; Mancini *et al.*, 2019). Neben dem FoG gibt es andere *Freezing*-Formen, die beispielsweise während des Sprechens oder feinmotorischen Aufgaben auftreten können (Heremans *et al.*, 2015; Ricciardi *et al.*, 2016). Im Folgenden wird jedoch nur FoG behandelt.

In der Arbeitsdefinition (Giladi and Nieuwboer, 2008; Nutt *et al.*, 2011) wird FoG als episodisches Unvermögen einer effektiven Schrittgenerierung beschrieben, welchem nichts anderes als die Parkinson Erkrankung oder eine andere höhergradige Gang-Funktionsstörung zugrunde liegt. Häufig tritt es bei einer Bewegungsveränderung wie Ganginitiierung, Drehungen, aber auch räumlichen Einschränkungen, Stress oder Ablenkung auf (Giladi and Nieuwboer, 2008; Smulders *et al.*, 2015). Klinisch zeigt sich FoG auf verschiedene Arten, unter anderem in der Unfähigkeit loszulaufen, sogenannten Starthemmungen, oder eine Bewegung wie Gehen und Drehen fortzuführen sowie einem immer

kleinschrittiger werdenden Gang, der schon in der Beschreibung von Parkinson erwähnt wurde (Schaafsma *et al.*, 2003; Nutt *et al.*, 2011). Externe Stimuli und eine Fokussierung der Aufmerksamkeit können bei der Überwindung des FoG helfen (Giladi and Nieuwboer, 2008).

Obwohl FoG meist ein sogenanntes Off-Phänomen ist, welches im Rahmen eines Mangels von Dopamin auftritt (sei es durch das IPS selbst oder eine nicht ausreichende Levodopa-Therapie bedingt), kann es vor allem in späteren Krankheitsstadien auch als therapieresistentes Phänomen im On (also trotz ausreichender dopaminerger Therapie, im Sinne eines Wirkungsverlustes von Levodopa) vorkommen. ((Nutt *et al.*, 2011). Dementsprechend wirkt Levodopa hauptsächlich bei Off-FoG.

Patienten mit FoG, sogenannte *Freezer*, zeigen während FoG-Episoden veränderte zeitliche und räumliche Gangparameter. So tritt unter anderen eine erhöhte Schritt-zu-Schritt-Variabilität auf (Hausdorff *et al.*, 2003). Es kommt zu einer Störung der Rhythmizität und zu Gangasymmetrie (Nutt *et al.*, 2011). In der Folge fühlen sich die Betroffenen oft unsicher und haben das Gefühl, nicht mehr die Kontrolle über ihren Körper zu haben (Moore *et al.*, 2007).

Balanceprobleme und Stürze können auftreten. Eine Rolle hierbei spielt auch die veränderte Körperhaltung, welche durch einen nach vorne gelehnten Oberkörper während der Festinationen charakterisiert ist. Patienten mit FoG zeigen zudem vermehrt Problem in *Set Shifting* Aufgaben (Amboni *et al.*, 2008; Dirnberger *et al.*, 2010; Naismith *et al.*, 2010). Das Set Shifting als Teil der Exekutivfunktionen beschreibt die Fähigkeit zur Verhaltensanpassung bei Veränderung von Ziel oder Umgebung. Das Frontalhirn sowie dessen Netzwerk sind hierbei für die Exekutivfunktionen von Bedeutung (Stuss, 2011). Diverse Studien zeigten eine Korrelation zwischen FoG und Problemen in Set Shifting Aufgaben (Amboni *et al.*, 2008; Dirnberger *et al.*, 2010; Naismith *et al.*, 2010), sodass angenommen wird, dass auch veränderte frontostriatale Verbindungen zu FoG beitragen. Auch Motor-Switching, untersucht beispielsweise als Richtungsänderung des Schrittes (Schritt nach vorne oder Schritt nach hinten), ist bei IPS-Patienten mit FoG beeinträchtigt (Smulders *et al.*, 2015).

Auch bezüglich der APAs zeigen *Freezer* Auffälligkeiten: Im Vergleich zu IPS-Patienten ohne FoG ist die Amplitude der APAs bei *Freezern* reduziert (Delval *et al.*, 2014a; Plate *et al.*, 2016). Zudem wurde eine Korrelation zwischen der medio-lateralen Amplitude der APAs und der Schwere des FoG gefunden (Schlenstedt *et al.*, 2018). Eine größere medio-laterale Amplitude der APAs ging hier mit einem als deutlich schwerwiegender empfundenen FoG einher. Patienten mit FoG zeigen häufig eine verminderte posturale Kontrolle (Vervoort *et al.*, 2016) und diese verminderte posturale Kontrolle zeigt auch eine positive Korrelation mit der Schwere des FoG (Schlenstedt *et al.*, 2016).

Bei einem kleinem Teil der Patienten mit FoG treten multiple APAs vor dem ersten Schritt auf (Jacobs *et al.*, 2009b; Delval *et al.*, 2014a; Plate *et al.*, 2016). Zitternde Knie, ein häufig während FoG auftretendes Phänomen, vor dem ersten Schritt sind möglicherweise das sichtbare Korrelat dieser multiplen APAs. Sie könnten mit den multiplen APAs einen kompensatorischen Versuch darstellen, die Entkopplung von APAs und dem motorischen Programm des ersten Schritts zu überwinden (Jacobs *et al.*, 2009b). Diese Idee kompensatorisch wirkender multipler APAs wird dadurch gestützt, dass auch gesunde Probanden unter erschwerten Balancebedingungen multiple APAs zeigten (Jacobs and Horak, 2007; Jacobs *et al.*, 2009b). Kontrollierte Studien mit Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollprobanden zur Verifizierung dieser Hypothese liegen bisher jedoch nicht vor.

Patienten mit FoG zeigen zudem eine erhöhte Variabilität der initialen Schwungseite. Sie führen den ersten Schritt nicht immer mit dem gleichen Bein aus, wie dies bei Patienten ohne FoG und bei gesunden Probanden zumeist der Fall ist, sondern wechseln die initiale Schwungseite (Okada *et al.*, 2011).

1.6 Wirkung der Tiefen Hirnstimulation von Nucleus subthalamicus und Substantia nigra pars reticulata auf Ganginitiation und *Freezing*

Während Levodopa die APAs eindeutig im Vergleich zur Medikamenten-freien Situation bei IPS-Patienten verbessert (Burleigh-Jacobs *et al.*, 1997; Rocchi *et al.*, 2012), sind die Resultate von Studien über die Wirkung der THS auf APAs weniger eindeutig.

Es gibt sowohl Studien, die eine Vergrößerung der APAs beziehungsweise der Verlagerung des CoP durch THS aufzeigen (Crenna *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2006; Vallabhajosula *et al.*, 2015; Varriale *et al.*, 2018), als auch Studien, die eher auf eine entgegengesetzte Wirkung der THS des STN auf die APAs hinweisen (Rocchi *et al.*, 2012). Bei genauerer Betrachtung der Studien fallen jedoch die verschiedenen Studien-Designs auf. So wurden einerseits prä- und postoperative Daten verglichen (Rocchi *et al.*, 2012), auf der anderen Seite fand hingegen eine Erhebung von postoperativen Daten in verschiedenen Therapiekonditionen statt (Crenna *et al.*, 2006). Diese unterschiedlichen Studienprotokolle sind eine mögliche Erklärung für die differierenden Ergebnisse. Zudem spielt eventuell auch in bestimmten Situationen die Frequenz der STN-Stimulation eine Rolle. So zeigt sich bei einer Studie, die die Ganginitiation bei 130 Hz und 80 Hz STN-THS mit und ohne kognitive Aufgabe untersuchte, dass die 80 Hz Stimulation der 130 Hz Stimulation überlegen ist, sobald die Ganginitiation in Verbindung mit einer kognitiven Aufgabe stand (Varriale *et al.*, 2018). Bei 130 Hz scheint die Fähigkeit, motorische Prozesse und kognitive Informationen gleichzeitig zu verarbeiten, nicht mehr vollständig erhalten zu sein und die kognitiven Prozesse werden in den Vordergrund gestellt.

Die Stimulation des STN führt zu einer Verbesserung sowohl axialer Symptome wie posturaler Instabilität (Chastan *et al.*, 2009) als auch distaler Symptome wie beispielsweise Tremor und Rigidität (Crenna *et al.*, 2006; Chastan *et al.*, 2009). Im Rahmen der Verbesserung des Ganges verbessern sich räumliche und zeitliche Gangparameter, wie Schrittlänge und Schrittgeschwindigkeit (Allert *et al.*, 2001; Scholten *et al.*, 2017). Der typische Parkinsongang verändert sich

unter STN-Stimulation hin zu einem aufrechteren und schnelleren Gangbild (Lubik *et al.*, 2006).

Auch wenn die STN-Stimulation bezüglich der Levodopa-responsiven Motorsymptome langfristig gute Ergebnisse zeigt (Toft *et al.*, 2011; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2005), ist die THS des STN bei Levodopa-resistenten Symptomen weniger erfolgreich. So zeigt die THS des STN beispielsweise zu Beginn einen guten Effekt auf Gang und posturale Instabilität (Bakker *et al.*, 2004; Lilleeng *et al.*, 2015), langfristig können diese Probleme jedoch wie bei nicht-stimulierten Patienten wieder auftreten (Lilleeng *et al.*, 2015). Auch kann es im Verlauf zu einer Abnahme der Wirkung der THS auf axiale Symptome kommen (Castrìoto *et al.*, 2011).

Der Effekt der THS des STN auf exekutive Funktionen, wie beispielsweise auf das Set Shifting, ist ebenfalls nicht eindeutig. Neben dem Ergebnis eines schlechteren Abschneidens in einem Test zur Untersuchung exekutiver Funktionen (Trail Making Test Teil B (TMT Teil B)) bei STN-THS (Trépanier *et al.*, 2000; York *et al.*, 2008), gibt es ebenso Ergebnisse, die keinen Unterschied feststellen (Castelli *et al.*, 2006) oder ein besseres Abschneiden in diesem Test bei STN-THS zeigen (Ardouin *et al.*, 1999; Alegret *et al.*, 2001). Diese unterschiedlichen Resultate könnten zum Teil im unterschiedlichen Studiendesign (THS+Levodopa, THS + Levodopa/nur THS, nur THS) begründet sein.

Auch in Bezug auf FoG sind die Ergebnisse der THS des STN unterschiedlich. FoG kann unter THS des STN im Verlauf der Erkrankung auftreten (Lilleeng *et al.*, 2015). Andererseits führte die THS des STN zu seltener auftretendem und weniger schwerwiegendem FoG (Niu *et al.*, 2012; Vercruyssen *et al.*, 2014) sowie zu einer Reduktion verglichen mit der präoperativen Ausprägung (Davis *et al.*, 2006). Allerdings erfolgte bei diesen Studien die Evaluation von FoG anhand von Fragebögen (*Freezing of Gait Questionnaire* u.a.), sodass keine objektive Bewertung von FoG durch die Ärzte stattfand. Studien, die FoG objektiver anhand von Gangtests bewerten, haben eine Verringerung von präoperativ Levodopa-responsiven FoG-Episoden durch STN-THS beobachtet (Ferraye *et al.*, 2008) sowie eine Reduktion von FoG-Episoden durch THS im

Niedrigfrequenzbereich von 60Hz (Moreau *et al.*, 2008; Xie *et al.*, 2015). Insgesamt ist die Studienlage bezüglich der SNr-Stimulation bisher begrenzt. Wie bereits beschrieben führt die SNr-THS zu einer Verbesserung der Balancekontrolle während der Ganginitiierung und es kommt zu einer Verbesserung axialer Symptome (Chastan *et al.*, 2009). Distale Symptome hingegen werden durch die SNr-THS im Vergleich zur STN-THS nicht reduziert und es kommt zu keiner signifikanten Veränderung von Parametern des ersten Schrittes wie Schrittlänge oder Geschwindigkeit (Chastan *et al.*, 2009). Refraktäres FoG konnte durch die gemeinsame Stimulation von SNr und STN im Gegensatz zur alleinigen STN-THS gemildert werden (Weiss *et al.*, 2013). Zudem schlägt eine neuere Studie vor, dass die Kombination aus Hochfrequenz-STN-THS (125Hz) und SNr-THS (63Hz) zu einer Verbesserung von Levodopa-resistentem FoG führen könnte (Valdeoriola *et al.*, 2018). Die Stimulation der SNr zeigt bisher allerdings keine Modulation räumlicher Gangparameter, hat aber durch eine Erhöhung der Symmetrie der Beinschwungzeit möglicherweise Einfluss auf temporale Gangparameter (Scholten *et al.*, 2017). Der Einfluss der SNr-THS auf APAs als Parameter für Ganginitiierung und damit verbundene Starthemmnungen wurde bislang nicht untersucht.

1.7 Neuronale Integration von Antizipatorischen Haltungsanpassungen und Freezing

Die neuronale Integration der APAs ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Ein Modell hierzu schlägt zwei verschiedene neuronale Kreisläufe für die Generierung der APAs auf der einen und zielgerichtete Bewegungen wie den ersten Schritt auf der anderen Seite vor (Massion, 1992). Die APAs würden danach in den Basalganglien sowie dem supplementär motorischen Areal (SMA) generiert, wohingegen der Schritt in einem anderen Netzwerk, welches den dorsolateralen Prämotorkortex sowie den primären Motorkortex enthält, generiert wird. Diese beiden neuronalen Netzwerke werden dann im Hirnstamm und den dort angesiedelten motorischen Zentren integriert.

Die SMA und das prämotorische Areal (PM) sind für die Initiierung motorischer Programme nötig und tragen durch kortikofugale Projektionen zu PPN und MLR zur Ganginitiierung bei (Jacobs *et al.*, 2009a; Takakusaki, 2017). Diese Projektionen sowie die Aktivität des SMA sind bei Parkinsonpatienten jedoch vermindert (Jacobs *et al.*, 2009a; Takakusaki, 2017). Kortikoretikuläre Verbindungen von SMA und PM zum Hirnstamm könnten über die Aktivierung des retikulospinalen Trakts eine Rolle für die neuronale Integration von APAs spielen (Takakusaki, 2013).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die SMA sehr wahrscheinlich in die neuronale Integration der APAs involviert ist. Während eine Studie keine Veränderung der APAs durch anodale transkranielle Gleichstromstimulation über der SMA fand (Lu *et al.*, 2018), zeigten repetitive transkranielle Magnetstimulation bei Parkinsonpatienten und gesunden Probanden (Jacobs *et al.*, 2009a) sowie kontinuierliche Beta-Thurst Stimulation bei gesunden Probanden (Richard *et al.*, 2017b) jeweils über dem Gebiet der SMA eine vorübergehende Abnahme der APA Dauer nach der Stimulation. Die Amplitude der APAs wird entgegen der Hypothese einer Verminderung der APA Amplitude und Zunahme der APA Dauer nach der Stimulation über dem SMA Gebiet nicht signifikant verändert.

Diese Befunde geben Hinweise darauf, dass die SMA eher weniger in die

Kontrolle der APA Amplitude, jedoch sehr wohl in die Kontrolle der temporalen APA Parameter integriert ist. Hier scheint die SMA durch Aktivierung zu einer verlängerten Dauer der APAs beizutragen (Jacobs *et al.*, 2009a; Richard *et al.*, 2017b; Lu *et al.*, 2018). Zudem zeigt sich eine Verbesserung der Akinese kurz nach der Theta-Burst Stimulation der SMA (Richard *et al.*, 2017a).

Weitere Studien festigen die Annahme einer getrennten Integration von APAs und erstem Schritt: Während zeitliche und räumliche Parameter der APAs von Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Probanden von Versuch zu Versuch variabel sind, zeigt die Schrittausführungen keine Variabilität im Vergleich der Gruppen (Lin *et al.*, 2016).

Die Wirkung der THS auf die APAs, welche im vorherigen Abschnitt erläutert wurde, stützt auch die These der getrennten neuronalen Integration von APAs und erstem Schritt. Während die SNr-Stimulation vor allem axiale Symptome verbessert, beeinflusst die STN-Stimulation zusätzlich distale Symptome sowie kinematische Parameter des 1. Schrittes (Chastan *et al.*, 2009). Neben den Efferenzen zum Thalamus ist die SNr auch mit dem Hirnstamm und dem dort sitzenden mesenzephalen Areal (MLR) für Bewegung, in welchem auch der PPN liegt, verschaltet. Dieses ist, vor allem mit seinen cholinergen Neuronen, relevant für Bewegung und posturale Kontrolle (Takakusaki *et al.*, 2003; Karachi *et al.*, 2010). Dies könnte den Einfluss der SNr-Stimulation auf axiale Symptomatik zum Teil erklären. Die Tatsache, dass der STN über seine Projektion zur SNr auch in dieses Netzwerk integriert ist, könnte dementsprechend die Wirkung der STN-THS auf axiale Symptome erklären, wenngleich eine Modulation axialer Symptome nicht ausschließlich den Hirnstammprojektionen zugeordnet werden müsste. Ein Erklärungsansatz für die Wirkung der STN-THS auf die distale Symptomatik ist die Projektion zum GPi. Einige Studien zur GPi-THS zeigten vornehmlich eine Verbesserung distaler Symptomatik sowie von Gangparametern (Allert *et al.*, 2001).

Die pathophysiologischen neuronalen Korrelate von FoG sind noch nicht abschließend erforscht. Patienten mit FoG zeigen eine Veränderung der Struktur sowie der funktionellen Konnektivität zwischen subkortikalen und

kortikalen Bewegungszentren (Fling *et al.*, 2014). So kommt es zu einer Zunahme der funktionellen Konnektivität zwischen SMA und MLR, wohingegen die funktionelle Konnektivität zwischen SMA und STN abnimmt. Während die Zunahme der Konnektivität zwischen SMA und MLR möglicherweise einer Maladaptation bei FoG entsprechen könnte, ist die Abnahme der Konnektivität zwischen SMA und STN möglicherweise ein Korrelat für die Problematik, konkurrierende motorische Programme richtig zu integrieren und zu inhibieren (Fling *et al.*, 2014).

Im vorherigen Abschnitt wurde kurz darauf eingegangen, dass die Stimulationsfrequenz der THS zu einer Priorisierung von Prozessen führen kann, wodurch kognitive und motorische Prozesse nicht mehr gleichzeitig ablaufen können. Ein ähnliches Muster könnte wohl auch bei FoG eine Rolle spielen (Bloem *et al.*, 2006). Während junge gesunde Probanden bei komplexen motorischen und kognitiven Aufgaben durch Priorisierung der Balancebewahrung Stürze vermeiden können, wird dies im Alter schwieriger. IPS-Patienten neigen dazu, diese Priorisierung aufzugeben, was zu einem erhöhten Sturzrisiko führt (Bloem *et al.*, 2006). Bei Patienten mit FoG sind automatisierte, unbewusste Prozesse über die Basalganglien und kognitiv kontrollierte Prozesse über den frontalen Kortex stärker beeinträchtigt als bei Patienten ohne FoG, sodass komplexe Aufgaben und Situationen die noch vorhandenen Ressourcen überfordern und FoG auftritt (Vandenbossche *et al.*, 2012; Nieuwboer and Giladi, 2013). Dies reflektiert auch ein Modell zur Entstehung von FoG (Lewis and Barker, 2009), das auf die parallel verlaufenden motorischen, limbischen und kognitiven Netzwerke und deren Informationsüberladung bei komplexen Aufgaben abzielt. Diese Netzwerke enden an den zwei wichtigsten Output-Kernen der Basalganglien (GPi und SNr) (Lewis and Shine, 2016). Durch den Dopaminmangel kann nun eine Informationsüberladung zur Unfähigkeit führen, diese parallelen Netzwerke richtig zu integrieren. Es kommt zu einer plötzlichen exzessiven, GABAergen Hemmung des Hirnstammes vor allem durch GPi und SNr (Lewis and Shine, 2016). Dies resultiert dann in FoG (Lewis and Barker, 2009; Lewis and Shine, 2016). Die Annahme einer nicht richtig funktionierenden Integration paralleler

Netzwerke wird durch eine Studie gestützt, die eine Verbindung zwischen funktioneller Entkopplung von neuronalen Netzwerken und FoG festgestellt hat (Shine *et al.*, 2013). Hinzu kommen wohl noch kortikale Veränderungen der Bewegungskontrolle und eine zunehmende Unfähigkeit mesenzephaler Areale, auf diese Veränderungen zu reagieren (Snijders *et al.*, 2011) sowie verminderte rechtshemisphärische Konnektivität zwischen PPN und Thalamus, Kleinhirn und kortikalen Arealen (Fling *et al.*, 2013).

Daneben könnte der Verlust cholinergischer Neurone eine Rolle bei FoG spielen. So zeigt eine Studie eine Korrelation zwischen dem Verlust cholinergischer Neurone im PPN und dem Auftreten von FoG und Stürzen (Karachi *et al.*, 2010). Eine Abnahme der neuronalen Aktivität des frontalen Kortex und des SMA bei Patienten mit FoG im Vergleich zu Parkinsonpatienten ohne FoG sowie im Vergleich zu gesunden Probanden könnte das neuronale Pendant der verschlechterten Exekutivfunktionen bei Patienten mit FoG darstellen (Zhou *et al.*, 2018).

Es zeigt sich also, dass sowohl die neuronale Integration von APAs als auch von FoG sehr komplex ist und verschiedene Schaltkreise des Gehirns umfasst.

1.8 Hypothesen und Experiment

Basierend auf dem aktuellen Kenntnisstand der Forschung zum Thema APAs sowie der neuronalen Integration und Modulation von APAs ergibt sich die Fragestellung, ob durch eine gezielte Stimulation distinkter neuronaler Kerngebiete unterschiedliche Komponenten der APAs moduliert werden können.

Da pathophysiologische und neuronale Zusammenhänge zwischen APAs, FoG und auch exekutiver Dysfunktion zu bestehen scheinen, war es Ziel der Studie zu untersuchen, ob sich APAs durch gezielte Stimulation von STN und SNr modulieren lassen und ob dies mit klinischen Veränderungen im FoG assoziiert ist.

Der STN ist überwiegend über das pallido-thalamo-kortikale Netzwerk integriert und weist zudem hyperdirekte Verbindungen mit der SMA auf. Die SNr ist hingegen direkt mit dem nigro-ponto-spinalen Netzwerk in Bewegungszentren des Hirnstamms verschaltet (Collomb-Clerc and Welter, 2015; Takakusaki, 2017). Dies sowie eine frühere Studie zu Mono-STN und Mono-SNr Stimulation, die eine differenzierte Wirkung dieser beiden Stimulationsarten auf temporale und spatiale Gangparameter gezeigt hat (Scholten *et al.*, 2017), stützt die Annahme, dass durch Mono-Stimulation von STN beziehungsweise SNr verschiedene Bewegungsknetzwerke moduliert werden. Zudem ist die Wirkung von STN- und SNr-THS auf axiale und distale Symptome bei Parkinson wie schon beschrieben unterschiedlich, was ebenso auf die verschiedene neuronale Integration der beiden Kerngebiete hinweist (Crenna *et al.*, 2006; Chastan *et al.*, 2009).

Daher wurde eine unterschiedliche Wirkung von SNr- und STN-THS auf die APA-Komponenten angenommen und die separate Stimulation beider Knotenpunkte sollte zur Kenntnis, welche Rolle dem STN oder der SNr in der neuronalen Integration von APAs zukommt, beitragen.

Folgende Hypothesen sollten durch die Studie überprüft werden

1. Die Stimulation der SNr oder des STN verändert die Parameter der APAs im Vergleich zu StimOff.
2. Die Stimulation der SNr oder des STN führt zu weniger häufigem Auftreten von FoG im *Freezing of Gait-Assessment Course* (FoG-AC) im Vergleich zu StimOff.
3. Die Stimulation der SNr oder des STN verbessern den Wert im Unified Parkinson Disease Rating Scale Teil III (UPDRS III) im Vergleich zu StimOff.
4. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Schwere von FoG und dem Abschneiden im Set Shifting Test, dem sogenannten Trail Making Test Teil B (TMT Teil B).

2. Material und Methoden

2.1 Probanden

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte am Universitätsklinikum Tübingen, Neurologische Klinik mit Schwerpunkt Neurodegeneration.

Die Genehmigung zur Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen erteilt (Ethikantrag Nr. 354/2015BO1; Titel „Wirkung der Tiefen Hirnstimulation auf Ganginitiation, Gangblockaden und kognitive Flexibilität bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom“).

Vor Einschluss in die Studie erfolgte die ausführliche mündliche sowie schriftliche Aufklärung über den Zweck der Studie, den Ablauf und den Umgang mit den erhobenen Daten. Alle Probanden unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung.

Im Anschluss erfolgte anhand der Ein- und Ausschlusskriterien die Prüfung, ob der Proband für die Studienteilnahme geeignet ist.

2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 85 Jahren mit einer Erkrankungsdauer seit Diagnose von mindestens fünf Jahren. Die Zeit seit Implantation der Elektroden zur THS sollte mindestens sechs Monate betragen. Da das perioperative Ödem direkt nach der THS-Implantation die Symptome so verändern kann, dass dies nicht allein auf die THS zurückzuführen ist, wurde dieser Zeitraum gewählt, um ein vollständiges Abklingen des klinischen Mikroläsionseffektes der Operation bis zur Studienteilnahme sicherzustellen. Die korrekte Lage der Elektroden wurde bildgebend durch Co-Registrierung prä- und postoperativer Sequenzen verifiziert. Im Rahmen der regulären Implantations-OP werden die Kontakte der quadripolaren Elektroden so platziert, dass die jeweils tiefsten Kontakte im dorsolateralen Anteil der SNr am direkten kaudalen Übergang von STN zu SNr positioniert sind (Chastan et al., 2009; Weiss et al., 2013). Um in die Studie eingeschlossen zu werden, musste

der tiefste Elektrodenkontakt in der postoperativen Bildgebung mindestens 5mm unterhalb des Mittelpunktes zwischen vorderer und hinterer Kommissur des dritten Ventrikels in rostro-kaudaler Richtung liegen (Weiss *et al.*, 2013). Dies sollte das Erreichen der SNr durch die Elektroden sicherstellen. Im Anschluss an die Implantation der quadripolaren Elektroden sowie des Impulsgenerators erfolgt die Einstellung der Stimulation, welche im postoperativen Verlauf sowohl ambulant als auch stationär weiter optimiert wurde. Als weiteres Einschlusskriterium galt zudem FoG. Alle Probanden wurden bei der Untersuchung als definitive *Freezer* kategorisiert (Snijders *et al.*, 2012).

2.1.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen, unklarem Parkinsonsyndrom sowie folgenden diagnostizierten psychiatrischen Erkrankungen: Psychose (ICD-10: F23.9), Depression (ICD-10: F32.1, F32.2, F32.3), ggf. verbunden mit Suizidalität (ICD-10: F32.2 7 F32.3). Des Weiteren galten höhergradige kognitive Einschränkung (MMST < 22) sowie schwere internistische Erkrankungen des kardiovaskulären Systems und der Atemwege sowie die zeitgleiche Teilnahme an einer anderen klinischen Studie als Ausschlusskriterien.

2.1.3 Probandenkollektiv

Untersucht wurden 14 Probanden mit der Diagnose idiopathisches Parkinsonsyndrom, die mit THS behandelt werden. Das Kollektiv bestand aus 13 Männern und einer Frau. Die beschriebenen epidemiologischen Daten geben jeweils den Mittelwert plus/minus eine Standardabweichung an. Das Durchschnittsalter lag bei 66,0 Jahren (\pm 10,4 Jahren). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer seit Diagnose betrug 14,2 Jahre (\pm 4,9 Jahre) und die Zeit seit Implantation der THS 41 Monate (\pm 18,2 Monate). Details zu den

untersuchten Probanden sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Vor Einschluss in die Studie wurde die korrekte Lage der Elektrodenkontakte anhand der vorhandenen Bildgebung kontrolliert sowie vor Durchführung der Studie die Batterieleistung des Aggregats sowie die Impedanzen überprüft.

Tabelle 1: Probandenkollektiv

Prob.-ID	Alter, Geschlecht	Krankheitsdauer	Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der THS-OP	Monate mit THS	LED
1	46, m	9	2	81	375
2	45, m	13	9	55	150
3	72, m	16	13	37	300
4	73, m	19	15	61	1073
5	68, m	26	22	48	100
6	63, m	15	14	22	607
7	76, m	14	10	45	740
8	68, m	10	7	36	656
9	77, w	8	7	19	545
10	63, m	9	6	43	400
11	69, m	18	15	40	450
12	64, m	11	11	11	650
13	80, m	18	15	27	885
14	60, m	12	7	49	300

Tab. 1: Probandenkollektiv

Die Tabelle stellt das Probandenkollektiv dar. Probanden unter Prob.-ID 1-14; Alter in Jahren und Geschlecht (m= männlich, w= weiblich); Krankheitsdauer als Zeitraum in Jahren zwischen der Diagnosestellung und dem Zeitpunkt der Messung; Krankheitsdauer in Jahren zum Zeitpunkt der Implantation der THS; Monate mit THS als Zeitraum zwischen der Implantation der THS und dem Zeitpunkt der Messung; LED im mg als Levodopa Äquivalenzdosis

2.2 Voruntersuchungen

In der Voruntersuchung erfolgte die Evaluierung der Ein- und Ausschlusskriterien, des Zeitpunktes der Erstmanifestation der Erkrankung sowie des Diagnosezeitpunktes. Neben demographischen Daten wurden die aktuelle Parkinson-Medikation sowie die Medikation für andere, nicht unter die Ausschlusskriterien fallende, Erkrankungen erfasst.

Anschließend wurde der New Freezing of Gait Questionnaire (NFoG-Q) erhoben, um *Freezing* Ereignisse und deren Auswirkungen auf das tägliche Leben quantitativ zu erfassen. Dieser Fragebogen wurde von Nieuwboer et al., 2009 aus dem Freezing of Gait Questionnaire (Giladi *et al.*, 2000) weiterentwickelt, um besser zwischen *Freezern* und *Non-Freezern* unterscheiden zu können. Diese Unterscheidung findet im ersten Teil des Fragebogens statt. Der zweite Teil erfragt die Schwere der *Freezing*-Episoden. Der dritte Teil zielt auf die Beeinträchtigungen des täglichen Lebens ab. Insgesamt besteht der Fragebogen aus 6 Items. Jede Frage wird auf einer Skala von 0-4 beantwortet: 0 bedeutet keine Symptome, 4 schwerste Ausprägung. Dadurch ergibt sich eine Punktzahl zwischen 0 und 24 Punkten, je höher die Punktzahl, desto ausgeprägter ist die FoG-Symptomatik. Die Fragen wurden mit dem Probanden ausführlich besprochen, um eine möglichst genaue Selbsteinschätzung des Probanden zu erreichen.

Zur Erfassung möglicher Depressivität sowie deren Schwere wurde das Beck's Depression Inventory (BDI) genutzt (BECK *et al.*, 1961). Dieses umfasst 21 Aussagengruppen, aus denen der Proband diejenige herausuchen soll, die seinen Gemütszustand in der letzten Woche am besten beschreibt. Jeder Aussage ist ein bestimmter Punktwert zugeordnet, die Punkte werden am Schluss addiert. Maximal können 63 Punkte erreicht werden. Werte zwischen 0 und 13 Punkten machen das Vorliegen einer Depression sehr unwahrscheinlich, ab 13 Punkten sollte dem möglichen Vorliegen einer Depression nachgegangen werden.

Um mögliche höhergradige kognitive Einschränkungen auszuschließen wurde der Mini Mental Status Test (MMST) genutzt (Folstein *et al.*, 1975). Zwar kann mit diesem keine Demenz diagnostiziert werden, er dient jedoch als etablierter Screening-Test. Die Mindestpunktzahl, die für einen Einschluss in die Studie erreicht werden musste, lag bei 22 von 30 Punkten. Dieser Cut-Off wurde gewählt, damit auch IPS-Patienten mit milder kognitiver Störung, welche im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung häufig auftritt, eingeschlossen werden konnten. Zudem liegt die Punktzahl von IPS-Patienten mit milder kognitiver Störung laut aktueller Literatur zwischen 22 und 30 Punkten im MMST (Hoops *et al.*, 2009).

2.3 Untersuchungsablauf

Die Datenerhebung für die Ganganalyse sowie der Set Shifting Test erfolgten an einem Vormittag, nachdem die Probanden am Vorabend ihre letzte dopaminerge Medikation erhalten hatten. Hierdurch sollte erreicht werden, dass die dopaminerge Medikation möglichst nicht mehr wirksam ist, um die alleinige Wirkung der Stimulation zu untersuchen. Um ein allzu langes dopaminerges Defizit zu vermeiden, erfolgte die Untersuchung möglichst früh am Studientag. Demographische Daten sowie Fragebögen wurden nach Möglichkeit am Vortag erhoben. Im Anschluss an die Untersuchung erhielten die Probanden gemäß ihres Medikationsplanes ihre reguläre Medikationsdosis. Die Probanden hatten die Möglichkeit, bei Unwohlsein, Erschöpfung etc. die Untersuchung jederzeit abzubrechen. Insgesamt dauert die Datenerhebung pro Patient zwischen 2 und 3 Stunden.

Das Untersuchungsprotokoll ist in Abbildung 2 dargestellt.

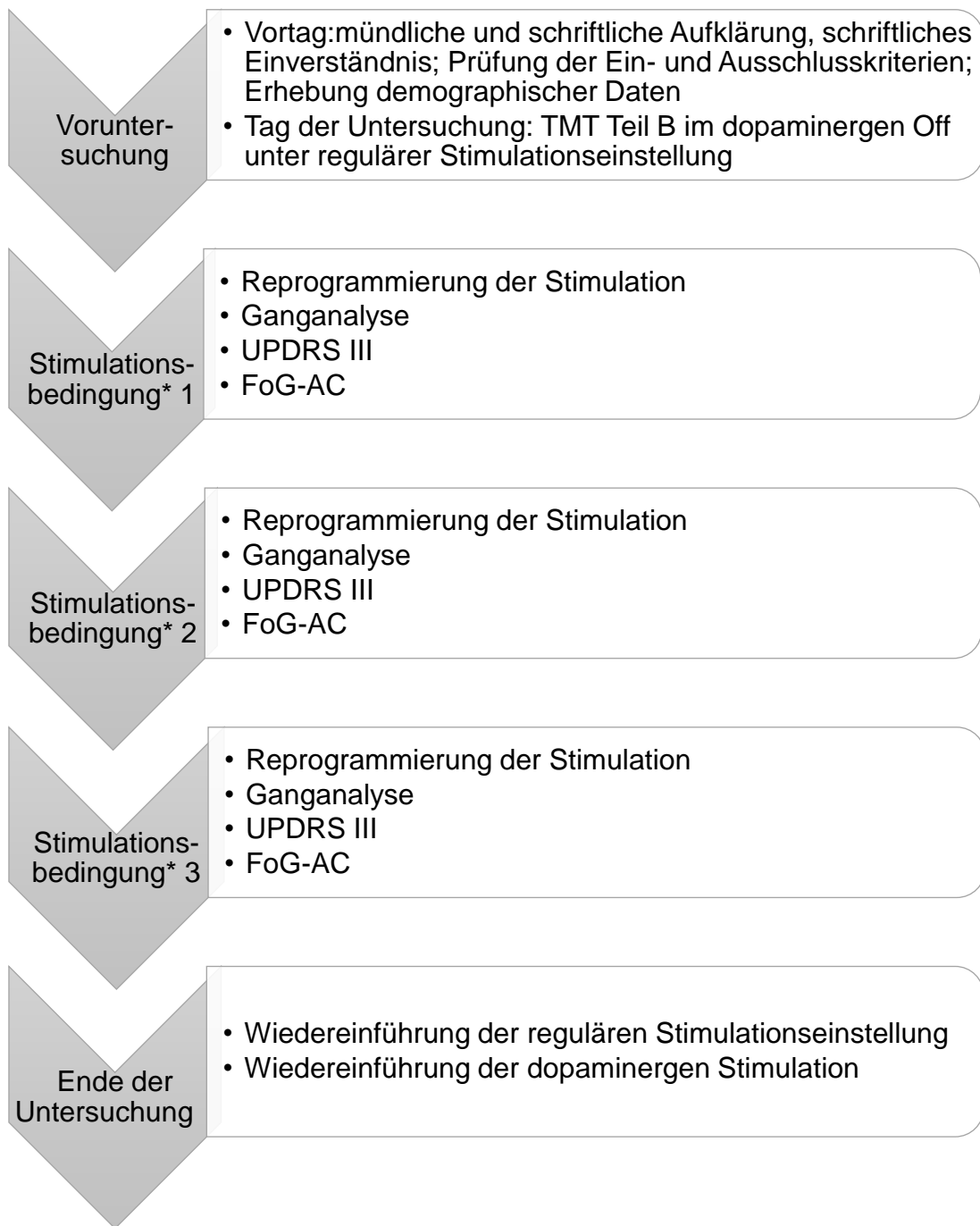


Abbildung 2: Untersuchungsprotokoll

Dargestellt ist das Untersuchungsprotokoll mit dem Ablauf der Studie. Gliederung in Voruntersuchung und Hauptteil mit Durchführung der Messungen in 3 verschiedenen Untersuchungsbedingungen; * die Stimmulationsbedingungen STN-Stimulation, SNr-Stimulation und Stimulator-Off waren randomisiert und wurden den Probanden nicht mitgeteilt

2.3.1 Trail Making Test Teil B

Zu Beginn wurde der TMT Teil B durchgeführt. Die Probanden befanden sich hier schon im Medikamenten-Off (MedOff), hatten jedoch noch ihre gewohnte Stimulationseinstellung.

Dieser Test untersucht im Bereich der exekutiven Funktionen das sogenannte Set Shifting. Die Aufgabe besteht darin, auf einem Papierbogen Zahlen und Buchstaben abwechselnd und in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden (A-1-B-2-C-3 etc.). Der Stift soll hierbei nicht vom Papier angehoben werden. Fehler werden korrigiert. Der Untersucher misst die benötigte Zeit und bricht den Test ab, sollte ein Proband mehr als 5 Minuten benötigen.

2.3.2 Aufzeichnung von Gang und Antizipatorischen Haltungsanpassungen

Im Anschluss erfolgte die Gang- und APA-Aufzeichnung in folgenden drei Untersuchungsbedingungen: Stimulator Off (StimOff), Mono-Stimulation STN und Mono-Stimulation SNr. Um Reihenfolgeeffekte zu vermeiden, wurde die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen randomisiert. Die Patienten wurden für die Reihenfolge der Einstellungen verblindet.

Die Stimulation des STN erfolgt in der Alltagseinstellung, sofern keine Indikation zu einer Änderung der Stimulationsparameter bestand. Um die beste Stimulationsbedingung für die SNr-Kondition zu finden, wurde die Amplitude über den entsprechenden Kontakten schrittweise um 0,1V erhöht bis eine ausreichende klinische Wirkung erzielt wurde. Es wurde eine möglichst hohe Amplitude angestrebt, wobei darauf geachtet wurde, dass keine Nebenwirkungen wie Doppelbilder oder Parästhesien auftraten. War dies der Fall, so wurde die Amplitude reduziert und es wurden mindestens 0,5V Abstand zu der zu Nebenwirkungen führenden Amplitude gehalten. Die Stimulationseinstellungen für STN- und SNr-Stimulation konnten nicht genau gleich gewählt werden, da die beiden Stimulationspunkte verschiedene Schwellenwerte sowohl für positive als auch für negative Effekte haben (Heilbronn *et al.*, 2019).

Nach Einstellung der Stimulationsparameter erfolgte jeweils die Messung der Therapie-Impedanzen über den Elektrodenkontakten. Zudem wurde nach Umstellung des Stimulators vor der Testung mindestens 15 Minuten gewartet, um Effekte der vorherigen Stimulationseinstellung auszuwaschen. Bei 3 Probanden wurde die StimOff Bedingung aus klinischen Gründen vorzeitig beendet.

Die Stimulationsparameter für jeden Probanden sind in Tabelle 2 und 3 aufgelistet.

Tabelle 2: Stimulationseinstellungen Nucleus subthalamicus

Prob.-ID	Stimulationseinstellungen STN	
	Links	Rechts
1	1- G+; 4,9; 90; 130	5- G+; 3,5; 60; 130
2	2- G+; 3,5; 60; 125	10- G+; 2,4; 60; 125
3	2- G+; 1,8; 90; 125	10- G+; 1,7; 90; 125
4	2- G+; 2,8; 90; 130	10- G+; 3,1; 90; 130
5	3- 2- G+; 2,6; 90; 130	11- 10- G+; 2,6; 90; 130
6	2- 3+; 2,6; 60; 130	10- G+; 1,9; 60; 130
7	3- 2+; 3,8; 60; 125	11- 10+; 2,4; 60; 125
8	3+ 2-; 4,0; 60; 125	11+ 10-; 4,2; 90; 125
9	2+ 3-; 2,5; 120; 125	11- G+; 1,5; 60; 125
10	2- G+; 2,6; 60; 130	10- G+; 4,0; 90; 130
11* ¹	3- G+; 4,6; 90; 125	11- G+; 4,0; 30; 125
12	2- G+; 1,5; 60; 130	10- G+; 1,6; 60; 130
13	2- G+; 2,3; 60; 130	10- G+; 2,0; 60; 130
14	2- G+; 4,3; 60; 130	10- G+; 4,6; 60; 130

Tab. 2: Stimulationseinstellungen Nucleus subthalamicus

Prob.-ID 1-14; Stimulationsparameter für die Stimulation des STN für die Dauer der Untersuchung jeweils links und rechts (Kathode, Anode; Spannung in Volt; Impulsbreite in μ s; Impulsfrequenz in HZ); *1 bei Prob.-ID 11 wurde die Spannung in mA angegeben

Tabelle 3: Stimulationseinstellungen Substantia nigra pars reticulata

Prob.-ID	Stimulationseinstellungen SNr	
	Links	Rechts
1	0- G+; 2,5; 90; 130	4- G+; 2,5; 60; 130
2	0- G+; 1,6; 60; 125	8- G+; 1,6; 60; 125
3	0- G+; 1,0; 60; 130	8- G+; 1,0; 60; 130
4	0- G+; 1,8; 60; 130	8- G+; 1,1; 60; 130
5	0- G+; 2,0; 90; 130	8- G+; 2,5; 90; 130
6	*1 0- G+; 0,3; 60; 130	*1 8- G+; 0,3; 60; 130
7	*2 0- G+; 0,6; 60; 125	*2 8- G+; 0,8; 60; 125
8	0- G+; 1,1; 60; 125	8- G+; 1,1; 60; 125
9	0- 3+; 1,3; 120; 120	8- 9+; 1,8; 120; 120
10	0- G+; 1,2; 60; 130	8- G+; 1,0; 90; 130
11	0- G+; 3; 60; 125	8- G+; 3; 60; 125
12	*3 0- G+; 1,0; 60; 130	*3 8- G+; 0,9; 60; 130
13	0- G+; 1,5; 60; 125	8- G+; 1,5; 60; 125
14	0- G+; 3,2; 60; 130	8- G+; 2,6; 60; 130

Tab. 3: Stimulationseinstellungen Substantia nigra pars reticulata

Prob.-ID 1-14; Stimulationsparameter für die Stimulation des SNr für die Dauer der Untersuchung jeweils links und rechts (Kathode, Anode; Spannung in Volt; Impulsbreite in μ s; Impulsfrequenz in Hz); *1 höhere Stimulationsspannungen führten zu Doppelbildern und Kribbelempfinden; *2 höhere Stimulationsspannungen führten zu Doppelbildern; *3 höhere Stimulationsspannungen führten zu Dysarthrie

Zur Aufzeichnung der Gangkinematik und APAs wurde das ‚Mobility Lab‘ (APDM, Portland, USA), eine nicht invasive Technik zur Aufzeichnung von Bewegungsdaten, genutzt. Hierfür wurden drei Sensoren am Probanden angebracht: ein Sensor dorsal an der Lendenwirbelsäule auf Höhe L5 und jeweils zwei ventral auf Höhe der Malleolen. Diese Sensoren ermöglichten eine Aufzeichnung und anschließende Auswertung triaxialer akzelerometrischer,

gyroskopischer und magnetometrischer Daten. Wichtig für die Analyse der APAs war die Akzelerometrie. Mit dieser wurde die Beschleunigung des Körperstamms lumbal sowie der unteren Extremitäten gemessen.

Es wurde der Instrumented Stand and Walk Test (ISAW) nach Vorgaben von APDM zur Aufzeichnung von APAs durchgeführt (APDM, 2013). Der Ablauf zur Aufzeichnung der APAs ist in Abbildung 3 dargestellt. Die Probanden sollten zuerst 30 Sekunden lang stillstehen und dabei einen Punkt in der Ferne visuell fixieren, ohne sich zu bewegen oder zu reden. Dann sollten sie nach Aufforderung durch den Untersucher etwa 7 Meter geradeaus gehen, wenden und wieder zum Startpunkt zurückgehen. Dort angekommen sollten sie erneut einige Sekunden stillstehen. Benötigte der Proband eine Gehhilfe im Alltag, so durfte er diese bei den Ganganalysen und auch folgenden Tests benutzen. Dies war bei Proband 3 und bei Proband 12 der Fall, die Gehhilfe wurde in allen Konditionen benötigt.

Dieser Versuchsablauf wurde je nach Befinden des Patienten möglichst oft wiederholt.

Darüber hinaus wurde in allen Stimulationsbedingungen ein validierter Provokationstest zur Quantifizierung des FOG, der FoG-AC, eingesetzt (Ziegler *et al.*, 2010). Dieser ist in Abbildung 4 dargestellt. Die Probanden beginnen sitzend und stehen auf Kommando auf, gehen eine Strecke von einem Meter und führen 360° Drehungen auf der Stelle in beide Richtungen aus. Im Anschluss an die Drehungen gehen sie 2 Meter bis zu einer Tür, durch die sie hindurchgehen müssen. Dann drehen die Probanden um und kehren zurück zum Startpunkt. Dieser Parcours wird in 3 Schwierigkeitsstufen durchlaufen: 1 = Gehen ohne weitere Aufgabe, 2 = zusätzlich zu 1 Tragen eines Tablett mit einem Glas darauf sowie 3 = Rechengabe zusätzlich zu 2 (100-7, Ergebnis -7, etc.)

Die Probanden wurden während der Ganganalysen und dem FoG-AC in geringem Abstand vom Untersucher begleitet, um potentielle Stürze zu verhindern.

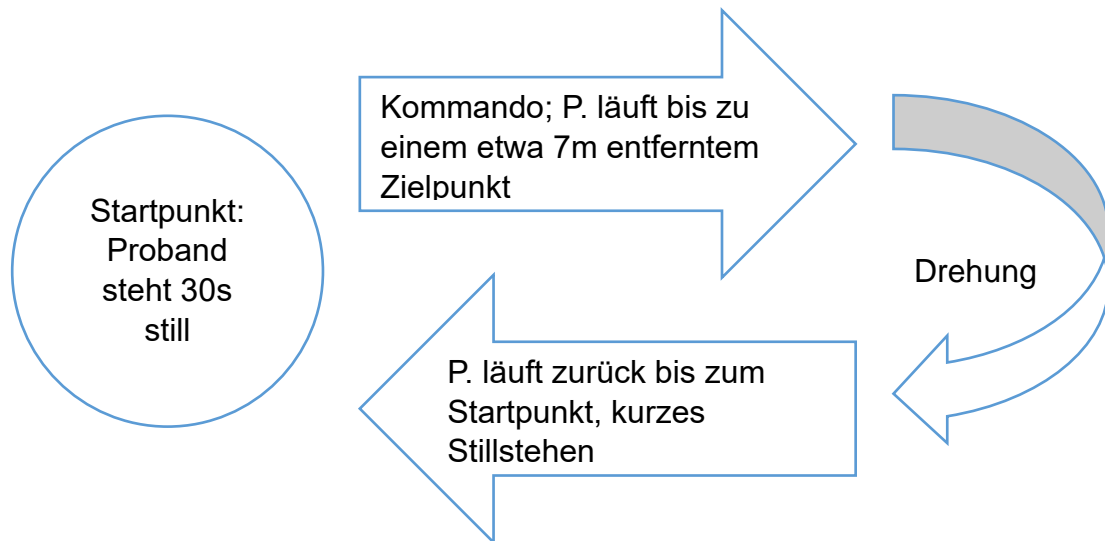


Abbildung 3: Instrumented Stand and Walk Test

Dargestellt ist der Instrumented Stand and Walk Test zur Aufzeichnung der APAs mittels Sensoren. P.= Proband; nach 30s bewegungslosem Stehen erhält der Proband das Signal zum Losgehen, nach etwa 7m erfolgt am festgelegten Zielpunkt die Drehung und der Proband läuft zurück zum Startpunkt, wo er nochmals kurz stillsteht. Erstellt anhand von (APDM, 2013; Mancini *et al.*, 2016)

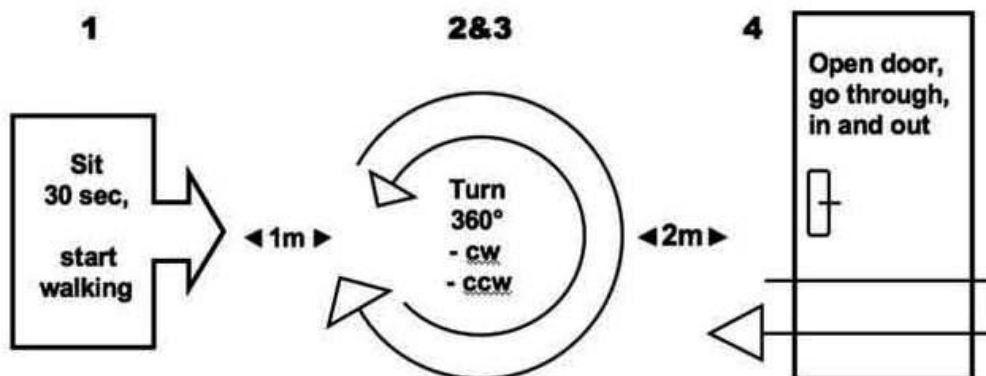


Abbildung 4: Freezing of Gait – Assessment Course

Dargestellt ist der FoG-AC Kurs (Ziegler *et al.*, 2010). Die Zahlen 1-4 kennzeichnen die einzelnen Bewertungspunkte, an denen Hesitationen und Freezing des Probanden bewertet werden. Dies erfolgt zu Beginn (1), wenn der Proband nach 30s Sitzen losläuft. Danach werden die 360° Drehungen im Uhrzeigersinn (cw) und gegen den Uhrzeigersinn (ccw) bewertet (2&3). Zuletzt muss der Proband eine Tür öffnen, durch diese hinaus- und wieder hineingehen (4).

2.3.3 Unified Parkinson´s Disease Rating Scale - III

Zur objektiven Bewertung der Symptomausprägung wurde der standardisierte UPDRS III verwendet (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson´s Disease, 2003). Dieser quantifiziert die motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit. Zu den untersuchten Symptomen gehören Sprache, Mimik, Tremor, Rigor, Feinmotorik, Koordination, Diadochokinese, Gangbild sowie die posturale Kontrolle. Der Score besteht aus 14 Items die zwischen 0 = keine Symptome und 4 = schwerste Ausprägung bewertet werden, je höher die Endsumme, desto schwerer die Symptomausprägung. Die Erhebung des UPDRS-III Scores erfolgte in allen drei Stimulationsbedingungen.

2.4 Datenanalyse

2.4.1 Ganganalyse

Die Auswertung der Daten der Akzelerometer erfolgte in Kooperation mit Dr. phil. Christian Schlenstedt, Leiter Bereich Neuromechanik und Neurorehabilitation Klinik für Neurologie UKSH in Kiel, und Dr. Martina Mancini, Balance Disorder Laboratory OHSU Oregon USA. Zusammengefasst erkennt der Auswertungs-Algorithmus der akzelerometrischen Daten des L5 Sensors APAs erst als solche, wenn eine gewisse Schwelle an posturaler Schwankung überschritten wird (Mancini *et al.*, 2016; Schlenstedt *et al.*, 2018). Diese Schwelle ist erreicht, wenn die Beschleunigung des lumbalen Sensors über mindestens 3 Standardabweichungen der Grundlinie der posturalen Schwankung hinausgeht. Ein APA beginnt bzw. endet, wenn dieses Signal eine Standardabweichung der Grundlinie der posturalen Schwankung vor bzw. nach einem APA überschreitet (Mancini *et al.*, 2016).

Folgenden Parameter wurden analysiert:

- APA- AP: Größe der APAs in antero-posterior Direktion; gemessen als maximale Akzeleration von der Messbasislinie über 5 Sekunden ruhigen Stands bis zur Ausschlagsspitze; erfasst vom lumbalen Sensor
- APA- ML: Größe der APAs in medio-lateraler Direktion; gemessen als maximale Akzeleration von der Messbasislinie über 5 Sekunden ruhigen Stands bis zur Ausschlagsspitze; erfasst vom lumbalen Sensor
- APA Dauer: Dauer der APAs in Sekunden
- 1st Step Latency: Zeit von APA Einsetzen bis zur Fußhebung des 1. Schrittes in Sekunden
- 1st Step ROM (Range of Motion): Winkelveränderung während des 1. Schrittes (gemessen mit dem Sensor am Knöchel) in ° vom Heben des Fußes bis zum Aufsetzen der Ferse; Annäherung an die Länge des ersten Schrittes
- 1st Step Velocity: Schrittzeit in Sekunden vom Heben des Fußes bis zum Aufsetzen der Ferse; Annäherung an die Geschwindigkeit des ersten Schrittes

2.4.2 Statistische Analysen

Zur statistischen Auswertung wurde die Software IBM SPSS Statistics, Version 25 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen) genutzt.

Für den TMT B wurde ein z-Wert anhand des Probandenalters, der für den TMT B benötigten Zeit [s] sowie der Dauer der gesamten Ausbildung auf Basis eines Normalkollektivs berechnet. Dies ermöglicht eine Standardisierung der Daten, um alle Alters- und Bildungsgruppen der Probanden vergleichen zu können. Zunächst wurden alle Daten mittels Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung geprüft. Dieser wurde verwendet, da es sich mit nur 14 Probanden um eine verhältnismäßig kleine Stichprobe handelte. Bei $p < 0,05$ wurden die Daten als nicht normalverteilt angesehen.

Im Anschluss erfolgte die Hypothesentestung. Hierbei wurden jeweils die Paare STN-THS vs. StimOff und SNr-THS vs. StimOff getestet, da im Einklang mit vorherigen Untersuchungen (Scholten *et al.*, 2017) eine differenzierte Wirkung von STN- und SNr-THS auf neuronale Netzwerke angenommen wurde. Speziell wurde eine Modulation des thalamo-pallido-kortikalen Netzwerkes durch die STN-THS und eine Modulation des nigro-pontinen Netzwerkes durch die SNr-THS angenommen, wodurch die APAs in differenzierter Weise im Vergleich zur Kondition Stimulator-Off moduliert würden. Es bestand zudem keine a priori Hypothese, die einen direkten Vergleich zwischen STN- und SNr-THS erfordert hätte. Die Hypothesentestung erfolgte zweiseitig. Bei Annahme einer Normalverteilung wurde ein zweiseitiger *t*-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Das Ergebnis wurde bei $p < 0,05$ als signifikant beurteilt und es erfolgte gegebenenfalls die Berechnung der Effektstärke *r*. Hypothesen mit nicht normalverteilten Daten wurden mittels des Wilcoxon-Rangsummen-Tests überprüft. Auch hier wurde bei einem signifikanten Ergebnis mit $p < 0,05$ die Effektstärke *r* berechnet.

Zudem wurden Korrelationen zwischen verschiedenen Variablen berechnet. Bei Normalverteilung wurde Pearson's Korrelationskoeffizient *r* benutzt, bei nicht normalverteilten Daten Spearman's Korrelationskoeffizient r_s .

3. Ergebnisse

Ein Teil der hier präsentierten Ergebnisse wurde bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Heilbronn, Melanie; Scholten, Marlieke; Schlenstedt, Christian; Mancini, Martina; Schöllmann, Anna; Cebi, Idil; Pötter-Nerger, Monika; Gharabaghi, Alireza; Weiss, Daniel - Anticipatory postural adjustments are modulated by substantia nigra stimulation in people with Parkinson's disease and freezing of gait- Parkinsonism & Related Disorders – 2019 – 66 – 34-39

3.1 Ergebnisse der Voruntersuchung

Als Teile der Voruntersuchung wurden der NFOG-Q, der BDI sowie der MMST ausgewertet. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Punktzahl der Probanden in den jeweiligen Fragebögen.

Die Auswertung des NFOG-Q ergab eine durchschnittliche Punktzahl von 14,7 Punkten ($\pm 8,7$ Punkte).

Im BDI lag die Punktzahl der Probanden bei durchschnittlich 11,6 Punkten ($\pm 8,1$ Punkte).

Im Schnitt erreichten die Probanden im MMST eine Punktzahl von 28,1 Punkten ($\pm 1,6$ Punkte), sodass keine höhergradige kognitive Einschränkung der Probanden anzunehmen ist.

Tabelle 4: Übersicht Fragebögen

Prob.-ID	MMST	BDI	NFoG-Q
1	29	7	9
2	30	12	3
3	29	8	22
4	27	5	24
5	24	12	24
6	29	26	8
7	29	3	24
8	28	5	4
9	28	28	22
10	27	0	0*1
11	28	13	10
12	30	14	19
13	27	17	19
14	29	13	18

Tab. 4: Übersicht Fragebögen

Prob.-ID 1-14, Punktzahl im MMST (maximal 30 Punkte = kein Hinweis auf mögliche Demenz), Punktzahl im BDI (maximal 63 Punkte = hochgradiger Verdacht auf schwere Depression), Punktzahl im NFoG-Q (maximal 24 Punkte = schwerwiegende Freezing-Episoden); *1 Proband 10 hatte anamnestisch vor der THS-OP Freezing-Episoden und präsentierte klinisch im StimOff Freezing; im Alltag stellte Freezing jedoch für Proband 10 anamnestisch aktuell kein Problem dar

3.2 Trail Making Test Teil B

Im Schnitt benötigten die Probanden für den TMT Teil B 205,9 Sekunden ($\pm 103,1s$). Tabelle 5 zeigt das Ergebnis in Sekunden sowie den berechneten z-Wert für jeden einzelnen Probanden. Der Mittelwert des z-Wertes lag bei $z = -1,70$ mit einer Standardabweichung von $\pm 1,57$. Je negativer der z-Wert, desto schlechter das Abschneiden im TMT Teil B im Vergleich zu einem gesunden Normalkollektiv; je positiver der z-Wert, desto besser ist das erzielte Ergebnis.

Tabelle 5: Trail Making Test Teil B

Prob.-ID	TMT B	z-Wert
1	78	-1,0
2	62	0,0
3	259	-1,8
4	*1 300+	-3,0
5	*1 300+	-3,0
6	117	-0,6
7	300	-3,0
8	*1 300+	-3,1
9	*2 -	-
10	150	-1,8
11	*1 300+	-4,4
12	63	1,1
13	255	-1,4
14	99	-0,1

Tab.5: Trail Making Test Teil B

Benötigte Zeit für den TMT Teil B in Sekunden sowie berechneter z-Wert; *1 bei Prob. 4,5,8 und 11 musste der TMT B nach Überschreiten der Grenze von 300s abgebrochen werden, als z-Wert wurde dafür -3,0 eingesetzt; *2 bei Prob. 9 musste der Test vorzeitig abgebrochen werden, da Prob. 9 sich zu sehr unter Druck gesetzt fühlte

3.3 Komponenten der Antizipatorischen Haltungsanpassungen

Zu den untersuchten Komponenten der APAs gehören die antero-posterior Amplitude der APAs, die medio-laterale Amplitude der APAs (beide jeweils in m/s^2) sowie die Dauer der APAs in Sekunden. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der APA-Auswertung.

Eine Modulation der APAs durch die verschiedenen Stimulationsbedingungen erfolgte für die anterior-posterior Richtung. Dies ist in Abbildung 5 dargestellt. Abbildung 6 zeigt exemplarisch den Unterschied der APA-AP Amplitude für die Konditionen SNr und Off.

Die SNr-THS führte zu einer signifikanten Modulation der APA Amplitude in antero-posterior Richtung im Vergleich zu Kondition StimOff: Die Daten der APA-AP Amplitude waren normalverteilt, es ergaben sich folgende Mittelwerte: APA- AP SNr $0,0242 m/s^2$ ($\pm 0,011 m/s^2$ SD) und APA- AP StimOff $0,0319 m/s^2$ ($\pm 0,012 m/s^2$ SD). Bereits am Mittelwert lässt sich eine deutliche Differenz erkennen. Das Ergebnis des durchgeführten t -Test lautete $t(9) = -2,642$ mit $p = 0,027$ und war somit signifikant. Die Berechnung der Effektstärke r ergab $r = 0,661$. Dies spricht dafür, dass die Stimulationskondition (SNr bzw. StimOff) einen starken Effekt auf die APA-AP Amplitude hat.

Dieser Unterschied zeigte sich jedoch nicht im Vergleich der Kondition STN-THS mit der Kondition StimOff. Der Mittelwert APA- AP STN lag bei $0,0302 m/s^2$ ($\pm 0,013 m/s^2$ SD) und somit nahe am Mittelwert der Kondition Stimulator Off. Es ergab sich damit für den gepaarten t -Test das nicht-signifikante Ergebnis $t(9) = -0,443$ mit $p = 0,668$. Die Stimulation des STN modulierte die APA-AP Amplitude demnach nicht.

Im Vergleich zur antero-posterior Richtung, welche wie gezeigt durch die Stimulation moduliert wurde, veränderte die Stimulation die Amplitude der APAs in medio-lateraler Richtung nicht signifikant. Da die Daten der APA-ML Amplitude nicht normalverteilt waren, wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test durchgeführt, um die Mediane (Mdn) zu vergleichen. Der Vergleich der Konditionen STN-THS und StimOff zeigte für STN Mdn = $0,0308 m/s^2$ und Off Mdn = $0,0235 m/s^2$ zwar einen erkennbaren Unterschied im Median, mit

einem Testergebnis von $z = -0.255$ und $p = 0,846$ war dieser jedoch nicht signifikant. Auch der Vergleich der Konditionen SNr-THS (Mdn = 0,0315 m/s²) und Off mit $z = -0,255$ und $p = 0,846$ zeigte keine signifikante Modulation der APA-ML Amplitude durch die Stimulation. Die nicht signifikanten, aber doch sichtbaren Veränderungen im Median der APA-ML Amplitude zeigt Abbildung 7. Die Dauer der APAs wurde durch die Stimulationsbedingungen STN und SNr nur geringfügig moduliert. Dies ist in Abbildung 8 dargestellt.

Interessanterweise zeigte sich hier eine leichte Verschlechterung der APA Dauer im Vergleich der SNr zur StimOff Kondition: Der Median lag in der Kondition SNr-THS bei 0,7344s und damit höher als in der Kondition Off mit 0,6789s. Dies führte beim Wilcoxon-Rangsummen-Test zu dem Testergebnis $z = -0,357$ mit $p = 0,770$. Die zwar im Median sichtbar längere Dauer der APAs in der Kondition SNr-THS war somit im direkten Vergleich mit der Kondition StimOff nicht signifikant. Diese geringe Verschlechterung konnte jedoch nicht im Vergleich STN-THS gegen StimOff Kondition beobachtet werden: Der Median in der STN Kondition war mit 0,6328 s zwar etwas kleiner als in StimOff (Mdn = 0,6789s), die Testung ergab jedoch $z = -0,255$ bei $p = 0,846$. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 6: Auswertung der Antizipatorischen Haltungsanpassungen

	STN Kondition	SNr Kondition	StimOff	Testergebnis STN vs. StimOff	Testergebnis SNr vs. StimOff
Mittelwert APA-AP Amplitude	0,0302 m/s ²	0,0242 m/s ²	0,0319 m/s ²	$t(9) = -0,443$ $p = 0,668$	$t(9) = -2,642$ $p = 0,027$
Median APA-ML Amplitude	0,0308 m/s ²	0,0315 m/s ²	0,0235 m/s ²	$z = -0,255$ $p = 0,846$	$z = -0,255$ $p = 0,846$
Median APA Dauer	0,6328 s	0,7344s	0,6789 s	$z = -0,255$ $p = 0,846$	$z = -0,357$ $p = 0,770$

Tab. 6: Auswertung der Antizipatorischen Haltungsanpassungen

Mittelwerte und Mediane der analysierten APA-Parameter APA-AP Amplitude, APA-ML Amplitude und APA Dauer für die einzelnen Konditionen STN, SNr und StimOff in den jeweiligen Einheiten sowie Testergebnisse der jeweiligen Parameter für STN vs. StimOff und SNr vs. StimOff

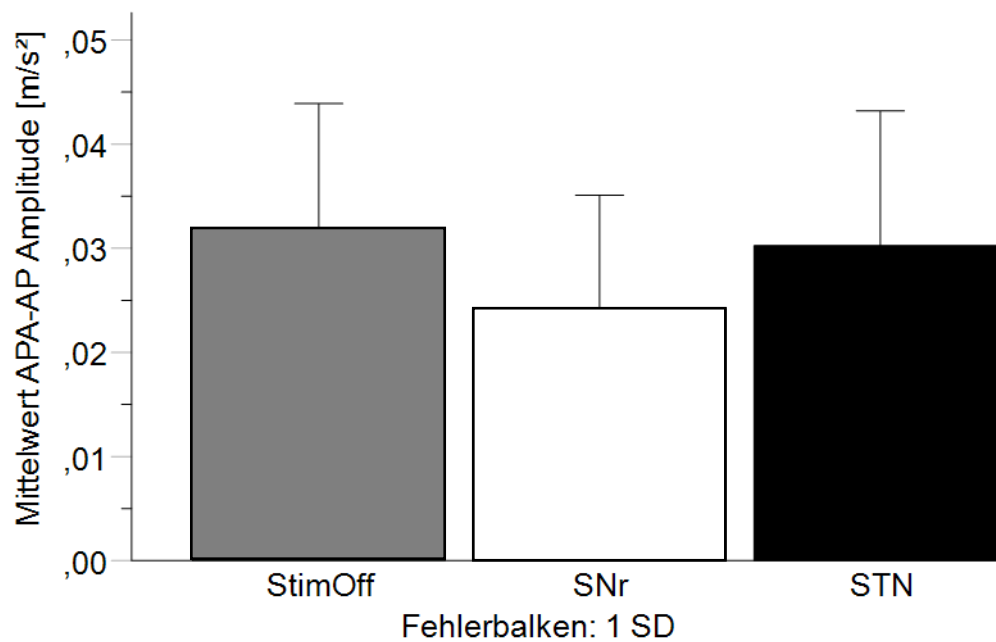


Abbildung 5: Anterior-posterior Amplitude der Antizipatorischen Haltungsanpassungen

Dargestellt sind die Mittelwerte der anterior-posterior Amplitude der APAs in den verschiedenen Konditionen. Aufgrund der Normalverteilung der Daten wurde ein Balkendiagramm gewählt; dargestellt sind die Mittelwerte der APA-AP Amplitude in m/s² auf der y-Achse in den Konditionen (x-Achse) StimOff 0,0319 m/s² (grau), SNr 0,0242 m/s² (weiß) und STN 0,0302 m/s² (schwarz); die Fehlerbalken zeigen eine Standardabweichung

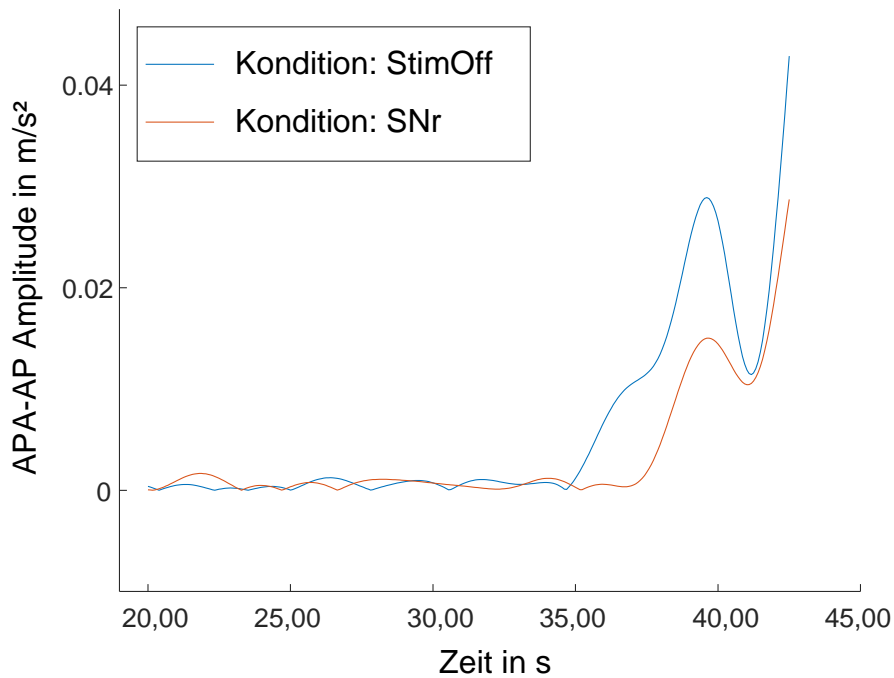


Abbildung 6: Vergleich der anterior-posterior Amplitude der Antizipatorischen Haltungsanpassungen

Dargestellt ist ein beispielhafter Vergleich der anterior-posterior Amplitude der APAs in StimOff und SNr. Aufgezeichnet ist die APA-AP Beschleunigung in m/s^2 (y-Achse) im Verlauf der Zeit in Sekunden [s] auf der x-Achse für die Konditionen Off (blau) und SNr (rot) anhand eines Beispielprobanden aus dem Studienkollektiv. Zu Beginn bewegen sich beide Kurven um $0,00 \text{ m/s}^2$ und eine eindeutige Differenz der Beschleunigung ist nicht erkennbar. Zu Beginn der Ganginitiierung nach ca. 35s kommen dann zwei Peaks zur Darstellung. Der erste Peak bei ca. 40s stellt hierbei jeweils das APA in AP-Richtung dar, der zweite Peak (nicht vollständig abgebildet) den ersten Schritt. Es zeigt sich deutlich, dass das APA-AP Amplitude in der Kondition SNr geringer ist in der Off Kondition. Die Abbildung wurde erstellt von Dr. Christian Schlenstedt.

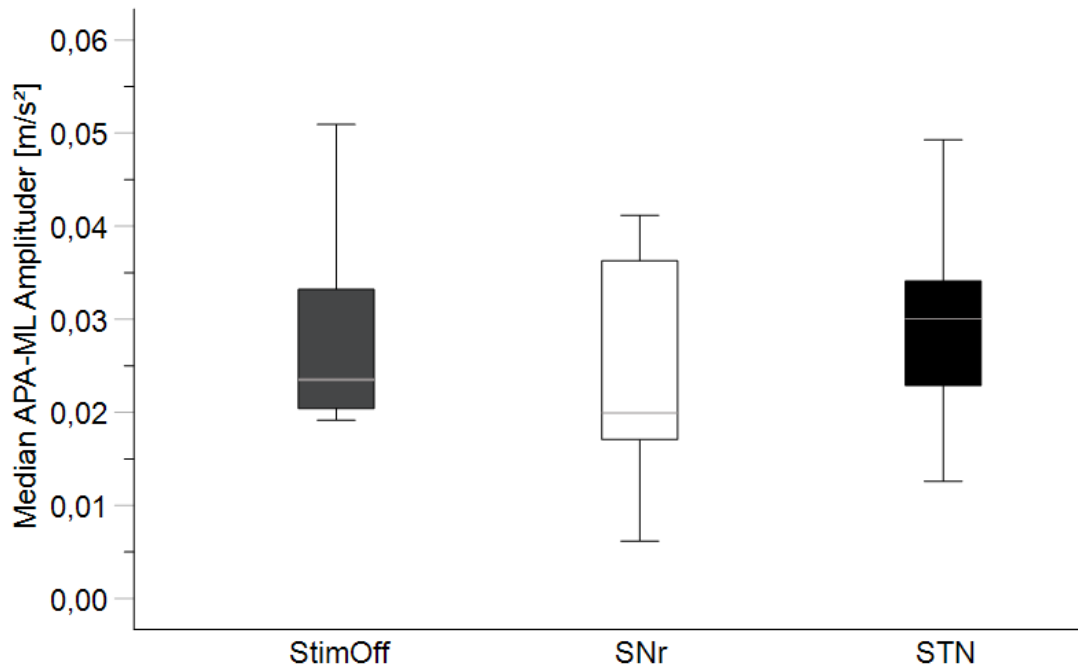


Abbildung 7: Medio-laterale Amplitude der Antizipatorischen Haltungsanpassungen

Dargestellt sind die Mediane der medio-lateralen Amplitude der APAs in den verschiedenen Konditionen. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurden Boxplots zur Darstellung verwendet; dargestellt ist der Median der APA-ML Amplitude in m/s^2 auf der y-Achse in den Konditionen (x-Achse) StimOff $\text{Mdn}=0,0235 \text{ m/s}^2$ (grau), SNr $\text{Mdn}=0,0315 \text{ m/s}^2$ (weiß) und STN $\text{Mdn}=0,0308 \text{ m/s}^2$ (schwarz)

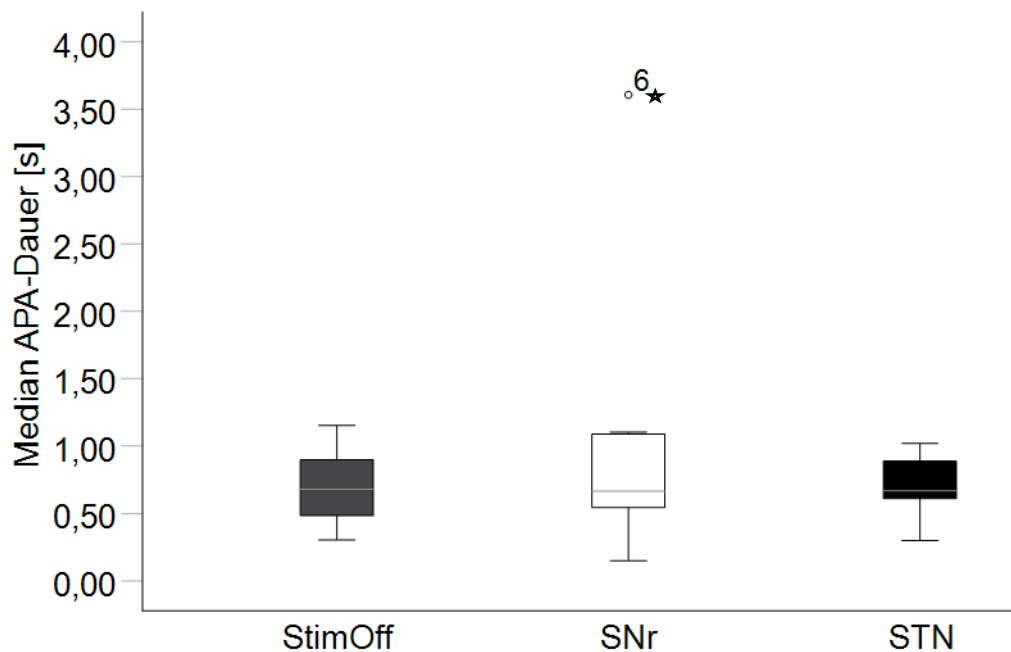


Abbildung 8: Dauer der Antizipatorischen Haltungsanpassungen

Dargestellt ist die Dauer der APAs in den verschiedenen Konditionen. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurden Boxplots zur Darstellung gewählt; dargestellt ist der Median der APA Dauer in Sekunden auf der y-Achse in den Konditionen (x-Achse) StimOff Mdn=0,6789 s (grau), SNr Mdn=0,7344 s (weiß) und STN Mdn=0,6328 s (schwarz); *⁶ Proband 6 stellt mit einem Median von 3,61s APA Dauer in der Kondition SNr einen Ausreißer dar

3.4 Weitere gangkinematische Ergebnisse

Als weitere gangkinematische Komponenten wurden die Verzögerung des 1. Schrittes (1st Step Latency), die Winkelveränderung während des 1. Schrittes (1st Step ROM) sowie die Schrittzeit des 1. Schrittes analysiert (1st Step Velocity). Jedoch führte weder die Stimulation des STN, noch die Stimulation der SNr zu einer signifikanten Veränderung dieser gangkinematischen Parameter verglichen mit der Kondition StimOff.

Tabelle 7 zeigt die Mediane sowie Testergebnisse der gangkinematischen Parameter.

Die 1st Step Latency zeigte keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Konditionen. Der Median lag für die STN Kondition bei 0,7474s und für die StimOff Kondition bei 0,8151s. Dies ergab ein Testergebnis von $z = -0,178$ mit $p = 0,910$. Auch der Vergleich der SNr Kondition (Mdn = 0,7773s) mit der StimOff Kondition führte im Wilcoxon-Rangsummen-Test zu keinem signifikanten Ergebnis mit $z = -0,296$ und $p = 0,820$.

Auch im Vergleich von STN gegen StimOff Kondition bezüglich der 1st Step ROM zeigte sich kein Unterschied. Der Median in der STN Kondition betrug $25,5624^\circ$, in der StimOff Kondition $24,2615^\circ$, wodurch sich folgendes statistisches Testergebnis ergab: $z = -1,070$ und $p = 0,322$. Gleichermaßen zeigte auch der Vergleich der Konditionen SNr mit Mdn = $19,1760^\circ$ und StimOff keine signifikante Modulation der 1st Step ROM. Das Testergebnis hier lautete $z = -0,968$ und $p = 0,375$.

Ebenso wenig wurde die Schrittzeit des 1. Schrittes durch die Stimulation moduliert. Der Vergleich der Mediane von STN (Mdn = 0,3490s) und StimOff (Mdn = 0,3861s) zeigte kaum einen Unterschied, was durch das Testergebnis $z = -1,172$ und $p = 0,275$ bestätigt wurde. Auch der Vergleich der Mediane von SNr (Mdn = 0,3772 s) und StimOff mit dem Testergebnis $z = -0,561$ und $p = 0,607$ zeigte keine signifikante Veränderung der Schrittzeit des 1. Schrittes durch die Stimulation.

Tabelle 7: Ergebnisse der Auswertung der gangkinematischen Parameter

	Median STN Kondition	Median SNr Kondition	Median StimOff Kondition	Testergebnis STN vs. StimOff	Testergebnis SNr vs. StimOff
1st Step Latency	0,7474 s	0,7773 s	0,8151 s	$z = -0,178$ $p = 0,910$	$z = -0,296$ $p = 0,820$
1st Step ROM	25,5624°	19,1760°	24,2615°	$z = -1,070$ $p = 0,322$	$z = -0,968$ $p = 0,375$
1st Step Velocity	0,3490 s	0,3772 s	0,3861 s	$z = -1,172$ $p = 0,275$	$z = -0,561$ $p = 0,607$

Tab. 7: Ergebnisse der Auswertung der gangkinematischen Parameter

1st Step Latency [s], 1st Step ROM [°] und 1st Step Velocity [s] in den jeweiligen Einheiten für alle drei Konditionen sowie die dazugehörigen Testergebnisse des Wilcoxon-Rangsummen-Tests für STN vs. StimOff und SNr vs. StimOff

3.5 Ergebnisse des *Freezing of Gait – Assessment Course*

Die Evaluation des FoG-AC zeigte den Einfluss der THS auf das Auftreten von *Freezing* bei STN- bzw. SNr- THS im Vergleich zur StimOff Kondition.

Weder die STN-Stimulation noch die SNr-Stimulation führten zu einer signifikanten Verbesserung im Abschneiden im FoG-AC. Abbildung 9 zeigt das Abschneiden der Probanden im FoG-AC in den verschiedenen Konditionen.

Die Punktwerte zeigen jedoch, dass beide Stimulationskonditionen durchaus einen Einfluss auf die Auftretenshäufigkeit von *Freezing*-Episoden hatten und diese reduzierten.

Die STN Kondition führte zu einer leichten Verbesserung verglichen zur StimOff Kondition: Die Mittelwerte sind für FoG-AC STN 18,44 Punkte ($\pm 12,87$ Punkte SD) und für FoG-AC StimOff 23,20 Punkte ($\pm 9,89$ Punkte SD). Der t -Test ergab $t(8) = -1,937$ mit $p = 0,089$ und zeigte einen nicht-signifikanten statistischen Trend an. Die SNr Stimulation führte zu einer geringfügigen nicht-signifikanten Verbesserung im FoG-AC mit Mittelwert FoG-AC SNr 21,60 Punkte ($\pm 11,09$ Punkte SD) und einem Ergebnis im t -Test von $t(9) = -0,952$ mit $p = 0,366$ im Vergleich zur StimOff Kondition.

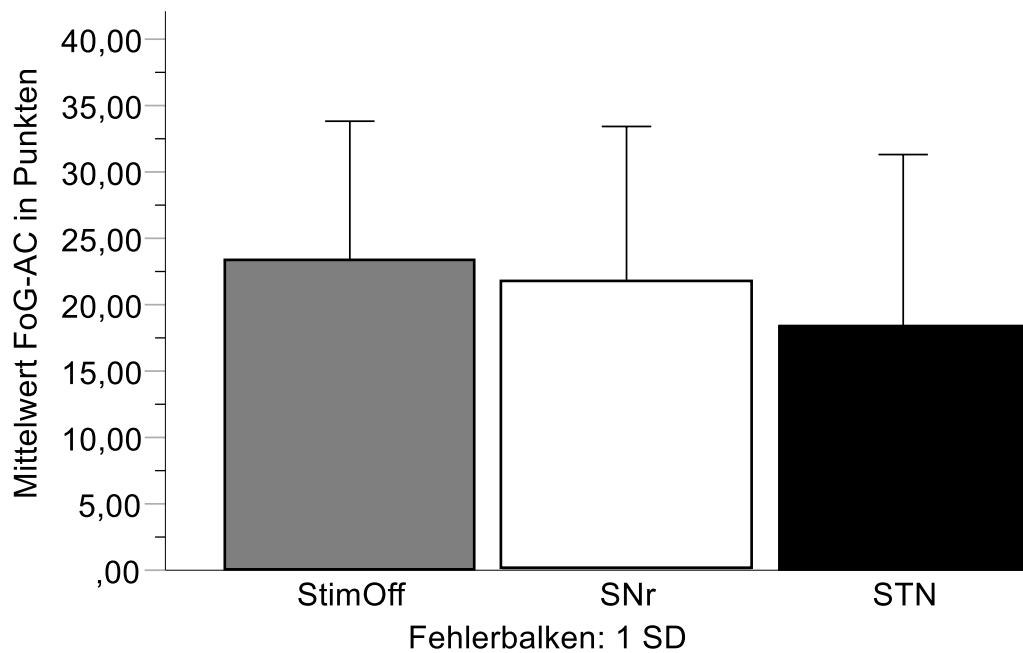


Abbildung 9: Freezing of Gait-Assessment Course

Dargestellt ist der Mittelwert FoG-AC in den verschiedenen Konditionen. Aufgrund von Normalverteilung der Daten wurde ein Balkendiagramm gewählt; dargestellt sind die Mittelwerte im FoG-AC in Punkten in den Konditionen (x-Achse) StimOff 23,20 Punkte (grau), SNr 21,60 Punkte (weiß) und STN 18,44 Punkte (schwarz); die Fehlerbalken zeigen eine Standardabweichung

3.6 Klinisches Ergebnis

Die motorischen Symptome wurden im Vergleich zur Kondition StimOff sowohl durch die Stimulation der SNr, als auch durch die Stimulation des STN verbessert. Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der UPDRS Auswertung insgesamt, sowie der Elemente 27-31 und des Elements 30. Abbildung 10 zeigt die Veränderung der Punktzahl im UPDRS III durch die Stimulationsbedingungen. Die Mittelwerte des UPDRS III lagen bei UPDRS STN 33,27 Punkte ($\pm 12,53$ Punkte SD), UPDRS StimOff 53,18 Punkte ($\pm 11,01$ Punkte SD) und UPDRS SNr 42,82 Punkte ($\pm 10,29$ Punkte SD).

Die statistische Testung bestätigte die vermuteten Unterschiede.

Die STN-THS führte zu einer signifikanten Verbesserung im Vergleich zur StimOff Kondition mit $t(10) = 4,840$ und $p = 0,001$. Die Effektstärke $r = 0,84$ spricht für einen starken Effekt. Ebenso führte die SNr-THS zu einer signifikanten Verbesserung des UPDRS III der Probanden im Vergleich zur StimOff Kondition mit einem t -Test-Ergebnis von $t(10) = 2,760$ und $p = 0,020$. Auch hier zeigt die Effektstärke $r = 0,66$ einen starken Effekt an.

Zudem differierten auch die UPDRS III Elemente 27-31, welche die PIGD-Symptomatik beschreiben (Aufstehen von einem Stuhl, Haltung, Gang, posturale Stabilität, Körperbradykinese und Hypokinese), signifikant. Dies ist in Abbildung 11 dargestellt. Der Median lag für STN bei 5,50 Punkten und für StimOff bei 9,00 Punkten, was zu einem Testergebnis von $z = -2,689$ und $p = 0,004$ führte. Auch die Testung der Konditionen SNr mit $Mdn = 6,00$ Punkte gegen StimOff zeigte ein signifikantes Ergebnis mit $z = -2,388$ und $p = 0,016$. Für das posturale Item 30 zeigte sich mit einem Median von 1,00 Punkten für STN, SNr und StimOff (STN vs. StimOff $z = -1,732$ und $p = 0,250$; SNr vs. StimOff $z = -1,000$ und $p = 1,000$) kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 8: Ergebnisse der Unified Parkinson's Disease Rating Scale III Auswertung

	STN Kondition	SNr Kondition	StimOff Kondition	Testergebnis STN vs. StimOff	Testergebnis SNr vs. StimOff
Mittelwert UPDRS III gesamt	33,27	42,82	53,18	$t(10) = 4,840$ $p = 0,001$	$t(10) = 2,760$ $p = 0,020$
Median UPDRS III Element 27-31	5,50	6,00	9,00	$z = -2,689$ $p = 0,004$	$z = -2,388$ $p = 0,016$
Median UPDRS III Element 30	1,00	1,00	1,00	$z = -1,732$ $p = 0,250$	$z = -1,000$ $p = 1,000$

Tab. 8: Ergebnisse der Unified Parkinson's Disease Rating Scale III Auswertung

Mittelwerte des UPDRS III Gesamtscores für STN, SNr und StimOff Kondition in Punkten und Testergebnis des t-Tests für STN vs. StimOff und SNr vs. StimOff; Mediane der UPDRS III Elemente 27-31 sowie des Elements 30 für alle drei Konditionen in Punkten sowie das jeweilige Testergebnis des Wilcoxon-Rangsummen-Tests für STN vs. StimOff und SNr vs. StimOff

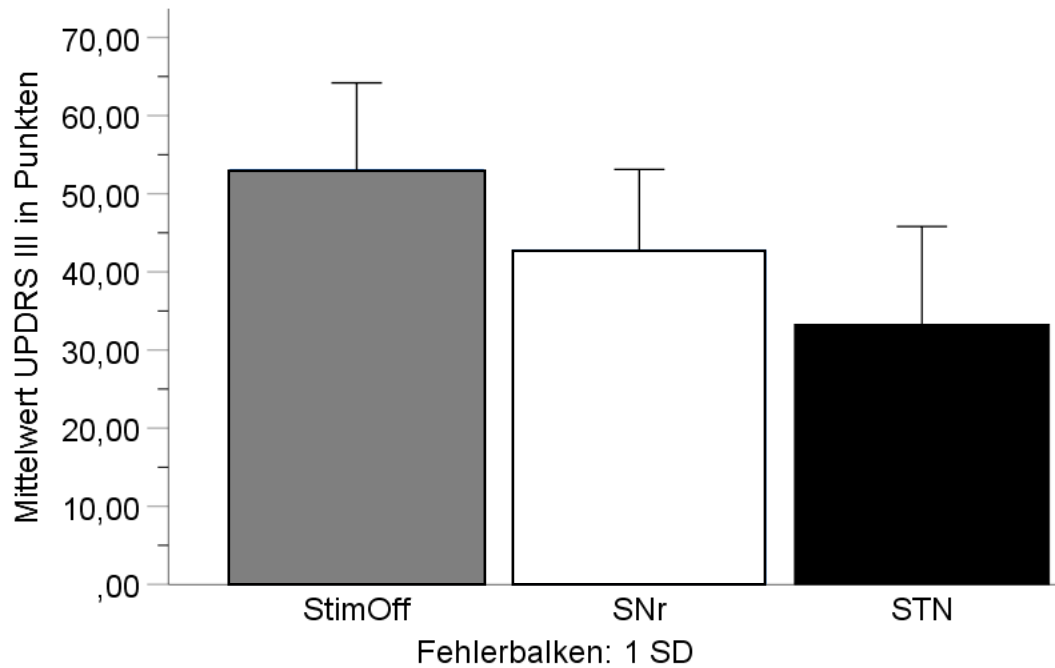


Abbildung 10: Unified Parkinson´s Disease Rating Scale III

Dargestellt ist der Mittelwert des UPDRS III Score in den verschiedenen Konditionen. Aufgrund der Normalverteilung der Daten wurde ein Balkendiagramm gewählt; dargestellt sind die Mittelwerte der Punktzahl im UPDRS III auf der y-Achse in den Konditionen (x-Achse) StimOff 53,18 Punkte (grau), SNr 42,82 Punkte (weiß) und STN 33,27 Punkte (schwarz); die Fehlerbalken zeigen eine Standardabweichung

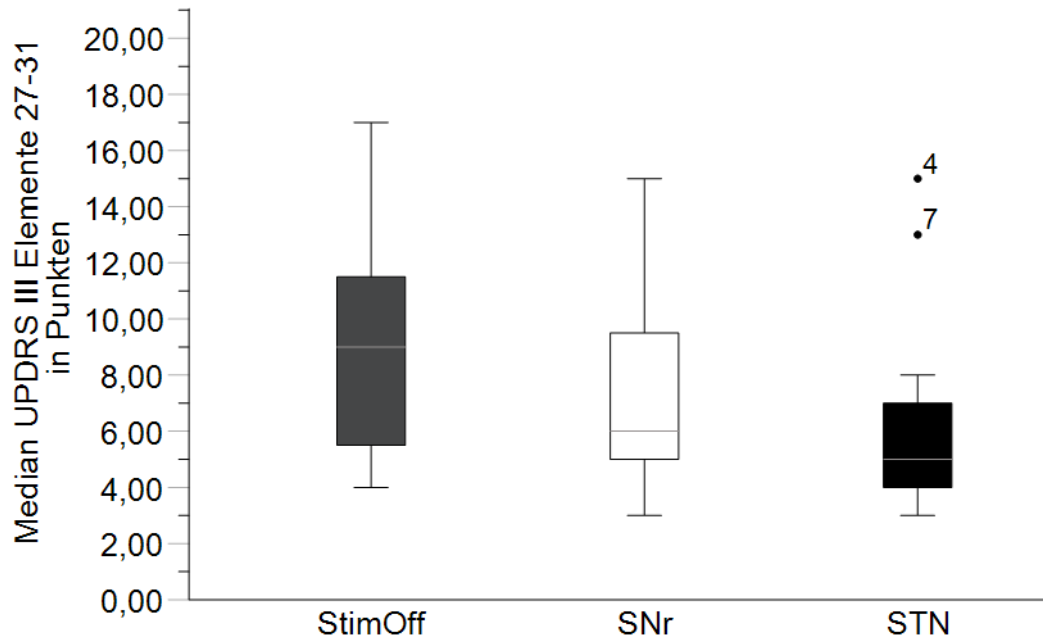


Abbildung 11: Unified Parkinson´s Disease Rating Scale III Elemente 27-31

Dargestellt ist der Median der UPDRS III Elemente 27-31 in den verschiedenen Konditionen. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurden Boxplots zur Darstellung gewählt. Dargestellt ist der Median der UPDRS III Elemente 27-31 in Punkten auf der y-Achse in den Konditionen (x-Achse) StimOff 9,00 Punkte (grau), SNr 6,00 Punkte (weiß) und STN 5,50 Punkte (schwarz). °Proband 4 und Proband 7 stellen in der Kondition STN mit 15 bzw. 13 Punkten Ausreißer dar.

3.7 Korrelationen

Die Berechnung der Korrelation zwischen Modulation der anterior-posterior APAs durch die SNr-THS (berechnet als Differenz der anterior-posterior APAs zwischen StimOff Kondition und SNr Kondition, also StimOff APA-AP minus SNr APA-AP in m/s^2) und Modulation der *Freezing*-Häufigkeit (berechnet als Differenz der Punktzahl im FoG-AC zwischen der StimOff Kondition und SNr Kondition, also StimOff FoG-AC minus SNr FoG-AC) ergab einen nicht signifikanten Trend, Pearson's $r = 0,580$ und $p = 0,102$. Dies ist in Abbildung 12 dargestellt.

Diese Modulation der APAs (StimOff APA-AP minus SNr APA-AP in m/s^2) korrelierte zudem weder mit der Modulation des gesamten UPDRS III (StimOff UPDRS III minus SNr UPDRS III; $r = 0,347$, $p = 0,327$) noch mit der Modulation der PIGD - Komponenten des UPDRS (StimOff UPDRS 27-31 minus SNr UPDRS 27-31; $r = 0,069$, $p = 0,851$).

Der für den TMT Teil B ermittelte z-Wert korrelierte nicht mit der Schwere des *Freezings*, gewertet über die Punktzahl mit FoG-AC für die Konditionen STN, SNr und StimOff. Auch korrelierte der z-Wert nicht mit der subjektiven Einschätzung von FoG im NFoG-Q.

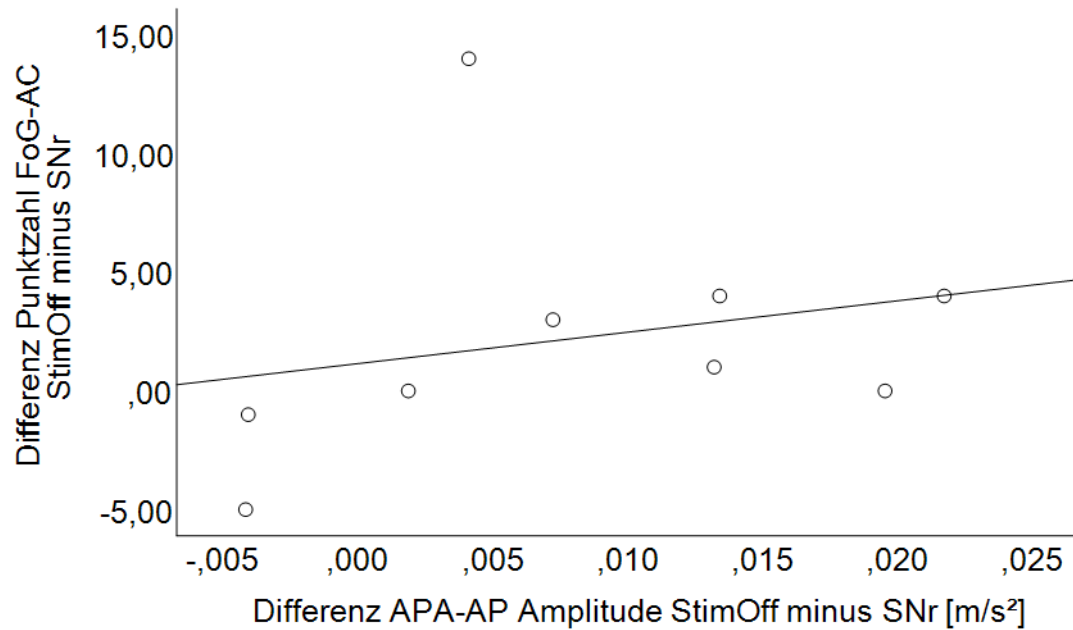


Abbildung 12: Korrelation der Modulation Antizipatorischer Haltungsanpassungen mit Freezing
 Der Plot stellt die Korrelation der Modulation der APA-AP Amplitude StimOff zur SNr mit der Modulation der Punktzahl im FoG-AC StimOff zur SNr dar. Auf der x-Achse ist die Differenz der APA-AP Amplitude in StimOff minus SNr in m/s² dargestellt. Auf der y-Achse ist die Differenz der Punktzahl im FoG-AC in StimOff minus SNr in Punkten dargestellt. Die lineare Anpassungslinie zeigt den Trend der Korrelation an.

3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zunächst wurde der Einfluss der Stimulationsbedingungen STN-THS und SNr-THS im Vergleich zur Kondition StimOff auf die verschiedenen Komponenten der APAs untersucht. Es zeigte sich, dass die Stimulation der SNr zu einer Modulation der APAs in antero-posterior Richtung führte. Dies galt jedoch nicht für die Stimulation des STN. Weitere Komponenten der APAs und auch andere gangkinematische Parameter wurden nicht signifikant moduliert. Die Stimulation zeigte signifikante klinische Effekte und verbesserte den UPDRS III Score der Probanden sowohl im Vergleich von STN zu StimOff als auch im Vergleich von SNr zu StimOff. Dies galt nicht nur für den gesamten Score, sondern auch für die PIGD Subitems 27-31. Sowohl die STN-THS als auch die SNr-THS beeinflussten das Auftreten von *Freezing* positiv, wenn auch nicht signifikant. Die Modulation der APA-AP Amplitude (StimOff Wert – SNr Wert) korrelierte nicht signifikant mit der Modulation der Punktzahl im FoG-AC (StimOff Wert – SNr Wert). Ebenso gab es keine Korrelation dieser APA-AP Modulation mit der Modulation des UPDRS III Gesamtscores sowie der PIGD - Komponenten des UPDRS (Item 27-31). Eine Korrelation zwischen dem z-Wert (repräsentativ für das Abschneiden im TMT Teil B) und dem FoG-AC wurde nicht gefunden.

4. Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte die Wirkung der Neurostimulation des STN und der SNr auf APAs bei IPS-Patienten mit FoG. Die Stimulation des SNr führte zu einer Modulation der APAs in antero-posteriorer Richtung im Vergleich zu der Kondition StimOff. Ein solches Ergebnis wurde nicht für die STN-Stimulation gefunden. Auch weitere APA Komponenten zeigten keine Modulation durch die Stimulation.

Der Vergleich des FoG-AC in STN vs. StimOff und SNr vs. StimOff zeigte keinen Unterschied. Im Gegensatz dazu bestand eine Veränderung der klinischen Symptomatik gemessen am UPDRS III durch die THS für beide Vergleichspaare (STN vs. StimOff und SNr vs. StimOff).

Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint es naheliegend, dass STN und SNr unterschiedliche Funktionen in der neuronalen Integration von APAs zukommt.

Im Folgenden werden die in der vorliegenden Studie dargelegten Ergebnisse zusammen mit dem aktuellen wissenschaftlichen Stand diskutiert. Die Reihenfolge orientiert sich hierbei an der Relevanz der Ergebnisse. Ebenso werden die Ergebnisse der Korrelationsanalysen thematisch passend eingeordnet.

4.1 Modulation einzelner Komponenten der Antizipatorischen Haltungsanpassung durch Tiefe Hirnstimulation und die Korrelation mit *Freezing*

In der vorliegenden Studie wurden verschiedene APA-Komponenten analysiert. Hierbei zeigte sich eine signifikante Modulation vor allem der APA-AP Amplitude durch die THS des SNr im Vergleich zur Kondition StimOff. Diese Modulation konnte für den Vergleich der STN Kondition mit StimOff nicht beobachtet werden. Im Gegensatz dazu wurde die APA-ML Amplitude durch die THS von SNr bzw. STN nicht signifikant verändert. Ebenso zeigte sich auch in der APA-Dauer lediglich eine Tendenz, jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Diese Ergebnisse zeigen, dass STN- und SNr-THS möglicherweise auf verschiedene Art auf unterschiedliche APA-Parameter wirken.

Verschiedene wissenschaftliche Studien haben bereits eine Modulation von APA-Parametern durch THS aufgezeigt. So dokumentierte eine Studie eine Vergrößerung der medio-lateral und anterior-posterior APA-Amplitude unter STN-THS (Liu *et al.*, 2006). Weitere Studien zeigten, dass es unter STN-THS zu einer größeren Verlagerung des CoP in medio-lateraler und anterior-posterior Richtung kommt (Crenna *et al.*, 2006; Varriale *et al.*, 2018). Betrachtet man dies unter dem Gesichtspunkt, dass IPS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden kleinere APA-Amplituden aufweisen (Mancini *et al.*, 2009; Delval *et al.*, 2014b; Lin *et al.*, 2016), so könnte eine Vergrößerung der APA-Amplitude mit einer Verbesserung oder höheren Steuerungsfähigkeit assoziiert sein.

Es fehlt jedoch jeweils eine Korrelation mit klinischen Parametern, sodass diese Annahme bisher eher spekulativ erscheint und diesbezüglich noch keine finale Aussage möglich ist.

Eine andere Studie kommt im Vergleich von prä- zu postoperativen Daten zu dem Ergebnis, dass sich die APA-Amplitude durch STN-THS eher verkleinert (Rocchi *et al.*, 2012).

Es darf beim Vergleich der Studien nicht unbeachtet bleiben, dass sich die

erhobenen Daten und das jeweilige Studiendesign unterscheiden. So wurden zum einen prä- und postoperative Daten verglichen (Rocchi *et al.*, 2012). Hier zeigt sich zwar postoperativ eine Verbesserung der APAs im Vergleich von THS+Levodopa mit Levodopa allein, im Kontrast zu den präoperativ erhobenen Daten sind die APAs jedoch in der besten postoperativen Therapiekondition (THS+Levodopa) schlechter als in der besten präoperativen Levodopamedikation. Auf der anderen Seite wurden hingegen lediglich postoperative Daten erhoben und THS mit/ohne Levodopa sowie Levodopa ohne/mit THS (Liu *et al.*, 2006) bzw. lediglich THS unilateral vs. bilateral vs. THS Off jeweils ohne Levodopa verglichen (Crenna *et al.*, 2006). Diese unterschiedlichen Studienprotokolle sind eine mögliche Erklärung für die differierenden Ergebnisse.

Auch in der hier vorliegenden Studie kommt es zu einer, wenn auch nicht signifikanten, Steigerung der medio-lateralen APA-Amplitude durch STN-Stimulation im Vergleich zur Kondition StimOff. Dies fügt sich in oben genannte Daten ein, die eine Steigerung der APA-Amplitude unter STN-THS dokumentieren. Interessanterweise wird jedoch die anterior-posterior Amplitude der APAs durch die STN-THS eher kleiner. Dies steht im Gegensatz zu den genannten Untersuchungen.

Diverse Parameter könnten eine Rolle dabei spielen, dass in der hier vorliegenden Studie keine signifikante Veränderung der APA-Amplitude durch STN-THS gezeigt werden konnte. So war die Studienkohorte mit 14 Probanden nicht allzu groß, präoperative APA-Daten wurden nicht erhoben und der Zeitraum seit der Implantation der THS ist im Vergleich zu den genannten Studien größer.

Bisher sind die Ergebnisse bezüglich der Wirkung der STN-THS auf APAs also noch nicht eindeutig und es ist auch noch nicht abschließend zu klären, wie sich eine Veränderung der APA-Amplitude klinisch auswirkt.

In Bezug auf die APA-Dauer ist der bisherige Konsens, dass diese sich unter STN-THS verkürzt. Diverse Studien konnten dies bereits dokumentieren (Rocchi *et al.*, 2012; Varriale *et al.*, 2018). Auch die hier vorliegende Studie

zeigte eine Tendenz hin zu einer Verkürzung der APA-Amplitude durch STN-THS im Vergleich zur Kondition StimOff. Dies gilt jedoch nicht für die SNr-THS, in der es zu einer eher verlängerten APA-Dauer kam.

Bezüglich des Einflusses der SNr-THS auf APAs mangelt es bisher an Studien. Bisher zeigt lediglich eine Studie eine Verbesserung der Balancekontrolle durch SNr-THS (Chastan *et al.*, 2009). Da es bei der Ganginitiierung zu einer Verschiebung der Körpermasse und somit auch des Körperschwerpunktes kommt, benötigt der Mensch Mechanismen, um einen Sturz zu verhindern und den Gang initiieren zu können. Diese Verlagerung des Körperschwerpunktes muss über Haltungsmechanismen abgebremst werden, da es sonst zu Stürzen kommen würde. Es konnte gezeigt werden, dass SNr-THS zu einer Zunahme dieses Stabilisierungsmechanismus bei IPS-Patienten geführt hat (Chastan *et al.*, 2009). In Zusammenschau mit der beschriebenen Projektion der SNr ist es naheliegend zu vermuten, dass die SNr eine Rolle für die posturale Kontrolle spielt (Takakusaki *et al.*, 2003). In diesem Zusammenhang darf auch die neuronale Verbindung zwischen SNr und PPN nicht unbeachtet bleiben. So moduliert die SNr unter anderem auch die Aktivität des PPN (Takakusaki, 2013). Eine Studie, die den Einfluss unilateraler PPN-THS bei IPS-Patienten untersuchte, konnte eine Verbesserung der nach posterior gewandten Verlagerung des Körperschwerpunktes sowie der APA-Spitzengeschwindigkeit zeigen (Mazzone *et al.*, 2014).

In der durchgeführten Studie zeigte sich eine signifikante Verkleinerung der antero-posterior Amplitude der APAs im Vergleich zur Kondition StimOff. Die medio-laterale Amplitude der APAs hingegen zeigte eine nicht signifikante Veränderung hin zu einer eher größeren Amplitude. Möglicherweise wirkt die SNr-THS also auf verschiedene Komponenten der APAs in unterschiedlicher Weise.

Bei der Diskussion der Ergebnisse darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die in die Studie eingeschlossenen Probanden *Freezer* waren. IPS-Patienten mit FoG zeigen im Vergleich zu IPS-Patienten ohne FoG kleinere APA-Amplituden (Delval *et al.*, 2014a; Plate *et al.*, 2016; Schlenstedt *et al.*, 2018).

Zudem scheinen größere APA-Amplituden bei *Freezern* nicht unbedingt von Vorteil zu sein.

Zwar ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen der Modulation der APA-AP Amplitude (Differenz StimOff APA-AP minus SNr APA-AP) und der *Freezing* Häufigkeit (StimOff FoG-AC minus SNr FoG-AC) demonstrieren. Es zeigt sich jedoch unter Berücksichtigung eines Extremwertes die Tendenz, dass eine kleinere Amplitude der APAs in anterior-posterior Richtung mit einer geringeren Punktzahl im FoG-AC einhergeht.

Ein ähnliches Ergebnis dokumentiert eine Studie, die APAs bei Parkinsonpatienten mit FoG und ohne FoG untersuchte (Schlenstedt *et al.*, 2018). So zeigten Probanden mit FoG zwar im Vergleich zu Probanden ohne FoG kleinere medio-laterale APA Amplituden. Dies jedoch nur in den Durchläufen, in denen keine Starthesitationen auftraten (Schlenstedt *et al.*, 2018). In Durchläufen, in denen Starthesitationen auftraten und diese auch durch die Probanden als schwerwiegender wahrgenommen wurden, wiesen die APAs hingegen größere Amplituden auf. Dies führte zu der Vermutung, dass die kleineren APAs eher eine Strategie zur Vermeidung von Starthesitationen darstellen könnten und nicht deren Auslöser sind (Schlenstedt *et al.*, 2018). Für die APA-AP-Amplitude wurde eine solche Korrelation nicht gezeigt. Es lässt sich jedoch vermuten, dass oben beschriebener Trend in der Korrelation zwischen Reduktion der APA-AP-Amplitude und Reduktion der FoG-AC Punktzahl durch SNr-THS auch einem Kompensationsmechanismus dient, der die Ganginitiierung erleichtert.

Insgesamt lässt sich mit den hier präsentierten und diskutierten Ergebnissen erwägen, dass STN- und SNr-THS auf eine unterschiedliche Art und Weise die verschiedenen APA-Parameter modulieren. Inwiefern eine größere oder kleinere Amplitude der APAs für IPS-Patienten von Vorteil ist, lässt sich aus der aktuellen Datenlage bisher nicht vollständig erschließen. Auch ist es denkbar, dass IPS-Patienten mit *Freezing* und solche ohne *Freezing* von verschiedenen Arten der APA-Modulation profitieren. So sind kleinere APA-Amplituden bei *Freezing*-Patienten möglicherweise von Vorteil.

4.2 *Freezing* bei Parkinson-Patienten: Führt die Tiefe Hirnstimulation zu Veränderungen?

Die Evaluation des FoG-AC zeigte, dass weder die STN- noch die SNr-THS zu einem signifikant selteneren Auftreten von FoG im Vergleich zur Kondition StimOff führten. Dennoch weisen die jeweiligen Punktwerte darauf hin, dass die Stimulationskonditionen zu geringfügigen Verbesserungen geführt haben. Der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie war es jedoch, den Einfluss der THS auf APA-Komponenten zu untersuchen. Die Frage nach der Modulation von FoG ergab sich als sekundärer Zielpunkt mit dementsprechend geringerer statistischer Power.

Insgesamt scheint die THS einen positiven Effekt auf FoG bei IPS-Patienten zu haben (Davis *et al.*, 2006; Ferraye *et al.*, 2008; Vercruyse *et al.*, 2014). Eine Metaanalyse verschiedener Studien dokumentierte eine stabile Verbesserung von FoG für einen Zeitraum von vier Jahren (Schlenstedt *et al.*, 2017b). So weist beispielsweise ein Vergleich von STN-THS (Kondition STN-THS ohne Medikamente) mit dem präoperativen Zustand ohne Medikamente eine Verbesserung von FoG bei IPS-Patienten durch STN-THS auf (Davis *et al.*, 2006). Allerdings wurde FoG hier lediglich über das FoG-Item des UPDRS II (Aktivitäten des täglichen Lebens) erfasst und nicht objektiv mittels Gangproben oder ähnlichem durch die Untersucher bewertet.

Die Untersuchung einer STN-THS Gruppe und einer Gruppe rein medikamentös therapierter IPS-Patienten konnte zeigen, dass sich FoG im Verlauf von 6 bzw. 12 Monaten nach STN-THS-Implantation im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie verbessert (Vercruyse *et al.*, 2014). Allerdings wurden das Auftreten sowie die Schwere von FoG nur mittels des NFoG-Q erfasst. Zudem gab es keinen direkten Vergleich der Gruppen in verschiedenen Konditionen, also STN-THS On vs. Off, Medikation On vs. Off. Somit ist ein direkter Vergleich dieser Studie mit der vorliegenden Studie nur schwer möglich.

Es gibt jedoch auch Fälle, in denen FoG nach STN-THS neu auftrat, sich verschlechterte oder sich Off-FoG in On-FoG verwandelte (Vercruyse *et al.*,

2014; Lilleeng *et al.*, 2015). Es bleibt hier allerdings offen, inwiefern nicht auch die Krankheitsprogression eine wesentliche Rolle spielt. So entwickelte sich FoG nicht nur bei Probanden in der STN-THS Gruppe über einen langjährigen Beobachtungszeitraum, sondern auch in einer retrospektiv betrachteten Kontrollgruppe ohne STN-THS (Lilleeng *et al.*, 2015). Eine aktuelle Studie hat nun zudem nach möglichen Zusammenhängen zwischen Elektroden-Lokalisation innerhalb des STN und FoG gesucht (Karachi *et al.*, 2019). Während es eine Assoziation zwischen FoG-Verbesserung und Elektroden-Lokalisation jeweils zentral im STN gab, gab es für die postoperative Verschlechterung von FoG kein spezifisches assoziiertes Areal. Die Autoren nehmen daher an, dass STN-THS an sich FoG nicht verschlechtert.

Die Datenlage zur SNr-THS und FoG ist bisher übersichtlich. In einer Studie wurde der Effekt von mono-STN-THS und die Kombination STN+SNr-THS auf refraktäres FoG mit der Kondition MedOff verglichen. Hier wurde für die Erfassung von FoG der FoG-AC verwendet. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die kombinierte Stimulation von STN+SNr zu einem geringeren Punktwert im FoG-AC verglichen zur Kondition MedOff und auch im Vergleich zu mono-STN-THS führt (Weiss *et al.*, 2013). Eine aktuellere Studie konnte zudem eine Verbesserung von nicht-Levodopa-responsivem FoG durch eine Kombination aus Hochfrequenz-STN-Stimulation (125Hz) und Niedrigfrequenz-SNr-Stimulation (63Hz) demonstrieren (Valldeoriola *et al.*, 2018).

In der hier vorliegenden Studie wurde jedoch jeweils mono-STN-THS und mono-SNr-THS mit der Kondition StimOff verglichen, sodass direkte Parallelen zwischen den Studien nicht gezogen werden können. Die zusätzliche Stimulation der SNr scheint jedoch einen Vorteil für FoG-Patienten zu bringen. Weitere Untersuchungen zur Wirkung der SNr-THS auf FoG sowohl als mono-SNr-THS als auch in einer kombinierten Stimulation mit STN können weitere Klarheit bringen.

Insgesamt sollte die Bewertung eines Effektes von THS auf FoG durch objektivierbare Gangtestungen und nicht allein anhand von Fragebögen

erfolgen. Zudem ist es wichtig, solche Testungen zu wiederholen, da FoG ein episodisches Phänomen ist, das auch unter klinischer Provokation nicht immer auftritt.

Der sich in der vorliegenden Studie abzeichnende Trend eines positiven Effektes der THS von STN sowie SNr auf FoG fügt sich somit als weiteres Ergebnis in die Erforschung der THS-Wirkung auf FoG ein.

4.3 Tiefe Hirnstimulation verbessert die klinische Symptomatik bei Parkinson-Patienten

Die klinische Symptomatik gemessen mittels des UPDRS III konnte, wie angenommen, sowohl durch die STN- als auch durch die SNr-Stimulation im Vergleich zur Kondition StimOff signifikant verbessert werden (siehe Tabelle 8). So lag der Mittelwert der Punktzahl im UPDRS III in der Kondition StimOff bei 53,18 Punkten, in der Kondition STN bei 33,27 Punkten und in der Kondition SNr bei 42,82 Punkten. Dies entspricht einer Verringerung der Punktzahl im UPDRS III von 37,44% von StimOff zu STN und von 19,48% von StimOff zu SNr.

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit dem aktuellen wissenschaftlichen Stand zu Einfluss von STN- und auch SNr-THS auf klinische Symptomatik bei IPS-Patienten.

Diverse Studien konnten bisher zeigen, dass die STN-THS die klinische Symptomatik von Parkinson-Patienten deutlich verbessert (Pahwa *et al.*, 2003; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2005; Deuschl *et al.*, 2006; Weaver *et al.*, 2009).

Im Vergleich von STN-THS und rein medikamentöser Therapie zeigte sich im 6-monatigen Follow-Up eine Reduktion der Punktzahl im UPDRS III in der STN-THS Gruppe, jedoch nicht in der Gruppe der rein medikamentös therapierten Probanden (Deuschl *et al.*, 2006). Die Verbesserung des UPDRS III Score betrug 41% in der STN-THS Gruppe (Baseline vor der OP ohne Levodopa zu 6-Monate Follow-Up ohne Levodopa unter STN-THS).

Eine Verbesserung im UPDRS III war auch das Ergebnis einer weiteren Studie, die THS und rein medikamentöse Therapie verglich (Weaver *et al.*, 2009). Allerdings wurden hier STN-THS und GPi-THS als eine gemeinsame THS-Gruppe bewertet.

Aber auch der direkte Vergleich von STN-THS und GPi-THS in jeweils vier Konditionen (StimOff-MedOff, StimOn-MedOff, StimOn-MedOn, StimOff-MedOff) konnte zeigen, dass STN-THS eine effiziente Methode zur Parkinsontherapie ist und dies auch im Langzeitverlauf (in dieser Studie 3-4 Jahre) bleibt (Rodriguez-Oroz *et al.*, 2005).

Während bei den oben genannten Studien FoG keine Berücksichtigung fand, wurden in die vorliegende Studie nur Parkinsonpatienten mit FoG eingeschlossen. Die aktuelle Datenlage zeigt, dass auch bei Patienten mit FoG die STN-THS zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik, gemessen mittels des UPDRS III, führt. So zeigte eine Studie, dass sich der UPDRS III in einer Probandengruppe bestehend aus *Freezern* und *Nicht-Freezern* sowohl im 6-Monate- als auch im 12-Monate-Follow-Up verbesserte (Vercruyssen *et al.*, 2014). Allerdings wurden hier die beiden Gruppen *Freezer* und *Nicht-Freezer* nicht getrennt analysiert, sondern es erfolgte ein Vergleich zwischen STN-THS und bester medikamentöser Therapie. Doch auch im direkten Vergleich von *Freezern* und *Nicht-Freezern* führte die STN-THS in beiden Gruppen zu einer Reduktion der Punktzahl im UPDRS III (Ferraye *et al.*, 2008). Eine weitere Studie mit einer Gruppe von Parkinsonpatienten mit FoG konnte die positive Wirkung der STN-THS auf die klinische Symptomatik (gemessen über die Punktzahl im UPDRS III) verdeutlichen (Stolze *et al.*, 2001).

Eine Studie der Tübinger Arbeitsgruppe, in welcher ein Teil der hier dargestellten Daten verwendet wurde, konnte des Weiteren feststellen, dass bei *Freezern* sowohl die STN- als auch die SNr-THS zu einer Verbesserung des UPDRS III Scores im Vergleich zur Kondition StimOff führten (Scholten *et al.*, 2017).

Als Untergruppe wurden die UPDRS III Elemente 27-31 ausgewertet, welche PIGD Symptome (Aufstehen von einem Stuhl, Haltung, Gang, posturale Stabilität, Körperbradykinese und Hypokinese) evaluieren. Sowohl die STN-THS, als auch die SNr-THS führten, jeweils im Vergleich zur Kondition StimOff, zu einer signifikanten Verbesserung dieser Symptome. Der Median lag für die Kondition StimOff bei 9,00 Punkten, für die Kondition STN bei 5,50 Punkten und für die Kondition SNr bei 6,00 Punkten. Dies entspricht einer prozentualen Verringerung der Punktzahl im UPDRS III Elemente 27-31 von 38,89% von StimOff zu STN und 33,33% von StimOff zu SNr.

Diese Ergebnisse decken sich mit einer Studie, die ebenfalls den Einfluss von Mono-STN- und Mono-SNr-THS auf diese Symptomatik mit der Kondition StimOff und Medikamenten-Off verglich (Chastan *et al.*, 2009). Die STN-THS

fürte hier zu einer prozentual etwas stärkeren Verbesserung als die SNr-THS, wobei beide Konditionen zu einer signifikanten Verbesserung verglichen mit der Kondition StimOff führten. Auch die bereits erwähnte Studie der Tübinger Arbeitsgruppe konnte eine Modulation der PIGD Symptomatik durch STN- und SNr-THS feststellen (Scholten *et al.*, 2017), wobei auch hier die STN-THS zu einer etwas stärkeren Verbesserung der Subitems führte.

Das posturale Item 30 des UPDRS III wurde durch die verschiedenen Konditionen StimOff, STN und SNr nicht signifikant moduliert. Alle Probanden zeigten hier über die verschiedenen Konditionen hinweg stabile Werte. Die posturale Stabilität scheint also insgesamt erhalten zu sein.

Eine Korrelation zwischen der Modulation der APAs und der Modulation des UPDRS III jeweils durch SNr-THS zeigte sich nicht. Es lässt sich somit kein Zusammenhang zwischen einer Veränderung der APA-Amplitude und der Veränderung der klinischen Symptomatik jeweils von StimOff zu SNr darstellen. Diese Ergebnisse sind insofern interessant, da die SNr-THS durchaus zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik führte. Da die APAs eine axiale Bewegung darstellen, wäre insgesamt eher eine Korrelation der Modulation der AP-APAs mit den UPDRS III Items 27-31 zu erwarten gewesen.

Insgesamt fügen sich die erhobenen und ausgewerteten Daten zur Modulation klinischer Symptomatik bei Parkinson-Patienten durch THS in die aktuelle wissenschaftliche Datenlage ein und unterstreichen den therapeutischen Erfolg dieses Verfahrens. Die Übereinstimmung mit der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage zeigt zudem, dass die gewählten Stimulationsparameter zu einer effektiven Stimulation des STN bzw. der SNr und somit zu einer Symptomlinderung bei den Probanden geführt haben. Inwieweit einzelne Patienten von verschiedenen Stimulationsorten (z.B. STN vs. SNr) profitieren, muss im Einzelfall individuell abgewogen werden, um den bestmöglichen therapeutischen Effekt zu erreichen.

4.4 Set-Shifting bei Parkinson-Patienten und der Einfluss der Tiefen Hirnstimulation

Das Set-Shifting wurde mittels des TMT Teil B untersucht. Der Mittelwert des z-Wertes der Probanden lag bei -1,70. Dies ist deutlich im negativen Bereich und entfernt vom Mittelwert eines Normalkollektivs, welcher bei $z = 0$ (Standardabweichung ± 1) liegt. Die Patienten, alle mit FoG, weisen somit erwartungsgemäß ein schlechteres kognitives Set-Shifting auf. Dazu passend kommt es bei Patienten mit FoG häufig zu zunehmenden Einschränkungen der exekutiven Funktionen im Krankheitsverlauf (Amboni *et al.*, 2008; Dirnberger *et al.*, 2010; Naismith *et al.*, 2010).

Die Durchführung des TMT Teil B erfolgte jedoch nur zu Beginn des Untersuchungsablaufs unter regulärer STN-THS und ohne Levodopa.

Es lässt sich daher mit dem verwendeten Studiendesign nicht der Einfluss der verschiedenen THS Konditionen auf das Set-Shifting als Teilbereich der exekutiven Funktionen nachweisen. Eine Wiederholung des TMT Teil B in den verschiedenen Konditionen (STN, SNr und StimOff) hätte möglicherweise durch Lerneffekte auch zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt und war daher bereits in der Konzeptionsphase der Studie nicht vorgesehen.

Nicht eindeutig zu bewerten ist der Einfluss der THS auf das Set-Shifting im Kontext der Literatur. Verschiedene Studien kommen hier zu unterschiedlichen Ergebnissen. So werden beispielsweise verschiedene neuropsychologische Skalen zur Einstufung verwendet und das Studiendesign unterscheidet sich oftmals. Teils werden allein prä- und postoperative Daten verglichen, teils gibt es Kontrollgruppen. Einige Beispiele sollen die verschiedenen Ergebnisse kurz beleuchten.

Zum einen existieren Studien, in denen Probanden unter STN-THS schlechter im TMT Teil B abschneiden als vor der Implantation der THS (Trépanier *et al.*, 2000; York *et al.*, 2008). Doch auch hier muss das unterschiedliche Studiendesign berücksichtigt werden. So wurden einerseits Probanden prä- und postoperativ sowie in Follow-Ups (3, 6 und 12 Monate nach THS-Implantation) im besten therapeutischen Zustand (THS + dopaminerge Therapie) und ohne Kontrollgruppe untersucht (Trépanier *et al.*, 2000). Auf der anderen Seite gab

es neben einer THS-Gruppe eine Gruppe rein medikamentös therapierter Parkinsonpatienten (York *et al.*, 2008). Hier zeigte sich im Verlauf von präoperativ nach 6 Monate postoperativ in der STN-THS Gruppe ebenfalls eine Abnahme der Set-Shifting Fähigkeiten. Allerdings war dies, wenn auch nicht in gleichem Ausmaß, auch bei der Kontrollgruppe der rein medikamentös behandelten Probanden der Fall. Hier scheint also der Krankheitsprogress eine Abnahme der Set-Shifting Fähigkeiten zu bewirken.

Im Gegensatz dazu stellten andere Studien keine Veränderung (Castelli *et al.*, 2006) beziehungsweise eine Verbesserung der Set-Shifting Fähigkeiten unter STN-THS fest (Ardouin *et al.*, 1999; Alegret *et al.*, 2001). Während in einer Studie das Studiendesign nicht konsistent war (Ardouin *et al.*, 1999), erfolgte in der anderen Studie die Testung der Probanden prä- und postoperativ nach Levodopa-Entzug. Allerdings erfolgte die postoperative Untersuchung schon 3 Monate nach THS-Implantation.

Auch der Langzeitverlauf von Patienten mit THS wurde in verschiedenen Studien untersucht. So wurden beispielsweise die Probanden im besten therapeutischen Zustand präoperativ sowie 1, 5 und 9 Jahre postoperativ untersucht (Zibetti *et al.*, 2011). Es zeigte sich, dass die Probanden im TMT Teil B im ersten Jahr nach der THS-Implantation besser abschnitten. Im fünften Jahr waren die Ergebnisse ähnlich zu den Ergebnissen präoperativ und nach neun Jahren THS hatte sich das Abschneiden im TMT Teil B deutlich verschlechtert. Es zeigt sich hier, dass die exekutiven Funktionen kein starres Konstrukt sind, sondern dass Veränderungen sowohl ins Positive als auch ins Negative möglich sind. Der Faktor Zeit und somit der Krankheitsprogress sowie möglicherweise das Alter allgemein spielen hier sicherlich eine Rolle.

Zuletzt muss noch der Faktor FoG berücksichtigt werden. FoG und exekutive Dysfunktion hängen wesentlich zusammen. So schnitten Parkinsonpatienten mit FoG im Vergleich zu solchen ohne FoG in Tests, die die exekutiven Funktionen untersuchten, schlechter ab (Amboni *et al.*, 2008). In dieser Studie wurde zudem eine negative Korrelation zwischen FoG-Schwere und schlechterem Abschneiden im Bereich der exekutiven Funktionen gefunden. In einer weiteren Studie wurde eine deutliche Korrelation zwischen dem

Abschneiden im TMT Teil B und der subjektiven Einschätzung der FoG-Schwere gefunden (Naismith *et al.*, 2010). Auch die in der vorliegenden Studie untersuchten Probanden waren *Freezer*. Eine Korrelation zwischen dem Ergebnis der Probanden im TMT Teil B mit FoG gewertet über den FoG-AC in den verschiedenen Konditionen und den NFoG-Q fand sich nicht. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den beschriebenen Forschungsergebnissen, in denen schwerwiegenderes FoG mit schlechterem Abschneiden in kognitiven Tests assoziiert war (Amboni *et al.*, 2008; Naismith *et al.*, 2010). Allerdings wurde in diesen Studien FoG nur anhand einer subjektiven Einschätzung der Probanden evaluiert. Eine Objektivierung von FoG mittels Gangtestung erfolgte nicht. Somit ist die negative Korrelation auch durch die subjektive Einschätzung der Krankheitsschwere durch die Probanden bedingt. Zwar erfolgte in der vorliegenden Studie auch eine subjektive Einschätzung der Probanden der FoG-Schwere anhand des NFoG-Q, allerdings wurde dies durch eine Gangtestung (FoG-AC in allen Konditionen) ergänzt, was den Studienergebnissen ein anderes Gewicht verleiht. Ein Zusammenhang zwischen exekutiver Dysfunktion und *Freezing* konnte zumindest in der hier vorliegenden Studie somit nicht dokumentiert werden. Da jedoch viele Studien einen solchen Zusammenhang bereits aufgezeigt haben, sollte auch weiterhin in diese Richtung, vor allem unter Zuhilfenahme von objektivierbaren Testverfahren, geforscht werden.

4.5 Diskussion der gangkinematischen Parameter

Die Analyse der gangkinematischen Parameter Verzögerung des 1. Schrittes, Winkelveränderung während des 1. Schrittes sowie Schrittzeit des 1. Schrittes zeigten keine signifikante Modulation durch die STN- bzw. SNr-Stimulation im Vergleich zur StimOff Kondition.

Insgesamt war der Fokus der Studie weniger auf die Analyse der Veränderung der gangkinematischen Parameter gelegt, sodass diese hier nur kurz diskutiert werden soll.

Die aktuelle wissenschaftliche Datenlage weist auf eine Modulation der Parameter des ersten Schrittes durch THS hin.

Der in der vorliegenden Studie erhobene Parameter Schrittzeit des 1. Schrittes dient als Näherungswert für die Geschwindigkeit des 1. Schrittes, weshalb im Folgenden davon die Rede sein wird. Diverse Studie haben gezeigt, dass die Stimulation des STN einen positiven Effekt auf die Geschwindigkeit des 1. Schrittes hat (Crenna *et al.*, 2006; Chastan *et al.*, 2009; Vallabhajosula *et al.*, 2015; Varriale *et al.*, 2018). Diese nahm im Vergleich zur Bedingung ohne STN-THS zu. Ein Vergleich zwischen prä- und postoperativen Daten in einer weiteren Studie konnte solch einen eindeutigen Effekt auf die Geschwindigkeit des 1. Schrittes nicht demonstrieren (Rocchi *et al.*, 2012). So blieb diese in der Kondition STN-THS leicht unter der präoperativen Geschwindigkeit des 1. Schrittes. Zwar verbesserte sich auch in der hier vorliegenden Studie die Geschwindigkeit des 1. Schrittes durch die STN-THS im Vergleich zur Kondition StimOff nicht signifikant, es gibt jedoch einen Trend hin zu einer verkürzten Schrittzeit des 1. Schrittes. Dies entspricht unter der Prämisse einer gleichbleibenden Schrittlänge einer Erhöhung der Geschwindigkeit des 1. Schrittes. Allerdings wurde die Schrittlänge des 1. Schrittes als Parameter in der hier vorliegenden Studie nicht direkt untersucht. Dieser Trend gilt, wenn auch in deutlich geringerem Umfang, auch für die Stimulation der SNr. Diesbezüglich gibt es bisher wenig wissenschaftliche Untersuchungen und in einer Studie konnte kein eindeutiger Effekt der SNr-THS auf die Geschwindigkeit des 1. Schrittes gezeigt werden (Chastan *et al.*, 2009).

In Bezug auf die APAs spielt als gangkinematischer Parameter die Verzögerung

des 1. Schrittes eine große Rolle. Die aktuelle wissenschaftliche Datenlage zeigt, dass STN-THS durchaus zu einer Reduktion der Verzögerung des 1. Schrittes führen kann und der erste Schritt somit schneller einsetzt (Crenna *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2006). Bezüglich der Wirkung der SNr-THS auf die Verzögerung des 1. Schrittes mangelt es bisher an Daten. In der vorliegenden Studie wurde keine signifikante Reduktion der Verzögerung des 1. Schrittes durch STN- oder SNr-THS im Vergleich zur Kondition StimOff erreicht. Dennoch lässt sich erkennen, dass sowohl STN-THS als auch SNr-THS tendenziell zu einer kürzeren Latenz zwischen APA-Beginn und 1. Schritt führen.

Die Einordnung der Winkelveränderung während des 1. Schrittes in die aktuelle Literatur ist erschwert, da es hierzu kaum vergleichbare Daten gibt. Weder STN-THS noch SNr-THS führten in der hier vorliegenden Studie zu einer signifikanten Veränderung dieses Parameters. Eine Studie, die APAs bei IPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden untersuchte, stellte keine Differenz in der Winkelveränderung während des 1. Schrittes zwischen beiden Gruppen fest (Mancini *et al.*, 2009). Die Winkelveränderung wurde hier als ein Indikator für die Schrittlänge verwendet. Wenn man sich dieses Vergleiches bedient, so würden die in der vorliegenden Studie erhobenen Daten darauf hindeuten, dass es weder durch die STN-THS noch durch die SNr-THS zu einer signifikanten Veränderung der Schrittlänge gekommen ist. Dies kann nun in Zusammenschau mit den bereits diskutierten Ergebnissen der Schrittzeit des 1. Schrittes interpretiert werden. Bei gleichbleibender Schrittlänge (hier näherungsweise durch die Winkelveränderung des 1. Schrittes dargestellt) und tendenziell erhöhter Schrittzeit des 1. Schrittes würde dies einer erhöhten Geschwindigkeit des 1. Schrittes entsprechen und sich in die genannten Studienergebnisse einfügen (Crenna *et al.*, 2006; Chastan *et al.*, 2009; Vallabhajosula *et al.*, 2015; Varriale *et al.*, 2018).

4.6 Methodische Überlegungen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie sind einige methodischen Punkte zu beachten. Die Probandenanzahl war mit 14 Probanden nicht allzu groß, jedoch im Einklang mit ähnlichen pathophysiologischen Studien zur THS bei IPS-Patienten (Weiss *et al.*, 2013; Scholten *et al.*, 2017). Mit einer größeren Anzahl an Probanden wären möglicherweise eindeutigere Ergebnisse möglich gewesen. Zudem war der Großteil der Patienten männlich (13 Männer, 1 Frau). Eine Kontrollgruppe aus IPS-Patienten ohne FoG fehlt. Mit Hilfe einer solchen Kontrollgruppe wäre es möglich gewesen, den Einfluss der Stimulationskonditionen auf die einzelnen Parameter mit dem Kriterium FoG in einen möglichen Zusammenhang zu bringen.

Zwar wurden die Probanden verblindet, die Untersucher jedoch nicht. Eine Verblindung von Probanden und Untersucher hätte den wissenschaftlichen Standard der vorliegenden Studie gesteigert. Hierbei darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass auch bei Verblindung des Untersuchers nicht auszuschließen ist, dass dieser anhand klinischer Veränderungen zumindest die Kondition StimOff erkennt.

Es ist zudem nicht auszuschließen, dass die auch für den Probanden fühlbaren Effekte der THS bzw. die ausbleibenden Effekte in der Kondition StimOff trotz Verblindung zu einer Beeinflussung der Studienergebnisse geführt haben. Zudem muss im Studienablauf berücksichtigt werden, dass zwar zwischen den Konditionen nach Umstellung des Stimulators ein Zeitabstand von mind. 15 Minuten bis zur Messung bestand, dieser unter Umständen aber nicht bei jedem Probanden eingehalten werden konnte. Hier musste stets das Wohlbefinden des Probanden im Fokus stehen. Dies galt auch für die Stimulationseinstellung an sich, sodass bei einigen Probanden vor allem für die SNr-Stimulation nur niedrige Werte erreicht wurden (siehe Tabelle 3). Möglicherweise hätten höherer Stimulationsparameter zu eindeutigeren Ergebnissen, vor allem was den FoG-AC betrifft, geführt.

Die Auswahl der Probanden erfolgte anhand des Kriteriums, dass der tiefste

Elektrodenkontakt die SNr erreichen muss. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass bei der Stimulation dieses tiefsten Kontaktes im Einzelfall nicht nur die SNr, sondern auch Teile des STN oder der SNc anhand der elektrischen Feldausbreitung moduliert wurden.

Um die APAs aufzuzeichnen wurde der im Methodenteil beschriebene ISAW durchgeführt. Hierbei liefen die Probanden nach 30 Sekunden auf ein Signal des Untersuchers hin los. Dieses Signal kann möglicherweise die APA-Daten beeinflusst haben. Es gibt Studien, die einen Einfluss von Hinweisreizen auf APAs bei IPS-Patienten demonstriert haben (Burleigh-Jacobs *et al.*, 1997; Lu *et al.*, 2017b; Schlenstedt *et al.*, 2017a). Allerdings kam es in diesen Studien zu einer Veränderung der APAs hin zu einer größeren Amplitude und einer Verkürzung der APA-Dauer durch die Hinweisreize, wohingegen in der vorliegenden Studie solche Veränderungen nicht beobachtet wurden. Inwiefern also das gegebene Signal zum Loslaufen die APAs beeinflusst hat, ist nicht eindeutig bewertbar.

4.7 Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse und Ausblick

In Bezug auf die zu Beginn der Studie generierten Hypothesen dokumentiert die vorliegende Studie folgendes:

1. Die Stimulation der SNr oder des STN verändert die Parameter der APAs im Vergleich zu StimOff.
Ad 1: Die STN- und SNr-THS führten zu einer Veränderung der APA-Parameter im Vergleich zur Kondition StimOff. Diese Modulation war für die Amplitude der APAs in anterior-posterior Richtung für die Kondition SNr-THS signifikant. Die weiteren APA-Parameter zeigten keine signifikante Modulation durch STN- oder SNr-THS im Vergleich zu StimOff.
2. Die Stimulation der SNr oder des STN verbessert den Punktwert des UPDRS III im Vergleich zu StimOff.
Ad 2: Sowohl die SNr- als auch die STN-THS führten zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Symptomatik, was sich in einer Reduktion des Punktwertes im UPDRS III widerspiegelt. Dies gilt für STN- und SNr-THS auch für die PIGD - Komponenten des UPDRS III, Item 27-31.
3. Die Stimulation der SNr oder des STN führt zu weniger häufigem Auftreten von FoG im FoG-AC im Vergleich zur Off-Kondition.
Ad 3: STN- und SNr-THS führten zu keiner signifikanten Reduktion der Auftretenshäufigkeit von FoG. Es konnte jedoch für beide Stimulationskonditionen eine Tendenz hin zu weniger häufigem FoG beobachtet werden.
4. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Schwere von FoG und dem Abschneiden im Set- Shifting Test (TMT Teil B).
Ad 4: Eine Korrelation zwischen der Schwere von FoG und dem Abschneiden im TMT Teil B wurde nicht dokumentiert.

Des Weiteren konnte ein tendenzieller Zusammenhang zwischen der Modulation der APA-AP Amplitude und der Modulation von FoG durch SNr-THS aufgezeigt werden.

Diese Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass SNr und STN in verschiedene neuronale Netzwerke integrieren und die THS dieser Strukturen auf verschiedene Komponenten der APAs einen Einfluss hat. Wie bereits beschrieben, ist die neuronale Integration der APAs bisher nicht vollständig geklärt. Neben STN und SNr spielen jedoch auch SMA und MLR, hier insbesondere der PPN, eine Rolle bei der neuronalen Integration der APAs. Die bisherige Datenlage zum Einfluss der Stimulation von STN, SMA und auch SNr auf die APAs wurde in vorhergehenden Abschnitten ausführlich dargelegt. Kurz zusammengefasst führt die Stimulation über dem SMA eher zu einer Modulation der temporalen APA-Parameter, wohingegen die spatialen Parameter kaum Veränderungen zeigen (Richard *et al.*, 2017a; Lu *et al.*, 2018). Die STN-THS hingegen scheint eher zu einer Modulation der APA-Amplitude hin zu größeren Amplituden sowie eine Verkürzung der APA-Dauer zu bewirken (Liu *et al.*, 2006; Crenna *et al.*, 2006; Varriale *et al.*, 2018). Der Einfluss von SNr-THS auf APAs ist bisher kaum untersucht, es wurde lediglich eine Verbesserung axialer Symptomatik sowie von Balance- und Gangstörungen gezeigt (Chastan *et al.*, 2009).

Neben dem Einfluss dieser Areale auf APAs wurde zudem in anderen Studien der Einfluss von THS des PPN auf APAs untersucht. So führte die THS des PPN in einer Studie zu einer Verbesserung der APAs und eine Kombination von PPN-THS und Levodopa führte zudem zu einer klinischen Verbesserung von FoG (Welter *et al.*, 2015). Eine weitere Studie dokumentierte eine Modulation der CoP-Verlagerung in anterior-posterior Richtung (Mazzone *et al.*, 2014). Diese Daten legen eine Involvierung des PPN in Balance- und Ganginitiierungsprozesse nahe.

Diverse Studien haben bereits gezeigt, dass die SNr die Funktion des PPN moduliert (Takakusaki *et al.*, 2003; Takakusaki, 2013).

Der hier gezeigte Effekt der SNr-THS auf APA-Parameter sowie PIGD

Symptome (Chastan *et al.*, 2009) könnte somit teilweise durch eine Modulation des MLR-PPN Netzwerkes erfolgen (Collomb-Clerc and Welter, 2015).

In Zusammenschau der wissenschaftlichen Datenlage bezüglich der APA-Modulation durch Stimulation von STN, SNr, SMA und PPN ist eine Integration der APAs über den MLR naheliegend. Dieses kann dann durch kortikale Projektionen und auch Projektionen aus den Basalganglien moduliert werden.

Die fehlende Korrelation zwischen APA-Modulation und Veränderungen im Set- Shifting als Komponente der exekutiven Funktionen bietet einen Hinweis darauf, dass frontostriatale Projektionen in der neuronalen Modulation der APAs möglicherweise weniger relevant sind. Obwohl die exekutiven Funktionen und ihre Integration wie bereits in vorhergehenden Abschnitten eine wichtige Rolle bei FoG spielen, so scheinen sie auf die motorische Integration der APAs weniger Einfluss zu haben.

In Zukunft werden weitere Studien nötig sein, um die neuronalen Schaltkreise des Gehirns und ihre Integration besser verstehen zu können. Die hier vorliegende Studie kann ihren Teil dazu beitragen, die neuronale Integration von APAs und ihre Modulation durch THS verschiedener zerebraler Strukturen besser zu verstehen. Gleichzeitig wird jedoch auch deutlich, dass bisher nur ein kleiner Teil dieses komplexen Netzwerkes verstanden ist.

Als mögliche Ansatzpunkte für Folgestudien könnte eine Verifizierung der gewonnenen Ergebnisse an einer größeren Probandenzahl dienen. Auch ist es wichtig zu evaluieren, ob eine Modulation der APAs hin zu einer kleineren Amplitude mit einer Verbesserung von FoG und klinischer Symptomatik korrelieren.

Es bleibt zudem offen, inwiefern das Ergebnis dieser Studie und möglicherweise darauf basierender Folgestudien den Alltag der Patienten mit Parkinson verändern kann. Dies muss letztlich bei der Übertragung von Studiendaten auf den klinischen Alltag stets berücksichtigt werden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von THS bei IPS-Patienten auf Ganginitiation, FoG sowie Set-Shifting untersucht. Hierzu wurden die Probanden im MedOff, also nachdem sie am Vorabend ihre letzte Anti-Parkinson-Medikation erhalten hatten, untersucht und die Wirkung der THS in den Konditionen STN, SNr und StimOff auf APAs, FoG sowie klinische Symptomatik getestet. Das Set-Shifting wurde im MedOff unter regulären Stimulationsbedingungen getestet. Ziel war es, durch den Vergleich von STN-THS bzw. SNr-THS mit StimOff neue Einblicke in die Wirkung der THS sowie in die Pathophysiologie der von Parkinson betroffenen neuronalen Netzwerke zu erlangen.

Die Studie zeigte, dass die SNr-THS zu einer signifikanten Reduktion der APA-Amplitude in anterior-posterior Richtung im Vergleich zur Kondition StimOff führte. Dies galt nicht für die STN-THS und auch nicht für andere APA-Komponenten, welche teils geringfügig moduliert wurden. Dies weist darauf hin, dass STN und SNr möglicherweise auf verschiedene Arten eine Wirkung auf die Ganginitiation haben und somit in verschiedenen neuronalen Netzwerken integrieren.

Die Auftretenshäufigkeit sowie Schwere von FoG wurden weder durch die STN-THS noch durch die SNr-THS signifikant verringert. Auch eine signifikante Korrelation der Modulation der APA-AP Amplitude mit einer Reduktion der Auftretenshäufigkeit und Schwere von FoG durch SNr-THS konnte nicht gezeigt werden. Allerdings ergab sich ein Trend, der ein möglicher Hinweis darauf sein kann, dass kleinere APAs bei IPS-Patienten mit FoG möglicherweise ein Kompensationsmechanismus darstellen, der die Ganginitiation erleichtert. Wie bereits andere Studien zuvor konnte auch diese Studie zeigen, dass die THS eine wirksame Therapieoption darstellt. So zeigte sich sowohl für die STN-THS als auch für die SNr-THS eine Verbesserung der klinischen Symptomatik (gemessen im Punktwert des UPDRS III Score). Neben einer allgemeinen Verbesserung wurde zudem eine Verringerung der Punktzahl in den PIGD Elementen (Item 27-31) festgestellt. Dies galt wiederum für STN-THS und SNr-THS, sodass von einer Wirkung beider Stimulationsarten nicht nur auf distale,

sondern auch auf axiale Komponenten der Parkinsonsymptomatik ausgegangen werden kann.

Die vorliegende Studie könnte somit neue Impulse für weitere Untersuchungen im Feld der THS und ihrer Wirkung auf Ganginitiation, FoG und Set-Shifting geben und durch die gewonnenen Ergebnisse einen Beitrag zur Erforschung der pathophysiologischen Grundlagen der Parkinsonerkrankungen leisten.

6. Literaturverzeichnis

- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences* 1989; 12: 366–375.
- Alegret M, Junqué C, Valldeoriola F, Vendrell P, Pilleri M, Rumià J, et al. Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Cognitive Function in Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1223.
- Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences* 1990; 13: 266–271.
- Allert N, Volkman J, Dotse S, Heftner H, Sturm V, Freund HJ. Effects of bilateral pallidal or subthalamic stimulation on gait in advanced Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2001; 16: 1076–1085.
- Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008; 23: 395–400.
- APDM I. Mobility Lab User's Guide 2013.
- Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: A consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol*. 1999; 46: 217–223.
- Bakker M, Esselink RAJ, Munneke M, Limousin-Dowsey P, Speelman HD, Bloem BR. Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2004; 19: 1092–1099.
- BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry* 1961; 4: 561–571.
- Bloem BR, Grimbergen YAM, van Dijk JG, Munneke M. The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 2006; 248: 196–204.
- Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003; 18: 357–363.
- Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V. Dopamine Dependency of Oscillations between Subthalamic Nucleus and Pallidum in Parkinson's Disease. *J. Neurosci*. 2001; 21: 1033–1038.
- Burleigh-Jacobs A, Horak FB, Nutt JG, Obeso JA. Step initiation in Parkinson's disease: influence of levodopa and external sensory triggers. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1997; 12: 206–215.
- Castelli L, Perozzo P, Zibetti M, Crivelli B, Morabito U, Lanotte M, et al. Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. *European neurology* 2006; 55: 136–144.
- Castrioto A, Lozano AM, Poon Y-Y, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Archives of neurology* 2011; 68: 1550–1556.

- Chastan N, Westby GWM, Yelnik J, Bardinet E, Do MC, Agid Y, et al. Effects of nigral stimulation on locomotion and postural stability in patients with Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2009; 132: 172–184.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology* 2006; 5: 235–245.
- Collomb-Clerc A, Welter M-L. Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease. A systematic neurophysiological review. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 2015; 45: 371–388.
- Crenna P, Carpinella I, Rabuffetti M, Rizzone M, Lopiano L, Lanotte M, et al. Impact of subthalamic nucleus stimulation on the initiation of gait in Parkinson's disease. *Experimental brain research* 2006; 172: 519–532.
- Davis JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery* 2006; 108: 461–464.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences* 1990; 13: 281–285.
- DeLong MR, Wichmann T. Basal Ganglia Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease. *JAMA neurology* 2015; 72: 1354–1360.
- Delval A, Moreau C, Bleuse S, Tard C, Ryckewaert G, Devos D, et al. Auditory cueing of gait initiation in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2014a; 125: 1675–1681.
- Delval A, Tard C, Defebvre L. Why we should study gait initiation in Parkinson's disease. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 2014b; 44: 69–76.
- Deuschl G, Paschen S, Witt K. Clinical outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Handbook of clinical neurology* 2013; 116: 107–128.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* 2006; 355: 896–908.
- Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free radical biology & medicine* 2013; 62: 132–144.
- Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2012; 2.
- Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Journal of neuropsychology* 2013a; 7: 193–224.
- Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Journal of neuropsychology* 2013b; 7: 193–224.
- Dirnberger G, Novak J, Nasel C, Zehnter M. Separating coordinative and executive dysfunction in cerebellar patients during motor skill acquisition. *Neuropsychologia* 2010; 48: 1200–1208.
- Ebersbach G, Moreau C, Gandor F, Defebvre L, Devos D. Clinical syndromes: Parkinsonian gait. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2013; 28: 1552–1559.

- Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue neurologique* 2016; 172: 14–26.
- Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Xie-Brustolin J, Chabardès S, Krack P, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1431–1437.
- Findley LJ. The economic impact of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2007; 13 Suppl: S8-S12.
- Fling BW, Cohen RG, Mancini M, Carpenter SD, Fair DA, Nutt JG, et al. Functional reorganization of the locomotor network in Parkinson patients with freezing of gait. *PloS one* 2014; 9: e100291.
- Fling BW, Cohen RG, Mancini M, Nutt JG, Fair DA, Horak FB. Asymmetric pedunculo-pontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. *Brain : a journal of neurology* 2013; 136: 2405–2418.
- Follett Kenneth A., Weaver Frances M., Stern Matthew, Hur Kwan, Harris Crystal L., Luo Ping, et al. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* 2010.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12: 189–198.
- French IT, Muthusamy KA. A Review of the Pedunculo-pontine Nucleus in Parkinson's Disease. *Frontiers in aging neuroscience* 2018; 10: 99.
- Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, et al. Freezing of gait in PD. *Neurology* 2001; 56: 1712–1721.
- Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008; 23 Suppl 2: S423-5.
- Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism & Related Disorders* 2000; 6: 165–170.
- Hall LM, Brauer SG, Horak F, Hodges PW. The effect of Parkinson's disease and levodopa on adaptation of anticipatory postural adjustments. *Neuroscience* 2013; 250: 483–492.
- Halliday SE, Winter DA, Frank JS, Patla AE, Prince F. The initiation of gait in young, elderly, and Parkinson's disease subjects. *Gait & posture* 1998; 8: 8–14.
- Hattori T, Orimo S, Hallett M, Wu T, Inaba A, Azuma R, et al. Relationship and factor structure in multisystem neurodegeneration in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica* 2014; 130: 347–353.
- Hausdorff JM, Schaafsma JD, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Giladi N. Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Experimental brain research* 2003; 149: 187–194.
- Heilbronn M, Scholten M, Schlenstedt C, Mancini M, Schollmann A, Cebi I, et al. Anticipatory postural adjustments are modulated by substantia nigra stimulation in people with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism & Related Disorders* 2019.
- Heremans E, Nackaerts E, Vervoort G, Vercruyse S, Broeder S, Strouwen C, et al. Amplitude Manipulation Evokes Upper Limb Freezing during Handwriting

- in Patients with Parkinson's Disease with Freezing of Gait. *PloS one* 2015; 10: e0142874.
- Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *Journal of neurophysiology* 2016; 115: 19–38.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427.
- Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73: 1738–1745.
- Jacobs JV, Horak FB. External postural perturbations induce multiple anticipatory postural adjustments when subjects cannot pre-select their stepping foot. *Experimental brain research* 2007; 179: 29–42.
- Jacobs JV, Lou JS, Kraakevik JA, Horak FB. The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. *Neuroscience* 2009a; 164: 877–885.
- Jacobs JV, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M, Horak FB. Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Experimental neurology* 2009b; 215: 334–341.
- Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008; 79: 368–376.
- Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990; 40: 1529–1534.
- Karachi C, Cormier-Dequaire F, Grabli D, Lau B, Belaid H, Navarro S, et al. Clinical and anatomical predictors for freezing of gait and falls after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders* 2019.
- Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tandé D, Wattiez N, Belaid H, et al. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *The Journal of clinical investigation* 2010; 120: 2745–2754.
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006; 21 Suppl 14: S290-304.
- Knutsson E. An Analysis of Parkinsonian Gait. *Brain* 1972; 95: 475–486.
- Krack P, Batir A, van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2003; 349: 1925–1934.
- Kühn AA, Kempf F, Brücke C, Gaynor Doyle L, Martinez-Torres I, Pogosyan A, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2008; 28: 6165–6173.

- Kühn AA, Kupsch A, Schneider G-H, Brown P. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience* 2006; 23: 1956–1960.
- Lee MS, Rinne JO, Marsden CD. The pedunculo-pontine nucleus: its role in the genesis of movement disorders. *Yonsei Med J* 2000; 41: 167–184.
- Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *The Lancet* 2009; 373: 2055–2066.
- Lepers R, Breniere Y. The role of anticipatory postural adjustments and gravity in gait initiation. *Exp Brain Res* 1995; 107.
- Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Deutsches Arzteblatt international* 2016; 113: 61–69.
- Lewek MD, Poole R, Johnson J, Halawa O, Huang X. Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease. *Gait & posture* 2010; 31: 256–260.
- Lewis SJG, Barker RA. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2009; 15: 333–338.
- Lewis SJG, Shine JM. The Next Step: A Common Neural Mechanism for Freezing of Gait. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 2016; 22: 72–82.
- LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2015; 30: 64–72.
- Lilleeng B, Gjerstad M, Baardsen R, Dalen I, Larsen JP. Motor symptoms after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Acta neurologica Scandinavica* 2015; 131: 298–304.
- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 1105–1111.
- Lin C-C, Creath RA, Rogers MW. Variability of Anticipatory Postural Adjustments During Gait Initiation in Individuals With Parkinson Disease. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT* 2016; 40: 40–46.
- Liu W, McIntire K, Kim SH, Zhang J, Dascalos S, Lyons KE, et al. Bilateral subthalamic stimulation improves gait initiation in patients with Parkinson's disease. *Gait & posture* 2006; 23: 492–498.
- Lu C, Amundsen Huffmaster SL, Harvey JC, MacKinnon CD. Anticipatory postural adjustment patterns during gait initiation across the adult lifespan. *Gait & posture* 2017a; 57: 182–187.
- Lu C, Amundsen Huffmaster SL, Tuite PJ, MacKinnon CD. The effects of anodal tDCS over the supplementary motor area on gait initiation in Parkinson's disease with freezing of gait. A pilot study. *Journal of neurology* 2018.
- Lu C, Amundsen Huffmaster SL, Tuite PJ, Vachon JM, MacKinnon CD. Effect of Cue Timing and Modality on Gait Initiation in Parkinson Disease With Freezing of Gait. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2017b; 98: 1291-1299.e1.
- Lubik S, Fogel W, Tronnier V, Krause M, König J, Jost WH. Gait analysis in patients with advanced Parkinson disease. Different or additive effects on gait

- induced by levodopa and chronic STN stimulation. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996) 2006; 113: 163–173.
- Mancini M, Bloem BR, Horak FB, Lewis SJG, Nieuwboer A, Nonnekes J. Clinical and methodological challenges for assessing freezing of gait: Future perspectives. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2019; 34: 783–790.
- Mancini M, Chiari L, Holmstrom L, Salarian A, Horak FB. Validity and reliability of an IMU-based method to detect APAs prior to gait initiation. *Gait & posture* 2016; 43: 125–131.
- Mancini M, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Horak FB. Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease. An accelerometer-based approach. *European journal of neurology* 2009; 16: 1028–1034.
- Massion J. Movement, posture and equilibrium. Interaction and coordination. *Progress in Neurobiology* 1992; 38: 35–56.
- Mazzone P, Paoloni M, Mangone M, Santilli V, Insola A, Fini M, et al. Unilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus in idiopathic Parkinson's disease. Effects on gait initiation and performance. *Gait & posture* 2014; 40: 357–362.
- Moore O, Peretz C, Giladi N. Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22: 2192–2195.
- Moreau C, Defebvre L, Destée A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2008; 71: 80–84.
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2003; 18: 738–750.
- Naismith SL, Shine JM, Lewis SJG. The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010; 25: 1000–1004.
- Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience Research* 2002; 43: 111–117.
- Nieuwboer A, Giladi N. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease. Models of an episodic phenomenon. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2013; 28: 1509–1519.
- Niu L, Ji L-Y, Li J-M, Zhao D-S, Huang G, Liu W-P, et al. Effect of Bilateral Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus on Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Journal of International Medical Research* 2012; 40: 1108–1113.
- Nutt JG. Motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2001; 8: 101–108.
- Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait. Moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *The Lancet Neurology* 2011; 10: 734–744.

- Oikawa T, Nonaka T, Terada M, Tamaoka A, Hisanaga S-I, Hasegawa M. α -Synuclein Fibrils Exhibit Gain of Toxic Function, Promoting Tau Aggregation and Inhibiting Microtubule Assembly. *The Journal of biological chemistry* 2016; 291: 15046–15056.
- Okada Y, Fukumoto T, Takatori K, Nagino K, Hiraoka K. Abnormalities of the first three steps of gait initiation in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Parkinson's disease* 2011; 2011: 202937.
- Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1767–1783.
- Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease: long-term follow up. *Journal of neurosurgery* 2003; 99: 71–77.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2002; 14: 223-36; discussion 222.
- Peretz C, Chillag-Talmor O, Linn S, Gurevich T, El-Ad B, Silverman B, et al. Parkinson's disease patients first treated at age 75 years or older: a comparative study. *Parkinsonism & Related Disorders* 2014; 20: 69–74.
- Peretz C, Rozani V, Giladi N, El-Ad B, Tsamir J, Hemo B, et al. The Modifying Effect of Age on Survival in Parkinson's Disease: A Population-Based Cohort Study. *Neuroepidemiology* 2019: 1–7.
- Perez-Lloret S, Negre-Page L, Damier P, Delval A, Derkinderen P, Destée A, et al. Prevalence, determinants, and effect on quality of life of freezing of gait in Parkinson disease. *JAMA neurology* 2014; 71: 884–890.
- Plate A, Klein K, Pelykh O, Singh A, Bötzel K. Anticipatory postural adjustments are unaffected by age and are not absent in patients with the freezing of gait phenomenon. *Experimental brain research* 2016; 234: 2609–2618.
- Ricciardi L, Ebreo M, Graziosi A, Barbuto M, Sorbera C, Morgante L, et al. Speech and gait in Parkinson's disease: When rhythm matters. *Parkinsonism & Related Disorders* 2016; 32: 42–47.
- Richard A, van Hamme A, Drevelle X, Golmard J-L, Meunier S, Welter M-L. Contribution of the supplementary motor area and the cerebellum to the anticipatory postural adjustments and execution phases of human gait initiation. *Neuroscience* 2017a; 358: 181–189.
- Richard A, van Hamme A, Drevelle X, Golmard J-L, Meunier S, Welter M-L. Contribution of the supplementary motor area and the cerebellum to the anticipatory postural adjustments and execution phases of human gait initiation. *Neuroscience* 2017b; 358: 181–189.
- Rocchi L, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Burchiel KJ, Hogarth P, Horak FB. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease. Laboratory investigation. *Journal of neurosurgery* 2012; 117: 1141–1149.
- Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto J-L, Pollak P, Rehn Crona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease. A multicentre study with 4 years follow-up. *Brain : a journal of neurology* 2005; 128: 2240–2249.
- Roemmich RT, Nocera JR, Vallabhajosula S, Amano S, Naugle KM, Stegemöller EL, et al. Spatiotemporal variability during gait initiation in Parkinson's disease. *Gait & posture* 2012; 36: 340–343.

- Rogers MW, Kennedy R, Palmer S, Pawar M, Reising M, Martinez KM, et al. Postural preparation prior to stepping in patients with Parkinson's disease. *Journal of neurophysiology* 2011; 106: 915–924.
- Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003; 10: 391–398.
- Schlenstedt C, Mancini M, Horak F, Peterson D. Anticipatory Postural Adjustment During Self-Initiated, Cued, and Compensatory Stepping in Healthy Older Adults and Patients With Parkinson Disease. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2017a; 98: 1316-1324.e1.
- Schlenstedt C, Mancini M, Nutt J, Hiller AP, Maetzler W, Deuschl G, et al. Are Hypometric Anticipatory Postural Adjustments Contributing to Freezing of Gait in Parkinson's Disease? *Frontiers in aging neuroscience* 2018; 10: 36.
- Schlenstedt C, Muthuraman M, Witt K, Weisser B, Fasano A, Deuschl G. Postural control and freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2016; 24: 107–112.
- Schlenstedt C, Shalash A, Muthuraman M, Falk D, Witt K, Deuschl G. Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease. A systematic review and meta-analysis. *European journal of neurology* 2017b; 24: 18–26.
- Scholten M, Klemm J, Heilbronn M, Plewnia C, Bloem BR, Bunjes F, et al. Effects of Subthalamic and Nigral Stimulation on Gait Kinematics in Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology* 2017; 8: 543.
- Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *The New England journal of medicine* 2013; 368: 610–622.
- Schuepbach WMM, Tonder L, Schnitzler A, Krack P, Rau J, Hartmann A, et al. Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease. *Neurology* 2019; 92: e1109-e1120.
- Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta neuropathologica* 2010; 120: 131–143.
- Shine JM, Matar E, Ward PB, Frank MJ, Moustafa AA, Pearson M, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia. *Brain : a journal of neurology* 2013; 136: 3671–3681.
- Smulders K, Esselink RA, Bloem BR, Cools R. Freezing of gait in Parkinson's disease is related to impaired motor switching during stepping. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2015; 30: 1090–1097.
- Snijders AH, Haaxma CA, Hagen YJ, Munneke M, Bloem BR. Freezer or non-freezer: clinical assessment of freezing of gait. *Parkinsonism & Related Disorders* 2012; 18: 149–154.
- Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, Bloem BR, et al. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain : a journal of neurology* 2011; 134: 59–72.

- Stolze H, Klebe S, Poepping M, Lorenz D, Herzog J, Hamel W, et al. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology* 2001; 57: 144–146.
- Stuss DT. Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2011; 17: 759–765.
- Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry* 2016; 139 Suppl 1: 318–324.
- Takakusaki K. Neurophysiology of gait. From the spinal cord to the frontal lobe. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2013; 28: 1483–1491.
- Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *Journal of movement disorders* 2017; 10: 1–17.
- Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience* 2003; 119: 293–308.
- Takakusaki K, Tomita N, Yano M. Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. *Journal of neurology* 2008; 255 Suppl 4: 19–29.
- Toft M, Lilleeng B, Ramm-Petersen J, Skogseid IM, Gundersen V, Gerdtts R, et al. Long-term efficacy and mortality in Parkinson's disease patients treated with subthalamic stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2011; 26: 1931–1934.
- Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE, Saint-Cyr JA. Neuropsychological outcome of GPi pallidotomy and GPi or STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain and cognition* 2000; 42: 324–347.
- Vallabhajosula S, Haq IU, Hwynn N, Oyama G, Okun M, Tillman MD, et al. Low-frequency versus high-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation on postural control and gait in Parkinson's disease: a quantitative study. *Brain stimulation* 2015; 8: 64–75.
- Valldeoriola F, Muñoz E, Rumià J, Roldán P, Cámara A, Compta Y, et al. Simultaneous low-frequency deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata and high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus to treat levodopa unresponsive freezing of gait in Parkinson's disease: A pilot study. *Parkinsonism & Related Disorders* 2018.
- Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Coomans D, Spildooren J, Vercruyse S, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease: disturbances in automaticity and control. *Frontiers in human neuroscience* 2012; 6: 356.
- Varriale P, Collomb-Clerc A, van Hamme A, Perrochon A, Kemoun G, Sorrentino G, et al. Decreasing subthalamic deep brain stimulation frequency reverses cognitive interference during gait initiation in Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2018.
- Vercruyse S, Vandenbergh W, Münks L, Nuttin B, Devos H, Nieuwboer A. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in Parkinson's disease: a prospective controlled study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2014; 85: 871–877.

- Vervoort G, Bengevoord A, Strouwen C, Bekkers EMJ, Heremans E, Vandenberghe W, et al. Progression of postural control and gait deficits in Parkinson's disease and freezing of gait: A longitudinal study. *Parkinsonism & Related Disorders* 2016; 28: 73–79.
- Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 63–73.
- Weiss D, Walach M, Meisner C, Fritz M, Scholten M, Breit S, et al. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain : a journal of neurology* 2013; 136: 2098–2108.
- Welter M-L, Demain A, Ewencyk C, Czernecki V, Lau B, El Helou A, et al. PPNa-DBS for gait and balance disorders in Parkinson's disease. A double-blind, randomised study. *Journal of neurology* 2015; 262: 1515–1525.
- Wichmann T, DeLong MR. Deep Brain Stimulation for Movement Disorders of Basal Ganglia Origin: Restoring Function or Functionality? *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2016; 13: 264–283.
- Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, Obeso JA. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2011; 26: 1032–1041.
- Winter DA. Human balance and posture control during standing and walking. *Gait & posture* 1995; 3: 193–214.
- Xie T, Vigil J, MacCracken E, Gasparaitis A, Young J, Kang W, et al. Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD. *Neurology* 2015; 84: 415–420.
- Yiou E, Caderby T, Delafontaine A, Fourcade P, Honeine J-L. Balance control during gait initiation. State-of-the-art and research perspectives. *World journal of orthopedics* 2017; 8: 815–828.
- York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R, et al. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008; 79: 789–795.
- Zhou C, Zhong X, Yang Y, Yang W, Wang L, Zhang Y, et al. Alterations of regional homogeneity in freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 2018; 387: 54–59.
- Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2011; 26: 2327–2334.
- Ziegler K, Schroeteler F, Ceballos-Baumann AO, Fietzek UM. A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010; 25: 1012–1018.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Durchführung der Arbeit erfolgte in der neurologischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen, unter Betreuung von Prof. Dr. Daniel Weiß (Leiter der Ambulanz für Patienten mit fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom und Tiefer Hirnstimulation und Junior-Forschungsgruppenleiter der Arbeitsgruppe Tiefe Hirnstimulation am Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung).

Die Konzeption der Studie erfolgte zusammen mit Prof. Dr. Daniel Weiß.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch mich und Prof. Dr. Daniel Weiß aus dem Datenpool der Universitätsklinik Tübingen, Neurologische Klinik mit Schwerpunkt Neurodegeneration.

Sämtliche Untersuchungen und Messungen sowie die Dokumentation bezüglich der Studie wurden nach Einarbeitung durch mich unter Unterstützung durch Prof. Dr. Daniel Weiß sowie Frau Dr. rer. nat. Marlieke Scholten (PhD-Studentin der neurologischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen) durchgeführt.

Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe von Dr. phil. Christian Schlenstedt (Leiter Bereich Neuromechanik und Neurorehabilitation der Klinik für Neurologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel) und Dr. Martina Mancini (Balance Disorder Laboratory OHSU Oregon USA), die statistische Analyse habe ich selbstständig durchgeführt, wobei ich Prof. Dr. Daniel Weiß und Dr. rer. nat. Marlieke Scholten bei komplexen Themen um Hilfe bitten konnte. Abbildung Nr. 6 wurde von Dr. phil. Christian Schlenstedt erstellt.

Ein Teil der Daten wurde im Juni 2019 im Journal *Parkinsonism and Related Disorders* unter dem Titel „*Anticipatory postural adjustments are modulated by substantia nigra stimulation in people with Parkinson's disease and freezing of gait*“ veröffentlicht. Alle Ko-Autoren sind mit der Veröffentlichung der Dissertationsschrift einverstanden.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und keine außer den angegebenen Quellen genutzt zu haben.

Melanie Heilbronn

Offenbach, den 09.07.2021

8. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Heilbronn, Melanie; Scholten, Marlieke; Schlenstedt, Christian; Mancini, Martina; Schöllmann, Anna; Cebi, Idil; Pötter-Nerger, Monika; Gharabaghi, Alireza; Weiss, Daniel - Anticipatory postural adjustments are modulated by substantia nigra stimulation in people with Parkinson's disease and freezing of gait- Parkinsonism & Related Disorders – 2019 – 66 – 34-39

9. Danksagung

Zunächst einmal möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer Prof. Dr. Daniel Weiß für die stete Unterstützung und Beratung bedanken. Ohne die gute Betreuung wäre diese Dissertation nicht entstanden und ich bin dankbar für die vielen Anregungen und die konstruktive Kritik.

Ein weiterer herzlicher Dank geht an Marlieke Scholten, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Auch an alle anderen Mitglieder der Doktorandengruppe geht ein Dankeschön für den regen Austausch und die guten Ideen.

Ohne die Mitarbeit der untersuchten Probanden wäre die Doktorarbeit nicht entstanden. Daher gilt ein herzlicher Dank allen Probanden für ihre Teilnahme und Geduld.

Vor allem aber meiner Familie, meiner Mutter, meinem Vater, meinem Bruder, meiner Oma und meiner Tante möchte ich für die Unterstützung danken, die sie mir über all die Jahre gegeben haben. Ohne sie wäre ich nicht das, was ich bin und ohne sie wäre diese Promotion vielleicht nie fertig geworden. Vielen Dank!

Markus, ich danke dir für deine Unterstützung und dafür, dass du immer an meiner Seite warst und auch weiterhin sein wirst.

Ein letzter Dank gilt der Familie Kümmel für die Unterstützung und die Mühe beim Druck meiner Arbeit.