

Aus der  
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt  
Neurodegenerative Erkrankungen

**Kombinierte Stimulation von STN und SNr bei  
Gangstörungen unter Verwendung selektiver  
Stimulationsfrequenzen**

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

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

**vorgelegt von**

**Dorrmann, Lisanne Regina**

**2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Weiß

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

Tag der Disputation: 09.09.2024

Meiner an Morbus Parkinson  
erkrankten Großmutter

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Formelverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Erklärung zur Verwendung geschlechtergerechter Sprache</b> .....	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Parkinson-Erkrankung .....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	2
1.1.3 Einteilung und Ätiologie .....	2
1.1.4 Klinik.....	3
1.1.5 Pathophysiologie .....	7
1.2 Gangbild und Gangstörungen bei der Parkinson-Krankheit.....	13
1.2.1 Festination .....	13
1.2.2 <i>Freezing of Gait (FoG)</i> .....	14
1.3 Tiefe Hirnstimulation.....	20
1.3.1 Indikationen .....	20
1.3.2 Wirkungsweisen.....	21
1.3.3 Tiefe Hirnstimulation von STN (STN-DBS).....	22
1.3.4 Therapeutische Ansätze bei therapierefraktären axialmotorischen Symptomen .....	28
1.3.5 Tiefe Hirnstimulation von STN und SNr (STN+SNr-DBS) .....	32
1.4 Konzeption der Studie .....	35
1.5 Zielsetzungen, Fragestellungen und Hypothesen der Arbeit .....	35
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>38</b>
2.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer .....	38
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	38
2.2.1 <i>Multiple Independent Current Sources (MICS)</i> - Technologie .....	40

2.3	Studienablauf .....	40
2.3.1	V0: Voruntersuchung .....	41
2.3.2	V1: Anamnestische Scores .....	42
2.3.3	V1a: Untersuchung im <i>MedOff</i> (" <i>Immediate Testings</i> ") .....	42
2.3.4	V1b: Untersuchung im <i>MedOn</i> .....	44
2.3.5	V2: Follow-up Untersuchung.....	44
2.4	Stimulationsparameter der STN- und SNr-Kontakte .....	45
2.4.1	Testung und Festlegung der Stimulationsamplituden der STN+SNr-Kontakte bei 119 Hz .....	45
2.4.2	Berechnung der Stimulationsamplituden der SNr- Kontakte bei 71 Hz und 30 Hz .....	46
2.5	<i>Constant current</i> -Stimulationsmodus.....	48
2.6	Anamnestische Scores.....	49
2.6.1	Mini Mental State Examination (MMSE).....	50
2.6.2	Beck's Depression Inventory II (BDI-II).....	50
2.6.3	New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG-Q).....	51
2.6.4	Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39).....	51
2.6.5	Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) I, II und IV.....	52
2.7	Klinische Scores.....	52
2.7.1	Freezing of Gait Assessment Course (FOG-AC).....	53
2.7.2	Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD) .....	54
2.7.3	Push and Release Test.....	55
2.7.4	Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) III.....	55
2.7.5	MDS-UPDRS III Postural Instability and Gait Disability Subscore (PIGD-Subscore) .....	56
2.7.6	Clinical Global Impression Scale (CGI-Scale).....	56
2.8	Ganganalyse: Gangkinematik und -parameter .....	57
2.9	Primäre und sekundäre Endpunkte (Outcome-Parameter).....	60
2.10	Statistische Analyse .....	60

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>63</b>
3.1	Studienteilnehmer .....	63
3.2	Stimulationsparameter der Studienteilnehmer .....	65
3.3	Anpassung der Stimulationsparameter bei therapiebedingten unerwünschten Ereignissen .....	68
3.4	Auswertung der " <i>Immediate Testings</i> " (V1a) .....	69
3.4.1	Primärer Outcome-Parameter .....	70
3.4.2	Sekundäre Outcome-Parameter .....	77
3.5	Auswertung der Voruntersuchungen (V0, V1), der Untersuchung im <i>MedOn</i> nach " <i>Immediate Testings</i> " (V1b) und der Follow-up Untersuchung (V2) .....	88
3.5.1	Vergleich der FOG-AC Scores von V0, V1b und V2 .....	89
3.5.2	Vergleich der klinischen Scores und der Gangparameter von V1b mit V2 .....	89
3.5.3	Vergleich der anamnestischen Scores von V0 und V1 mit V2 .....	92
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>96</b>
4.1	Diskussion der Ergebnisse .....	97
4.1.1	STNmono und STN+SNr in Gegenüberstellung zu StimOff .....	97
4.1.2	STN+SNr 119Hz in Gegenüberstellung zu STNmono .....	103
4.1.3	STN+SNr 71Hz und STN+SNr 30Hz in Gegenüberstellung zu STNmono .....	111
4.1.4	STN+SNr 71Hz und STN+SNr 30Hz in Gegenüberstellung zu STN+SNr 119Hz .....	116
4.1.5	Rolle der SNr-Stimulationsfrequenz im Rahmen von STN+SNr hinsichtlich <i>FoG</i> .....	117
4.1.6	Stimulationswirkungen nach drei Wochen .....	118
4.1.7	Subjektives Krankheitsempfinden nach Optimierung der Stimulationsparameter .....	121
4.2	Diskussion der Methoden .....	123
4.2.1	Konzeptionelle und methodische Limitationen .....	123

4.2.2	Messbedingte und gerätetechnisch bedingte Limitationen ...	126
4.3	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	127
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>131</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>133</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>158</b>
<b>8</b>	<b>Veröffentlichungen.....</b>	<b>160</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>161</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologische Basalganglien-Verschaltung (direkter und indirekter Weg).....	11
Abbildung 2: Pathologische Basalganglien-Verschaltung bei Parkinson-Erkrankung .....	12
Abbildung 3: Anatomische und funktionelle Verhältnisse zwischen Basalganglien und weiteren zerebralen Kerngebieten.....	30
Abbildung 4: Studienablauf .....	41
Abbildung 5: Versuchsaufbau FOG-AC.....	53
Abbildung 6: FOG-AC Scores der Stimulationseinstellungen der <i>“Immediate Testings“</i> (V1a) .....	77

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische und anamnestische Scores .....	49
Tabelle 2: Räumliche und zeitliche Gangparameter .....	58
Tabelle 3: Parameter der Winkelverschiebung .....	59
Tabelle 4: Studienteilnehmer (1) .....	64
Tabelle 5: Studienteilnehmer (2) .....	64
Tabelle 6: Stimulationsparameter STN-Kontakte links.....	65
Tabelle 7: Stimulationsparameter STN-Kontakte rechts .....	66
Tabelle 8: Stimulationsparameter SNr-Kontakte links.....	67
Tabelle 9: Stimulationsparameter SNr-Kontakte rechts .....	68
Tabelle 10: FOG-AC Scores im <i>MedOn</i> (V0) und <i>MedOff</i> (V1a) nach Kondition .....	71
Tabelle 11: Randomisierungsordnung.....	72
Tabelle 12: FOG-AC Scores im <i>MedOn</i> (V0) und <i>MedOff</i> (V1a) nach Stimulation .....	73
Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung von StimBest der <i>“Immediate Testings“</i> (V1a) .....	74
Tabelle 14: FOG-AC Scores der <i>“Immediate Testings“</i> (V1a).....	74

Tabelle 15: Vergleich FOG-AC Scores von StimOff mit weiteren Stimulationseinstellungen der “ <i>Immediate Testings</i> “ (V1a).....	75
Tabelle 16: Vergleich FOG-AC Scores von STNmono mit STN+SNr-Stimulation der “ <i>Immediate Testings</i> “ (V1a).....	75
Tabelle 17: Vergleich FOG-AC Scores von STN+SNr-Stimulation der “ <i>Immediate Testings</i> “ (V1a).....	76
Tabelle 18: Klinische Scores der “ <i>Immediate Testings</i> “ (V1a) .....	78
Tabelle 19: Vergleich klinische Scores von StimOff mit weiteren Stimulationseinstellungen der “ <i>Immediate Testings</i> “ (V1a).....	80
Tabelle 20: Vergleich klinische Scores von STNmono mit STN+SNr-Stimulation der “ <i>Immediate Testings</i> “ (V1a).....	82
Tabelle 21: Vergleich klinische Scores der STN+SNr-Stimulation der “ <i>Immediate Testings</i> “ (V1a).....	83
Tabelle 22: Gangparameter der “ <i>Immediate Testings</i> “ (V1a).....	84
Tabelle 23: Vergleich Gangparameter von StimOff mit weiteren Stimulationseinstellungen der “ <i>Immediate Testings</i> “ (V1a).....	86
Tabelle 24: Vergleich Gangparameter von STNmono mit STN+SNr-Stimulation der “ <i>Immediate Testings</i> “ (V1a).....	87
Tabelle 25: Vergleich Gangparameter der STN+SNr-Stimulation der “ <i>Immediate Testings</i> “ (V1a) .....	88
Tabelle 26: FOG-AC Scores vor (V0), einen Tag nach (V1b) und drei Wochen nach (V2) Stimulationsoptimierung im <i>MedOn</i> .....	89
Tabelle 27: Klinische Scores einen Tag nach (V1b) und drei Wochen nach (V2) Stimulationsoptimierung im <i>MedOn</i> .....	91
Tabelle 28: Gangparameter einen Tag nach (V1b) und drei Wochen nach (V2) Stimulationsoptimierung im <i>MedOn</i> .....	92
Tabelle 29: Anamnestische Scores vor (V0) und nach (V2) Stimulationsoptimierung im <i>MedOn</i> .....	94
Tabelle 30: Anamnestische Scores vor (V1) und nach (V2) Stimulationsoptimierung im <i>MedOn</i> .....	95

## Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung der <i>total electrical energy delivered (TEED)</i> (Koss et al., 2005).....	46
Formel 2: Berechnung der elektrischen Leistung eines Tiefen Hirnstimulators	47
Formel 3: Ohmsches Gesetz.....	47
Formel 4: Berechnung der elektrischen Leistung bei Gleichstromschaltung ....	47
Formel 5: Alternative Berechnung der <i>TEED</i> .....	47
Formel 6: Berechnung der Stimulationsamplitude [mA] anhand von <i>TEED</i> .....	48
Formel 7: <i>Swing Time (SWT)</i> und <i>Swing Time Asymmetry (STA)</i> (Cebi et al., 2020).....	59

## Abkürzungsverzeichnis

ANOVA .....	<i>analysis of variance</i>
APAs.....	<i>anticipatory postural adjustments</i>
BDI.....	<i>Beck's Depression Inventory</i> , Beck-Depressions-Inventar
CAPSIT-PD.....	Core Assessment Program for Surgical Therapies ..... in Parkinson's Disease
CC .....	<i>constant current</i>
CGI .....	Clinical Global Impression
CI .....	Konfidenzintervall
CV.....	<i>constant voltage</i>
DBS .....	<i>Deep Brain Stimulation</i>
FoG.....	<i>Freezing of Gait</i>
FOG-AC.....	Freezing of Gait Assessment Course
FOQ-Q.....	Freezing of Gait Questionnaire
GABA.....	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GPe .....	Globus pallidus, Pars externa
GPi.....	Globus pallidus, Pars interna
IPG .....	<i>implantable pulse generator</i>
LED.....	Levodopa-Äquivalenzdosis
MDS.....	<i>Movement Disorder Society</i>

MDS-UPDRS .....	Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MICC.....	<i>multiple independent current control</i>
MICS.....	<i>multiple independent current sources</i>
MLR .....	<i>mesencephalic locomotor region</i>
MMSE .....	Mini Mental State Examination
NFOG-Q .....	New Freezing of Gait Questionnaire
OSG.....	Oberes Sprunggelenk
PD.....	<i>Parkinson's Disease</i>
PDQ-39.....	Parkinson's Disease Questionnaire
PIGD .....	<i>postural instability and gait disability</i>
PPN .....	Nucleus pedunculopontinus
RBD .....	<i>REM-sleep behaviour disorder</i>
REM.....	<i>rapid eye movement</i>
SN.....	Substantia nigra
SNc.....	Substantia nigra, Pars compacta
SNr .....	Substantia nigra, Pars reticulata
SNr-DBS .....	Tiefe Hirnstimulation der SNr
STN .....	Nucleus subthalamicus
STN+SNr-DBS.....	Kombinierte Stimulation von STN und SNr
STN-DBS .....	Tiefe Hirnstimulation des STN
STNmono.....	Konventionelle STN-Stimulation
TEED .....	<i>total electrical energy delivered</i>
THS .....	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS .....	Unified Disease Rating Scale

## **Erklärung zur Verwendung geschlechtergerechter Sprache**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und eines höheren Textverständnisses wird in dieser Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet und ausdrücklich eine männliche Schreibweise verwendet. Sämtliche Formulierungen und Bezeichnungen beziehen sich dabei gleichermaßen auf alle Geschlechter.

# 1 Einleitung

***“Well, with Parkinson’s, it’s like you’re in the middle of the street and you’re stuck there in cement shoes and you know a bus is coming at you, but you don’t know when”.***

Michael J. Fox, 2011

Mit diesen Worten beschrieb der amerikanische Schauspieler und Filmproduzent Michael J. Fox, der seit mittlerweile über 30 Jahren an der Parkinson-Krankheit leidet, sein Erleben der Krankheit und das Phänomen der Gangstörung *Freezing of Gait (FoG)*. Er stellt bildlich die mit der Erkrankung einhergehenden Einschränkungen im alltäglichen Leben, den außerordentlichen Leidensdruck und sein durch die Krankheit bestimmtes Leben in dem Wissen dar, dass diese mit der Gesamtheit ihrer Begleiterscheinungen zum Tod führen wird. Aus dieser Beschreibung wird der erhebliche Bedarf, die altbekannte Erkrankung, deren Ursachen trotz immenser Forschungsaufwendungen seit dem 19. Jahrhundert bis heute nicht vollständig geklärt sind, weiter zum Gegenstand wissenschaftlicher Bestrebungen zu machen, um die im Laufe der letzten Jahrzehnte etablierten, durchaus erfolgreichen und fortschrittlichen, aber dennoch beschränkten Therapiemöglichkeiten auszuweiten.

## 1.1 Parkinson-Erkrankung

### 1.1.1 Definition

Bereits im Jahr 1817 beschrieb der englische Arzt und Wissenschaftler James Parkinson in *“An Essay On the Shaking Palsy”* motorische und nicht-motorische Symptome, die die von ihm benannte „Schüttellähmung“ charakterisieren (Parkinson, 2002). Die klinischen Charakteristika Bradykinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität wurden so in ihren Ansätzen bereits im 19. Jahrhundert dargelegt und gelten bis heute als Diagnosekriterien der Parkinson-Erkrankung (Goetz, 2011). Die Umbenennung der von ihm geprägten Bezeichnung *“The Shaking Palsy”* zu *«Maladie de Parkinson»* oder *“Parkinson’s*

*disease“ (PD) geht auf den französischen Neurologen und Pathologen Charcot im Jahr 1872 zurück (Obeso et al., 2017).*

### **1.1.2 Epidemiologie**

Nach der Alzheimer-Demenz gilt die Parkinson-Erkrankung als die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung in Europa und tritt überwiegend im höheren Lebensalter auf (Lau und Breteler, 2006, Nussbaum und Ellis, 2003, Rijk et al., 1997). Über 60% der Betroffenen sind bei Diagnosestellung zwischen 65 und 79 Jahren alt, wohingegen nur 3,4% der Betroffenen die Diagnose vor dem 50. Lebensjahr erhalten (van den Eeden et al., 2003). In Anbetracht der weltweit steigenden Lebenserwartung wird vermutet, dass die Anzahl der Parkinson-Erkrankten bis 2030 um mehr als 50% zunimmt und sich damit die entsprechenden gesellschaftlichen und sozioökonomischen Auswirkungen verstärken (Dorsey et al., 2007).

Die Prävalenz in Europa wird auf in etwa 300 bis 400 pro 100.000 Einwohner und die Inzidenz von ca. 40 bis 50 bezogen auf 100.000 Einwohner und Jahr geschätzt (Blin et al., 2015). Sowohl für das männliche als auch das weibliche Geschlecht zeigt sich nach Erreichen des 65. Lebensjahres ein deutlicher Anstieg der Prävalenzraten, wobei Männer westlicher Populationen häufiger erkranken als Frauen westlicher Populationen (van den Eeden et al., 2003). Neben alters- und geschlechtsbezogenen Unterschieden bezüglich der Erkrankungshäufigkeit gibt es ethnisch bedingte Unterschiede. Menschen kaukasischer Herkunft (Europäer, Nordamerikaner) erkranken häufiger als Asiaten und Afrikaner (Kalia und Lang, 2015, Morens et al., 1996).

### **1.1.3 Einteilung und Ätiologie**

Parkinson-Syndrome werden in primär neurodegenerative und sekundäre Formen eingeteilt. Zu Ersteren gehören das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), welches die häufigste Form darstellt und die im allgemeinen Sprachgebrauch verwendete Parkinson-Erkrankung bezeichnet. Weiterhin zählen hierzu familiäre, genetische Formen sowie die atypischen Parkinson-Syndrome (Multisystematrophie, Progressive supranukleäre Blickparese,

Kortikobasale Degeneration und Lewy-Körper-Demenz). Sekundäre Parkinson-Syndrome sind durch strukturelle Läsionen des Gehirns vaskulärer, toxischer, Tumor-assoziiertes, posttraumatischer, metabolischer oder inflammatorischer Genese charakterisiert, ohne dass ein primäres Dopamindefizit vorliegt.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem IPS, dessen Ursachen in einem Zusammenwirken unterschiedlicher genetischer Varianten und vielseitiger Gen-Umwelt-Interaktionen auf Basis altersbedingter Veränderungen vermutet werden.

#### **1.1.4 Klinik**

Das IPS ist als „asymmetrische, akinetisch-rigide Bewegungsstörung mit Ruhe- und Haltetremor sowie Störungen der Körperhaltung und vielfältigen nicht motorischen Symptomen“ (Hufschmidt et al., 2017) definiert. Es ist im Sinne einer Erkrankung zu verstehen, die mehrere neurologische Systeme erfasst – entsprechend ist das klinische Bild über die pathognomonische motorische Symptomatik hinaus durch nicht-motorische Symptome der autonomen, kognitiven und neuropsychiatrischen Funktionen geprägt und führt zu eingeschränkter Selbstständigkeit, Behinderung und beeinträchtigter Lebensqualität (Chaudhuri und Schapira, 2009, Dexter und Jenner, 2013).

##### **1.1.4.1 Segmentale motorische Symptome**

Die Diagnosestellung ist klinisch durch eine neurologische Untersuchung möglich. Zu den Leitsymptomen, die als Diagnosekriterien in den *British Brain Bank* Kriterien der *Parkinson's Disease Society* enthalten sind, gehören folgende (Gibb und Lees, 1988):

- Bradykinese: Die Verlangsamung (Bradykinese) und Verarmung (Akinese) willkürlicher Bewegung gehen mit fortschreitend reduzierter Bewegungsamplitude (Hypokinese) insbesondere bei sich rasch wiederholenden motorischen Abläufen (Bradydiadochokinese) einher.

Als Hauptsymptom muss das Symptom der Bradykinese zur Diagnosestellung obligat vorliegen. Die weiteren Hauptsymptome, die auch als Kardinalsymptome bezeichnet werden, stellen zusätzliche Diagnosekriterien dar:

- Rigor: Die gesteigerte Grundspannung der Extremitätenmuskulatur fällt in der klinisch-neurologischen Untersuchung als zäher Widerstand beim passiven Bewegen der Gliedmaßen auf und wird vom Patienten zumeist als Steifigkeit beschrieben.
- Ruhetremor: Der Parkinson-typische Tremor ist durch wechselnde Pro- und Supinationsbewegungen der Hände gekennzeichnet. Seltener tritt er an Kiefer, Lippen und unteren Extremitäten auf. Angesichts der pathognomonischen Frequenz (4-6 Hertz (Hz)) und der meist geringen Amplitude wird er „Pillendreher-“ oder „Münzenzähler-Tremor“ genannt.
- Posturale Instabilität (Haltungsinstabilität): Infolge beeinträchtigter haltungsregulierender Stellreflexe kommt es zu Instabilität im aufrechten Stand mit Fallneigung bei passiver Auslenkung.

Charakteristisch ist ein einseitiger Symptombeginn, wobei die asymmetrische Betonung der Symptomausprägung bis in fortgeschrittene Krankheitsstadien, in denen zumeist beide Körperseiten betroffen sind, bestehen bleibt (Dexter und Jenner, 2013).

Zum motorischen Symptomkomplex gehören überdies Haltungstörungen wie die Anteflexion der thorakolumbalen Wirbelsäule (Kamptokormie) im Stehen und Gehen sowie die Beugehaltung der Extremitäten mit eng am Körper gehaltenen Armen (Jankovic, 2008, Lees et al., 2009). Das charakteristische Gangbild sowie Gangstörungen werden in Kapitel 1.2 näher erläutert.

Insbesondere in späteren Erkrankungsstadien sind Parkinson-Patienten an einem maskenhaften Gesichtsausdruck (Hypomimie), Sprechstörungen (Dysarthrie), einer leisen und monotonen Stimme (Hypophonie), einem immer kleiner werdendem Schriftbild (Mikrographie) sowie an Störungen von Kau- und Schluckvorgang (Dysphagie) mit unwillkürlichem Verlust von Speichel (Sialorrhoe) zu erkennen (Dexter und Jenner, 2013, Jankovic, 2008, Lees et al., 2009).

#### **1.1.4.2 Axiale motorische Symptome**

Zum axialmotorischen Symptomkomplex zählen Gangstörungen, darunter *FoG*, damit assoziierte Sturzereignisse, Haltungsinstabilitäten und posturale Instabilität sowie Dysarthrie und Dysphagie. Zu Stürzen kommt es bei etwa 40% bis 70% der Parkinson-Patienten (Hufschmidt et al., 2017). Die daraus resultierende Mobilitätseinschränkung gilt neben der krankheitsbedingt eingeschränkten Selbstständigkeit und damit einhergehenden Reduktion sozialer Aktivitäten und Beziehungen als Hauptrisikofaktor für beeinträchtigte Lebensqualität und erhöhte Morbidität und Mortalität (Bloem et al., 2004, Martínez-Martín, 1998, Moore et al., 2007).

#### **1.1.4.3 Nicht-motorische Symptome**

Der Krankheitsverlauf bringt eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome mit sich, die jedoch oftmals als nicht mit der Erkrankung in Zusammenhang stehend oder als altersbedingt eingeordnet werden (Lees et al., 2009).

Hierzu zählen neuropsychiatrische Symptome, wobei Depressionen (Prävalenz: 30-40%) (Cummings, 1992, Slaughter et al., 2001) am häufigsten auftreten und vermehrt mit kognitiven Defiziten wie *mild cognitive impairment* (25%) (Aarsland et al., 2010) und Demenz (30%) (Aarsland und Kurz, 2010) sowie Angststörungen (25%) (Dissanayaka et al., 2010) und psychotischem Erleben (bis zu 40%) in Form visueller Halluzinationen und Wahnvorstellungen (Poewe, 2003) einhergehen. Dementielle Prozesse treten mit einem bis zu sechsfach erhöhtem Risiko gegenüber Nicht-Erkrankten auf (Chaudhuri et al., 2006, Emre, 2003). Mit steigendem Alter, zunehmender Erkrankungsdauer und -schwere nimmt die Prävalenz des demenziellen Syndroms zu, sodass bis zu 75% der Parkinson-Patienten mit einer Überlebensdauer von mehr als zehn Jahren eine Demenz entwickeln (Aarsland und Kurz, 2010, Hely et al., 2008). Die kognitiven Einschränkungen betreffen neben der Gedächtnisfunktion insbesondere exekutive Funktionen wie die Planung von Handlungsabläufen, das Arbeitsgedächtnis, das Aufmerksamkeitsvermögen sowie visuell-räumliche Fähigkeiten (Weintraub et al., 2015).

Autonome Dysfunktionen des orogastrointestinalen Systems (Hypersalivation (ca. 70%), Übelkeit und Gastroparese (ca. 25%), Obstipation (ca. 30%), Defäkationsstörungen (ca. 65%)) (Edwards et al., 1991), orthostatische Hypotension (ca. 20%) (Ha et al., 2011), Harnblasenfunktionsstörungen (Nykturie, imperativer Harndrang, Dranginkontinenz) (ca. 40-70%) (Winge und Fowler, 2006), sexuelle Funktionsstörungen (erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörungen (bis ca. 80%), Libidoverlust (ca. 40%)) (Pfeiffer, 2010) sind häufige vegetative Symptome.

In der Prodromalphase der Erkrankung, in der bereits (sub-)klinische Symptome oder Anzeichen einer neurodegenerativen Erkrankung vorhanden sind, die Diagnosekriterien der Parkinson-Krankheit jedoch nicht vollständig erfüllt sind, treten autonome Funktionsstörungen (Obstipation, orthostatische Hypotension, Harnblasenfunktionsstörungen und sexuelle Funktionsstörungen) ebenso wie neuropsychiatrische Symptome (Depression, Angststörungen) (Schrag et al., 2015) und subtile motorische Defizite (Maetzler und Hausdorff, 2012, Postuma et al., 2012) auf (Postuma und Berg, 2016). Die Dauer der Prodromalphase motorischer Funktionsstörungen wird auf mindestens fünf Jahre (Fearnley und Lees, 1991), die autonomer Symptome auf über 20 Jahre geschätzt (Savica et al., 2010).

Die *REM*-Schlaf-Verhaltensstörung (*REM sleep behaviour disorder, RBD*), die durch einen Verlust der physiologischen Skelettmuskelatonie während der *REM*-Schlafphase und Vokalisationen sowie abnorme Bewegungsmuster gekennzeichnet ist, gehört neben Dysfunktionen des olfaktorischen Systems (Verlust der Riechfunktion, Hyposmie) zu präzidierenden Symptomen mit hohem relativen Risiko für die Entwicklung der Parkinson-Krankheit (relatives Risiko (*RBD*): 50, relatives Risiko (olfaktorische Dysfunktion): 5) (Postuma und Berg, 2016). Während Beeinträchtigungen der Riechfunktion bei 80% bis 90% der Parkinson-Patienten auftreten (Chaudhuri et al., 2006, Ponsen et al., 2004, Postuma et al., 2012) entwickeln nach einer Erkrankungsdauer von vier Jahren in etwa 40% der Patienten mit *RBD* ein Parkinson-Syndrom (Hufschmidt et al., 2017).

## **1.1.5 Pathophysiologie**

### **1.1.5.1 Neurodegenerative Prozesse**

Das IPS geht auf einen progressiven Verlust Melanin-haltiger dopaminerges Neurone in der Substantia nigra (Pars compacta) (SNc) zurück, wobei das Dopamindefizit insbesondere den ventrolateralen, zum Striatum projizierenden Anteil der SNc betrifft (Dickson, 2012, Fearnley und Lees, 1991). Der daraus resultierende Dopaminmangel ist gemeinsam mit den in zahlreichen zerebralen Strukturen verbreiteten intrazellulären Aggregaten des Proteins  $\alpha$ -Synuklein (Lewy-Körper) für die Parkinson-typische motorische Symptomatik verantwortlich (Hornykiewicz, 1975). Auf zellulärer Ebene kommt es in der SNc zu einer Vielzahl an Mechanismen, die zum Untergang dopaminerges Neurone beitragen. Als ursächlich gelten vermehrter oxidativer Stress, mitochondriale Funktionsstörungen, dysfunktionale Proteolysevorgänge im Rahmen des proteasomalen und lysosomalen Abbaus fehlerhafter oder mutierter Proteine sowie neuroinflammatorische Prozesse, die im Zusammenhang mit aktivierten Mikroglia stehen (Dexter und Jenner, 2013).

Neben dem dopaminergen nigrostriatalen System sind weitere Neurotransmittersysteme von degenerativen Prozessen betroffen (Jellinger, 1991). Affektionen des dopaminergen mesolimbischen Transmittersystems gehen mit Verhaltensauffälligkeiten und dementiellen Entwicklungen einher (Verity et al., 1990). Auch die Degeneration noradrenerger Neurone, die auf strukturelle Schäden im Locus coeruleus der Formatio reticularis zurückzuführen ist, ist insbesondere bei dementen Parkinson-Patienten vorzufinden (Cash et al., 1987). Veränderungen im Serotoninmetabolismus aufgrund degenerierender serotonerger Neurone in den Raphe-Kernen sind mit depressiven Episoden assoziiert (Mayeux, 1990). Degenerative Prozesse des cholinergen Transmittersystems, insbesondere des kortikalen cholinergen Systems ausgehend vom Nucleus basalis Meynert, einem Kerngebiet der basalen Abschnitte des Vorderhirns, sind Ursache kognitiver Defizite, Depressionen und Apathie (Bohnen et al., 2007) sowie der Entwicklung von Demenz (Korczyn, 2001, Perry et al., 1985). Dem subkortikalen cholinergen System, ausgehend

vom Nucleus tegmentalis pedunculo-pontinus, einem zum tegmentalen Anteil des Hirnstamms gehörenden Kerngebiet cholinergischer Neurone, wird eine Rolle im Auftreten von Gang- und Gleichgewichtsstörungen, die nicht auf dopaminerge medikamentöse Therapie ansprechen, beigemessen (Bohnen und Albin, 2011). Dysfunktionale Neuromediator-vermittelte Abläufe, die nicht nur auf den neuronalen Verlust, sondern auch auf eine Verringerung der Synthesekapazitäten der Neuromediatoren durch verbleibende, noch intakte Neurone sowie Störungen im neuronalen Transport zurückgehen, rufen die komplexen funktionellen und klinischen Defizite der Erkrankung hervor (Jellinger, 1991). Die Ursachen der weit verbreiteten neuronalen Degeneration sind seit Jahrzehnten Gegenstand der Forschung, jedoch bis heute weitestgehend unbekannt. Insbesondere die Hintergründe der selektiven Degeneration bestimmter, besonders für degenerative Prozesse anfällige neuronale Zellgruppen sind ungeklärt (Braak et al., 2004).

#### **1.1.5.2 Lewy-Körper-Pathologie**

Die bereits 1913 durch den deutschen Neurologen Friedrich J. H. Lewy beschriebenen neuronalen Einschlüsse des Proteins  $\alpha$ -Synuklein gelten als wesentliches pathologisches Merkmal der Parkinson-Erkrankung. In diesem Zusammenhang wird sie den sogenannten  $\alpha$ -Synukleinopathien zugeordnet. Pathologische Proteinansammlungen sind durch Autopsie in einer Vielzahl selektiv anfälliger neuronaler Strukturen des zentralen Nervensystems außerhalb der Substantia nigra (SN) nachweisbar (Braak et al., 2003, Del Tredici et al., 2002). Die Lewy-Körper-Pathologie geht über den Läsionsort der SN hinaus und betrifft in fortgeschrittenen Krankheitsstadien neben dem Hirnstamm Strukturen des Zwischenhirns, das basale Vorderhirn sowie den Mandelkernkomplex (Amygdala), den Riechkolben (Bulbus olfactorius) und kortikale Strukturen wie den limbischen Kortex und Anteile des Assoziationskortex (Braak und Del Tredici, 2009). Die Proteinakkumulationen finden sich weitverbreitet in peripheren und zentralen autonomen Neuronen und sind darüber hinaus nicht nur in neuronalen Zellfortsätzen, sondern auch im synaptischen Kompartiment nachweisbar (Schulz-Schaeffer, 2010).

Nach Braak folgt das topographische Verteilungsmuster intraneuronaler Läsionen innerhalb des zentralen Nervensystems entsprechend des klinischen Krankheitsverlaufs einer geordneten Reihenfolge und Richtung und ist in sechs neuropathologische Stadien einzuteilen (Braak et al., 2003). In den präsymptomatischen Stadien (Stadium 1 bis 2) beschränkt sich der pathologische Prozess auf den unteren Hirnstamm sowie das enterische Nervensystem. In den intermediären, bereits symptomatischen Stadien (Stadien 3 bis 4) weitet sich die Pathologie im Sinne eines aufsteigenden Prozesses über transsynaptischen Zell-zu-Zell-Transport auf basale Anteile des Mittel- und Vorderhirns aus. Die Endstadien (Stadium 5 bis 6) entsprechen klinisch dem Vollbild der Parkinson-Erkrankung.

### **1.1.5.3 Basalganglien-Pathologie**

Die Basalganglien bilden eine Gruppe vernetzter subkortikaler Kerngebiete und sind Bestandteile kortiko-subkortikaler Kreisläufe. Diese durchlaufen von ihrem Ursprung in kortikalen Funktionsarealen die subkortikalen Strukturen der Basalganglien, um über thalamo-kortikale Projektionen zurück zu den Ursprungsarealen im Kortex zu zielen. Zu Letzteren gehören motorische, okulomotorische, präfrontale, assoziative sowie limbische kortikale Areale des Frontallappens (DeLong und Wichmann, 2007).

Entgegen der in den 1980er Jahren verbreiteten Annahme, die Basalganglien seien primär an der Kontrolle motorischer Abläufe wie der Planung und Ausführung von Extremitäten- und Augenbewegungen beteiligt, geht man heute davon aus, dass sie auch an kognitiven Prozessen wie assoziativem Lernen, Planen, belohnungsbezogenem Verhalten, Bildung und Aufrechterhaltung von Gewohnheiten und Gedächtnis sowie Emotionen beteiligt sind (Alexander und Crutcher, 1990, Obeso et al., 2008).

Zu den Basalganglien gehören folgende Strukturen:

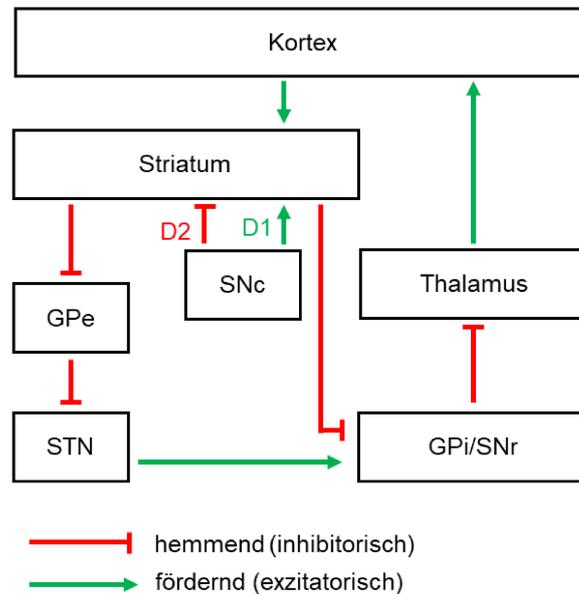
- Striatum: Nucleus caudatus und Putamen
- Globus pallidus: Pars interna (GPi) und Pars externa (GPe)
- Substantia nigra (SN): Pars reticulata (SNr) und Pars compacta (SNc)
- Nucleus subthalamicus (STN)

Die wichtigste Input-Struktur stellt das Striatum dar (Alexander und Crutcher, 1990, Leisman und Melillo, 2013). Die Output-Strukturen bilden GPi und SNr, deren Projektionsareale im Nucleus ventralis anterior und Nucleus ventralis lateralis des Thalamus, dem mediodorsalen und zentromedianen Thalamuskern, dem tegmentalen Anteil des Hirnstamms sowie den Colliculi superiores lokalisiert sind (Albin et al., 1989, Alexander und Crutcher, 1990, DeLong und Wichmann, 2007, Graybiel, 2000).

Neben vier fronto-subkortikalen Schaltkreisen, zu denen der okulomotorische, der präfrontale, der limbische und der assoziative gehören, spielt hinsichtlich der motorischen Symptomatik der motorische Schaltkreis die bedeutendste Rolle (Obeso et al. 2008). Dieser ist in zwei parallele Signalwege einzuteilen, einen direkten und einen indirekten Weg, welche sich gegensätzlich auf motorische Prozesse auswirken.

Im direkten Weg erfolgt die Aktivierung des Striatums durch kortikale Strukturen sowie die SNc. Die vom Striatum ausgehende Inhibition der GPi sowie der SNr führt zu einer reduzierten Inhibition (Disinhibition) des Thalamus. Somit wirkt der direkte Weg Motorik-fördernd.

Der indirekte Weg führt über Inhibition der GPe zu einer Disinhibition des STN und mündet dann in die Verschaltung des direkten Weges. Der disinhibierte, aktivierte STN wirkt wiederum exzitatorisch auf die GPi und die SNr und steigert somit die inhibitorische Aktivität der GPi und der SNr auf thalamo-kortikale Projektionen. Somit wirkt der indirekte Weg Motorik-hemmend (Albin et al., 1989, Alexander und Crutcher, 1990, DeLong und Wichmann, 2007). In **Abbildung 1** sind der direkte und der indirekte Weg der Basalganglien-Verschaltung dargestellt.



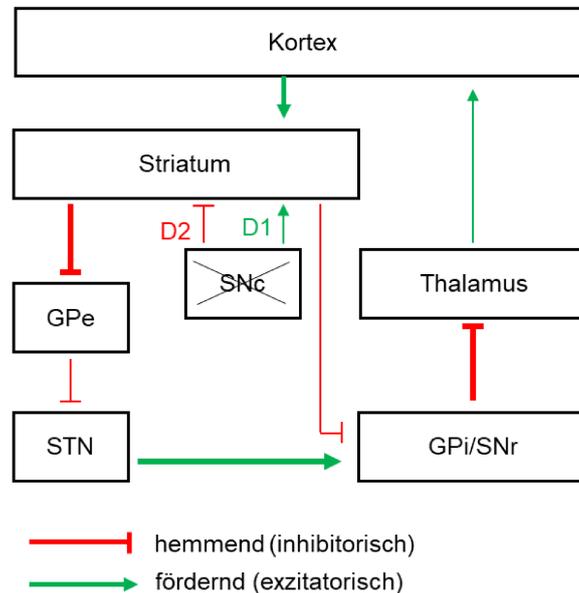
**Abbildung 1: Physiologische Basalganglien-Verschaltung (direkter und indirekter Weg)**

modifiziert nach Ceballos-Baumann et al. (Ceballos, 2021) und Lanciego et al. (Lanciego et al., 2012)  
 GPe: Globus pallidus, Pars externa, GPi: Globus pallidus, Pars interna,  
 SNc: Substantia nigra, Pars compacta, SNr: Substantia nigra, Pars reticulata,  
 STN: Nucleus subthalamicus, D1: Dopamin-1-Rezeptor, D2: Dopamin-2-Rezeptor

Dem ungestörten Ablauf motorischer Aktivität liegt ein Gleichgewicht zwischen beiden Signalwegen zugrunde, welches auf die unterschiedliche dopaminerge Wirkung auf das Striatum zurückzuführen ist. Die regulierte Ausschüttung von Dopamin im Striatum führt zur Aktivierung striataler Neurone über Dopamin-1-Rezeptoren und somit zu einer vermehrten Aktivierung des direkten Weges, über Dopamin-2-Rezeptoren hingegen zu einer verminderten Aktivierung des indirekten Weges und bewirkt somit beim Gesunden eine reduzierte Aktivität der GPi und der SNr (DeLong und Wichmann, 2007). Das balancierte Nebeneinander beider Signalwege dient der Steuerung beabsichtigter Bewegungsmuster, indem unbeabsichtigte motorische Aktivität unterdrückt und vorgesehene gefördert wird (Graybiel, 2000).

Aus der Degeneration nigrostriataler dopaminerger Projektionen resultiert ein Ungleichgewicht zwischen beiden Signalwegen zugunsten einer verminderten Aktivierung des Motorik-fördernden Teils und einer verminderten Hemmung des

Motorik-hemmenden Teils (Albin et al., 1989). Das Überwiegen des inhibitorischen Outputs der GPi und der SNr geht mit einer reduzierten Thalamus-vermittelten Aktivierung motorischer Kortexareale einher, resultierend in einer allgemeinen Reduktion von Spontanbewegungen (Hypokinese) (Leisman und Melillo, 2013). In **Abbildung 2** ist die pathologische Verschaltung zwischen den Strukturen der Basalganglien bei der Parkinson-Erkrankung dargestellt.



**Abbildung 2: Pathologische Basalganglien-Verschaltung bei Parkinson-Erkrankung**

modifiziert nach Cebi et al. (Cebi, 2021) und Lanciego et al. (Lanciego et al., 2012)  
 GPe: Globus pallidus, Pars externa, GPi: Globus pallidus, Pars interna,  
 SNc: Substantia nigra, Pars compacta, SNr: Substantia nigra, Pars reticulata,  
 STN: Nucleus subthalamicus, D1: Dopamin-1-Rezeptor, D2: Dopamin-2-Rezeptor

## 1.2 Gangbild und Gangstörungen bei der Parkinson-Krankheit

Bereits James Parkinson beschrieb im frühen 19. Jahrhundert das von Festination und *Freezing* geprägte Gangbild und zählte diese Auffälligkeiten zu obligaten Symptomen von *“The Shaking Palsy”* (Parkinson, 2002):

*“The propensity to lean forward becomes invincible, and the patient is thereby forced to step on the toes and fore part of the feet, whilst the upper part of the body is thrown so far forward as to render it difficult to avoid falling on the face. (...) the patient can no longer exercise himself by walking in his usual manner, (...) being at the same time, irresistibly impelled to make much quicker and short steps, and thereby to adopt unwillingly a running pace. In some cases, it is found necessary entirely to substitute running for walking; since otherwise the patient on proceeding only a very few paces, would inevitably fall”.*

Mit der im Folgenden verwendeten Begrifflichkeit *Freezing* ist vereinfacht *FoG* gemeint. *Freezing* des Sprechens oder von Bewegungen oder oberen Extremitäten werden in dieser Arbeit nicht thematisiert.

### 1.2.1 Festination

Das Parkinson-typische Gangbild imponiert als kleinschrittig, wobei schlurfende Schritte und eine erhöhte Wendeschrittzahl bei Drehvorgängen auffallen. Durch das verminderte Mitschwingen der Arme und die charakteristische Haltung in Ventralflexion (Jankovic, 2008, Lees et al., 2009) entsteht beim Gehen eine Propulsionstendenz mit Verlagerung des Körperschwerpunktes nach vorne, was wiederum mit einer erhöhten Sturzneigung einhergeht (Bloem et al., 2004). Die Tendenz, sich mit zunehmend kleineren Schritten zu bewegen, die unwillkürlich immer schneller werden, kombiniert mit der Schwerpunktverlagerung nach ventral, kennzeichnet das Phänomen der Festination.

## 1.2.2 Freezing of Gait (FoG)

### 1.2.2.1 Definition

FoG ist definiert als *"brief, episodic absence or marked reduction of forward progression of the feet despite the intention to walk"* (Nutt et al., 2011) und beschreibt plötzlich auftretende, vorübergehende Episoden des „Einfrierens“ der Bewegung - im Englischen *freezing* - von zumeist weniger als zehn bis maximal 30 Sekunden (s) Dauer (Schaafsma et al., 2003). So kommt es zu Beginn oder während der Ausführung einer Bewegung zu Blockaden, die mit einer gestörten Vorwärtsprogression einhergehen und in der Unfähigkeit zu effektivem Voranschreiten münden (Giladi und Nieuwboer, 2008, Nutt et al., 2011). Subjektiv wird *Freezing* zumeist als „magnetisches Gefühl“ beschrieben, als würden „die Füße am Boden kleben“ (Snijders et al., 2008).

Die Episoden treten in Form eines Zustands der Restbeweglichkeit mit sehr kurzen, schlurfenden Schritten (*shuffling forward*) oder alternierenden Beinbewegungen auf der Stelle (*trembling in place*) auf, mitunter auch im Sinne eines kompletten Bewegungsstillstandes (*akinetic freezing*) (Nutt et al., 2011, Schaafsma et al., 2003, Stern et al., 1980). Die schnellen alternierenden Bewegungen der unteren Extremitäten, spezifischer der Knie (*trembling*), hindern den Patienten daran, eine effektive Schrittabfolge zu generieren und gelten als Versuch, die Gangblockade zu überwinden (Bloem et al., 2004).

### 1.2.2.2 Auslöser

Folgende Situationen gelten als Auslöser von FoG (Fahn, 1995):

- *start hesitation*: FoG beim Initiieren des Gehens
- *turning hesitation*: FoG bei Drehvorgängen
- *narrow passage hesitation*: FoG beim Durchschreiten von Engstellen
- *destination hesitation*: FoG bei Annäherung an oder Erreichen eines Ziels
- *open space hesitation*: FoG beim Gehen im Freien, ohne dass ein offensichtlicher Auslöser vorliegt

Zu den relevantesten Auslösern gehören *start hesitation* (Fahn, 1995, Giladi et al., 1992), räumliche Engen wie beispielsweise Türöffnungen und insbesondere

Drehungen, wobei *FoG* bei 360°- bis 540°-Drehungen häufiger auftritt als bei partiellen um beispielsweise 180° (Schaafsma et al., 2003, Spildooren et al., 2010). Langsame Drehungen sind einfacher zu bewältigen als schnelle Drehungen auf der Stelle (Snijders et al., 2008).

*FoG*-Episoden treten vermehrt unter Ablenkung auf. *Dual-Tasking* - das gleichzeitige Ausführen motorischer und kognitiver Aufgaben -, einengende räumliche Verhältnisse wie Menschenmengen und Stresssituationen wie Zeitdruck oder vielbefahrene Straßen gelten als übliche Auslöser (Giladi und McDermott et al., 2001, Giladi und Treves et al., 2001, Jankovic, 2008, Nutt et al., 2011).

Mentale Fokussierung auf die Schrittabfolge und externe Stimuli wie akustische, taktile oder visuelle Reize tragen zur Überwindung von *FoG*-Episoden bei (Giladi und Nieuwboer, 2008, Nutt et al., 2011, Snijders et al., 2008). Indem die Aufmerksamkeit auf das Gehen gerichtet wird, entweder durch gedankliche Zielsetzung für einzelne Schritte, das Überschreiten einer imaginären Linie oder eines bewusst gesetzten Hindernisses wie den Fuß einer anderen Person, geht der eigentlich implizite und überlernte/automatisierte Bewegungsablauf beim Gehen in einen extrinsischen/bewussteren über (Hallett, 2008, Snijders et al., 2008). Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund relevant, dass Parkinson-Patienten Schwierigkeiten haben, mehrere Aufgaben gleichzeitig zu bewältigen und eine aufrechte Haltung beizubehalten, die essenziell für eine ungestörte Gangabfolge ist ("*posture second*") (Bloem et al., 2006).

### **1.2.2.3 Risikofaktoren**

Als Risikofaktoren für *FoG* gelten ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium, eine lange Krankheitsdauer, das Auftreten initialer motorischer Symptome auf der linken Körperseite, ein Symptombeginn mit Gangstörungen, Bradykinese oder Sprechstörungen sowie posturale Instabilität (Giladi et al., 1997, Giladi und McDermott et al., 2001).

In den 1970er Jahren, zur Zeit der Einführung der medikamentösen Therapie mit L-DOPA, beobachtete der kanadische Neurologe André Barbeau eine Zunahme von *Freezing*-Episoden. In den Folgejahren wurde *FoG* als *side effect* der

Langzeit-Therapie mit L-DOPA kontrovers diskutiert (Ambani und van Woert, 1973, Barbeau, 1971, Giladi et al., 1992), wobei neuere Publikationen diese Hypothese infrage stellen und den Zusammenhang insbesondere darin begründet sehen, dass erst nach der Einführung der medikamentösen Therapie mit L-DOPA schwerwiegende Gangstörungen wie *FoG* in den Fokus der Parkinson-Forschung rückten (Garcia-Ruiz, 2011, Koehler et al., 2021).

Der Krankheitsprogress gilt, zumal *FoG* in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien gehäuft auftritt, als relevanter Einflussfaktor (Bloem et al., 2004, Giladi und Treves et al., 2001). Ein hohes Alter bei Erkrankungsbeginn ist hingegen nicht mit einem erhöhten *FoG*-Risiko assoziiert. Dasselbe gilt für das Geschlecht (Giladi et al., 1997, Giladi und McDermott et al., 2001). Kognitive Beeinträchtigungen insbesondere exekutiver Funktionen scheinen in Zusammenhang mit *FoG* zu stehen (Giladi und Hausdorff, 2006). Depressionen und Angststörungen treten bei Patienten, die *FoG* erfahren (*Freezer*), vermehrt auf und gelten als verstärkende Faktoren (Giladi und McDermott et al., 2001, Lieberman, 2006).

Eine Studie der frühen 2000er Jahre (DATATOP-Studie: *Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism*) stellte heraus, dass die Entstehung von *FoG* nicht mit einer Verschlechterung von Bradykinese, Rigor und Tremor verbunden ist, sondern vielmehr mit Gang-, Gleichgewichts- und Sprechstörungen (Giladi und McDermott et al., 2001). Das Auftreten von *FoG* korreliert demnach nicht mit den Kardinalsymptomen der Parkinson-Erkrankung.

#### **1.2.2.4 Häufigkeit**

*FoG* gilt als ein häufiges Symptom und tritt bei in etwa einem Drittel der Parkinson-Patienten auf (Giladi et al., 1992). Aufgrund des episodischen und zumeist unvorhersehbaren Charakters sowie der heterogenen Erscheinungsform wird *FoG* nur selten in voller Ausprägung im klinischen Alltag beobachtet (Giladi und Nieuwboer, 2008, Snijders et al., 2008). So variieren die Angaben zur Prävalenz deutlich. Obwohl *FoG* überwiegend als Phänomen der fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung betrachtet wird (Giladi und Treves et al., 2001), sind bis zu 26% der L-DOPA-naiven Patienten bereits in frühen Erkrankungsstadien von *Freezing*-Episoden betroffen (Giladi und McDermott et

al., 2001). In fortgeschrittenen Stadien liegt der Anteil der Betroffenen bei bis zu 80% (Hely et al., 2008).

### 1.2.2.5 Pathophysiologie

*Freezing* gilt als eines der am wenigsten verstandenen Parkinson-Symptome. Mehrere wissenschaftliche Ansätze bezüglich zugrundeliegender pathophysiologischer Prozesse werden kontrovers diskutiert und sind Gegenstand der aktuellen Forschung. Es existieren vier unterschiedliche Entstehungsmodelle (Nieuwboer und Giladi, 2013), die im Folgenden näher erläutert werden.

Plotnik und Kollegen legten im sogenannten "*threshold model*" dar, dass voneinander unabhängige motorische Defizite wie beispielsweise reduzierte Schrittlänge, gestörte Gangrhythmik, -symmetrie und bilaterale Kontrolle der Schrittabfolge bei anspruchsvollen motorischen Aufgaben wie beim Gehen akkumulieren und in diesem Fall einen kritischen Schwellenwert (*threshold*) erreichen. Bei Überschreiten dieser Schwelle tragen die Defizite synergistisch zu einer Überforderung des motorischen Systems bis zu dessen Zusammenbruch (*breakdown*) bei, wodurch *FoG* induziert wird (Plotnik et al., 2012). Die Theorie findet in der Annahme Bestätigung, dass *FoG* auf das Vorkommen des sogenannten Sequenzeffekts (*sequence effect*) - die „progressiv(en) zunehmende(n) Verkürzung der Schrittlänge“ (Fietzek, 2021) im Verlauf der Schrittabfolge (*step to step*) - in Kombination mit einer ohnehin reduzierten Schrittlänge zurückzuführen ist (Chee et al., 2009, Iansek et al., 2006). Auch die Erkenntnis, dass Drehungen einen relevanten Auslöser von *FoG* darstellen und voraussetzen, dass sowohl unterschiedliche Schrittlängen exakt generiert als auch eine asymmetrische Schrittabfolge kontrolliert werden können, kann durch das "*threshold model*" erklärt werden (Nieuwboer und Giladi, 2013, Spildooren et al., 2010).

Das auf Lewis und Barker zurückgehende "*interference model*" beschreibt, dass kognitive, limbische und motorische Inputs bei Aufmerksamkeits-erfordernden Aufgaben wie *Dual-Tasking*, im Prozess der Informationsverarbeitung miteinander konkurrieren und nur erschwert gleichzeitig verarbeitet werden

können (Lewis und Barker, 2009). Die Prozessierung multimodaler Informationen interferiert somit auf Ebene der Basalganglien-Schaltkreise (DeLong und Wichmann, 2007). Bei vorbestehendem striatalem Dopamindefizit kommt es phasenweise zur Überaktivierung von GPi und SNr und letztlich zu gesteigerter Inhibition des Thalamus sowie des Nucleus pedunculopontinus (PPN). So entstehen temporäre Unterbrechungen in der Bewegungsabfolge, die sich in Form von *FoG* ausdrücken. Das Modell beinhaltet darüber hinaus die Annahme, dass die Interferenz zwischen neuronalen Schaltkreisen durch Fokussierung und zielgerichtetes Verhalten sowie externe Stimuli unterbrochen werden kann (Lewis und Barker, 2009, Shine et al., 2013).

Die Forschungsgruppe um Vandenbossche konzipierte das sogenannte "*cognitive model*", welches Defizite im Konfliktlösungsverhalten bei *Freezern* postuliert (Vandenbossche, Deroost, Soetens und Coomans et al., 2012). Hierbei ist die Auswahl des Reaktionsmusters beeinträchtigt. Unpassende Reaktionsantworten werden gewählt und ungewollte weniger effizient unterdrückt (Vandenbossche, Deroost, Soetens und Zeischka et al., 2012). Die „Störung (...) im exekutiven Kontrollnetzwerk für Konfliktlösungen“ (Fietzek, 2021) verdeutlicht den Zusammenhang von *FoG* mit Störungen exekutiver Funktionen. Es wurde nachgewiesen, dass *Freezer* im Vergleich zu *Non-Freezern* Defizite bei wechselnden motorischen Abläufen (*set shifting*) aufweisen (Smulders et al., 2015). *Set shifting* beschreibt eine Exekutivfunktion, welche es ermöglicht, die Aufmerksamkeit unbewusst von einer automatisiert durchgeführten Aufgabe auf eine andere zu lenken (Fietzek, 2021). Neben der Hypothese eines Konfliktlösungsdefizits legt das "*cognitive model*" die einer Deautomatisierungsstörung dar. Demnach bestehen bei *Freezern* nicht nur Beeinträchtigungen bei der Ausführung (*set shifting*), sondern auch beim Erwerb motorischer Automatismen (Heremans et al., 2013).

Das "*decoupling model*" nach Jacobs und Kollegen geht auf Untersuchungen an zehn *Freezern* zurück, welche hinsichtlich sogenannter *anticipatory postural adjustments* (APAs) analysiert wurden (Jacobs et al., 2009). APAs sind als unbewusste Anpassungsreaktionen zu verstehen, die noch vor der eigentlichen Initiierung eines Schrittes auftreten, wenn das Schwungbein durch Verschiebung

des Körperschwerpunktes über das Standbein hinweg verlagert wird (Fietzek, 2021, Jacobs et al., 2009). Bei den *Freezern* der Studienkohorte zeigten sich multiple alternierende APAs, die klinisch als oszillierende Bewegungen der Knie imponierten, wobei die darauffolgende Schrittnitiierung entweder verzögert, inadäquat oder überhaupt nicht erfolgte. *FoG* wird somit als Phänomen der Entkopplung zwischen APAs und der Schrittnitiierung interpretiert. Die Auftrennung zwischen unbewusst ablaufenden, vorprogrammierten motorischen Mustern (APAs) und bewusst ablaufenden, beabsichtigten motorischen Reaktionen (Initiierung von Schritten) werden zur Erklärung des pathognomonischen „magnetischen Gefühls“ während *Freezing*-Episoden herangezogen.

#### **1.2.2.6 Veränderungen der Gangphysiologie**

In mehreren Forschungsarbeiten wurden *FoG*-typische Veränderungen auf gangphysiologischer Ebene dargestellt. Die „progressiv(en) zunehmende(n) Verkürzung der Schrittlänge“ (*stride length*) (Fietzek, 2021) spiegelt bei zunehmender Schrittfrequenz (*cadence*) die dysfunktionale zeitliche Abfolge des Gangzyklus wider (Fietzek, 2021, Nieuwboer et al., 2001). Im Vergleich zu *Non-Freezern* sind eine verlangsamte Ganggeschwindigkeit (Chee et al., 2009), eine erhöhte Schritt-zu-Schritt-Variabilität (*stride-to-stride variability*) (Hausdorff et al., 2003) zurückgehend auf eine Störung der rhythmischen Gangabfolge sowie ein reduziertes Bewegungsausmaß in Hüft-, Knie- und Sprunggelenken nachweisbar (Nieuwboer et al., 2001).

Neben Störungen der Gangrhythmik ist *FoG* durch eine „asymmetrische(n) Gangleistung“ (Fietzek, 2021) charakterisiert (Plotnik et al., 2005, Plotnik und Hausdorff, 2008). Symmetrische Bewegungsmuster stellen die Grundlage für eine flüssige Schrittabfolge dar. Situationen, die *FoG* provozieren, wie beispielsweise Drehungen, zeichnen sich durch asymmetrische Bewegungsabfolgen aus, bei denen beide Extremitäten unterschiedliche motorische Prozesse (Schritt- und Umkehrbewegung) ausführen. Solche asymmetrischen *motor tasks* erfordern ein hohes Maß an bilateraler Koordinationsfähigkeit der Schrittabfolge, welche bei *Freezern* beeinträchtigt ist

(Fietzek, 2021, Plotnik et al., 2005, Plotnik und Hausdorff, 2008). Darüber hinaus zeigen *Freezer* Störungen der posturalen Kontrolle beim Gehen (Jacobs et al., 2009).

### **1.3 Tiefe Hirnstimulation**

Die Tiefe Hirnstimulation (THS), auch *Deep Brain Stimulation (DBS)*, ist seit den späten 1980er und frühen 1990er Jahren eine etablierte und sich fortentwickelnde Therapiemethode bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung. Im Jahr 1986 wurde das Verfahren erstmals angewendet und erlangte seinen Durchbruch 1993 als Parkinson-Patienten erstmals mittels bilateraler Hochfrequenzstimulation ( $\geq 100$  Hz) des STN (STN-DBS) behandelt wurden (Benabid et al., 1994, Limousin et al., 1995). Im Laufe der frühen 2000er Jahre etablierte sich die THS zunehmend als anerkanntes Therapieverfahren und hat mittlerweile den Status einer experimentellen Therapieoption längst verlassen (Deuschl et al., 2006, Follett et al., 2010, Krack et al., 2019, Schüpbach et al., 2013, Williams et al., 2010).

#### **1.3.1 Indikationen**

Unter den neurologischen Erkrankungen, bei welchen THS angewendet wird wie Essenziellem Tremor, Dystonien und seltener auch fokalen Epilepsien, stellt die Parkinson-Erkrankung die häufigste Indikation dar.

Die Fortführung der medikamentösen Anti-Parkinson-Therapie führt zu L-DOPA-induzierten motorischen Komplikationen und Fluktuationen (Poewe et al., 1986), sodass nach einer Erkrankungsdauer von zehn bis 15 Jahren *DBS* vermehrt als Therapieoption in Betracht gezogen wird (Bronstein et al., 2011). Mittlerweile wird ein früherer Therapiebeginn noch vor dem Auftreten schwerer beeinträchtigender motorischer Komplikationen diskutiert (Schüpbach et al., 2013). Von *DBS* profitieren insbesondere Patienten mit medikamentös bedingten hypokinetischen und hyperkinetischen Fluktuationen, Dyskinesien und therapierefraktärem Ruhetremor (Breit et al., 2004, Herzog und Deuschl, 2010).

### 1.3.2 Wirkungsweisen

Die Ergebnisse tierexperimenteller und klinischer Forschungsarbeiten deuten darauf hin, dass THS eine funktionelle Mikroläsion hervorruft (Benabid et al., 1987). *DBS*-induzierte Läsionen im Bereich der Basalganglien tragen zu einer Reduktion der erhöhten inhibitorischen Aktivität von STN, GPi und SNr bei, wodurch sich eine klinische Verbesserung der Parkinson-Symptomatik einstellt (Bergman et al., 1990, Wichmann et al., 1994).

Die erhöhte neuronale Aktivität des STN, der über glutamaterge Projektionen mit GPi, SNr, PPN und SNc in Verbindung steht, geht mit einem exzessiven glutamatergen Input und vermehrtem Zelltod im Bereich dieser Kernregionen einher. Dies ist auf das Prinzip der glutamatergen Exzitotoxizität zurückzuführen (Rodriguez et al., 1998). Mittels *DBS* wird die STN-Überaktivität reduziert und somit Apoptoseprozesse im Bereich der Basalganglien unterbunden.

Die der *DBS* zugrundeliegenden physiologischen Mechanismen sind bislang nicht vollständig verstanden. Auf zellulärer Ebene kommt es möglicherweise zu folgenden Prozessen (Breit et al., 2004):

- Funktionelle Blockade der neuronalen Transmission durch Depolarisation bei Inaktivierung spannungsabhängiger Ionenkanäle (Depolarisationsblock) (Beurrier et al., 2001)
- Stimulationsinduzierte Veränderung des pathologischen neuronalen Informationsflusses (Garcia et al., 2003, Hashimoto et al., 2003)
- Synaptische Inhibition durch Stimulation inhibitorischer Afferenzen der Zielregion (Dostrovsky et al., 2000)
- Störung synaptischer Prozesse durch stimulationsinduzierte Depletion von Neurotransmittern (Breit et al., 2004)

Ein weiterer Erklärungsansatz geht auf den Einfluss von *DBS* auf die erhöhte beta-Power im Bereich der Basalganglien zurück. Die synchrone Aktivität von Neuronen, die für die Kommunikation zwischen neuronalen Strukturen verschiedener Hirnregionen essenziell ist, lässt sich anhand der Aktivität (Power) im Elektroenzephalogramm ableiten. Die spontane oszillierende Aktivität des Gehirns im Ruhezustand befindet sich überwiegend im alpha- (8-12 Hz) und beta-Frequenzbereich (13-30 Hz). Bei Parkinson-Patienten zeigen neuronale

Strukturen der Basalganglien pathologische Oszillationen im beta-Frequenzbereich (Bergman et al., 1994), die klinisch mit Bradykinese einhergehen (Brown, 2007). Bei Analyse lokaler Feldpotenziale (LFP) von STN und GPi ließ sich eine erhöhte beta-Power in diesen Arealen nachweisen (Brown et al., 2001). *DBS*-Impulse können durch Störung der pathologischen Oszillationen der gesteigerten beta-Power entgegenwirken (Kühn et al., 2008).

### **1.3.3 Tiefe Hirnstimulation von STN (STN-DBS)**

Neben dem Nucleus ventralis intermedius (VIM) des Thalamus, dessen Stimulation bei therapieresistentem Ruhe- oder Haltetremor indiziert ist (Hufschmidt et al., 2017), gelten STN und GPi als die primären Zielregionen der THS beim IPS. Unter diesen stellt der STN die am häufigsten angesteuerte Zielregion dar (Breit et al., 2004). *STN-DBS* ist bei Wirkungsfluktuationen, Dyskinesien und *Off-state*-Phasen mit Akinese, Rigor und Tremor trotz optimaler medikamentöser Therapie indiziert (Deuschl et al., 2006, Follett et al., 2010, Hufschmidt et al., 2017, Okun et al., 2012, Schüpbach et al., 2013, Williams et al., 2010).

Klinische Symptome, die trotz optimierter medikamentöser Einstellung nicht ausreichend kontrolliert werden können, sprechen – mit Ausnahme des Medikamenten-resistenten Tremors - in der Regel nicht adäquat auf *DBS* an (Kern und Kumar, 2007, Welter et al., 2002). Das präoperative Ansprechen der *Off-state*-Symptomatik auf Levodopa gilt als Prädiktor für das postoperative Outcome unter *STN-DBS* (Welter et al., 2002). Präoperativ wird ein Levodopa-Belastungstest durchgeführt, bei welchem nach einigen Stunden Pausierung der Anti-Parkinson-Medikation eine standardisierte Dosis Levodopa verabreicht wird. Zur Abschätzung des postoperativen Outcomes wird anhand des MDS-UPDRS III etwa eine Stunde vor und nach der Medikamentengabe das Ansprechen der Symptomatik auf Levodopa beurteilt (DGN, 2016).

### **1.3.3.1 Effekte auf segmentale motorische Symptome**

Die STN-Stimulation ohne zusätzliche medikamentöse Therapie (*StimOn/MedOff*) führt im Vergleich zum präoperativen *StimOff/MedOff* zu einer durchschnittlichen Besserung motorischer Funktionen (UPDRS III) um ca. 50% (Kleiner-Fisman et al., 2006). Der Anteil im Tagesverlauf auftretender immobiler Phasen (*Off-state*) wird mit STN-DBS durchschnittlich um fast 70% reduziert (Kleiner-Fisman et al., 2006). Die Dauer der Phasen wird im Durchschnitt um 4,2 Stunden (h) verringert, wobei die Dauer von Phasen adäquater Mobilität (*On-state*) um 4,4 h erhöht wird (Deuschl et al., 2006).

STN-DBS geht mit einer Reduktion Levodopa-induzierter Komplikationen wie motorischer Fluktuationen und Dyskinesien um in etwa 50% bis 70% und einer Reduktion der Dauer der *Off-state*-Phasen um 50,8% einher (Kleiner-Fisman et al., 2006, Krack et al., 2019, Schüpbach et al., 2013, Weiss et al., 2021).

Die Verringerung motorischer Komplikationen geht unter anderem auf die stimulationsinduzierte 50%-ige bis 55,9%-ige Dosisreduktion (Kleiner-Fisman et al., 2006) der Anti-Parkinson-Medikation zurück. Eine klinische Studie, die die Levodopa-Äquivalenzdosis (LED) bei Patienten verglich, die entweder mit DBS (DBS-Gruppe) oder mit L-DOPA therapiert wurden (Medikamenten-Gruppe), zeigte, dass die LED nach zwei Jahren innerhalb der DBS-Gruppe um 39% vermindert, innerhalb der Medikamenten-Gruppe jedoch um 21% erhöht war (Schüpbach et al., 2013).

Eine multizentrische Studie belegte die Überlegenheit der STN-DBS-Therapie gegenüber der alleinigen medikamentösen dopaminergen Therapie hinsichtlich des motorischen Outcomes (UPDRS III) und der Lebensqualität (PDQ-39). Die Besserung motorischer Funktionen ging mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität um im Mittel 25% einher (Deuschl et al., 2006).

### **1.3.3.2 Effekte auf axiale motorische Symptome**

STN-DBS stellt eine effiziente Therapiemethode bei segmentalen und axialen motorischen Symptomen dar (Bejjani et al., 2000, Krack et al., 2003, Limousin et al., 1998). Axialmotorische Symptome profitieren allerdings in geringerem Ausmaß von der dopaminergen Ersatztherapie als auch STN-DBS als

segmentale motorische Beeinträchtigungen (St George et al., 2010). Die Analyse axialer motorischer Funktionen im UPDRS (UPDRS II: Items 5, 7 und 12 bis 15 und UPDRS III: Items 18, 22 und 27 bis 30) ergab eine durchschnittliche Verbesserung dieser um bis zu 72% nach sechsmonatiger Therapie mit STN-DBS (*StimOn/MedOff*) (Bejjani et al., 2000).

#### **1.3.3.2.1 Effekte auf posturale Instabilität, Gang und Gangparameter**

Eine Metaanalyse zehn klinischer Studien belegte die vorteilhafte Wirkung von STN-DBS auf posturale Instabilität und Gangstörungen (*postural instability and gait disability, PIGD*), indem sie eine signifikante Verbesserung des PIGD-Subscore des UPDRS III (Items 27 bis 31) im *StimOn/MedOff* nachwies (Pötter-Nerger und Volkmann, 2013). Unter sechs Monate anhaltender STN-Stimulation zeigten sich im *StimOn/MedOff* Haltungsinstabilitäten um 77% und posturale Instabilität um 76% gebessert (Bejjani et al., 2000). Hinsichtlich der instabilen Körperhaltung bei gestörter Kontrolle haltungsregulierender Stellreflexe wirkt STN-DBS auf die posturale Kontrolle im Stehen (*quiet standing postural control*) verbessernd, auf die dynamische posturale Kontrolle (*dynamic postural control*) hingegen verschlechternd (Collomb-Clerc und Welter, 2015).

Die zur Beurteilung der Gangleistung herangezogene Sensor-basierte Messung und Analyse kinematischer Daten ermöglichen die Erfassung von auf die Streckendistanz (räumliche) bezogenen sowie auf die für die Strecke benötigte Zeit bezogenen (zeitliche) Gangparametern (Mancini et al., 2011) (siehe Kapitel 2.8). STN-DBS nimmt stärkeren Einfluss auf räumliche Gangparameter, was sich in einer bis zu dreifach erhöhten mittleren Schrittlänge und gesteigerten Schrittgeschwindigkeit bei größtenteils unveränderter Schrittfrequenz im *StimOn/MedOff* widerspiegelt (Faist et al., 2001, Ferrarin et al., 2002, Hausdorff et al., 2009, Pötter-Nerger und Volkmann, 2013, Rizzone et al., 2002, Xie et al., 2001). Vor dem Hintergrund, dass eine erhöhte *stride-to-stride-variability* mit einem gesteigerten Risiko für Instabilität, *FoG* und Stürze assoziiert ist (Hausdorff et al., 2003), charakterisiert die im *StimOn/MedOn* reduzierte *stride-to-stride variability* die Besserung der Stabilität der Gangleistung (*gait stability*) (Hausdorff et al., 2009).

Während in mehreren Studien keine (Faist et al., 2001) oder eine lediglich geringgradige Zunahme der Schrittfrequenz (Ferrarin et al., 2005) beobachtet wurde, messen andere Autoren STN-DBS einen bedeutenderen Einfluss auf zeitliche Gangparameter bei und weisen auf eine Verringerung der Variabilität der Schrittzeit (*step time variability*) und der Schwungzeit (*swing time variability*) hin (Hausdorff et al., 2009, Scholten et al., 2017). Die Veränderung dieser Parameter ist im *StimOn/MedOn* signifikant, im *StimOn/MedOff* hingegen nicht (Hausdorff et al. 2009). Auch das Bewegungsausmaß der Gelenke der unteren Extremitäten zeigt sich unter STN-DBS verbessert (Faist et al., 2001, Ferrarin et al., 2005, Johnsen et al., 2009, Rizzone et al., 2002).

Im *StimOn/MedOn* ist die Wirkung auf kinematische Parameter ausgeprägter als im *StimOn/MedOff* oder *StimOff/MedOn*, sodass beiden Therapiemethoden ein synergistischer Effekt auf die Gangleistung zugeschrieben wird (Cebi, 2021, Collomb-Clerc und Welter, 2015, Faist et al., 2001, Lubik et al., 2006, Pötter-Nerger und Volkmann, 2013).

#### **1.3.3.2 Effekte auf FoG**

Eine prospektive Studie untersuchte das Auftreten und den Schweregrad von FoG anhand eines Selbstbefragungsbogens (New Freezing of Gait Questionnaire, NFOG-Q). 24 Parkinson-Patienten unter STN-DBS (DBS-Gruppe) wurden mit einer Kontrollgruppe von 17 Patienten unter medikamentöser Therapie (*best medical treatment, BMT*) (BMT-Gruppe) sechs und zwölf Monate nach Elektrodenimplantation verglichen. Sechs Monate postoperativ zeigten die Probanden der DBS-Gruppe ein geringeres Auftreten von FoG als die der BMT-Gruppe. 55% der Probanden, die bereits bei Studieneinschluss von FoG berichteten (*baseline freezer*) erfuhren eine Verbesserung von FoG und gaben nach sechs und zwölf Monaten keine *Freezing*-Episoden mehr an. 45% der *baseline freezer* berichteten postoperativ weiterhin von FoG, die *Freezing*-Episoden fielen jedoch weniger schwer aus als innerhalb der BMT-Gruppe (Vercruyssen et al., 2014).

Ähnliche Ergebnisse sind in zwei weiteren, 2019 publizierten Studien beschrieben. Eine französische Forschungsgruppe, die das Auftreten von

*Freezing* anhand von Item 14 des UPDRS II bewertete, wies bei etwa einem Drittel der Studienteilnehmer eine Verbesserung von *FoG* nach einjähriger Therapie mit STN-DBS nach. Von 331 Probanden waren 80% ( $n = 265$ ) präoperativ *Freezer* und 20% ( $n = 66$ ) *Non-Freezer*. Während 111 der initial 265 *Freezer* ein Jahr postoperativ zu *Non-Freezern* wurden (42%), konvertierten 33 der initial 66 *Non-Freezer* unter STN-DBS zu *Freezern* (50%). Der Schweregrad der *FoG*-Episoden zeigte sich in 37% ( $n = 122$ ) reduziert, in 34,5% unverändert ( $n = 114$ ) und in 28,5% ( $n = 95$ ) erhöht (Karachi et al., 2019). Die sekundäre Analyse der EARLYSTIM-Studie an 251 Parkinson-Patienten mit weniger als drei Jahren bestehenden motorischen Komplikationen stellte eine Reduktion des Anteils an *Freezern* innerhalb der Studienkohorte von 52% auf 34% nach 24 Monaten im *StimOn/MedOn* fest (Barbe et al., 2019).

Eine weitere Studie wies nach, dass STN-DBS *FoG* verbessert, welches auf dopaminerge Medikation anspricht (Levodopa-responsives *FoG*). Von 123 Studienteilnehmern fielen 25 im Stand Walk Sit Test (SWST) durch Levodopa-responsives *FoG* auf. Von diesen profitierten 22 von STN-DBS. Insgesamt zeigte sich die STN-Stimulation weniger effektiv in ihrer Wirkung auf Gangstörungen und *FoG* als die präoperative medikamentöse Therapie mit Levodopa (Ferraye et al., 2008).

Obwohl die meisten Publikationen darin übereinstimmen, dass STN-DBS *FoG* verbessert, gibt es Hinweise darauf, dass Gangfunktion und *FoG* nach STN-Elektrodenimplantation unverändert bleiben oder sich sogar verschlechtern können (Fasano et al., 2015, Fleury et al., 2016, van Nuenen et al., 2008). Bei bis zu 10% der mit STN-DBS therapierten Patienten ist postoperativ keine Verbesserung von *FoG* eingetreten oder es entwickelte sich sogar *FoG* bei zuvor nicht von dieser Symptomatik Betroffenen (Ferraye et al., 2008, Tommasi et al., 2007). Die Verschlechterung bzw. das Auftreten von *FoG* als entweder akut oder verzögert eintretende postoperative Komplikation ist multifaktoriell bedingt und steht in Zusammenhang mit dem Progress der Parkinson-Erkrankung zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge, operativen oder stimulationsbedingten Nebenwirkungen. Eine wesentliche Ursache für postoperative axialmotorische Komplikationen ist eine suboptimale

Elektrodenlokalisierung. Insbesondere die hochfrequente Stimulation subthalamischer Regionen, die sich dorsal und anterior des STN (Zona incerta, Forel-Feld H2) befinden, werden mit dem Auftreten von *FoG* bzw. der Zunahme von *FoG*-Episoden in Verbindung gebracht (Fleury et al., 2016). Weiterhin ursächlich sind postoperative medikamentöse Anpassungen wie beispielsweise eine zu starke Reduktion der L-DOPA-Medikation (Fasano et al., 2015).

### **1.3.3.3 Limitationen von STN-DBS**

Die Wirkung von STN-DBS ist limitiert durch eine im Verlauf abnehmende Wirksamkeit auf axiale Beeinträchtigungen (Castrियोto et al., 2011, Hamani et al., 2005, Krack et al., 2003, Nutt et al., 2011). Studien mit einer Nachbeobachtungsphase von bis zu elf Jahren wiesen einen fortschreitenden Verlust der Stimulationswirkung auf axialmotorische Beeinträchtigungen nach (Castrियोto et al., 2011, Rizzone et al., 2014, Zibetti et al., 2011). Der Langzeitnutzen (*long-term benefit*) fünf Jahre nach Therapiebeginn mit THS fiel für nicht-axiale motorische Symptome positiver aus (mediane Verbesserung um 76% im *StimOn/MedOn*) als für axiale Symptome (mediane Verbesserung um 53% im *StimOn/MedOn*) (Schüpbach et al., 2005). Dieses Ergebnis spiegelt wider, dass die axialmotorische Symptomatik weniger gut auf medikamentöse Therapie mit L-DOPA (Bonnet et al., 1987) und auf STN-DBS (St George et al., 2010) anspricht als die Kardinalsymptome. Es wird sogar angenommen, dass beide Therapiemethoden nach zwanzig Jahren ineffektiv hinsichtlich axialer Symptome werden (Lau et al., 2019). Dies deutet darauf hin, dass segmentale und axiale motorische Symptome durch unterschiedliche physiologische Prozesse unter THS beeinflusst werden (Rodriguez-Oroz et al., 2005, St George et al., 2010) und bildet neben dem Fortschreiten der Erkrankung die Ausdehnung pathologischer Prozesse über das nigrostriatale dopaminerge System hinaus ab (Bohnen und Albin, 2011, Bonnet et al., 1987, Lang und Obeso, 2004).

### 1.3.4 Therapeutische Ansätze bei therapierefraktären axialmotorischen Symptomen

Um bei eingeschränkter Wirkung von STN-DBS auf axialmotorische Symptome fortgeschrittener Erkrankungsstadien dem Bedarf alternativer Therapieoptionen nachzukommen, wurden folgende therapeutische Ansätze untersucht:

- Reduktion der Stimulationsfrequenz (*low-frequency STN-DBS*)

Eine Therapieoption stellt die STN-Stimulation im Niedrigfrequenzbereich ( $\leq 80$  Hz) dar (Khoo et al., 2014, Moreau et al., 2008, Xie et al., 2012, Xie et al., 2015). Im Vergleich zur STN-Stimulation mit konventioneller Frequenz (130 Hz) führte die Stimulation mit reduzierter Frequenz (60 Hz) zu einer signifikanten Besserung axialmotorischer Funktionen (UPDRS III: Sprache, Gehen/Gangbild, posturale Stabilität, Körperhaltung) (Xie et al., 2015). Unter STN-DBS mit 60 Hz fiel die Anzahl an *Freezing*-Episoden signifikant niedriger und bei Hochfrequenzstimulation mit 130 Hz signifikant höher aus als im *StimOff* (Moreau et al., 2008). Andere Autoren beschrieben ebenfalls positive Effekte auf axialmotorische Beeinträchtigungen und *FoG*, wobei deren Ergebnisse nicht signifikant ausfielen (Ricchi et al., 2012, Sidiropoulos et al., 2013). Die Verbesserung der Gangperformance unter STN-DBS mit 80 Hz hielt jedoch nur kurzfristig und nicht länger als einen Monat an (Ricchi et al., 2012). Neben der bereits nach wenigen Wochen eintretenden Toleranzentwicklung unter niederfrequenter STN-Stimulation ist diese Therapiemethode zusätzlich durch das Auftreten segmentalmotorischer Symptome wie Tremor und Bradykinese limitiert (Moreau et al., 2008, Ricchi et al., 2012, Stegemöller et al., 2013).

- Reduktion der Stimulationsamplitude auf der Hemisphäre, die die untere Extremität mit der längeren Schrittlänge ansteuert (*better side reduction*)

Mittels *better side reduction* ist bei Patienten mit asymmetrischem Gangbild eine Normalisierung von Gangsymmetrie und -koordination möglich. In manchen Fällen wurde die Anzahl an und die Dauer von *FoG*-Episoden reduziert (Fasano et al., 2011).

- Anpassung des Stimulationstargets

Als Alternative zum STN rückte in den letzten Jahren die SNr als Stimulationstarget in den Fokus der Forschung (Chastan et al., 2009, Weiss et

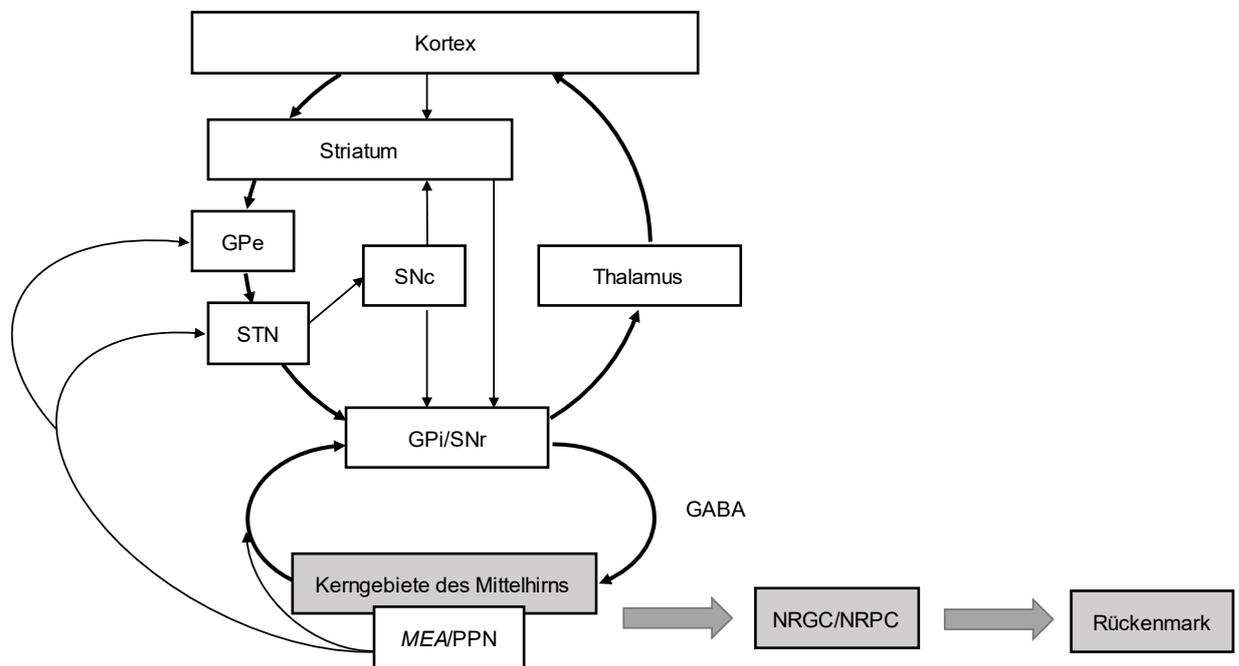
al., 2013). Diese Struktur weist bei Parkinson-Patienten eine pathologisch gesteigerte neuronale Aktivität auf (Breit et al., 2006), wobei die neuronale Überaktivität durch hochfrequente Stimulation unterdrückt werden kann (Lafreniere-Roula et al., 2010).

Die SNr stellt als eine Struktur der Basalganglien eine der größten Kernregionen des Mittelhirns (Mesencephalon) dar. Inhibitorische striatale Inputs gelangen, vermittelt durch die Neurotransmitter GABA und Substanz P, über den direkten und indirekten Signalweg zur SNr. Exzitatorische Inputs gehen überwiegend von glutamatergen Projektionen des STN aus. Innerhalb des Basalgangliensystems fungiert die SNr vornehmlich als Output-Struktur und steht mit Thalamus, Colliculus superior, GPi, PPN und weiteren motorischen Hirnstammarealen in Verbindung (Deniau et al., 2007). Deszendierende SNr-Projektionen zum Tegmentum verlaufen über medulläre und pontine Anteile des retikulospinalen Trakts sowie Kerngebiete der *Formatio reticularis* zu spinalen Motoneuronen, die Flexoren und Extensoren von Rumpf und proximalen Extremitäten ansteuern (Delwaide et al., 2000, Pahapill und Lozano, 2000, Takakusaki et al., 2008).

Die tegmentalen Areale, zu denen die SNr projiziert, bestehen aus der sogenannten *midbrain extrapyramidal area (MEA)* und dem PPN (Delwaide et al., 2000). Diese bilden mit weiteren Strukturen wie dem Nucleus cuneiformis die anatomischen Grundbestandteile der im rostralen Hirnstamm lokalisierten *mesencephalic locomotor region (MLR)* (Chang et al., 2020, Sherman et al., 2015, Skinner und Garcia-Rill, 1984). Der *MLR* wird durch ihre initiiierende und modulierende Wirkung auf spinale neuronale Schaltkreise, die relevant für Gang- und Standkontrolle sind, eine bedeutende Rolle bei der Steuerung motorischer Abläufe und posturaler Kontrolle beigemessen (Takakusaki, 2017).

Die funktionellen Verbindungen zwischen SNr, tegmentalen Anteilen (*MEA*, PPN) und *MLR*, die wiederum zu sogenannten zentralen Mustergeneratoren (*central pattern generators*) auf Rückenmarksebene projizieren, scheinen an automatisierten Bewegungsabläufen und der Anpassung haltungsregulierender Muskelkontraktionen sowie rhythmischen Bewegungen der Extremitäten während des Gehens beteiligt zu sein (Marquez et al., 2020, Takakusaki, 2013, Wagner et al., 2022).

**Abbildung 3** stellt die anatomischen und funktionellen Verhältnisse zwischen den Basalganglienstrukturen und weiteren zerebralen Kerngebieten dar. Weiterhin sind die beiden Schaltkreise, die einerseits vom Kortex über die Basalganglien und den Thalamus zurück zum Kortex und andererseits von den Basalganglien über das Tegmentum zurück zu den Basalganglien verlaufen, abgebildet.



**Abbildung 3: Anatomische und funktionelle Verhältnisse zwischen Basalganglien und weiteren zerebralen Kerngebieten**

modifiziert nach Delwaide et al. (Delwaide et al., 2000)

Darstellung der beiden Schaltkreise „Kortex – Basalganglien – Thalamus – Kortex“ und „Basalganglien – Tegmentum – Basalganglien“

GABA:  $\gamma$ -Aminobuttersäure, GPe: Globus pallidus, Pars externa,

GPi: Globus pallidus, Pars interna, MEA: *midbrain extrapyramidal area*,

NRGC: Nucleus reticularis gigantocellularis, NRPC: Nucleus reticularis pontis caudalis,

PPN: Nucleus pedunculopontinus, SNr: Substantia nigra, Pars reticulata,

STN: Nucleus subthalamicus

Tierexperimentelle Untersuchungen an Ratten (Childs und Gale, 1983, Grofova und Zhou, 1998), Katzen (Noda und Oka, 1986) und Primaten (Carpenter et al., 1981) wiesen inhibitorische GABAerge SNr-PPN-Projektionen nach. Die monosynaptische GABAerge neuronale Transmission von SNr zu PPN (Nandi et

al., 2008) ermöglicht, dass die pathologisch überaktive SNr übermäßig inhibitorisch auf die *MLR* wirkt (Sherman et al., 2015). Dies geht mit motorischen Beeinträchtigungen und Störungen der posturalen Kontrolle einher. Mittels SNr-Stimulation ist es möglich, die gesteigerte nigrale Aktivität zu supprimieren und über GABAerge SNr-PPN-Projektionen die exzessive Inhibition motorischer Hirnstammzentren zu reduzieren (Snijders et al., 2016, Walach, 2017, Weiss et al., 2013).

In tierexperimentellen Studien führte die durch Mikroinjektion GABAerger Substanzen oder elektrische Stimulation modulierte SNr-Aktivität zu Veränderungen sowohl von Motorik als auch von posturaler Kontrolle (Burbaud et al., 1998, Takakusaki et al., 2003). Die pharmakologische SNr-Inhibition durch GABA-A-Agonisten wirkte bewegungsfördernd (Wichmann et al., 2001). In einem Parkinson-Modell an Ratten (6-Hydroxydopamin-Rattenmodell) zeigten sich akinetische Zustände durch hochfrequente SNr-Stimulation mit 150 Hz verbessert (Sutton et al., 2013).

Untersuchungen der klinischen Auswirkungen an mit SNr-DBS therapierten Parkinson-Patienten weisen darauf hin, dass sich - anders als bei STN-Stimulation - lediglich axialmotorische, nicht hingegen segmentalmotorische Symptome durch SNr-Stimulation verbessern (Chastan et al., 2009). Der Nachweis von Verbesserungen der posturalen Kontrolle beim Gehen (*dynamic postural control*) unter SNr-DBS belegt den Einfluss nigraler Strukturen auf posturale Kontrollfunktionen (Collomb-Clerc und Welter, 2015).

Bei Analyse räumlicher Gangparameter (Schrittlänge, -geschwindigkeit) zeigten sich unter SNr-DBS keine signifikanten Veränderungen (Chastan et al., 2009, Collomb-Clerc und Welter, 2015). Eine mögliche Einflussnahme auf zeitliche Gangparameter wird an der mit SNr-DBS einhergehenden Reduktion der *swing time asymmetry* (STA) (Scholten et al., 2017) ersichtlich, die die mit *FoG* assoziierte Gangasymmetrie widerspiegelt (Chee et al., 2009, Plotnik et al., 2005).

- Kombinierte Stimulation von STN und SNr (STN+SNr-DBS)

Diese Stimulationsmethode wird im nächsten Kapitel (Kapitel 1.3.5) erläutert.

### 1.3.5 Tiefe Hirnstimulation von STN und SNr (STN+SNr-DBS)

Die konventionelle STN-Stimulation nimmt überwiegend Einfluss auf thalamo-kortiko-spinale Bahnen und trägt so zur klinischen Optimierung segmentaler motorischer Symptome bei (Kuriakose et al., 2010, Pötter-Nerger et al., 2008, Salenius et al., 2002, Weiss et al., 2012). Inadäquat kontrollierbare axialmotorische Symptome stehen in Zusammenhang mit gestörter Prozessierung motorischer Abläufe auf Ebene mesencephaler (Ferraye et al., 2010, Moro und Hamani et al., 2010) und nigropontiner Bahnen (Chastan et al., 2009, Pötter et al., 2008, Thevathasan et al., 2011, Tsang et al., 2010, Weiss et al., 2012). Die Stimulation von Strukturen, die mesencephale und nigropontine Projektionen einschließen, findet klinisch in der zusätzlichen Stimulation der SNr Anwendung (Brosius et al., 2015, Villadóniga et al., 2022, Wagner et al., 2022, Weiss et al., 2013, Weiss und Breit et al., 2011)

In einer randomisierten kontrollierten Cross-over-Studie unserer Forschungsgruppe wurde die kombinierte STN+SNr-Stimulation an zwölf Parkinson-Patienten mit Gangstörungen untersucht, die mit medikamentöser Therapie und STN-DBS nur insuffizient eingestellt waren. Hierbei wurde der am weitesten ventral gelegene Pol der konventionellen vierpoligen STN-Stimulationselektrode verwendet, um gleichzeitig den dorsolateralen Anteil der SNr zu stimulieren (Weiss et al., 2013). Angewendet wurde die *Interleaving Stimulation*-Technologie, bei welcher zwei Kontakte derselben Elektrode alternierend hochfrequent stimuliert werden. Die Stimulation beider Kontakte erfolgt bei individuell gewählter Stimulationsamplitude und Impulsbreite, jedoch gleicher Frequenz unabhängig voneinander (Kovács et al., 2012, Miocinovic et al., 2014, Weiss et al., 2013, Wojtecki et al., 2011). Unter STN+SNr-DBS mit jeweils 125 Hz (*StimOn/MedOff*) unterschieden sich axialmotorische Symptome (UPDRS II: Items 13 bis 15 und UPDRS III: Items 27 bis 31) nicht signifikant im Vergleich zur alleinigen STN-DBS mit 125 Hz. Im Freezing of Gait Assessment Course (FOG-AC) wurde hingegen eine signifikant stärkere Verbesserung von *FoG* unter STN+SNr-DBS verzeichnet als unter STNmono. Dieser Effekt hielt über das Follow-up-Intervall von drei Wochen (*StimOn/MedOn*) an. Nach

Beendigung der Studie bevorzugten zehn der zwölf Probanden die STN+SNr-Kostimulation gegenüber STN-DBS.

#### **1.3.5.1 STN+SNr-DBS mit reduzierter SNr-Stimulationsfrequenz**

Vor dem Hintergrund überwiegend positiver Einflüsse der frequenzreduzierten STN-Stimulation auf therapieresistente axialmotorische Symptome einschließlich *FoG* (Khoo et al., 2014, Moreau et al., 2008, Xie et al., 2012, Xie et al., 2015) wird diskutiert, ob auch für die kombinierte STN+SNr-Stimulation mit konventioneller STN- und reduzierter SNr-Stimulationsfrequenz bessere Effekte erzielt werden können (Valdeoriola et al., 2019).

Hinweise auf eine Verbesserung von *FoG* mit dieser *DBS*-Methode ergeben sich aus einer 2019 publizierten offenen, unkontrollierten Studie einer spanischen Arbeitsgruppe (Valdeoriola et al., 2019). Sechs Probanden mit therapierefraktären Gangstörungen und *FoG* wurden mit Hochfrequenzstimulation des STN (HF-STN-DBS mit 126 Hz) und zusätzlicher niedrigfrequenter Stimulation der SNr (LF-SNr-DBS mit 63 Hz) therapiert. Vier der sechs Probanden profitierten von der im Rahmen der Studie vergebenen kombinierten Stimulationseinstellung und behielten diese über den Follow-up-Zeitraum von drei Jahren bei.

Die Studienergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Parkinson-assoziierte Gangstörungen auch auf Ebene der SNr beeinflusst werden können (Brosius et al., 2015, Chastan et al., 2009, Golfrè Andreasi et al., 2020, Scholten et al., 2017, Weiss et al., 2013, Weiss et al., 2019).

Die Stimulationsfrequenz wird als wichtiger *DBS*-Parameter angesehen. So gelten therapeutische Wirkung und klinisches Outcome von STN-DBS als frequenzabhängig (Moro et al., 2002, Timmermann et al., 2004). Dennoch sind die durch unterschiedliche Stimulationsfrequenzen hervorgerufenen Effekte neurophysiologisch nur unzureichend erklärt (Di Biase und Fasano, 2016, Milosevic et al., 2018, Weiss et al., 2019).

Untersuchungen an humanen Basalganglienstrukturen mit in die SNr eingebrachten Mikroelektroden wiesen unter hochfrequenter Mikrostimulation der SNr (200 Hz) die Suppression der beim Parkinson-Syndrom pathologisch

gesteigerten neuronalen Aktivität ebenso nach wie die der synaptischen Transmission (Lafreniere-Roula et al., 2010). Im 6-Hydroxydopamin-Rattenmodell zeigte sich die nigrale Feuerungsrate unter Hochfrequenzstimulation mit 150 Hz supprimiert, unter niederfrequenter Stimulation mit 50 Hz hingegen nicht (Sutton et al., 2013).

Eine neurophysiologische Untersuchung aus dem Jahr 2018 zeigte, dass stimulationsinduzierte inhibitorische Effekte auf Ebene der SNr bereits bei niedrigeren Frequenzen eintreten als bei STN-Stimulation (Milosevic et al., 2018). An 22 Parkinson-Patienten fortgeschrittener Erkrankungsstadien mit Indikation zur *DBS*-Implantation wurden intraoperativ zwei Mikroelektroden in STN und SNr eingebracht. Während von den implantierten Mikroelektroden kontinuierliche Stimulationspulse im Frequenzbereich von 1 Hz bis 100 Hz ausgingen, wurden mit einer weiteren Elektrode die neuronalen Feuerungsraten sowie die evozierten Feldpotenziale gemessen. Die nigrale Feuerungsrate zeigte sich bereits bei Stimulationsfrequenzen von  $\geq 3$  Hz abgeschwächt und bei 50 Hz vollständig supprimiert. Bei STN-Stimulation setzte der abschwächende Effekt bei  $\geq 20$  Hz und der supprimierende erst bei 100 Hz ein. Demnach besteht möglicherweise eine STN- und SNr-spezifische Frequenzselektivität hinsichtlich stimulationsvermittelter Inhibition auf zellulärer Ebene. Dies stellt eine pathophysiologische Grundlage der kombinierten STN+SNr-*DBS* mit STN-Stimulation im Hochfrequenzbereich und SNr-Stimulation im Niedrigfrequenzbereich dar.

Neben der Frequenzabhängigkeit subthalamischer und nigraler Feuerungsraten präsentierte die Arbeitsgruppe um Milosevic Ergebnisse, die auf eine frequenzabhängige Potenzierung inhibitorischer synaptischer Plastizität hinwiesen. Die durch in STN und SNr eingebrachten Mikroelektroden ausgelöste Stimulationspulse induzierten bei Frequenzen von  $\geq 20$  Hz den Zustand synaptischer Depression. Die bei 1-Hz-Stimulationspulsen gemessene Amplitude evozierter Feldpotenziale verdoppelte sich nahezu bei 100-Hz-Stimulationspulsen, wobei die Amplitudensteigerung mit einer zunehmend andauernden (potenzierten) neuronalen Inhibition einherging.

## 1.4 Konzeption der Studie

Trotz zahlreicher Forschungsbestreben auf dem Gebiet der *DBS*-Therapie besteht weiterhin Bedarf an alternativen Stimulationsmethoden für Parkinson-Patienten mit axialmotorischen Einschränkungen fortgeschrittener Krankheitsstadien. Um dieser therapeutischen Notwendigkeit nachzukommen, wurde eine monozentrische randomisierte kontrollierte klinische Studie konzipiert, bei der neben der alleinigen STN-Stimulation (STNmono) die kombinierte STN+SNr-Stimulation angewendet wurde. Über die STN+SNr-*DBS* mit konventionellen Frequenzen ( $\geq 100$  Hz) hinausgehend, erfolgte die STN+SNr-Stimulation im Rahmen der Studie unter Verwendung selektiver Stimulationsfrequenzen. Technisch war die gleichzeitige Stimulation von STN- und SNr-Kontakten mit unterschiedlichen Frequenzen durch die Stimulations-technologie mit *multiple independent current sources* (*MICS*-Technologie) (siehe Kapitel 2.2.1) möglich.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Valdeoriola (Valdeoriola et al., 2019), wonach die STN+SNr-Stimulation mit konventioneller Frequenz für STN-Kontakte und reduzierter Frequenz für SNr-Kontakte vorteilhaft auf Gangstörungen einschließlich *FoG* wirkt und die möglicherweise zugrundeliegenden neurophysiologischen Erkenntnisse (Milosevic et al., 2018) wurde die STN-Stimulationsfrequenz auf 119 Hz und die SNr-Stimulationsfrequenzen auf alternativ 119 Hz, 71 Hz und 30 Hz festgelegt. Im Rahmen der angewendeten Technologie (Boston Scientific (Valencia, CA, USA) Impulsgeber mit *MICS*-Technologie) war die simultane STN+SNr-Stimulation ausschließlich mit der Frequenzkombination 119 Hz, 71 Hz und 30 Hz möglich.

## 1.5 Zielsetzungen, Fragestellungen und Hypothesen der Arbeit

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, die Wirksamkeit der kombinierten STN+SNr-Stimulation (STN+SNr-*DBS*) neben der konventionellen STN-Stimulation (STNmono) bei Gangstörungen und insbesondere *FoG* nachzuweisen. Der Fokus liegt hierbei auf der Untersuchung der Wirkung von STN+SNr auf *FoG* und Gangperformance im Vergleich zu STNmono. Darüber hinaus befasst sich die Arbeit mit der Fragestellung, inwiefern sich STN+SNr mit

selektiven SNr-Stimulationsfrequenzen (119 Hz, 71 Hz und 30 Hz) hinsichtlich *FoG* unterscheidet und ob niedrige SNr-Stimulationsfrequenzen (71 Hz oder 30 Hz) der konventionellen SNr-Stimulationsfrequenz (119 Hz) überlegen sind. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit besteht darin, anhand der Follow-up Untersuchung nach drei Wochen zu beurteilen, ob die durch STNmono und STN+SNr hervorgerufenen Wirkungen auf *FoG* und Gangperformance über drei Wochen angehalten haben.

*FoG* und Gangperformance sind als primäre Endpunkte (Outcome-Parameter) der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie definiert.

Aus den beschriebenen Zielsetzungen und Fragestellungen ergeben sich hinsichtlich der primären Outcome-Parameter folgende Hypothesen:

- STN+SNr stellt neben STNmono eine wirksame Therapiemethode bei Gangstörungen und insbesondere bei *FoG* dar.
- STN+SNr führt zu einer ausgeprägteren Verbesserung von *FoG* und Gangperformance als STNmono.
- STN+SNr zeigt bei niederfrequenter SNr-Stimulation (71 Hz oder 30 Hz) eine bessere Wirkung auf *FoG* und Gangperformance als bei hochfrequenter SNr-Stimulation (119 Hz).
- Die Wirkung der im Rahmen der Studie optimierten Stimulationsparameter (StimBest) auf *FoG* und Gangperformance hält über einen Follow-up-Zeitraum von drei Wochen an.
- *FoG* und Gangperformance fallen unter den im Rahmen der Studie optimierten Stimulationsparametern (StimBest) besser aus als unter den Stimulationseinstellungen vor Studieneinschluss (StimStandard).

Die Arbeit beschäftigt sich überdies mit der Fragestellung, inwiefern die Optimierung der Stimulationsparameter (StimBest) mit *FoG* assoziierte Störungen des motorischen Ablaufs beim Gehen, posturale Instabilität und beeinträchtigende motorische Symptome verändert und inwiefern StimBest Veränderungen von Parkinson-assoziierten neuropsychiatrischen Symptome wie Depressivität, des subjektiven Befindens in Bezug auf Gangstörungen, Lebensqualität und Wohlbefinden und krankheitsbedingter motorischer und nicht-motorischer Einschränkungen im alltäglichen Leben hervorruft.

Diese Parameter stellen die sekundären Endpunkte der Studie dar, auf die in dieser Arbeit Bezug genommen wird. Hinsichtlich der sekundären Outcome-Parameter lassen sich folgende Hypothesen formulieren:

- STN+SNr stellt neben STNmono eine wirksame Therapiemethode bei mit *FoG* assoziierten Störungen des motorischen Ablaufs beim Gehen, posturaler Instabilität und beeinträchtigenden motorischen Symptomen dar.
- STN+SNr führt zu einer ausgeprägteren Verbesserung von mit *FoG* assoziierten Störungen des motorischen Ablaufs beim Gehen, posturaler Instabilität und beeinträchtigenden motorischen Symptomen als STNmono.
- STN+SNr zeigt bei niederfrequenter SNr-Stimulation (71 Hz oder 30 Hz) eine bessere Wirkung auf mit *FoG* assoziierte Störungen des motorischen Ablaufs beim Gehen, posturale Instabilität und beeinträchtigende motorischen Symptome als bei hochfrequenter SNr-Stimulation (119 Hz).
- Die Wirkung der im Rahmen der Studie optimierten Stimulationsparameter (StimBest) auf mit *FoG* assoziierte Störungen des motorischen Ablaufs beim Gehen, posturale Instabilität und beeinträchtigende motorischen Symptome hält über den Follow-up-Zeitraum von drei Wochen an.
- Parkinson-assoziierte neuropsychiatrische Symptome, das subjektive Empfinden in Bezug auf Gangstörungen, Lebensqualität und Wohlbefinden sowie krankheitsbedingte motorische und nicht-motorische Einschränkungen im alltäglichen Leben fallen unter den im Rahmen der Studie optimierten Stimulationsparametern (StimBest) verbessert aus als unter den Stimulationseinstellungen vor Studieneinschluss (StimStandard).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer wurden in der Neurologischen Klinik mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen am Universitätsklinikum Tübingen von Juni 2019 bis Juli 2021 rekrutiert. Parkinson-Patienten mit unvollständig kontrolliertem *FoG* trotz optimaler dopaminerger Medikation und STN-Stimulation (StimStandard) wurden vom ärztlichen Personal der Arbeitsgruppe „Tiefe Hirnstimulation“ des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung Tübingen angesprochen und bei Interesse über den Studienablauf informiert.

Es wurden elf Patienten mit IPS unter *DBS*-Therapie nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien als Studienteilnehmer eingeschlossen. Die Teilnahme eines Probanden (PD02) wurde unmittelbar zu Beginn der „*Immediate Testings*“ (V1a) beendet, da dieser im *MedOff* aufgrund von Aufmerksamkeits- und Auffassungsstörungen nicht zur Durchführung des Versuchsablaufs befähigt war.

### 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten mit IPS aufgenommen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- IPS (gemäß den *British Brain Bank* Kriterien) einschließlich genetischer Formen
- Therapie mittels STN-Stimulation (StimStandard): Studieneinschluss frühestens sechs Monate nach Implantation und vollständigem Abklingen des klinischen Mikroläsionseffektes der Operation
- Implantation eines Boston Scientific (Valencia, CA, USA) Impulsgebers mit *MICS*-Technologie
- Nicht Rollstuhl-gebunden mit der Möglichkeit, sich ohne Gehhilfen außerhalb einer *Freezing*-Episode zu bewegen
- Erkrankungsdauer > 5 Jahre
- Alter > 18 Jahre und < 80 Jahre
- FOG-AC  $\geq 10$  und  $\leq 33$

- Lokalisation eines aktiven Elektrodenkontakts im STN
- Lokalisation des kaudalen Elektrodenkontakts im Bereich der SNr unter Angabe der Elektrodenkoordinaten relativ zum *midcommisural point* (MCP):
  - Links:  $-7 \text{ mm} \leq x \leq -12 \text{ mm}$ ;  $-2 \text{ mm} \leq y \leq -6 \text{ mm}$ ;  
 $-6 \text{ mm} \leq z \leq -10 \text{ mm}$
  - Rechts:  $7 \text{ mm} \leq x \leq 12 \text{ mm}$ ;  $-2 \text{ mm} \leq y \leq -6 \text{ mm}$ ;  
 $-6 \text{ mm} \leq z \leq -10 \text{ mm}$

(x = medio-lateral, y = antero-posterior, z = rostro-kaudal)

- Dopaminerge Medikamentenverordnung für mindestens zwei Wochen vor Studieneinschluss konstant

- Einwilligungsfähigkeit (schriftliche Einwilligungserklärung)

Nicht eingeschlossen wurden Patienten, auf die folgende Ausschlusskriterien zutrafen:

- Teilnahme an anderen klinischen Studien innerhalb der letzten drei Monate und während des Studieneinschlusses
- Mini Mental State Examination (MMSE) < 20 Punkte
- Hinweise auf Suizidalität oder Psychose im Beck's Depression Inventory II (BDI-II)
- Andere Komorbiditäten, die mit der Studienbehandlung interferieren und die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen können (beispielsweise klinisch relevante Depression, relevante orthopädische Morbidität, Gangunfähigkeit außerhalb einer *Freezing*-Episode)
- Schwangerschaft
- Anamnestische oder klinische Hinweise für paradoxes *On-state-Freezing* (Espay et al., 2012)

### **2.2.1 Multiple Independent Current Sources (MICS)-Technologie**

Die Entwicklung von Impulsgebern (*implantable pulse generator, IPG*) mit MICS-Technologie ermöglicht bei kombinierter STN+SNr-DBS die Stimulation beider Strukturen mit voneinander abweichenden Frequenzen. Bei Verwendung eines solchen *multiple independent current control (MICC)* Impulsgebers verfügt jeder aktive Elektrodenkontakt über eine unabhängige Stromquelle. Je nach Programmierung verteilt sich das elektrische Feld innerhalb eines einzelnen Elektrodenkontakts oder der Strom wird gleichmäßig zwischen benachbarten Kontakten aufgeteilt. Die Stromausbreitung erfolgt individuell, an das Stimulationstarget angepasst und unter möglichst geringer Einbeziehung benachbarter Strukturen, die bei unbeabsichtigter Stimulation Nebenwirkungen hervorrufen können. Im Vergleich zu Impulsgebern mit *multiple power source* ist das elektrische Feld bei solchen mit *single power source* von Gewebsimpedanzen um die aktiven Elektrodenkontakte abhängig. Bei sich plötzlich verändernder Gewebsimpedanz breitet es sich in Richtung der Elektrodenkontakte mit geringerer umliegender Impedanz aus (Schüpbach et al., 2017). Vorteil eines MICC-Impulsgebers ist somit neben der Möglichkeit zur kombinierten STN+SNr-Stimulation unter Verwendung selektiver Stimulationsfrequenzen die Kontrolle variabler Gewebsimpedanzen und sich dadurch verändernder Stromflüsse als Störvariablen des klinischen Outcomes.

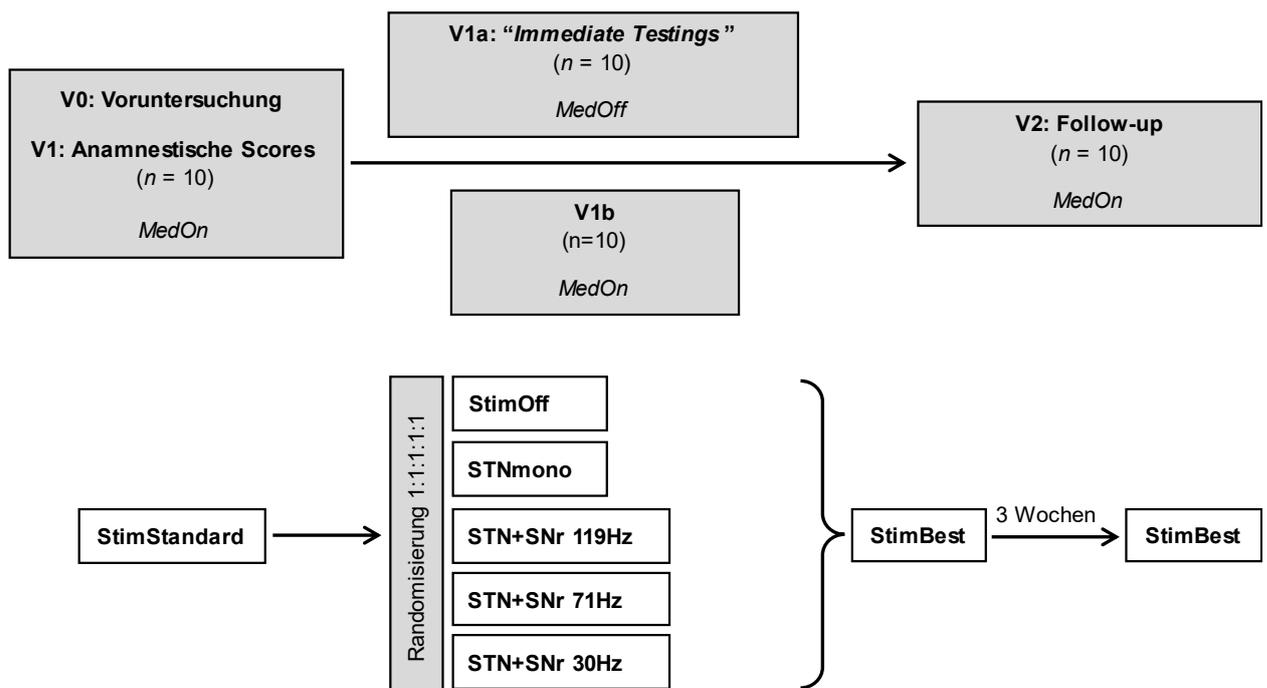
### **2.3 Studienablauf**

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen genehmigte die Durchführung der Studie mit dem Titel „Kombinierte Stimulation von STN und SNr bei Gangstörungen: Eine explorative Pilotstudie unter Verwendung selektiver Stimulationsfrequenzen.“ (Ethikantrag-Nummer: 476/2018BO1).

Die Screening-Untersuchungen (V0, V1, V1a und V1b) fanden an drei Versuchstagen (Versuchstag 1 bis 3) statt. Beendet wurde die Studienteilnahme mit der Follow-up Untersuchung (V2) drei Wochen nach den Screening-Untersuchungen (Versuchstag 24). Während des Screenings befanden sich die Probanden auf Station 45 der neurologischen Abteilung mit Schwerpunkt

neurodegenerative Erkrankungen der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen. Der stationäre Aufenthalt erfolgte, nachdem bei Batterieerschöpfung des Impulsgebers die Indikation zum operativen Wechsel auf einen Boston Scientific *IPG* mit *MICS*-Technologie gestellt und durch die Neurochirurgische Universitätsklinik Tübingen durchgeführt wurde. Für die Follow-up Untersuchung wurde ein ambulanter Termin vereinbart.

Im Folgenden wird der Studienablauf mit den Therapiebedingungen der einzelnen Versuchsteile (V0 bis V2) beschrieben. Der Studienablauf ist schematisch in **Abbildung 4** dargestellt.



**Abbildung 4: Studienablauf**

### 2.3.1 V0: Voruntersuchung

Die Voruntersuchung fand am ersten Versuchstag im Rahmen des Screenings von für die Studie geeigneten Probanden statt und diente der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Vor Studieneinschluss wurden alle Studienteilnehmer über die Zielsetzung der Studie, den Ablauf sowie die Dauer der einzelnen Versuchsteile aufgeklärt, die ihre Teilnahme schriftlich durch eine Einwilligungserklärung bestätigten.

Zum Abschluss von V0 wurde jedem Probanden ein Studienpass ausgehändigt. Dieser enthielt neben einem Notfallkontakt einen Termin für die Follow-up Untersuchung (V2) nach drei Wochen und eine Bestätigung darüber, dass das Handgerät des *IPG* bis zum Ablauf des Beobachtungsintervalls am Studienzentrum hinterlegt wurde.

### **2.3.2 V1: Anamnestische Scores**

Am zweiten Versuchstag wurden mithilfe von Fragebögen (NFOG-Q, PDQ-39 und MDS-UPDRS I, II und IV) anamnestische Scores bezüglich *FoG*, persönlichem Wohlempfinden und Lebensqualität sowie nicht-motorischen und motorischen Fähigkeiten im Alltag erhoben. Die Fragebögen wurden entweder durch den Probanden selbst, gemeinsam mit einer Begleitperson oder unter Anleitung des Versuchsleiters ausgefüllt.

### **2.3.3 V1a: Untersuchung im *MedOff* (“*Immediate Testings*”)**

Mit den “*Immediate Testings*” wurden die Effekte der verschiedenen Stimulationseinstellungen auf *FoG*, Gangparameter, posturale Kontrolle und motorische Symptome mithilfe klinischer Tests (FOG-AC, CAPSIT-PD mit Gang-Kinematik, Push and Release Test und MDS-UPDRS III) untersucht. Unter Pausierung der dopaminergen Medikation über Nacht (*MedOff*) wurden fünf unterschiedliche Stimulationseinstellungen (Kondition 1 bis Kondition 5) getestet. Die Frequenz der STN-Stimulation betrug in allen Konditionen 119 Hz. Die der additiven SNr-Stimulation wurde auf 119 Hz, 71 Hz und 30 Hz festgelegt, da die gleichzeitige Stimulation von STN- und SNr-Kontakten im Rahmen der angewendeten Stimulationstechnologie ausschließlich mit diesen Frequenzkombinationen technisch möglich war.

- **StimOff:** ohne Stimulation
- **STNmono:** STN-Stimulation mit STN 119 Hz
- **STN+SNr 119 Hz:** STN+SNr-Stimulation mit STN 119 Hz und SNr 119 Hz
- **STN+SNr 71 Hz:** STN+SNr-Stimulation mit STN 119 Hz und SNr 71 Hz
- **STN+SNr 30 Hz:** STN+SNr-Stimulation mit STN 119 Hz und SNr 30 Hz

Die Messungen wurden in randomisierter Reihenfolge und unter doppelter Verblindung, mit verblindetem Studienteilnehmer und Versuchsleiter, durchgeführt. Um die Verblindung der Probanden zu gewährleisten, erhielten die Probanden bei Programmierung der Stimulationseinstellungen keinen Einblick in die jeweiligen Parameter. Weiterhin wurde das Handgerät des *IPG* für die Studiendauer zur Aufbewahrung im Studienzentrum abgegeben, nachdem anhand der Batteriespannung eine ausreichende Restlaufzeit des Aggregats von über drei Monaten sichergestellt wurde. Des Weiteren wurden alle Studienteilnehmer darüber aufgeklärt, dem Versuchsleiter keine subjektiven Annahmen über die verwendete Stimulationseinstellung mitzuteilen.

Die Umstellung der Einstellungen STN+SNr-Stimulation erfolgte mittels Programmiergerät durch einen Therapeuten der Arbeitsgruppe „Tiefe Hirnstimulation“. Dieser hielt die randomisierte Zuordnung der fünf Konditionen für den Versuchsleiter bis zur Beendigung der Studie unter Verschluss, um auch dessen Verblindung zu gewährleisten.

Nach jeder Reprogrammierung erfolgte eine 20-minütige Pause, um klinische *carry over* Effekte vorhergehender Einstellungen zu begrenzen. Die „*Immediate Testings*“ dienen ferner dazu, die Stimulationseinstellungen in der Programmierphase zu optimieren und die wirksamste der vier aktiven Stimulationsbedingungen (alle außer StimOff) anhand der Effekte auf *FoG* zu bestimmen.

Die im Rahmen von V1a erhobenen klinischen Scores sind in Kapitel 2.7 näher erläutert. Hierbei ist zu beachten, dass die aufgelisteten klinischen Scores jeweils für jede der fünf Konditionen erhoben wurden.

Bei einem Studienteilnehmer (PD03) ist auf eine Abweichung vom Studienablauf während der „*Immediate Testings*“ hinzuweisen. Aufgrund ausgeprägter akinetischer Zustände im *MedOff* erfolgte die Datenerhebung während V1a (Beginn der Studienmessungen um 10:00 Uhr) nicht nach Absetzen der dopaminergen Medikation am Vorabend, sondern unter letzter Medikamenteneinnahme (Stalevo (Levodopa/Carbidopa/Entacapon) 100/25/200mg) um 6:00 Uhr morgens.

#### **2.3.4 V1b: Untersuchung im *MedOn***

Nach Abschluss der "*Immediate Testings*" wurde die dopaminerge Medikation in ein- bis eineinhalbfacher Morgendosis verabreicht (*MedOn*). Auch der Versuchsteil V1b am dritten Versuchstag erfolgte im *MedOn* und diente der Überprüfung der anhand der Messungen im Rahmen von V1a festgelegten bestwirksamen individuellen Stimulationseinstellung (StimBest) im *MedOn*. Die Studienteilnehmer wurden nach Beendigung von V1b aus dem stationären Aufenthalt entlassen, wobei StimBest bis zur Follow-up Untersuchung (V2) nach drei Wochen eingestellt war.

Die erhobenen klinischen Scores entsprechen denen der "*Immediate Testings*" (V1a) und sind in Kapitel 2.7 beschrieben.

Am Ende der Screening-Untersuchungen erhielt jeder Studienteilnehmer ein Sturztagebuch, das er selbstständig bis zur Follow-up Untersuchung ausfüllte und anschließend dem Versuchsleiter aushändigte. Im Falle eines Sturzereignisses wurden neben Datum und Uhrzeit auch die Körperposition vor dem Sturz (liegend/sitzend/stehend/gehend), dessen Schweregrad (am Boden liegend/nur beinahe gestürzt) sowie die Verletzungsfolgen dokumentiert. Weiterhin wurde festgehalten, ob das Sturzgeschehen mit *FoG* (Gangblockaden/Starthemmung/Trippelschritte) assoziiert war. In die Datenauswertung flossen die Anzahl der mit *FoG* einhergehenden Stürze ein.

#### **2.3.5 V2: Follow-up Untersuchung**

Drei Wochen nach den Screening-Untersuchungen stellten sich die Studienteilnehmer zur Follow-up Untersuchung vor. Neben der Nachbeobachtung der klinischen Effekte der bestwirksamen Stimulation (StimBest) insbesondere auf *FoG* diente der Versuchsteil V2 der Erfassung verzögerter Effekte, der Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie.

## 2.4 Stimulationsparameter der STN- und SNr-Kontakte

Die Stimulationsparameter der im Rahmen dieser Studie durchgeführten THS von STN und SNr setzen sich folgendermaßen zusammen:

- STN-Elektrodenkontakte: Die Kontakte 1 bis 4 (1-2-3-4) sind linkshemisphärisch und die Kontakte 9 bis 12 (9-10-11-12) rechtshemisphärisch angeordnet.
- SNr-Elektrodenkontakte: Die Kontakte 1 bis 4 (1-2-3-4) sind analog zu den STN-Kontakten linkshemisphärisch und die Kontakte 9 bis 12 (9-10-11-12) rechtshemisphärisch angeordnet.
- Amplitude [mA], wobei die Amplitude angepasst an die jeweilige Frequenz (119 Hz, 71 Hz, 30 Hz) eingestellt wurde.
- Impulsbreite [ $\mu$ s], wobei die Impulsbreite konstant auf 60  $\mu$ s eingestellt wurde.
- Frequenz [Hz], wobei die Frequenz für die STN-Kontakte jeweils 119 Hz betrug und für die SNr-Kontakte 119Hz, 71 Hz oder 30 Hz.

Die Stimulationsparameter der Studienteilnehmer sind im Einzelnen in Kapitel 3.2 aufgeführt.

### 2.4.1 Testung und Festlegung der Stimulationsamplituden der STN+SNr-Kontakte bei 119 Hz

Vor den klinischen Assessments der "*Immediate Testings*" wurden die Stimulationsparameter im *MedOff* getestet, um eine optimal wirksame und nebenwirkungsfreie Stimulation sicherzustellen.

Unter monopolarer Schaltung der STN- und SNr-Kontakte gegen das Generatorgehäuse (C+) wurden die Stimulationsamplituden der jeweiligen Elektrodenkontakte bei konstanter Impulsbreite von 60  $\mu$ s und Frequenz von 119 Hz von 0 mA ausgehend schrittweise erhöht. Für die Elektrodenkontakte wurden die Amplitudenschwellen bestimmt, bei welchen erstmals Nebenwirkungen auftraten. Ausgehend von dieser Nebenwirkungsschwelle wurden die Amplituden jeweils um 0,5 mA reduziert, um eine nebenwirkungsfreie Stimulation zu gewährleisten. Auf diese Weise wurden die Stimulationsamplituden der STN-

Kontakte titriert. Da bei Stimulation der SNr-Kontakte ein symmetrisches Stimulationsmuster angewendet wurde, wurde die Stimulationsamplitude für jeweils einen SNr-Kontakt (links oder rechts) festgelegt und für den jeweils anderen SNr-Kontakt übernommen. Bei zwei Patienten (PD04 und PD08) wurden aufgrund von Nebenwirkungen bei symmetrischer SNr-Stimulation die Amplituden der SNr-Kontakte jeweils unabhängig voneinander titriert und festgelegt. Anhand der auf diese Weise festgelegten Amplituden der STN- und SNr-Kontakte bei Stimulation mit 119 Hz wurden die Amplituden der SNr-Kontakte für 71 Hz und 30 Hz berechnet. Die Grundlagen dieser Berechnung sind im Folgenden erläutert.

#### **2.4.2 Berechnung der Stimulationsamplituden der SNr-Kontakte bei 71 Hz und 30 Hz**

*DBS* mit unterschiedlichen Frequenzen geht mit Veränderungen der Ladungsdichte einher, sodass die sogenannte *total electrical energy delivered (TEED)* innerhalb des *DBS*-Systems variiert. Dabei sind durch variable Ladungsdichten hervorgerufene Störeinflüsse auf das klinische Outcome nicht auszuschließen. Um solche Störeffekte zu minimieren und sicherzustellen, dass die Performance der Probanden während des Versuchsablaufs lediglich von der Stimulationsfrequenz abhängig war und nicht auf Änderungen von *TEED* zurückzuführen waren, wurde die *TEED* konstant eingestellt und anhand folgender Formel berechnet (Koss et al., 2005):

$$TEED_{1s} = \frac{voltage^2 \cdot frequency \cdot pulsewidth}{impedance} \cdot 1s$$

**Formel 1: Berechnung der *total electrical energy delivered (TEED)* (Koss et al., 2005)**

*TEED*: *total electrical energy delivered* [J], *voltage*: elektrische Spannung [V], *frequency*: Frequenz [Hz], *pulsewidth*: Impulsbreite [µs], *impedance*: elektrische Impedanz bzw. *DBS*-Systemimpedanz [Ω]

Für die *TEED* kann folgende Formel herangezogen werden, die näherungsweise die von einem Tiefen Hirnstimulator bereitgestellte elektrische Leistung (*power*) wiedergibt (McAuley, 2020):

$$P = I^2 \cdot pw \cdot f \cdot R$$

**Formel 2: Berechnung der elektrischen Leistung eines Tiefen Hirnstimulators**

$P$ : elektrische Leistung [W],  $I$ : Stromstärke [A],  $f$ : Frequenz [Hz],  $pw$ : Impulsbreite [pw],  
 $R$ : elektrischer Widerstand [ $\Omega$ ]

**Formel 2** lässt sich wiederum anhand des Ohmschen Gesetzes (**Formel 3**) und der Gesetzmäßigkeit zur Berechnung der elektrischen Leistung (*power*) bei Gleichstromschaltung (**Formel 4**) herleiten:

$$U = R \cdot I$$

**Formel 3: Ohmsches Gesetz**

$U$ : elektrische Spannung [V],  $R$ : elektrischer Widerstand [ $\Omega$ ],  $I$ : Stromstärke [A]

$$P = U \cdot I$$

**Formel 4: Berechnung der elektrischen Leistung bei Gleichstromschaltung**

$P$ : elektrische Leistung [W],  $U$ : elektrische Spannung [V],  $I$ : Stromstärke [A]

Unter der Annahme, die von einem Tiefen Hirnstimulator abgegebene elektrische Leistung gebe näherungsweise die *TEED* wider, gilt zur Berechnung der *TEED* [J] ebenfalls folgende Formel:

$$TEED_{1s} = \left( \frac{I}{1000} \right)^2 \cdot pw \cdot f \cdot R \cdot 1s$$

**Formel 5: Alternative Berechnung der *TEED***

*TEED*: *total electrical energy delivered* [J],  $R$ : Impedanz bzw. DBS-Systemimpedanz [ $\Omega$ ],  $I$ : Stromstärke [mA],  $f$ : Frequenz [Hz] mit  $f = 119\text{Hz}$ ,  $pw$ : Impulsbreite [ $\mu\text{s}$ ] mit  $pw = 60\mu\text{s}$

Anhand der errechneten und konstant eingestellten *TEED* kann die der jeweiligen Stimulationsfrequenz (71 Hz, 30 Hz) entsprechende Amplitude [mA] des SNr-Kontakts berechnet werden, indem **Formel 5** folgendermaßen umgestellt wird:

$$I = \sqrt{\frac{TEED_{1s}}{pw \cdot f \cdot R \cdot 1s}} \cdot 1000$$

**Formel 6: Berechnung der Stimulationsamplitude [mA] anhand von *TEED***

*I*: Stromstärke [mA], *TEED*: total electrical energy delivered [J], *R*: Impedanz bzw. DBS-Systemimpedanz [ $\Omega$ ], *f*: Frequenz [Hz] mit *f* = 71Hz bzw. *f* = 30Hz, *pw*: Impulsbreite [ $\mu$ s] mit *pw* = 60 $\mu$ s

Die berechneten Stimulationsamplituden der SNr-Kontakte wurden für beide Hemisphären symmetrisch vergeben und anschließend im *MedOff* getestet. Über die einzelnen Schritte der Testung und Umstellung der Stimulationsparameter wurden die Probanden zu Verblindungszwecken nicht informiert. Bei der Reprogrammierung wurden wiederholt Stimulationsparameter in StimStandard eingestreut, um eine optimale Verblindung der Probanden sicherzustellen und den subjektiven Einblick in Wirkungsbeziehungen zu limitieren.

**2.5 Constant current-Stimulationsmodus**

Bei STN+SNr-Stimulation im Rahmen dieser Studie wurde der sogenannte *constant current (CC)* Stimulationsmodus angewendet. Neben dem *CC*-Stimulationsmodus gibt es den *constant voltage (CV)* Stimulationsmodus. *CV*-Impulsgeber geben eine bestimmte elektrische Spannung (*voltage*) vor, wobei der Stromfluss innerhalb des *DBS*-Systems impedanzabhängig ist. Die Impedanz (*impedance*) ist als Widerstand gegen den Stromfluss in einer Wechselstromschaltung zu verstehen. Die elektrische Ladung, die das Gewebe der stimulierten Hirnregion erreicht, wird demnach nicht von der vorgegebenen Spannung, sondern der innerhalb des *DBS*-Systems vorherrschenden Impedanz vorgegeben (Ramirez de Noriega et al., 2015). Um Störeinflüsse auf stimulationsassoziierte Therapieeffekte und das klinische Outcome zu minimieren, die sich aus variierenden Impedanzen und damit einhergehenden variablen Stromflüssen innerhalb des *DBS*-Systems ergeben, wird der *CC*-Stimulationsmodus bevorzugt angewendet.

*CC*-Impulsgeber generieren einen konstanten Stromfluss (*current*) zwischen den aktiven Elektrodenkontakten, wobei die elektrische Spannung automatisch an die

vorgegebene Stromstärke angepasst wird. Die elektrische Ladungsmenge innerhalb des Gewebes ist dementsprechend weitestgehend unabhängig von variierenden Impedanzen (Ramirez de Noriega et al., 2015).

## 2.6 Anamnestische Scores

Im Folgenden sind die bei V0, V1 und V2 erhobenen anamnestischen Scores, aufgeführt. **Tabelle 1** stellt dar, zu welchem Messzeitpunkt die einzelnen anamnestischen Assessments durchgeführt wurden. Aus **Tabelle 1** gehen auch die klinischen Scores hervor, die in Kapitel 2.7 erläutert werden.

**Tabelle 1: Klinische und anamnestische Scores**

FOG-AC: Freezing of Gait Assessment Course, CAPSIT-PD: Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease, MDS-UPDRS: Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MMSE: Mini Mental State Examination, BDI-II: Beck's Depression Inventory II, NFOG-Q: New Freezing of Gait Questionnaire, PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire

		V0	V1	V1a	V1b	V2
		<i>MedOn</i>	<i>MedOn</i>	<i>MedOff</i>	<i>MedOn</i>	<i>MedOn</i>
<b>Klinische Scores</b>	FOG-AC	X		X	X	X
	CAPSIT-PD			X	X	X
	Push and Release Test			X	X	X
	MDS-UPDRS III			X	X	X
	MDS-UPDRS III PIGD-Subscore			X	X	X
<b>Anamnestische Scores</b>	MMSE	X				
	BDI-II	X				X
	NFOG-Q		X			X
	PDQ-39		X			X
	MDS-UPDRS I		X			X
	MDS-UPDRS II		X			X
	MDS-UPDRS IV		X			X

### **2.6.1 Mini Mental State Examination (MMSE)**

Das auch als Mini-Mental-Status-Test (MMST) bekannte Testverfahren wird orientierend zur Abschätzung kognitiver Leistungsfähigkeit herangezogen und gilt als der am häufigsten eingesetzte neuropsychologische Test zum Demenz-Screening (Folstein et al., 1975). Anwendung findet er in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung kognitiver Defizite und Gedächtnisstörungen, insbesondere bei dementiellen Erkrankungen.

In neun Aufgabenkomplexen und insgesamt 30 Einzelaufgaben werden kognitive Funktionen und Gedächtnisleistungen wie zeitliches und räumliches Orientierungsvermögen, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit sowie Sprachvermögen und -verständnis (Benennen von Gegenständen, Ausführen von Handlungen, Schreiben, Zeichnen) untersucht. Hierbei muss der Proband sowohl Fragen beantworten als auch kurze Handlungsanweisungen ausführen.

### **2.6.2 Beck's Depression Inventory II (BDI-II)**

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) wird als psychologisches Testverfahren zur Selbstbeurteilung der Schwere einer Depression angewendet (Beck et al., 1961). Die Ursprungsversion von 1961 wurde in Anpassung an die DSM-IV-Kriterien für *major depression* als revidierte Version (BDI-II) im Jahr 1996 veröffentlicht (Beck et al., 1996).

Der Fragebogen besteht aus 21 Aussagengruppen mit je vier abgestuften Antwortmöglichkeiten (0 = nicht vorhanden, 1 = leichte Ausprägung, 2 = mäßige Ausprägung, 3 = starke Ausprägung), von denen vom Probanden diejenige angekreuzt werden soll, die am zutreffendsten die Gefühlslage der vergangenen zwei Wochen beschreibt. Die Aussagengruppen zielen auf die Leitsymptome depressiver Episoden (gedrückte Stimmung, Interessensverlust und/oder Freudlosigkeit, Antriebshemmung mit gesteigerter Ermüdbarkeit) ab und erfassen darüber hinaus folgende psychopathologische Qualitäten:

- Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühl
- Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Selbstvorwürfe, Gefühl der Wertlosigkeit

- Unruhe, Reizbarkeit
- Selbstanklage, Suizidalität
- Konzentrationsschwierigkeiten, verminderte Entscheidungsfähigkeit
- Schlafstörungen, Störungen des Appetits

### **2.6.3 New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG-Q)**

Der NFOG-Q ist ein validiertes Messinstrument für *FoG* und ein bei Parkinson-Erkrankten häufig angewendeter Fragebogen, der das subjektive Empfinden in Bezug auf Gangstörungen erfasst. Im Vergleich zum Freezing of Gait Questionnaire (FOG-Q) aus dem Jahr 2000 differenziert er zwischen *Freezern* und *Non-Freezern* und fragt bei Vorliegen von Gangblockaden deren Eigenschaften und Ausprägung ab. Bestehend aus neun Fragen (0-28 Punkte) gilt er als überarbeitete Version des FOG-Q.

Der gesamte NFOG-Q Fragebogen wird nur ausgefüllt, sofern Teil I (Frage 1) positiv beantwortet wird und der Patient das Auftreten von Gangblockaden beschreibt. Teil II (Fragen 2 bis 6) erfasst den Schweregrad von *FoG* anhand der Dauer und Häufigkeit seiner häufigsten Erscheinungsform während des Gehens, bei Ganginitiation und während Drehbewegungen. Mit Teil III (Fragen 7 bis 9) werden die Auswirkungen von *FoG* auf das alltägliche Leben bewertet (Giladi et al., 2000, Nieuwboer et al., 2009).

### **2.6.4 Parkinson´s Disease Questionnaire (PDQ-39)**

Der PDQ-39 bildet in Form eines Selbstbefragungsbogens verschiedene Ebenen der gesundheitsbezogenen und alltagsrelevanten Lebensqualität von Parkinson-Erkrankten ab. Insgesamt 39 Items, die in acht Kategorien zusammengefasst sind, thematisieren folgende mit Lebensqualität und Wohlbefinden assoziierte Aspekte: Mobilität (10 Items), Alltagsaktivitäten (6 Items), emotionales Wohlbefinden (6 Items), Stigma (4 Items), soziale Unterstützung (3 Items), Kognition (4 Items), Kommunikation (3 Items) und körperliches Unbehagen (3 Items) (Jenkinson et al., 1997, Peto et al., 1995).

### 2.6.5 Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) I, II und IV

Die durch die *Movement Disorder Society* (MDS) veröffentlichte überarbeitete Version der ursprünglichen Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) findet breite Anwendung im klinischen Alltag und in der Forschung. Neben der Einschätzung sowohl nicht-motorischer als auch motorischer Symptome wird er insbesondere zur Beurteilung des Krankheitsprogresses herangezogen. Er setzt sich aus insgesamt vier Teilen zusammen (Goetz et al., 2007):

- Teil I: Erfahrung des täglichen Lebens - Nicht-motorische Aspekte  
Teil I dient der Bewertung des Einflusses nicht-motorischer Symptome auf Erfahrungen im täglichen Leben (13 Fragen) und besteht aus zwei Teilen (Teil IA und Teil IB).
- Teil II: Erfahrungen des täglichen Lebens - Motorische Aspekte  
Teil II bezieht sich auf den Einfluss motorischer Symptome auf das alltägliche Leben und ist ebenfalls als Selbstbefragungsbogen (13 Fragen) konzipiert.
- Teil III: Motorische Untersuchung  
Teil III setzt sich aus einer klinisch-neurologischen Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf motorischen Fähigkeiten zusammen und wird in Kapitel 2.7.4 näher erläutert.
- Teil IV: Motorische Komplikationen  
In Teil IV werden motorische Fluktuationen und Komplikationen wie Dyskinesien und *Off*-Stadium-Dystonien (sechs Fragen) abgefragt.

### 2.7 Klinische Scores

Im Folgenden sind die bei V0, V1a, V1b und V2 erhobenen klinischen Scores, aufgeführt. **Tabelle 1** stellt neben den anamnestischen die einzelnen klinischen Assessments zu den unterschiedlichen Messzeitpunkt dar.

Hinsichtlich motorischer Symptome (MDS-UPDRS III) und *FoG* (FOG-AC) wurden bei jeder Erhebung Videoaufzeichnungen angefertigt, die einerseits der objektiven Einschätzung der Symptomausprägung dienen und andererseits zusätzlich zum Video-basierten Rating durch den Versuchsleiter herangezogen

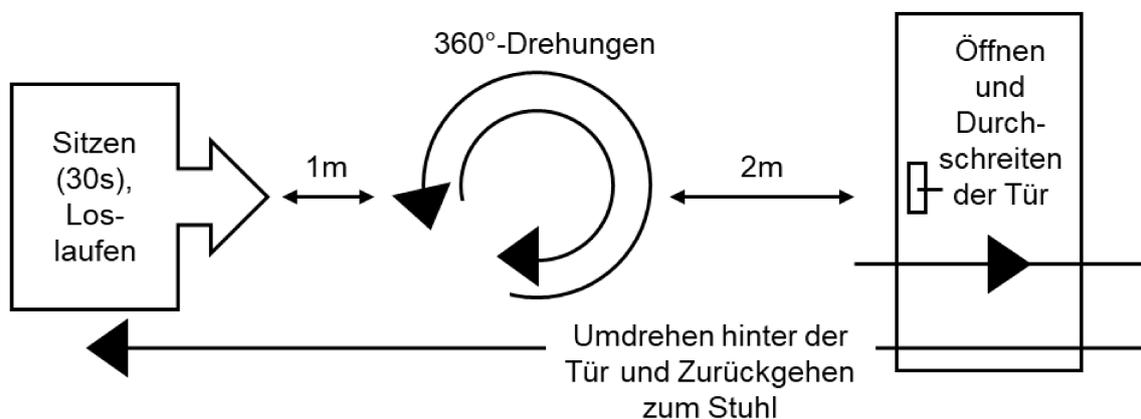
wurden. Über die Dokumentation sowie die Archivierung der Videoaufnahmen für zehn Jahre wurden die Studienteilnehmer bei Studieneinschluss schriftlich aufgeklärt.

### 2.7.1 Freezing of Gait Assessment Course (FOG-AC)

Der FOG-AC wird in der diagnostischen Beurteilung von Parkinson-Patienten als etabliertes Rating-Instrument zur Einschätzung des Schweregrads von Gangstörungen, insbesondere von Festination und *FoG* eingesetzt. Der Versuchsaufbau sieht folgende vier Versuchsanweisungen vor, die der Patient befolgen soll (Ziegler et al., 2010):

1. Sitzen auf einem Stuhl mit Armlehnen (für 30 s)
2. Aufstehen vom Stuhl und Loslaufen zu einem einen Meter entfernten, auf dem Boden markierten, 40 x 40 cm großen Quadrat
3. 360°-Drehung in Richtung des Uhrzeigersinns und anschließend entgegen dem Uhrzeigersinn innerhalb der Bodenmarkierung
4. Weiterlaufen zu einer zwei Meter entfernten Tür, Öffnen der Tür, Durchschreiten der Tür, Umdrehen hinter der Tür und Zurückgehen durch die Tür zum Stuhl

Der Versuchsaufbau ist schematisch in **Abbildung 5** dargestellt.



**Abbildung 5: Versuchsaufbau FOG-AC**

modifiziert nach Ziegler et al. (Ziegler et al., 2010)

Der Versuch wird insgesamt dreimal durchgeführt. Zunächst durchläuft der Proband den Versuchsaufbau ohne weitere Anweisung (*walking*), anschließend unter Ausführung einer weiteren motorischen Aufgabe (*carrying*) und abschließend unter Ausführung einer zusätzlichen kognitiven Aufgabe (*carrying and calculation*). Als motorische Aufgabe wird der Proband angewiesen, ein Tablett mit einem wassergefüllten Becher zu tragen. Als kognitive Aufgabe dient eine Rechenaufgabe, bei dem laut von 100 mehrere Male eine variierende, einstellige Zahl subtrahiert werden soll.

Für die Auswertung wird eine mehrstufige Intervallskala herangezogen, bei der für vier Abschnitte des Versuchsaufbaus Punkte vergeben (0-36 Punkte) werden:

1. Loslaufen (Ganginitiation)
2. 360°-Drehung in Richtung des Uhrzeigersinns innerhalb der Bodenmarkierung
3. 360°-Drehung entgegen dem Uhrzeigersinn innerhalb der Bodenmarkierung
4. Durchschreiten der Tür

### **2.7.2 Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD)**

Um die von Festination und *Freezing* geprägten Gangstörungen näher zu spezifizieren, wurde die CAPSIT-PD Gangtestung durchgeführt. Bei dieser geht der Proband so schnell wie möglich sieben Meter geradeaus und nach einer Drehung am Ende der Strecke wieder zurück zum Ausgangspunkt. Die für die Strecke benötigte Zeit, die Anzahl der Schritte sowie die Anzahl an *Freezing*-Episoden werden aufgezeichnet (Defer et al., 1999).

Die Gangtestung konnte von einem Probanden (PD05) aufgrund ausgeprägter Gangstörung und *FoG* mit Sturzneigung nur für eine Kondition (STNmono) durchgeführt werden. Somit wurden die Parameter des CAPSIT-PD (Zeit, Schrittzahl, Anzahl an *FoG*-Episoden) von PD05 nicht bei der statistischen Auswertung berücksichtigt ( $n = 9$ ).

Während der CAPSIT-PD Gangtestung wurden zur Aufzeichnung und Messung kinematischer Gangparameter drei Gangsensoren verwendet, deren Funktionsweise in Kapitel 2.8 erläutert wird.

### **2.7.3 Push and Release Test**

Der Push and Release Test stellt ein einfaches klinisches Testverfahren dar, das der Bewertung von Gleichgewichtskontrolle und posturaler Stabilität dient. Als Retropulsionstest gibt er Aufschluss über die Fähigkeit, das Gleichgewicht bei unwillkürlichen Bewegungsreaktionen aus dem ruhigen Stand heraus, wiederherzustellen.

Während der Proband in aufrechter und für ihn bequemer Position mit offenen Augen vor dem Untersucher steht, stützt dieser ihn mit seinen Händen an den Schulterblättern. Er wird aufgefordert, sich mit seinem Körpergewicht gegen die Handflächen des Untersuchers zu drücken, ohne dass seine Füße den Bodenkontakt verlieren und ohne sich passiv gegen den Untersucher zu lehnen. Wurde eine stabile Standposition eingenommen, nimmt der Untersucher plötzlich und ohne Vorwarnung seine Hände vom Rücken des Probanden und beobachtet dessen Reaktion, das Gleichgewicht wiederzuerlangen (Jacobs et al., 2006).

### **2.7.4 Movement Disorder Society – Unified Parkinson´s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) III**

Teil I, II und IV des MDS-UPDRS wurden bereits in Kapitel 2.6.5 beschrieben. In Teil III des MDS-UPDRS werden motorische Symptome untersucht und bewertet. Er beinhaltet Instruktionen für den Untersucher, die dem Patienten entweder vorgelesen oder direkt demonstriert werden. Zu den untersuchten motorischen Symptomen zählen Sprache, Gesichtsausdruck, Fingertippen, Handbewegungen, Pro- und Supinationsbewegungen der Hände, Vorfußtippen und Beweglichkeit der Beine. Darüber hinaus werden Bewegungsabläufe wie Aufstehen, Gehen und Blockaden beim Gehen ebenso wie die Körperhaltung und die globale Spontanität der Bewegungen analysiert.

Abgeschlossen wird Teil III mit der Einschätzung, ob Dyskinesien die Untersuchung beeinflusst haben und der Festlegung des Hoehn und Yahr Stadiums.

Die 1967 publizierte Hoehn und Yahr-Skala (Hoehn und Yahr, 1967) gilt auch heute noch als gängige Schweregradeinstufung bei IPS. In fünf Stufen wird der Grad der Behinderung angegeben, wobei als wesentlicher Faktor zur Bewertung des Behinderungsgrades die Haltungsinstabilität herangezogen (Oertel et al., 2012).

#### **2.7.5 MDS-UPDRS III Postural Instability and Gait Disability Subscore (PIGD-Subscore)**

Der MDS-UPDRS III PIGD-Subscore setzt sich aus drei Items des MDS-UPDRS III (Item 10: Gehen/Gangbild, Item 11: Blockaden beim Gehen und Item 12: Posturale Instabilität) zusammen und wird zur Einschätzung der Ausprägung von posturaler Instabilität und damit assoziierter Gangstörungen herangezogen.

#### **2.7.6 Clinical Global Impression Scale (CGI-Scale)**

Die CGI-Skala findet zur Bewertung des klinischen Gesamteindrucks Anwendung, wobei die Schwere der Erkrankung, der Grad der Belastung und Beeinträchtigung sowie Auswirkungen der Erkrankung auf funktionelle Kapazitäten in die Bewertung einfließen. Zur Einschätzung des allgemeinen Befindens dienen zwei Subskalen (Busner und Targum, 2007):

- Skala der Symptomschwere (Clinical Global Impression of Severity, CGI-S)
- Skala der Symptomverbesserungen (Clinical Global Impression of Improvement, CGI-I)

Im Rahmen der Follow-up Untersuchung wurde letztere Skala (CGI-I) angewendet, die sich auf den aktuellen klinischen Allgemeinzustand des Studienteilnehmers im Vergleich zum Zeitraum vor Studieneinschluss bezieht. Somit dient die CGI-I-Skala der Einschätzung des Allgemeinbefindens innerhalb des Zeitraums, in dem die bestwirksame Stimulation (StimBest) eingestellt war.

## 2.8 Ganganalyse: Gangkinematik und -parameter

Zur Aufzeichnung kinematischer Daten während der CAPSIT-PD Gangtestung wurde die Opal Sensortechnik von APDM Wearable Technologies (Portland, OR, USA) verwendet. Hierzu wurde jeweils ein Gangsensor ventral im Bereich des linken und rechten oberen Sprunggelenks (OSG) etwas oberhalb der Malleolen angebracht und ein weiterer dorsal auf Höhe des fünften Segments im lumbalen Wirbelsäulenabschnitt (L5).

Die mit den drei Gangsensoren verbundene Mobility Lab Software führte neben der Aufzeichnung die Analyse und Speicherung akzelerometrischer, gyroskopischer und magnetometrischer Daten aus. Diese wurden mittels der angebrachten Sensoren, die jeweils mit einem integrierten triaxialen Akzelerometer, Gyroskop und Magnetometer ausgestattet sind, über eine Messung der verschiedenen Bewegungsabfolgen in drei Ebenen, abgebildet durch eine X-, Y- und Z-Achse, erfasst. Hierbei bildet die X-Achse, die in Blickrichtung des Probanden nach unten gerichtet ist, eine kranio-kaudale Achse, die Y-Achse mit Ausrichtung nach rechts in Blickrichtung eine medio-laterale Achse und die Z-Achse, ausgerichtet nach vorne in Blickrichtung, eine ventro-dorsale Achse. Neben der Linearbeschleunigung der unteren Extremitäten und des lumbalen Wirbelsäulenabschnitts (Akzelerometrie) wird die Winkelgeschwindigkeit (Gyroskopie) sowie die Veränderung des Körpers im Raum in Bezug zum Erdmagnetfeld (Magnetometrie) während der verschiedenen Bewegungsabfolgen des Gehens jeweils in Bezug auf die beschriebenen drei Achsen gemessen. Das Software-Modul *The Instrumented Long Walk (iWalk) Test* der Mobility Lab Software berechnet daraus automatisch verschiedene Gangparameter, die relativ zur Körpergröße des Probanden angegeben und zu normativen Gangparametern in Relation gesetzt werden.

Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse bezüglich der Effekte von STN- und SNr-Stimulation auf Gangparameter, die in Kapitel 1.3.3.2.1 und 1.3.3.3 erläutert sind, beschränkt sich die Ganganalyse auf die in **Tabelle 2** und **Tabelle 3** aufgeführten Parameter.

**Tabelle 2: Räumliche und zeitliche Gangparameter**

modifiziert nach Mobility Lab User Guide (APDM Wearable Technologies, 2020)

<b>Räumliche Gangparameter</b>		
<b><i>Stride Length</i></b>	Schrittlänge: Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Punkten des Bodenkontakts desselben Fußes, gemittelt über die linke und rechte Körperseite	% der Körpergröße
<b><i>Stride Velocity</i></b>	Schrittgeschwindigkeit, gemittelt über die linke und rechte Körperseite	% der Körpergröße/ Sekunde
<b>Zeitliche Gangparameter</b>		
<b><i>Cadence</i></b>	Schrittfrequenz: Anzahl der Schritte pro Minute	Schritte/Minute
<b><i>Gait Cycle Time (GCT)</i></b>	Dauer eines vollständigen Gangzyklus Gangzyklus: Zeit zwischen erstem Bodenkontakt (Fersenauftritt) des rechten/linken Fußes bis zum nächsten Bodenkontakt des rechten/linken Fußes	Sekunden
<b><i>Swing</i></b>	Durchschnittlicher prozentualer Anteil des Gangzyklus, bei dem jeder Fuß vom Boden abgehoben ist und keinen Bodenkontakt hat	% von <i>GCT</i>
<b><i>Swing Time (SWT)</i></b>	Schwungzeit (siehe <b>Formel 7</b> )	Sekunden
<b><i>Swing Time Asymmetry (STA)</i></b>	Asymmetrie der Schwungzeit	

**Tabelle 3: Parameter der Winkelverschiebung**

modifiziert nach Mobility Lab User Guide (APDM Wearable Technologies, 2020)

<b>Range of Motion (RoM)</b>	Bewegungsausmaß: Differenz der Anfangs- und Endposition der Winkelstellung eines Gelenks, gemittelt über die linke und rechte Körperseite	Grad (°)
<b>RoM Shank</b>	Bewegungsausmaß des oberen Sprunggelenks, gemittelt über die linke und rechte Körperseite	Grad (°)
<b>RoM Knee</b>	Bewegungsausmaß des Kniegelenks, gemittelt über die linke und rechte Körperseite	Grad (°)

Da die Mobility Lab Software die *STA*-Berechnung nicht automatisch durchführte, wurde diese anhand der *Swing Time* (*SWT*) und mit **Formel 7** berechnet (Cebi et al., 2020):

$$\text{Swing Time (SWT)} = \frac{\text{Swing} \cdot \text{Gait Cycle Time}}{100}$$
$$\text{Swing Time Asymmetry (STA)} = 100 \cdot \frac{|SWT_{\text{left}} - SWT_{\text{right}}|}{\max([SWT_{\text{left}}, SWT_{\text{right}}])}$$

**Formel 7: Swing Time (SWT) und Swing Time Asymmetry (STA) (Cebi et al., 2020)**

Die Parameter konnten bei zwei Studienteilnehmern (PD05 und PD11) nicht durch die Mobility Lab Software erhoben werden. Bei PD05 war dies aufgrund ausgeprägter Gangstörung und *FoG* mit Sturzneigung in zwei Konditionen (StimOff, STN+SNr 71 Hz) nicht möglich und der Datensatz somit unvollständig. Infolge technischer Defekte der Mobility Lab Software fiel die Berechnung der Gangparameter bei PD11 in allen Konditionen fehlerhaft aus, sodass kein Datensatz generiert werden konnte. Somit wurden die Gang-bezogenen Daten von PD05 und PD11 nicht bei der Auswertung kinematischer Parameter berücksichtigt ( $n = 8$ ).

## 2.9 Primäre und sekundäre Endpunkte (Outcome-Parameter)

Die beschriebenen anamnestischen und klinischen Scores wurden stellvertretend als Messparameter für die in Kapitel 1.5 beschriebenen Endpunkte (Outcome-Parameter) erhoben. Diese sind im Folgenden mit den entsprechenden anamnestischen und klinischen Messparametern in Klammern aufgeführt: Als primäre Outcome-Parameter wurden *FoG* und Gangperformance (FOG-AC Score) definiert. Als sekundäre Outcome-Parameter wurden mit *FoG* assoziierte Störungen des motorischen Ablaufs beim Gehen (CAPSIT-PD mit Gangparametern), posturale Instabilität (Push and Release Test, MDS-UPDRS III PIGD-Subscore), beeinträchtigende motorische Symptome (MDS-UPDRS III), Parkinson-assoziierte neuropsychiatrische Symptome (BDI-II), subjektives Empfinden in Bezug auf Gangstörungen, Lebensqualität und Wohlbefinden (PDQ-39) sowie motorische und nicht-motorische Einschränkungen im alltäglichen Leben (MDS-UPDRS I, II und IV) bestimmt.

## 2.10 Statistische Analyse

Zur Erfassung der Patientendaten in pseudonymisierter Form wurde Microsoft Excel verwendet. Die Berechnung der deskriptiven Statistik und der statistischen Tests erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics Version 26 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland).

Für alle statistischen Testverfahren wurde das Signifikanzniveau  $\alpha$  auf 5% festgelegt, sodass ein  $p$ -Wert von  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant gilt. Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnoff-Test angewendet, wobei bei  $p$ -Werten von  $< 0,05$  nicht von einer Normalverteilung auszugehen ist. Als Effektstärkemaße wurden je nach Testverfahren der Korrelationskoeffizient  $r$  (Field, 2018), Cohens  $d$  (Dunlap et al., 1996) und Eta-Quadrat ( $\eta^2$ ) berechnet, wobei  $\eta^2$  direkt von SPSS® ausgegeben wurde.

Zur Hypothesenprüfung (siehe Kapitel 1.5) wurden die bei den "*Immediate Testings*" erhobenen Daten unter den fünf getesteten Stimulationseinstellungen (Konditionen 1 bis 5) verglichen (siehe Kapitel 3.4). Bei Auswertung von FOG-AC, CAPSIT-PD und der dabei erhobenen Gangparameter sowie von Push and Release Test wurden Friedman-Tests angewendet. Zur Auswertung des MDS-

UPDRS III Score und des MDS-UPDRS III PIGD-Subscore wurden jeweils einfaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung (*one-way repeated measures analysis of variance, ANOVA*) durchgeführt.

Der Friedman-Test ist ein nichtparametrisches Testverfahren und untersucht, ob die Mittelwerte von mehr als zwei abhängigen Stichproben (Gruppen) voneinander abweichen (Schwarz, 2022b). Die Messwerte werden zunächst nach Rängen geordnet bzw. Rangwerte gebildet und anschließend zu Rangsummen addiert. Ein signifikantes Ergebnis gibt an, dass ein Rangsummenunterschied zwischen den Gruppen besteht, jedoch nicht zwischen welchen.

Eine Varianzanalyse wird als parametrisches Testverfahren angewendet und untersucht die Varianz - den Einfluss unabhängiger Variablen (Einflussvariablen, Faktoren) mit verschiedenen Stufen (Faktorstufen, Gruppen) auf abhängige Variablen (Zielvariablen) (Bewick et al., 2004). Eine einfaktorielle ANOVA wird durchgeführt, wenn lediglich eine unabhängige Variable betrachtet wird. Das Testverfahren untersucht, ob die Mittelwerte von mehr als zwei abhängigen Gruppen voneinander abweichen, indem die Varianz zwischen den Gruppen mit der Varianz innerhalb der Gruppen verglichen wird (Bewick et al., 2004, Schwarz, 2022a). Sofern sich Messwerte innerhalb einer Stichprobe und innerhalb einer anderen gegenseitig beeinflussen, liegen abhängige Stichproben vor. Dies ist bei Messwiederholungen der Fall, wenn Messwerte derselben Probanden zu unterschiedlichen Messzeitpunkten erhoben werden oder verschiedene Therapiemethoden auf dieselben Probanden angewendet werden (Schwarz, 2022a). Indem getestet wird, ob die Varianz zwischen den Gruppen größer ist als innerhalb der Gruppen, können signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Statistisch signifikante Ergebnisse beider Testverfahren weisen auf signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen hin, lassen jedoch keine Rückschlüsse darauf zu, zwischen welchen diese bestehen. Um die sich signifikant unterscheidenden Gruppen zu identifizieren, wurden an die statistischen Testverfahren post-hoc-Tests angeschlossen.

Im Rahmen der post-hoc-Testungen wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet, bei welcher mehrere  $t$ -Tests durchgeführt werden. Multiples Testen ist jedoch fehleranfällig, da mit der Anzahl an berechneten Tests die Fehlerwahrscheinlichkeit erster Art ( $\alpha$ -Fehler-Wahrscheinlichkeit) zunimmt. Ein  $\alpha$ -Fehler liegt vor, wenn die Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt wird. Um der Kumulation des  $\alpha$ -Fehlers ( $\alpha$ -Fehler-Kumulierung) entgegenzuwirken, wird das Signifikanzniveau  $\alpha$  nach Bonferroni korrigiert, indem  $\alpha$  durch die Anzahl der durchgeführten Tests dividiert wird (Bewick et al., 2004, Schwarz, 2022a).

Zur Überprüfung der Hypothesen (siehe Kapitel 1.5) wurden weiterhin die Daten der Assessments von V0, V1b und V2 verglichen (siehe Kapitel 3.5). Bei normalverteilten Daten wurde der  $t$ -Test für abhängige Stichproben und bei nicht normalverteilten Daten der Friedman-Test, der Vorzeichentest oder der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet.

Der  $t$ -Test wird zum Vergleich von Mittelwerten herangezogen und untersucht, ob die Differenz zweier Mittelwerte zufällig entstanden ist oder ob dieser ein nicht-zufälliger Zusammenhang zugrunde liegt. Wird die Bewertung der Mittelwertdifferenz anhand einer Messreihe an denselben Probanden durchgeführt, handelt es sich um eine abhängige bzw. gepaarte Stichprobe. In diesem Fall wird der  $t$ -Test für abhängige Stichproben eingesetzt (Schwarz, 2022c).

Der Vorzeichentest untersucht, ob die zentralen Tendenzen von zwei abhängigen Stichproben voneinander abweichen (Schwarz, 2022d). Anders als beim  $t$ -Test, der mindestens eine Intervallskalierung der abhängigen Variable voraussetzt, ist der Vorzeichentest auch anwendbar, wenn die abhängige Variable ordinalskaliert ist. Die Ordinalskala gehört zu den qualitativen Skalenniveaus, bei denen eine Einteilung der Variablen in zwei oder mehrere Kategorien (kategoriale Merkmale) möglich ist. Der Vorzeichentest vergleicht die Häufigkeiten kategorialer Merkmale und klassifiziert deren Differenzen als positiv oder negativ (Schwarz, 2022d). Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergänzt den Vorzeichentest dahingehend, dass er neben der Richtung, d.h. der Vorzeichen der Differenzen ebenfalls die Größe der Differenzen zwischen beiden Merkmalen einbezieht (Schwarz, 2022d, 2022e).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienteilnehmer

Es wurden neun Probanden und eine Probandin mit einem durchschnittlichen Alter von 69,4 Jahren ( $\pm 6,6$  Jahre) bei Studieneinschluss untersucht. Im Mittel wurde die Erstdiagnose IPS im Alter von 49,7 Jahren ( $\pm 9,9$  Jahre) gestellt, sodass die mittlere Erkrankungsdauer (Zeit von Erstdiagnose bis Studieneinschluss) bei 20,2 Jahren ( $\pm 6,7$  Jahre) lag. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Elektrodenimplantation betrug 63,0 Jahre ( $\pm 7,4$  Jahre) und die mittlere Dauer der Therapie mit *DSB* (Zeit von Elektrodenimplantation bis Anpassung der Stimulationsparameter im Rahmen der Studienmessungen) 6,8 Jahre ( $\pm 3,1$  Jahre). Unter Anwendung der Berechnungsschemata nach Tomlinson und Kollegen (Tomlinson et al., 2010) wurde eine mittlere kumulative Levodopa-Äquivalenzdosis (LED) von 904,65 mg ( $\pm 653,25$  mg) errechnet.

Der mediane MMSE-Score betrug bei den Voruntersuchungen (V0) 28 Punkte [23-30 Punkte]. Im *MedOff/StimOff* lag im Mittel ein Hoehn und Yahr Stadium von 4 ( $\pm 0,8$ ) vor und ein MDS-UPDRS III Score von durchschnittlich 63,2 Punkten ( $\pm 12,52$  Punkte). Unter STN-Stimulation (*MedOff/STNmono*) betrug der MDS-UPDRS III Score 42,1 Punkte ( $\pm 12,1$  Punkte).

Eine Übersicht zu den Charakteristika der Studienteilnehmer ist **Tabelle 4** und **Tabelle 5** zu entnehmen.

**Tabelle 4: Studienteilnehmer (1)**

THS: Tiefe Hirnstimulation, LED: Levodopa-Äquivalenzdosis

<b>ID</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Erkrankungsdauer (Jahre)</b>	<b>Dauer THS (Jahre)</b>	<b>LED (mg)</b>
PD01	m	74	20	11	475,00
PD03	m	72	21	6	864,50
PD04	m	61	25	11	685,25
PD05	m	78	8	3	890,00
PD06	m	65	28	4	2467,50
PD07	m	64	13	10	1064,25
PD08	w	76	29	7	100,00
PD09	m	64	14	4	825,00
PD10	m	63	22	4	1325,00
PD11	m	77	22	8	350,00

**Tabelle 5: Studienteilnehmer (2)**

MMSE: Mini Mental State Examination, MDS-UPDRS: Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale

<b>ID</b>	<b>MMSE</b>	<i>MedOff/StimOff</i>		<i>MedOff/STNmono</i>
		<b>Hoehn &amp; Yahr-Stadium</b>	<b>MDS-UPDRS III</b>	<b>MDS-UPDRS III</b>
PD01	23	3	49	29
PD03	26	4	52	34
PD04	27	4	74	63
PD05	27	4	59	42
PD06	29	3	54	36
PD07	30	3	55	42
PD08	30	5	84	44
PD09	29	5	82	56
PD10	30	4	63	24
PD11	25	5	60	51

### 3.2 Stimulationsparameter der Studienteilnehmer

In Kapitel 2.4 ist die Testung und Festlegung der optimalen Stimulationsparameter sowie die Berechnung der Stimulationsamplituden der SNr-Kontakte näher erläutert. Die Stimulationsparameter für die STN-Kontakte sind in **Tabelle 6** und **Tabelle 7** aufgeführt, die für die SNr-Kontakte sind **Tabelle 8** und **Tabelle 9** zu entnehmen.

**Tabelle 6: Stimulationsparameter STN-Kontakte links**

Elektrodenkontakte 1-2-3-4: linkshemisphärisch, Elektrodenkontakte 9-10-11-12: rechtshemisphärisch, C+: Generatorgehäuse bzw. Elektrodengehäuse des Impulsgebers, -: Elektrodenkontakt als negative Elektrode (Kathode), +: Generatorgehäuse als positive Elektrode (Anode)

ID	STN-Kontakte links	Amplitude (mA)	Impulsbreite (µs)	Frequenz (Hz)
PD01	4- C+	4,0	60	119
PD03	3- 4- C+	4,3	90	119
PD04	3- 4+	7,1	60	119
PD05	3- C+	4,0	60	119
PD06	3- 4+	4,0	60	119
PD07	3- C+	2,8	60	119
PD08	4- C+	5,2	60	119
PD09	4- C+	4,0	60	119
PD10	4- C+	1,5	60	119
PD11	3- C+	4,2	60	119

**Tabelle 7: Stimulationsparameter STN-Kontakte rechts**

Elektrodenkontakte 1-2-3-4: linkshemisphärisch, Elektrodenkontakte 9-10-11-12: rechtshemisphärisch, C+: Generatorgehäuse bzw. Elektrodengehäuse des Impulsgebers, -: Elektrodenkontakt als negative Elektrode (Kathode), +: Generatorgehäuse als positive Elektrode (Anode)

<b>ID</b>	<b>STN-Kontakte rechts</b>	<b>Amplitude (mA)</b>	<b>Impulsbreite (µs)</b>	<b>Frequenz (Hz)</b>
<b>PD01</b>	12- C+	5,9	60	119
<b>PD03</b>	11- 12- C+	4,8	60	119
<b>PD04</b>	11- 12+	4,0	60	119
<b>PD05</b>	11- C+	3,0	60	119
<b>PD06</b>	11- 12+	2,2	60	119
<b>PD07</b>	11- C+	3,5	60	119
<b>PD08</b>	11- C+	3,4	60	119
<b>PD09</b>	12- C+	5,0	60	119
<b>PD10</b>	12- C+	2,3	60	119
<b>PD11</b>	11- C+	3,6	60	119

**Tabelle 8: Stimulationsparameter SNr-Kontakte links**

Elektrodenkontakte 1-2-3-4: linkshemisphärisch, Elektrodenkontakte 9-10-11-12: rechtshemisphärisch, C+: Generatorgehäuse bzw. Elektrodengehäuse des Impulsgebers, -: Elektrodenkontakt als negative Elektrode (Kathode), +: Generatorgehäuse als positive Elektrode (Anode)

ID	SNr-Kontakte links	Frequenz (Hz)			Impulsbreite (µs)	Impedanz (Ω)	TEED (J)
		119	71	30			
		Amplitude (mA)					
PD01	1- C+	2,10	2,70	4,20	60	652,00	20,53
PD03	1- C+	2,00	2,60	4,00	60	633,00	18,08
PD04	1- C+	3,00	3,90	6,00	60	856,00	55,01
PD05	1- C+	2,00	2,60	4,00	60	641,00	18,31
PD06	1- 2+	1,70	2,20	3,40	60	939,00	19,38
PD07	1- C+	1,40	1,80	2,80	60	620,00	8,68
PD08	1- C+	3,00	3,90	6,00	60	887,00	56,99
PD09	1- 2+	2,00	2,60	4,00	60	1350,00	38,56
PD10	1- C+	1,20	1,60	2,40	60	903,00	9,28
PD11	1- C+	1,80	2,30	3,60	60	1007,00	23,3

**Tabelle 9: Stimulationsparameter SNr-Kontakte rechts**

Elektrodenkontakte 1-2-3-4: linkshemisphärisch, Elektrodenkontakte 9-10-11-12: rechtshemisphärisch, C+: Generatorgehäuse bzw. Elektrodengehäuse des Impulsgebers, -: Elektrodenkontakt als negative Elektrode (Kathode), +: Generatorgehäuse als positive Elektrode (Anode)

ID	SNr-Kontakte rechts	Frequenz (Hz)			Impulsbreite (µs)	Impedanz (Ω)	TEED (J)
		119	71	30			
		Amplitude (mA)					
PD01	9- C+	2,10	2,70	4,20	60	633,00	19,93
PD03	9- C+	2,00	2,60	4,00	60	754,00	21,53
PD04	9- C+	1,70	2,20	3,40	60	798,00	16,47
PD05	9- C+	2,00	2,60	4,00	60	961,00	27,45
PD06	9- 10+	1,70	2,20	3,40	60	870,00	17,95
PD07	9- C+	1,40	1,80	2,80	60	670,00	9,38
PD08	9- C+	2,50	3,20	5,00	60	1130,00	50,43
PD09	9- 10+	2,00	2,60	4,00	60	1048,00	29,93
PD10	9- C+	1,20	1,60	2,40	60	735,00	7,56
PD11	9- C+	1,80	2,30	3,60	60	930,00	21,51

### 3.3 Anpassung der Stimulationsparameter bei therapiebedingten unerwünschten Ereignissen

Im Rahmen der Studienmessungen traten bei vier Teilnehmern therapiebedingte unerwünschte Ereignisse auf. Bei drei Probanden (PD01, PD08 und PD10) kam es während V1a unter der berechneten Stimulationsamplitude für den SNr-Kontakt bei STN+SNr 30Hz zu vertikal versetzten Doppelbildern. Bei PD01 wurden daraufhin die Stimulationsamplituden beider SNr-Kontakte von 4,2 mA auf 3,1 mA und bei PD08 die Stimulationsamplitude des linken SNr-Kontakts von 6,0 mA auf 5,3 mA reduziert. Bei PD10 wurde die Stimulationsamplitude des linken SNr-Kontakts von 2,4 mA auf 1,6 mA und die des rechten SNr-Kontakts von 2,4 mA auf 1,2 mA angepasst. Während des Follow-up-Intervalls berichtete

ein Proband (PD09) unter STNmono von einer Zunahme des Tremors der rechten Hand, woraufhin die Stimulationsamplitude des linken STN-Kontakts von 4,0 mA auf 4,2 mA angehoben wurde.

### **3.4 Auswertung der “*Immediate Testings*” (V1a)**

Wie bereits in Kapitel 2.9 erwähnt, wurden primäre und sekundäre Outcome-Parameter definiert. Die statistische Auswertung der “*Immediate Testings*“ (V1a) ist im Folgenden nach primären (Kapitel 3.4.1) und sekundären Outcome-Parameter (Kapitel 3.4.2) gegliedert. Die für die primären und sekundären Endpunkte erhobenen Daten und Scores der bei V1a getesteten Stimulationseinstellungen wurden folgendermaßen miteinander verglichen:

- StimOff mit STNmono, STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz und STN+SNr 30Hz
- STNmono mit STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz und STN+SNr 30Hz
- STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz und STN+SNr 30Hz

Zum Vergleich der Daten von FOG-AC, CAPSIT-PD und Push and Release Test sowie der MDS-UPDRS III Scores, der PIGD-Subscores von MDS-UPRS III und der kinematischen Daten der unterschiedlichen Stimulationseinstellungen von V1a wurden Friedman-Tests bzw. einfaktorielle Varianzanalysen (*one-way ANOVA*) durchgeführt. Sofern mittels Friedman-Test oder *one-way ANOVA* statistisch signifikante Ergebnisse errechnet wurden, wurden anschließend post-hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus durchgeführt. Signifikante Ergebnisse sind in den folgenden tabellarischen Übersichts-darstellungen mit einem Stern (\*) gekennzeichnet. Insofern sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse ergaben, erfolgten keine post-hoc-Analysen. Dementsprechend wurden keine *p*-Werte errechnet und in den entsprechenden Tabellenspalten keine *p*-Werte eingetragen.

### 3.4.1 Primärer Outcome-Parameter

Die Stimulationseinstellung der "*Immediate Testings*", mit der die beste Performance im FOG-AC (niedrigste Punktzahl zwischen 0 und 36) erreicht wurde, wurde als StimBest definiert. Sofern für mehrere Konditionen dieselbe Punktzahl im FOG-AC vergeben wurde, wurde StimBest anhand der geringeren Anzahl an *FoG*-Episoden im CAPSIT-PD bestimmt.

Ein Proband (PD09) erreichte unter STNmono ebenso wie unter STN+SNr 119Hz 17 Punkte im FOG-AC. Unter STNmono war die Anzahl an *FoG*-Episoden im CAPSIT-PD geringer, sodass für PD09 STNmono als StimBest festgelegt wurde. In **Tabelle 10** sind die im FOG-AC erzielten Scores unter StimStandard im *MedOn* (V0) und im *MedOff* (V1a) nach Konditionen geordnet dargestellt. StimBest ist hierbei fett gedruckt hervorgehoben.

Vor dem Hintergrund, dass die Konditionen der "*Immediate Testings*" nacheinander und im *MedOff* getestet wurden, wobei mit zunehmender Untersuchungsdauer die dopaminerge Restdosis abnimmt, ist es möglich, dass die Performance der Probanden im FOG-AC durch einen Reihenfolgeeffekt beeinflusst wurde. In diesem Fall würde der FOG-AC Score, der zu späteren Zeitpunkten von V1a (Konditionen 4 bis 5) erhoben wurde, höher ausfallen als der Score früherer Messzeitpunkte (Konditionen 1 bis 3). Bei Betrachtung der Mittelwerte und Standardabweichungen der FOG-AC Scores von Kondition 1 bis 5 bestätigt sich dieser Trend (FOG-AC Score Kondition 1:  $19,4 \pm 6,0$ , Kondition 2:  $19,1 \pm 7,33$ , Kondition 3:  $23,6 \pm 8,11$ , Kondition 4:  $23,6 \pm 10,23$ , Kondition 5:  $25,9 \pm 9,06$ ), sodass anhand der deskriptiven Statistik ein Levodopa-bedingter Reihenfolgeeffekt nicht auszuschließen ist. Zur Überprüfung wurden die FOG-AC Scores von Kondition 1 bis 5 mittels Friedman-Test verglichen. Hierbei zeigten sich keine statistischen Unterschiede zwischen den Konditionen von V1a ( $\chi^2(4) = 8,54$ ,  $p = 0,074$ ) und ein Reihenfolgeeffekt wurde nicht nachgewiesen.

**Tabelle 10: FOG-AC Scores im *MedOn* (V0) und *MedOff* (V1a) nach Kondition**

StimBest, definiert als Stimulationseinstellung, mit der das beste Outcome (niedrigste Punktzahl zwischen 0 und 36) im FOG-AC erzielt wurde, ist fett gedruckt hervorgehoben

V0 <i>MedOn</i>		V1a <i>MedOff</i>				
ID	Stim Standard	Kondition 1	Kondition 2	Kondition 3	Kondition 4	Kondition 5
PD01	12	12	12	11	<b>9</b>	28
PD03	12	14	19	15	17	<b>11</b>
PD04	14	20	<b>14</b>	31	22	36
PD05	32	<b>32</b>	36	36	36	36
PD06	12	<b>15</b>	16	22	18	21
PD07	24	19	16	28	<b>14</b>	18
PD08	17	22	<b>17</b>	20	36	20
PD09	18	17	18	19	<b>17</b>	36
PD10	15	17	<b>15</b>	21	36	20
PD11	33	<b>26</b>	28	33	31	33

Die Messungen im Rahmen der "*Immediate Testings*" mit den Konditionen 1 bis 5 wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. In **Tabelle 11** ist die Randomisierungsordnung mit den zu Kondition 1 bis 5 zugehörigen Stimulationseinstellungen dargestellt.

### Tabelle 11: Randomisierungsordnung

StimBest, definiert als Stimulationseinstellung, mit der das beste Outcome (niedrigste Punktzahl zwischen 0 und 36) im FOG-AC erzielt wurde, ist fett gedruckt hervorgehoben

ID	Kondition 1	Kondition 2	Kondition 3	Kondition 4	Kondition 5
PD01	STN+SNr 30Hz	STN+SNr 119Hz	STN+SNr 71Hz	<b>STNmono</b>	StimOff
PD03	STN+SNr 30Hz	STN+SNr 119Hz	STNmono	StimOff	<b>STN+SNr 71Hz</b>
PD04	STNmono	<b>STN+SNr 71Hz</b>	STN+SNr 30Hz	STN+SNr 119Hz	StimOff
PD05	<b>STNmono</b>	StimOff	STN+SNr 119Hz	STN+SNr 71Hz	STN+SNr 30Hz
PD06	<b>STN+SNr 30Hz</b>	STN+SNr 71Hz	StimOff	STN+SNr 119Hz	STNmono
PD07	STN+SNr 30Hz	STN+SNr 119Hz	StimOff	<b>STN+SNr 71Hz</b>	STNmono
PD08	STNmono	<b>STN+SNr 119Hz</b>	STN+SNr 71Hz	StimOff	STN+SNr 30Hz
PD09	STN+SNr 119Hz	STN+SNr 71Hz	STN+SNr 30Hz	<b>STNmono</b>	StimOff
PD10	STN+SNr 71Hz	<b>STNmono</b>	STN+SNr 119Hz	StimOff	STN+SNr 30Hz
PD11	<b>STN+SNr 119Hz</b>	STN+SNr 71Hz	STN+SNr 30Hz	STNmono	StimOff

Anhand der Randomisierungsordnung lassen sich die im FOG-AC erzielten Scores nach Stimulationseinstellung geordnet darstellen. Die unter StimStandard im *MedOn* (V0) und unter den fünf untersuchten Stimulationseinstellungen im *MedOff* (V1a) erhobenen Punktwerte sind in **Tabelle 12** aufgeführt.

**Tabelle 12: FOG-AC Scores im *MedOn* (V0) und *MedOff* (V1a) nach Stimulation**

StimBest, definiert als Stimulationseinstellung, mit der das beste Outcome (niedrigste Punktzahl zwischen 0 und 36) im FOG-AC erzielt wurde, ist fett gedruckt hervorgehoben

V0 <i>MedOn</i>		V1a <i>MedOff</i>				
ID	Stim Standard	StimOff	STNmono	STN+SNr 119Hz	STN+SNr 71Hz	STN+SNr 30Hz
PD01	12	28	<b>9</b>	12	11	12
PD03	12	17	15	19	<b>11</b>	14
PD04	14	36	20	22	<b>14</b>	31
PD05	32	36	<b>32</b>	36	36	36
PD06	12	22	21	18	16	<b>15</b>
PD07	24	28	18	16	<b>14</b>	19
PD08	17	36	22	<b>17</b>	20	20
PD09	18	36	<b>17</b>	17	18	19
PD10	15	36	<b>15</b>	21	17	20
PD11	33	33	31	<b>26</b>	28	33

Als StimBest wurde bei vier Studienteilnehmern (PD01, PD05, PD09 und PD10) STNmono und bei sechs Probanden (PD03, PD04, PD06, PD07, PD08 und PD11) die kombinierte STN+SNr-Stimulation festgelegt. **Tabelle 13** stellt die Häufigkeitsverteilung der als StimBest definierten Stimulationseinstellungen dar.

**Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung von StimBest der “Immediate Testings“ (V1a)**

V1a MedOff	n (StimBest)
StimOff	0
STNmono	4
STN+SNr 119Hz	2
STN+SNr 71Hz	3
STN+SNr 30Hz	1

Die FOG-AC Scores der bei V1a getesteten Stimulationseinstellungen sind in **Tabelle 14** dargestellt, wobei die Punktwerte als Median mit den kleinsten und größten Punktwerten [Minimum-Maximum] in Klammern angegeben sind.

**Tabelle 14: FOG-AC Scores der “Immediate Testings“ (V1a)**

*n* = 10, Median [Minimum-Maximum]

	StimOff	STNmono	STN+SNr 119Hz	STN+SNr 71Hz	STN+SNr 30Hz
<b>FOG-AC</b>	34,5 [17-36]	19 [9-32]	18,5 [12-36]	16,5 [11-36]	19,5 [12-36]

Im Friedman-Test zeigten sich statistisch signifikant unterschiedliche FOG-AC Scores zwischen den Stimulationseinstellungen von V1a (StimOff, STNmono, STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz, STN+SNr 30Hz) ( $\chi^2(4) = 18,99, p < 0,001$ ). Der hierbei berechnete *p*-Wert und die Werte für Chi-Quadrat ( $\chi^2$ ) sind in den folgenden tabellarischen Übersichtsdarstellungen (**Tabelle 15** bis **Tabelle 17**) zum besseren Verständnis der statistischen Auswertungen wiederholt aufgeführt. Die Bonferroni-korrigierten post-hoc-Tests wiesen signifikant niedrigere FOG-AC Scores unter STNmono ( $z = 3,32, p = 0,009, r = 0,74$ ) und unter STN+SNr 71 Hz ( $z = 3,818, p = 0,001, r = 0,85$ ) als im StimOff nach. Unter STN+SNr 119Hz fiel der FOG-AC Score nicht signifikant niedriger aus als im StimOff ( $z = 2,76, p = 0,058, r = 0,62$ ). Unter STN+SNr 30Hz unterschieden sich *FoG* und

Gangperformance (FOG-AC) nicht signifikant gegenüber StimOff ( $z = 2,12$ ,  $p = 0,339$ ,  $r = 0,47$ ).

Die  $p$ -Werte der post-hoc-Analysen von StimOff verglichen mit STNmono, STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz und STN+SNr 30Hz sind **Tabelle 15** zu entnehmen.

**Tabelle 15: Vergleich FOG-AC Scores von StimOff mit weiteren Stimulationseinstellungen der “Immediate Testings“ (V1a)**

$n = 10$ , <sup>A</sup>: $p$ -Wert nach Bonferroni-Korrektur, \*: statistisch signifikant

	Friedman-Test		StimOff vs. STNmono	StimOff vs. STN+SNr 119Hz	StimOff vs. STN+SNr 71Hz	StimOff vs. STN+SNr 30Hz
	$\chi^2$	$p$ -Wert	$p$ -Wert <sup>A</sup>	$p$ -Wert <sup>A</sup>	$p$ -Wert <sup>A</sup>	$p$ -Wert <sup>A</sup>
<b>FOG-AC</b>	18,99	0,001*	0,009*	0,058	0,001*	0,339

Die Bonferroni-korrigierten post-hoc-Tests wiesen weder zwischen STNmono und STN+SNr 119Hz ( $z = -0,57$ ,  $p = 1,0$ ,  $r = 0,13$ ) noch zwischen STNmono und STN+SNr 71Hz ( $z = -0,5$ ,  $p = 1,0$ ,  $r = 0,11$ ) und zwischen STNmono und STN+SNr 30Hz ( $z = -1,2$ ,  $p = 1,0$ ,  $r = 0,27$ ) statistisch signifikante Unterschiede von FoG und Gangperformance (FOG-AC) nach. Die Ergebnisse der post-hoc-Analysen sind in **Tabelle 16** aufgeführt.

**Tabelle 16: Vergleich FOG-AC Scores von STNmono mit STN+SNr-Stimulation der “Immediate Testings“ (V1a)**

$n = 10$ , <sup>A</sup>:  $p$ -Wert nach Bonferroni-Korrektur, \*: statistisch signifikant

	Friedman-Test		STNmono vs. STN+SNr 119Hz	STNmono vs. STN+SNr 71Hz	STNmono vs. STN+SNr 30Hz
	$\chi^2$	$p$ -Wert	$p$ -Wert <sup>A</sup>	$p$ -Wert <sup>A</sup>	$p$ -Wert <sup>A</sup>
<b>FOG-AC</b>	18,99	0,001*	1,0	1,0	1,0

In den post-hoc-Testungen unterschieden sich die FOG-AC Scores zwischen den Einstellungen der kombinierten STN+SNr-Stimulation (STN+SNr 119 Hz, STN+SNr 71 Hz, STN+SNr 30 Hz) nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der post-hoc-Analysen sind in **Tabelle 17** dargestellt.

**Tabelle 17: Vergleich FOG-AC Scores von STN+SNr-Stimulation der “Immediate Testings“ (V1a)**

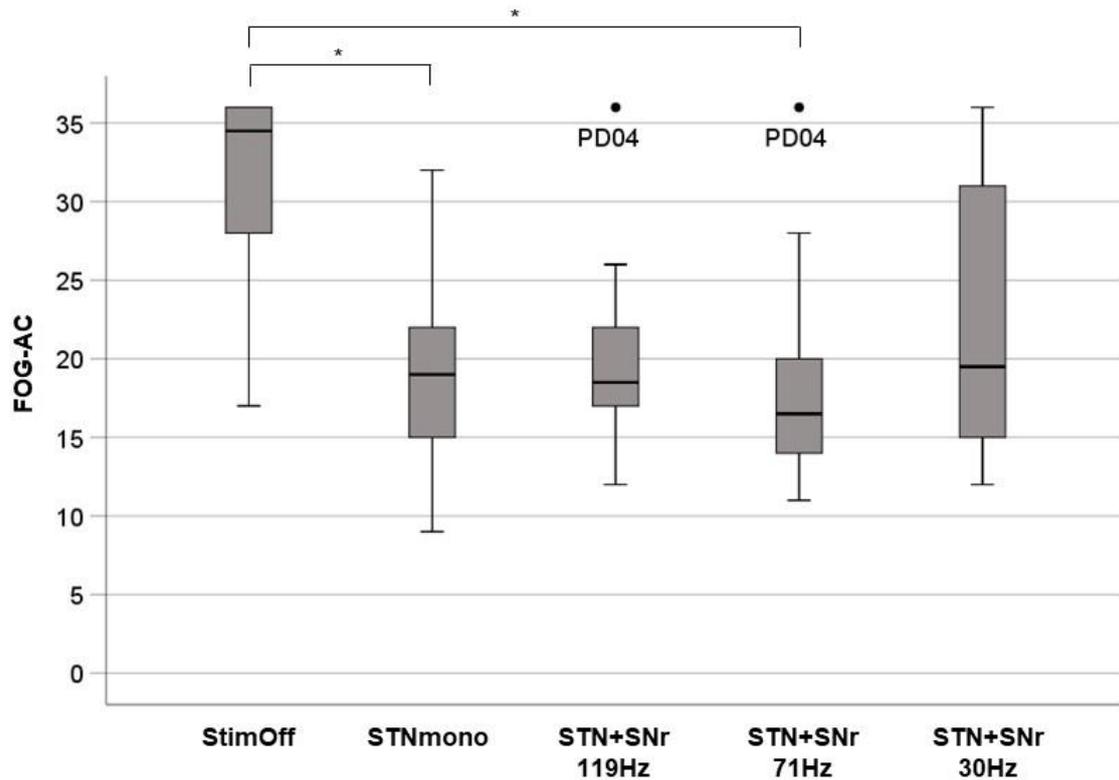
$n = 10$ , <sup>A</sup>:  $p$ -Wert nach Bonferroni-Korrektur, \*: statistisch signifikant

	Friedman-Test		STN+SNr 119Hz vs. STN+SNr 71Hz	STN+SNr 119Hz vs. STN+SNr 30Hz	STN+SNr 71Hz vs. STN+SNr 30Hz
	$\chi^2$	$p$ -Wert	$p$ -Wert <sup>A</sup>	$p$ -Wert <sup>A</sup>	$p$ -Wert <sup>A</sup>
<b>FOG-AC</b>	18,99	0,001*	1,0	1,0	0,897

In **Abbildung 6** sind die FOG-AC Scores der unterschiedlichen Stimulationseinstellungen von V1a als Boxplots dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit einem Stern (\*) markiert.

**Abbildung 6: FOG-AC Scores der Stimulationseinstellungen der “Immediate Testings“ (V1a)**

\*: statistisch signifikante Unterschiede der Bonferroni-korrigierten post-hoc-Tests zwischen STNmono und StimOff ( $z = 3,32, p = 0,009, r = 0,74$ ) und zwischen STN+SNr 71 Hz und StimOff ( $z = 3,82, p = 0,001, r = 0,85$ )



### 3.4.2 Sekundäre Outcome-Parameter

#### 3.4.2.1 CAPSIT-PD, Push and Release Test, MDS-UPDRS III Score und MDS-UPDRS III PIGD-Subscore

Die Daten von CAPSIT-PD und Push and Release Test sowie die MDS-UPDRS III Scores und die PIGD-Subscores von MDS-UPDRS III der bei V1a getesteten Stimulationseinstellungen sind in **Tabelle 18** als Median [Minimum bis Maximum] oder Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung aufgeführt. Wie bereits in Kapitel 2.7.2 erläutert, wurden die Daten von CAPSIT-PD eines Probanden nicht bei der statistischen Auswertung berücksichtigt, sodass für CAPSIT-PD  $n = 9$  beträgt.

**Tabelle 18: Klinische Scores der “Immediate Testings“ (V1a)**

$n = 10$ ,  $n = 9$  für CAPSIT-PD, Median [Minimum-Maximum], MW  $\pm$  SW: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

	StimOff	STNmono	STN+SNr 119Hz	STN+SNr 71Hz	STN+SNr 30Hz
<b>CAPSIT-PD Zeit (s)</b>	66 [17-180]	17 [12-41]	18 [12-37]	18 [14-47]	19 [14-187]
<b>CAPSIT-PD Schritte</b>	70 [31-123]	29 [23-61]	30 [25-68]	30 [26-78]	33 [24-88]
<b>CAPSIT-PD Freezing</b>	2 [0-7]	0 [0-5]	0 [0-2]	0 [0-2]	0 [0-15]
<b>Push and Release Test</b>	1,5 [0-4]	2 [0-4]	1,5 [0-4]	1 [0-4]	2,5 [0-4]
<b>MDS-UPDRS III</b>	63,2 $\pm$ 12,52	42,1 $\pm$ 12,09	39,9 $\pm$ 9,86	39,4 $\pm$ 13,55	42,5 $\pm$ 15,86
<b>MDS-UPDRS III PIGD-Subscore</b>	8,5 $\pm$ 2,92	6,9 $\pm$ 2,47	6,2 $\pm$ 2,25	6,4 $\pm$ 3,03	7,1 $\pm$ 3,04

In den durchgeführten Friedman-Tests zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Stimulationseinstellungen von V1a (StimOff, STNmono, STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz, STN+SNr 30Hz) hinsichtlich der benötigten Zeit (CAPSIT-PD Zeit) ( $\chi^2(4) = 26,78$ ,  $p < 0,001$ ), der Schrittzahl (CAPSIT-PD Schritte) ( $\chi^2(4) = 20,21$ ,  $p < 0,001$ ) und der Anzahl an FoG-Episoden beim Gehen (CAPSIT-PD Freezing) ( $\chi^2(4) = 12,92$ ,  $p = 0,012$ ).

Ein weiterer Friedman-Test wies keine statistisch signifikanten Unterschiede in Hinsicht auf posturale Instabilität (Push and Release Test) zwischen den Stimulationseinstellungen nach ( $\chi^2(4) = 6,96$ ,  $p = 0,138$ ).

Die ANOVA mit Messwiederholung zeigte, dass sich der durchschnittliche MDS-UPDRS III Score zwischen den bei V1a getesteten Stimulationseinstellungen statistisch signifikant unterschied ( $F(4,36) = 27,66$ ,  $p < 0,001$ , part.  $H^2 = 0,76$ ). Auch der durchschnittliche PIGD-Subscore von MDS-UPDRS III fiel in der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung zwischen den einzelnen Stimulationseinstellungen signifikant unterschiedlich aus ( $F(4,36) = 6,79$ ,  $p < 0,001$ , part.  $H^2 = 0,43$ ).

Die mittels Friedman-Tests und ANOVA mit Messwiederholung berechneten Werte für  $\chi^2$  bzw.  $F$ -Werte und  $p$ -Werte und sind in den folgenden tabellarischen Übersichtsdarstellungen (**Tabelle 19** bis **Tabelle 21**) zum besseren Verständnis der statistischen Auswertungen wiederholt aufgeführt.

Die zur Durchführung der CAPSIT-PD Gangtestung benötigte Zeit zeigte sich in den post-hoc-Tests zwischen StimOff und STNmono, STN+SNr 119Hz und STN+SNr 71Hz signifikant unterschiedlich. Unter STNmono ( $z = 4,47$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = 1,05$ ), STN+SNr 119Hz ( $z = 3,28$ ,  $p = 0,01$ ,  $r = 0,77$ ) und STN+SNr 71Hz ( $z = 3,28$ ,  $p = 0,01$ ,  $r = 0,77$ ) führten die Probanden die Gangtestung signifikant schneller durch als im StimOff. Die Bonferroni-korrigierten post-hoc-Tests wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen STN+SNr 30Hz und StimOff hinsichtlich CAPSIT-PD Zeit nach ( $z = 1,27$ ,  $p = 1,0$ ,  $r = 0,3$ ).

Die post-hoc-Analysen ergaben, dass unter STNmono signifikant weniger Schritte ( $z = 4,25$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = 1,0$ ) und unter STN+SNr 71Hz ansatzweise signifikant weniger Schritte ( $z = 2,76$ ,  $p = 0,058$ ,  $r = 0,65$ ) bei Durchführung der CAPSIT-PD Gangtestung gemessen wurden als im StimOff. Zwischen STN+SNr 119Hz ( $z = 2,54$ ,  $p = 0,113$ ,  $r = 0,6$ ) und STN+SNr 30Hz ( $z = 2,01$ ,  $p = 0,442$ ,  $r = 0,47$ ) zeigten die Bonferroni-korrigierten post-hoc-Tests keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schrittzahl gegenüber StimOff.

Das Ergebnis signifikanter Unterschiede zwischen StimOff, STNmono und den Einstellungen der kombinierten STN+SNr-Stimulation hinsichtlich der Anzahl an FoG-Episoden beim Gehen im Friedman-Test ( $\chi^2(4) = 12,92$ ,  $p = 0,012$ ) bestätigte sich in den post-hoc-Tests nicht. Nach Bonferroni-Korrektur der  $p$ -Werte unterschied sich die Anzahl an *Freezing*-Episoden zwischen den Stimulationseinstellungen nicht signifikant.

Die Bonferroni-korrigierten post-hoc-Tests wiesen nach, dass der MDS-UPDRS III Score unter STNmono signifikant niedriger ausfiel als im StimOff ( $p = 0,002$ ,  $M_{\text{Diff}} = -21,1$ , 95% Konfidenzintervall (CI) [-33,72,-8,48]). Auch unter STN+SNr 119Hz ( $p = 0,001$ ,  $M_{\text{Diff}} = -23,3$ , 95% CI[-36,03, -10,57]), STN+SNr 71Hz ( $p = 0,001$ ,  $M_{\text{Diff}} = -23,8$ , 95% CI[-36,19, -11,41]) und STN+SNr 30Hz ( $p = 0,004$ ,  $M_{\text{Diff}} = -20,7$ , 95% CI[-34,63, -6,77]) wurde ein signifikant niedriger MDS-UPDRS III Score erhoben als im StimOff.

Für den durchschnittlichen PIGD-Subscore von MDS-UPDRS III wiesen die post-hoc-Tests keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen STNmono ( $p = 0,107$ ,  $M_{\text{Diff}} = -1,6$ , 95% CI[-3,44, 0,24]), STN+SNr 119Hz ( $p = 0,055$ ,  $M_{\text{Diff}} = -2,3$ , 95% CI[-4,64, 0,04]) und STN+SNr 30Hz ( $p = 0,498$ ,  $M_{\text{Diff}} = -1,4$ , 95% CI[-3,68, 0,88]) und StimOff nach. Der PIGD-Subscore von MDS-UPDRS III war unter STN+SNr 71Hz signifikant niedriger als im StimOff ( $p = 0,018$ ,  $M_{\text{Diff}} = -2,1$ , 95% CI[-3,88, -0,32]). Unter STN+SNr 71Hz fiel die posturale Instabilität folglich signifikant geringer ausgeprägt aus als im StimOff.

Die Ergebnisse der statistischen Datenauswertung von StimOff in Gegenüberstellung zu STNmono, STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz und STN+SNr 30Hz sind **Tabelle 19** zu entnehmen.

**Tabelle 19: Vergleich klinische Scores von StimOff mit weiteren Stimulationseinstellungen der “Immediate Testings“ (V1a)**

$n = 10$ ,  $n = 9$  für CAPSIT-PD, <sup>A</sup>: Friedman-Test, <sup>B</sup>: einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (*one-way repeated measures ANOVA*), <sup>C</sup>:  $p$ -Wert nach Bonferroni-Korrektur, \*: statistisch signifikant

	Friedman-Test/ ANOVA		StimOff vs. STNmono	StimOff vs. STN+SNr 119Hz	StimOff vs. STN+SNr 71Hz	StimOff vs. STN+SNr 30Hz
	$\chi^2$ / F-Wert <sup>B</sup>	$p$ -Wert <sup>A,B</sup>	$p$ -Wert <sup>C</sup>	$p$ -Wert <sup>C</sup>	$p$ -Wert <sup>C</sup>	$p$ -Wert <sup>C</sup>
<b>CAPSIT-PD Zeit (s)<sup>A</sup></b>	26,78	< 0,001*	< 0,001*	0,01*	0,01*	1,0
<b>CAPSIT-PD Schritte<sup>A</sup></b>	20,21	< 0,001*	< 0,001*	0,113	0,058	0,442
<b>CAPSIT-PD Freezing<sup>A</sup></b>	12,92	0,012*	1,0	0,369	0,369	1,0
<b>Push and Release Test<sup>A</sup></b>	-	0,138	-	-	-	-
<b>MDS-UPDRS III<sup>B</sup></b>	27,66	< 0,001*	0,002*	0,001*	0,001*	0,004*
<b>MDS-UPDRS III PIGDSubscore<sup>B</sup></b>	6,79	< 0,001*	0,107	0,055	0,018*	0,498

Die Bonferroni-korrigierten post-hoc-Tests zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede im motorischen Ablauf des Gehens (CAPSIT-PD Zeit, CAPSIT-PD Schritte, CAPSIT-PD Freezing) zwischen STNmono und der kombinierten STN+SNr-Stimulation (STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz, STN+SNr 30Hz). Ausgenommen hiervon ist die beim Gehen benötigte Zeit (CAPSIT-PD Zeit), die sich zwischen STNmono und STN+SNr 30Hz signifikant unterschied. Unter STN+SNr 30Hz gingen die Probanden signifikant langsamer als unter STNmono ( $z = 3,21$ ,  $p = 0,014$ ,  $r = 0,76$ ).

In den post-hoc-Testungen wurden weiterhin keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich posturaler Instabilität (Push and Release Test, MDS-UPDRS III PIGD-Subscore) und hinsichtlich beeinträchtigender motorischer Symptome (MDS-UPDRS III) zwischen den Stimulationseinstellungen (STNmono, STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz, STN+SNr 30Hz) nachgewiesen. Die Ergebnisse der post-hoc-Analysen von STNmono gegenüber STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz und STN+SNr 30Hz sind in **Tabelle 20** aufgeführt.

**Tabelle 20: Vergleich klinische Scores von STNmono mit STN+SNr-Stimulation der “Immediate Testings“ (V1a)**

$n = 10$ ,  $n = 9$  für CAPSIT-PD, <sup>A</sup>: Friedman-Test, <sup>B</sup>: einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (*one-way repeated measures ANOVA*), <sup>C</sup>:  $p$ -Wert nach Bonferroni-Korrektur, \*: statistisch signifikant

	Friedman-Test/ ANOVA		STNmono vs. STN+SNr 119Hz	STNmono vs. STN+SNr 71Hz	STNmono vs. STN+ SNr 30Hz
	$\chi^2$ <sup>A</sup> / F-Wert <sup>B</sup>	$p$ -Wert <sup>A,B</sup>	$p$ -Wert <sup>C</sup>	$p$ -Wert <sup>C</sup>	$p$ -Wert <sup>C</sup>
<b>CAPSIT-PD Zeit (s)<sup>A</sup></b>	26,78	< 0,001*	1,0	1,0	0,014*
<b>CAPSIT-PD Schritte<sup>A</sup></b>	20,21	< 0,001*	0,865	1,0	0,253
<b>CAPSIT-PD Freezing<sup>A</sup></b>	12,92	0,012*	1,0	1,0	1,0
<b>Push and Release Test<sup>A</sup></b>	-	0,138	-	-	-
<b>MDS-UPDRS III<sup>B</sup></b>	27,66	< 0,001*	1,0	1,0	1,0
<b>MDS-UPDRS III PIGDScore<sup>B</sup></b>	6,79	< 0,001*	0,248	1,0	1,0

Zwischen den unterschiedlichen Einstellungen der kombinierten STN+SNr-Stimulation (STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz, STN+SNr 30Hz) zeigten sich in den Bonferroni-korrigierten post-hoc-Tests keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des motorischen Ablaufs beim Gehen (CAPSIT-PD Zeit, CAPSIT-PD Schritte, CAPSIT-PD Freezing), posturaler Instabilität (Push and Release Test, MDS-UPDRS III PIGD-Subscore) und beeinträchtigender motorischer Symptome (MDS-UPDRS III). Die Ergebnisse der post-hoc-Analysen sind in **Tabelle 21** dargestellt.

**Tabelle 21: Vergleich klinische Scores der STN+SNr-Stimulation der “Immediate Testings“ (V1a)**

$n = 10$ ,  $n = 9$  für CAPSIT-PD, <sup>A</sup>: Friedman-Test, <sup>B</sup>: einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (*one-way repeated measures ANOVA*), <sup>C</sup>:  $p$ -Wert nach Bonferroni-Korrektur, \*: statistisch signifikant

	Friedman-Test/ ANOVA		STN+SNr 119Hz vs. STN+SNr 71Hz	STN+SNr 119Hz vs. STN+SNr 30Hz	STN+SNr 71Hz vs. STN+SNr 30Hz
	$\chi^2$ / F-Wert <sup>B</sup>	$p$ -Wert <sup>A,B</sup>	$p$ -Wert <sup>C</sup>	$p$ -Wert <sup>C</sup>	$p$ -Wert <sup>C</sup>
<b>CAPSIT-PD Zeit (s)<sup>A</sup></b>	26,78	< 0,001*	1,0	0,442	0,442
<b>CAPSIT-PD Schritte<sup>A</sup></b>	20,21	< 0,001*	1,0	1,0	1,0
<b>CAPSIT-PD Freezing<sup>A</sup></b>	12,92	0,012*	1,0	1,0	1,0
<b>Push and Release Test<sup>A</sup></b>	-	0,138	-	-	-
<b>MDS-UPDRS III<sup>B</sup></b>	27,66	< 0,001*	1,0	1,0	1,0
<b>MDS-UPDRS III PIGDScore<sup>B</sup></b>	6,79	< 0,001*	1,0	1,0	1,0

### 3.4.2.2 Gangparameter

Die Gangparameter der bei V1a getesteten Stimulationseinstellungen sind in **Tabelle 22** als Median [Minimum bis Maximum] dargestellt. Wie bereits in Kapitel 2.8 beschrieben wurden die kinematischen Parameter von zwei Probanden nicht vollständig durch die Mobility Lab Software erhoben und somit nicht bei der statistischen Auswertung berücksichtigt. Demnach beträgt für die Gangparameter  $n = 8$ .

**Tabelle 22: Gangparameter der “Immediate Testings“ (V1a)**

*n* = 8, Median [Minimum-Maximum]

	StimOff	STNmono	STN+SNr 119Hz	STN+SNr 71Hz	STN+SNr 30Hz
<b>Stride Length</b> (% stature)	43,27 [19,78-59,86]	65,77 [49,97-81,25]	66,14 [32,04-79,69]	63,31 [29,64-79,17]	65,55 [34,77-75,77]
<b>Stride Velocity</b> (% stature/s)	33,57 [15,4-67,68]	59,58 [56,92-78,62]	58,28 [28,19-75,21]	60,73 [26,69-77,77]	57,5 [33,04-69,91]
<b>Cadence</b> (steps/min)	110,04 [72,71-135,28]	117,06 [100,16-138,43]	110,77 [93,44-124,71]	115,47 [98,12-122,05]	112,34 [87,28-129,92]
<b>Gait Cycle Time</b> (s)	1,11 [0,89-1,7]	1,03 [0,87-1,2]	1,08 [0,96-1,29]	1,04 [0,99-1,23]	1,08 [0,93-1,39]
<b>Swing</b>	35,61 [20,79-43,36]	40,93 [37,66-44,19]	39,08 [30,67-43,55]	40,03 [28,09-45,03]	38,57 [29,93-43,27]
<b>Swing Time Asymmetry</b>	0,076 [0,02-0,49]	0,067 [0,03-0,15]	0,079 [0,02-0,26]	0,087 [0,02-0,27]	0,037 [0,01-0,19]
<b>RoM Shank</b> (degrees)	39,52 [18,47-58,97]	62,93 [44,62-74,26]	61,41 [29,48-74,07]	59,38 [26,28-72,24]	61,41 [31,15-68,07]
<b>RoM Knee</b> (degrees)	37,16 [21,73-45,3]	47,56 [32,92-56,06]	46,07 [29,82-51,65]	44,5 [28,06-62,29]	45,83 [29,46-51,06]

In den durchgeführten Friedman-Tests zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Stimulationseinstellungen von V1a (StimOff, STNmono, STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz, STN+SNr 30Hz) hinsichtlich der Schrittlänge (*stride length*) ( $\chi^2(4) = 17,5, p = 0,002$ ), der Schrittgeschwindigkeit (*stride velocity*) ( $\chi^2(4) = 17,2, p = 0,002$ ) und des Bewegungsausmaßes von OSG (*RoM shank*) ( $\chi^2(4) = 17,9, p = 0,001$ ) und Kniegelenk (*RoM knee*) ( $\chi^2(4) = 18,1, p = 0,001$ ).

Zwischen den einzelnen Stimulationseinstellungen bestanden nach Friedman bezüglich *cadence* ( $\chi^2(4) = 3,1, p = 0,541$ ), *gait cycle time* ( $\chi^2(4) = 4,2, p = 0,380$ ), *swing* ( $\chi^2(4) = 7,9, p = 0,095$ ) und *swing time asymmetry* ( $\chi^2(4) = 2,5, p = 0,645$ ) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die mittels Friedman-Tests berechneten Werte für Chi-Quadrat und *p*-Werte sind in den folgenden tabellarischen Übersichtsdarstellungen (**Tabelle 23** bis **Tabelle**

**25)** zum besseren Verständnis der statistischen Auswertungen wiederholt aufgeführt.

Die Schrittlänge zeigte sich in den post-hoc-Tests zwischen StimOff und STNmono, STN+SNr 119Hz und STN+SNr 71Hz signifikant unterschiedlich. Unter STNmono ( $z = 3,64$ ,  $p = 0,003$ ,  $r = 0,91$ ), STN+SNr 119Hz ( $z = 3,48$ ,  $p = 0,005$ ,  $r = 0,87$ ) und STN+SNr 71Hz ( $z = 3,0$ ,  $p = 0,027$ ,  $r = 0,75$ ) führten die Probanden die CAPSIT-PD Gangtestung mit signifikant größeren Schritten aus als im StimOff. Die Bonferroni-korrigierten post-hoc-Tests wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen STN+SNr 30Hz und StimOff hinsichtlich der Schrittlänge nach ( $z = 2,53$ ,  $p = 0,114$ ,  $r = 0,63$ ).

Die post-hoc-Analysen ergaben, dass bei Durchführung der CAPSIT-PD Gangtestung eine signifikant größere Schrittgeschwindigkeit unter STNmono ( $z = 3,95$ ,  $p = 0,001$ ,  $r = 0,99$ ), STN+SNr 119Hz ( $z = 2,85$ ,  $p = 0,044$ ,  $r = 0,71$ ) und STN+SNr 71Hz ( $z = 2,85$ ,  $p = 0,044$ ,  $r = 0,71$ ) gemessen wurde als im StimOff. Unter STN+SNr 30Hz ( $z = 2,21$ ,  $p = 0,269$ ,  $r = 0,55$ ) zeigten die Bonferroni-korrigierten post-hoc-Tests keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schrittgeschwindigkeit gegenüber StimOff.

Die post-hoc-Tests wiesen nach, dass *RoM shank* unter STNmono ( $z = 3,95$ ,  $p = 0,001$ ,  $r = 0,99$ ), STN+SNr 119Hz ( $z = 3,16$ ,  $p = 0,016$ ,  $r = 0,79$ ) und STN+SNr 71Hz ( $z = 2,85$ ,  $p = 0,044$ ,  $r = 0,71$ ) signifikant größer ausfiel als im StimOff. Für das Bewegungsausmaß des OSG wiesen die post-hoc-Tests jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen STN+SNr 30Hz und StimOff nach ( $z = 2,69$ ,  $p = 0,072$ ,  $r = 0,67$ ).

Das Bewegungsausmaß des Kniegelenks war unter STNmono ( $z = 3,8$ ,  $p = 0,001$ ,  $r = 0,95$ ), STN+SNr 119Hz ( $z = 3,16$ ,  $p = 0,016$ ,  $r = 0,79$ ) und STN+SNr 71Hz ( $z = 3,32$ ,  $p = 0,009$ ,  $r = 0,83$ ) signifikant größer als im StimOff. Für das Bewegungsausmaß des Kniegelenks wiesen die post-hoc-Tests jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen STN+SNr 30Hz und StimOff nach ( $z = 2,37$ ,  $p = 0,177$ ,  $r = 0,59$ ).

Die Ergebnisse der statistischen Datenauswertung von StimOff in Gegenüberstellung zu STNmono, STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz und STN+SNr 30Hz sind **Tabelle 23** zu entnehmen.

**Tabelle 23: Vergleich Gangparameter von StimOff mit weiteren Stimulationseinstellungen der “Immediate Testings“ (V1a)**

$n = 8$ , <sup>A</sup>:  $p$ -Wert nach Bonferroni-Korrektur, \*: statistisch signifikant

	Friedman-Test		StimOff vs. STNmono	StimOff vs. STN+SNr 119Hz	StimOff vs. STN+SNr 71Hz	StimOff vs. STN+SNr 30Hz
	$\chi^2$	$p$ -Wert	$p$ -Wert <sup>A</sup>	$p$ -Wert <sup>A</sup>	$p$ -Wert <sup>A</sup>	$p$ -Wert <sup>A</sup>
<b>Stride Length</b> (% stature)	17,5	0,002*	0,003*	0,005*	0,027*	0,114
<b>Stride Velocity</b> (% stature/s)	17,2	0,002*	0,001*	0,044*	0,044*	0,269
<b>Cadence</b> (steps/min)	3,1	0,541	-	-	-	-
<b>Gait Cycle Time</b> (s)	4,2	0,380	-	-	-	-
<b>Swing</b>	7,9	0,095	-	-	-	-
<b>Swing Time Asymmetry</b>	2,5	0,654	-	-	-	-
<b>RoM Shank</b> (degrees)	17,9	0,001*	0,001*	0,016*	0,044*	0,072
<b>RoM Knee</b> (degrees)	18,1	0,001*	0,001*	0,016*	0,009*	0,177

Bezüglich der Gangparameter wiesen die Bonferroni-korrigierten post-hoc-Tests nach, dass die in den Friedman-Tests gefundenen signifikanten Ergebnisse für Schrittlänge ( $p = 0,002$ ), Schrittgeschwindigkeit ( $p = 0,002$ ), Bewegungsausmaß von OSG ( $p = 0,001$ ) und Kniegelenk (*RoM knee*) ( $p = 0,001$ ) nicht zwischen STNmono und den kombinierten STN+SNr-Stimulationseinstellungen (STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz, STN+SNr 30Hz) bestanden. Die Ergebnisse der post-hoc-Analysen von STNmono gegenüber STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz und STN+SNr 30Hz sind in **Tabelle 24** aufgeführt.

**Tabelle 24: Vergleich Gangparameter von STNmono mit STN+SNr-Stimulation der "Immediate Testings" (V1a)**

$n = 8$ , <sup>A</sup>:  $p$ -Wert nach Bonferroni-Korrektur, \*: statistisch signifikant

	Friedman-Test		STNmono vs. STN+SNr 119Hz	STNmono vs. STN+SNr 71Hz	STNmono vs. STN+ SNr 30Hz
	$\chi^2$	$p$ -Wert	$p$ -Wert <sup>A</sup>	$p$ -Wert <sup>A</sup>	$p$ -Wert <sup>A</sup>
<b>Stride Length</b> (% stature)	17,5	0,002*	1,0	1,0	1,0
<b>Stride Velocity</b> (% stature/s)	17,2	0,002*	1,0	1,0	0,82
<b>Cadence</b> (steps/min)	3,1	0,541	-	-	-
<b>Gait Cycle Time</b> (s)	4,2	0,380	-	-	-
<b>Swing</b>	7,9	0,095	-	-	-
<b>Swing Time Asymmetry</b>	2,5	0,645	-	-	-
<b>RoM Shank</b> (degrees)	17,9	0,001*	1,0	1,0	1,0
<b>RoM Knee</b> (degrees)	18,1	0,001*	1,0	1,0	1,0

In Bezug auf die Gangparameter wiesen die Bonferroni-korrigierten post-hoc-Tests nach, dass die in den Friedman-Tests gefundenen signifikanten Ergebnisse für Schrittlänge ( $p = 0,002$ ), Schrittgeschwindigkeit ( $p = 0,002$ ), Bewegungsausmaß von OSG ( $p = 0,001$ ) und Kniegelenk (RoM knee) ( $p = 0,001$ ) nicht zwischen den Einstellungen der kombinierten STN+SNr-Stimulation bestanden. Die Ergebnisse der post-hoc-Analysen sind in **Tabelle 25** dargestellt.

**Tabelle 25: Vergleich Gangparameter der STN+SNr-Stimulation der “Immediate Testings“ (V1a)**

$n = 8$ , <sup>A</sup>:  $p$ -Wert nach Bonferroni-Korrektur, \*: statistisch signifikant

	Friedman-Test		STN+SNr 119Hz vs. STN+SNr 71Hz	STN+SNr 119Hz vs. STN+SNr 30Hz	STN+SNr 71Hz vs. STN+SNr 30Hz
	$\chi^2$	$p$ -Wert	$p$ -Wert <sup>A</sup>	$p$ -Wert <sup>A</sup>	$p$ -Wert <sup>A</sup>
<b>Stride Length</b> (% stature)	17,5	0,002*	1,0	1,0	1,0
<b>Stride Velocity</b> (% stature/s)	17,2	0,002*	1,0	1,0	1,0
<b>Cadence</b> (steps/min)	3,1	0,541	-	-	-
<b>Gait Cycle Time</b> (s)	4,2	0,380	-	-	-
<b>Swing</b>	7,9	0,095	-	-	-
<b>Swing Time Asymmetry</b>	2,5	0,645	-	-	-
<b>RoM Shank</b> (degrees)	17,9	0,001*	1,0	1,0	1,0
<b>RoM Knee</b> (degrees)	18,1	0,001*	1,0	1,0	1,0

### 3.5 Auswertung der Voruntersuchungen (V0, V1), der Untersuchung im MedOn nach “Immediate Testings“ (V1b) und der Follow-up Untersuchung (V2)

Neben den im MedOff durchgeführten klinischen Assessments der “Immediate Testings“ wurden ebenso die im MedOn durchgeführten anamnestischen und klinischen Assessments der Voruntersuchungen (V0, V1), von V1b und der Follow-up Untersuchung (V2) statistisch ausgewertet und miteinander verglichen. Im Folgenden sind die deskriptive Statistik der bei V0, V1, V1b und V2 erhobenen Daten aufgeführt sowie deren statistische Auswertung.

### 3.5.1 Vergleich der FOG-AC Scores von V0, V1b und V2

In **Tabelle 26** sind die FOG-AC Scores von V0, V1b und V2 als Median [Minimum bis Maximum] aufgeführt. Der durchgeführte Friedman-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich *FoG* und Gangperformance zwischen den Messzeitpunkten V0, V1b und V2 im *MedOn* ( $\chi^2(2) = 1,63$ ,  $p = 0,442$ ). Die Ergebnisse des Friedman-Tests sind ebenfalls in **Tabelle 26** dargestellt.

**Tabelle 26: FOG-AC Scores vor (V0), einen Tag nach (V1b) und drei Wochen nach (V2) Stimulationsoptimierung im *MedOn***

$n = 10$ , Median [Minimum-Maximum], <sup>A</sup>: Friedman-Test

	V0 <i>MedOn</i>	V1b <i>MedOn</i>	V2 <i>MedOn</i>	V0 vs. V1b vs. V2	
	Median [Min-Max]			$\chi^{2A}$	$p$ -Wert <sup>A</sup>
<b>FOG-AC<sup>A</sup></b>	16 [12-33]	14,5 [10-32]	15,5 [6-30]	1,63	0,442

### 3.5.2 Vergleich der klinischen Scores und der Gangparameter von V1b mit V2

Die klinischen Scores sowie die Gangparameter wurden zwischen dem Erhebungszeitpunkt einen Tag nach Stimulationsoptimierung (bei V1b) und dem Erhebungszeitpunkt drei Wochen nach Optimierung der Stimulationseinstellungen (bei V2) verglichen. Anhand des Vergleichs lassen sich Aussagen darüber treffen, ob die Effekte der Stimulationsoptimierung im Rahmen der Studie auf *FoG* und Gangperformance (FOG-AC), mit *FoG* assoziierte Störungen des motorischen Ablaufs beim Gehen (CAPSIT-PD mit Gangparametern), posturale Instabilität (Push and Release Test, MDS-UPDRS III PIGD-Subscore) und beeinträchtigende motorische Symptome (MDS-UPDRS III) über den Follow-up-Zeitraum konstant geblieben sind oder die dreiwöchige Stimulation mit StimBest mit Veränderungen der genannten klinischen Endpunkte einherging.

In **Tabelle 27** sind die bei V1b und V2 erhobenen klinischen Scores als Median [Minimum bis Maximum] oder als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung aufgeführt. Die Tabelle beinhaltet auch die Ergebnisse des Vergleichs der klinischen Scores von V1b mit V2.

Der mediane FOG-AC Score fiel drei Wochen nach Stimulationsoptimierung (bei V2) etwas höher aus – allerdings nicht statistisch signifikant ( $z = -0,51$ ,  $p = 0,607$ ,  $r = 0,12$ ) – als einen Tag nach Stimulationsoptimierung (bei V1b).

Bei Durchführung der CAPSIT-PD Gangtestung wurde bei V2 geringfügig mehr Zeit benötigt als bei V1b. Auch dieser Unterschied zwischen den Messzeitpunkten V2 und V1b stellte sich im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test nicht statistisch signifikant dar ( $z = -0,67$ ,  $p = 0,51$ ,  $r = 0,15$ ).

Die mediane Schrittzahl von CAPSIT-PD war drei Wochen nach Stimulationsoptimierung minimal kleiner als einen Tag danach. Im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test erwies sich dieser Unterschied als nicht statistisch signifikant ( $z = -0,26$ ,  $p = 0,798$ ,  $r = 0,06$ ). Für die beim CAPSIT-PD erhobene Anzahl an FoG-Episoden wurde ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen ( $z = -1,6$ ,  $p = 0,109$ ,  $r = 0,36$ ).

Der Push and Release Test fiel bei V2 und V1 identisch aus, sodass sich im angewendeten Vorzeichen-Test keine statistischen Unterschiede berechnet wurden ( $z = 0,0$ ,  $p = 1,0$ ,  $r = 0,0$ ).

Der zur Auswertung von MDS-UPDRS III durchgeführte  $t$ -Test für abhängige Stichproben wies nach, dass die bei V2 untersuchten motorischen Symptome signifikant stärker ausgeprägt waren als bei V1b ( $t(9) = 2,83$ ,  $p = 0,02$ ,  $d = 0,38$ ). Dies ist mit einer Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten der Probanden innerhalb des Follow-up-Zeitraums von drei Wochen gleichzusetzen. Bei V2 fiel der PIGD-Subscore von MDS-UPDRS III minimal größer aus als bei V1b. Eine signifikante Veränderung der posturalen Instabilität ergab sich im  $t$ -Test für abhängige Stichproben nicht ( $t(9) = 1,0$ ,  $p = 0,343$ ,  $d = 0,11$ ).

**Tabelle 27: Klinische Scores einen Tag nach (V1b) und drei Wochen nach (V2) Stimulationsoptimierung im MedOn**

$n = 10$ ,  $n = 9$  für CAPSIT-PD, MW  $\pm$  SW: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, Median [Minimum-Maximum], <sup>A</sup>: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, <sup>B</sup>: Vorzeichentest, <sup>C</sup>: *t*-Test für abhängige Stichproben, \*: signifikant

	V1b	V2	V2 vs. V1b	
	<i>StimBest</i>	<i>StimBest</i>	z-Wert <sup>A</sup> / t-Wert <sup>C</sup>	p-Wert <sup>A,B,C</sup>
	Median [Min-Max]/ MW $\pm$ SD			
<b>FOG-AC<sup>A</sup></b>	14,5 [10-32]	15,5 [6-30]	-0,51	0,607
<b>CAPSIT-PD Zeit (s)<sup>A</sup></b>	16 [13-88]	17,5 [11-85]	-0,67	0,506
<b>CAPSIT-PD Schritte<sup>A</sup></b>	30 [22-38]	28 [24-82]	-0,26	0,798
<b>CAPSIT-PD Freezing<sup>A</sup></b>	0 [0-4]	0 [0-1]	-1,6	0,109
<b>Push and Release Test<sup>B</sup></b>	1 [0-4]	1 [0-4]	0,0	1,0
<b>MDS-UPDRS III<sup>C</sup></b>	33,9 $\pm$ 9,54	37,9 $\pm$ 10,67	2,83	0,020*
<b>MDS-UPDRS III PIGD-Subscore<sup>C</sup></b>	5,5 $\pm$ 2,72	5,8 $\pm$ 2,57	1,0	0,343

Drei Wochen nach Stimulationsoptimierung (V2) fielen die mediane Schrittlänge, Schrittgeschwindigkeit, *gait cycle time*, *swing time asymmetry* sowie das mediane Bewegungsausmaß von OSG und Kniegelenk geringfügig kleiner aus als einen Tag nach Stimulationsoptimierung (V1b). Bei V2 waren mediane *cadence* und mediane *swing* minimal größer als bei V1b. Die Veränderungen waren jedoch bei keinem der Parameter statistisch signifikant. In **Tabelle 28** sind die bei V1b und V2 erhobenen kinematischen Daten als Median [Minimum bis Maximum] und die Ergebnisse der statistischen Auswertung bei Vergleich der Gangparameter zwischen den beiden Messzeitpunkten dargestellt.

**Tabelle 28: Gangparameter einen Tag nach (V1b) und drei Wochen nach (V2) Stimulationsoptimierung im MedOn**

$n = 8$ , Median [Minimum-Maximum], <sup>A</sup>: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

	V1b	V2	V2 vs. V1b	
	<i>StimBest</i>	<i>StimBest</i>	z-Wert <sup>A</sup>	p-Wert <sup>A</sup>
	Median [Min-Max]			
<b>Stride Length</b> (% stature) <sup>A</sup>	69,77 [39,44-83,91]	69,59 [65,59-77,56]	-1,4	0,161
<b>Stride Velocity</b> (% stature/s) <sup>A</sup>	66,92 [30,87-77,81]	62,88 [48,84-74,19]	-1,4	0,161
<b>Cadence</b> (steps/min) <sup>A</sup>	110,29 [87,96-124,41]	111,91 [88,84-125,15]	-0,98	0,327
<b>Gait Cycle Time</b> (s) <sup>A</sup>	1,09 [0,97-1,38]	1,07 [0,96-1,36]	-1,12	0,263
<b>Swing</b> <sup>A</sup>	38,12 [32,48-43,53]	39,21 [36,65-42,90]	-0,56	0,575
<b>Swing Time Asymmetry</b> <sup>A</sup>	0,11 [0,01-0,15]	0,09 [0,01-0,21]	0,0	1,0
<b>RoM Shank</b> (degrees) <sup>A</sup>	66,21 [37,24-76,45]	65,27 [62,85-71,12]	-1,4	0,161
<b>RoM Knee</b> (degrees) <sup>A</sup>	50,16 [31,73-56,21]	48,69 [47,27-53,20]	-0,42	0,674

### 3.5.3 Vergleich der anamnestischen Scores von V0 und V1 mit V2

Die anamnestischen Scores, die vor Studieneinschluss (bei V0 bzw. V1) erhoben wurden, wurden mit denen, die bei Studienabschluss nach dem dreiwöchigen Follow-up (bei V2) erhoben wurden, verglichen. Anhand des Vergleichs lassen sich Aussagen darüber treffen, ob die Stimulationsoptimierung im Rahmen der Studie neuropsychiatrische Symptome (BDI-II), das subjektive Empfinden der Probanden bezüglich Gangstörungen, Lebensqualität und Wohlbefinden (PDQ-39) sowie das Empfinden des Einflusses nicht-motorischer und motorischer Symptome auf Erfahrungen des alltäglichen Lebens (MDS-UIPDRS I, II und IV) verändert hat.

In **Tabelle 29** und **Tabelle 30** sind die bei V0, V1 und V2 erhobenen anamnestischen Scores als Median [Minimum bis Maximum] oder als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung aufgeführt. In **Tabelle 29** sind die Ergebnisse des Vergleichs der anamnestischen Scores von V0 mit V2 und in **Tabelle 30** des Vergleichs von V1 und V2 dargestellt.

Der durchschnittliche BDI-II Score fiel nach Stimulationsoptimierung (bei V2) niedriger, allerdings nicht statistisch signifikant niedriger, aus als vor Stimulationsoptimierung (bei V0) ( $t(9) = -1,92, p = 0,087, d = -0,39$ ).

Der Schweregrad von *FoG* und damit einhergehende Auswirkungen auf das alltägliche Leben zeigten sich bei V2 verbessert, was an einem niedrigeren durchschnittlichen NFOG-Q Score gegenüber V1 festzumachen ist. Allerdings war dieser Unterschied zwischen den Messzeitpunkten V2 und V1 im *t*-Test für abhängige Stichproben ebenfalls nicht signifikant ( $t(9) = -1,94, p = 0,084, d = -0,64$ ).

Ein signifikant niedrigerer PDQ-39 Summenscore bei V2 verglichen mit V1 ( $z = -2,5, p = 0,013, r = 0,56$ ) deutet darauf hin, dass sich das subjektive Empfinden der Probanden in Bezug auf Gangstörungen, Lebensqualität und Wohlbefinden durch die Stimulationsoptimierung signifikant verbesserte. Die Optimierung der Stimulationseinstellungen senkte die medianen PDQ-39 Scores der Kategorien „Alltagsaktivitäten“ ( $z = -2,06, p = 0,04, r = 0,46$ ), „Stigma“ ( $z = -2,2, p = 0,027, r = 0,49$ ) und „Körperliches Unbehagen“ ( $z = -2,21, p = 0,027, r = 0,5$ ) signifikant. Die medianen Punktwerte der Kategorien „Emotionales Wohlbefinden“ und „Soziale Unterstützung“ von PDQ-39 fielen bei V2 ebenfalls niedriger, jedoch nicht signifikant niedriger, aus als bei V1 („Emotionales Wohlbefinden“:  $z = -0,6, p = 0,546, r = 0,14$ , „Soziale Unterstützung“:  $z = -1,67, p = 0,096, r = 0,37$ ). Die medianen PDQ-39 Scores von „Mobilität“ und „Kommunikation“ blieben zwischen V2 und V1 unverändert („Mobilität“:  $z = -0,41, p = 0,683, r = 0,09$ , „Kommunikation“:  $z = -1,39, p = 0,165, r = 0,31$ ). Der mediane Punktwert der Kategorie „Kognition“ war drei Wochen nach Stimulationsoptimierung nicht größer als einen Tag danach, allerdings wurde auch für diesen Unterschied keine statistische Signifikanz nachgewiesen ( $z = -0,07, p = 0,943, r = 0,02$ ).

Die zur Auswertung von MDS-UPDRS I und II durchgeführten *t*-Tests für abhängige Stichproben zeigten, dass die Probanden weder den Einfluss nicht-motorischer Symptome ( $t(9) = -1,34, p = 0,214, d = -0,24$ ) noch den Einfluss motorischer Symptome auf Erfahrungen im alltäglichen Leben ( $t(9) = -1,54, p = 0,158, d = -0,23$ ) nach Stimulationsoptimierung signifikant verändert bewerteten als vor Optimierung der Stimulationseinstellungen.

Der MDS-UPDRS IV Score fiel zum Messzeitpunkt V2 unter StimBest signifikant niedriger aus als zum Messzeitpunkt V1 unter StimStandard. Demnach führte die Stimulationsoptimierung zu einer signifikanten Verbesserung motorischer Komplikationen wie Dyskinesien, motorischer Fluktuationen und *Off*-Stadium Dystonien ( $t(9) = -2,8, p = 0,021, d = -0,36$ ).

**Tabelle 29: Anamnestische Scores vor (V0) und nach (V2)**

**Stimulationsoptimierung im *MedOn***

*n* = 10, MW ± SW: Mittelwert ± Standardabweichung, <sup>A</sup>: *t*-Test für abhängige Stichproben

	V0 <i>StimStandard</i>	V2 <i>StimBest</i>	V2 vs. V0	
	MW ± SD		<i>t</i> -Wert <sup>A</sup>	<i>p</i> -Wert <sup>A</sup>
<b>BDI-II<sup>A</sup></b>	14,2 ± 10,5	10,1 ± 6,23	-1,92	0,087

**Tabelle 30: Anamnestische Scores vor (V1) und nach (V2)**

**Stimulationsoptimierung im MedOn**

$n = 10$ , MW  $\pm$  SW: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, Median [Minimum-Maximum],  
<sup>A</sup>:  $t$ -Test für abhängige Stichproben, <sup>B</sup>: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, \*: statistisch signifikant

	<b>V1</b>	<b>V2</b>	<b>V2 vs. V1</b>	
	<i>StimStandard</i>	<i>StimBest</i>	$t$ -Wert <sup>A</sup> / z-Wert <sup>B</sup>	$p$ -Wert <sup>A,B</sup>
	MW $\pm$ SD/ Median [Min-Max]			
<b>NFOG-Q<sup>A</sup></b>	22,0 $\pm$ 3,16	18,5 $\pm$ 6,4	-1,94	0,084
<b>PDQ-39 Summenscore<sup>B</sup></b>	38,72 [17,19-49,22]	32,06 [9,38-45,26]	-2,5	0,013*
<b>PDQ-39 Mobilität<sup>B</sup></b>	51,25 [5,0-95,0]	51,25 [12,5-85,0]	-0,41	0,683
<b>PDQ-39 Alltagsaktivitäten<sup>B</sup></b>	41,67 [16,67-83,33]	33,33 [4,17-70,83]	-2,06	0,040*
<b>PDQ-39 Emotionales Wohlbefinden<sup>B</sup></b>	29,17 [4,17-58,33]	20,83 [4,17-70,83]	-0,6	0,546
<b>PDQ-39 Stigma<sup>B</sup></b>	18,75 [0,0-81,25]	3,13 [0,0-50,0]	-2,21	0,027*
<b>PDQ-39 Soziale Unterstützung<sup>B</sup></b>	16,67 [0,0-58,33]	8,33 [0,0-50,0]	-1,67	0,096
<b>PDQ-39 Kognition<sup>B</sup></b>	31,25 [12,5-62,5]	37,5 [0,0-62,5]	-0,07	0,943
<b>PDQ-39 Kommunikation<sup>B</sup></b>	41,67 [25,0-75,0]	41,67 [16,67-50,0]	-1,39	0,165
<b>PDQ-39 Körperliches Unbehagen<sup>B</sup></b>	54,17 [16,67-58,33]	29,17 [0,0-50,0]	-2,21	0,027*
<b>MDS-UPDRS I<sup>A</sup></b>	12,3 $\pm$ 5,89	10,7 $\pm$ 6,86	-1,34	0,214
<b>MDS-UPDRS II<sup>A</sup></b>	22,1 $\pm$ 8,1	20,1 $\pm$ 9,01	-1,54	0,158
<b>MDS-UPDRS IV<sup>A</sup></b>	6,2 $\pm$ 5,01	4,2 $\pm$ 3,52	-2,8	0,021*

## 4 Diskussion

Die Tiefe Hirnstimulation des STN wird seit nunmehr über 20 Jahren bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung angewendet. Die Therapiemethode ist sowohl bei ausgeprägten segmentalen motorischen Symptomen wie medikamentösen Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien (Deuschl et al., 2006, Follett et al., 2010, Kleiner-Fisman et al., 2006, Okun et al., 2012, Schüpbach et al., 2013, Williams et al., 2010) und in geringerem Maß auch bei axialmotorischen Beeinträchtigungen wie posturaler Instabilität und Gangstörungen einschließlich *FoG* wirksam (Barbe et al., 2019, Bejjani et al., 2000, Faist et al., 2001, Hausdorff et al., 2009, Karachi et al., 2019, Krack et al., 2003, Pötter-Nerger und Volkmann, 2013, Rizzone et al., 2002, Vercruyse et al., 2014).

Wie eingangs erwähnt, ist die Wirksamkeit von STNmono dadurch limitiert, dass die stimulationsinduzierten vorteilhaften Effekte auf axiale motorische Symptome mit zunehmendem Krankheitsprogress und geringerer L-DOPA-Sensitivität nachlassen (Castrìoto et al., 2011, Hamani et al., 2005, Krack et al., 2003, Nutt et al., 2011). Daraufhin wurde STN+SNr als therapeutische Alternative in Betracht gezogen und wird seit nahezu zehn Jahren in diversen klinischen Studien untersucht. Mittlerweile kann diese Reprogrammierungsoption erwogen werden, wenn die konventionelle STN-Stimulation eine unzureichende Wirkung auf *Gang-Freezing* erzielt (Walach, 2017, Weiss et al., 2013).

Die vorliegende Arbeit untersuchte und verglich STNmono und STN+SNr in ihren Wirkungen auf *FoG* und damit assoziierten Störungen des motorischen Ablaufs beim Gehen, posturale Instabilität und beeinträchtigende motorische Symptome. Bei der Analyse der kombinierten STN+SNr-Stimulation lag der Fokus auf selektiven SNr-Stimulationsfrequenzen, um der Fragestellung nachzugehen, ob niedrige SNr-Stimulationsfrequenzen (71 Hz, 30 Hz) der konventionellen SNr-Stimulationsfrequenz (119 Hz) überlegen sind.

Die Analyse der Daten ergab, dass sowohl STNmono als auch STN+SNr Gangstörungen und insbesondere *FoG* verbessern. Dennoch war STN+SNr mit keiner der angewendeten SNr-Frequenzen (119 Hz, 71 Hz, 30 Hz) STNmono in seiner vorteilhaften Wirkung auf *FoG* statistisch überlegen.

Bei der Mehrzahl der Probanden ( $n = 6$ ) wurde STN+SNr als StimBest definiert, wobei wiederum die Mehrheit ( $n = 4$ ) unter STN+SNr mit reduzierter SNr-Frequenz (STN+SNr 71Hz:  $n = 3$ , STN+SNr 30Hz:  $n = 1$ ) die beste Performance hinsichtlich *FoG* erzielte. Dieses Ergebnis bekräftigt die Annahme, dass *FoG* insbesondere unter STN+SNr mit reduzierter SNr-Frequenz verbessert ausfällt als bei konventioneller SNr-Stimulation im Hochfrequenzbereich. Die Annahme der Überlegenheit von STN+SNr mit reduzierter SNr-Frequenz basierte jedoch lediglich auf deskriptivstatistischen Daten. Da die Ergebnisse diesbezüglich nicht das Signifikanzniveau erreichten, gilt die Hypothese nicht als statistisch belegt. Letztlich überwiegt die Erkenntnis, dass zur Einstellung therapierefraktärer Gangstörungen einschließlich *FoG* die SNr-Stimulationsfrequenz im Rahmen der kombinierten STN+SNr-Stimulation individuell anzupassen sind. Diese und weitere Ergebnisse werden im Folgenden dargelegt, analysiert und vor dem Hintergrund des bisherigen Forschungsstandes diskutiert.

#### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

##### 4.1.1 STNmono und STN+SNr in Gegenüberstellung zu StimOff

Ziel dieser Arbeit war es unter anderem, nicht nur die Wirksamkeit von STNmono, sondern auch von STN+SNr bei Gangstörungen und insbesondere *FoG* nachzuweisen. Alle bei V1a getesteten Stimulationseinstellungen führten zu Verbesserungen von *FoG*. Bei der Mehrheit der Probanden ( $n = 6$ ) fiel STN+SNr am besten wirksam hinsichtlich *FoG* (StimBest) aus. Bei den übrigen Studienteilnehmern ( $n = 4$ ) wurde STNmono als StimBest definiert (siehe **Tabelle 13**). Allerdings konnte in dieser Arbeit nicht statistisch belegt werden, dass *FoG* auf jede im Rahmen der kombinierten STN+SNr-Stimulation angewendete SNr-Frequenz (119 Hz, 71 Hz, 30 Hz) anspricht. STN+SNr zeigte sich lediglich bei einer SNr-Frequenz von 71 Hz hinsichtlich *FoG* statistisch überlegen gegenüber StimOff ( $p = 0,001$ ). Für die SNr-Frequenzen 119 Hz und 30 Hz ergaben sich bezüglich *FoG* hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu StimOff (StimOff vs. STN+SNr 119Hz:  $p = 0,058$ , StimOff vs. STN+SNr 30Hz:  $p = 0,339$ ) (siehe **Tabelle 15**). Somit gilt die Hypothese, dass die kombinierte STN+SNr-Stimulation neben STNmono eine wirksame Therapiemethode bei

*FoG* darstellt, nicht als bestätigt. Die vorliegende Arbeit legt ein individualisiertes Vorgehen bei der Einstellung der Stimulationsparameter nahe und weist darauf hin, dass Patienten mit ausgeprägten Gangstörungen und weiteren axialmotorischen Einschränkungen von einem individualisierten *frequency approach* profitieren können.

Bei Vergleich der FOG-AC Scores von STN+SNr 119Hz und StimOff ergab sich ein *p*-Wert von 0,058, der gering über dem Signifikanzniveau  $\alpha$  von 0,05 liegt. Die Nichtsignifikanz ist möglicherweise dem geringen Stichprobenumfang ( $n = 10$ ) zuzuschreiben. Dies scheint vor dem Hintergrund der Ergebnisse einer klinischen Studie unserer Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2013 wahrscheinlich, die ebenfalls *Freezing* unter STNmono (mit 125 Hz) und STN+SNr (mit jeweils 125 Hz) untersuchte (Weiss et al., 2013). Bei einem geringfügig größeren Stichprobenumfang ( $n = 12$ ) und einem nahezu übereinstimmenden Studiendesign an einer hinsichtlich Probandenalter ( $69,4 \pm 6,6$  Jahre und  $65,0 \pm 8,9$  Jahre (Weiss et al., 2013)) und Erkrankungsdauer bei Studieneinschluss ( $20,2 \pm 6,7$  Jahre und  $17,6 \pm 5,2$  Jahre) vergleichbaren Studienkohorte fiel der Vergleich des FOG-AC Scores von STN+SNr und StimOff statistisch signifikant aus ( $p = 0,014$ ). Potenzielle Hintergründe, weshalb STN+SNr 30Hz gegenüber StimOff nicht zu einer signifikanten Verbesserung von *Freezing* beitrug, werden an anderer Stelle (Kapitel 4.1.3) diskutiert.

Die signifikante Überlegenheit von STNmono gegenüber StimOff hinsichtlich *FoG* ( $p = 0,009$ ) bestätigt die Wirksamkeit der konventionellen STN-Stimulation bei Gangstörungen und *Freezing* (siehe **Tabelle 15**). Weiterhin wird dadurch die Behauptung einiger Autoren widerlegt, STNmono führe zu einer klinischen Verschlechterung von *FoG* und induziere sogar *Freezing*-Episoden (Fasano et al., 2015, Ferraye et al., 2008, Fleury et al., 2016, Tommasi et al., 2007, van Nuenen et al., 2008).

Akute Verschlechterungen von Gangstörungen und akut einsetzende *FoG*-Episoden nach Elektrodenimplantation stehen zumeist in Zusammenhang mit suboptimaler Elektrodenlokalisierung und unpassenden Stimulationsparametern (Fasano et al., 2015). Durch Induktion eines elektrischen Feldes, welches fälschlicherweise neben der zu stimulierenden Region weitere zerebrale

Strukturen erreicht, können Störungen der Kontrolle motorischer Abläufe beim Gehen hervorgerufen werden. Hohe Stimulationsamplituden führen potenziell zu einer Ausbreitung des elektrischen Felds bis zur Zona incerta, die ebenfalls im Subthalamus und nah benachbart zum STN lokalisiert ist. Über anti- oder orthodrome Ausbreitung werden Fasern stimuliert, die wiederum mit anderen motorischen Arealen in Verbindung stehen, wodurch hypo- und akinetische Zustände ausgelöst werden können (Fasano et al., 2015).

Eine kürzlich publizierte Studie identifizierte anhand eines normativen Konnektom-Datensatzes, der auf Grundlage diffusionsgewichteter MRT-Bildgebung an 85 Parkinson-Patienten erstellt wurde (Ewert et al., 2018), das strukturelle Konnektivitätsprofil axonaler Bahnen zwischen Basalganglien und Capsula interna, welches durch STN-DBS moduliert wird (Strelow et al., 2022). Dabei wurde nachgewiesen, dass insbesondere die Fasern des Fasciculus lenticularis unbeabsichtigt stimuliert werden, wenn postoperativ Verschlechterungen der Gangleistung und *FoG* auftreten (Strelow et al., 2022). Um die Stimulation von Strukturen, die über STN und SNr hinausgehen, auszuschließen, definierte unsere Arbeitsgruppe exakte Elektrodenpositionen, die bereits im Rahmen vorheriger Studien (Weiss et al., 2013, Weiss und Wächter et al., 2011) als Einschlusskriterien festgelegt und auch bei der vorliegenden Studie angewendet wurden (siehe Kapitel 2.2). Vor Studieneinschluss wurde die Position der STN- und SNr-Elektroden anhand aktueller MRT-Bilder der Studienteilnehmer mit den Einschlusskriterien bezüglich der Elektrodenlokalisierung abgeglichen, sodass nur Probanden eingeschlossen wurden, bei denen die ausschließliche Stimulation von STN und SNr sichergestellt war.

Die ebenfalls zu prüfende Hypothese dieser Arbeit, dass die kombinierte STN+SNr-Stimulation neben STNmono als wirksame Therapiemethode bei mit *FoG* assoziierten Störungen des motorischen Ablaufs beim Gehen, posturaler Instabilität und beeinträchtigenden motorischen Symptomen einhergeht, ließ sich nur eingeschränkt bestätigen. Grundsätzlich fielen die bei den "*Immediate Testings*" erhobenen Scores unter den getesteten Stimulationseinstellung im Vergleich zu StimOff verbessert aus (siehe **Tabelle 18** und **Tabelle 22**). Eine Verbesserung im StimOn im Vergleich zu StimOff war zu erwarten, da andernfalls

*DBS* per se als Therapiemethode anzuzweifeln wäre. Dennoch ergaben sich im StimOn nicht für jeden Score der sekundären Outcome-Parameter signifikante Ergebnisse gegenüber StimOff.

Zur Beurteilung des motorischen Ablaufs beim Gehen wurde die CAPSIT-PD Gangtestung durchgeführt. Unter STNmono benötigten die Probanden für die Gangtestung signifikant weniger Zeit als im StimOff ( $p < 0,001$ ). Unter STN+SNr traf dies lediglich für die SNr-Frequenzen 119 Hz und 71 Hz zu (StimOff vs. STN+SNr 119Hz:  $p = 0,01$ , StimOff vs. STN+SNr 71Hz:  $p = 0,01$ ). Die während der Gangtestung aufgezeichnete Schrittzahl unterschied sich verglichen mit StimOff ausschließlich für STNmono ( $p < 0,001$ ) statistisch signifikant, nicht hingegen für die Einstellungen von STN+SNr. Die Anzahl an FoG-Episoden unterschied sich weder zwischen STNmono noch zwischen STN+SNr und StimOff signifikant (siehe **Tabelle 19**). Ein ähnliches Verhältnis der unter STNmono und STN+SNr sowie im StimOff erhobenen medianen Scores (siehe **Tabelle 18**) findet sich in der bereits erwähnten Publikation aus dem Jahr 2013, die ebenfalls Daten von CAPSIT-PD enthält (Weiss et al., 2013).

Weitere Aussagen über den motorischen Ablauf beim Gehen lassen sich anhand kinematischer Daten treffen. In der vorliegenden Arbeit ging STNmono mit einer signifikant größeren Schrittlänge ( $p = 0,003$ ) und Schrittgeschwindigkeit ( $p = 0,001$ ) einher als im StimOff gemessen wurde. Die Schrittfrequenz unterschied sich hingegen zwischen STNmono und StimOff nicht statistisch signifikant (siehe **Tabelle 23**). Diese Ergebnisse stimmen mit denen klinischer Studien überein, die den Einfluss von STN-DBS auf räumliche Gangparameter belegten, indem sie eine bis zu dreifach erhöhte mittlere Schrittlänge und gesteigerte Schrittgeschwindigkeit bei größtenteils unveränderter Schrittfrequenz nachwiesen (Faist et al., 2001, Ferrarin et al., 2002, Hausdorff et al., 2009, Pötter-Nerger und Volkmann, 2013, Rizzone et al., 2002, Xie et al., 2001).

Aus diesen Studien geht weiter hervor, dass STNmono mit einer Verbesserung des Bewegungsausmaßes der Gelenke der unteren Extremitäten einhergeht (Faist et al., 2001, Ferrarin et al., 2005, Johnsen et al., 2009, Rizzone et al., 2002). Analog dazu fiel das Bewegungsausmaß von OSG ( $p = 0,001$ ) und

Kniegelenk ( $p = 0,001$ ) in dieser Arbeit unter STNmono signifikant größer aus als im StimOff.

Die genannten Gangparameter zeigten sich im Vergleich zu StimOff auch unter STN+SNr signifikant verbessert (siehe **Tabelle 23**). Allerdings war dies lediglich bei den SNr-Frequenzen 119 Hz und 71 Hz der Fall. Demnach trifft die Annahme, STN+SNr sei bei mit *FoG* assoziierten Störungen des motorischen Ablaufs wirksam, lediglich für die SNr-Frequenzen 119 Hz und 71 Hz zu und ausschließlich dahingehend, dass die kombinierte STN+SNr-Stimulation mit beschleunigtem Gehen, gesteigerter Schrittlänge und -geschwindigkeit sowie einem größeren Bewegungsausmaß von OSG und Kniegelenk einhergeht.

Ähnliche Ergebnisse bezüglich der kinematischen Parameter finden sich in einer kürzlich publizierten Studie einer Forschungsgruppe des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Im Rahmen dieser randomisierten kontrollierten Cross-over-Studie wurden räumliche (*step length*: Schrittlänge, *base width*: Breite der Standbasis) und zeitliche Gangparameter (*gait velocity*: Ganggeschwindigkeit, *cadence*: Schrittfrequenz, *single support*: prozentualer Anteil der Dauer eines vollständigen Gangzyklus desselben Fußes) mithilfe einer elektronischen Gangmatte (GATERite® System, CIR Systems) gemessen (Horn et al., 2021). Die kinematischen Daten von elf IPS-Patienten ( $n = 11$  nach *drop-out* von  $n = 4$ ), die im StimOff, unter STNmono (mit 125 Hz oder 130 Hz) und STN+SNr (mit jeweils 119 Hz, 125 Hz oder 130 Hz) aufgezeichnet wurden, wurden mit den Daten einer gesunden Kontrollkohorte ( $n = 11$ ) verglichen. Die Ganganalysen erfolgten beim Geradeausgehen mit normaler und erhöhter Schrittgeschwindigkeit sowie unter *Dual-Tasking*, wobei die Probanden beim Geradeausgehen und Drehen Kopfrechenaufgaben lösen mussten. Unter STN+SNr fiel die Schrittlänge signifikant größer aus als im StimOff ( $p = 0,019$ ). Weiterhin wurde unter STN+SNr ein Zugewinn an relativer *single support time* nachgewiesen, wobei *single support* unter STN+SNr signifikant größer ausfiel als im StimOff ( $p = 0,027$ ). Im Vergleich zu StimOff verbesserten sowohl STNmono als auch STN+SNr die Gangasymmetrie (*gait asymmetry*) statistisch signifikant, was sich in einem reduzierten Verhältnis der Schrittlängensymmetrie (*step length symmetry ratio*) widerspiegelte ( $p = 0,017$ ) (Horn et al., 2021).

Bei Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit den zuvor beschriebenen Studienergebnissen ist zu berücksichtigen, dass die erhobenen Gangparameter aufgrund voneinander abweichender Berechnungsgrundlagen nicht uneingeschränkt vergleichbar sind. Die Daten von Horn et al. können nur zum Vergleich von STN+SNr 119Hz und StimOff herangezogen werden, da die kombinierte STN+SNr-Stimulation mit reduzierter SNr-Frequenz nicht getestet wurde.

In Bezug auf die Wirksamkeit von STNmono und STN+SNr auf posturale Instabilität fanden sich weder im Push and Release Test ( $p = 0,138$ ) noch im MDS-UPDRS III PIGD-Subscore signifikante Unterschiede zu StimOff. Eine Ausnahme stellt der MDS-UPDRS III PIGD-Subscore von STN+SNr 71Hz dar, der unter dieser Einstellung signifikant besser ausfiel als im StimOff ( $p = 0,018$ ) (siehe **Tabelle 19**).

Wie einleitend beschrieben, wurde die vorteilhafte Wirkung von STN-DBS auf posturale Instabilität durch mehrere klinische Studien belegt (Bejjani et al., 2000, Collomb-Clerc und Welter, 2015, Pötter-Nerger und Volkmann, 2013). Die Diskrepanz zu den vorliegenden Ergebnissen ist vermutlich auf die geringe Stichprobengröße ( $n = 10$ ) zurückzuführen. Eine signifikante Verbesserung von posturaler Instabilität wurde in einer Metaanalyse zehn klinischer Studien mit einer deutlich größeren Anzahl an Probanden als  $n = 10$  beschrieben (Pötter-Nerger und Volkmann, 2013).

In der 2013 publizierte Studie unserer Arbeitsgruppe wurde posturale Kontrolle anhand der Berg Balance Scale zwischen STN+SNr (50 [9-56]) und StimOff (41,4 [11-56]) bewertet (Weiss et al., 2013). Eine geringfügige Verbesserung von posturaler Instabilität unter STN+SNr zeigte sich auch im Rahmen der vorliegenden Studie. Posturale Kontrolle (Push and Release Test) war unter STN+SNr entweder unverändert oder minimal verbessert im Vergleich zu StimOff (siehe **Tabelle 18**). Die Ergebnisse erreichten jedoch nicht das statistische Signifikanzniveau (siehe **Tabelle 19**).

Auch axialmotorische Symptome fielen in der Studie von 2013 unter STN+SNr (axialer UPDRS III Score:  $8,17 \pm 4,09$ ) besser aus als im StimOff ( $11,17 \pm 3,56$ ) (Weiss et al., 2013). Die Verbesserung axialmotorischer Beeinträchtigungen

(MDS-UPDRS III PIGD-Subscore) unter STN+SNr ergab sich ebenso in der vorliegenden Studie (siehe **Tabelle 18**), allerdings waren die Unterschiede zwischen den Stimulationseinstellungen ebenfalls nicht signifikant (siehe **Tabelle 19**).

Bei Vergleich der beiden Studien ist zu berücksichtigen, dass die erhobenen Scores, axialer UPDRS III (axialer UPDRS III Score (Weiss et al., 2013): Item 27: Aufstehen vom Stuhl, Item 28: Haltung, Item 29: Gang, Item 30: Haltungsvermögen und Item 31: Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers) und MDS-UPDRS III PIGD-Subscore (siehe Kapitel 2.7.5), nur bedingt vergleichbar sind, obwohl der axiale UPDRS III Score Kategorien enthält, die ebenfalls durch den PIGD-Subscore von MDS-UPDRS III abgebildet sind (Item 10: Gehen/Gangbild, Item 12: posturale Instabilität).

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von STNmono und STN+SNr hinsichtlich beeinträchtigender motorischer Symptome wurde der MDS-UPDRS III Score bestimmt. Dieser fiel bei jeder der bei V1a getesteten Stimulationseinstellungen signifikant niedriger aus als im StimOff (siehe **Tabelle 19**). Nach dem international anerkannten klinischen Standard ist bei einer Verbesserung des MDS-UPDRS III Score um mindestens 30% von einer zuverlässigen Stimulationswirkung auf motorische Symptome auszugehen (Deuschl et al., 2006). Der Score fiel sowohl für STNmono (mittlere Verbesserung um  $33,23 \pm 14,42\%$ ) als auch STN+SNr 119Hz (mittlere Verbesserung um  $36,3 \pm 12,53\%$ ), STN+SNr 71Hz (mittlere Verbesserung um  $38,07 \pm 15,88\%$ ) und STN+SNr 30Hz (mittlere Verbesserung um  $33,51 \pm 18,07\%$ ) über 30% verbessert aus im Vergleich zu StimOff. Demnach trifft die Hypothese, STN+SNr sei bei beeinträchtigenden motorischen Symptomen wirksam, uneingeschränkt zu.

#### **4.1.2 STN+SNr 119Hz in Gegenüberstellung zu STNmono**

Bislang wurden überwiegend Ergebnisse klinischer Studien publiziert, die STN+SNr im Hochfrequenzbereich (125 Hz bzw. 130 Hz) mit der konventionellen hochfrequenten STN-Stimulation vergleichen. Im Folgenden werden die Ergebnisse von STN+SNr 119Hz in Gegenüberstellung zu STNmono (mit 119 Hz) in Zusammenhang mit vergleichbaren Forschungsarbeiten gestellt.

Die klinischen Assessments unterschieden sich zwischen STN+SNr 119Hz und STNmono weder hinsichtlich primärer noch sekundärer Outcome-Parameter statistisch signifikant (siehe **Tabelle 16**, **Tabelle 20** und **Tabelle 24**). Demnach muss sowohl die Hypothese, dass STN+SNr 119Hz *FoG* und Gangperformance in ausgeprägterem Maß verbessert als STNmono als auch die Annahme, dass STN+SNr 119Hz zu ausgeprägteren Verbesserungen von mit *FoG* assoziierten Störungen des motorischen Ablaufs beim Gehen, posturaler Instabilität und beeinträchtigenden motorischen Symptomen führt als STNmono, verworfen werden.

Die in Kapitel 3.4.1 dargestellten Ergebnisse hinsichtlich *FoG* stimmen nicht mit den Studienergebnissen der bereits erwähnten Studie von 2013 überein. Die randomisierte kontrollierte doppelblinde Cross-over-Studie an zwölf Probanden wies eine signifikante Überlegenheit von STN+SNr hinsichtlich *FoG* gegenüber STNmono nach (Weiss et al., 2013). Dieser Zusammenhang zwischen der STN- und der STN+SNr-Stimulation bestand sowohl unmittelbar nach Umstellung der Stimulationseinstellungen auf STN+SNr ( $p = 0,006$ ) als auch drei Wochen nach Reprogrammierung ( $p = 0,047$ ). Zehn der zwölf Probanden bevorzugten die kombinierte Stimulationseinstellung und behielten diese über ihre Teilnahme an der Studie hinaus bei.

Als Endpunkt für *FoG* wurde analog zum primären Outcome-Parameter dieser Arbeit der FOG-AC Score definiert. Dahingehend und auch hinsichtlich des Alters der Probanden ( $69,4 \pm 6,6$  Jahre und  $65,0 \pm 8,9$  Jahre (Weiss et al., 2013)) sowie der Erkrankungsdauer bei Studieneinschluss ( $20,2 \pm 6,7$  Jahre und  $17,6 \pm 5,2$  Jahre) sind beide Studien vergleichbar. In Hinsicht auf die Therapiedauer mit konventioneller STN-Stimulation unterscheiden sich die Studienkohorten jedoch. Die Probanden, die zwischen 2011 und 2012 rekrutiert wurden, waren bei Studieneinschluss im Durchschnitt nahezu dreimal kürzer mit STN-DBS therapiert ( $2,61 \pm 2,03$  Jahre) als die Teilnehmer der vorliegenden Studie ( $6,8 \pm 3,1$  Jahre).

Dass die Überlegenheit von STN+SNr in Bezug auf *FoG* nicht reproduzierbar war, liegt möglicherweise darin begründet, dass IPS-Patienten, die bereits seit mehreren Jahren mit STN-DBS therapiert wurden, im Verlauf weniger auf THS

ansprechen als Patienten, die aufgrund kurzer Therapiedauer dahingehend als therapienaiv gelten.

Mehrere Autoren weisen darauf hin, dass Patienten mit Gangstörungen und weiteren axialmotorischen Symptomen lediglich in einem Zeitraum von unter einem Jahr (sechs bis zwölf Monate) von STN-Stimulation profitieren (Fasano et al., 2015), nach mehr als in etwa fünf Jahren jedoch nur noch unzuverlässig oder nicht mehr auf THS ansprechen (Brozova et al., 2021, Fasano et al., 2010, Gervais-Bernard et al., 2009, Krack et al., 2003, Lau et al., 2019, Moro und Lozano et al., 2010, Rizzone et al., 2014, Schüpbach et al., 2005). Der fortschreitende Verlust der Stimulationswirkung wird zumeist in Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer und der Ausbreitung neurodegenerativer Prozesse auf nicht-dopaminerge Neurone betrachtet (Bonnet et al., 1987, Lang und Obeso, 2004). Vor dem Hintergrund, dass die Studienkohorten bezüglich der Erkrankungsdauer vergleichbar sind, nicht hingegen bezüglich der Therapiedauer, besteht möglicherweise ein Zusammenhang zwischen dem therapeutischen Ansprechen auf STN- bzw. STN+SNr-Stimulation und der Dauer der *DBS*-Therapie.

In der Literatur, die sich mit *DBS* bei Tremor-Syndromen (Essenzieller Tremor, Dystoner Tremor) beschäftigt, wird beschrieben, dass die Stimulationswirkung und der damit einhergehende therapeutische Nutzen bei mit *VIM-DBS* therapierten Patienten im Laufe der Zeit nachlassen (Fasano und Helmich, 2019, Peters und Tisch, 2021). Der Wirkungsverlust fiel insbesondere bei Tremor-Patienten auf, die kontinuierlich, über 24 Stunden pro Tag stimuliert wurden (Benabid et al., 1996). Im Zusammenhang mit der im Zeitverlauf nachlassenden Stimulationswirkung wird von Toleranz (Benabid et al., 1996) oder Habituation (Fasano und Helmich, 2019) gesprochen.

Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse ist nicht auszuschließen, dass auch die neuronalen Zielstrukturen der THS beim IPS bei mehrjähriger Stimulation dem Phänomen der Habituation unterliegen und möglicherweise dadurch das therapeutische Ansprechen auf *DBS* mit zunehmender Therapiedauer abnimmt. Ob und inwiefern die beschriebenen Zusammenhänge auch unter STNmono

bzw. STN+SNr bei Parkinson-Erkrankten bestehen, gilt es im Rahmen zukünftiger Forschungsarbeiten zu untersuchen.

Den vielversprechenden Ergebnissen der 2013 publizierten monozentrischen Studie zufolge wurde eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie an neun deutschen Studienzentren und einem luxemburgischen Studienzentrum konzipiert, die therapierefraktäres *FoG* unter kombinierter STN+SNr-Stimulation untersuchte (NCT02588144). Die multizentrische Studie wurde kürzlich abgeschlossen, jedoch wurden die Ergebnisse bislang nicht publiziert und stehen demnach nicht zum Vergleich mit den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen zur Verfügung.

Auch die sekundären Outcome-Parameter unterschieden sich zwischen STN+SNr 119Hz und STNmono nicht statistisch signifikant. Die in Kapitel 3.4.2 beschriebenen Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen vergleichbarer klinischer Studien, die ebenfalls die Gangperformance anhand von Gangparametern, posturale Kontrolle und Instabilität sowie motorische Symptome analysierten (Horn et al., 2021, Villadóniga et al., 2022, Wagner et al., 2022, Weiss et al., 2013), nur bedingt überein.

Zur Beurteilung des motorischen Ablaufs beim Gehen wurde im Rahmen der bereits beschriebenen Studie aus dem Jahr 2013 ebenfalls die CAPSIT-PD Gangtestung durchgeführt. Analog zu den Daten von STN+SNr 119Hz in Gegenüberstellung zu STNmono dieser Arbeit unterschieden sich weder die zur Gangtestung benötigte Zeit ( $p = 0,75$ ) noch die dabei gemessene Schrittzahl ( $p = 0,55$ ) noch die währenddessen aufgetretene Anzahl an *Freezing*-Episoden ( $p > 0,99$ ) zwischen STN+SNr und STNmono statistisch signifikant (Weiss et al., 2013).

Weitere Aussagen über den motorischen Ablauf beim Gehen lassen sich anhand kinematischer Daten treffen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Gangparameter nicht vollends mit denen ähnlich konzipierter Studien vergleichbar sind (Horn et al., 2021, Villadóniga et al., 2022, Wagner et al., 2022).

Eine Forschungsgruppe des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zeichnete mithilfe von Bewegungssensoren (MMA7260QT, Freescale Semiconductor Inc.) kinematische Daten von zwölf Probanden mit IPS, die seit mehreren Jahren ( $4,0 \pm 3,8$  Jahre) mit STN-DBS therapiert wurden, auf und verglichen diese mit den Gangparametern einer gesunden Kontrollgruppe ( $n = 11$ ) (Wagner et al., 2022). Um den Bewegungsablauf beim Gehen zu imitieren, wurde eine standardisierte Bewegungsabfolge ausgeführt, bei der die Probanden wiederholt auf der Stelle liefen (*stepping in place*). Zur Auslösung von FoG wurden während der kontinuierlichen Schrittbewegungen zehn akustische Signale in zufällig gewähltem Zeitabstand eingestreut. Der Versuchsablauf wurde im StimOff, unter STNmono (mit 125 Hz oder 130 Hz, je nach IPG) und unter STN+SNr (mit jeweils 125 Hz oder 130 Hz) durchgeführt. Die Variabilität der Schrittzeit (*step time variability* bzw. *stepping variability*), die unter STNmono als signifikant verringert gilt (Hausdorff et al., 2009), fiel unter STN+SNr im Vergleich zu STNmono ebenfalls reduziert aus, wobei dieser Unterschied lediglich für die stärker betroffene untere Extremität statistisch signifikant war ( $p = 0,031$ ). Für die Asymmetrie der Schrittzeit (*step time asymmetry* bzw. *stepping asymmetry*) wurde beim Vergleich von STN+SNr mit STNmono kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Neben einigen Autoren, die der konventionellen subthalamischen und auch der nigralen Stimulation einen Einfluss auf zeitliche Gangparameter beimessen (Hausdorff et al., 2009, Scholten et al., 2017), stellte die Arbeitsgruppe um Wagner fest, dass die kombinierte Stimulation von STN und SNr die zeitlichen Aspekte Parkinson-typischer Gangstörungen in ausgeprägterem Maß verbessert als STNmono (Wagner et al., 2022).

Differenzen zu den Ergebnissen dieser Arbeit, in der keine Überlegenheit der von STN+SNr gegenüber STNmono in Bezug auf zeitliche Gangparameter ermittelt wurde (siehe 3.4.2.2), ergeben sich unter anderem daraus, dass die durch Wagner et al. erhobenen kinematischen Parameter (*stepping variability*, *stepping asymmetry*) nur eingeschränkt mit den im Rahmen dieser Arbeit erhobenen zeitlichen Parametern (*cadence*, *gait cycle time*, *swing*, *STA*) vergleichbar sind. Weiterhin ist anzumerken, dass die Aufzeichnung der kinematischen Parameter

im Rahmen der Hamburger Studie im *MedOn* erfolgte. Dies und die Tatsache, dass lediglich sieben Probanden der Studienkohorte ( $n = 12$ ) *Freezer* waren und auch die kinematischen Daten der fünf *Non-Freezer* bei der statistischen Auswertung berücksichtigt wurden, legt eine deutlich bessere motorische Performance der Probanden nahe als der Teilnehmer der vorliegenden Studie, die im *MedOff* gemessen wurden und allesamt ( $n = 10$ ) durch schwerwiegendes *Freezing* beeinträchtigt waren. Die vermutlich insgesamt bessere Gangleistung der Hamburger Studienkohorte erklärt möglicherweise die Signifikanz der 2022 publizierten Studienergebnisse (Wagner et al., 2022).

Eine randomisierte kontrollierte Cross-over-Studie aus Madrid untersuchte an zehn IPS-Patienten fortgeschrittener Erkrankungsstadien die Effekte von STN- (mit 130 Hz) und STN+SNr-Stimulation (mit jeweils 130 Hz) auf den motorischen Ablauf beim Gehen (Villadóniga et al., 2022). Hierbei wurde der Prozentsatz an Gangzyklen mit normaler Schrittsequenz (*HFPS: heel strike, foot contact, push off, swing*) quantitativ mithilfe eines computergestützten Programms (STEP32, DemItalia) analysiert. Der untersuchte Parameter fiel in Vorarbeiten der spanischen Arbeitsgruppe bei ausgeprägten Gangstörungen (Agostini et al., 2014) und IPS (Villadóniga et al., 2016) vermindert aus und gilt als sensibles Maß von Ganginstabilität (Villadóniga et al., 2022). Der mediane Prozentsatz an Gangzyklen mit physiologischer Schrittsequenz fiel unter STN+SNr (79% [74%-84%]) signifikant höher aus als unter STNmono (71% [63%-79%]) ( $p = 0,038$ ) (Villadóniga et al., 2022).

Ein vergleichbarer Parameter wurde im Rahmen dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie nicht erhoben. Als Maß der mit *FoG* assoziierten Gangasymmetrie wurde *STA* bestimmt (Chee et al., 2009, Plotnik et al., 2005), welche bei alleiniger SNr-Stimulation als vermindert gilt (Scholten et al., 2017). Unter STN+SNr 119 Hz zeigte sich hingegen keine signifikante Reduktion der *STA* ( $p = 0,645$ ) (siehe Kapitel 3.4.2.2). Die Nichtsignifikanz des Ergebnisses geht möglicherweise auf die geringe Stichprobengröße bei Erhebung der kinematischen Parameter ( $n = 8$ ) zurück, was insbesondere vor dem Hintergrund plausibel erscheint, dass die 2022 publizierte spanische Studie der vorliegenden Arbeit in methodischer Hinsicht bedeutend ähnelt. Die Versuchsdurchführungen

erfolgten gleichermaßen im *MedOff* und unter Verwendung eines Boston Scientific Impulsgebers mit *MICS*-Stimulationstechnologie an ebenfalls zehn Probanden mit ausgeprägtem IPS.

Im Rahmen der bereits erwähnten klinischen Studie der Hamburger Arbeitsgruppe fiel die Schrittlänge unter STN+SNr signifikant größer aus als unter STNmono ( $p = 0,032$ ). Weiterhin wurde unter STN+SNr ein Zugewinn an relativer *single support time* nachgewiesen, wobei *single support* unter STN+SNr signifikant größer ausfiel als unter STNmono ( $p = 0,047$ ). Die signifikanten Veränderungen unter STN+SNr zeigten sich insbesondere beim Gehen unter *Dual-Tasking* (Horn et al., 2021).

Dass die durch die Hamburger Studie nachgewiesene signifikante Verbesserung räumlicher (*step length*) und zeitlicher (*single support*) kinematischer Parameter in der vorliegenden Arbeit nicht reproduzierbar war, liegt möglicherweise darin begründet, dass das von Horn et al. konzipierte Studienprotokoll vorsah, den Versuchsablauf ohne vorheriges Absetzen der Antiparkinson-Medikation (*MedOn*) durchzuführen. Die Erhebung Gang-bezogener Parameter im *MedOn* neigt dazu, die Studienergebnisse dahingehend zu verfälschen, dass die als stimulationsinduziert betrachteten Effekte nicht ausschließlich auf die angewendete Stimulationsmethode zurückzuführen sind, sondern maßgeblich dem dopaminergen Einfluss auf die Gangperformance zuzuschreiben sind. Dass die motorische Leistungsfähigkeit der Probanden grundsätzlich durch L-DOPA beeinflusst war, spiegelt sich in der Verbesserung des MDS-UPDRS III Score um 67% im *MedOn* gegenüber *MedOff* wider (MDS-UPDRS III *MedOn*:  $12,0 \pm 8,4$ , *MedOff*:  $38,0 \pm 17,7$ ) (Horn et al., 2021).

Obwohl die vorliegende Arbeit nicht zu dem Schluss kommt, dass Bewegungsabläufe insbesondere bei *Dual-Tasking* verbessert ausfallen, ist es angesichts Beobachtungen im klinischen Alltag erstrebenswert, die Hinweise der Hamburger Forschungsgruppe, dass eine erhöhte kognitive Anstrengung wie beim *Dual-Tasking* mit Verbesserungen der Gangperformance einhergeht, in Folgestudien näher zu beleuchten. Diese Feststellung bestärkt die Annahme, dass die SNr eine bedeutende Rolle in der Modulation kognitiver Prozesse spielt,

welche sich auf die Kontrolle und Orientierung der Aufmerksamkeit auf zielgerichtete Extremitätenbewegungen und Blickbewegungen bezieht (Horn et al., 2021, Sato und Hikosaka, 2002).

Bezüglich posturaler Instabilität und weiterer axialmotorischer Symptome stimmen die Ergebnisse dieser Arbeit weitestgehend mit denen bereits benannter vergleichbarer Studien überein.

In der 2013 publizierte Studie unserer Arbeitsgruppe wurde posturale Kontrolle anhand der Berg Balance Scale zwischen STN+SNr (50 [9-56]) und STNmono (47 [15-56]) als unverändert bewertet ( $p = 0,73$ ) (Weiss et al., 2013) und stimmt dahingehend mit den präsentierten Ergebnissen überein. Posturale Kontrolle fiel unter STNmono (Push and Release Test: 2 [0-4]) und STN+SNr 119Hz (1,5 [0-4]) nahezu unverändert aus (siehe **Tabelle 18**).

Unter STN+SNr zeigten sich axiale motorische Symptome (axialer UPDRS III Score STN+SNr:  $8,17 \pm 4,09$ , STNmono:  $9,25 \pm 4,67$ ) signifikant verbessert im Vergleich zu STNmono ( $p = 0,041$ ) (Weiss et al., 2013). In der vorliegenden Arbeit wurden axialmotorische Beeinträchtigungen anhand des MDS-UPDRS III PIGD-Subscore unter STN+SNr 119Hz ( $6,2 \pm 2,25$ ) geringfügig besser bewertet als unter STNmono ( $6,9 \pm 2,47$ ) (siehe **Tabelle 18**). Der Unterschied zwischen den Stimulationseinstellungen war jedoch nicht signifikant (siehe **Tabelle 20**).

Wie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben, ist bei Vergleich beider Studien zu berücksichtigen, dass diese aufgrund der unterschiedlichen erhobenen Scores (axialer UPDRS III Score und MDS-UPDRS III PIGD-Subscore) zur Beurteilung von axialmotorischen Symptomen nur bedingt vergleichbar sind.

Unter STNmono fiel der durchschnittliche MDS-UPDRS III Score in der 2022 publizierte Hamburger Studie minimal geringer ( $28,5 \pm 10,5$ ) aus als unter STN+SNr ( $29,3 \pm 11,7$ ) (Wagner et al., 2022). In der vorliegenden Arbeit fiel dieser Score unter STNmono hingegen minimal höher ( $42,1 \pm 12,09$ ) aus als unter STN+SNr 119Hz ( $39,9 \pm 9,86$ ). Beide Studien stimmen jedoch dahingehend überein, dass der MDS-UPDRS III Score sich zwischen STN+SNr und STNmono nicht statistisch signifikant unterschied ( $p = 1,0$  und  $p = 0,327$  (Wagner et al., 2022)). Unterschiede beim MDS-UPDRS III Rating sind auf abweichende klinische Einschätzungen je nach Rater zurückzuführen, obwohl die Interrater-

Reliabilität bereits für die Vorversion des MDS-UPDRS III (UPDRS III) als gering eingestuft wurde (Richards et al., 1994).

#### **4.1.3 STN+SNr 71Hz und STN+SNr 30Hz in Gegenüberstellung zu STNmono**

Die klinischen Assessments unter STN+SNr 71Hz und 30Hz sowie unter STNmono wiesen weder hinsichtlich primärer noch sekundärer Outcome-Parameter statistisch signifikante Unterschiede auf (siehe **Tabelle 16**, **Tabelle 20** und **Tabelle 24**). Eine Ausnahme stellt die zur CAPSIT-PD Gangtestung benötigte Zeit (CAPSIT-PD Zeit) dar, die sich zwischen STNmono und STN+SNr 30Hz signifikant unterschied ( $p = 0,014$ ) (siehe **Tabelle 20**).

Bei Betrachtung der Datengegenüberstellung von STN+SNr 71Hz, STN+SNr 30Hz und STNmono fällt auf, dass die Probanden unter STN+SNr 30Hz signifikant langsamer liefen als unter STNmono ( $p = 0,014$ ) (siehe **Tabelle 20**). Den Hypothesen entsprechend wäre ein gegensätzliches Ergebnis zu erwarten. Demzufolge würden die Probanden unter STN+SNr 30Hz weniger Zeit zum Gehen benötigen als unter STNmono (siehe Kapitel 1.5).

Eine Ursache für die Diskrepanz des tatsächlichen vom erwarteten Studienergebnis stellt möglicherweise die Auswahl der SNr-Stimulationsfrequenz von 30 Hz dar. Grundsätzlich sind die durch unterschiedliche Stimulationsfrequenzen hervorgerufenen Effekte auf neurophysiologischer Ebene nur unzureichend verstanden (Di Biase und Fasano, 2016, Milosevic et al., 2018, Weiss et al., 2019). In den wenigen verfügbaren Publikationen zu diesem Themengebiet finden sich teils sogar widersprüchliche Aussagen (Milosevic et al., 2018, Sutton et al., 2013).

Eine tierexperimentelle Studie am 6-Hydroxydopamin-Rattenmodell untersuchte den Einfluss unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen auf die nigrale Feuerungsrate. Diese wurde bei niederfrequenter Stimulation im Bereich von 50 Hz nicht supprimiert (Sutton et al., 2013). Eine neurophysiologische Untersuchung an Parkinson-Patienten kam hingegen zu einem gegensätzlichen Ergebnis. Bei Mikrostimulation im Bereich der SNr mit 50 Hz zeigte sich die nigrale Feuerungsrate vollständig supprimiert (Milosevic et al., 2018).

Vor dem Hintergrund dieses Widerspruchs ist unklar, ob eine SNr-Stimulationsfrequenz von 30 Hz ausreichend ist, die SNr in ihrer pathologischen Überaktivität einzuschränken oder die pathologische Grundaktivität möglicherweise sogar verstärkt. Es ist nicht auszuschließen, dass eine höhere Frequenz, beispielsweise im Bereich von 50 Hz, die nigrale Feuerungsrate effektiver supprimiert hätte als im Bereich von 30 Hz.

Die Festlegung auf eine spezifische Stimulationsfrequenz war bei Studienkonzipierung nicht nur durch die unzureichende und teilweise widersprüchliche Datenlage erschwert, sondern auch durch die Anforderungen der angewendeten *MICS*-Stimulationstechnologie. Technisch bedingt war die simultane STN+SNr-Stimulation ausschließlich mit der Frequenzkombination 119 Hz, 71 Hz und 30 Hz möglich.

Zur Konzeption und Durchführung klinischer Folgestudien, die die STN+SNr mit SNr-Stimulation im Niedrigfrequenzbereich näher untersuchen, bedarf es weiterer Forschung hinsichtlich der physiologischen Stimulationsfrequenz zur Suppression der SNr. Eine weitere Bedingung muss sein, dass die Stimulation im physiologischen SNr-supprimierenden Frequenzbereich technisch möglich und praktisch umsetzbar ist.

Bislang wurden lediglich die Ergebnisse einer klinischen Studie publiziert, die die kombinierte STN+SNr-Stimulation mit reduzierter SNr-Frequenz (63 Hz) mit der konventionellen STN-Hochfrequenzstimulation (126 Hz) verglich (Valldoriola et al., 2019). Im Nachfolgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit für STN+SNr 71Hz und 30Hz in Gegenüberstellung zu STNmono in Zusammenhang mit der im Folgenden beschriebenen Studie gestellt.

Eine Forschungsgruppe aus Barcelona untersuchte in einer prospektiven randomisierten Pilotstudie mit Cross-over-Design sechs IPS-Patienten mit medikamentös unkontrollierbaren Gangstörungen und *FoG* (Valldoriola et al., 2019). Das Ziel der Studie bestand darin, zu evaluieren, ob und inwiefern die kombinierte Stimulation von STN und SNr mit STN-Hochfrequenzstimulation (HF-STN-DBS mit 126 Hz) und SNr-Niedrigfrequenzstimulation (LF-SNr-DBS mit 63 Hz) mit klinisch relevanten Verbesserungen von Gangperformance und *FoG* einhergeht. Hierzu wurde die kombinierte HF-STN-DBS und LF-SNr-DBS

(COMB) mit der alleinigen hochfrequenten STN-Stimulation (HF-STN-DBS) und der alleinigen niedrigfrequenten SNr-Stimulation (LF-SNr-DBS) verglichen. Zur Bewertung von Gangperformance, *FoG* und weiteren axialmotorischen Symptomen sowie motorischer Leistung wurden anamnestische (FOG-Q, UPDRS II) und klinische Tests (UPDRS III, Timed "Up and Go"-Test, Balance-and-Gait-Test nach Tinetti) herangezogen. Als primärer Endpunkt wurde der Schweregrad von *FoG* definiert, der anhand eines Selbstbefragungsbogens (FOG-Q) erfasst wurde. Dem Crossover-Studiendesign zufolge wurde drei Monate nach randomisierter Zuteilung zu HF-STN-DBS oder LF-SNr-DBS die COMB-Stimulation für drei weitere Monate eingestellt. Vier der insgesamt sechs Probanden profitierten von der COMB-Einstellung und behielten diese für den Follow-up-Zeitraum von drei Jahren bei. Lediglich zwei Probanden wurden für das Follow-up mit HF-STN-DBS eingestellt.

In der 2019 publizierte Studie zeigte sich im FOG-Q, der als ursprüngliche Version des in dieser Studie angewendeten NFOG-Q gilt (Giladi et al., 2000, Nieuwboer et al., 2009), die Prävalenz von *FoG* bei drei Probanden unter COMB deutlich reduziert, unter HF-STN-DBS bei zwei Probanden. Fünf Studienteilnehmer bewerteten die Dauer von *FoG*-Episoden unter COMB als reduziert, unter HF-STN-DBS zwei. Die Dauer von *Freezing* bei Drehbewegungen war in fünf Fällen unter COMB und in drei Fällen unter HF-STN-DBS reduziert. Die Auswirkungen von *FoG* auf das alltägliche Leben wurden bei fünf Probanden unter COMB und bei zwei unter HF-STN-DBS als verbessert bewertet. Zusammenfassend deuten diese Studienergebnisse auf eine Überlegenheit von STN+SNr mit reduzierter SNr-Frequenz (COMB) in Gegenüberstellung zu HF-STN-DBS hin.

Die vorliegende Arbeit kommt bei Betrachtung der deskriptivstatistischen Daten zu ähnlichen Ergebnissen, die allerdings im Zuge der statistischen Auswertung nicht das Signifikanzniveau erreichten.

Ähnlich wie die spanische Studie wies die vorliegende Arbeit eine geringfügige Verbesserung von *FoG* und Gangperformance unter STN+SNr 71Hz gegenüber STNmono nach. Dies ist dem medianen FOG-AC Score zu entnehmen, der unter STN+SNr 71Hz (16,5 [11-36]) geringer ausfiel als unter STNmono (19 [9-32]).

Dieser Unterschied erwies sich allerdings nicht als statistisch signifikant ( $p = 1,0$ ). Der mediane FOG-AC Score fiel unter STN+SNr 30Hz minimal größer aus (19,5 [12-36]) als unter STNmono (19 [9-32]) und erreichte ebenfalls nicht das Signifikanzniveau ( $p = 1,0$ ) (siehe **Tabelle 14** und **Tabelle 16**).

Die mediane Anzahl an *FoG*-Episoden im CAPSIT-PD war unter STN+SNr 71Hz (0 [0-2]), STN+SNr 30Hz (0 [0-15]) und STNmono (0 [0-5]) unverändert, wobei die maximale Anzahl an *Freezing*-Episoden unter STN+SNr 71Hz geringfügig kleiner war und bei STN+SNr 30Hz größer war als unter STNmono. Somit erwiesen sich weder die Unterschiede zwischen STN+SNr 71Hz und STNmono ( $p = 1,0$ ) noch zwischen STN+SNr 30Hz und STNmono ( $p = 1,0$ ) als statistisch signifikant (siehe **Tabelle 18** und **Tabelle 20**).

Zur Beurteilung des Schweregrads von *FoG* und damit einhergehender Auswirkungen auf das alltägliche Leben wurde bei vorliegender Studie der NFOG-Q herangezogen. Im StimBest fiel der durchschnittliche NFOG-Q Score ( $18,5 \pm 6,4$ ) leicht verbessert aus verglichen mit STNmono ( $22,0 \pm 3,16$ ). Dieser Unterschied erwies sich gleichermaßen nicht als statistisch signifikant ( $p = 0,084$ ) (siehe **Tabelle 30**).

Bezüglich der Kontrolle von Gleichgewicht und posturaler Stabilität sowie beeinträchtigender, mit der Parkinson-Erkrankung einhergehender motorischer Symptome kamen beide Studien ebenfalls zu ähnlichen Ergebnissen, indem sie STN+SNr mit reduzierter SNr-Frequenz gegenüber STNmono als überlegen beschrieben. Diese Annahme basiert allerdings ebenso auf deskriptiv-statistischen Daten und ist nicht durch signifikante Zusammenhänge belegt.

Die von Valldeoriola et al. konzipierte Studie wies klinische Verbesserungen von Gleichgewicht und Gangperformance anhand des Balance-and-Gait-Tests nach Tinetti bei allen untersuchten Stimulationseinstellungen nach, wobei COMB mit einer geringfügig ausgeprägteren Verbesserung einherging als HF-STN-DBS. Zur Einschätzung von posturaler Instabilität wurden im Rahmen dieser Arbeit die Scores von Push and Release Test und MDS-UPDRS III PIGD-Subscore herangezogen, die unter STN+SNr 71Hz (Push and Release Test: 1 [0-4], MDS-UPDRS III PIGD-Subscore:  $6,4 \pm 3,03$ ) ebenfalls geringfügig niedriger ausfielen als unter STNmono (Push and Release Test: 2 [0-4], MDS-UPDRS III PIGD-

Subscore:  $6,9 \pm 2,47$ ), allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ( $p = 1,0$ ) (siehe **Tabelle 18** und **Tabelle 20**).

Beeinträchtigende Parkinson-assoziierte motorische Symptome wurden anhand des MDS-UPDRS III Score unter COMB nahezu unverändert und mit lediglich geringgradigen Abweichungen gegenüber HF-STN-DBS bewertet. Die vorliegende Arbeit stimmt hinsichtlich der Ergebnisse des MDS-UPDRS III Score überein, der unter STN+SNr 71Hz ( $39,4 \pm 13,55$ ) niedriger ausfiel als unter STNmono ( $42,1 \pm 12,09$ ), wobei auch für diesen Unterschied keine statistische Signifikanz nachgewiesen wurde ( $p = 1,0$ ) (siehe **Tabelle 18** und **Tabelle 20**).

Grundsätzlich kommen beide Studien zu dem Schluss, dass sich die kombinierte STN+SNr-Stimulation mit reduzierter SNr-Frequenz (63 Hz bzw. 71 Hz) vorteilhaft auf Ausprägung und Prävalenz von *FoG*, auf mit *FoG* einhergehenden Auswirkungen auf das alltägliche Leben, posturale Instabilität und beeinträchtigende Parkinson-assoziierte motorische Symptome auswirkt und teilweise zu ausgeprägteren Verbesserungen der genannten Aspekte führt als STNmono. Diese Annahme wird dadurch bekräftigt, dass vier von sechs Probanden der spanischen Studie insgesamt von der COMB-Einstellung profitierten und diese für den Follow-up-Zeitraum von drei Jahren beibehielten, während lediglich zwei Probanden für das Follow-up HF-STN-DBS bevorzugten. In ähnlicher Weise wurde im Rahmen der vorliegenden Studie bei sechs von zehn Probanden STN+SNr als StimBest definiert, wovon für vier STN+SNr mit reduzierter SNr-Frequenz (STN+SNr 71Hz:  $n = 3$ , STN+SNr 30Hz:  $n = 1$ ) für das Follow-up-Intervall von drei Wochen eingestellt wurde (siehe **Tabelle 13**).

Die beschriebene Annahme beruht allerdings lediglich auf deskriptivstatistischen Daten. Aufgrund der geringen Stichprobengröße ( $n = 6$ ) verzichtete die Forschungsgruppe um Valdeoriola bei Publikation ihrer Studienergebnisse auf die Anwendung statistischer Testverfahren (Valdeoriola et al., 2019). Vor dem Hintergrund des kleinen Stichprobenumfangs und dem Fehlen von mit statistischen Testverfahren ausgewerteten Daten, sind die beschriebenen Zusammenhänge zwischen der kombinierten STN+SNr-Stimulation mit SNr-Frequenzen im Niedrigfrequenzbereich und *FoG* sowie damit assoziierter Einschränkungen nur bedingt valide.

Eine weitere methodische Limitation der Studie aus Barcelona besteht darin, dass dem Vorhaben, eine frequenzabhängige Stimulation zu gewährleisten, um von stimulationsinduzierten Effekten Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Frequenz ziehen zu können, nicht nachgekommen wurde. Im Gegensatz zu dieser Arbeit erfolgte STN+SNr ohne Konstanthaltung der *TEED*. Dementsprechend ist nicht auszuschließen, dass die beschriebenen vorteilhaften Effekte von COMB auf *FoG* auf Veränderungen der *TEED* innerhalb des *DBS*-Systems zurückgehen und möglicherweise nicht ausschließlich durch die reduzierte SNr-Stimulationsfrequenz bedingt sind.

Analog zu den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen lässt die spanische Studie von 2019 die Schlussfolgerung zu, dass sowohl die kombinierte STN+SNr-Stimulation mit reduzierter SNr-Frequenz als auch die konventionelle hochfrequente STN-Stimulation effektive Therapiemethoden bei therapieresistenten Gangstörungen einschließlich *FoG* darstellen. Die Studienergebnisse stimmen auch dahingehend überein, dass *FoG* auf unterschiedliche Stimulationsfrequenzen anspricht, wobei nicht eine spezifische Frequenz einer anderen pauschal überlegen ist. Somit vertritt die Arbeitsgruppe um Valldeoriola ebenfalls die Auffassung, dass die Stimulationsfrequenz individuell angepasst und nicht im Zuge standardisierter Stimulationsparameter vergeben werden sollte.

#### **4.1.4 STN+SNr 71Hz und STN+SNr 30Hz in Gegenüberstellung zu STN+SNr 119Hz**

Diese Arbeit befasste sich mit der im Folgenden diskutierten Fragestellung, inwiefern sich STN+SNr mit selektiven SNr-Stimulationsfrequenzen hinsichtlich *FoG* unterscheidet und ob niedrige SNr-Stimulationsfrequenzen (71 Hz oder 30 Hz) der konventionellen SNr-Stimulationsfrequenz (119 Hz) überlegen sind.

Bei Vergleich der klinischen Assessments unter kombinierter STN+SNr-Stimulation ergaben sich zwischen den unterschiedlichen Einstellungen von STN+SNr (STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz, STN+SNr 30Hz) weder hinsichtlich primärer noch sekundärer Outcome-Parameter statistisch signifikante Unterschiede (siehe **Tabelle 17**, **Tabelle 21** und **Tabelle 25**).

Somit ist die Hypothese, dass STN+SNr mit niedrigen SNr-Stimulationsfrequenzen (71 Hz, 30 Hz) der Kostimulation mit hohen SNr-Frequenzen (119 Hz) hinsichtlich *FoG*, mit *FoG* assoziierten Störungen des motorischen Ablaufs beim Gehen, posturaler Instabilität und beeinträchtigenden motorischen Symptomen überlegen ist, zu verwerfen.

Zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Dissertationsschrift liegen keine Publikationen klinischer Studien vor, die den Einfluss variabler SNr-Stimulationsfrequenzen im Rahmen der kombinierten STN+SNr-Stimulation hinsichtlich Gangstörungen, *FoG* und weiterer (axial-)motorischer Beeinträchtigungen untersuchen. Dementsprechend standen keine vergleichbaren Forschungsarbeiten, die zur Diskussion des Vergleichs von STN+SNr mit unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen (STN+SNr 119Hz, STN+SNr 71Hz, STN+SNr 30Hz) hätten herangezogen werden können, zur Verfügung.

#### **4.1.5 Rolle der SNr-Stimulationsfrequenz im Rahmen von STN+SNr hinsichtlich *FoG***

Die Frage nach der bei therapierefraktären Gangstörungen und *FoG* optimalerweise anzuwendenden SNr-Stimulationsfrequenz im Rahmen der kombinierten STN+SNr-Stimulation lässt sich anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auch nach kritischer Auseinandersetzung mit aktuellen Forschungsarbeiten, die sich ebenfalls mit dieser Fragestellung beschäftigen, nicht eindeutig beantworten.

Diese Arbeit bestätigt die Annahme, dass sich STN+SNr vorteilhaft auf *FoG* und Gangperformance auswirkt (Horn et al., 2021, Valdeoriola et al., 2019, Villadóniga et al., 2022, Wagner et al., 2022, Weiss et al., 2013). Während der Studienmessungen sprach *FoG* auf alle getesteten Stimulationseinstellungen an, sodass jede Einstellung mindestens einmal als StimBest vergeben wurde.

Bei der Mehrzahl der Probanden ( $n = 6$ ) wurde STN+SNr als StimBest definiert, wobei wiederum die Mehrheit ( $n = 4$ ) mit reduzierter SNr-Frequenz (STN+SNr 71Hz:  $n = 3$ , STN+SNr 30Hz:  $n = 1$ ) die beste Performance hinsichtlich *FoG* erzielte. Daraus ergibt sich die Annahme, dass *FoG* insbesondere unter

STN+SNr mit reduzierten SNr-Frequenzen verbessert ausfällt. Dahingehend stimmt die vorliegende Arbeit mit den Ergebnissen der bereits beschriebenen Studie aus Barcelona überein, die STN+SNr mit reduzierter SNr-Frequenz (COMB) gegenüber der konventionellen hochfrequenten STN-Stimulation (HF-STN-DBS) in ihrer Wirkung auf *FoG* als überlegen beschrieben (Valdeoriola et al., 2019). Die angenommene Überlegenheit von STN+SNr mit reduzierter SNr-Frequenz basierte jedoch lediglich auf deskriptivstatistischen Daten. Da die Ergebnisse diesbezüglich nicht das Signifikanzniveau erreichten, gilt die Hypothese nicht als statistisch belegt.

Die Festlegung auf eine spezifische Stimulationsfrequenz ist auch vor dem Hintergrund einer nicht eindeutigen Datenlage bezüglich der Frequenz, mit der die nigrale Feuerungsrate effektiv supprimiert wird (Milosevic et al., 2018, Sutton et al., 2013), nicht möglich. Um eine SNr-Frequenz im Niedrigfrequenzbereich annäherungsweise zu definieren, bedarf es weiterer intensiver Forschung, die sich mit den Zusammenhängen von nigraler Aktivität und stimulationsinduzierten Effekten auf die SNr auf neurophysiologischer Ebene auseinandersetzt. Der aktuelle Forschungsstand liefert dahingehend nur unzureichende Ansatzpunkte (Di Biase und Fasano, 2016, Milosevic et al., 2018, Weiss et al., 2019).

Aus den beschriebenen Erkenntnissen lässt sich ableiten, dass zur Einstellung therapierefraktärer Gangstörungen einschließlich *FoG* die SNr-Stimulationsfrequenz im Rahmen der kombinierten STN+SNr-Stimulation individuell und an die konstitutionellen Grundvoraussetzungen und Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten anzupassen sind.

#### **4.1.6 Stimulationswirkungen nach drei Wochen**

Die klinischen Assessments drei Wochen nach Optimierung der Stimulationsparameter (V2) geben im Vergleich zu den Untersuchungen unmittelbar danach (V1b) Aufschluss darüber, ob die durch STNmono und STN+SNr hervorgerufenen Wirkungen auf *FoG* und mit *FoG* assoziierte Störungen des motorischen Ablaufs beim Gehen, posturale Instabilität und beeinträchtigende motorische Symptome über drei Wochen anhielten (siehe Kapitel 3.5.2). Langfristige Wirkungen von STNmono und STN+SNr, die über

einen Zeitraum von drei Wochen hinausgehen, sind aufgrund des kurzen Nachverfolgungszeitraums dieser Studie nicht beurteilbar.

Über die Langzeitwirkungen von STN+SNr ist im Vergleich zu STNmono bislang wenig bekannt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass STN+SNr als therapeutische Alternative zu STNmono erst später aufkam und primär im Rahmen klinisch-experimenteller Studien ohne lange Nachbeobachtungszeiträume untersucht wird. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass STN+SNr als effektive Therapiemethode bei Parkinson-Patienten fortgeschrittener Erkrankungsstadien zunehmend im klinischen Alltag angewendet wird, sind Folgestudien zur Untersuchung der STN+SNr-Langzeiteffekte erstrebenswert.

Der mediane FOG-AC Score blieb ausgehend von V1b (14,5 [10-32]) bis zu V2 (15,5 [6-30]) stabil ( $p = 0,607$ ) (siehe **Tabelle 27**). Auch die erhobenen kinematischen Daten unterschieden sich nahezu kaum zwischen V2 und V1b (siehe **Tabelle 28**). Vor diesem Hintergrund trifft die Hypothese, dass die Wirkung der im Rahmen der Studie optimierten Stimulationsparameter (StimBest) auf FoG und Gangperformance über den Follow-up-Zeitraum von drei Wochen anhielt, zu.

Auch die durch STNmono und STN+SNr hervorgerufenen Wirkungen auf den motorischen Ablauf beim Gehen und posturale Instabilität ließen über den Follow-up-Zeitraum von drei Wochen nicht nach. Sowohl die erhobenen Daten von CAPSIT-PD als auch von Push and Release Test und MDS-UPDRS III PIGD-Subscore unterschieden sich nur geringfügig zwischen V2 und V1b (siehe **Tabelle 27**). Demnach gilt die Annahme, die Wirkung von StimBest auf mit FoG assoziierte Störungen des motorischen Ablaufs beim Gehen und posturale Instabilität halte über drei Wochen an, als bestätigt.

Die bereits mehrfach zum Vergleich herangezogene Studie unserer Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2013 mit ähnlichem Studiendesign und gleichem Nachbeobachtungszeitraum kommt zu übereinstimmenden Ergebnissen. Die Daten von FOG-AC, CAPSIT-PD, Berg Balance Scale und axialem UPDRS III unterschieden sich zwischen den "*Immediate Testings*" und dem Follow-up nach drei Wochen ebenfalls lediglich geringfügig (Weiss et al., 2013).

Entgegen den Erwartungen unterschieden sich die MDS-UPDRS III Scores zwischen V2 und V1 signifikant ( $p = 0,020$ ). Der mediane MDS-UPDRS III Score lag bei V2 bei 37,9 Punkten ( $\pm 10,67$  Punkte), bei V1b hingegen bei 33,9 Punkten ( $\pm 9,54$  Punkte), was mit einer signifikanten Verschlechterung ( $p = 0,020$ ) beeinträchtigender motorischer Symptome über den Follow-up-Zeitraum gleichzusetzen ist (siehe **Tabelle 27**).

In der Literatur wird ein Nachlassen der Stimulationswirkung ab in etwa fünf Jahren beschrieben (Brozova et al., 2021, Fasano et al., 2010, Fasano et al., 2015, Gervais-Bernard et al., 2009, Krack et al., 2003, Lau et al., 2019, Moro und Lozano et al., 2010, Rizzone et al., 2014, Schüpbach et al., 2005). Demnach ist nach drei Wochen nicht von einem Rückgang stimulationsinduzierter Effekte auszugehen, was wiederum nahelegt, dass die klinische Verschlechterung der motorischen Performance der Probanden messbedingt zustande kam.

Die Versuchsteile V1b und V2 wurden im *MedOn* durchgeführt. Bei V1b wurde der MDS-UPDRS III Score unter Kontrolle der Medikamenteneinnahme erhoben. Da die Probanden zur Optimierung der Stimulationsparameter im Rahmen der Studie stationär aufgenommen wurden und die dopaminerge Dauermedikation bereitgestellt wurde, war die Durchführung von V1b im *MedOn* sichergestellt. Zudem fand V1b üblicherweise morgens zwischen 8:00 und 9:00 Uhr statt. Vor dem Hintergrund, dass die morgendliche Medikamenteneinnahme gewöhnlich zwischen 06:00 und 07:00 Uhr erfolgt und im stationären Setting kontrolliert wird, ist davon auszugehen, dass V1b unter ausreichender Medikamentenwirkung vonstattenging. Die Erhebung von MDS-UPDRS III bei V2 erfolgte hingegen nicht zwangsläufig im *MedOn*. Da die Follow-up Untersuchung ambulant stattfand, die Medikamenteneinnahme der Probanden eigenständig erfolgte, zuvor nicht durch den Versuchsleiter kontrolliert wurde und V2 nicht zu einer bestimmten Uhrzeit durchgeführt wurde, ist es möglich, dass die Follow-up Untersuchung entweder unter bereits nachlassender dopaminergem Wirkung oder im *MedOff* stattfand.

Als weitere Ursache für die Zunahme beeinträchtigender motorischer Symptome im Zeitraum von drei Wochen ist denkbar, dass das Rating bei V2 kritischer ausfiel als bei V1b und durch den Rater höhere Punktwerte vergeben wurden. Die Studienmessungen fanden allesamt durch denselben Versuchsleiter statt,

dennoch sind Differenzen bei der klinischen Beurteilung im Sinne der Intraobserver-Variabilität nicht auszuschließen.

#### **4.1.7 Subjektives Krankheitsempfinden nach Optimierung der Stimulationsparameter**

Die in Kapitel 3.5.3 dargestellte Gegenüberstellung der anamnestischen Scores unter StimBest und StimStandard wird zur Beurteilung der mit der Optimierung der Stimulationsparameter einhergehenden Veränderungen Parkinson-assoziiertes neuropsychiatrischer Symptome, dem subjektiven Empfinden bezüglich Gangstörungen einschließlich *FoG*, Lebensqualität und Wohlbefinden sowie krankheitsbedingter motorischer und nicht motorischer Einschränkungen im alltäglichen Leben herangezogen.

Im NFOG-Q wurden Auftreten und Ausprägung von *FoG* unter StimBest im Mittel besser bewertet ( $18,5 \pm 6,4$ ) als unter StimStandard ( $22,0 \pm 3,16$ ) (siehe **Tabelle 30**). Eine geringfügige Verbesserung von *FoG* zeigte sich ebenfalls anhand der FOG-AC Scores von V0 (16 [12-33]) und V2 (15,5 [6-30]) (siehe **Tabelle 26**). Die Unterschiede zwischen StimBest und StimStandard waren jedoch nicht statistisch signifikant (NFOG-Q:  $p = 0,084$ , FOG-Q:  $t(9) = -1,38$ ,  $p = 0,202$ ,  $d = -0,23$ ). Demnach ist Hypothese, *FoG* falle unter optimierten Stimulationsparametern besser aus als unter StimStandard, abzulehnen.

Der im PDQ-39 enthaltene Aspekt „Mobilität“ wurde zwischen StimBest und StimStandard unverändert und motorische Einschränkungen im Alltag (MDS-UPDRS II) als nahezu gleichbleibend beurteilt, was das Nichtzutreffen der eben genannten Annahme bestätigt.

Mobilitäts-bezogene Aspekte wie motorische Komplikationen (Dyskinesien, *Off-Stage* Dystonien und motorische Fluktuationen) schätzten die Probanden unter StimBest hingegen als signifikant verbessert ein im Vergleich zu StimStandard ( $p = 0,021$ ).

Unter optimierten Stimulationseinstellungen (StimBest) nahmen die Probanden die im BDI-II enthaltenen neuropsychiatrischen Symptome verbessert wahr (StimBest:  $10,1 \pm 6,23$ , StimStandard:  $14,2 \pm 10,5$ ). Diese Einschätzung stimmt mit den medianen Werten von PDQ-39 „Emotionales Wohlbefinden“ (StimBest:

20,83 [4,17-70,83], StimStandard: 29,17 [4,17-58,33]) überein, die ebenfalls unter StimBest besser ausfielen als unter StimStandard. Dennoch war zwischen V2 und V1b keine signifikante Verbesserung des BDI-II nachweisbar ( $p = 0,087$ ), sodass die Annahme, die Optimierung der Stimulationsparameter gehe mit einer Verbesserung Parkinson-assoziiierter neuropsychiatrischer Symptome einher, nicht zutrifft.

Grundsätzlich schätzten die Probanden ihr Empfinden in Bezug auf Lebensqualität und Wohlbefinden unter optimierten Stimulationsparametern (StimBest) gegenüber StimStandard als signifikant verbessert ein (PDQ-39 Summenscore:  $p = 0,013$ ). Die im PDQ-39 enthaltenen Aspekte „Alltagsaktivitäten“ ( $p = 0,040$ ), „Stigma“ ( $p = 0,027$ ) und „Körperliches Unbehagen“ ( $p = 0,027$ ) wurden ebenfalls unter StimBest signifikant besser bewertet. Die Verbesserung von „Stigma“ ist möglicherweise auf die Zuwendungen durch den stationären Aufenthalt und die Interaktionen mit Versuchsleiter und Therapieärzten im Rahmen der Studienteilnahme zurückzuführen, die möglicherweise im Sinne des sekundären Krankheitsgewinns zu einer Entstigmatisierung der Parkinson-assoziierten Symptomatik führten. Dieses Ergebnis stimmt mit der Einschätzung des Aspekts „Soziale Unterstützung“ überein, der unter StimBest deutlich, allerdings nicht signifikant, verbessert ausfiel als unter StimStandard ( $p = 0,096$ ).

Motorische (MDS-UPDRS II) und nicht-motorische Beeinträchtigungen im Alltag (MDS-UPDRS I) wurden unter StimBest als geringfügig verbessert wahrgenommen. Möglicherweise stehen diese Veränderungen in Zusammenhang mit der signifikanten Verbesserung von „Alltagsaktivitäten“ durch die Optimierung der Stimulationsparameter ( $p = 0,040$ ).

Auch für „Körperliches Unbehagen“ wurde eine signifikant positive Veränderung unter optimierten Stimulationsparametern festgestellt ( $p = 0,027$ ), was möglicherweise auf die signifikante Reduktion motorischer Komplikationen wie Dyskinesien, Dystonien und motorischen Fluktuationen ( $p = 0,021$ ) zurückzuführen ist.

Zusammenfassend ergeben sich Hinweise darauf, dass die Hypothese, die Optimierung der Stimulationsparameter gehe mit einer Verbesserung des

subjektiven Empfindens in Bezug auf Lebensqualität und Wohlbefinden sowie krankheitsbedingte motorische und nicht-motorische Einschränkungen im alltäglichen Leben einher, zu bestätigen ist.

## **4.2 Diskussion der Methoden**

Bei der Interpretation der Ergebnisse und sich daraus ableitender Schlussfolgerungen gilt es, durch das Studienkonzept und die -methodik bedingte Einschränkungen ebenso wie messbedingte und gerätetechnisch bedingte Begrenzungen zu berücksichtigen.

### **4.2.1 Konzeptionelle und methodische Limitationen**

Die vorliegende Studie wurde als prospektive, randomisierte, doppelblinde klinische Studie mit einem Follow-up-Intervall von drei Wochen konzipiert. Aufgrund ihres explorativen Studiendesigns als Pilotstudie war die Stichprobengröße mit  $n = 10$  relativ gering. In Kapitel 4.1 wurde darauf hingewiesen, dass sich anhand der deskriptivstatistischen Daten Hinweise auf relevante Unterschiede zwischen den getesteten Stimulationseinstellungen hinsichtlich primärer und sekundärer Outcome-Parameter ergaben, diese Unterschiede jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichten und somit nicht als statistisch belegt gelten. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist nicht zu vernachlässigen, dass die statistische Aussagekraft bei geringem Stichprobenumfang eingeschränkt und möglicherweise zu niedrig ist, um vermutete Zusammenhänge zu beweisen. Vor diesem Hintergrund sind Folgestudien mit größeren Probandengruppen sinnvoll und erstrebenswert.

Die Messungen mit den Konditionen 1 bis 5 der "*Immediate Testings*" wurden in randomisierter Reihenfolge und unter doppelter Verblindung durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte durch eine von den klinischen Assessments unabhängige Person (Therapeur), die über die Randomisierungsordnung verfügte und diese für Versuchsleiter und Versuchsteilnehmer im Sinne der Doppelverblindung bis zum Abschluss der Studie unter Verschluss hielt. Fehler bei der Codierung der Konditionen sind nicht auszuschließen, sodass die Probanden die Versuchsdurchführungen möglicherweise unter denselben

Stimulationseinstellungen absolvierten. Dies ist allerdings sehr unwahrscheinlich, da nach jedem Versuchsdurchlauf von V1a, insgesamt fünfmal, eine Reprogrammierung notwendig war, wobei der Therapeut höchstwahrscheinlich bemerkt hätte, wenn die vorherige Stimulationseinstellung nicht mit der durch die Randomisierungsordnung vorgesehenen übereingestimmt hätte.

Hinsichtlich des doppelblinden Studiendesigns ist anzumerken, dass die Verblindung der Kondition StimOff nicht zu gewährleisten war, da die klinischen Effekte bei ausgeschalteter Stimulation weder vor den Probanden noch vor dem Versuchsleiter zu verbergen sind. Dadurch wurden die klinischen Assessments möglicherweise dahingehend beeinflusst, dass bei den Messungen im StimOff Erwartungseffekte auftraten. Es ist denkbar, dass die Probanden in der Erwartung einer deutlich schlechteren motorischen Leistungsfähigkeit im StimOff die Versuchsabläufe nachlässiger ausführten oder sogar frühzeitig abbrachen. Ebenfalls ist nicht auszuschließen, dass der Versuchsleiter die Performance der Probanden tendenziell schlechter bewertete als im StimOn. Eine Verblindung der Konditionen im StimOn war hingegen sichergestellt, da es nahezu unmöglich ist, anhand des klinischen Effekts auf die zugrundeliegende Stimulationseinstellung zu schließen.

In der vorliegenden Studie stand keine unabhängige Kontrollgruppe zur Verfügung. Dennoch bestanden zumindest innerhalb der Studienkohorte Kontrollkonditionen (StimOff, STNmono), sodass der Vergleich der klinischen Assessments unter kombinierter STN+SNr-Stimulation sowohl mit denen von StimOff als auch von STNmono gewährleistet war.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass durch das randomisierte und doppelblinde Studiendesign eine valide Kontrolle bestand, um die Konditionen bzw. die zugrundeliegenden Stimulationseinstellungen miteinander zu vergleichen.

Die vorliegende Studie wurde nicht mit dem Ziel konzipiert, Langzeiteffekte der untersuchten Stimulationsmethoden zu erfassen. Daher wurde das Follow-up-Intervall auf drei Wochen festgelegt. Vor dem Hintergrund, dass unmittelbar nach Abschalten des Stimulators beeinträchtigende motorische Symptome auftreten

und der in dieser Studie zunutze gemachten Tatsache, dass die Wirkungen der jeweiligen Stimulation bereits wenige Minuten nach Programmierung eintreten (Chastan et al., 2009, Cooper et al., 2013), erscheint es wahrscheinlich, dass ein Nachbeobachtungszeitraum von drei Wochen zur Einschätzung stimulationsinduzierter klinischer Effekte ausreichte (Walach, 2017). Dennoch ist es möglich, dass mit einem längeren Follow-up andere Ergebnisse oder sogar unerwartete Langzeiteffekte festgestellt worden wären.

Nach Entlassung der Probanden aus dem Studienzentrum und Abgabe des Programmiergeräts war es bis zum nächsten Versuchsteil (V2) nicht möglich, die im Rahmen der Studie festgelegte Stimulationseinstellung (StimBest), selbst bei verzögert auftretenden Nebenwirkungen, selbstständig oder unter ambulanter fachärztlicher Kontrolle anzupassen.

Da der therapeutische Anspruch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie IPS darauf ausgerichtet ist, langfristige Therapiemethoden zu etablieren, sollten Folgestudien auch stimulationsinduzierte Langzeiteffekte berücksichtigen und das Studienkonzept dahingehend auf längere Nachbeobachtungszeiträume angepasst werden.

Eine weitere Limitation des Studienkonzepts besteht in der Testung mehrerer Konditionen kurz nacheinander. Einerseits ergab sich klinisch-ethisch die Notwendigkeit, Patienten möglichst kurze Zeit im dopaminergen Off zu lassen, andererseits könnte die rasche Abfolge von Stimulationsprogrammen zu einem *carry over* Effekt oder das protrahierte *MedOff* zu einem Reihenfolgeeffekt führen. Es wurde daher versucht, beiden Aspekten bestmöglich gerecht zu werden.

Wie bereits in Kapitel 3.4.1 erwähnt, nimmt die verfügbare Dosis der Antiparkinson-Medikation mit zunehmender Untersuchungsdauer ab, sodass insbesondere bei Untersuchungen im *MedOff* die klinische Performance der Probanden zu späteren Messzeitpunkten möglicherweise schlechter ausfällt als zu früheren. Studiendesigns mit mehreren aufeinanderfolgenden Testungen gehen mit einem erhöhten Risiko für Reihenfolgeeffekte einher. Diese sind *a priori* nicht auszuschließen und können die Ergebnisse der Studienmessungen verfälschen. Erfreulicherweise konnte jedoch im Rahmen der statistischen

Datenauswertung ein medikamentös bedingter Reihenfolgeeffekt ausgeschlossen werden, sodass die analysierten Daten dahingehend nicht verfälscht wurden.

Die *“Immediate Testings“* nahmen in etwa drei bis vier Stunden in Anspruch. Während der Reprogrammierungen und der anschließenden 20-minütigen Pausen hatten die Probanden Zeit zur Erholung. Dennoch führten die Versuchsdurchführungen, auch vor dem Hintergrund, dass sie im *MedOff* stattfanden, bei der Mehrzahl der Probanden zu Ermüdung. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die Aufmerksamkeit bei den Versuchsdurchführungen und die motorische Leistungsfähigkeit der Probanden während der klinischen Assessments ermüdungsbedingt beeinträchtigt waren oder sogar verschlechtert ausfielen.

#### **4.2.2 Messbedingte und gerätetechnisch bedingte Limitationen**

Bei der vorliegenden Studie sind mess- und technisch bedingte negative Einflüsse auf die Studienergebnisse nicht gänzlich auszuschließen.

Teile der anamnestischen Fragebögen wurden von den Probanden eigenständig ausgefüllt und möglicherweise nicht sorgfältig oder fehlerhaft bearbeitet. Es ist denkbar, dass die Probanden sozial erwünschte Antwortmöglichkeiten bevorzugt auswählten, insbesondere bei der Bearbeitung von Fragebögen, die stigmatisierte Aspekte wie das Dopamin-Dysregulationssyndrom oder neuropsychiatrische Symptome thematisierten.

Die Dokumentation der erhobenen Daten erfolgte in mehreren Schritten. Die Datenübertragung von den Erhebungsbögen in Excel- und SPSS®-Dateien sowie die statistischen Berechnungen wurden mehrfach vom Versuchsleiter kontrolliert, sodass Fehler hierbei nahezu auszuschließen sind. Die Performance der Probanden während der unterschiedlichen Versuchsteile wurde anhand des aufgezeichneten Videomaterials mehrfach begutachtet und sorgfältig vom Versuchsleiter bewertet. Das Rating durch lediglich eine Person ermöglicht ein konsequentes und standardisiertes, einheitliches Vorgehen und Bewerten. Dennoch sind die Studienergebnisse von der Einschätzung einer Person abhängig (Intraobserver-Variabilität). Die Intraobserver-Variabilität fällt zwar

üblicherweise geringer als die mit Ratings durch mehrere Personen verbundene Interobserver-Variabilität, gilt jedoch in ihrem Einfluss auf die Studienergebnisse zu berücksichtigen.

Bei Konzeption der Studie wurde hinsichtlich der angewendeten Stimulationstechnik darauf geachtet, dass technisch bedingte Störeffekte und damit einhergehende negative Einflüsse auf das klinische Outcome minimiert wurden. In den Einschlusskriterien wurden spezifische Koordinaten für die SNr-Elektrodenkontakte festgelegt. Somit wurde sichergestellt, dass die SNr-Stimulation mit möglichst geringem Einfluss auf benachbarte Kerngebiete und damit verbundenen Störeffekten erfolgte. Weiterhin wurden durch die konstante Einstellung der *TEED* durch variable Ladungsdichten hervorgerufene Störeinflüsse auf das klinische Outcome minimiert. Dennoch sind trotz der beschriebenen Maßnahmen stimulationsbedingte Störeffekte in der praktischen Umsetzung nicht vollends auszuschließen.

Bei Anwendung der Opal Gangsensoren und der Mobility Lab Software traten trotz regelmäßiger Überprüfung der Funktionsfähigkeit der Geräte und der zugehörigen Software zu Beginn der Studienmessungen technische Defekte auf. Dadurch standen zur statistischen Auswertung von CAPSIT-PD lediglich die Daten von neun Probanden und die kinematischen Parameter von acht Probanden zur Verfügung. Obwohl technische Defekte nicht gänzlich zu vermeiden sind, ist die damit einhergehende Reduktion der Stichprobengröße auf  $n = 9$  bzw.  $n = 8$  insbesondere vor dem bereits erwähnten Zusammenhang relevant, dass die statistische Aussagekraft der Ergebnisse bei geringer Stichprobengröße eingeschränkt ist.

### **4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick**

Dieser Arbeit liegt eine der ersten klinischen Studien zugrunde, die über die Anwendung konventioneller und mittlerweile häufig untersuchter *DBS*-Methoden (STNmono und STN+SNr im Hochfrequenzbereich) hinausgeht und sich eine neuere Stimulationstechnologie (*MICS*-Technologie) zunutze macht, die die Anwendung selektiver SNr-Stimulationsfrequenzen im Rahmen der kombinierten STN+SNr-Stimulation ermöglicht. Um den trotz zahlreicher fortschrittlicher

Ansätze auf dem Gebiet der *DBS*-Therapie innerhalb der letzten Jahrzehnte bestehenden Bedarf an therapeutischen Alternativen nachzukommen, befasst sich diese Arbeit mit der nach aktuellem Forschungsstand klinisch relevanten Fragestellung, ob niedrige SNr-Stimulationsfrequenzen (71 Hz oder 30 Hz) der konventionellen SNr-Stimulationsfrequenz (119 Hz) überlegen sind.

Die präsentierten deskriptivstatistischen Daten weisen darauf hin, dass STN+SNr unabhängig von der verwendeten SNr-Frequenz STNmono hinsichtlich *FoG* überlegen ist. Hinweise auf eine Überlegenheit gegenüber STNmono ergeben sich auch für STN+SNr mit niedrigen SNr-Frequenzen insbesondere im Bereich von 71 Hz. Diese bedeutsamen Ergebnisse erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau. Vor dem Hintergrund des geringen Stichprobenumfangs ( $n = 10$ ) sind Folgestudien anzustreben, die sich von den vorliegenden Ergebnissen ableitenden Hinweise an größeren Studienkohorten, beispielsweise im Rahmen einer multizentrischen Studie, überprüfen. Möglicherweise lassen sich durch Forschungsarbeiten die Ergebnisse dieser Arbeit reproduzieren und statistisch belegen.

Die vorliegende Arbeit weist auf die Vorteile eines individualisierten Vorgehens bei der Einstellung der Stimulationsparameter hin. Von der Anwendung standardisierter Stimulationseinstellungen sollte im klinischen Alltag Abstand genommen werden, da dies dem Bedarf eines personalisierten therapeutischen Prozederes bei ausgeprägten Gangstörungen und weiterer axialmotorischer Beeinträchtigungen bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung nicht gerecht wird.

Ausgehend von den in Kapitel 3.5 vorgestellten Ergebnissen, die aufgrund des Follow-up-Zeitraums von drei Wochen lediglich Aussagen über kurzfristige Wirkungen von STNmono und STN+SNr zulassen, ist die Umsetzung weiterer klinischer Studien mit ausgedehnteren Nachbeobachtungszeiträumen erstrebenswert. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass durch STNmono induzierte Effekte nach in etwa fünf Jahren nachlassen (Brozova et al., 2021, Fasano et al., 2010, Gervais-Bernard et al., 2009, Krack et al., 2003, Lau et al., 2019, Moro und Lozano et al., 2010, Rizzone et al., 2014, Schüpbach et al., 2005), sollten auch die Langzeitwirkungen neuerer Therapiemethoden wie

STN+SNr im Hochfrequenzbereich und STN+SNr mit selektiven SNr-Stimulationsfrequenzen analysiert werden.

Die in Kapitel 4.1.5 thematisierte Frage nach der optimalen SNr-Stimulationsfrequenz bei therapierefraktären Gangstörungen und *FoG* ist nicht eindeutig zu beantworten. Durch unterschiedliche Stimulationsfrequenzen hervorgerufenen Effekte auf neurophysiologischer Ebene sind bislang nur unzureichend verstanden (Di Biase und Fasano, 2016, Milosevic et al., 2018, Weiss et al., 2019) und in den wenigen zur Verfügung stehenden Publikationen ergeben sich sogar widersprüchliche Aussagen bezüglich des Frequenzbereichs, bei dem eine Suppression der pathologisch gesteigerten nigralen Feuerungsrate zu erwarten ist (Milosevic et al., 2018, Sutton et al., 2013). Vor diesem Hintergrund ist die Festlegung auf eine spezifische SNr-Frequenz im Niedrigfrequenzbereich nicht möglich und setzt weitere Forschung voraus, die den physiologischen Stimulationsfrequenzbereich zur SNr-Suppression tiefergehend beleuchtet.

Eine weitere Fragestellung, die weiterführender Untersuchungen bedarf, ergibt sich aus der Festlegung von entweder STNmono oder STN+SNr als StimBest. Dadurch kommt die Frage auf, worin sich die Probanden, die hinsichtlich *FoG* von STNmono profitierten, von denjenigen unterscheiden, bei denen STN+SNr als StimBest festgelegt wurde. Das Ansprechen auf die jeweilige Stimulationsmethode ist vermutlich individuell unterschiedlich und ähnlich wie das Outcome nach *DBS*-Implantation multifaktoriell bedingt. Bislang wurden zahlreiche Forschungsarbeiten publiziert, die Prädiktoren des postoperativen Outcomes analysierten und Kriterien festlegten, die zur Selektion von Parkinson-Patienten, die sich als *DBS*-Kandidaten eignen, herangezogen werden. Hierbei sind unter anderem Faktoren wie der Parkinson-Subtyp und der genetische Subtyp, Alter, Erkrankungsdauer, Komorbiditäten, die Ausprägung Levodopa-resistenter Symptome, das Risiko für intra- und postoperative Komplikationen und das präoperative Ansprechen auf L-DOPA ausschlaggebend (Bronstein et al., 2011, Derost et al., 2007, Lang et al., 2006, Lohmann et al., 2008, Moro et al., 2008, Rizzone et al., 2019, Schüpbach und Lohmann et al., 2007, Schüpbach und Maltête et al., 2007).

Denkbar ist, dass ähnliche Faktoren dabei eine Rolle spielen, welche *DBS*-Methode für welchen IPS-Patienten die optimale therapeutische Strategie darstellt. Bislang liegen jedoch keine Publikationen vor, die die genannten Aspekte und Patientencharakteristika untersuchen, die bei der Zuteilung der optimalen *DBS*-Methode zum jeweiligen Patienten Anwendung finden können. Indem Einflussfaktoren und Patientenmerkmale untersucht werden, ergeben sich möglicherweise Kriterien, die die Grundlage für einen symptom-spezifischen und individualisierten Therapieansatz zur Behandlung von Parkinson-Patienten mit *DBS* schaffen.

## 5 Zusammenfassung

Das Ansprechen des im Rahmen der fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung auftretende *Freezing of Gait* (*FoG*) auf optimierte dopaminerge Medikation und Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus (*STN-DBS*, *STNmono*) nimmt im Verlauf des Krankheitsprogresses sukzessive ab. Aus mehreren klinischen Studien geht hervor, dass *FoG* durch kombinierte Stimulation von STN und Substantia nigra Pars reticulata (*SNr*) (*STN+SNr-DBS*) wirksamer therapiert werden kann als mit *STNmono*. Welche Stimulationsparameter bei zusätzlicher *SNr*-Stimulation optimal hinsichtlich der Wirkung auf *FoG* sind, ist bislang nicht eindeutig festgelegt. Einige Forschungsarbeiten weisen darauf hin, dass niedrigere *SNr*-Stimulationsfrequenzen (< 100 Hz) das nigrostriatale System und insbesondere nigro-pontine Bahnen stärker anregen als die konventionelle hochfrequente Stimulation (> 100 Hz). Die Verwendung multipler unabhängiger Stromquellen (*MICS-Technologie*, Boston Scientific) ermöglicht es, *STN*- und *SNr*-Kontakte mit unterschiedlichen Frequenzen zu stimulieren.

Diese randomisierte, doppelblinde, monozentrische klinische Studie untersuchte anhand von zehn am idiopathischen Parkinson-Syndrom erkrankten Studienteilnehmern die Wirksamkeit der kombinierten *STN+SNr*-Stimulation auf *FoG* im Vergleich zu *STNmono*. Primäre (*FOG-AC Score*) und sekundäre Outcome-Parameter (*CAPSIT-PD* mit Messung kinematischer Parameter, *Push and Release Test*, *MDS-UPDRS III*, *BDI-II*, *PDQ-39*, *MDS-UPRS I, II und IV*) wurden im Rahmen von fünf Konditionen (*STN119Hz* (*STNmono*), *STN+SNr119Hz*, *STN+SNr71Hz*, *STN+SNr30Hz* und *StimOff*) in randomisierter Ordnung (1:1:1:1:1) erhoben und miteinander verglichen. Zur Konstanthaltung der Ladungsdichte, die bei Anwendung unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen variieren kann, wurde die sogenannte *total electrical energy delivered* (*TEED*) der einzelnen Konditionen berechnet und für alle gleichgesetzt. Die Studienmessungen wurden nach nächtlicher Pausierung der dopaminergen Medikation durchgeführt (*MedOff*). Nach den "*Immediate Testings*" wurde die beste individuelle Stimulationseinstellung (*StimBest*) für die Follow-up

Untersuchung nach drei Wochen beibehalten. Die Parameter wurden nach drei Wochen im *MedOn/StimOn* erneut erhoben.

Unter der kombinierten STN+SNr-Stimulation ergab sich ein Trend zur Verbesserung von *FoG*, jedoch stellte sich keine der getesteten Stimulationsfrequenzen als signifikant überlegen heraus. Somit gilt die Hypothese, die kombinierte STN+SNr-Stimulation mit konventioneller STN- (> 100 Hz) und zusätzlich niedrigfrequenter SNr-Stimulation (< 100 Hz) verbessere *FoG* und Gangleistung in ausgeprägterem Maße als bei hochfrequenter STN- und SNr-Stimulation als nicht bestätigt. Das beste Outcome hinsichtlich *FoG* weist eine erhebliche interindividuelle Variabilität in Bezug auf die wirksamste Stimulationsfrequenz auf. Zur Einstellung therapierefraktärer Gangstörungen einschließlich *FoG* ist die SNr-Stimulationsfrequenz im Rahmen der kombinierten STN+SNr-Stimulation individuell und an konstitutionelle Grundvoraussetzungen und Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten anzupassen.

Die Optimierung der Stimulationsparameter (StimBest) im Rahmen der Studienmessungen ging mit einer signifikanten Verbesserung des Empfindens der Studienteilnehmer von Lebensqualität und Wohlbefinden (PDQ-39 Summenscore) sowie motorischer Komplikationen wie Dyskinesien, *Off*-Stadium Dystonien und motorischen Fluktuationen (MDS-UPDRS IV) einher. Dieser Effekt hielt über den Follow-up-Zeitraum von drei Wochen an.

Die vorliegenden Ergebnisse tragen zur Entwicklung alternativer Stimulationsverfahren und optimierter, individualisierter Therapieansätze in der Behandlung fortgeschrittener Stadien des Parkinson-Syndroms bei. Sie bilden die wissenschaftliche Grundlage für weitere Forschungsarbeiten, durch welche die vorliegenden Ergebnisse an größeren Studienkohorten überprüft werden können.

## 6 Literaturverzeichnis

AARSLAND, D., BRONNICK, K., WILLIAMS-GRAY, C., WEINTRAUB, D., MARDER, K., KULISEVSKY, J., BURN, D., BARONE, P., PAGONABARRAGA, J., ALLCOCK, L., SANTANGELO, G., FOLTYNIE, T., JANVIN, C., LARSEN, J. P., BARKER, R. A. & EMRE, M. 2010. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75, 1062–1069.

AARSLAND, D. & KURZ, M. W. 2010. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences*, 289, 18–22.

AGOSTINI, V., BALESTRA, G. & KNAFLITZ, M. 2014. Segmentation and classification of gait cycles. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 22, 946–952.

ALBIN, R. L., YOUNG, A. B. & PENNEY, J. B. 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences*, 12, 366–375.

ALEXANDER, G. E. & CRUTCHER, M. D. 1990. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences*, 13, 266–271.

AMBANI, L. M. & VAN WOERT, M. H. 1973. Start hesitation - a side effect of long-term levodopa therapy. *The New England journal of medicine*, 288, 1113–1115.

APDM Wearable Technologies. 2020. Mobility Lab User Guide. 3. Version. Portland, OR, USA. Verfügbar unter: <https://share.apdm.com/documentation/MobilityLabUserGuide.pdf>.

BARBE, M. T., TONDER, L., KRACK, P., DEBÛ, B., SCHÛPBACH, M., PASCHEN, S., DEMBEK, T. A., KÜHN, A. A., FRAIX, V., BREFEL-COURBON, C., WOJTECKI, L., MALTÊTE, D., DAMIER, P., SIXEL-DÖRING, F., WEISS, D., PINSKER, M., WITJAS, T., THOBOIS, S., SCHADE-BRITTINGER, C., RAU, J., HOUETO, J.-L., HARTMANN, A., TIMMERMANN, L., SCHNITZLER, A., STOKER, V., VIDAILHET, M. & DEUSCHL, G. 2019. Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications. *Movement Disorders*.

BARBEAU, A. 1971. Long-term side-effects of levodopa. *The Lancet*, 297, 395.

BECK, A. T., STEER, R. A., BALL, R. & RANIERI, W. 1996. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment*, 67, 588–597.

BECK, A. T., WARD, C. H., Mendelson M., Mock J. & Erbaugh J. 1961. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571.

- BEJJANI, B. P., GERVAIS, D., ARNULF, I., PAPADOPOULOS, S., DEMERET, S., BONNET, A. M., CORNU, P., DAMIER, P. & AGID, Y. 2000. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 68, 595–600.
- BENABID, A. L., POLLAK, P., GAO, D., HOFFMANN, D., LIMOUSIN, P., GAY, E., PAYEN, I. & BENAZZOUZ, A. 1996. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *Journal of neurosurgery*, 84, 203–214.
- BENABID, A. L., POLLAK, P., GROSS, C., HOFFMANN, D., BENAZZOUZ, A., GAO, D. M., LAURENT, A., GENTIL, M. & PERRET, J. 1994. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 62, 76–84.
- BENABID, A. L., POLLAK, P., LOUVEAU, A., HENRY, S. & ROUGEMONT, J. de. 1987. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied neurophysiology*, 50, 344–346.
- BERGMAN, H., WICHMANN, T. & DELONG, M. R. 1990. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science (New York, N.Y.)*, 249, 1436–1438.
- BERGMAN, H., WICHMANN, T., KARMON, B. & DELONG, M. R. 1994. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *Journal of neurophysiology*, 72, 507–520.
- BEURRIER, C., BIOULAC, B., AUDIN, J. & HAMMOND, C. 2001. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *Journal of neurophysiology*, 85, 1351–1356.
- BEWICK, V., CHEEK, L. & BALL, J. 2004. Statistics review 9: One-way analysis of variance. *Critical Care*, 8, 130–136.
- BLIN, P., DUREAU-POURNIN, C., FOUBERT-SAMIER, A., GROLLEAU, A., CORBILLON, E., JOVÉ, J., LASSALLE, R., ROBINSON, P., POUTIGNAT, N., DROZ-PERROTEAU, C. & MOORE, N. 2015. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *European journal of neurology*, 22, 464–471.
- BLOEM, B. R., GRIMBERGEN, Y. A. M., VAN DIJK, J. G. & MUNNEKE, M. 2006. The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 248, 196–204.
- BLOEM, B. R., HAUSDORFF, J. M., VISSER, J. E. & GILADI, N. 2004. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement Disorders*, 871–884.

- BOHNEN, N. I. & ALBIN, R. L. 2011. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behavioural brain research*, 221, 564–573.
- BOHNEN, N. I., KAUFER, D. I., HENDRICKSON, R., CONSTANTINE, G. M., MATHIS, C. A. & MOORE, R. Y. 2007. Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78, 641–643.
- BONNET, A. M., LORIA, Y., SAINT-HILAIRE, M. H., LHERMITTE, F. & AGID, Y. 1987. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology*, 37, 1539–1542.
- BRAAK, H. & DEL TREDICI, K. 2009. Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Advances in anatomy, embryology, and cell biology*, 201, 1–119.
- BRAAK, H., GHEBREMEDHIN, E., RÜB, U., BRATZKE, H. & DEL TREDICI, K. 2004. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*, 318, 121–134.
- BRAAK, H., TREDICI, K. D., RÜB, U., VOS, R. A. de, JANSEN STEUR, E. N. & BRAAK, E. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24, 197–211.
- BREIT, S., LESSMANN, L., UNTERBRINK, D., POPA, R. C., GASSER, T. & SCHULZ, J. B. 2006. Lesion of the pedunculopontine nucleus reverses hyperactivity of the subthalamic nucleus and substantia nigra pars reticulata in a 6-hydroxydopamine rat model. *The European journal of neuroscience*, 24, 2275–2282.
- BREIT, S., SCHULZ, J. B. & BENABID, A.-L. 2004. Deep brain stimulation. *Cell and tissue research*, 318, 275–288.
- BRONSTEIN, J. M., TAGLIATI, M., ALTERMAN, R. L., LOZANO, A. M., VOLKMANN, J., STEFANI, A., HORAK, F. B., OKUN, M. S., FOOTE, K. D., KRACK, P., PAHWA, R., HENDERSON, J. M., HARIZ, M. I., BAKAY, R. A., REZAI, A., MARKS, W. J., MORO, E., VITEK, J. L., WEAVER, F. M., GROSS, R. E. & DELONG, M. R. 2011. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Archives of neurology*, 68, 165.
- BROSIUS, S. N., GONZALEZ, C. L., SHURESH, J. & WALKER, H. C. 2015. Reversible improvement in severe freezing of gait from Parkinson's disease with unilateral interleaved subthalamic brain stimulation. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21, 1469–1470.
- BROWN, P. 2007. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Current opinion in neurobiology*, 17, 656–664.
- BROWN, P., OLIVIERO, A., MAZZONE, P., INSOLA, A., TONALI, P. & DI LAZZARO, V. 2001. Dopamine Dependency of Oscillations between

- Subthalamic Nucleus and Pallidum in Parkinson's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 21, 1033–1038.
- BROZOVA, H., BARNAURE, I., RUZICKA, E., STOCHL, J., ALTERMAN, R. & TAGLIATI, M. 2021. Short- and Long-Term Effects of DBS on Gait in Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology*, 12, 688760.
- BURBAUD, P., BONNET, B., GUEHL, D., LAGUENY, A. & BIOULAC, B. 1998. Movement disorders induced by gamma-aminobutyric agonist and antagonist injections into the internal globus pallidus and substantia nigra pars reticulata of the monkey. *Brain Research*, 780, 102–107.
- BUSNER, J. & TARGUM, S. D. 2007. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*, 4, 28–37.
- CARPENTER, M. B., CARLETON, S. C., KELLER, J. T. & CONTE, P. 1981. Connections of the subthalamic nucleus in the monkey. *Brain Research*, 224, 1–29.
- CASH, R., DENNIS, T., L'HEUREUX, R., RAISMAN, R., JAVOY-AGID, F. & SCATTON, B. 1987. Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus ceruleus. *Neurology*, 37, 42–46.
- CASTRIOTO, A., LOZANO, A. M., POON, Y.-Y., LANG, A. E., FALLIS, M. & MORO, E. 2011. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Archives of neurology*, 68, 1550–1556.
- CEBI, I. 2021. Preoperative stratification of gait outcome from subthalamic nucleus stimulation. Tübingen, Deutschland. Neurologische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen. Verfügbar unter: <https://bibliographie.uni-tuebingen.de/xmlui/handle/10900/113227>.
- CEBI, I., SCHOLTEN, M., GHARABAGHI, A. & WEISS, D. 2020. Clinical and Kinematic Correlates of Favorable Gait Outcomes From Subthalamic Stimulation. *Frontiers in neurology*, 11, Artikelnr.: 212.
- CHANG, S. J., CAJIGAS, I., OPRIS, I., GUEST, J. D. & NOGA, B. R. 2020. Dissecting Brainstem Locomotor Circuits: Converging Evidence for Cuneiform Nucleus Stimulation. *Frontiers in systems neuroscience*, 14, Artikelnr.: 64.
- CHASTAN, N., WESTBY, G. W. M., YELNIK, J., BARDINET, E., DO, M. C., AGID, Y. & WELTER, M. L. 2009. Effects of nigral stimulation on locomotion and postural stability in patients with Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 132, 172–184.
- CHAUDHURI, K. R., HEALY, D. G. & SCHAPIRA, A. H. V. 2006. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5, 235–245.

CHAUDHURI, K. R. & SCHAPIRA, A. H. V. 2009. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8, 464–474.

CHEE, R., MURPHY, A., DANOUDIS, M., GEORGIU-KARISTIANIS, N. & IANSEK, R. 2009. Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain : a journal of neurology*, 132, 2151–2160.

CHILDS, J. A. & GALE, K. 1983. Neurochemical evidence for a nigrothalamic GABAergic projection. *Brain Research*, 258, 109–114.

COLLOMB-CLERC, A. & WELTER, M.-L. 2015. Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 45, 371–388.

COOPER, S. E., MCINTYRE, C. C., FERNANDEZ, H. H. & VITEK, J. L. 2013. Association of deep brain stimulation washout effects with Parkinson disease duration. *JAMA neurology*, 70, 95–99.

CUMMINGS, J. L. 1992. Depression and Parkinson's disease: a review. *The American journal of psychiatry*, 149, 443–454.

DEFER, G.-L., WIDNER, H., MARI, R.-M., RMY, P. & LEVIVIER, M. 1999. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Movement Disorders*, 14, 572–584.

DEL TREDICI, K., RÜB, U., VOS, R. A. I. de, BOHL, J. R. E. & BRAAK, H. 2002. Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 61, 413–426.

DELONG, M. R. & WICHMANN, T. 2007. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Archives of neurology*, 64, 20–24.

DELWAIDE, P. J., PEPIN, J. L., PASQUA, V. de & NOORDHOUT, A. M. de. 2000. Projections from basal ganglia to tegmentum: a subcortical route for explaining the pathophysiology of Parkinson's disease signs? *Journal of Neurology*, 247, 75-81.

DENIAU, J. M., MAILLY, P., MAURICE, N. & CHARPIER, S. (2007). The pars reticulata of the substantia nigra: a window to basal ganglia output. 2007, pp. 151–172.

DEROST, P.-P., OUCHCHANE, L., MORAND, D., ULLA, M., LLORCA, P.-M., BARGET, M., DEBILLY, B., LEMAIRE, J.-J. & DURIF, F. 2007. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology*, 68, 1345–1355.

DEUSCHL, G., SCHADE-BRITTINGER, C., KRACK, P., VOLKMANN, J., SCHAFER, H., BOTZEL, K., DANIELS, C., DEUTSCHLANDER, A., DILLMANN, U., EISNER, W., GRUBER, D., HAMEL, W., HERZOG, J., HILKER, R., KLEBE, S., KLOSS, M., KOY, J., KRAUSE, M., KUPSCH, A.,

LORENZ, D., LORENZL, S., MEHDORN, H. M., MORINGLANE, J. R., OERTEL, W., PINSKER, M. O., REICHMANN, H., REUSS, A., SCHNEIDER, G.-H., SCHNITZLER, A., STEUDE, U., STURM, V., TIMMERMANN, L., TRONNIER, V., TROTTENBERG, T., WOJTECKI, L., WOLF, E., POEWE, W. & VOGES, J. 2006. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*, 355, 896–908.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und die am Konsensusprozess beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen. 2016. S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom (Langversion). Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinien/030-010-idiopathisches-parkinson-syndrom/>.

DEXTER, D. T. & JENNER, P. 2013. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free radical biology & medicine*, 62, 132–144.

DI BIASE, L. & FASANO, A. 2016. Low-frequency deep brain stimulation for Parkinson's disease: Great expectation or false hope? *Movement Disorders*, 31, 962–967.

DICKSON, D. W. 2012. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, Artikelnr.: 9258.

DISSANAYAKA, N. N. W., SELLBACH, A., MATHESON, S., O'SULLIVAN, J. D., SILBURN, P. A., BYRNE, G. J., MARSH, R. & MELLICK, G. D. 2010. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Movement Disorders*, 25, 838–845.

DORSEY, E. R., CONSTANTINESCU, R., THOMPSON, J. P., BIGLAN, K. M., HOLLOWAY, R. G., KIEBURTZ, K., MARSHALL, F. J., RAVINA, B. M., SCHIFITTO, G., SIDEROWF, A. & TANNER, C. M. 2007. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68, 384–386.

DOSTROVSKY, J. O., LEVY, R., WU, J. P., HUTCHISON, W. D., TASKER, R. R. & LOZANO, A. M. 2000. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *Journal of neurophysiology*, 84, 570–574.

DUNLAP, W. P., CORTINA, J. M., VASLOW, J. B. & BURKE, M. J. 1996. Meta-analysis of experiments with matched groups or repeated measures designs. *Psychological Methods*, 1, 170–177.

EDWARDS, L. L., PFEIFFER, R. F., QUIGLEY, E. M., HOFMAN, R. & BALLUFF, M. 1991. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 6, 151–156.

EMRE, M. 2003. Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2, 229–237.

- ESPAY, A. J., FASANO, A., VAN NUENEN, B., PAYNE, M. M., SNIJDERS, A. H. & BLOEM, B. R. 2012. "On" state freezing of gait in Parkinson disease: A paradoxical levodopa-induced complication. *Neurology*, 78, 454–457.
- EWERT, S., PLETTIG, P., LI, N., CHAKRAVARTY, M. M., COLLINS, D. L., HERRINGTON, T. M., KÜHN, A. A. & HORN, A. 2018. Toward defining deep brain stimulation targets in MNI space: A subcortical atlas based on multimodal MRI, histology and structural connectivity. *NeuroImage*, 170, 271–282.
- FAHN, S. 1995. The freezing phenomenon in parkinsonism. *Advances in neurology*, 67, 53–63.
- FAIST, M., XIE, J., KURZ, D., BERGER, W., MAURER, C., POLLAK, P. & LÜCKING, C. H. 2001. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 124, 1590–1600.
- FASANO, A., AQUINO, C. C., KRAUSS, J. K., HONEY, C. R. & BLOEM, B. R. 2015. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology*, 11, 98–110.
- FASANO, A. & HELMICH, R. C. 2019. Tremor habituation to deep brain stimulation: Underlying mechanisms and solutions. *Movement Disorders*, 34, 1761–1773.
- FASANO, A., HERZOG, J., SEIFERT, E., STOLZE, H., FALK, D., REESE, R., VOLKMANN, J. & DEUSCHL, G. 2011. Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. *Movement Disorders*, 26, 844–851.
- FASANO, A., ROMITO, L. M., DANIELE, A., PIANO, C., ZINNO, M., BENTIVOGLIO, A. R. & ALBANESE, A. 2010. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain : a journal of neurology*, 133, 2664–2676.
- FEARNLEY, J. M. & LEES, A. J. 1991. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain : a journal of neurology*, 114 (Pt 5), 2283–2301.
- FERRARIN, M., LOPIANO, L., RIZZONE, M., LANOTTE, M., BERGAMASCO, B., RECALCATI, M. & PEDOTTI, A. 2002. Quantitative analysis of gait in Parkinson's disease: a pilot study on the effects of bilateral sub-thalamic stimulation. *Gait & Posture*, 16, 135–148.
- FERRARIN, M., RIZZONE, M., BERGAMASCO, B., LANOTTE, M., RECALCATI, M., PEDOTTI, A. & LOPIANO, L. 2005. Effects of bilateral subthalamic stimulation on gait kinematics and kinetics in Parkinson's disease. *Experimental brain research*, 160, 517–527.
- FERRAYE, M. U., DEBÛ, B., FRAIX, V., GOETZ, L., ARDOUIN, C., YELNIK, J., HENRY-LAGRANGE, C., SEIGNEURET, E., PIALLAT, B., KRACK, P., LE BAS, J.-F., BENABID, A.-L., CHABARDÈS, S. & POLLAK, P. 2010. Effects of

pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 133, 205–214.

FERRAYE, M. U., DEBÛ, B., FRAIX, V., XIE-BRUSTOLIN, J., CHABARDÈS, S., KRACK, P., BENABID, A.-L. & POLLAK, P. 2008. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*, 70, 1431–1437.

FIELD, A. P., 2018. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. 5th edition. London, Thousand Oaks, California. SAGE Publications. ISBN: 9781526419514.

FIETZEK, U. M. 2021. *Festination und Freezing bei Parkinson*. München, Deutschland. Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität Ludwig-Maximilians-Universität München. Verfügbar unter: <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/29205/>. DOI: 10.5282/EDOC.29205.

FLEURY, V., POLLAK, P., GERE, J., TOMMASI, G., ROMITO, L., COMBESCURE, C., BARDINET, E., CHABARDES, S., MOMJIAN, S., KRAINIK, A., BURKHARD, P., YELNIK, J. & KRACK, P. 2016. Subthalamic stimulation may inhibit the beneficial effects of levodopa on akinesia and gait. *Movement Disorders*, 31, 1389–1397.

FOLLETT, K. A., WEAVER, F. M., STERN, M., HUR, K., HARRIS, C. L., LUO, P., MARKS, W. J., ROTHLIND, J., SAGHER, O., MOY, C., PAHWA, R., BURCHIEL, K., HOGARTH, P., LAI, E. C., DUDA, J. E., HOLLOWAY, K., SAMII, A., HORN, S., BRONSTEIN, J. M., STONER, G., STARR, P. A., SIMPSON, R., BALTUCH, G., SALLES, A. de, HUANG, G. D. & REDA, D. J. 2010. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*, 362, 2077–2091.

FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189–198.

GARCIA, L., AUDIN, J., D'ALESSANDRO, G., BIOULAC, B. & HAMMOND, C. 2003. Dual Effect of High-Frequency Stimulation on Subthalamic Neuron Activity. *The Journal of Neuroscience*, 23, 8743–8751.

GARCIA-RUIZ, P. J. 2011. Gait disturbances in Parkinson disease. Did freezing of gait exist before levodopa? Historical review. *Journal of the neurological sciences*, 307, 15–17.

GERVAIS-BERNARD, H., XIE-BRUSTOLIN, J., MERTENS, P., POLO, G., KLINGER, H., ADAMEC, D., BROUSSOLLE, E. & THOBOIS, S. 2009. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *Journal of Neurology*, 256, 225–233.

GIBB, W. R. & LEES, A. J. 1988. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 51, 745–752.

- GILADI, N. & HAUSDORFF, J. M. 2006. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 248, 173–176.
- GILADI, N., KAO, R. & FAHN, S. 1997. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Movement Disorders*, 12, 302–305.
- GILADI, N., MCDERMOTT, M. P., FAHN, S., PRZEDBORSKI, S., JANKOVIC, J., STERN, M. & TANNER, C. 2001. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology*, 56, 1712–1721.
- GILADI, N., MCMAHON, D., PRZEDBORSKI, S., FLASTER, E., GUILLORY, S., KOSTIC, V. & FAHN, S. 1992. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology*, 42, 333–339.
- GILADI, N. & NIEUWBOER, A. 2008. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Movement Disorders*, 23 Suppl 2, 423-425.
- GILADI, N., SHABTAI, H., SIMON, E. S., BIRAN, S., TAL, J. & KORCZYN, A. D. 2000. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism & Related Disorders*, 6, 165–170.
- GILADI, N., TREVES, T. A., SIMON, E. S., SHABTAI, H., ORLOV, Y., KANDINOV, B., PALEACU, D. & KORCZYN, A. D. 2001. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 108, 53–61.
- GOETZ, C. G. 2011. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1, a008862.
- GOETZ, C. G., FAHN, S., MARTINEZ-MARTIN, P., POEWE, W., SAMPAIO, C., STEBBINS, G. T., STERN, M. B., TILLEY, B. C., DODEL, R., DUBOIS, B., HOLLOWAY, R., JANKOVIC, J., KULISEVSKY, J., LANG, A. E., LEES, A., LEURGANS, S., LEWITT, P. A., NYENHUIS, D., OLANOW, C. W., RASCOL, O., SCHRAG, A., TERESI, J. A., VAN HILTEN, J. J. & LAPELLE, N. 2007. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement Disorders*, 22, 41–47.
- GOLFRÈ ANDREASI, N., RISPOLI, V., CONTALDI, E., COLUCCI, F., MONGARDI, L., CAVALLO, M. A. & SENSI, M. 2020. Deep brain stimulation and refractory freezing of gait in Parkinson's disease: Improvement with high-frequency current steering co-stimulation of subthalamic nucleus and substantia Nigra. *Brain stimulation*, 13, 280–283.
- GRAYBIEL, A. M. 2000. The basal ganglia. *Current Biology*, 10, 509-511.
- GROFOVA, I. & ZHOU, M. 1998. Nigral innervation of cholinergic and glutamatergic cells in the rat mesopontine tegmentum: light and electron

microscopic anterograde tracing and immunohistochemical studies. *The Journal of comparative neurology*, 395, 359–379.

HA, A. D., BROWN, C. H., YORK, M. K. & JANKOVIC, J. 2011. The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17, 625–628.

HALLETT, M. 2008. The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait. *Movement Disorders*, 23 Suppl 2, S439-43.

HAMANI, C., RICHTER, E., SCHWALB, J. M. & LOZANO, A. M. 2005. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery*, 56, 1313-21; discussion 1321-4.

HASHIMOTO, T., ELDER, C. M., OKUN, M. S., PATRICK, S. K. & VITEK, J. L. 2003. Stimulation of the Subthalamic Nucleus Changes the Firing Pattern of Pallidal Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 23, 1916–1923.

HAUSDORFF, J. M., GRUENDLINGER, L., SCOLLINS, L., O'HERRON, S. & TARSY, D. 2009. Deep brain stimulation effects on gait variability in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24, 1688–1692.

HAUSDORFF, J. M., SCHAAFSMA, J. D., BALASH, Y., BARTELS, A. L., GUREVICH, T. & GILADI, N. 2003. Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Experimental brain research*, 149, 187–194.

HELY, M. A., REID, W. G. J., ADENA, M. A., HALLIDAY, G. M. & MORRIS, J. G. L. 2008. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23, 837–844.

HEREMANS, E., NIEUWBOER, A., SPILDOOREN, J., VANDENBOSSCHE, J., DEROOST, N., SOETENS, E., KERCKHOFS, E. & VERCRUYSSSE, S. 2013. Cognitive aspects of freezing of gait in Parkinson's disease: a challenge for rehabilitation. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 120, 543–557.

HERZOG, J. & DEUSCHL, G. 2010. Tiefe Hirnstimulation bei der Parkinson-Krankheit. *Der Nervenarzt*, 81, 669–679.

HOEHN, M. M. & YAHR, M. D. 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427–442.

HORN, M. A., GULBERTI, A., HIDDING, U., GERLOFF, C., HAMEL, W., MOLL, C. K. E. & PÖTTER-NERGER, M. 2021. Comparison of Shod and Unshod Gait in Patients With Parkinson's Disease With Subthalamic and Nigral Stimulation. *Frontiers in human neuroscience*, 15, 751242.

HORNYKIEWICZ, O. 1975. Parkinson's disease and its chemotherapy. *Biochemical Pharmacology*, 24, 1061–1065.

- HUFSCHMIDT, A., LÜCKING, C. H., RAUER, S. & GLOCKER, F. X., 2017. *Neurologie compact*. 7. überarbeitete Aufl. Stuttgart, Deutschland. Georg Thieme Verlag. ISBN: 9783131171979.
- IANSEK, R., HUXHAM, F. & MCGINLEY, J. 2006. The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: contributors to freezing of gait? *Movement Disorders*, 21, 1419–1424.
- JACOBS, J. V., HORAK, F. B., VAN TRAN, K. & NUTT, J. G. 2006. An alternative clinical postural stability test for patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 253, 1404–1413.
- JACOBS, J. V., NUTT, J. G., CARLSON-KUHTA, P., STEPHENS, M. & HORAK, F. B. 2009. Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Experimental neurology*, 215, 334–341.
- JANKOVIC, J. 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79, 368–376.
- JELLINGER, K. A. 1991. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Molecular and chemical neuropathology*, 14, 153–197.
- JENKINSON, C., FITZPATRICK, R., PETO, V., GREENHALL, R. & HYMAN, N. 1997. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age and Ageing*, 26, 353–357.
- JOHNSEN, E. L., MOGENSEN, P. H., SUNDE, N. A. & ØSTERGAARD, K. 2009. Improved asymmetry of gait in Parkinson's disease with DBS: gait and postural instability in Parkinson's disease treated with bilateral deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Movement Disorders*, 24, 590–597.
- KALIA, L. V. & LANG, A. E. 2015. Parkinson's disease. *The Lancet*, 386, 896–912.
- KARACHI, C., CORMIER-DEQUAIRE, F., GRABLI, D., LAU, B., BELAID, H., NAVARRO, S., VIDAILHET, M., BARDINET, E., FERNANDEZ-VIDAL, S. & WELTER, M.-L. 2019. Clinical and anatomical predictors for freezing of gait and falls after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, 62, 91–97.
- KERN, D. S. & KUMAR, R. 2007. Deep brain stimulation. *The neurologist*, 13, 237–252.
- KHOO, H. M., KISHIMA, H., HOSOMI, K., MARUO, T., TANI, N., OSHINO, S., SHIMOKAWA, T., YOKOE, M., MOCHIZUKI, H., SAITOH, Y. & YOSHIMINE, T. 2014. Low-frequency subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a randomized clinical trial. *Movement Disorders*, 29, 270–274.
- KLEINER-FISMAN, G., HERZOG, J., FISMAN, D. N., TAMMA, F., LYONS, K. E., PAHWA, R., LANG, A. E. & DEUSCHL, G. 2006. Subthalamic nucleus deep

- brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Movement Disorders*, 21 Suppl 14, 290-304.
- KOEHLER, P. J., NONNEKES, J. & BLOEM, B. R. 2021. Freezing of gait before the introduction of levodopa. *The Lancet. Neurology*, 20, 97.
- KORCZYN, A. D. 2001. Dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 248 Suppl 3, 1-4.
- KOSS, A. M., ALTERMAN, R. L., TAGLIATI, M. & SHILS, J. L. 2005. Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems. *Annals of Neurology*, 58, 168-169.
- KOVÁCS, N., JANSZKY, J., NAGY, F. & BALÁS, I. 2012. Changing to interleaving stimulation might improve dystonia in cases not responding to pallidal stimulation. *Movement Disorders*, 27, 163–165.
- KRACK, P., BATIR, A., VAN BLERCOM, N., CHABARDES, S., FRAIX, V., ARDOUIN, C., KOUDSIE, A., LIMOUSIN, P. D., BENAZZOUZ, A., LEBAS, J. F., BENABID, A.-L. & POLLAK, P. 2003. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*, 349, 1925–1934.
- KRACK, P., VOLKMANN, J., TINKHAUSER, G. & DEUSCHL, G. 2019. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Movement Disorders*, 34, 1795–1810.
- KÜHN, A. A., KEMPF, F., BRÜCKE, C., GAYNOR DOYLE, L., MARTINEZ-TORRES, I., POGOSYAN, A., TROTTENBERG, T., KUPSCH, A., SCHNEIDER, G.-H., HARIZ, M. I., VANDENBERGHE, W., NUTTIN, B. & BROWN, P. 2008. 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*, 28, 6165–6173.
- KURIAKOSE, R., SAHA, U., CASTILLO, G., UDUPA, K., NI, Z., GUNRAJ, C., MAZZELLA, F., HAMANI, C., LANG, A. E., MORO, E., LOZANO, A. M., HODAIE, M. & CHEN, R. 2010. The nature and time course of cortical activation following subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 20, 1926–1936.
- LAFRENIERE-ROULA, M., KIM, E., HUTCHISON, W. D., LOZANO, A. M., HODAIE, M. & DOSTROVSKY, J. O. 2010. High-frequency microstimulation in human globus pallidus and substantia nigra. *Experimental brain research*, 205, 251–261.
- LANCIEGO, J. L., LUQUIN, N. & OBESO, J. A. 2012. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2, a009621.
- LANG, A. E., HOUETO, J.-L., KRACK, P., KUBU, C., LYONS, K. E., MORO, E., ONDO, W., PAHWA, R., POEWE, W., TRÖSTER, A. I., UTTI, R. & VOON, V.

2006. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 21 Suppl 14, S171-96.
- LANG, A. E. & OBESO, J. A. 2004. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *The Lancet Neurology*, 3, 309–316.
- LAU, B., MEIER, N., SERRA, G., CZERNECKI, V., SCHUEPBACH, M., NAVARRO, S., CORNU, P., GRABLI, D., AGID, Y., VIDAILHET, M., KARACHI, C. & WELTER, M.-L. 2019. Axial symptoms predict mortality in patients with Parkinson disease and subthalamic stimulation. *Neurology*, 92, 2559-2570.
- LAU, L. M. L. de & BRETELER, M. M. B. 2006. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5, 525–535.
- LEES, A. J., HARDY, J. & REVESZ, T. 2009. Parkinson's disease. *The Lancet*, 373, 2055–2066.
- LEISMAN, G. & MELILLO, R. 2013. The basal ganglia: motor and cognitive relationships in a clinical neurobehavioral context. *Reviews in the neurosciences*, 24, 9–25.
- LEWIS, S. J. G. & BARKER, R. A. 2009. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, 333–338.
- LIEBERMAN, A. 2006. Are freezing of gait (FOG) and panic related? *Journal of the neurological sciences*, 248, 219–222.
- LIMOUSIN, P., KRACK, P., POLLAK, P., BENAZZOUZ, A., ARDOUIN, C., HOFFMANN, D. & BENABID, A. L. 1998. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*, 339, 1105–1111.
- LIMOUSIN, P., POLLAK, P., BENAZZOUZ, A., HOFFMANN, D., LE BAS, J.-F., PERRET, J. E., BENABID, A.-L. & BROUSSOLLE, E. 1995. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *The Lancet*, 345, 91–95.
- LOHMANN, E., WELTER, M.-L., FRAIX, V., KRACK, P., LESAGE, S., LAINE, S., TANGUY, M.-L., HOUETO, J.-L., MESNAGE, V., POLLAK, P., DURR, A., AGID, Y. & BRICE, A. 2008. Are parkin patients particularly suited for deep-brain stimulation? *Movement Disorders*, 23, 740–743.
- LUBIK, S., FOGEL, W., TRONNIER, V., KRAUSE, M., KÖNIG, J. & JOST, W. H. 2006. 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)*, 113, 163–173.
- MAETZLER, W. & HAUSDORFF, J. M. 2012. Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27, 627–633.

- MANCINI, M., KING, L., SALARIAN, A., HOLMSTROM, L., MCNAMES, J. & HORAK, F. B. 2011. Mobility Lab to Assess Balance and Gait with Synchronized Body-worn Sensors. *Journal of bioengineering & biomedical science*.
- MARQUEZ, J. S., HASAN, S. M. S., SIDDIQUEE, M. R., LUCA, C. C., MISHRA, V. R., MARI, Z. & BAI, O. 2020. Neural Correlates of Freezing of Gait in Parkinson's Disease: An Electrophysiology Mini-Review. *Frontiers in neurology*, 11, 571086.
- MARTÍNEZ-MARTÍN, P. 1998. An introduction to the concept of "quality of life in Parkinson's disease". *Journal of Neurology*, 245 Suppl 1, 2-6.
- MAYEUX, R. 1990. The "serotonin hypothesis" for depression in Parkinson's disease. *Advances in neurology*, 53, 163–166.
- MCAULEY, M. D. 2020. Incorrect calculation of total electrical energy delivered by a deep brain stimulator. *Brain stimulation*, 13, 1414–1415.
- MILOSEVIC, L., KALIA, S. K., HODAIIE, M., LOZANO, A. M., FASANO, A., POPOVIC, M. R. & HUTCHISON, W. D. 2018. Neuronal inhibition and synaptic plasticity of basal ganglia neurons in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 141, 177–190.
- MIOCINOVIC, S., KHEMANI, P., WHIDDON, R., ZEILMAN, P., MARTINEZ-RAMIREZ, D., OKUN, M. S. & CHITNIS, S. 2014. Outcomes, management, and potential mechanisms of interleaving deep brain stimulation settings. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20, 1434–1437.
- MOORE, O., PERETZ, C. & GILADI, N. 2007. Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Movement Disorders*, 22, 2192–2195.
- MOREAU, C., DEFEBVRE, L., DESTÉE, A., BLEUSE, S., CLEMENT, F., BLATT, J. L., KRYSKOWIAK, P. & DEVOS, D. 2008. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology*, 71, 80–84.
- MORENS, D. M., DAVIS, J. W., GRANDINETTI, A., ROSS, G. W., POPPER, J. S. & WHITE, L. R. 1996. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology*, 46, 1044–1050.
- MORO, E., ESSELINK, R. J. A., XIE, J., HOMMEL, M., BENABID, A. L. & POLLAK, P. 2002. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology*, 59, 706–713.
- MORO, E., HAMANI, C., POON, Y.-Y., AL-KHAIRALLAH, T., DOSTROVSKY, J. O., HUTCHISON, W. D. & LOZANO, A. M. 2010. Unilateral pedunclopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 133, 215–224.

- MORO, E., LOZANO, A. M., POLLAK, P., AGID, Y., REHNCRONA, S., VOLKMANN, J., KULISEVSKY, J., OBESO, J. A., ALBANESE, A., HARIZ, M. I., QUINN, N. P., SPEELMAN, J. D., BENABID, A. L., FRAIX, V., MENDES, A., WELTER, M.-L., HOUETO, J.-L., CORNU, P., DORMONT, D., TORNQVIST, A. L., EKBERG, R., SCHNITZLER, A., TIMMERMANN, L., WOJTECKI, L., GIRONELL, A., RODRIGUEZ-OROZ, M. C., GURIDI, J., BENTIVOGLIO, A. R., CONTARINO, M. F., ROMITO, L., SCERRATI, M., JANSSENS, M. & LANG, A. E. 2010. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25, 578–586.
- MORO, E., VOLKMANN, J., KÖNIG, I. R., WINKLER, S., HILLER, A., HASSINBAER, S., HERZOG, J., SCHNITZLER, A., LOHMANN, K., PINSKER, M. O., VOGES, J., DJARMATIC, A., SEIBLER, P., LOZANO, A. M., ROGAEVA, E., LANG, A. E., DEUSCHL, G. & KLEIN, C. 2008. Bilateral subthalamic stimulation in Parkin and PINK1 parkinsonism. *Neurology*, 70, 1186–1191.
- NANDI, D., JENKINSON, N., STEIN, J. & AZIZ, T. 2008. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease: primate studies. *British journal of neurosurgery*, 22 Suppl 1, 4-8.
- NIEUWBOER, A., DOM, R., WEERDT, W. de, DESLOOVERE, K., FIEUWS, S. & BROENS-KAUCSIK, E. 2001. Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 16, 1066–1075.
- NIEUWBOER, A. & GILADI, N. 2013. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon. *Movement Disorders*, 28, 1509–1519.
- NIEUWBOER, A., ROCHESTER, L., HERMAN, T., VANDENBERGHE, W., EMIL, G. E., THOMAES, T. & GILADI, N. 2009. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait & Posture*, 30, 459–463.
- NODA, T. & OKA, H. 1986. Distribution and morphology of tegmental neurons receiving nigral inhibitory inputs in the cat: an intracellular HRP study. *The Journal of comparative neurology*, 244, 254–266.
- NUSSBAUM, R. L. & ELLIS, C. E. 2003. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*, 348, 1356–1364.
- NUTT, J. G., BLOEM, B. R., GILADI, N., HALLETT, M., HORAK, F. B. & NIEUWBOER, A. 2011. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *The Lancet Neurology*, 10, 734–744.
- OBESO, J. A., RODRIGUEZ-OROZ, M. C., BENITEZ-TEMINO, B., BLESAS, F. J., GURIDI, J., MARIN, C. & RODRIGUEZ, M. 2008. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23 Suppl 3, 548-559.

OBESO, J. A., STAMELOU, M., GOETZ, C. G., POEWE, W., LANG, A. E., WEINTRAUB, D., BURN, D., HALLIDAY, G. M., BEZARD, E., PRZEDBORSKI, S., LEHERICY, S., BROOKS, D. J., ROTHWELL, J. C., HALLETT, M., DELONG, M. R., MARRAS, C., TANNER, C. M., ROSS, G. W., LANGSTON, J. W., KLEIN, C., BONIFATI, V., JANKOVIC, J., LOZANO, A. M., DEUSCHL, G., BERGMAN, H., TOLOSA, E., RODRIGUEZ-VIOLANTE, M., FAHN, S., POSTUMA, R. B., BERG, D., MAREK, K., STANDAERT, D. G., SURMEIER, D. J., OLANOW, C. W., KORDOWER, J. H., CALABRESI, P., SCHAPIRA, A. H. V. & STOESSL, A. J. 2017. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement Disorders*, 32, 1264–1310.

OERTEL, W. H., DEUSCHL, G. & POEWE, W., 2012. Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen. 1. Aufl. Stuttgart, Deutschland. Georg Thieme Verlag. ISBN: 9783131487810.

OKUN, M. S., GALLO, B. V., MANDYBUR, G., JAGID, J., FOOTE, K. D., REVILLA, F. J., ALTERMAN, R., JANKOVIC, J., SIMPSON, R., JUNN, F., VERHAGEN, L., ARLE, J. E., FORD, B., GOODMAN, R. R., STEWART, R. M., HORN, S., BALTUCH, G. H., KOPELL, B. H., MARSHALL, F., PEICHEL, D., PAHWA, R., LYONS, K. E., TRÖSTER, A. I., VITEK, J. L. & TAGLIATI, M. 2012. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 11, 140–149.

PAHAPILL, P. A. & LOZANO, A. M. 2000. The pedunculo-pontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 123 (Pt 9), 1767–1783.

PARKINSON, J. 2002. An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 14, 223-236.

PERRY, E. K., CURTIS, M., DICK, D. J., CANDY, J. M., ATACK, J. R., BLOXHAM, C. A., BLESSED, G., FAIRBAIRN, A., TOMLINSON, B. E. & PERRY, R. H. 1985. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 48, 413–421.

PETERS, J. & TISCH, S. 2021. Habituation After Deep Brain Stimulation in Tremor Syndromes: Prevalence, Risk Factors and Long-Term Outcomes. *Frontiers in neurology*, 12, 696950.

PETO, V., JENKINSON, C., FITZPATRICK, R. & GREENHALL, R. 1995. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Quality of Life Research*, 4, 241–248.

PFEIFFER, R. F. 2010. Gastrointestinal, urological, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25 Suppl 1, 94-97.

- PLOTNIK, M., GILADI, N., BALASH, Y., PERETZ, C. & HAUSDORFF, J. M. 2005. Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? *Annals of Neurology*, 57, 656–663.
- PLOTNIK, M., GILADI, N. & HAUSDORFF, J. M. 2012. Is freezing of gait in Parkinson's disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment. *Parkinson's disease*, ArtikelNr.: 459321.
- PLOTNIK, M. & HAUSDORFF, J. M. 2008. The role of gait rhythmicity and bilateral coordination of stepping in the pathophysiology of freezing of gait in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23 Suppl 2, 444-450.
- POEWE, W. 2003. Psychosis in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 18 Suppl 6, 80-87.
- POEWE, W. H., LEES, A. J. & STERN, G. M. 1986. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology*, 36, 1528–1530.
- PONSEN, M. M., STOFFERS, D., BOOIJ, J., VAN ECK-SMIT, B. L. F., WOLTERS, E. C. & BERENDSE, H. W. 2004. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 56, 173–181.
- POSTUMA, R. B. & BERG, D. 2016. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology*, 12, 622–634.
- POSTUMA, R. B., LANG, A. E., GAGNON, J. F., PELLETIER, A. & MONTPLAISIR, J. Y. 2012. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain : a journal of neurology*, 135, 1860–1870.
- PÖTTER, M., HERZOG, J., SIEBNER, H. R., KOPPER, F., STEIGERWALD, F., DEUSCHL, G. & VOLKMANN, J. 2008. Subthalamic nucleus stimulation modulates audiospinal reactions in Parkinson disease. *Neurology*, 70, 1445–1451.
- PÖTTER-NERGER, M., ILIC, T. V., SIEBNER, H. R., DEUSCHL, G. & VOLKMANN, J. 2008. Subthalamic nucleus stimulation restores corticospinal facilitation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23, 2210–2215.
- PÖTTER-NERGER, M. & VOLKMANN, J. 2013. Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28, 1609–1615.
- RAMIREZ DE NORIEGA, F., EITAN, R., MARMOR, O., LAVI, A., LINETZKY, E., BERGMAN, H. & ISRAEL, Z. 2015. Constant Current versus Constant Voltage Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 93, 114–121.
- RICCHI, V., ZIBETTI, M., ANGRISANO, S., MEROLA, A., ARDUINO, N., ARTUSI, C. A., RIZZONE, M., LOPIANO, L. & LANOTTE, M. 2012. Transient effects of 80 Hz stimulation on gait in STN DBS treated PD patients: a 15 months follow-up study. *Brain stimulation*, 5, 388–392.

RICHARDS, M., MARDER, K., COTE, L. & MAYEUX, R. 1994. Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 9, 89–91.

RIJK, M. C. de, TZOURIO, C., BRETELER, M. M., DARTIGUES, J. F., AMADUCCI, L., LOPEZ-POUSA, S., MANUBENS-BERTRAN, J. M., ALPÉROVITCH, A. & ROCCA, W. A. 1997. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 62, 10–15.

RIZZONE, M., FERRARIN, M., PEDOTTI, A., BERGAMASCO, B., BOSTICCO, E., LANOTTE, M., PEROZZO, P., TAVELLA, A., TORRE, E., RECALCATI, M., MELCARNE, A. & LOPIANO, L. 2002. High-frequency electrical stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: kinetic and kinematic gait analysis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 23 Suppl 2, 103–104.

RIZZONE, M. G., FASANO, A., DANIELE, A., ZIBETTI, M., MEROLA, A., RIZZI, L., PIANO, C., PICCININNI, C., ROMITO, L. M., LOPIANO, L. & ALBANESE, A. 2014. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism & Related Disorders*, 20, 376–381.

RIZZONE, M. G., MARTONE, T., BALESTRINO, R. & LOPIANO, L. 2019. Genetic background and outcome of Deep Brain Stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 64, 8–19.

RODRIGUEZ, M. C., OBESO, J. A. & OLANOW, C. W. 1998. Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: a target for neuroprotection. *Annals of Neurology*, 44, 175–188.

RODRIGUEZ-OROZ, M. C., OBESO, J. A., LANG, A. E., HOUETO, J.-L., POLLAK, P., REHNCRONA, S., KULISEVSKY, J., ALBANESE, A., VOLKMANN, J., HARIZ, M. I., QUINN, N. P., SPEELMAN, J. D., GURIDI, J., ZAMARBIDE, I., GIRONELL, A., MOLET, J., PASCUAL-SEDANO, B., PIDOUX, B., BONNET, A. M., AGID, Y., XIE, J., BENABID, A.-L., LOZANO, A. M., SAINT-CYR, J., ROMITO, L., CONTARINO, M. F., SCERRATI, M., FRAIX, V. & VAN BLERCOM, N. 2005. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain : a journal of neurology*, 128, 2240–2249.

SALENIUS, S., AVIKAINEN, S., KAAKKOLA, S., HARI, R. & BROWN, P. 2002. Defective cortical drive to muscle in Parkinson's disease and its improvement with levodopa. *Brain : a journal of neurology*, 125, 491–500.

- SATO, M. & HIKOSAKA, O. 2002. Role of primate substantia nigra pars reticulata in reward-oriented saccadic eye movement. *The Journal of Neuroscience*, 22, 2363–2373.
- SAVICA, R., ROCCA, W. A. & AHLKOG, J. E. 2010. When does Parkinson disease start? *Archives of neurology*, 67, 798–801.
- SCHAAFSMA, J. D., BALASH, Y., GUREVICH, T., BARTELS, A. L., HAUSDORFF, J. M. & GILADI, N. 2003. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *European journal of neurology*, 10, 391–398.
- SCHOLTEN, M., KLEMT, J., HEILBRONN, M., PLEWNIA, C., BLOEM, B. R., BUNJES, F., KRÜGER, R., GHARABAGHI, A. & WEISS, D. 2017. Effects of Subthalamic and Nigral Stimulation on Gait Kinematics in Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology*, 8, Artikelnr.: 543.
- SCHRAG, A., HORSFALL, L., WALTERS, K., NOYCE, A. & PETERSEN, I. 2015. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *The Lancet. Neurology*, 14, 57–64.
- SCHULZ-SCHAEFFER, W. J. 2010. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta neuropathologica*, 120, 131–143.
- SCHÜPBACH, W. M. M., CHABARDES, S., MATTHIES, C., POLLO, C., STEIGERWALD, F., TIMMERMANN, L., VISSER VANDEWALLE, V., VOLKMANN, J. & SCHUURMAN, P. R. 2017. Directional leads for deep brain stimulation: Opportunities and challenges. *Movement Disorders*, 32, 1371–1375.
- SCHÜPBACH, W. M. M., CHASTAN, N., WELTER, M. L., HOUETO, J. L., MESNAGE, V., BONNET, A. M., CZERNECKI, V., MALTÊTE, D., HARTMANN, A., MALLET, A., PIDOUX, B., DORMONT, D., NAVARRO, S., CORNU, P. & AGID, Y. 2005. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76, 1640–1644.
- SCHÜPBACH, W. M. M., LOHMANN, E., ANHEIM, M., LESAGE, S., CZERNECKI, V., YAICI, S., WORBE, Y., CHARLES, P., WELTER, M.-L., POLLAK, P., DÜRR, A., AGID, Y. & BRICE, A. 2007. Subthalamic nucleus stimulation is efficacious in patients with Parkinsonism and LRRK2 mutations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 22, 119–122.
- SCHÜPBACH, W. M. M., MALTÊTE, D., HOUETO, J. L., DU MONTCEL, S. T., MALLET, L., WELTER, M. L., GARGIULO, M., BÉHAR, C., BONNET, A. M., CZERNECKI, V., PIDOUX, B., NAVARRO, S., DORMONT, D., CORNU, P. & AGID, Y. 2007. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 68, 267–271.

SCHÜPBACH, W. M. M., RAU, J., KNUDSEN, K., VOLKMANN, J., KRACK, P., TIMMERMANN, L., HÄLBIG, T. D., HESEKAMP, H., NAVARRO, S. M., MEIER, N., FALK, D., MEHDORN, M., PASCHEN, S., MAAROUF, M., BARBE, M. T., FINK, G. R., KUPSCH, A., GRUBER, D., SCHNEIDER, G.-H., SEIGNEURET, E., KISTNER, A., CHAYNES, P., ORY-MAGNE, F., BREFEL COURBON, C., VESPER, J., SCHNITZLER, A., WOJTECKI, L., HOUETO, J. L., BATAILLE, B., MALTÊTE, D., DAMIER, P., RAOUL, S., SIXEL-DOERING, F., HELLWIG, D., GHARABAGHI, A., KRÜGER, R., PINSKER, M. O., AMTAGE, F., RÉGIS, J.-M., WITJAS, T., THOBOIS, S., MERTENS, P., KLOSS, M., HARTMANN, A., OERTEL, W. H., POST, B., SPEELMAN, H., AGID, Y., SCHADE-BRITTINGER, C. & DEUSCHL, G. 2013. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *The New England journal of medicine*, 368, 610–622.

SCHWARZ, J. 2022a. Methodenberatung Universität Zürich: Einfaktorielle Varianzanalyse (mit Messwiederholung). Zürich, Schweiz. Universität Zürich. Verfügbar unter: [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/evarianzmessw.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/evarianzmessw.html). Zuletzt aufgerufen am 05.01.2023.

SCHWARZ, J. 2022b. Methodenberatung Universität Zürich: Friedman-Test. Zürich, Schweiz. Universität Zürich. Verfügbar unter: [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/friedman.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/friedman.html). Zuletzt aufgerufen am 05.01.2023.

SCHWARZ, J. 2022c. Methodenberatung Universität Zürich: t-Test für abhängige Stichproben. Zürich, Schweiz. Universität Zürich. Verfügbar unter: [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/ttestabh.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/ttestabh.html). Zuletzt aufgerufen am 05.01.2023.

SCHWARZ, J. 2022d. Methodenberatung Universität Zürich: Vorzeichentest. Zürich, Schweiz. Universität Zürich. Verfügbar unter: [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/vorzeichen.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/vorzeichen.html). Zuletzt aufgerufen am 05.01.2023.

SCHWARZ, J. 2022e. Methodenberatung Universität Zürich: Wilcoxon-Test. Zürich, Schweiz. Universität Zürich. Verfügbar unter: [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/wilcoxon.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/wilcoxon.html). Zuletzt aufgerufen am 05.01.2023.

SHERMAN, D., FULLER, P. M., MARCUS, J., YU, J., ZHANG, P., CHAMBERLIN, N. L., SAPER, C. B. & LU, J. 2015. Anatomical Location of the Mesencephalic Locomotor Region and Its Possible Role in Locomotion, Posture, Cataplexy, and Parkinsonism. *Frontiers in neurology*, 6, Artikelnr.: 140.

SHINE, J. M., NAISMITH, S. L. & LEWIS, S. J. G. 2013. The differential yet concurrent contributions of motor, cognitive and affective disturbance to freezing of gait in Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*, 115, 542–545.

SIDIROPOULOS, C., WALSH, R., MEANEY, C., POON, Y. Y., FALLIS, M. & MORO, E. 2013. Low-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation for axial symptoms in advanced Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 260, 2306–2311.

SKINNER, R. D. & GARCIA-RILL, E. 1984. The mesencephalic locomotor region (MLR) in the rat. *Brain Research*, 323, 385–389.

SLAUGHTER, J. R., SLAUGHTER, K. A., NICHOLS, D., HOLMES, S. E. & MARTENS, M. P. 2001. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 13, 187–196.

SMULDERS, K., ESSELINK, R. A., BLOEM, B. R. & COOLS, R. 2015. Freezing of gait in Parkinson's disease is related to impaired motor switching during stepping. *Movement Disorders*, 30, 1090–1097.

SNIJDERS, A. H., NIJKRAKE, M. J., BAKKER, M., MUNNEKE, M., WIND, C. & BLOEM, B. R. 2008. Clinimetrics of freezing of gait. *Movement Disorders*, 23 Suppl 2, 468-474.

SNIJDERS, A. H., TAKAKUSAKI, K., DEBU, B., LOZANO, A. M., KRISHNA, V., FASANO, A., AZIZ, T. Z., PAPA, S. M., FACTOR, S. A. & HALLETT, M. 2016. Physiology of freezing of gait. *Annals of Neurology*, 80, 644–659.

SPILDOOREN, J., VERCRUYSSSE, S., DESLOOVERE, K., VANDENBERGHE, W., KERCKHOFS, E. & NIEUWBOER, A. 2010. Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Movement Disorders*, 25, 2563–2570.

ST GEORGE, R. J., NUTT, J. G., BURCHIEL, K. J. & HORAK, F. B. 2010. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology*, 75, 1292–1299.

STEGEMÖLLER, E. L., VALLABHAJOSULA, S., HAQ, I., HWYNN, N., HASS, C. J. & OKUN, M. S. 2013. Selective use of low frequency stimulation in Parkinson's disease based on absence of tremor. *NeuroRehabilitation*, 33, 305–312.

STERN, G. M., LANDER, C. M. & LEES, A. J. 1980. Akinetic freezing and trick movements in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission. Supplementum*, 137–141.

STRELOW, J. N., BALDERMANN, J. C., DEMBEK, T. A., JERGAS, H., PETRY-SCHMELZER, J. N., SCHOTT, F., DAFSARI, H. S., MOLL, C. K. E., HAMEL, W., GULBERTI, A., VISSER-VANDEWALLE, V., FINK, G. R., PÖTTER-NERGER, M. & BARBE, M. T. 2022. Structural Connectivity of Subthalamic Nucleus Stimulation for Improving Freezing of Gait. *Journal of Parkinson's disease*, 12, 1251–1267.

- SUTTON, A. C., YU, W., CALOS, M. E., SMITH, A. B., RAMIREZ-ZAMORA, A., MOLHO, E. S., PILITSIS, J. G., BROTCHE, J. M. & SHIN, D. S. 2013. Deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata improves forelimb akinesia in the hemiparkinsonian rat. *Journal of neurophysiology*, 109, 363–374.
- TAKAKUSAKI, K. 2013. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Movement Disorders*, 28, 1483–1491.
- TAKAKUSAKI, K. 2017. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *Journal of movement disorders*, 10, 1–17.
- TAKAKUSAKI, K., HABAGUCHI, T., OHTINATA-SUGIMOTO, J., SAITOH, K. & SAKAMOTO, T. 2003. 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*, 119, 293–308.
- TAKAKUSAKI, K., TOMITA, N. & YANO, M. 2008. Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. *Journal of Neurology*, 255 Suppl 4, 19–29.
- THEVATHASAN, W., POGOSYAN, A., HYAM, J. A., JENKINSON, N., BOGDANOVIC, M., COYNE, T. J., SILBURN, P. A., AZIZ, T. Z. & BROWN, P. 2011. A block to pre-prepared movement in gait freezing, relieved by pedunculopontine nucleus stimulation. *Brain : a journal of neurology*, 134, 2085–2095.
- TIMMERMANN, L., WOJTECKI, L., GROSS, J., LEHRKE, R., VOGES, J., MAAROUF, M., TREUER, H., STURM, V. & SCHNITZLER, A. 2004. Ten-Hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 19, 1328–1333.
- TOMLINSON, C. L., STOWE, R., PATEL, S., RICK, C., GRAY, R. & CLARKE, C. E. 2010. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25, 2649–2653.
- TOMMASI, G., LOPIANO, L., ZIBETTI, M., CINQUEPALMI, A., FRONDA, C., BERGAMASCO, B., DUCATI, A. & LANOTTE, M. 2007. Freezing and hypokinesia of gait induced by stimulation of the subthalamic region. *Journal of the neurological sciences*, 258, 99–103.
- TSANG, E. W., HAMANI, C., MORO, E., MAZZELLA, F., POON, Y. Y., LOZANO, A. M. & CHEN, R. 2010. Involvement of the human pedunculopontine nucleus region in voluntary movements. *Neurology*, 75, 950–959.
- VALLDEORIOLA, F., MUÑOZ, E., RUMIÀ, J., ROLDÁN, P., CÁMARA, A., COMPTA, Y., MARTÍ, M. J. & TOLOSA, E. 2019. 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*, 60, 153–157.

VAN DEN EEDEN, S. K., TANNER, C. M., BERNSTEIN, A. L., FROSS, R. D., LEIMPETER, A., BLOCH, D. A. & NELSON, L. M. 2003. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American journal of epidemiology*, 157, 1015–1022.

VAN NUENEN, B. F. L., ESSELINK, R. A. J., MUNNEKE, M., SPEELMAN, J. D., VAN LAAR, T. & BLOEM, B. R. 2008. Postoperative gait deterioration after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23, 2404–2406.

VANDENBOSSCHE, J., DEROOST, N., SOETENS, E., COOMANS, D., SPILDOOREN, J., VERCRUYSSSE, S., NIEUWBOER, A. & KERCKHOFS, E. 2012. Freezing of gait in Parkinson's disease: disturbances in automaticity and control. *Frontiers in human neuroscience*, Artikelnr.: 356.

VANDENBOSSCHE, J., DEROOST, N., SOETENS, E., ZEISCHKA, P., SPILDOOREN, J., VERCRUYSSSE, S., NIEUWBOER, A. & KERCKHOFS, E. 2012. Conflict and freezing of gait in Parkinson's disease: support for a response control deficit. *Neuroscience*, 144–154.

VERCRUYSSSE, S., VANDENBERGHE, W., MÜNKS, L., NUTTIN, B., DEVOS, H. & NIEUWBOER, A. 2014. 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*, 85, 871–877.

VERITY, M. A., ROITBERG, B. & KEPES, J. J. 1990. Mesolimbocortical dementia: clinico-pathological studies on two cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 53, 492–495.

VILLADÓNIGA, M., CABAÑES-MARTÍNEZ, L., LÓPEZ-VIÑAS, L., FANJUL, S., DEL ÁLAMO, M. & REGIDOR, I. 2022. Combined Stimulation of the Substantia Nigra and the Subthalamic Nucleus for the Treatment of Refractory Gait Disturbances in Parkinson's Disease: A Preliminary Study. *Journal of clinical medicine*, 11.

VILLADÓNIGA, M., SAN MILLÁN, A., CABAÑES MARTÍNEZ, L., AVILÉS OLMOS, I., DEL ÁLAMO DE PEDRO, M. & REGIDOR BAILLY-BAILLIERE, I. 2016. Quantitative gait analysis in patients with advanced Parkinson's disease. *Revista de Neurología*, 63, 97.

WAGNER, J. R., SCHAPER, M., HAMEL, W., WESTPHAL, M., GERLOFF, C., ENGEL, A. K., MOLL, C. K. E., GULBERTI, A. & PÖTTER-NERGER, M. 2022. Combined Subthalamic and Nigral Stimulation Modulates Temporal Gait Coordination and Cortical Gait-Network Activity in Parkinson's Disease. *Frontiers in human neuroscience*, 16, 812954.

WALACH, M. 2017. Combined interleaving stimulation of the subthalamic nucleus and the substantia nigra pars reticulata for resistant gait disturbances in Parkinson's disease. Tübingen, Deutschland. Neurologische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen. Verfügbar unter: <https://publikationen.uni-tuebingen.de/xmlui/handle/10900/78371>.

WEINTRAUB, D., SIMUNI, T., CASPELL-GARCIA, C., COFFEY, C., LASCH, S., SIDEROWF, A., AARSLAND, D., BARONE, P., BURN, D., CHAHINE, L. M., EBERLING, J., ESPAY, A. J., FOSTER, E. D., LEVERENZ, J. B., LITVAN, I., RICHARD, I., TROYER, M. D. & HAWKINS, K. A. 2015. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30, 919–927.

WEISS, D., BREIT, S., HOPPE, J., HAUSER, A.-K., FREUDENSTEIN, D., KRÜGER, R., SAUSENG, P., GOVINDAN, R. B. & GERLOFF, C. 2012. Subthalamic nucleus stimulation restores the efferent cortical drive to muscle in parallel to functional motor improvement. *The European journal of neuroscience*, 35, 896–908.

WEISS, D., BREIT, S., WÄCHTER, T., PLEWNIA, C., GHARABAGHI, A. & KRÜGER, R. 2011. Combined stimulation of the substantia nigra pars reticulata and the subthalamic nucleus is effective in hypokinetic gait disturbance in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 258, 1183–1185.

WEISS, D., MILOSEVIC, L. & GHARABAGHI, A. 2019. Deep brain stimulation of the substantia nigra for freezing of gait in Parkinson's disease: is it about stimulation frequency? *Parkinsonism & Related Disorders*, 63, 229–230.

WEISS, D., VOLKMANN, J., FASANO, A., KÜHN, A., KRACK, P. & DEUSCHL, G. 2021. Changing Gears - DBS For Dopaminergic Desensitization in Parkinson's Disease? *Annals of Neurology*, 90, 699–710.

WEISS, D., WÄCHTER, T., MEISNER, C., FRITZ, M., GHARABAGHI, A., PLEWNIA, C., BREIT, S. & KRÜGER, R. 2011. Combined STN/SNr-DBS for the treatment of refractory gait disturbances in Parkinson's disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 12, 222.

WEISS, D., WALACH, M., MEISNER, C., FRITZ, M., SCHOLTEN, M., BREIT, S., PLEWNIA, C., BENDER, B., GHARABAGHI, A., WÄCHTER, T. & KRÜGER, R. 2013. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain : a journal of neurology*, 136, 2098–2108.

WELTER, M. L., HOUETO, J. L., DU TEZENAS MONTCEL, S., MESNAGE, V., BONNET, A. M., PILLON, B., ARNULF, I., PIDOUX, B., DORMONT, D., CORNU, P. & AGID, Y. 2002. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 125, 575–583.

- WICHMANN, T., BERGMAN, H. & DELONG, M. R. 1994. The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *Journal of neurophysiology*, 72, 521–530.
- WICHMANN, T., KLIEM, M. A. & DELONG, M. R. 2001. Antiparkinsonian and behavioral effects of inactivation of the substantia nigra pars reticulata in hemiparkinsonian primates. *Experimental neurology*, 167, 410–424.
- WILLIAMS, A., GILL, S., VARMA, T., JENKINSON, C., QUINN, N., MITCHELL, R., SCOTT, R., IVES, N., RICK, C., DANIELS, J., PATEL, S. & WHEATLEY, K. 2010. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *The Lancet. Neurology*, 9, 581–591.
- WINGE, K. & FOWLER, C. J. 2006. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Movement Disorders*, 21, 737–745.
- WOJTECKI, L., VESPER, J. & SCHNITZLER, A. 2011. Interleaving programming of subthalamic deep brain stimulation to reduce side effects with good motor outcome in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17, 293–294.
- XIE, J., KRACK, P., BENABID, A. L. & POLLAK, P. 2001. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Journal of Neurology*, 248, 1068–1072.
- XIE, T., KANG, U. J. & WARNKE, P. 2012. Effect of stimulation frequency on immediate freezing of gait in newly activated STN DBS in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83, 1015–1017.
- XIE, T., VIGIL, J., MACCRACKEN, E., GASPARAITIS, A., YOUNG, J., KANG, W., BERNARD, J., WARNKE, P. & KANG, U. J. 2015. Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD. *Neurology*, 84, 415–420.
- ZIBETTI, M., MEROLA, A., RIZZI, L., RICCHI, V., ANGRISANO, S., AZZARO, C., ARTUSI, C. A., ARDUINO, N., MARCHISIO, A., LANOTTE, M., RIZZONE, M. & LOPIANO, L. 2011. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26, 2327–2334.
- ZIEGLER, K., SCHROETELER, F., CEBALLOS-BAUMANN, A. O. & FIETZEK, U. M. 2010. A New Rating Instrument to Assess Festination and Freezing Gait in Parkinsonian Patients. *Movement Disorders*, 25, 1012–1018.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Diese Arbeit wurde in der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Daniel Weiß durchgeführt.

Die der Arbeit zugrundeliegende Studie wurde durch Prof. Dr. Daniel Weiß und Dr. Idil Cebi der Arbeitsgruppe „Tiefe Hirnstimulation“ des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung in Kooperation mit Prof. Dr. Alireza Gharabaghi des Instituts für Neuromodulation und Neurotechnologie des Departements für Neurochirurgie und Neurotechnologie der Neurochirurgischen Universitätsklinik Tübingen konzipiert.

Die Promovendin wirkte seit Dezember 2018 nach Einarbeitung durch Dr. Idil Cebi und Dr. Marlieke Schneider an der Studie mit und führte im Zeitraum von Juni 2019 bis Juli 2021 die Datenerhebung an zehn Probanden eigenständig durch. Die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zur Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte in Rücksprache mit Dr. Idil Cebi. Die Anpassung der Stimulationseinstellungen übernahmen die Therapieärzte der Arbeitsgruppe „Tiefe Hirnstimulation“ (Dr. Idil Cebi, Dr. Maria-Sophie Breu und Mohammad Hormozi).

Im Rahmen der Datenerhebung war die Promovendin an der Aushändigung der Fragebögen beteiligt und unterstützte die Teilnehmer beim Ausfüllen dieser, sofern dies nicht eigenständig durch die Probanden möglich war. Die Versuchsteile V0 bis V2 führte sie eigenständig durch. Bei der Videodokumentation der klinischen Assessments wurde sie durch Dr. Idil Cebi oder Mohammad Hormozi der Arbeitsgruppe „Tiefe Hirnstimulation“ oder Veronica Cuevas Villanueva und Sigmar Raidt des Instituts für Neuromodulation und Neurotechnologie des Departements für Neurochirurgie und Neurotechnologie unterstützt. Während und nach den Versuchsteilen V0 bis V2 bewertete und dokumentierte sie selbstständig die Performance der Probanden anhand des aufgezeichneten Videomaterials und führte anschließend die Eingabe der erhobenen Daten in Excel- und SPSS®-Dateien durch.

Die Hypothesenentwicklung und Literaturrecherche erfolgten nach Einführung und unter Anleitung von Prof. Dr. Daniel Weiß und Dr. Idil Cebi.

Unterstützt von Dr. Idil Cebi und Prof. Dr. Daniel Weiß wertete die Promovierende die erhobenen Daten eigenhändig statistisch aus.

Die Beurteilung, Interpretation und Diskussion der Studienergebnisse geschahen selbstständig und in regelmäßiger Rücksprache mit Prof. Dr. Daniel Weiß, Dr. Idil Cebi und im Rahmen von monatlichen „Doktorandenmeetings“ der Arbeitsgruppe „Tiefe Hirnstimulation“.

Ich versichere, das Manuskript selbständig unter Supervision von Prof. Dr. Daniel Weiß und Dr. Idil Cebi verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 14.04.2024

---

Lisanne Dormann

## **8      Veröffentlichungen**

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden als Poster und als Vortrag auf dem *2<sup>nd</sup> Expert Summit on the Future of Deep Brain Stimulation* im März 2022 in Würzburg präsentiert.

## 9 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt all denjenigen, die mich während der gesamten Zeit meiner Promotion unterstützt haben.

Die Anfertigung dieser Arbeit wäre nicht ohne die Studienteilnehmer möglich gewesen. Die abwechslungsreiche Arbeit mit den Probanden hat mir große Freude bereitet, mich persönlich und fachlich herausgefordert und bereichert. Ich danke allen Probanden für ihre Teilnahme, ihr Interesse an der Wissenschaft, ihre Bereitschaft, die teils anstrengenden und zeitintensiven Messungen auf sich zu nehmen und ihr Vertrauen mir gegenüber in teilweise sehr persönlichen Gesprächen.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Daniel Weiß für die freundliche und zuverlässige Betreuung. Mit seiner motivierenden Begleitung seit Beginn meiner Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe, seinen hilfreichen Anregungen und seiner konstruktiven Kritik sowie seiner Begeisterung für Wissenschaft und Forschung hat er wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Auch möchte ich mich für die Möglichkeit der Präsentation der Studienergebnisse auf dem *2<sup>nd</sup> Expert Summit on the Future of Deep Brain Stimulation* im März 2022 in Würzburg bedanken, was für mich eine bereichernde Erfahrung war.

Ich möchte den Mitgliedern und den Ehemaligen der Arbeitsgruppe „Tiefe Hirnstimulation“ danken. Sie alle haben mir bei der Datenerhebung und darüber hinaus stets motivierend zur Seite gestanden. Ohne ihre Unterstützung und Anregungen hätte ich die Studienmessungen nicht neben dem Studium bewältigen können.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Idil Cebi, die mich nicht nur bei der Patientenrekrutierung und den Studienmessungen sehr unterstützt hat, sondern mir jederzeit bei Fragen zur Verfügung und mir in allen Belangen überaus tatkräftig zur Seite stand. Weiterhin möchte ich mich bei Dr. Marlieke Schneider, Dr. Maria-Sophie Breu und Mohammad Hormozi für ihre freundschaftliche Zusammenarbeit und Unterstützung bei den Studienmessungen bedanken.

Ich danke Prof. Dr. Alireza Gharabaghi, dem ärztlichen Direktor des Instituts für Neuromodulation und Neurotechnologie des Departements für Neurochirurgie

und Neurotechnologie der Neurochirurgischen Universitätsklinik Tübingen und seiner Arbeitsgruppe. Den Arbeitsgruppenmitgliedern Veronica Cuevas Villanueva und Siegmar Raidt danke ich für die Unterstützung und kollegiale Zusammenarbeit während der Studienmessungen sowie für ihre Flexibilität bei der Planung der Studientage.

Zum Abschluss möchte ich meinen Eltern und meinem Bruder, die mich während meiner gesamten Studienzzeit begleitet und mir nicht nur finanziell mein Studium ermöglicht haben, sondern auch auf unglaublich unterstützende Weise emotional zur Seite stehen, meinen allergrößten Dank aussprechen.