

**Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus bei
Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom**
Einfluss der Stimulationsparameter auf die Gangstörung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Bangert, Nadine Sandra

2016

Dekan: Professor. Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Breit
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Nieß

Widmung

Meinen Großeltern

Alfred und Katharina Rauch

Die mein Interesse an der Medizin geweckt haben.

Meinen Eltern

Hermann und Karin Bangert

Ohne die ich diesen Weg nie hätte gehen können.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	5
1.1.	Idiopathisches Parkinsonsyndrom	5
1.1.1.	Inzidenz und Prävalenz.....	5
1.1.2.	Klinik	6
1.1.3.	Gangstörungen beim idiopathischen Parkinsonsyndrom	8
1.1.4.	Pathophysiologie.....	9
1.1.5.	Therapie.....	11
1.2.	Tiefe Hirnstimulation	13
1.3.	Intention der Arbeit.....	25
2.	Methodik	26
2.1.	Testprotokoll	27
2.2.	Ganganalyse.....	32
2.3.	Statistische Auswertung.....	34
3.	Ergebnisse.....	37
3.1.	Einfluss der Stimulationsfrequenz auf die Gangparameter	37
3.2.	Einfluss der Impulsbreite auf die Gangparameter	56
4.	Diskussion	74
4.1.	Stimulation mit einer Frequenz von 65 Hz	76
4.2.	Stimulation mit einer Frequenz von 30 Hz	78
4.3.	Stimulation mit einer Frequenz von 15 Hz	78
4.4.	Stimulation mit erhöhter Impulsbreite.....	79
5.	Zusammenfassung.....	81
6.	Abkürzungsverzeichnis	82
7.	Abbildungsverzeichnis	83
8.	Literaturverzeichnis	86
9.	Programmverzeichnis	92
10.	Erklärung zum Eigenanteil	93
11.	Danksagung.....	94

1. Einleitung

1.1. Idiopathisches Parkinsonsyndrom

1.1.1. Inzidenz und Prävalenz

Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist mit einer Prävalenz von 100-200 Erkrankungen pro 100.000 Einwohnern eine der häufigsten neurodegenerativen Prozesse und stellt gleichzeitig eine der häufigsten Bewegungsstörungen überhaupt dar (Brandt B, 2003).

Die Altersverteilung der Inzidenz für das idiopathische Parkinsonsyndrom zeigt einen kontinuierlichen Anstieg mit dem Lebensalter von 1,3 pro 100.000 in der Gruppe der 30-49-jährigen, 17,4 pro 100.000 in der Gruppe der 50-59-jährigen, 52,5 pro 100.000 in der Gruppe der 60-69-jährigen bis hin zu 93,1 pro 100.000 in der Gruppe der 70-79-jährigen (Bower J, 1999). Aus diesem altersbedingten Inzidenzanstieg resultiert eine höhere Prävalenz in höheren Altersgruppen. So beträgt die Prävalenz bei den über 65-jährigen 1.800 pro 100.000 und bei den über 85-jährigen sogar 2.600 pro 100.000 (Brandt B, 2003). Aufgrund der Altersentwicklung wird eine Zunahme der Prävalenz um das Vierfache für die nächsten 20 Jahre in der Bevölkerung der westlichen Industrienationen vorausgesagt (WHO, 1998).

Das Manifestationsalter der idiopathischen Form des Parkinsonsyndroms liegt zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr. Während Männer davon fast doppelt so häufig betroffen sind, wie Frauen, gibt es zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen keine wesentlichen Unterschiede in der Prävalenz (Delank HW, 2006, Mumenthaler M, 2006, Poeck W, 2006, Brandt B, 2003, Klingelhöfer J, 2009).

Bei ca. 80% der Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom handelt es sich um ein sporadisch aufgetretenes Krankheitsbild, wohingegen bei ca. 20% der Erkrankten die Familienanamnese für diese Krankheit positiv ist (Bonifati V, 1995).

1.1.2. Klinik

Als Leitsymptome des Parkinson-Syndroms gelten Akinese/Bradykinese, Rigor und Tremor.

Die Erkrankung manifestiert sich im Frühstadium oft mit unspezifischen Beschwerden wie z.B. Obstipation, Schriftbildveränderungen, Störung des Farbkontrastsehens, Riechstörungen, Depression, Störung der Feinmotorik, Spannungskopfschmerz, Schulter-Arm-Schmerzen, Lumbago.

In der Regel ist im Anfangsstadium nur eine Körperhälfte betroffen. Die Erkrankung ist im Verlauf zunehmend.

Kardinalsymptome der Parkinson-Erkrankung sind:

- Hypokinese /Akinese :
 - Verlangsamung (Bradykinese) oder Amplitudenminderung (Hypokinese) der Willkürbewegungen
 - Verminderte Mimik und seltener Lidschlag (Hypomimie)
 - leise monotone Sprache (Hypophonie), Festination des Sprechens
 - Dysphagie
 - Verlangsamte alternierende Bewegungen (z.B. Diadochokinese)
 - Kleiner werdende Schrift (Mikrographie)
- Rigor: Subjektives Steifigkeitsgefühl, häufig mit Muskelschmerzen assoziiert, objektive wächserne Tonuserhöhung der Muskulatur, durch Willkürbewegung der kontralateralen Extremität verstärkbar (Bahnung).
- Tremor: oft einseitig beginnender, kleinamplitudiger Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-6 Hz mit Zunahme unter mentaler und emotionaler Belastung.
- Gangstörung:
 - Kleinschrittiges, vornübergebeugtes Gangbild mit fehlendem/reduziertem Mitschwingen der Arme
 - Starthemmung, Freezing, Festination, erschwertes Wenden
 - Haltungsinstabilität, Fallneigung (Propulsion, Lateropulsion und Retropulsion)

Mögliche, durch Beeinträchtigung anderer Bahn- und Transmittersysteme hervorgerufene Begleitsymptome sind:

- Vegetative Funktionsstörungen: Sialorrhoe, Salbengesicht, nächtliche Hyperhidrose, gelegentlich neurogene Blasenfunktionstörungen, orthostatische Dysregulation die Stürze begünstigen kann, Sensibilitätsstörungen, Ausfall der Stellreflexe, erektile Dysfunktion
- Bradyphrenie (Verlangsamung aller seelischen Abläufe)
- Schlafstörungen: Restless legs Syndrom, REM-Schlaf Verhaltensstörungen (oft schon Jahre vor den motorischen Störungen), Tagesmüdigkeit, Alpträume, Insomnie
- Sensorische Symptome: Olfaktorische Dysfunktion (bei nahezu allen Patienten, meist schon Jahre vor den motorischen Störungen), Muskelschmerz, Parästhesien
- Psychiatrische Störungen:
 - Depression häufig schon zu Beginn der motorischen Störungen, Stimmungslabilität, Melancholie, Apathie, Angst
 - Aufmerksamkeitsstörung, dementielles Syndrom mit Störung von Gedächtnis und exekutiven Funktionen
 - Zwangsstörungen (meist sekundär, medikamenteninduziert)
 - Konfusion/Delir (meist sekundär, medikamenteninduziert)
- Fatigue, Gewichtsverlust/-zunahme

Im Erkrankungsverlauf kann es zu medikamenteninduzierten Langzeitwirkungen kommen (Delank HW, 2006, Mumenthaler M, 2006, Poock W, 2006, Klingelhöfer J, 2009).

Diese sind:

- Levodopa-induzierten Hyperkinesien
- motorische On/Off-Fluktuationen mit häufigen und zum Teil unvorhersehbaren Wechseln zwischen akinetischen Phasen und Zuständen mit unkontrollierten Hyperkinesien
- kognitive und psychiatrische Komplikationen

Beim idiopathischen Parkinsonsyndrom werden je nach Leitsymptom drei Typen unterschieden. Da die vorherrschende Symptomatik im Verlauf der

Erkrankung wechseln kann, wird für die Einteilung die im Vordergrund stehende Symptomatik 5 Jahre nach Erkrankungsbeginn genommen (Delank HW, 2006).

- Tremordominanz Typ: Das führende Symptom ist der Ruhetremor. In der Regel handelt es sich hierbei um das Parkinsonsyndrom mit der langsamsten Progression und somit der günstigsten Prognose.
- Akinetisch-rigider Typ: Die Hauptsymptome sind hier die Rigidität und die Akinese. Diese Patienten geben oft stärkere subjektive Beeinträchtigungen an, als Patienten mit dem tremordominanten Parkinsontyp. Psychiatrische Komplikationen treten in der Regel früher auf.
- Äquivalenztyp: Hier sind sowohl der Ruhetremor, der Rigor als auch die Akinese ähnlich stark ausgeprägt.

(Delank HW, 2006, Klingelhöfer J, 2009)

1.1.3. Gangstörungen beim idiopathischen Parkinsonsyndrom

Das typische Gangbild eines Parkinson-Patienten ist vornübergebeugt, kleinschrittig, schlurfend und mit vermindertem Mitschwingen der Arme.

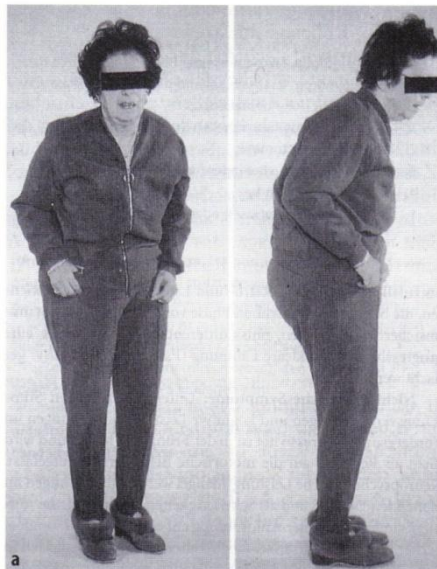


Abbildung 1: Typische Körperhaltung bei idiopathischem Parkinsonsyndrom (Poeck W, 2006)

Häufig zu beobachtende Gangstörungen sind:

- Freezing („Einfrieren“) ist eine plötzlich auftretende, kurz andauernde völlige Unbeweglichkeit beim Gehen die häufig zu Stürzen nach vorne führt.
- Festination („Trippeln“) ist eine hochfrequente Trippelbewegung mit geringer Amplitude. Bei vornübergebeugtem Oberkörper kommt es als Ausgleichsbewegung unwillkürlich zu immer schneller werdenden kurzen Schritten.
- Die posturale Instabilität (Instabilität der Körperhaltung) ist eine Störung der Haltereфлекse, die sich als Pro-, Latero- und Retropulsion manifestieren kann und zu Stürzen führen kann. Dieses Symptom manifestiert sich oft erst im fortgeschrittenen Stadium.
- Erschwerte Richtungswechsel und Wenden.
- Die Kamptokormia tritt relativ selten auf und stellt eine im Sitzen und Stehen auftretende unwillkürliche Beugung des Rumpfes nach vorne dar, welche sowohl passiv als auch im Liegen ausgleichbar ist.

(Brandt B, 2003)

1.1.4. Pathophysiologie

Das idiopathische Parkinsonsyndrom lässt sich ursächlich auf degenerative Veränderungen melaninhaltiger sowie dopaminergere Zellen der Substantia nigra pars compacta (SNc) zurückführen.

Histologisch lassen sich in Gehirnen von Patienten mit Parkinsonsyndrom Lewy-Körperchen (hyaline eosinophile Einschlusskörperchen) im Hirnstamm und den Basalganglien nachweisen. Lewy-Körperchen im SNc gelten hier als pathognomonisch für das Parkinson Syndrom. Unklar allerdings ist, ob diese Körperchen selbst zytotoxisch sind oder zur Sequestrierung toxischer Proteine dienen (Delank HW, 2006, Mumenthaler M, 2006, Poeck W, 2006). Als Ursache für diese Neurodegeneration werden sowohl eine genetische Disposition als auch Umweltfaktoren diskutiert (Gasser T, 2003).

Als wesentliche pathogenetische Faktoren beim IPS (idiopathisches Parkinsonsyndrom) werden oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion,

sekundäre Exzytotoxizität, entzündliche Prozesse und Apoptose diskutiert (Brandt B, 2003, Oertel H, 1993, Schulz J, 1999, Schulz J, 2001).

Auf funktioneller Ebene resultiert eine Hyperaktivität des Nucleus subthalamicus (STN), was zu einer vermehrten Hemmung der thalamischen Kerne und über die thalamokortikale Projektion zu einer reduzierten Aktivität des motorischen Kortex führt, was als funktionelles Korrelat der für das Parkinsonsyndrom typischen Akinese gilt (Delank HW, 2006, Mumenthaler M, 2006, Poeck W, 2006). Abbildung 2 und 3 veranschaulichen das Basalganglienmodell im Normalzustand und im Parkinsonzustand.

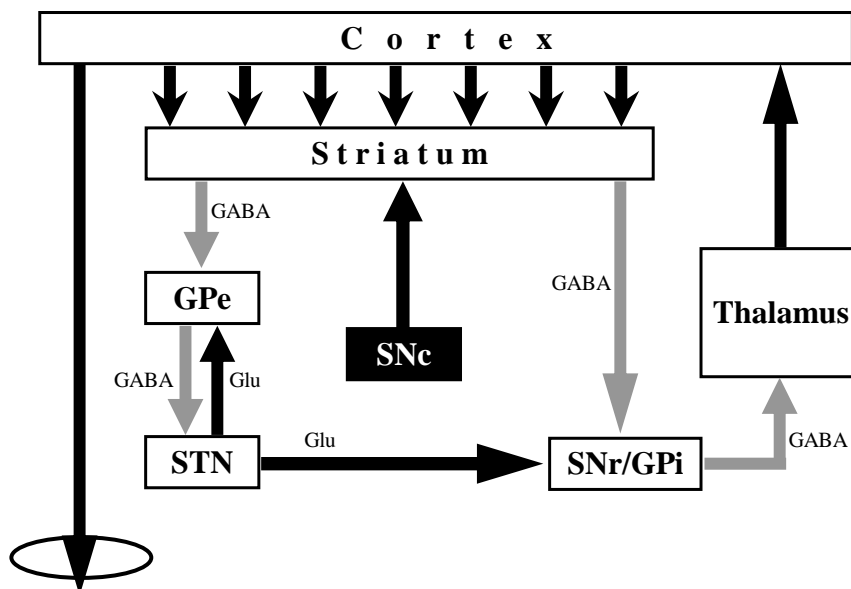


Abbildung 2: Basalganglienmodell im Normalzustand. (STN= nucleus subthalamicus, GPe= Globus pallidus pars externa, GPi= Globus pallidus pars interna SNc= substantia nigra pars compacta, SNr= substantia nigra pars reticulata, Glu= Glutamat, GABA= Gamma-Aminobuttersäure)

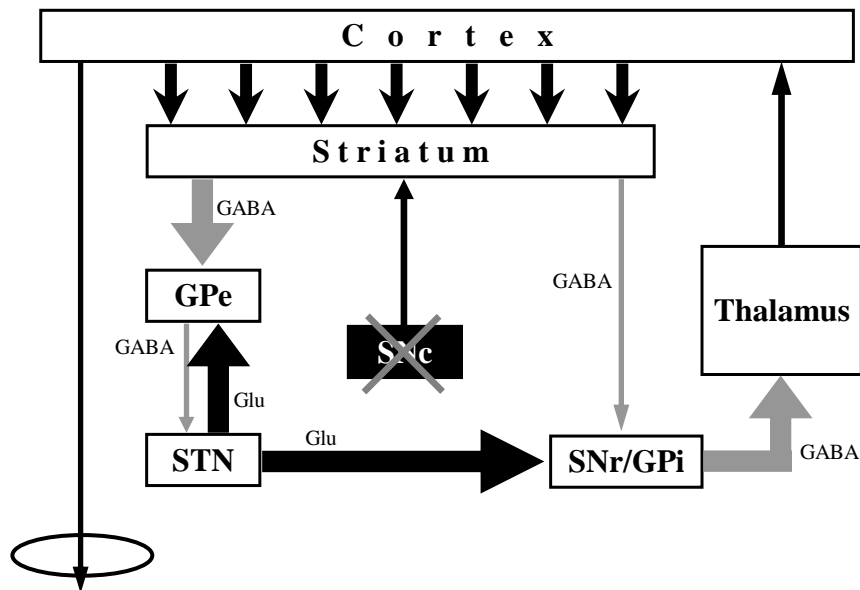


Abbildung 3: Basalganglienmodell im Parkinson-Zustand. Änderung der Aktivität infolge der neuronalen Degeneration der SNc. Die verdickten/verdünnten Pfeile symbolisieren die efferenten Projektionen der hyper-/hypoaktiven Kerngebiete. Graue Pfeile sind inhibitorisch und schwarze Pfeile exzitatorisch.

Auf symptomatischer Ebene führt die Degeneration der nigrostriatalen, dopaminergen Bahnen zu einer Störung der Motorik. Darüber hinaus können auch andere Bahnsysteme betroffen sein, was in unterschiedlicher Ausprägung zu Antriebsstörungen, Schlafstörungen, Gedächtnisstörungen, vegetativen Symptomen sowie Depressionen führen kann (Braak H, 2002, Braak H, 2003).

1.1.5. Therapie

Die Therapie ist symptomatisch und basiert im Wesentlichen auf einer medikamentösen Substitution des dopaminergen Defizits.

Zusammenfassend stehen folgende medikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung:

- Levodopa: Eine Neurotransmittervorstufe, die nach Passage der Blut-Hirn-Schranke zu Dopamin metabolisiert wird
- Dopaminagonisten (z.B. Bromocriptin, Pergolid, Ropinirol, Pramipexol, Rotigotin, Cabergolid)

- COMT-Hemmer: Verlängerung der Levodopa Wirkung durch Hemmung des Dopaminabbaus (Entacapone, Tolcapone)
- Glutamatantagonisten (Amantadin)
- MAO-B Hemmer: Neuroprotektive Wirkung (Rasagilin, Selegilin)

Treten trotz optimaler oraler Medikation signifikante motorische Fluktuationen auf, kommen Pumpensysteme mit dem Ziel der kontinuierlichen Medikamentenapplikation zum Einsatz:

- Duodopa Pumpe über intrajejunale Applikation
- Apomorphin Pumpe über subkutane Applikation

Die nicht-medikamentöse Therapie, z.B. Krankengymnastik, Ergotherapie, Logopädie, sowie akustische und optische Signale bei Startstörungen, erfolgt immer zusätzlich zu der medikamentösen Therapie, da eine alleinige nicht-medikamentöse Behandlung für die Symptomkontrolle in der Regel nicht ausreichend ist.

Als invasive Therapieoption steht die Tiefe Hirnstimulation zur Verfügung (Delank HW, 2006, Mumenthaler M, 2006, Poeck W, 2006).

1.2. Tiefe Hirnstimulation

Historischer Hintergrund:

Die operative Behandlung bei idiopathischem Parkinsonsyndrom und anderen Bewegungsstörungen wurde vor ca. 50 Jahren eingeführt. Damals wurden an unterschiedlichen Zielbereichen innerhalb der Basalganglien therapeutische Ablationen durchgeführt. Da die postoperativen Komplikationen sehr hoch waren, wurden Ende der 70er Jahre diese operativen Methoden, zugunsten der in den 60er Jahren entwickelten nebenwirkungsärmeren Therapie mit Levodopa, vollständig verlassen.

Erst in den späten 80er und frühen 90er Jahren wurden die operativen Methoden zur Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms aufgrund neuer Erkenntnisse zur Anatomie und Pathophysiologie und aufgrund neuer technischer, nicht ablativer Möglichkeiten (Tiefe Hirnstimulation) in abgewandelter Form neu eingesetzt. Erstmals wurde die Tiefe Hirnstimulation des Thalamus zur Behandlung des Essentiellen Tremors 1987 durchgeführt. Bereits 1993 wurde zum ersten Mal die beidseitige hochfrequente Stimulation des STN zur Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms durchgeführt. Seither entwickelte sich die Tiefe Hirnstimulation (DBS) zu einer neuen vielversprechenden, nicht medikamentösen Behandlungsoption und erfreut sich seit ihren Anfängen einer stets größer werdenden Anzahl von Anwendungsmöglichkeiten bei verschiedenen neurologischen Erkrankungsbildern.

Die Tiefe Hirnstimulation hat die läsionellen Verfahren aufgrund einer Reihe von Vorzügen komplett ersetzen können. So zerstört die Tiefe Hirnstimulation keine Hirnregionen und ist folglich nahezu vollständig reversibel. Daher stehen den Patienten auch zukünftige Therapieansätze weiterhin zur Verfügung. Die Morbidität und die Mortalität des Eingriffs sind im Vergleich zur Ablation deutlich geringer. Auch können die Stimulationsparameter postoperativ noch verändert werden um die Effizienz der Stimulation zu erhöhen und die Nebenwirkungen zu mindern. Ein weiterer Vorteil der Tiefen Hirnstimulation ist, dass die

Stimulation ohne Probleme beidseitig durchgeführt werden kann, wohingegen ablative Verfahren aufgrund potentieller schwerer Nebenwirkungen nur unilateral durchgeführt werden dürfen (Breit S, 2004).

Wirkmechanismus der Tiefen Hirnstimulation:

Tierexperimentelle Arbeiten und klinische Studien deuten darauf hin, dass eine Tiefe Hirnstimulation einer funktionellen Läsion entspricht. Dies lässt sich am besten anhand der Tiefen Hirnstimulation des idiopathischen Parkinson Syndroms veranschaulichen.

Beim Parkinson Syndrom kommt es durch Degeneration der SNc zu einer deutlichen Abnahme der Innervation des Striatums, was zu einer Reduktion der Aktivität der direkten Wege und noch wichtiger zu einem Anstieg der Aktivität der indirekten Wege führt. Dies wiederum hat einen Anstieg der neuronalen Aktivität des STN und GPi zur Folge. Diese beiden hemmen die thalamokortikalen Projektionen und die Aktivität des motorischen Kortex. Daraus lässt sich vermuten, dass funktionelle Läsionen des STN und GPi mittels der Tiefen Hirnstimulation die Symptome des Parkinsonsyndroms vermindern können (Moreau C, 2008).

In der Tat konnte an Tiermodellen gezeigt werden, dass sowohl Läsionen als auch eine hochfrequente Stimulationen des STN und GPi sowohl zu einer Normalisierung der Basalganglienaktivität als auch zu einer klinischen Besserung führten. Diese Erkenntnisse konnten translational mit Erfolg auf die chirurgische Behandlung zur Tiefen Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinsonsyndrom übertragen werden.

Abbildung 4 veranschaulicht die Wirkung der tiefen Hirnstimulation.

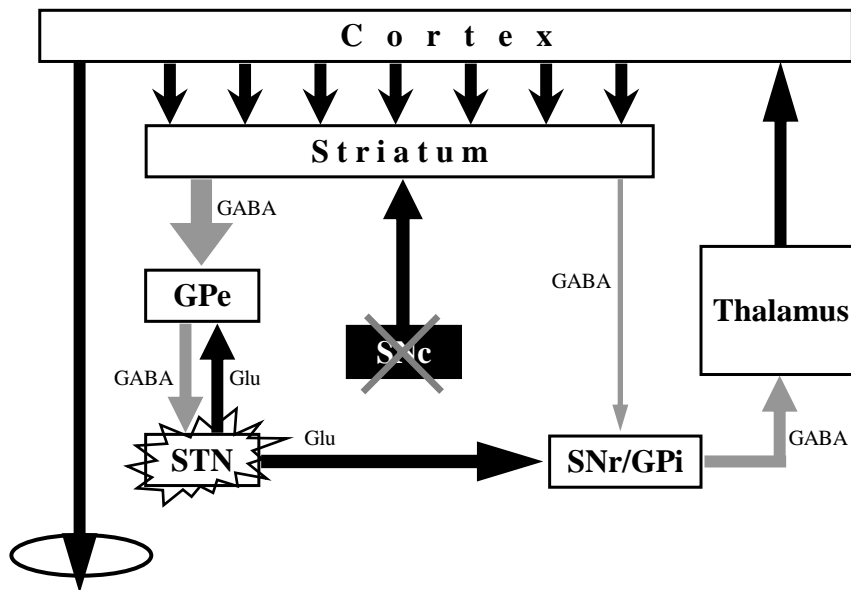


Abbildung 4: Basalganglienmodell im Parkinsonzustand mit tiefer Hirnstimulation des STN. Normalisierung der Hyperaktivität der Ausgangsstrukturen der Basalganglien.

Als Erklärung dieser reversiblen Inhibition werden folgende Hypothesen diskutiert (Ashby, 1999, Breit S, 2004):

- Depolarisationsblock der neuronalen Transmission durch Inaktivierung spannungsabhängiger Ionenkanäle
- Synaptische Inhibition durch Stimulation inhibitorischer Afferenzen der Zielregion
- Synaptische Erschöpfung durch Stimulation induzierte Neurotransmitter Depletion
- Störung des pathologischen Informationsflusses durch hochfrequente Stimulation

Am wahrscheinlichsten aber bestehen die neuroanatomischen Effekte der Tiefen Hirnstimulation aus einer Kombination verschiedener Mechanismen (Kern DS, 2007).

Obwohl die Wirkmechanismen der DBS nicht abschließend geklärt sind, wird vermutet, dass die Stimulation bei hohen Frequenzen um 100 Hz eine

reversible funktionelle Hemmung der durch die Erkrankung pathologisch hyperaktiven Strukturen induziert.

Post mortem Untersuchungen an Patienten die über einen langen Zeitraum Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation implantiert hatten, ergaben eine minimale Gliose um die Stimulationselektrode und einen leichten Zelluntergang an der Spitze der Elektrode (Haberler C, 2000, Hendersen J, 2004).

Klinische Auswahlkriterien zur Behandlung mittels Tiefer Hirnstimulation:

Die Auswahl der Patienten, die für eine Tiefe Hirnstimulation in Frage kommen, ist für den Erfolg der Behandlung entscheidend. Das Ziel dabei ist es, die Patienten zu identifizieren, die am meisten von einer Tiefen Hirnstimulation profitieren und dabei gleichzeitig das geringste potentielle Operationsrisiko haben. So sollte für jeden Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Die ideale Zielgruppe für eine Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinsonsyndrom sind Patienten mit Fluktuationen und Dyskinesien sowie Patienten mit therapieresistentem Tremor. Gutes Ansprechen auf Levodopa und junges Alter sind ebenfalls günstige prognostische Faktoren (Charles PD, 2002, Breit S, 2004). Die Tiefe Hirnstimulation kann aber auch bei Patienten eine geeignete Therapieoption sein, die eine dopaminerge Therapie in ausreichender Dosierung aufgrund von Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen nicht tolerieren (Iansek R, 2002).

Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen wie z.B. Multisystematrophie, Progressive supranukleäre Blickparese, Corticobasale Degeneration oder Lewy Körperchen Demenz profitieren nicht von einer Tiefen Hirnstimulation.

Wichtige Ausschlusskriterien sind: Hirnatrophie, schwere subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, Demenz, Depression oder akute Psychosen sowie schwere internistische Erkrankungen (Breit S, 2004).

Prognostische Einschätzung:

Um die Auswirkung einer Tiefen Hirnstimulation vorab, präoperativ abschätzen zu können, wird ein sogenannter Dopa-Belastungstest durchgeführt, bei dem die kurzzeitige maximale Wirkung einer supramaximalen Einzeldosis Levodopa

evaluiert wird. Dieses entspricht annähernd der anhaltenden klinischen Antwort auf die Tiefe Hirnstimulation des STN (Welter ML, 2002, Ondo WG, 2006, Krack P, 1998, Pahwa R, 2006). Dies macht den Dopa-Belastungstest zu einem wichtigen Bestandteil, um den Nutzen einer Operation abschätzen zu können. Symptome, die bei dem Dopa-Belastungstest persistieren, verbessern sich normalerweise auch bei der Tiefen Hirnstimulation nicht. Eine Ausnahme stellt hierbei der Ruhetremor dar, dieser spricht in der Regel sehr gut auf eine Tiefe Hirnstimulation an, selbst bei Versagen der medikamentösen Therapie (Kern DS, 2007). Axiale Symptome wie Gangstörung, Freezing, Dysphagie sowie Dysarthrie sprechen in der Regel schlechter oder nicht dauerhaft auf die Tiefe Hirnstimulation an (Welter ML, 2002, Jarraya B, 2003). Darüber hinaus hilft der Dopa-Belastungstest den Patienten und den Angehörigen eine realistische Einschätzung für den maximalen Nutzen der Operation zu vermitteln (Kern DS, 2007).

Zielregion:

Die Zielregion, welche für die optimale Symptomkontrolle bei der Stimulation der Patienten mit Parkinsonsyndrom verantwortlich ist, konnte noch nicht abschließend definiert werden, allerdings ist die in der Praxis favorisierte Zielregion der STN (Limousin P, 1995, Krack P, 1997). Alternativ kommen auch Stimulationen des GPi, besonders bei Patienten, bei denen potentielle psychische Nebenwirkungen gefürchtet werden, zum Einsatz (Moreau C, 2008, Moro E, 2010).

Bei Patienten mit tremordominantem Parkinsonsyndrom kann in Ausnahmefällen der Nucleus ventralis intermedius (Vim) des Thalamus stimuliert werden. In neueren Studien wird bei Parkinsonpatienten mit ausgeprägten Gangstörungen der Nucleus pedunculopontinus (PPN) oder kombiniert der Nucleus pedunculopontinus und der Nucleus subthalamicus stimuliert (Stefani A, 2007, Ferraye MU, 2010, Hamani C, 2011, Thevathasan W, 2011).

Operation zur Tiefen Hirnstimulation:

Die Operation wird bei vollem Bewusstsein des Patienten durchgeführt. Dadurch können die durch intraoperative Teststimulationen induzierten positiven Effekte und Nebenwirkungen zur Optimierung der Lokalisation beitragen (Kern DS, 2007). Die Operation erfolgt im Medikamenten-OFF um die Wirkung der Teststimulation optimal zu evaluieren (Lang AE, 2006).

In einem ersten Schritt wird unter Lokalanästhesie ein stereotaktischer Rahmen am Schädelknochen fixiert. Anschließend erfolgt die Bildgebung mit einem am Rahmen fixierten, sogenannten *Localizer*. Dadurch wird ein dreidimensionaler Koordinatenraum definiert, in dem jeder Zielpunkt im Gehirn genau lokalisiert und angesteuert werden kann. Die Zielregionen können im MRT direkt visualisiert werden und ermöglichen eine genaue Zielpunktbestimmung und die Planung eines sicheren Zugangsweges (Kern DS, 2007).

Zu Beginn der Operation wird an dem stereotaktischen Rahmen ein Vorschubmodul befestigt, mit dessen Hilfe eine bzw. mehrere Testelektroden in die Zielregion vorgeschoben werden. Anschließend erfolgt die elektrophysiologische Exploration. Zuerst werden über Mikroableitungen das charakteristische Entladungsmuster der Neurone im Bereich der Zielregion identifiziert. Anschließend werden durch Teststimulationen die positiven Stimulationswirkungen (Rückgang der Tremors und Rigors) oder durch supramaximale Stimulation die Nebenwirkungen angezeigt. Mikroableitungen und Teststimulationen erlauben die anatomische Eingrenzung der Zielstruktur.

Typische Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der supramaximalen Stimulation sind: Dysästhesien, tonische Kontraktionen durch Reizung der Capsula interna, okulomotorische Störungen und Dysarthrie (Kern DS, 2007).

Nachdem die genaue Lokalisation der Testelektrode in Relation zur Zielregion ermittelt wurde, wird die sogenannte „Sieger-“/Testelektrode durch eine endgültige Elektrode zur Tiefen Hirnstimulation ersetzt.

Anschließend wird ein Impulsgeber infraklavikulär unter Vollnarkose implantiert und mittels eines subkutanen Kabels mit den Elektroden verbunden (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6). In Ausnahmefällen kann der Impulsgeber auch in die Bauchregion gesetzt werden (Kern DS, 2007).



Abbildung 5: System zur Tiefen Hirnstimulation bestehend aus: Impulsgeber, Verbindungskabel, implantierten Elektroden. (medtronic)

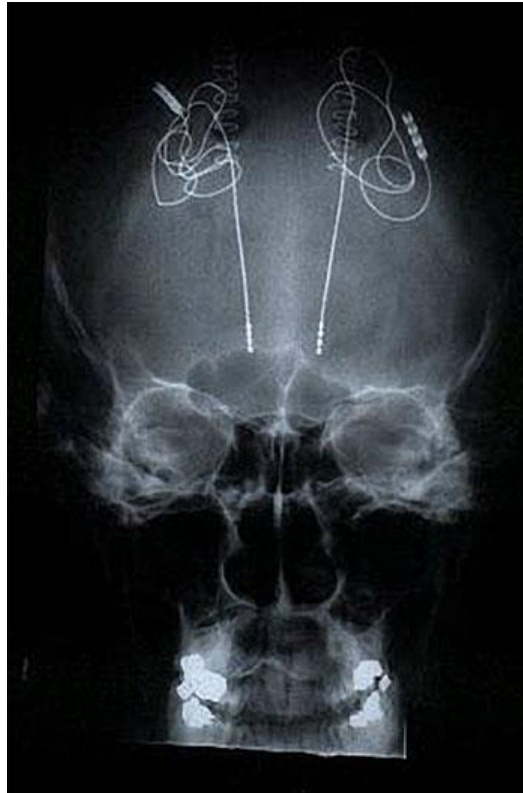


Abbildung 6: Röntgenbild der implantierten Elektroden.

Die DBS Elektrode verfügt am distalen Ende über 4 Kontakte die einen Bereich von 7,5 mm abdecken und die man einzeln über den Impulsgeber (IPG) ansteuern kann (Abbildung 7).



Abbildung 7: Elektrode mit 4 Kontakten am distalen Ende (medtronic)

Über ein externes Telemetriegerät kann der Neurologe folgende Stimulationsparameter einstellen:

- Stimulationskontakte
- Stimulationsmodus: monopolare oder bipolare Stimulation
- Amplitude: 0-10 Volt, typisch 3 Volt
- Stimulationsfrequenz: 0-250 Hz, typisch 130 Hz
- Impulsbreite: 60-450 μ s, typisch 60 μ s

In der Regel wird eine monopolare Stimulation eines einzigen Kontaktes pro Elektrode angestrebt. Bei der monopolen Stimulation ist der Elektrodenkontakt die Kathode und das Gehäuse die Anode.

Die monopolare Stimulation erzeugt ein radiales Feld. Gelegentlich kann es sinnvoll sein zwei benachbarte Kontakte monopolar zu stimulieren, da so ein breiteres Stimulationsfeld erreicht werden kann.

Bei der bipolaren Stimulation wird ein Kontakt als Kathode und ein Nachbarkontakt als Anode gepolt. Da durch die bipolare Stimulation ein Dipolartiges Stimulationsfeld entsteht, können unter Umständen Nebenwirkungen, durch akzidentielle Stimulation benachbarter Hirnareale, vermieden werden. Sollte unter keinem Kontakt eine zufriedenstellende Wirkung erreicht werden, ist möglicherweise die Position der Elektrode suboptimal, dann ist eine operative Reposition indiziert (Kern DS, 2007).

Klinische Ergebnisse:

Mittlerweile wurden weltweit über 50.000 Patienten mit der Tiefen Hirnstimulation behandelt. Die Stimulation des STN führt zu einer Besserung aller Kardinalsymptome des idiopathischen Parkinsonsyndroms: Rigor, Tremor, Akinese. Die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie die Lebensqualität der Patienten werden in aller Regel ebenfalls deutlich verbessert (Deuschl G, 2006, Kern DS, 2007, Uc EY, 2007). Die durchschnittliche Levodopa Äquivalenzdosis konnte laut Studien um jeweils 50-65% reduziert werden, bei 10% der Patienten konnte sogar komplett auf eine Medikation verzichtet werden. Durch die Levodopa Reduktion mitbedingt bildeten sich auch die Levodopa induzierten Dyskinesien zurück. Desweiteren konnte eine signifikante Glättung der

Fluktuationen beobachtet werden und die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie die Lebensqualität konnte erheblich verbessert werden (Deuschl G, 2006, Breit S, 2004, Liang GS, 2006, Kern DS, 2007).

Außerdem können die meisten axialen Symptome wie z.B. Störung des Gangbildes, posturale Instabilität und das Gleichgewicht verbessert werden, wenn die Patienten vor der Operation eine gute Ansprechrate auf den Dopa-Belastungstest gezeigt hatten (Krack P, 1998).

Komplikationen/ Nebenwirkungen:

Das Komplikationsrisiko der Tiefen Hirnstimulation ist im Vergleich zu hirnchirurgischen Operationen deutlich geringer (Moreau C, 2008). Die Komplikationen und Nebenwirkungen der Tiefen Hirnstimulation lassen sich in folgende Kategorien einteilen:

- Intra- und perioperative Komplikationen
- Komplikationen aufgrund des Fremdmaterials
- Nebenwirkungen der Stimulation
- Nebenwirkungen der Medikamentenumstellung
- Psychiatrische Komplikationen

Die schwerwiegendste intraoperative Komplikation ist die Hirnblutung mit bleibenden neurologischen Defiziten. Weitere perioperative Komplikationen stellen Lungenembolien, chronische Subduralhämatome, epileptische Anfälle und Ischämien dar. Das Risiko einer schweren intraoperativen Komplikation beträgt je nach klinischem Zentrum ca. 0,5-3%.

Komplikationen aufgrund des implantierten Fremdmaterials stellen einerseits Materialbrüche, Materialwanderungen sowie technische Defekte des Impulsgebers und andererseits Hauterosionen und Infektionen dar. Diese Komplikationen werden mit einer Häufigkeit von 5-25% angegeben. Wobei hier zu erwähnen ist, dass in den Pionierzeiten der Tiefen Hirnstimulation diese Komplikationen deutlich häufiger auftraten als in der heutigen Zeit.

Durch die Ausbreitung der elektrischen Aktivität in die Nachbarstrukturen des STN können akute reversible Nebenwirkungen auftreten. Diese Nebenwirkungen werden intraoperativ zur anatomischen Lokalisation genutzt.

Während der dauerhaften Stimulation können diese stimulationsinduzierten Nebenwirkungen für eine optimale Symptomkontrolle hinderlich sein. Die Nebenwirkungen der STN DBS variieren mit der genauen Lokalisation der Elektrode. Typische stimulationsinduzierte Nebenwirkungen sind z.B. Muskelkontraktionen, Dysästhesie, Dysarthrie und Okulomotorikstörungen (Kumar R, 2002).

Durch die postoperative Reduktion der Levodopa Äquivalenzdosis können sekundär Sprachstörungen, Gangstörungen sowie Störungen der posturalen Stabilität auftreten (Breit S, 2004).

Limitierung der Tiefen Hirnstimulation:

Trotz eindrucksvoller klinischer Erfolge der Tiefen Hirnstimulation des STN können einige Teilaspekte der Erkrankung häufig nicht, nur unzureichend oder nicht anhaltend gebessert werden (Krack P, 2003).

Dazu zählen insbesondere axiale, nicht-dopaminresponsive sowie nicht-motorische Symptome. Diese Symptome werden in der Regel durch die begleitenden Degenerationen nicht-dopaminergere Zellgruppen im Hirnstamm verursacht. Von besonderer klinischer Bedeutung sind die Gangstörung und die posturale Instabilität, die sich oft als therapieresistent erweisen und stark behindernd sein können. Daraus resultieren gehäufte Stürze, die zu sekundären Komplikationen führen können.

In einer großen Anzahl von Langzeitstudien zeigte sich allerdings auch, dass sich bei längerer Anwendung der Tiefen Hirnstimulation besonders bei der Gang- aber auch bei der Haltungssymptomatik sowohl gegenüber der Stimulation also auch gegenüber den Medikamenten Resistenzen ausbilden können (Plaha P, 2005, Rodriguez-Oroz MC, 2005, Krack P, 2003, Stolze H, 2001).

Daher stellt die oft mangelnde Wirksamkeit der STN-Stimulation bei der Behandlung der Gangstörung, eines der am meisten behindernden Parkinsonsymptome, eine wesentliche Limitierung des bisherigen Verfahrens dar.

Mögliche Alternativen zur klassischen Tiefen Hirnstimulation bei

Gangstörungen:

Als alternative Strategien der klassischen Tiefen Hirnstimulation zur Verbesserung der Gangstörung wurden bisher folgende Ansätze untersucht:

- Niederfrequente Stimulation des STN mit 60 Hz
- Stimulation des PPN als neues Zielgebiet
- Stimulation der SNr als neues Zielgebiet

Bei der Stimulation des PPN zeigt sich die niederfrequente Stimulation mit 20 Hz der hochfrequenten Stimulation mit 130 Hz im Hinblick auf die positive Beeinflussung des Ganges sowie der Haltungsstabilität deutlich überlegen. Deshalb wurde im Rahmen von Studien dieser Zusammenhang in den letzten Jahren auch bei der Stimulation des STN vermehrt untersucht. So gibt es Hinweise darauf, dass sich das Freezing, also ein Symptom aus dem Bereich des Gangbildes bzw. der Haltungsstabilität, bei einer Stimulationsfrequenz von 60 Hz besser beherrschen lässt, als bei der üblichen STN-Stimulation mit 130 Hz (Moreau C, 2008).

Andere Studien zeigen auf, dass sich durch Stimulation von Strukturen die dem STN benachbart sind (Mesencephalic motor area und PPN) der Gang deutlich verbessern lässt (Plaha P, 2005, Mazzone P, 2005, Stefani A, 2007). Und das obwohl oder gerade weil man eine wesentlich niedrigere Frequenz benutzt als bei STN Stimulationen, von 10-25 Hz (Plaha P, 2005, Moreau C, 2008, Mazzone P, 2005) bis zu 70 Hz (Moreau C, 2008). Deshalb kann angenommen werden, dass auch eine niedere Frequenz bei der STN Stimulation positive Ergebnisse bringen kann (Moreau C, 2008).

In neueren Studien wird gezeigt, dass durch eine Stimulation der substantia nigra pars reticulata eine Verbesserung der axialen Symptome erreicht werden kann, welche bisher durch die klassische Stimulation des Nucleus subthalamicus nicht erreicht werden konnte (Chastan N, 2009). Daher beschäftigen sich aktuelle Studien mit der Frage ob mit Hilfe einer kombinierten Stimulation des Nucleus subthalamicus und der Substantia nigra auch schwere Gangstörungen, welche sich im Verlaufe der Erkrankung bei nahezu jedem Patienten einstellen, behandelt werden können (Weiss D, 2011).

1.3. Intention der Arbeit

Aufgrund der limitierten Wirksamkeit der Tiefen Hirnstimulation auf die Gangstörung bei Patienten mit Parkinson Syndrom, einer fehlenden etablierten Alternativstrategie zur Behandlung der Gangstörung mittels Tiefen Hirnstimulation, sowie der Hinweise, dass eine niederfrequente Stimulation in manchen Fällen eine bessere Wirkung auf die Gangstörung hat als die hochfrequente Stimulation, soll in der vorliegenden Arbeit eine systematische Untersuchung der klinischen Wirkung einer Variation der Stimulationsfrequenz und der Impulsbreite durchgeführt werden.

Hierzu soll eine standardisierte klinische Evaluation mittels videobasierter Ganganalyse unter vordefinierten Stimulationsbedingungen erfolgen.

2. Methodik

Die Untersuchungen wurden an Parkinsonpatienten, die mittels STN-Stimulation behandelt wurden, im Rahmen eines regulären stationären Aufenthalts zur Therapieoptimierung in der Neurologie der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Dabei wurden Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom aller drei Verlaufsformen, akinetisch-rigider Typ, Tremor dominanter Typ und Äquivalenztyp, berücksichtigt.

Bei diesen Patienten werden routinemäßig im Rahmen des stationären Aufenthaltes zur Therapieoptimierung verschiedene Einstellungen der Stimulationsparameter mit dem Ziel einer optimalen Symptomreduktion untersucht.

Aufgrund von technischen und logistischen Limitierungen wurden folgende Patienten ausgeschlossen:

- Patienten die nur mit Gehhilfe oder gar nicht gehen konnten.
- Patienten bei denen das Abschalten des Stimulators vor einer neuen Stimulatoreinstellung subjektiv nicht tolerierbar war.

Es wurden zunächst folgende demographische Daten erhoben:

- Aktuelles Alter
- Alter bei Diagnosestellung
- Erkrankungsdauer
- Alter bei DBS OP
- Erkrankungsdauer bei DBS OP
- Dauer der DBS Behandlung
- Verlaufsform (akinetisch-rigid / tremordominant / Äquivalenztyp)
- UPDRS III (Stim OFF)
- UPDRS III (Stim ON)
- Gangscore (Stim ON)

Die Patienten wurden soweit dies möglich war im medikamentösen Off-Zustand untersucht, um die alleinige Wirkung der Stimulation optimal zu evaluieren.

Aus Machbarkeitsgründen wurden sämtliche Untersuchungen im Rahmen dieser Studie in einer einzigen Sitzung pro Patient durchgeführt.

Im Rahmen dieser Studie wurden 2 Ansätze evaluiert:

- Wirkung der Änderung der Stimulationsfrequenz auf das Gangbild
- Wirkung der Änderung der Impulsbreite auf das Gangbild

Die Auswahl der Frequenzen und Impulsbreiten erfolgte für jeden Patienten aus einer vordefinierten Menge von Werten.

Zur Untersuchung der Wirkung der Änderung der Stimulationsfrequenz auf das Gangbild wurden folgende Frequenzen in randomisierter Abfolge getestet:

130 Hz

65 Hz

30 Hz

15 Hz

Zur Untersuchung der Wirkung der Änderung der Impulsbreite auf das Gangbild wurden folgende Impulsbreiten in randomisierter Abfolge getestet:

60 μ s

120 μ s

270 μ s

450 μ s

Aus logistischen Gründen wurde zuerst die Ganganalyse unter Variation der Stimulationsfrequenz und anschliessend, falls keine zwischenzeitliche Ermüdung auftrat und der Patient einer verlängerten Testung zustimmte, die Ganganalysen unter Variation der Impulsbreite durchgeführt.

2.1. Testprotokoll

2.1.1. Hilfsprogramm

Für die Durchführung der Studie wurde eine proprietäre Software-Umgebung (*Gait Optimizer*) benutzt. Der *Gait Optimizer* erfüllte folgende Hauptfunktionen:

- Generierung einer randomisierten Abfolge von zu testenden Stimulationsfrequenzen (130 Hz, 65 Hz, 30 Hz, 15 Hz)

- Generierung einer randomisierten Abfolge von zu testenden Impulsbreiten (60 μ s, 120 μ s, 240 μ s, 450 μ s)
- Berechnung der Stimulationsparameter unter der Voraussetzung des Erhalts eines konstanten Energieniveaus, nach Änderung der Stimulationsfrequenz bzw. der Impulsbreite
- Dokumentation und Datenbank

2.1.2. Untersuchung der klinischen Wirkung der Stimulation unter Variation der Stimulationsfrequenz

Das Untersuchungsprotokoll setzt sich aus folgenden standardisierten Schritten zusammen:

- Schritt 1: Zu Beginn wurden die Stimulationsparameter, wie in Abbildung 8 ersichtlich, die im Rahmen der konventionellen Therapieoptimierung als „beste“ eruiert wurden, eingegeben. Diese Einstellung wird als Ausgangseinstellung bezeichnet.

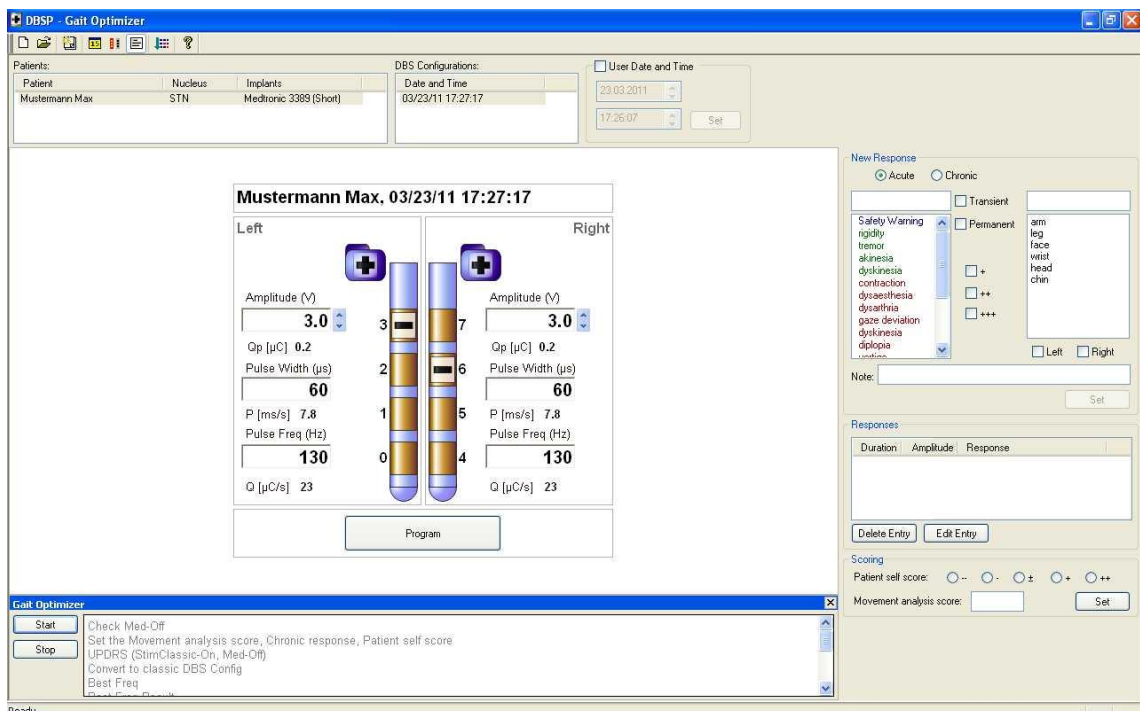


Abbildung 8: Überblick Gait optimizer

- Schritt 2: Danach wurden die vier zu testenden Einstellungen aus dem Pool von Frequenzen (130Hz, 65Hz, 30Hz und 15Hz) durch ein randomisiertes Verfahren ermittelt.
- Schritt 3: Zu jeder Frequenz wurde mit Hilfe des *Gait optimizer*'s die dazu passende Impulsbreite unter Beibehaltung eines konstanten Energieniveaus errechnet. Siehe Abbildung 9.

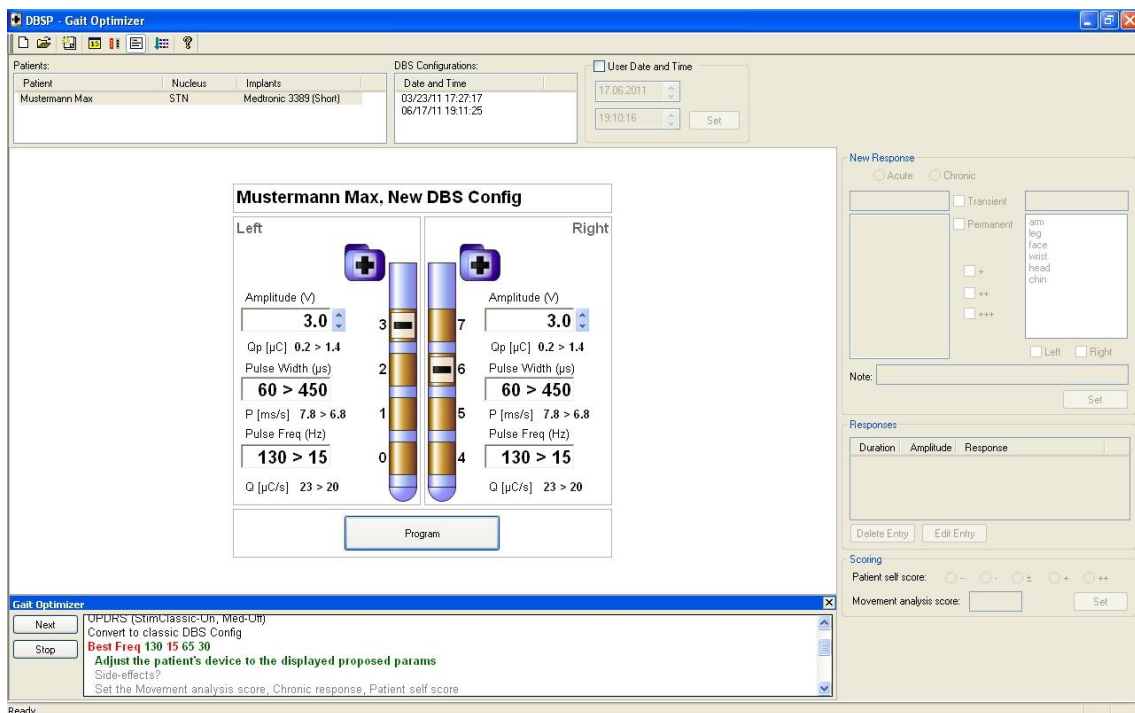


Abbildung 9: Randomisierte Auswahl der Stimulationsfrequenz und anschließende Ermittlung der Stimulationsparameter.

- Schritt 4: Die im Rahmen von Schritt 2 und 3 ermittelten Stimulationsparameter, wurden durch das Programmiergerät der Firma Medtronic über Funksteuerung an den Stimulator übertragen (Abbildung 10). Anmerkung: Traten bei der durch den *Gait optimizer* errechneten Amplitude persistierende Nebenwirkungen, wurde diese auf einen Wert unterhalb der Nebenwirkungsschwelle reduziert.



Abbildung 10: Programmiergerät von Medtronic

- Schritt 5: Nach einer Wartezeit von 15-20 Minuten zur Entfaltung der Stimulationswirkung wurde eine videobasierte Ganganalyse mit den bei Schritt 4 einprogrammierten Werten durchgeführt.

2.1.3. Untersuchung der klinischen Wirkung der Stimulation unter Variation der Impulsbreite

Diese Untersuchung wurde an einer Untergruppe von Patienten durchgeführt, die bereits an den unter 2.1.2 beschriebenen Untersuchungen teilgenommen hatten und zu einer weiteren Testung bereit waren. Infolge der Voruntersuchung unter Variation der Stimulationsfrequenz wurde eine sogenannte „beste“ Stimulationsfrequenz ermittelt. Diese Stimulationsfrequenz wurde im Rahmen der Untersuchung unter 2.1.2 aufgrund folgender nach Priorität geordneter Kriterien bestimmt:

- Größte Schrittlänge
- Höchste Schrittgeschwindigkeit
- Größte Schritthöhe
- Subjektive Präferenz des Patienten

Das Untersuchungsprotokoll setzt sich aus folgenden standardisierten Schritten zusammen:

- Schritt 1: Auswahl der „besten“ Stimulationsfrequenz durch eine Eingabeaufforderung. (Abbildung 11)

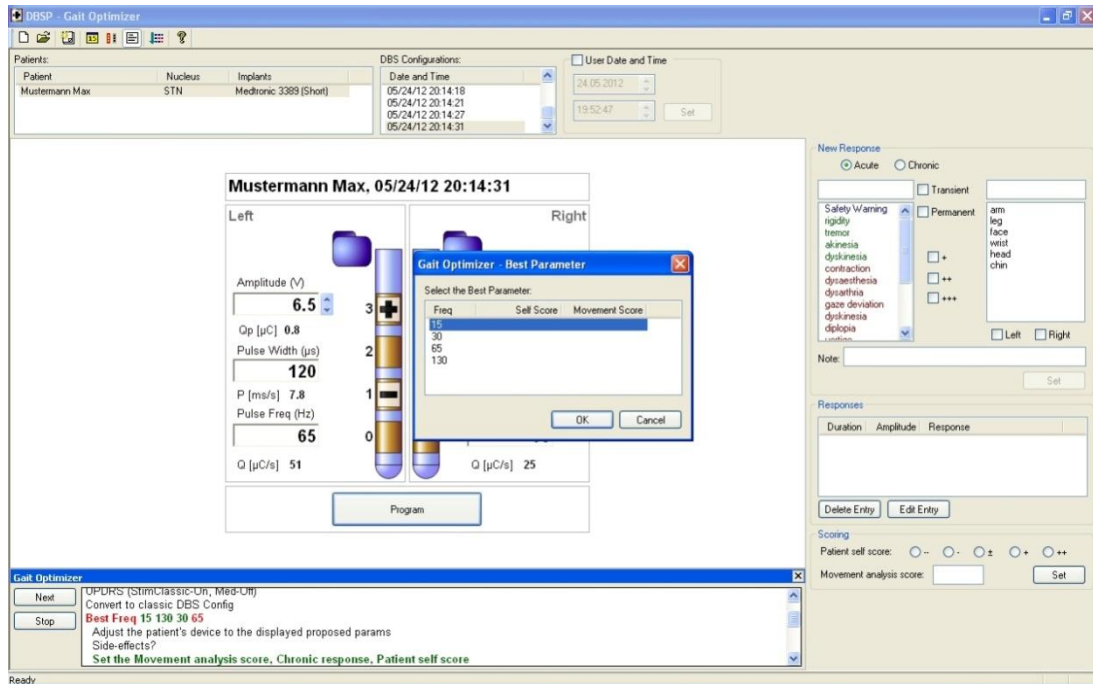


Abbildung 11: Eingabe der ermittelten „besten“ Stimulationsfrequenz

- Schritt 2: Danach wurden die 4 zu testenden Einstellungen aus dem Pool von Impulsbreiten (60 µs, 120 µs, 240µs, 450 µs) durch ein randomisiertes Verfahren ermittelt.
- Schritt 3: Zu jeder Impulsbreite wurde mit Hilfe des *Gait optimizer* die dazu passende Stimulationsamplitude unter Beibehaltung eines konstanten Energieniveaus errechnet (Abbildung 12).

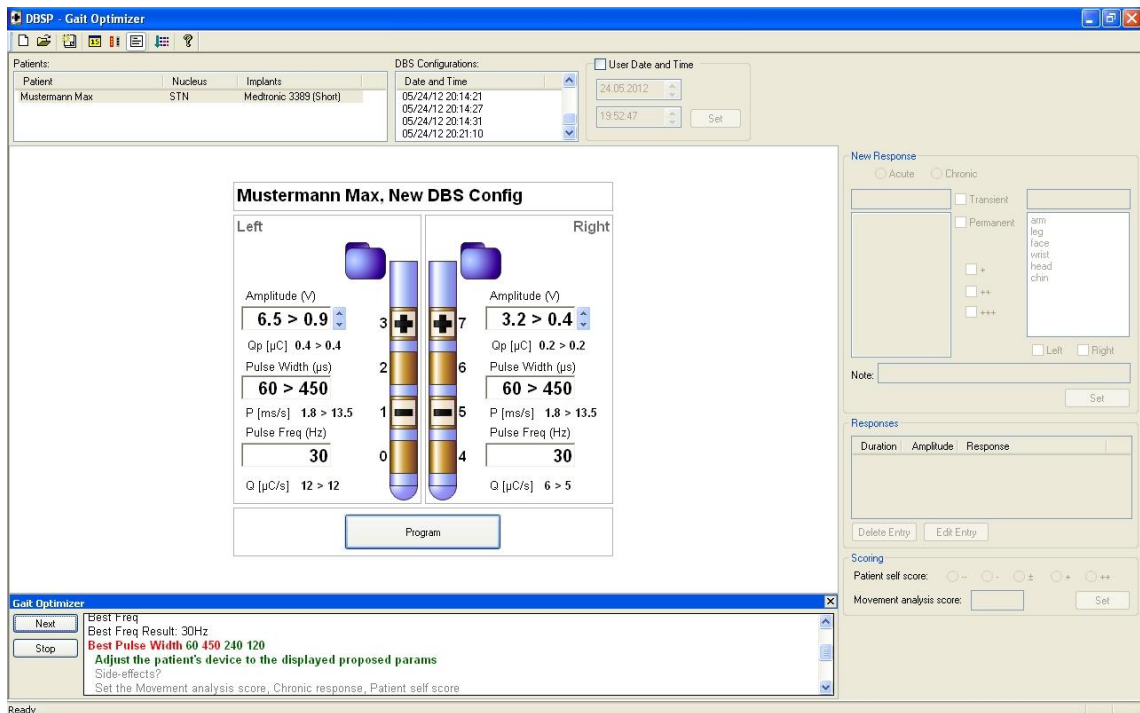


Abbildung 12: Randomisierte Auswahl der Stimulationsamplitude und anschließende Ermittlung der Stimulationsparameter

- Schritt 4: Die im Rahmen von Schritt 2 und 3 ermittelten Stimulationsparameter, wurden durch das Programmiergerät der Firma Medtronic über Funksteuerung an den Stimulator übertragen (Abbildung 10). Anmerkung: Traten bei der durch den *Gait optimizer* errechneten Stimulationsamplitude persistierende Nebenwirkungen, wurde diese auf einen Wert unterhalb der Nebenwirkungsschwelle reduziert.

2.2. Ganganalyse

Die Ganganalyse wurde auf dem Stationsflur durchgeführt. Hier wurde eine Gehstrecke von ca. 13 m markiert. Senkrecht zu der Gehstrecke wurde eine Kamera aufgebaut und über eine Schnittstelle mit einem Rechner verbunden.

Den Patienten wurde jeweils ein grüner LED Marker an die Schulter, den Ellenbogen, auf den Handrücken und an den Knöchel der kamerazugewandten Körperhälfte geklebt.

Die Patienten erhielten die Vorgabe auf der markierten Strecke mindestens 7 Schritte soweit wie möglich alleine (zur Sicherheit war stets eine Hilfsperson in

unmittelbarer Nähe der Testperson, die bei Stürzen etc. hätte eingreifen können) oder mit diskreter Unterstützung durch eine Hilfsperson zu gehen.

Die Ganganalyse erfolgt mittels einer proprietären Software, die von der Abteilung für kognitive Neurologie des Hertie Institutes für klinische Hirnforschung entwickelt wurde. Das Programm wertete die Bewegungen der LED Marker aus und extrahierte folgende Parameter:

Schritthöhe

Schrittlänge

Geschwindigkeit

In der Abbildung 13 sind Momentaufnahmen eines Patienten während der Testung dargestellt. Der oberste LED Marker ist an der Schulter (rot), der zweite am Ellenbogen (blau), der dritte an der Hand (grün) und der unterste LED Marker am Fuß (gelb) befestigt. Vergleicht man nun die Bilder von links nach rechts kann man den Armschwung und den Schritt des Patienten erahnen.

Die Laufstrecke wurde mindestens vier Mal absolviert, es wurde ein Mittelwert für jeden der drei Gangparameter errechnet.

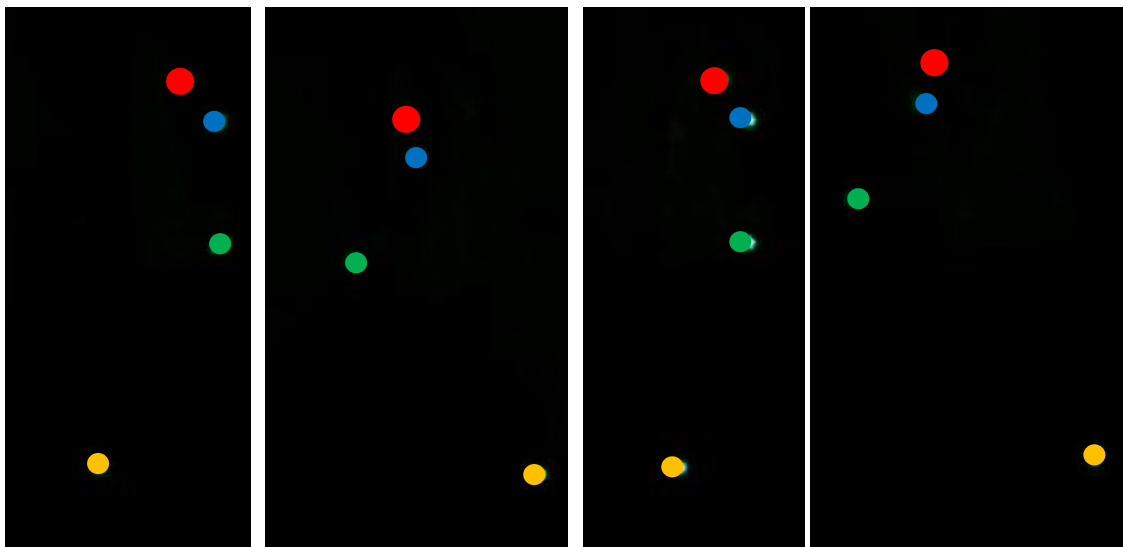


Abbildung 13: Bewegungsablauf, LED Markern an **Schulter (rot)**, **Ellenbogen (blau)**, **Hand (grün)**, **Fuß (gelb)** der Testperson

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ganganalyse erfolgte mit der Statistiksoftware JMP (SAS Institute). Dabei wurde eine Varianzanalyse mittels ANOVA der drei Gangparameter (Schrittlänge, Schritthöhe und Geschwindigkeit) mittels einer Gruppenanalyse durchgeführt.

2.3.1. Auswertung der Untersuchung der klinischen Wirkung der Stimulation unter Variation der Stimulationsfrequenz

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Auswertungen beziehen sich auf die klassischen Kontakte. Also auf die Kontakte, die bei den Patienten schon vor der Testung aktiviert waren.

Die im Folgenden beschriebene Varianzanalyse wurde für jeden der drei Gangparameter (Schritthöhe, Schrittlänge, Geschwindigkeit) der Ganganalyse durchgeführt.

In einem ersten Ansatz wurden die einzelnen Frequenzen getrennt nach den einzelnen Gangparametern miteinander verglichen und mittels ANOVA auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

In einem zweiten Ansatz wurde der Einfluss der Stimulationsfrequenz auf die Gangparameter in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung untersucht. Hierfür wurden die Patienten aufgrund der „Standardeinstellung“ mit 130 Hz in „schwer betroffene“ und „leicht betroffene“ Patienten eingeteilt. Diese Aufteilung erfolgte empirisch. Die Variable zur Varianzanalyse wurde hierbei als absolute Veränderung im Vergleich zu einem Referenzwert definiert. Hierbei wurde der Referenzwert bei 130 Hz festgelegt.

In einem dritten Ansatz wurde die Variable zur Varianzanalyse als relative Veränderung im Vergleich zu einem Referenzwert in % definiert. Der Referenzwert entsprach dem Messwert bei 130 Hz. Die Untersuchung erfolgte auch hier getrennt nach „schwer und leicht betroffenen“ Patienten.

Beispiel der relativen Veränderung der Schrittlänge bei Variation der Stimulationsfrequenz:

Ermittelte Werte der Schrittlänge in Abhängigkeit von der Frequenz:

130 Hz → 122 cm

65 Hz → 127 cm

15 Hz → 116 cm

30 Hz → 120 cm.

Der Referenzwert (für 130 Hz) beträgt 122 cm. Damit wäre die relative Änderung der Schrittlänge im Vergleich zum Referenzwert von 130 Hz:

unter Stimulation mit 65 Hz: 127 cm → +4,0%,

unter Stimulation mit 30 Hz: 120 cm → -1,6%,

unter Stimulation mit 15 Hz: 116 cm → -4,9%

2.3.2. Auswertung der Untersuchung der klinischen Wirkung der Stimulation unter Variation der Impulsbreite

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Auswertungen beziehen sich auf die klassischen Kontakte. Also auf die Kontakte, die bei den Patienten schon vor der Testung aktiviert waren.

Die Untersuchungen zum Einfluss der Impulsbreite auf die Gangparameter wurden im Anschluss an die Untersuchungen zum Einfluss der Stimulationsfrequenz auf die Gangparameter durchgeführt. Zu dieser Untersuchung waren insgesamt 20 Patienten bereit. Zunächst wurde die beste Stimulationsfrequenz anhand der Ergebnisse der Untersuchungen zum Einfluss der Stimulationsfrequenz anhand der, in absteigender Priorität, Schrittlänge, Schrittgeschwindigkeit, Schritthöhe und Patientenpräferenz ermittelt. Von den 20 Patienten war bei 13 Patienten die Standardfrequenz von 130 Hz die beste Stimulationsfrequenz, davon waren 6 weiblich und 7 männlich. Bei 3 Frauen und 3 Männer war 65 Hz die beste Stimulationsfrequenz. Bei einem Patienten war 15 Hz die beste Stimulationsfrequenz. Im Folgenden werden lediglich die Daten der 13 Patienten präsentiert, die bei der Stimulationsfrequenz von 130

Hz untersucht wurden. Die übrigen Patientengruppen waren zahlenmäßig zu klein um statistisch verwertbare Ergebnisse zu liefern.

Die im Folgenden beschriebene Varianzanalyse wurde für jede der drei Gangparameter (Schritthöhe, Schrittlänge, Geschwindigkeit) der Ganganalyse durchgeführt.

In einem ersten Ansatz wurden die einzelnen Impulsbreiten getrennt nach den einzelnen Gangparametern miteinander verglichen und mittels ANOVA auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

In einem zweiten Ansatz wurde der Einfluss der Impulsbreite auf die Gangparameter in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung untersucht. Hierfür wurden die Patienten aufgrund der „Standardeinstellung“ mit 130 Hz und 60 μ s in „schwer betroffene“ und „leicht betroffene“ Patienten eingeteilt. Diese Aufteilung erfolgte empirisch. Die Variable zur Varianzanalyse wurde hierbei als absolute Veränderung im Vergleich zu einem Referenzwert definiert. Der Referenzwert entsprach dem Messwert bei 60 μ s.

In einem dritten Ansatz wurde die Variable zur Varianzanalyse als relative Veränderung im Vergleich zu einem Referenzwert in % definiert. Der Referenzwert entsprach dem Messwert bei 60 μ s. Die Untersuchung erfolgte auch hier getrennt nach „schwer und leicht betroffenen“ Patienten.

3. Ergebnisse

3.1. Einfluss der Stimulationsfrequenz auf die Gangparameter

Insgesamt wurden 37 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom im Rahmen der Studie untersucht. Bei 6 Patienten war eine Ganganalyse nicht möglich. Es wurden daher die Daten von 31 Patienten ausgewertet. Davon waren 12 weiblich und 19 männlich.

Demographische Daten

	mean	range
Alter (Jahre)	64	48-77
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	48	24-67
Erkrankungsdauer (Jahre)	17	7-29
Alter bei DBS OP (Jahre)	62	38-76
Erkrankungsdauer bei DBS OP (Jahre)	14	2-27
Dauer der DBS Behandlung (Jahre)	2,3	Tage-10
Verlaufsform (Akin.-Rigide/Äquivalenz/Tremordominant)	14/13/4	
UPDRS III (Stim OFF)	37	7-71
UPDRS III (Stim ON)	19	4-50
Gangscore (Stim ON)	8	0-20

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Ergebnisse beziehen sich auf die Stimulation über die klassischen Kontakte. Das sind diejenigen Kontakte, die im Rahmen der klinischen Routine zum besten klinischen Ergebnis geführt hatten, also die Kontakte die bei Untersuchungsbeginn bereits ausgewählt waren.

Die Varianzanalyse wurde für jeden der drei Gangparameter (Schritthöhe, Schrittlänge und Geschwindigkeit) durchgeführt.

3.1.1. Einfluss der Stimulationsfrequenz auf die Gangparameter

Die Schritthöhe veränderte sich nicht signifikant unter der Variation der Stimulationsfrequenz (Abbildung 14).

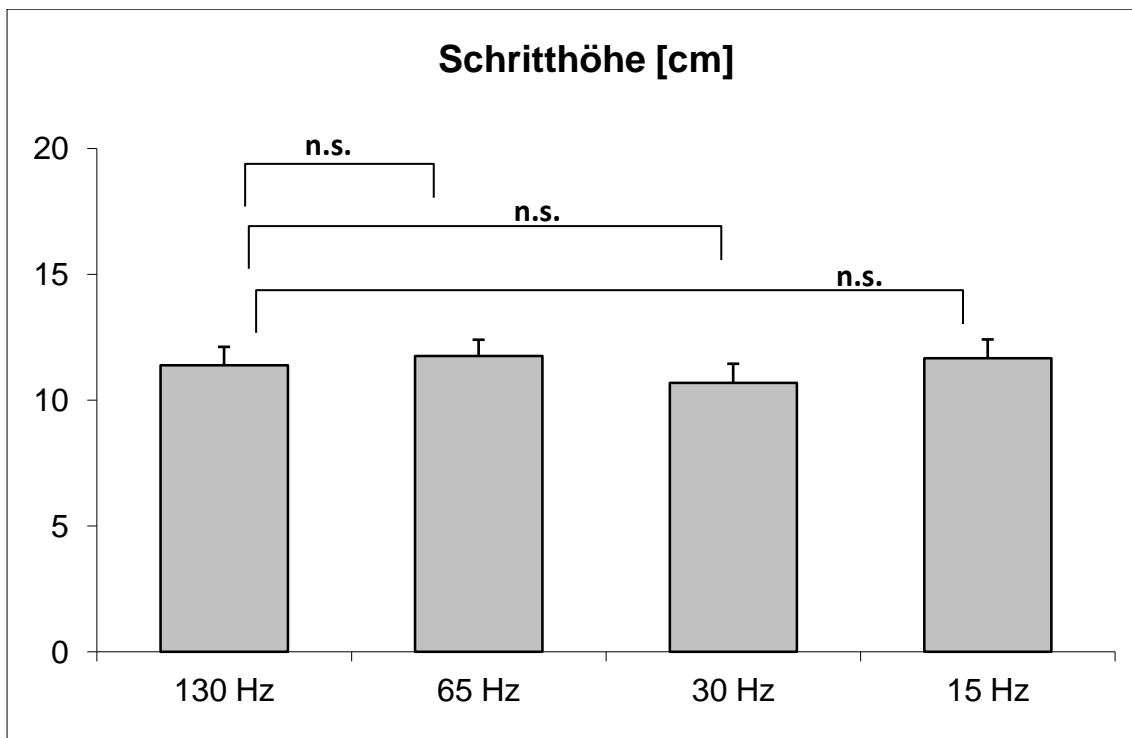


Abbildung 14: Vergleich der Schritthöhen bei unterschiedlichen Frequenzen.

Die Schrittlänge zeigte ebenfalls keine signifikante Änderung unter der Variation der Stimulationsfrequenz (Abbildung 15).

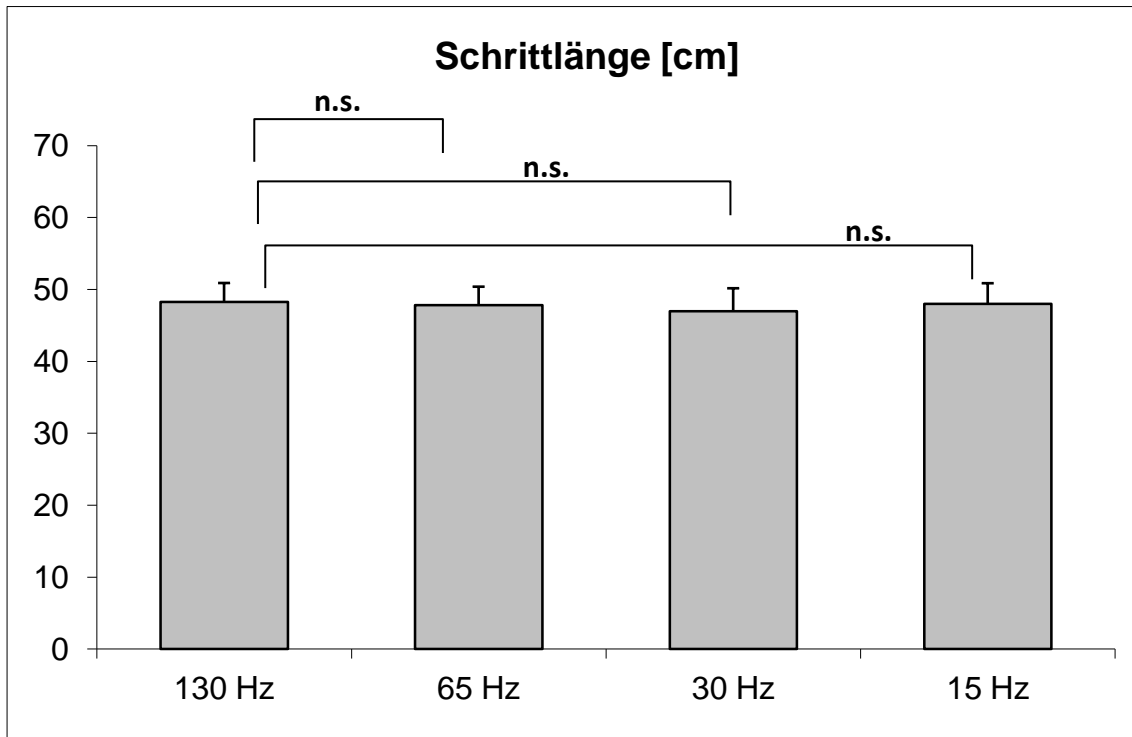


Abbildung 15: Vergleich der Schrittlängen bei unterschiedlichen Frequenzen.

Die Schrittgeschwindigkeit wurde von der Stimulationsfrequenz nicht signifikant beeinflusst (Abbildung 16).

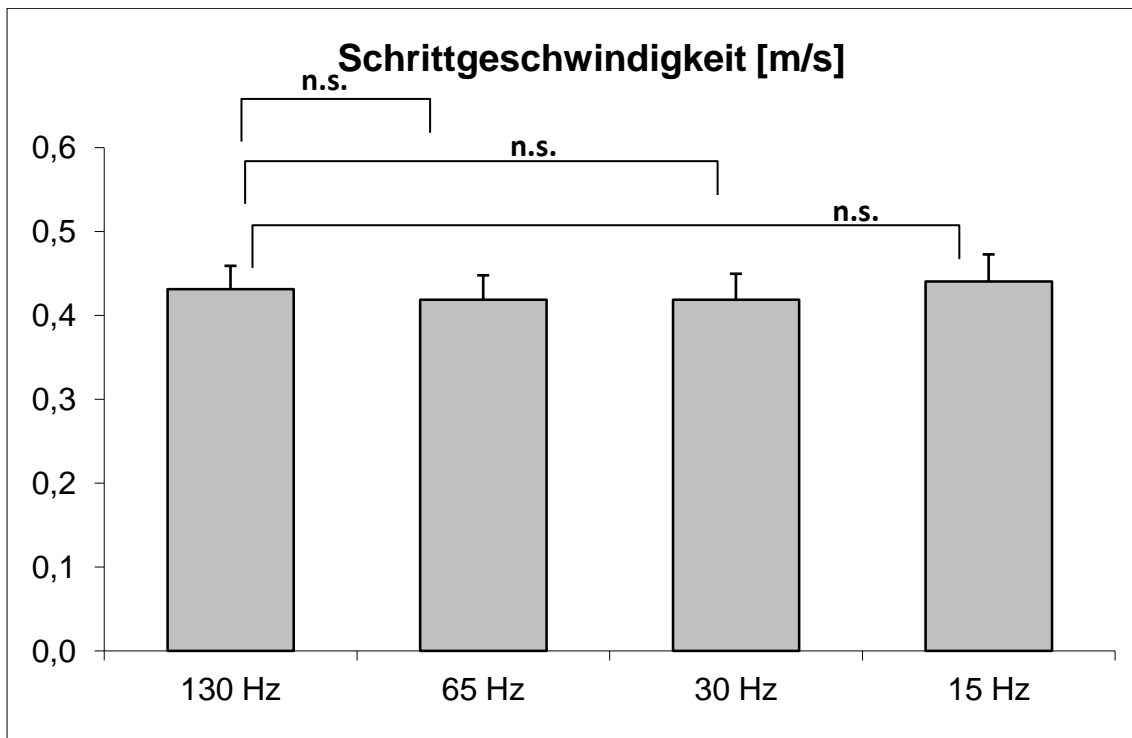


Abbildung 16: Vergleich der Schrittgeschwindigkeiten bei unterschiedlichen Frequenzen.

3.1.2. Einfluss der Stimulationsfrequenz auf die Gangparameter in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Zur Durchführung der Untergruppenanalyse wurden die Patienten in „gering betroffen“ und „schwer betroffen“ im Hinblick auf die Gangstörung eingeteilt.

Die Kategoriengrenzen wurden empirisch wie folgt festgelegt:

Gering betroffen	Große Schrittlänge	> 48 cm
Schwer betroffen	Kleine Schrittlänge	< 48 cm
Gering betroffen	Große Schritthöhe	> 10 cm
Schwer betroffen	Kleine Schritthöhe	< 10 cm
Gering betroffen	Hohe Schrittgeschwindigkeit	> 0,48 m/s
Schwer betroffen	Niedrige Schrittgeschwindigkeit	< 0,48 m/s

Die Einteilung erfolgte aufgrund der gemessenen Gangparameter unter den klassischen Stimulationseinstellungen bei 130 Hz.

Gering betroffen bedeutet eine große Schritthöhe, eine große Schrittlänge oder eine hohe Schrittgeschwindigkeit. Schwer betroffen bedeutet demzufolge eine kleine Schritthöhe, eine kleine Schrittlänge oder eine geringe Schrittgeschwindigkeit.

Variation der Schritthöhe bei 65 Hz, 30 Hz und 15 Hz im Vergleich zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Die Stimulation mit 65 Hz führte zu einer nicht signifikanten Abnahme der Schritthöhe von $14,4 \pm 0,8$ cm auf $13,5 \pm 0,8$ cm in der Gruppe der gering betroffenen Patienten. Im Gegenzug kam es unter Stimulation mit 65 Hz zu einer signifikanten ($p < 0,05$) klinischen Verbesserung mit Zunahme der Schritthöhe von $8,1 \pm 0,4$ cm auf $9,8 \pm 0,7$ cm in der Gruppe der schwer betroffenen Patienten (Abbildung 17).

Die Stimulation mit 30 Hz führte zu einer tendenziellen klinischen Verschlechterung sowohl in der Gruppe der gering betroffenen als auch in der Gruppe der schwer betroffenen Patienten. Die Änderungen waren jedoch in beiden Fällen nicht signifikant (Abbildung 18).

Die Stimulation mit 15 Hz führte zu einer ähnlichen Beeinflussung der Schritthöhe wie die Stimulation mit 65 Hz. Gering betroffene Patienten zeigten eine Abnahme der Schritthöhe, schwer betroffene Patienten eine Zunahme der Schritthöhe, die Änderungen waren jedoch nicht signifikant (Abbildung 19).

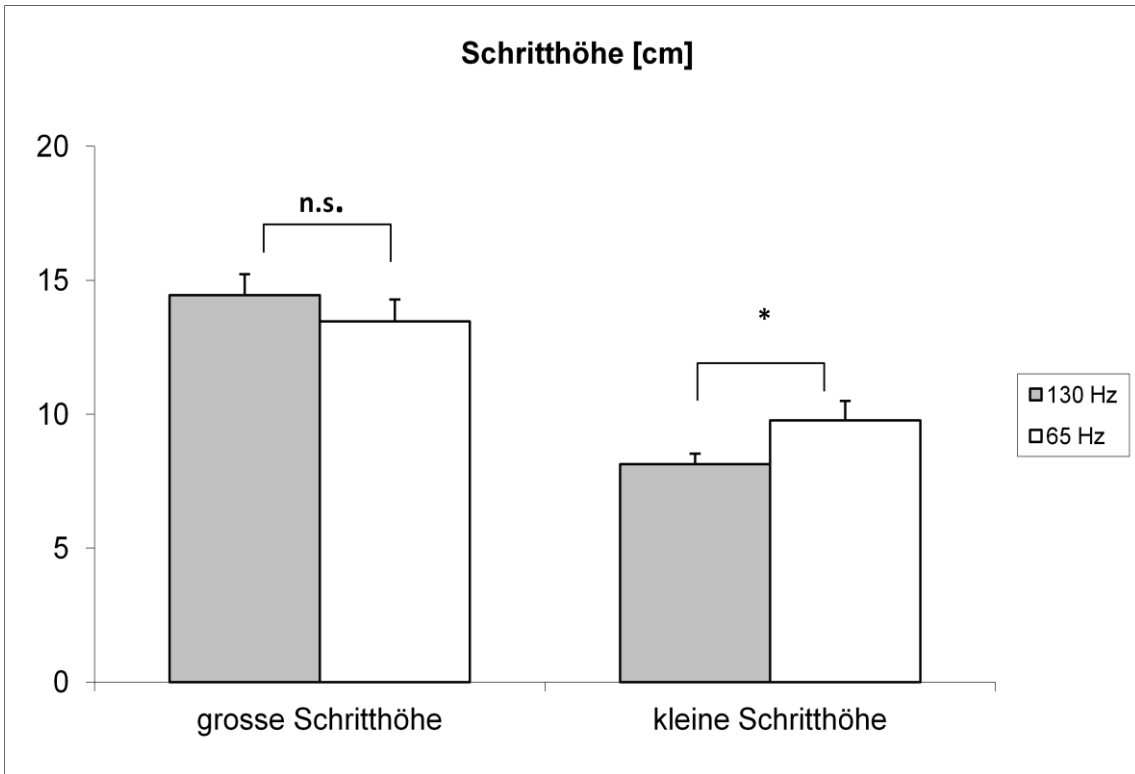


Abbildung 17: Vergleich der Schrittweite bei 130 Hz und 65 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

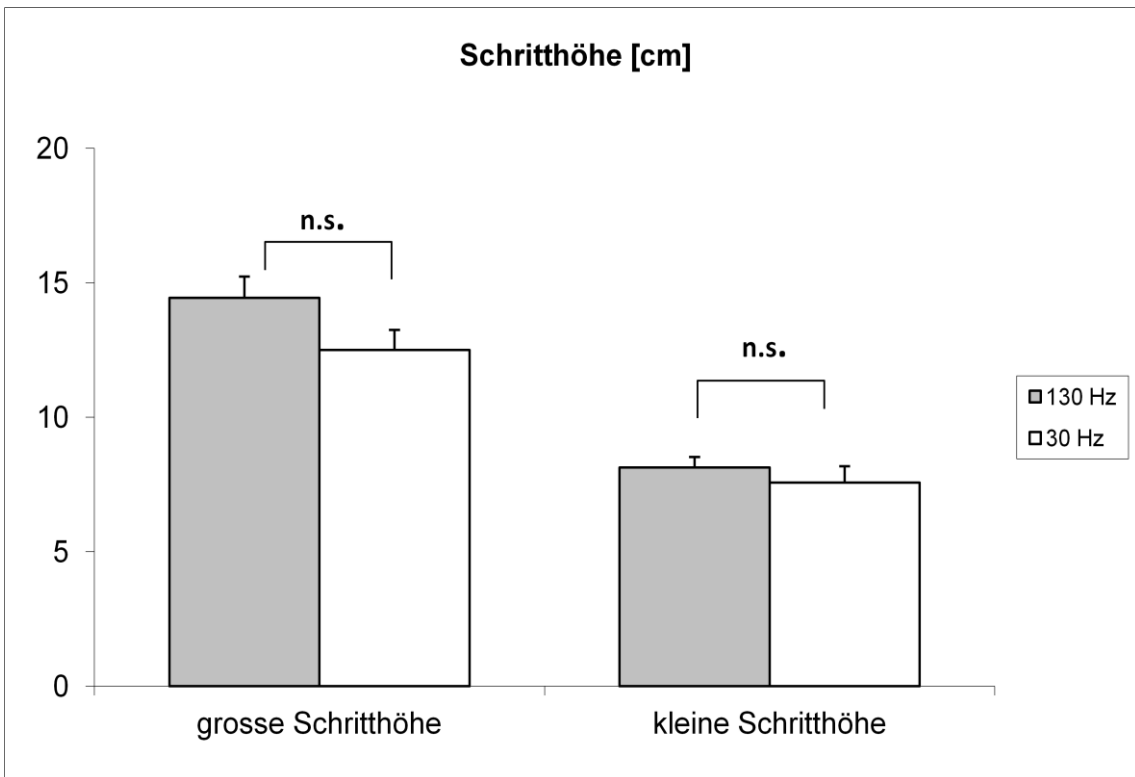


Abbildung 18: Vergleich der Schrittweite bei 130 Hz und 30 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

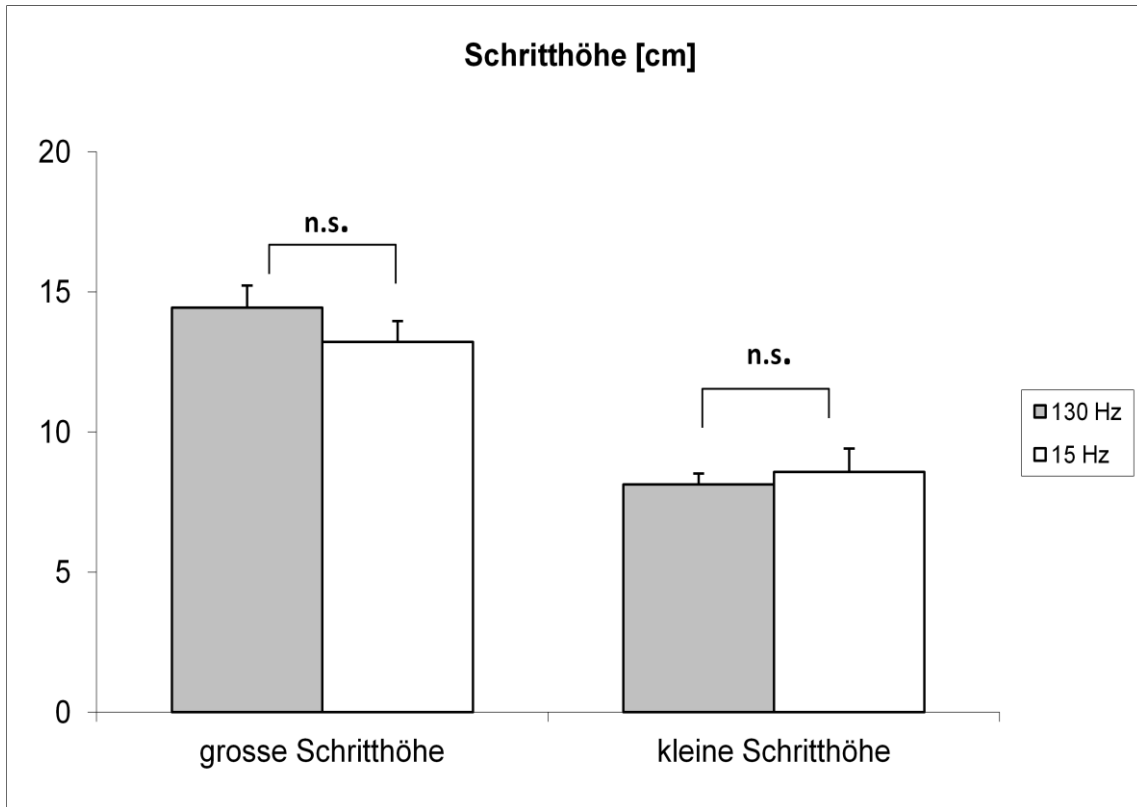


Abbildung 19: Vergleich der Schritthöhe bei 130 Hz und 15 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der Schrittlänge bei 65 Hz, 30 Hz und 15 Hz im Vergleich zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Die Stimulation mit 65 Hz führte zu einer nicht signifikanten Abnahme der Schrittlänge in der Gruppe der gering betroffenen Patienten und zu einer nicht signifikanten Zunahme der Schrittlänge in der Gruppe der schwer betroffenen Patienten (Abbildung 20).

Die Stimulation mit 15 Hz führte zu ähnlichen Ergebnissen wie die Stimulation mit 65 Hz, auch hier waren die Änderungen jedoch nicht signifikant (Abbildung 22).

Die Stimulation mit 30 Hz führte zu einer nicht signifikanten Abnahme der Schrittlänge sowohl in der Gruppe der gering betroffenen als auch in der Gruppe der schwer betroffenen Patienten (Abbildung 21).

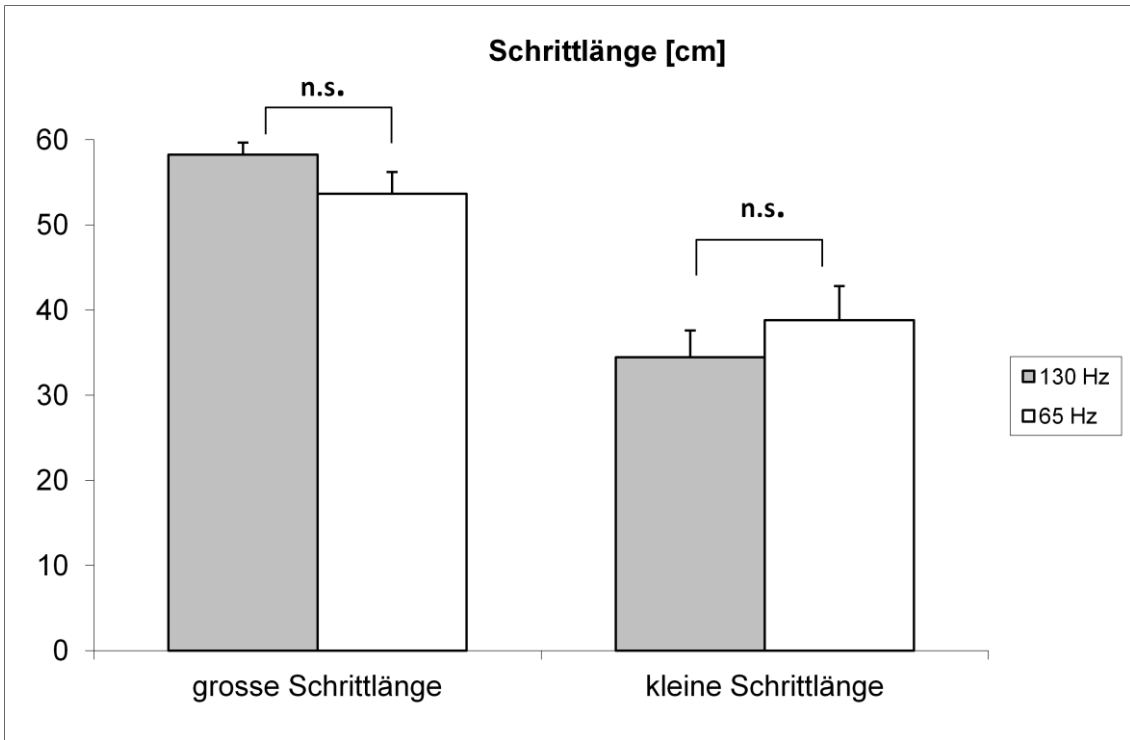


Abbildung 20: Vergleich der Schrittlänge bei 130 Hz und 65 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

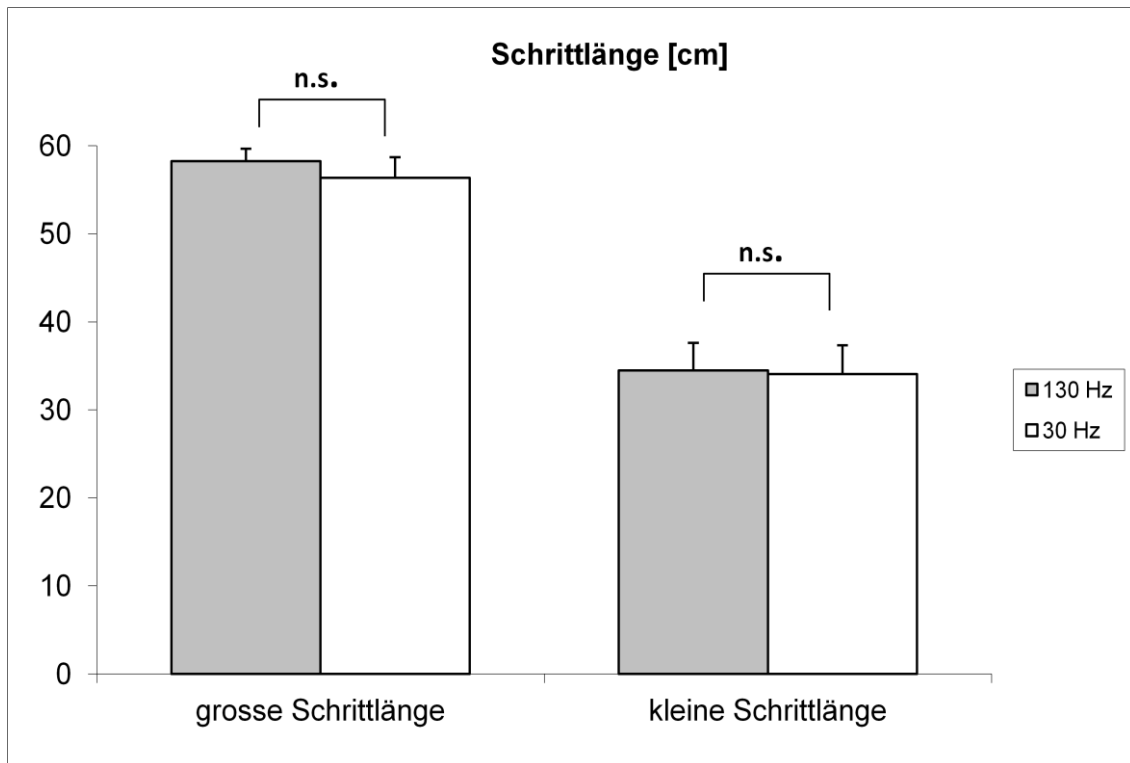


Abbildung 21: Vergleich der Schrittlänge bei 130 Hz und 30 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

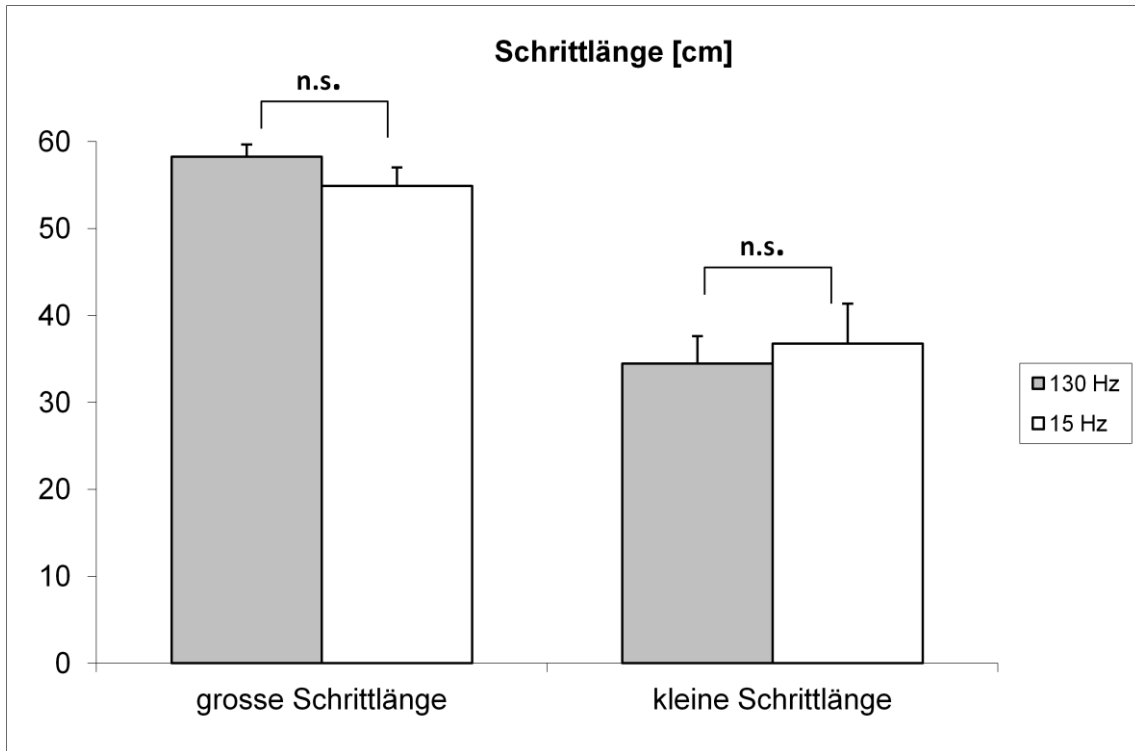


Abbildung 22: Vergleich der Schrittlänge bei 130 Hz und 15 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der Schrittgeschwindigkeit bei 65 Hz, 30 Hz und 15 Hz im Vergleich zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Die Schrittgeschwindigkeit änderte sich nicht signifikant unter der Stimulation mit 65 Hz, 30 Hz oder 15 Hz. Die Gruppe der leicht betroffenen Patienten zeigte tendenziell eine Abnahme der Schrittgeschwindigkeit, die Gruppe der schwer betroffenen Patienten eher eine tendenzielle diskrete Zunahme der Schrittgeschwindigkeit (Abbildung 23, Abbildung 24, Abbildung 25).

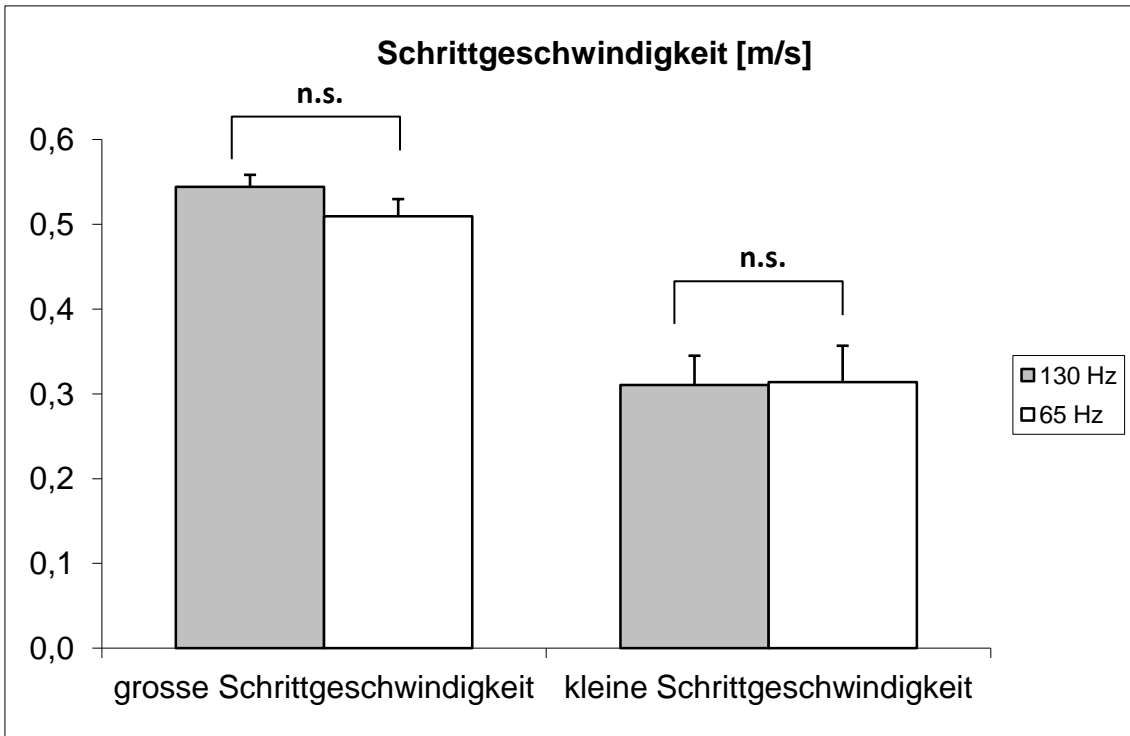


Abbildung 23: Vergleich der Schrittgeschwindigkeit bei 130 Hz und 65 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

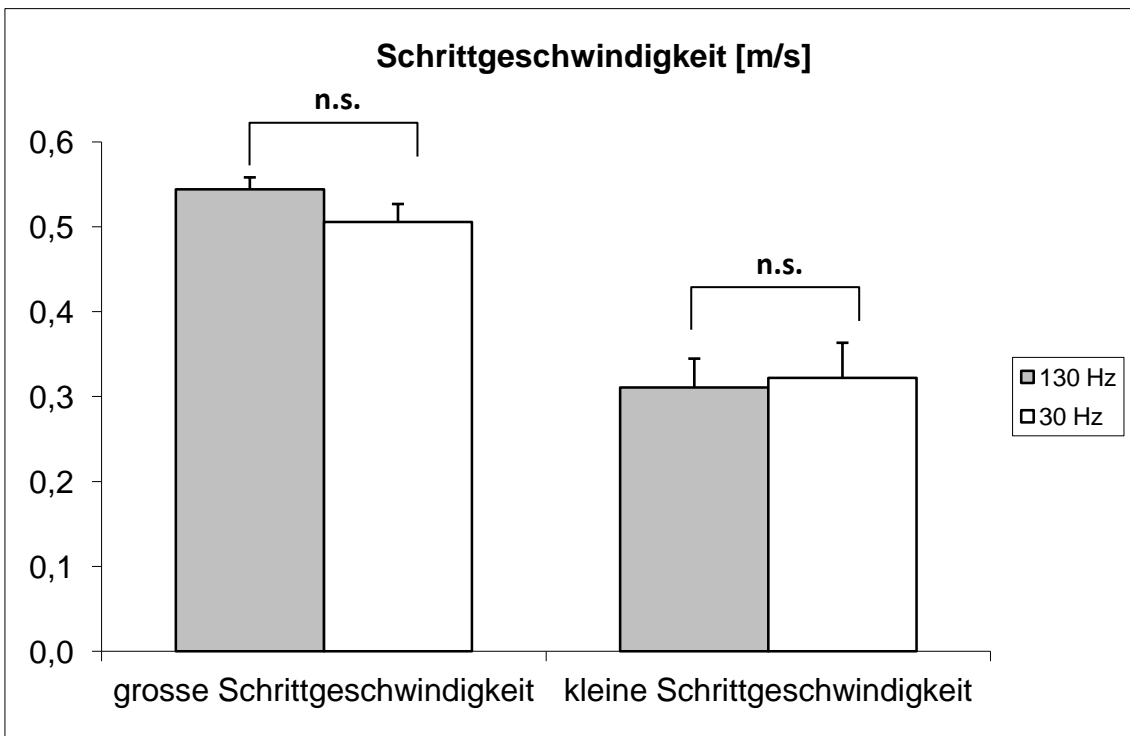


Abbildung 24: Vergleich der Schrittgeschwindigkeit bei 130 Hz und 30 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

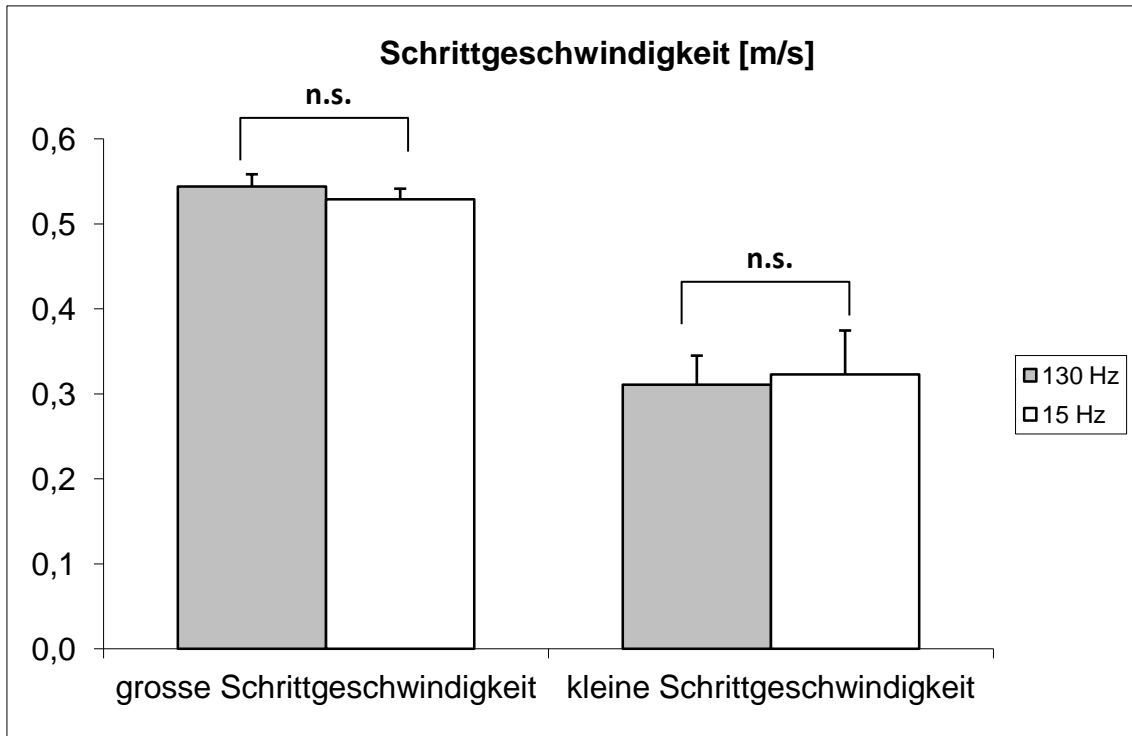


Abbildung 25: Vergleich der Schrittgeschwindigkeit bei 130 Hz und 15 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der Schritthöhendifferenz bei 65 Hz, 30 Hz und 15 Hz im Vergleich zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Die Gruppe der leicht betroffenen Patienten zeigte eine negative Schritthöhendifferenz von $-0,8 \pm 0,6$ cm und somit eine klinische Verschlechterung bei 65 Hz. Die Gruppe der schwer betroffenen Patienten zeigte eine positive Schritthöhendifferenz von $1,3 \pm 0,5$ cm und somit eine klinische Verbesserung bei 65 Hz. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich signifikant ($p < 0,05$) untereinander im Hinblick auf die Schritthöhendifferenz zwischen 65 Hz und 130 Hz (Abbildung 26).

Bei 30 Hz zeigten beide Gruppen eine negative Schritthöhendifferenz, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Bei 15 Hz konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, obwohl die Gruppe der leicht betroffenen Patienten eine negative Schritthöhendifferenz bei 15 Hz und die Gruppe der schwer betroffenen Patienten eine positive Schritthöhendifferenz bei 15 Hz aufwiesen (Abbildung 27).

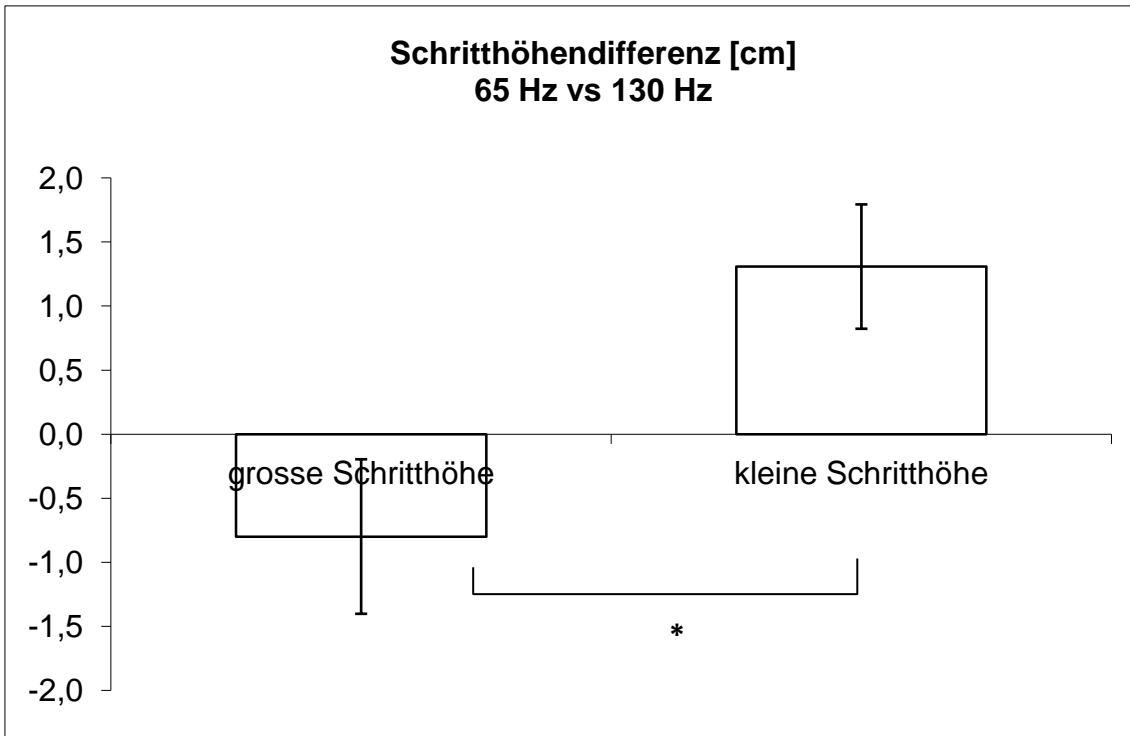


Abbildung 26: Vergleich der Schritthöhendifferenz von 65 Hz relativ zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

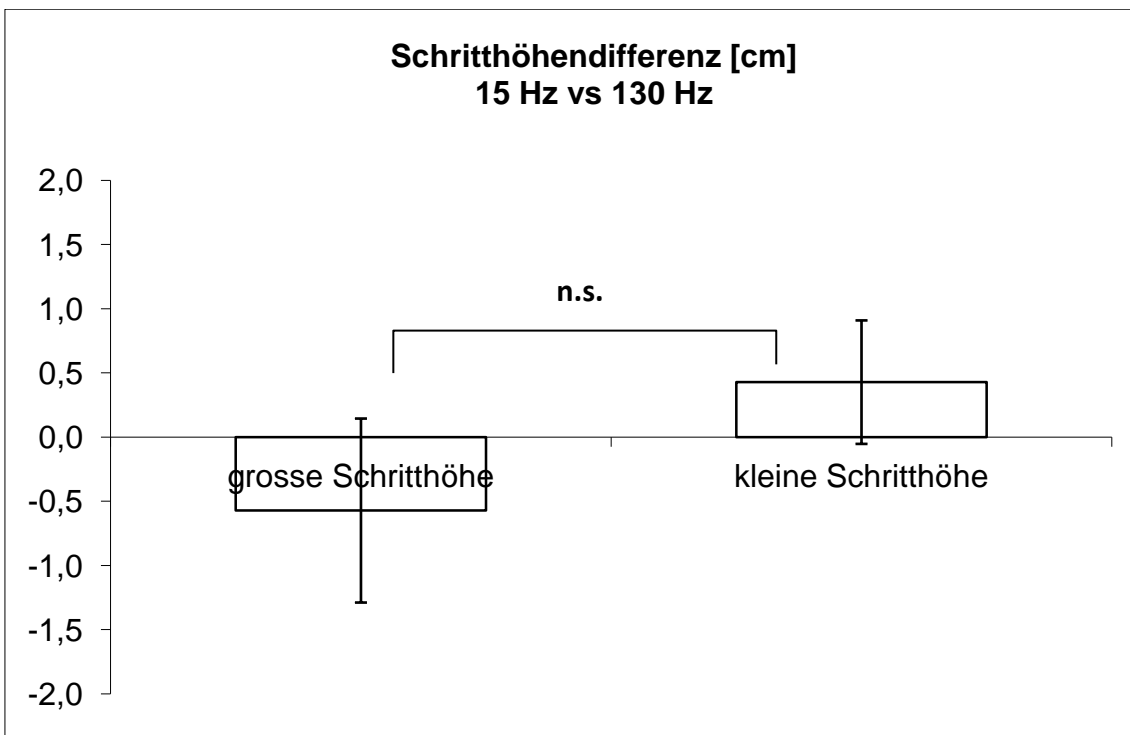


Abbildung 27: Vergleich der Schritthöhendifferenz von 15 Hz relativ zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der Schrittlängendifferenz bei 65 Hz, 30 Hz und 15 Hz im Vergleich zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Die Gruppe der leicht betroffenen Patienten zeigte eine negative Schrittlängendifferenz von -4 ± 2 cm und somit eine klinische Verschlechterung bei 65 Hz. Die Gruppe der schwer betroffenen Patienten zeigte eine positive Schrittlängendifferenz von 3 ± 1 cm und somit eine klinische Verbesserung bei 65 Hz. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich signifikant ($p < 0,05$) untereinander im Hinblick auf die Schrittlängendifferenz zwischen 65 Hz und 130 Hz (Abbildung 28).

Sowohl bei 30 Hz als auch bei 15 Hz konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, obwohl die Gruppe der leicht betroffenen Patienten eine negative Schrittlängendifferenz von -3 ± 2 cm bei 15 Hz und die Gruppe der schwer betroffenen Patienten eine positive Schrittlängendifferenz von 1 ± 1 cm bei 15 Hz aufwies (Abbildung 29).

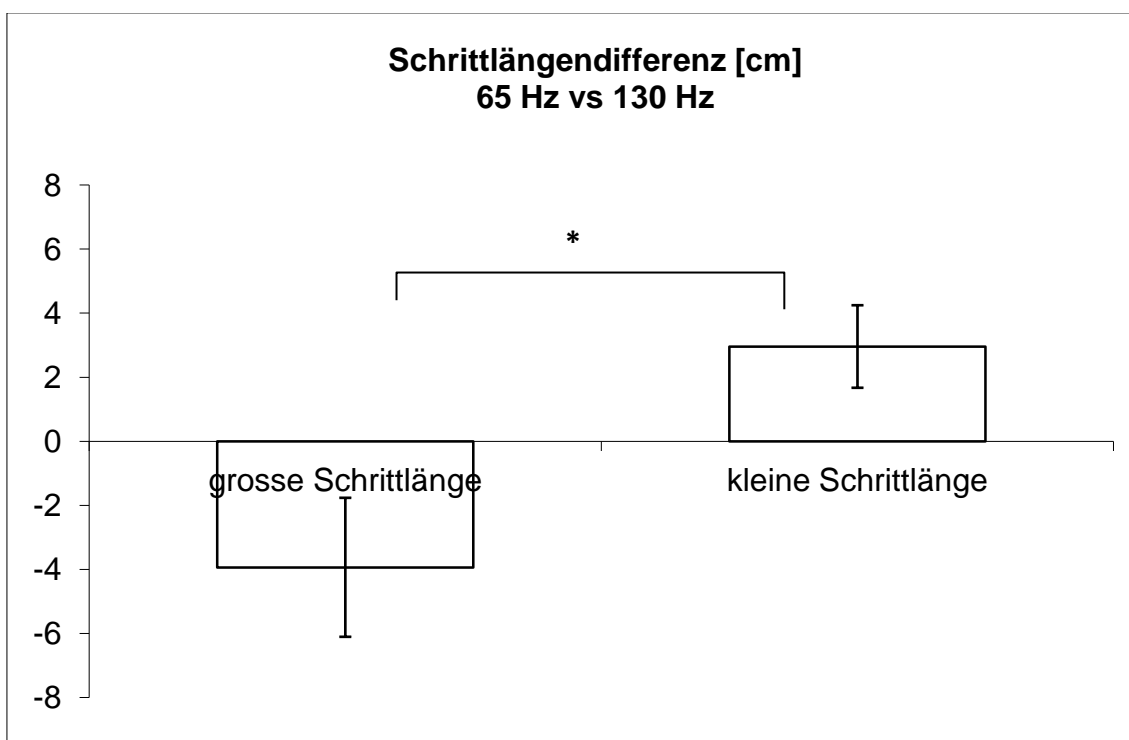


Abbildung 28: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 65 Hz relativ zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

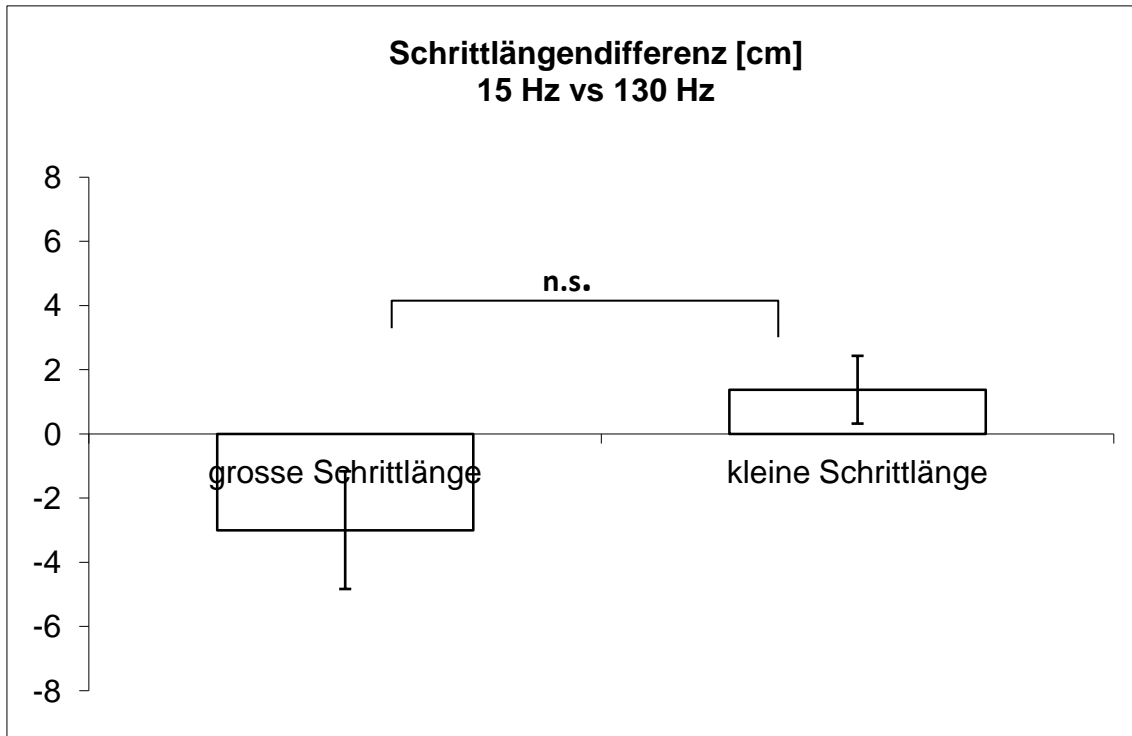


Abbildung 29: Vergleich der Schrittgrößendifferenz von 15 Hz relativ zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der Schrittgeschwindigkeitsdifferenz bei 65 Hz, 30 Hz und 15 Hz im Vergleich zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Bei allen drei Stimulationsfrequenzen 65 Hz, 30 Hz und 15 Hz konnte hinsichtlich der Schrittgeschwindigkeitsdifferenz kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden (Abbildung 30).

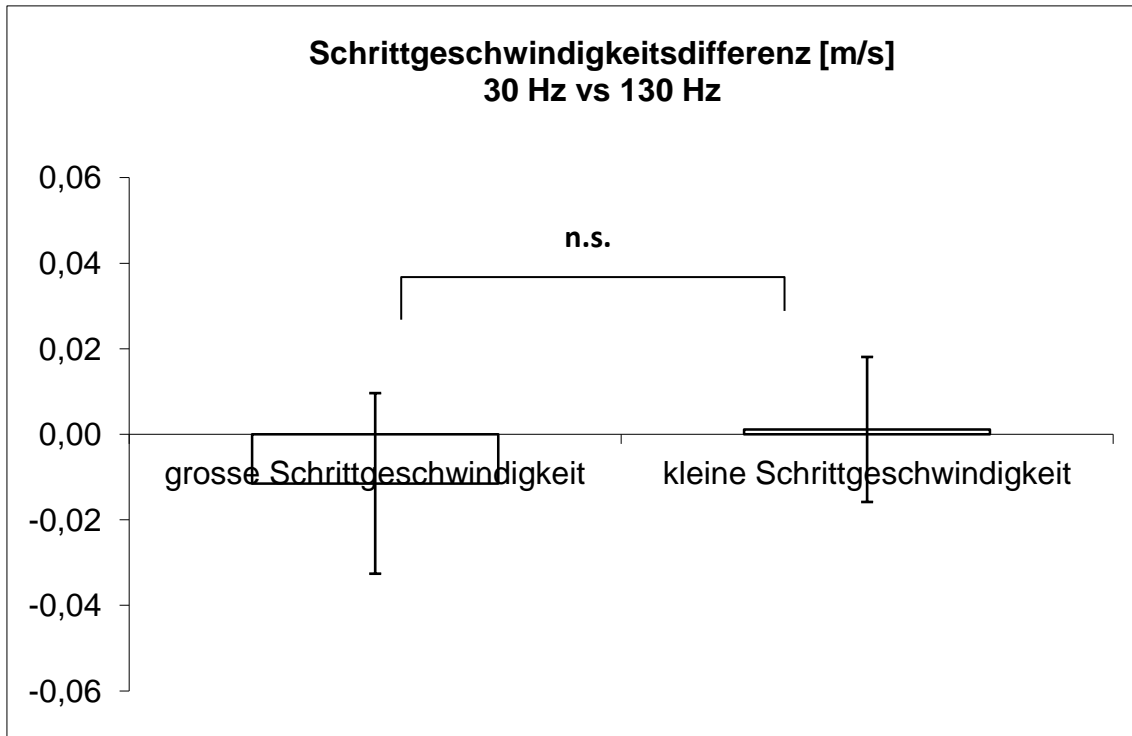


Abbildung 30: Vergleich der Schrittgeschwindigkeitsdifferenz von 30 Hz relativ zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der relativen Schritthöhendifferenz bei 65 Hz, 30 Hz und 15 Hz im Vergleich zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Die Gruppe der leicht betroffenen Patienten zeigte eine negative relative Schritthöhendifferenz von $-5 \pm 4\%$ und somit eine klinische Verschlechterung bei 65 Hz. Die Gruppe der schwer betroffenen Patienten zeigte eine positive Schritthöhendifferenz von $15 \pm 5\%$ und somit eine klinische Verbesserung bei 65 Hz. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich signifikant ($p < 0,05$) untereinander im Hinblick auf die Schritthöhendifferenz zwischen 65 Hz und 130 Hz (Abbildung 31).

Bei 30 Hz zeigten beide Gruppen eine negative relative Schritthöhendifferenz, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Bei 15 Hz konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, obwohl die Gruppe der leicht betroffenen Patienten eine negative relative Schritthöhendifferenz bei 15 Hz und die Gruppe der schwer betroffenen Patienten eine positive relative Schritthöhendifferenz bei 15 Hz aufwiesen (Abbildung 32).

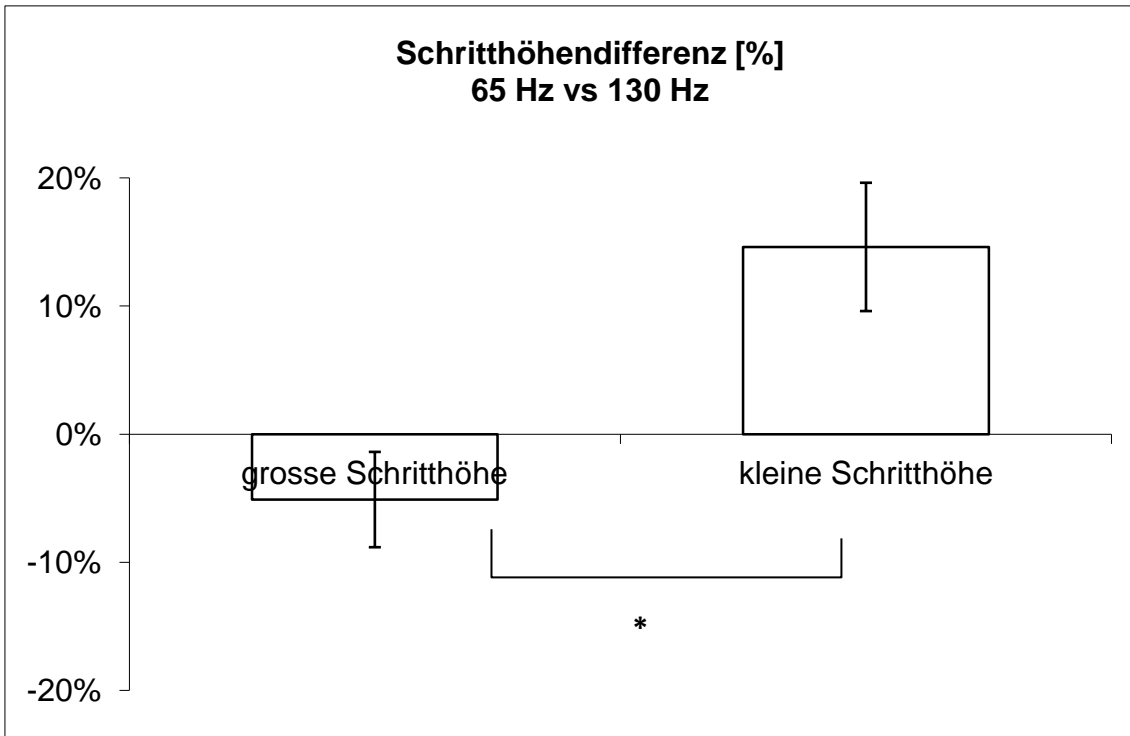


Abbildung 31: Vergleich der Schritthöhendifferenz von 65 Hz relativ zu 130 Hz in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

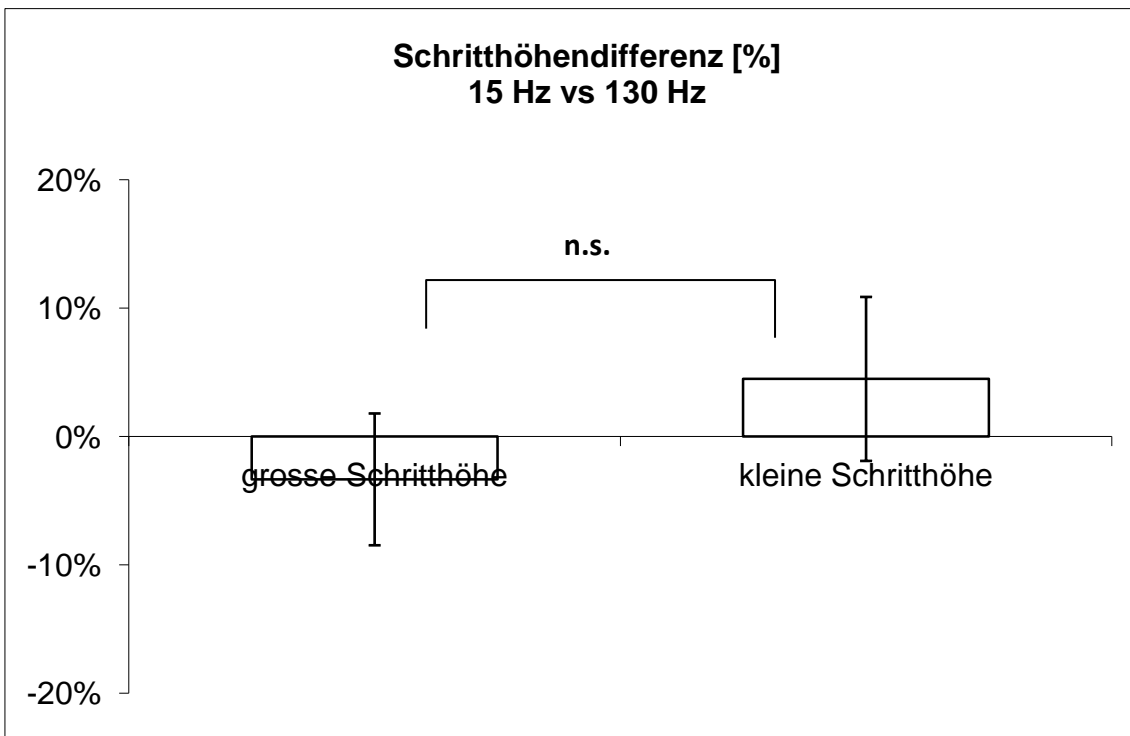


Abbildung 32: Vergleich der Schritthöhendifferenz von 15 Hz relativ zu 130 Hz in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der relativen Schrittlängendifferenz bei 65 Hz, 30 Hz und 15 Hz im Vergleich zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Die Gruppe der leicht betroffenen Patienten zeigte eine negative relative Schrittlängendifferenz von $-7 \pm 4 \%$ und somit eine klinische Verschlechterung bei 65 Hz. Die Gruppe der schwer betroffenen Patienten zeigte eine positive Schrittlängendifferenz von $8 \pm 3 \%$ und somit eine klinische Verbesserung bei 65 Hz. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich signifikant ($p < 0,01$) untereinander im Hinblick auf die Schrittlängendifferenz zwischen 65 Hz und 130 Hz (Abbildung 33).

Bei 30 Hz zeigten beide Gruppen eine diskret positive relative Schrittlängendifferenz, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Bei 15 Hz konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, obwohl die Gruppe der leicht betroffenen Patienten eine negative relative Schrittlängendifferenz bei 15 Hz und die Gruppe der schwer betroffenen Patienten eine positive relative Schrittlängendifferenz bei 15 Hz aufwiesen (Abbildung 34).

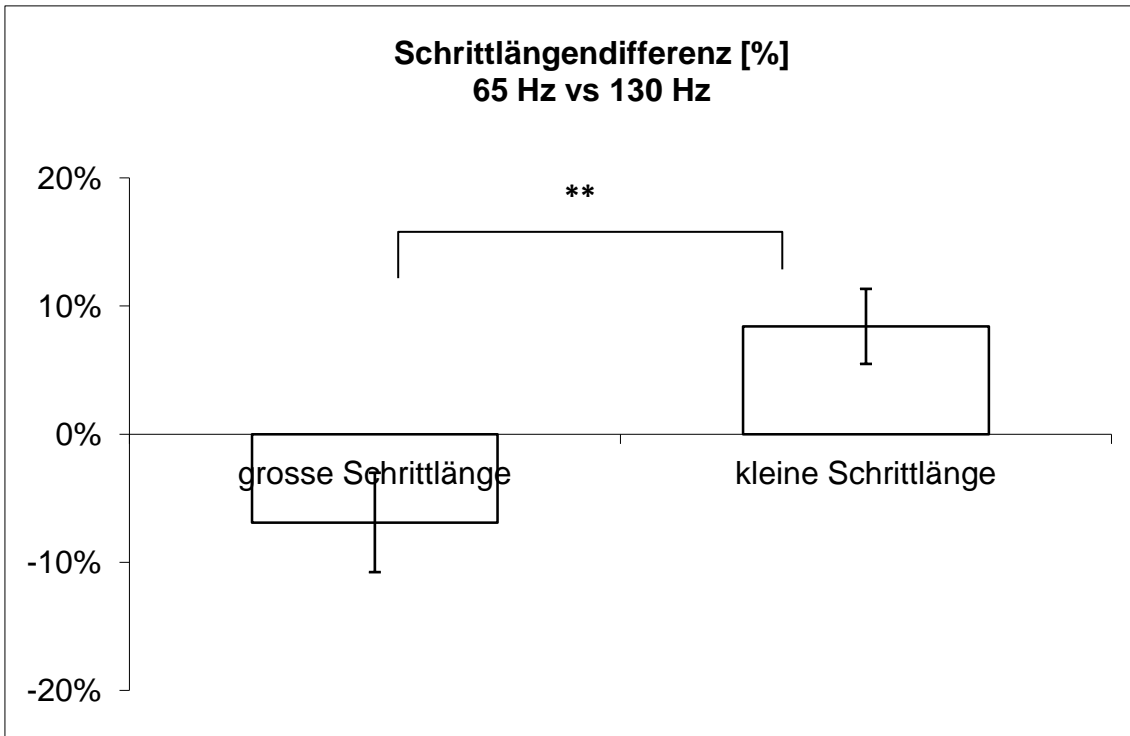


Abbildung 33: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 65 Hz relativ zu 130 Hz in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

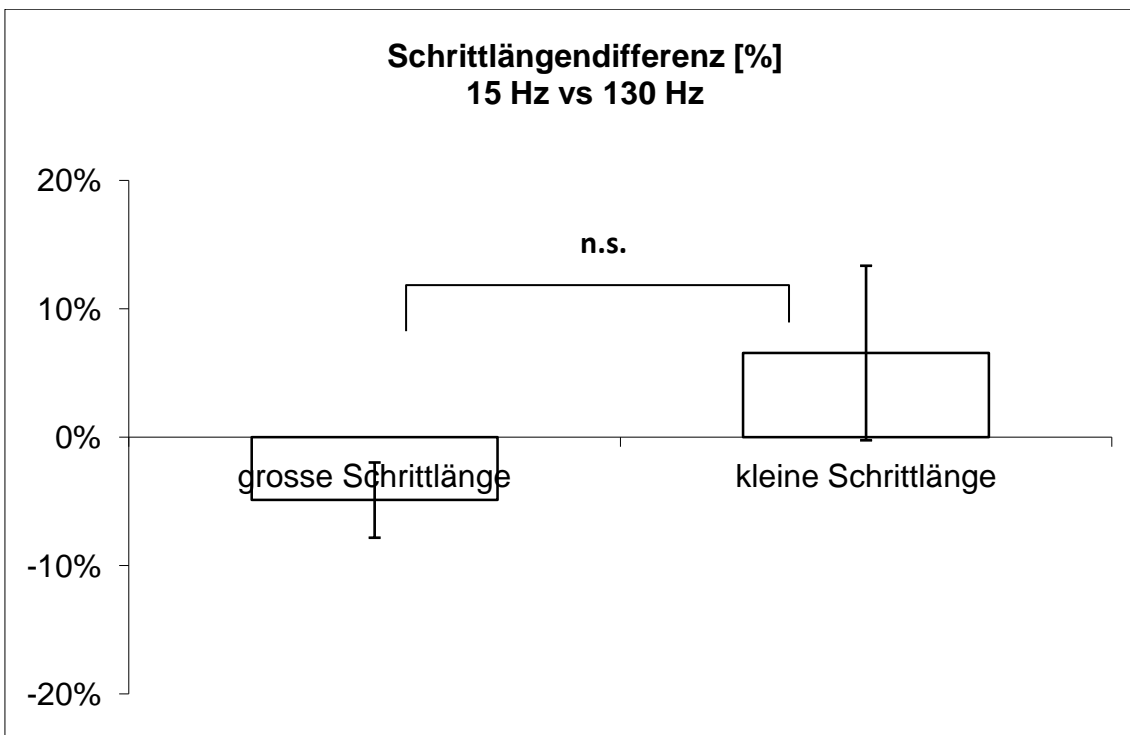


Abbildung 34: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 15 Hz relativ zu 130 Hz in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der relativen Schrittgeschwindigkeitsdifferenz bei 65 Hz, 30 Hz und 15 Hz im Vergleich zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Bei allen drei Stimulationsfrequenzen 65 Hz, 30 Hz und 15 Hz konnte hinsichtlich der relativen Schrittgeschwindigkeitsdifferenz kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden (Abbildung 35).

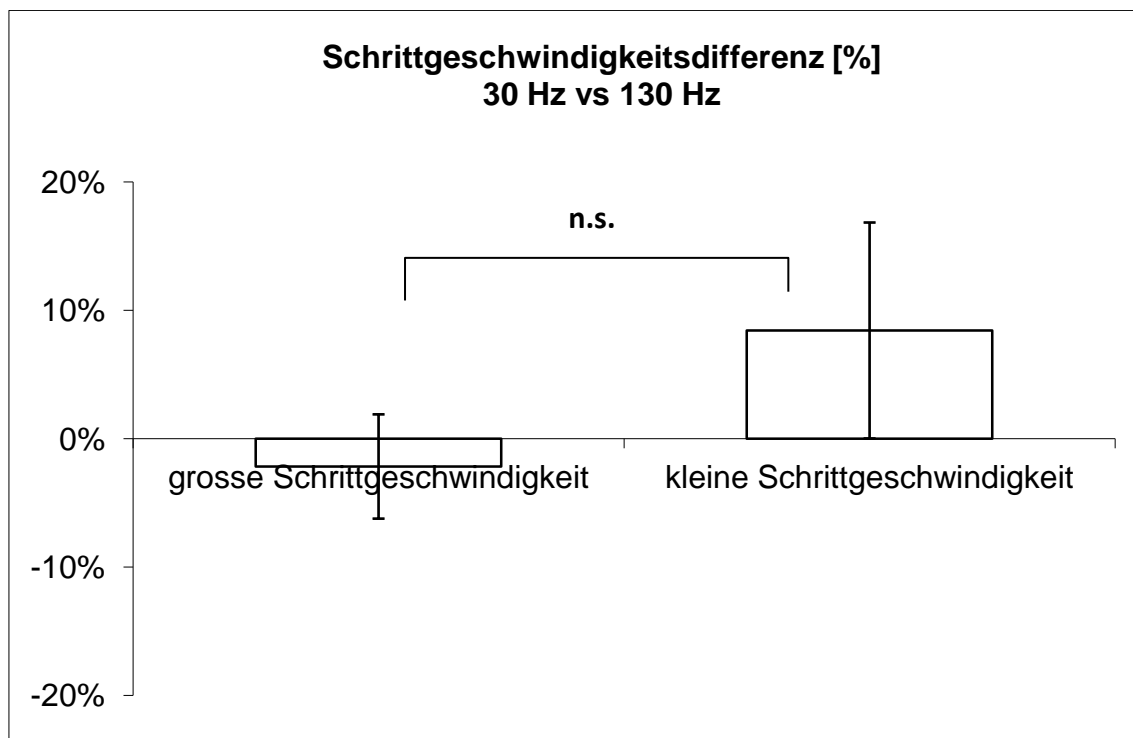


Abbildung 35: Vergleich der Schrittgeschwindigkeitsdifferenz von 30 Hz relativ zu 130 Hz in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

3.2. Einfluss der Impulsbreite auf die Gangparameter

Die Untersuchungen zum Einfluss der Impulsbreite auf die Gangparameter wurden im Anschluss an die Untersuchungen zum Einfluss der Stimulationsfrequenz auf die Gangparameter durchgeführt. Die Untersuchung wurde an insgesamt 20 Patienten durchgeführt. Davon wurden entsprechend der individuellen subjektiven Einschätzung der Patienten und objektivierbaren Gangparametern bezüglich der „besten“ Stimulationsfrequenz, 13 Patienten (6 weiblich und 7 männlich) mit einer Frequenz von 130 Hz, 6 Patienten (3 weiblich und 3 männlich) mit einer Frequenz von 65 Hz und ein Patient (männlich) mit einer Frequenz von 15 Hz stimuliert.

Im Folgenden werden lediglich die Daten der 13 Patienten präsentiert, die bei der Stimulationsfrequenz von 130 Hz untersucht wurden. Die übrigen Patientengruppen waren zahlenmäßig zu klein, um statistisch verwertbare Ergebnisse zu liefern.

Demographische Daten bei 130 Hz

	mean	range
Alter (Jahre)	64	48-76
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	45	24-76
Erkrankungsdauer (Jahre)	18	7-28
Alter bei DBS OP (Jahre)	60	38-75
Erkrankungsdauer bei DBS OP (Jahre)	15	2-25
Dauer der DBS Behandlung (Jahre)	3,2	1-10
Verlaufsform (Akin.-Rigide/Äquivalenz/Tremordominant)	3/6/4	
UPDRS III (Stim OFF)	45	14-71
UPDRS III (Stim ON)	21	6-50
Gangscore (Stim ON)	8	2-15

Die Varianzanalyse wurde für jeden der drei Gangparameter (Schritthöhe, Schrittlänge und Geschwindigkeit) durchgeführt.

3.2.1. Einfluss der Impulsbreite auf die Gangparameter

Die Schritthöhe verändert sich nicht signifikant unter der Variation der Impulsbreite (Abbildung 36).

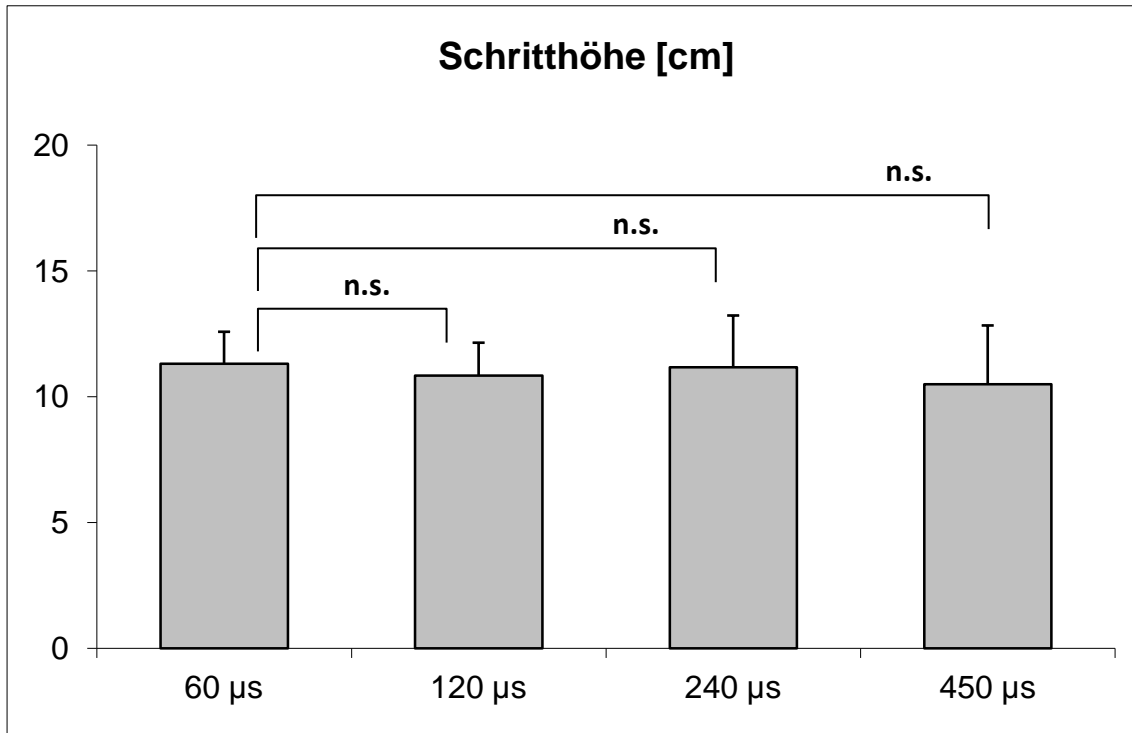


Abbildung 36: Vergleich der Schritthöhen bei unterschiedlichen Impulsbreiten.

Die Schrittlänge zeigte ebenfalls keine signifikante Änderung unter der Variation der Impulsbreite (Abbildung 37).

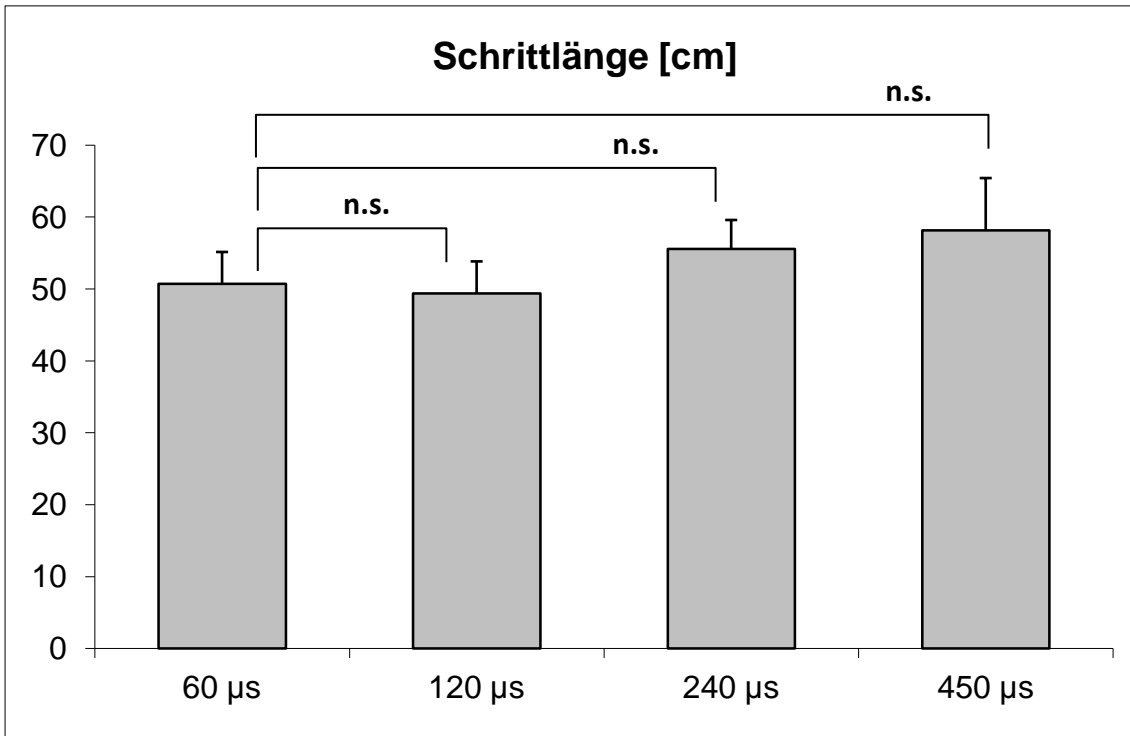


Abbildung 37: Vergleich der Schrittlängen bei unterschiedlichen Impulsbreiten.

Die Schrittgeschwindigkeit wurde von der Impulsbreite nicht signifikant beeinflusst (Abbildung 38).

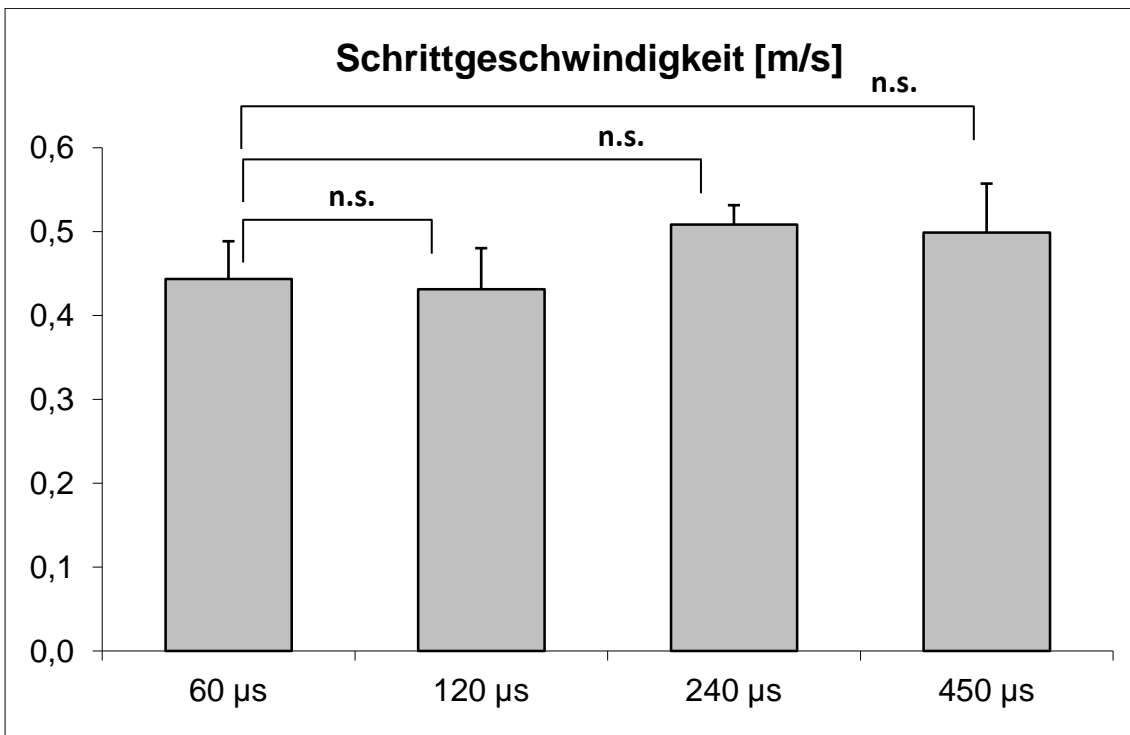


Abbildung 38: Vergleich der Schrittgeschwindigkeiten bei unterschiedlichen Impulsbreiten.

3.2.2. Einfluss der Impulsbreite auf die Gangparameter in Abhängigkeit der Schwere der Gangstörung

Zur Durchführung der Untergruppenanalyse wurden die Patienten in „gering betroffen“ und „schwer betroffen“ im Hinblick auf die Gangstörung eingeteilt. Die Kategoriengrenzen wurden empirisch wie folgt festgelegt:

Gering betroffen	Große Schrittlänge	> 48 cm
Schwer betroffen	Kleine Schrittlänge	< 48 cm
Gering betroffen	Große Schritthöhe	> 10 cm
Schwer betroffen	Kleine Schritthöhe	< 10 cm
Gering betroffen	Hohe Schrittgeschwindigkeit	> 0,48 m/s
Schwer betroffen	Niedrige Schrittgeschwindigkeit	> 0,48 m/s

Die Einteilung erfolgte aufgrund der gemessenen Gangparameter unter den klassischen Stimulationseinstellungen bei 60 μ s.

„Gering betroffen“ bedeutet eine große Schritthöhe, eine große Schrittlänge oder eine hohe Schrittgeschwindigkeit. „Schwer betroffen“ bedeutet demzufolge eine kleine Schritthöhe, eine kleine Schrittlänge oder eine geringe Schrittgeschwindigkeit.

Variation der Schritthöhe bei 120 μ s, 240 μ s und 450 μ s im Vergleich zu 60 μ s in Abhängigkeit der Schwere der Gangstörung

Die Stimulation mit 120 μ s führte zu einer nicht signifikanten Abnahme der Schritthöhe von $15,3 \pm 1,1$ auf $14,2 \pm 1,0$ in der Gruppe der gering betroffenen Patienten. Im Gegensatz dazu kam es bei den schwer betroffenen Patienten zu einer Zunahme der Schritthöhe, die Änderungen waren jedoch nicht signifikant (Abbildung 39).

Die Stimulation mit 240 μ s führte zu einer tendenziellen klinischen Verschlechterung sowohl in der Gruppe der gering betroffenen als auch in der Gruppe der schwer betroffenen Patienten, die Änderungen waren jedoch in beiden Fällen nicht signifikant (Abbildung 40).

Die Stimulation mit 450 μs führte zu einer ähnlichen Beeinflussung der Schritthöhe wie die Stimulation mit 120 μs . Gering betroffene Patienten zeigten eine Abnahme der Schritthöhe, schwer betroffene Patienten eine Zunahme der Schritthöhe, die Änderungen waren jedoch ebenfalls nicht signifikant (Abbildung 41).

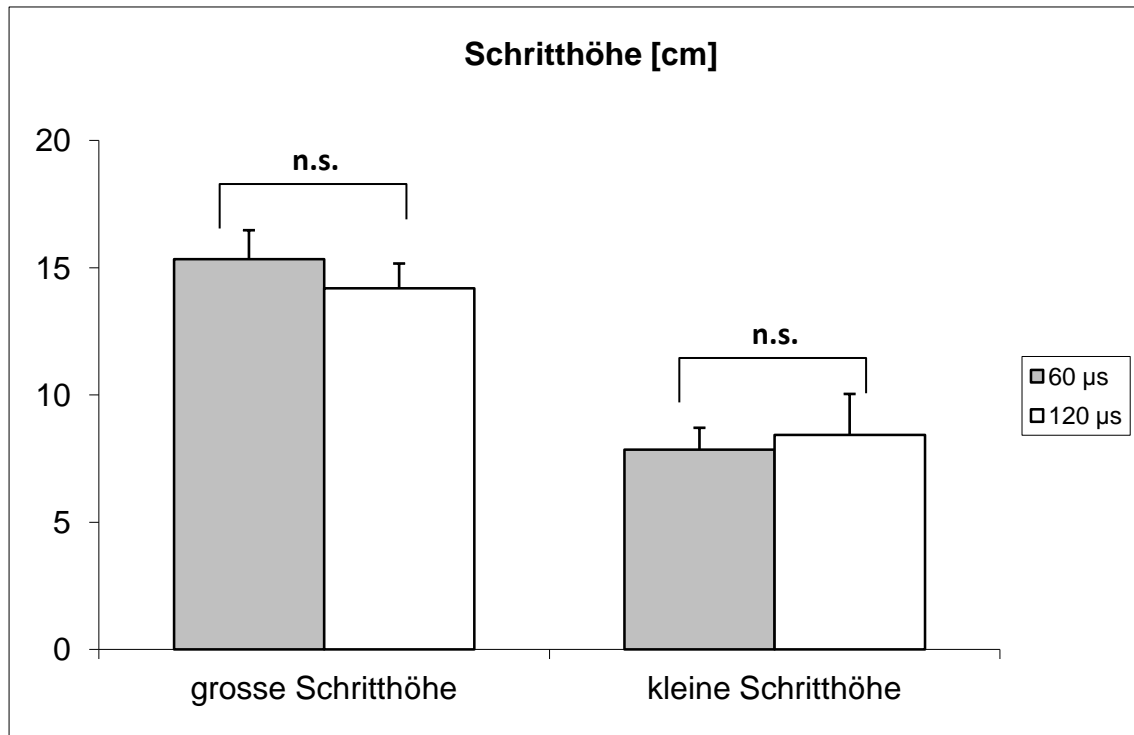


Abbildung 39: Vergleich der Schritthöhe bei 60 μs und 120 μs mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

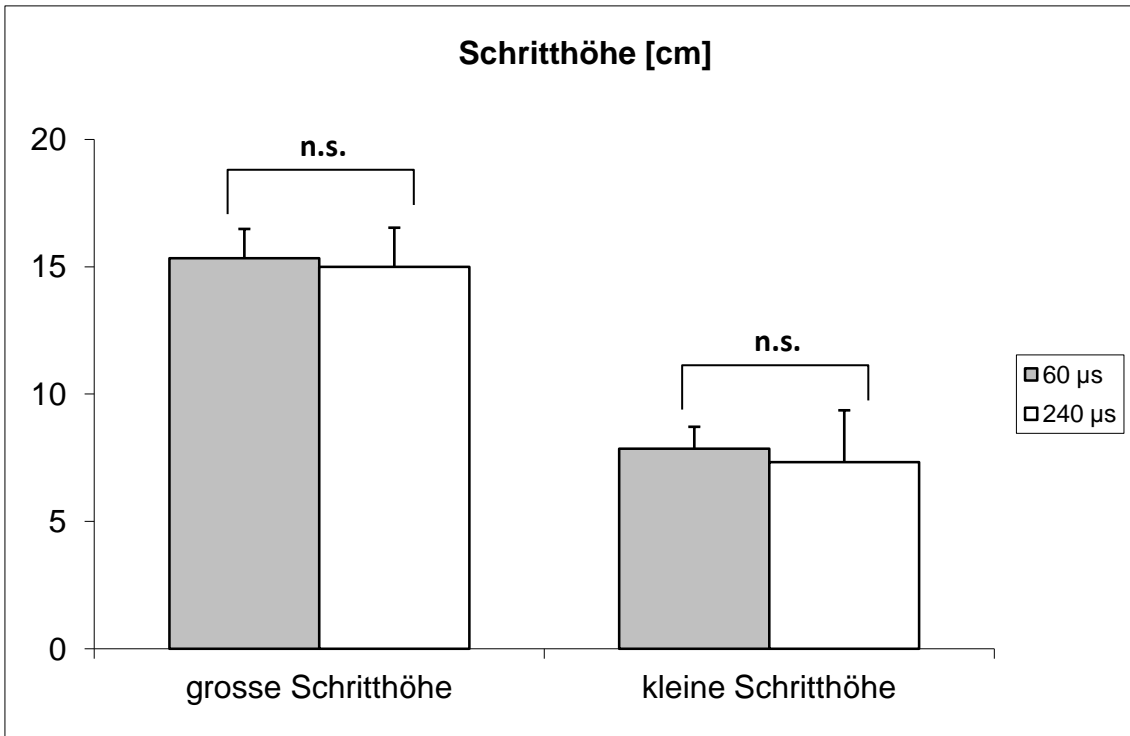


Abbildung 40: Vergleich der Schritthöhe bei 60 µs und 240 µs mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

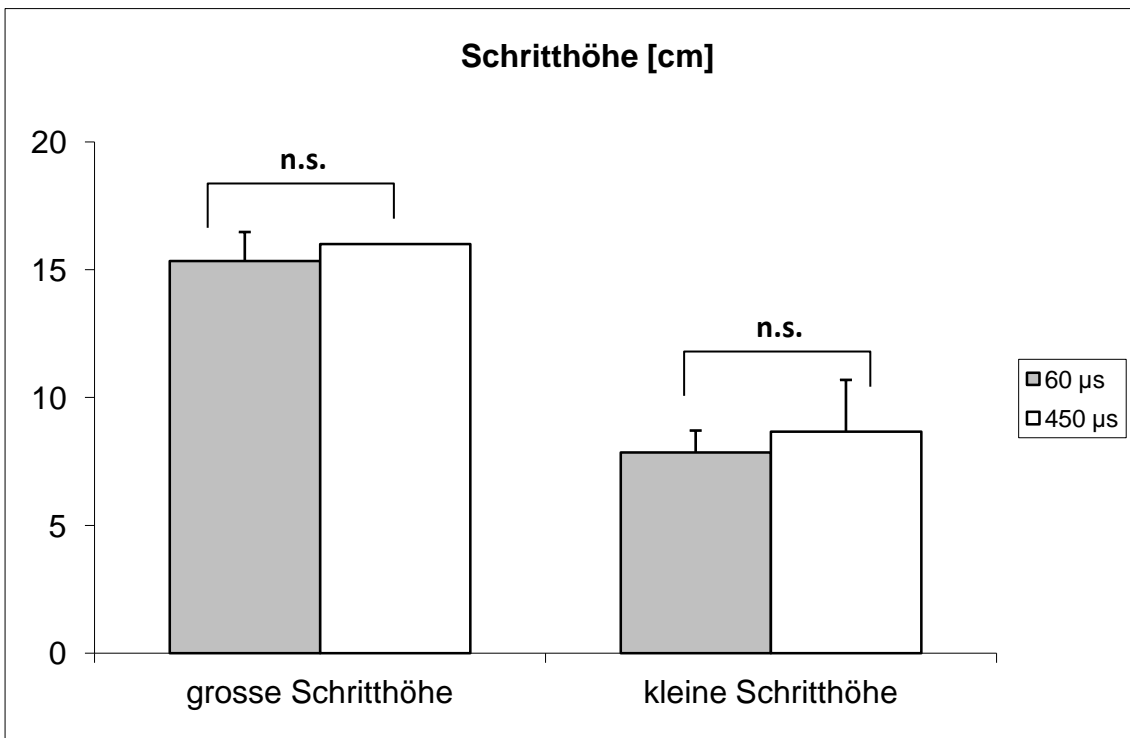


Abbildung 41: Vergleich der Schritthöhe bei 60 µs und 450 µs mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der Schrittlänge bei 120 μ s, 240 μ s und 450 μ s im Vergleich zu 60 μ s in Abhängigkeit der Schwere der Gangstörung

Die Stimulation mit 120 μ s führte zu einer nicht signifikanten Abnahme der Schrittlänge in der Gruppe der gering betroffenen Patienten und zu einer nicht signifikanten Zunahme der Schrittlänge in der Gruppe der schwer betroffenen Patienten (Abbildung 42).

Die Stimulation mit 450 μ s und mit 240 μ s führte zu ähnlichen Ergebnissen wie die Stimulation mit 120 μ s, auch hier waren die Änderungen jedoch nicht signifikant (Abbildung 43 und Abbildung 44).

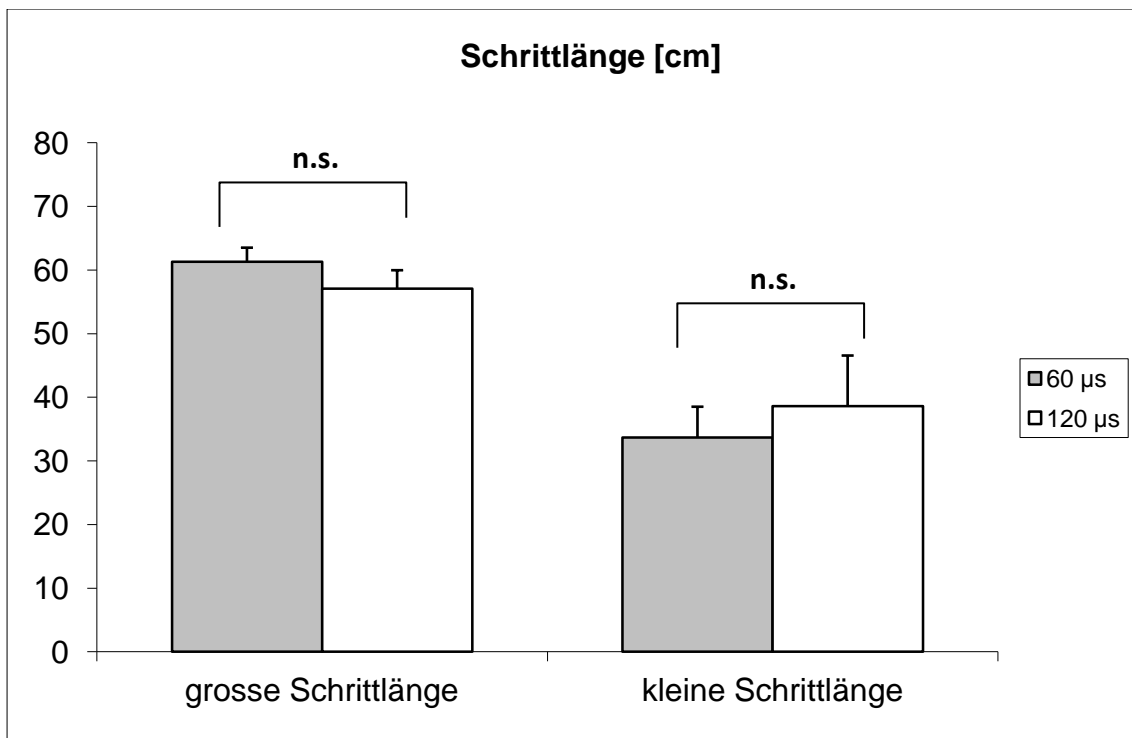


Abbildung 42: Vergleich der Schrittlänge bei 60 μ s und 120 μ s mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

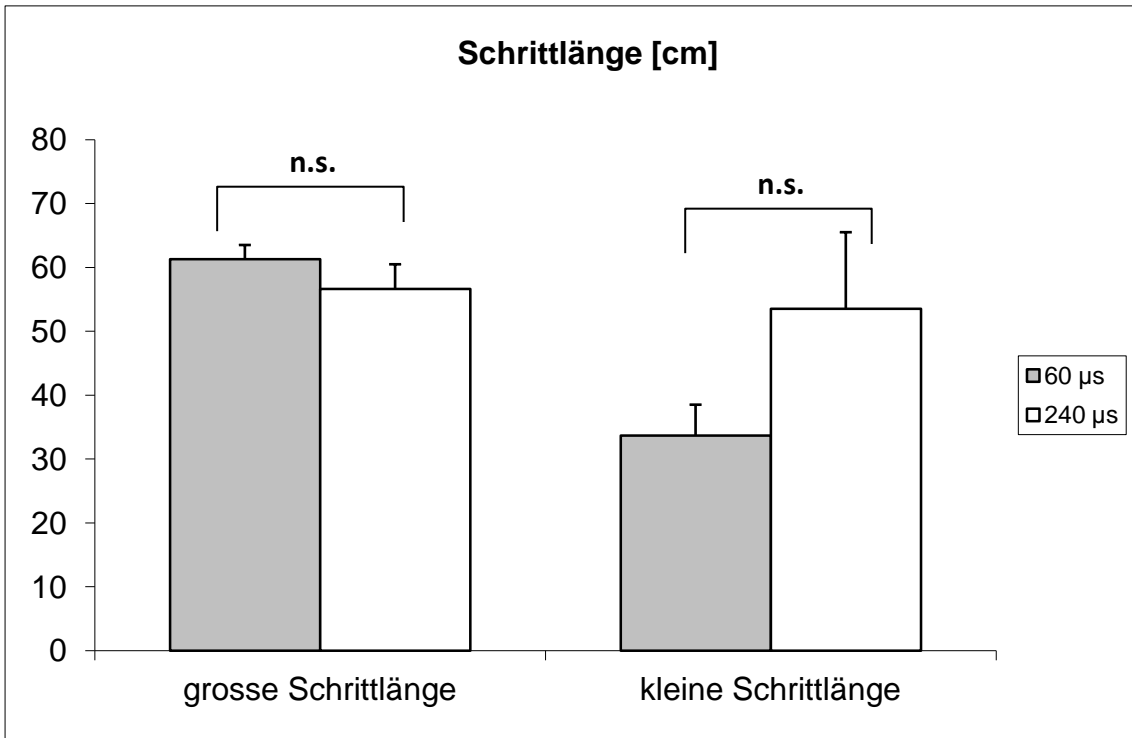


Abbildung 43: Vergleich der Schrittlänge bei 60 µs und 240 µs mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

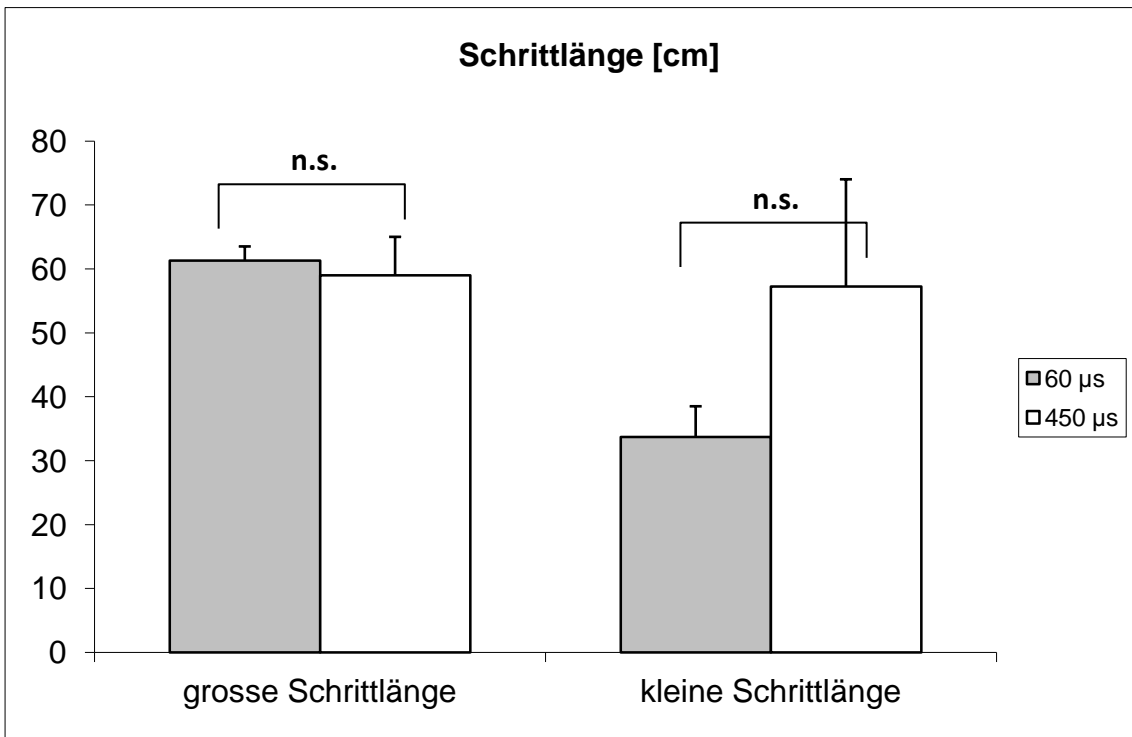


Abbildung 44: Vergleich der Schrittlänge bei 60 µs und 450 µs mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der Schrittgeschwindigkeit bei 120 μ s, 240 μ s und 450 μ s im Vergleich zu 60 μ s in Abhängigkeit der Schwere der Gangstörung

Die Schrittgeschwindigkeit ändert sich nicht signifikant unter der Stimulation mit 120 μ s, 240 μ s oder 450 μ s. Die Gruppe der leicht betroffenen zeigte tendenziell eine Abnahme der Schrittgeschwindigkeit, die Gruppe der schwer betroffenen Patienten eher eine Zunahme der Schrittgeschwindigkeit (Abbildung 45, Abbildung 46 und Abbildung 47).

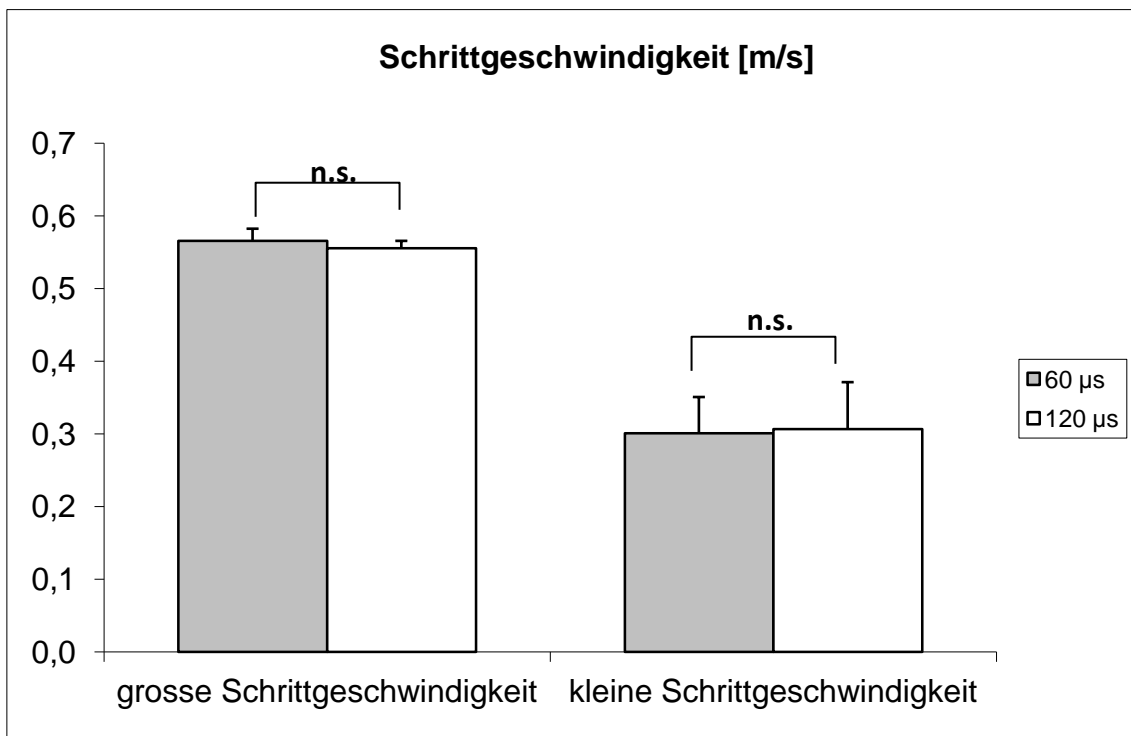


Abbildung 45: Vergleich der Schrittgeschwindigkeit bei 60 μ s und 120 μ s mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

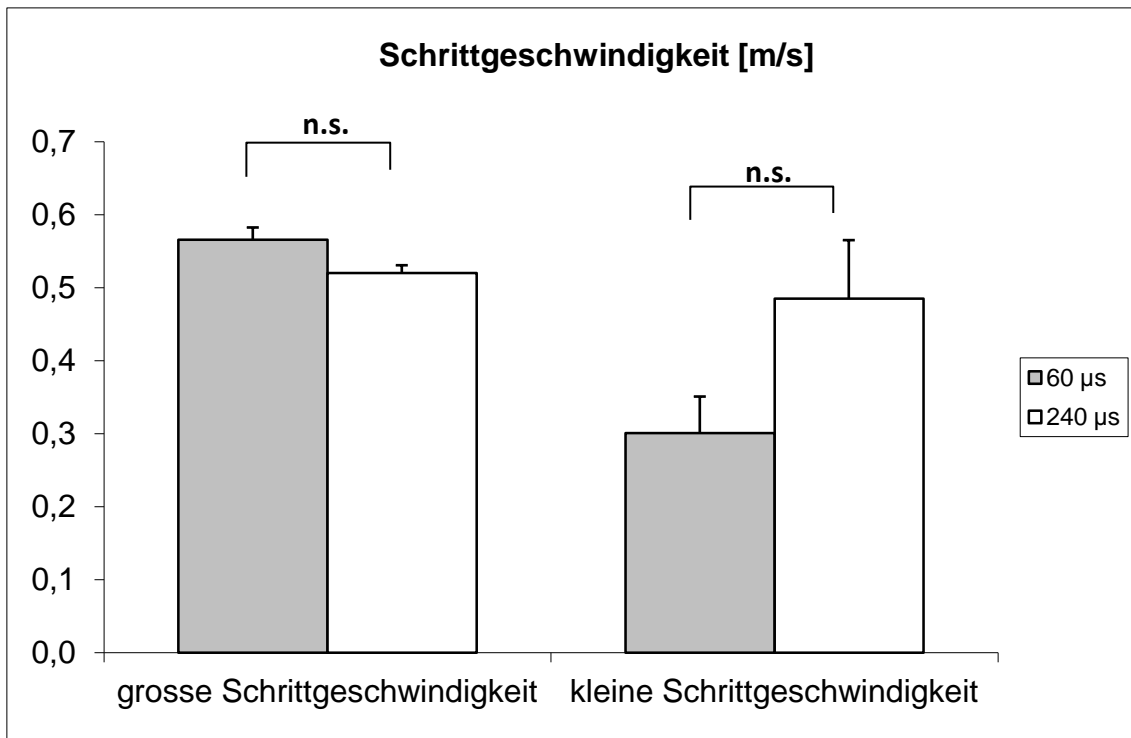


Abbildung 46: Vergleich der Schrittgeschwindigkeit bei 60 μ s und 240 μ s mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

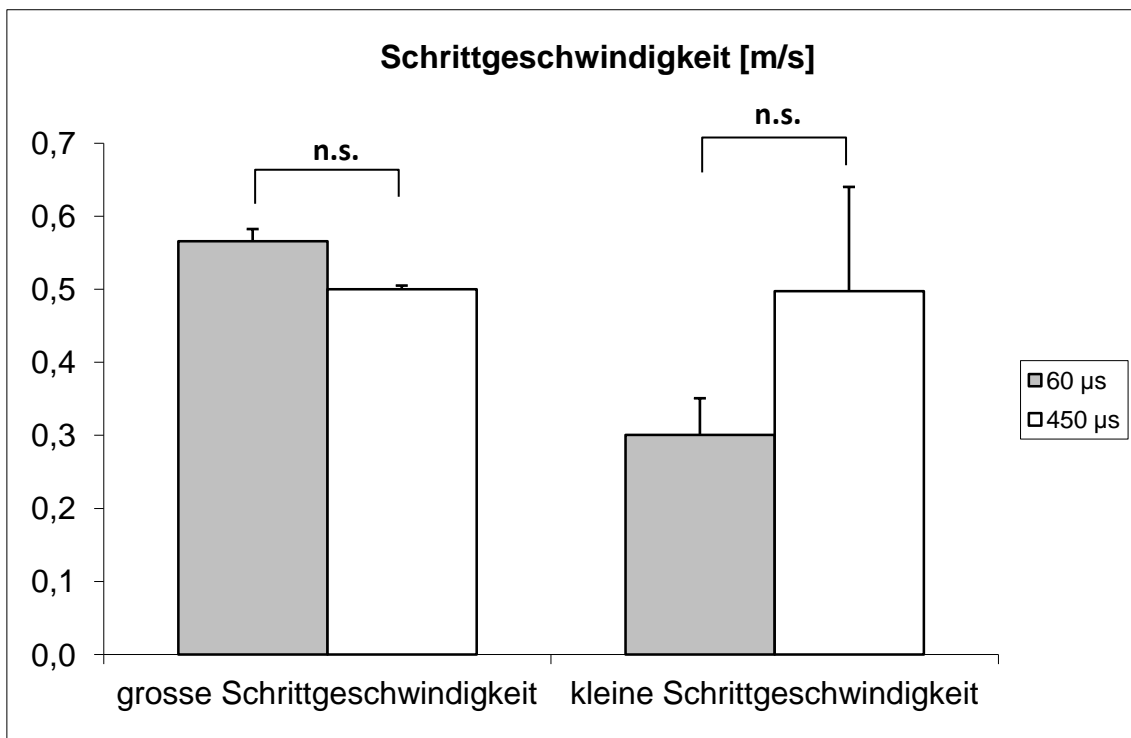


Abbildung 47: Vergleich der Schrittgeschwindigkeit bei 60 μ s und 450 μ s mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der Schritthöhendifferenz bei 120 μ s, 240 μ s und 450 μ s im Vergleich zu 60 μ s in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Die Gruppe der leicht betroffenen Patienten zeigte eine negative Schritthöhendifferenz von $-1,8 \pm 1,1$ cm und somit eine klinische Verschlechterung bei 120 μ s. Die Gruppe der schwer betroffenen Patienten zeigte eine positive Schritthöhendifferenz von $0,6 \pm 1,3$ cm und somit eine klinische Verbesserung bei 120 μ s. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant (Abbildung 48).

Bei 240 μ s zeigten beide Gruppen eine negative Schritthöhendifferenz, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Bei 450 μ s konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

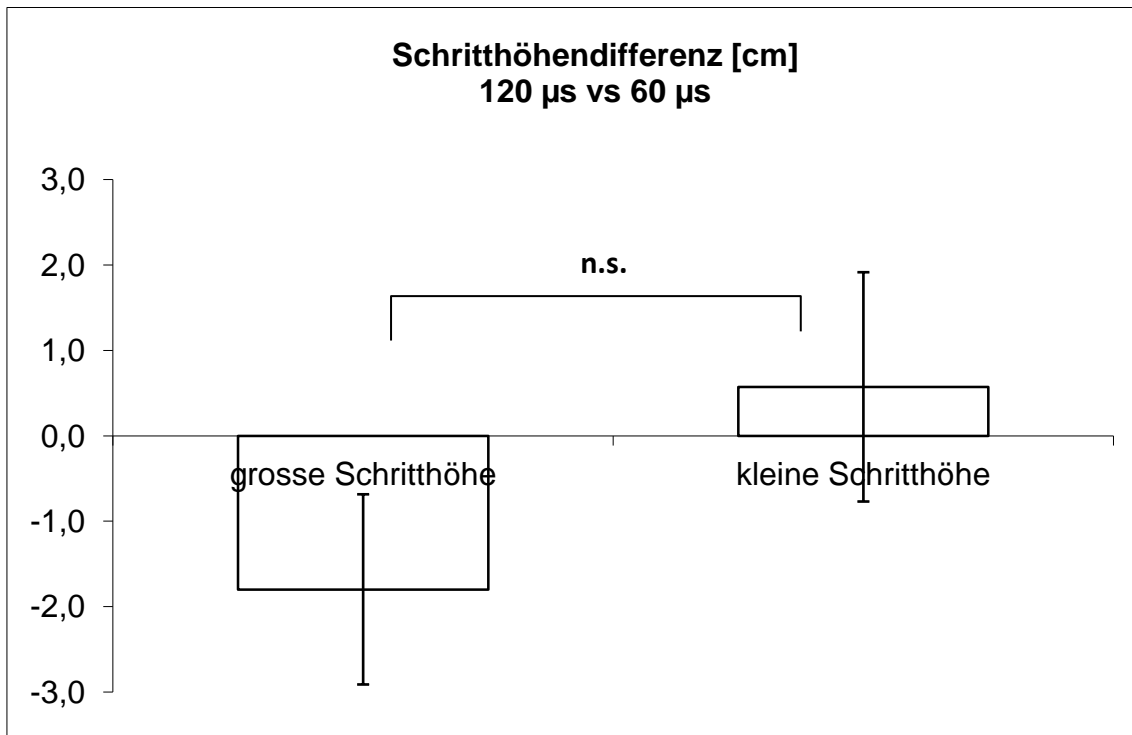


Abbildung 48: Vergleich der Schritthöhendifferenz von 60 μ s relativ zu 120 μ s in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der Schrittlängendifferenz bei 120 μ s, 240 μ s und 450 μ s im Vergleich zu 60 μ s in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Die Gruppe der leicht betroffenen Patienten zeigte eine negative Schrittlängendifferenz von -5 ± 3 cm und somit eine klinische Verschlechterung

bei 120 μ s. Die Gruppe der schwer betroffenen Patienten zeigte eine positive Schrittlängendifferenz von 5 ± 4 cm und somit eine klinische Verbesserung bei 120 μ s. Der Vergleich der beiden Patientengruppen verfehlte die Signifikanzgrenze ($p= 0,0573$) nur knapp (Abbildung 49).

Eine ebenfalls knapp verfehlte Signifikanzgrenze ($p= 0,0535$) zeigte der Vergleich beider Patientengruppen im Hinblick auf die Schrittlängendifferenz zwischen 240 μ s und 60 μ s. Die Gruppe der leicht betroffenen Patienten zeigte eine negative Schrittlängendifferenz von -4 ± 2 cm und somit eine klinische Verschlechterung bei 240 μ s. Die Gruppe der schwer betroffenen Patienten zeigte eine positive Schrittlängendifferenz von 11 ± 8 cm und somit eine klinische Verbesserung bei 240 μ s (Abbildung 50).

Bei 450 μ s konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, obwohl die Gruppe der leicht betroffenen Patienten eine diskret negative Schritthöhendifferenz bei 450 μ s und die Gruppe der schwer betroffenen Patienten eine positive Schritthöhendifferenz bei 450 μ s aufwiesen.

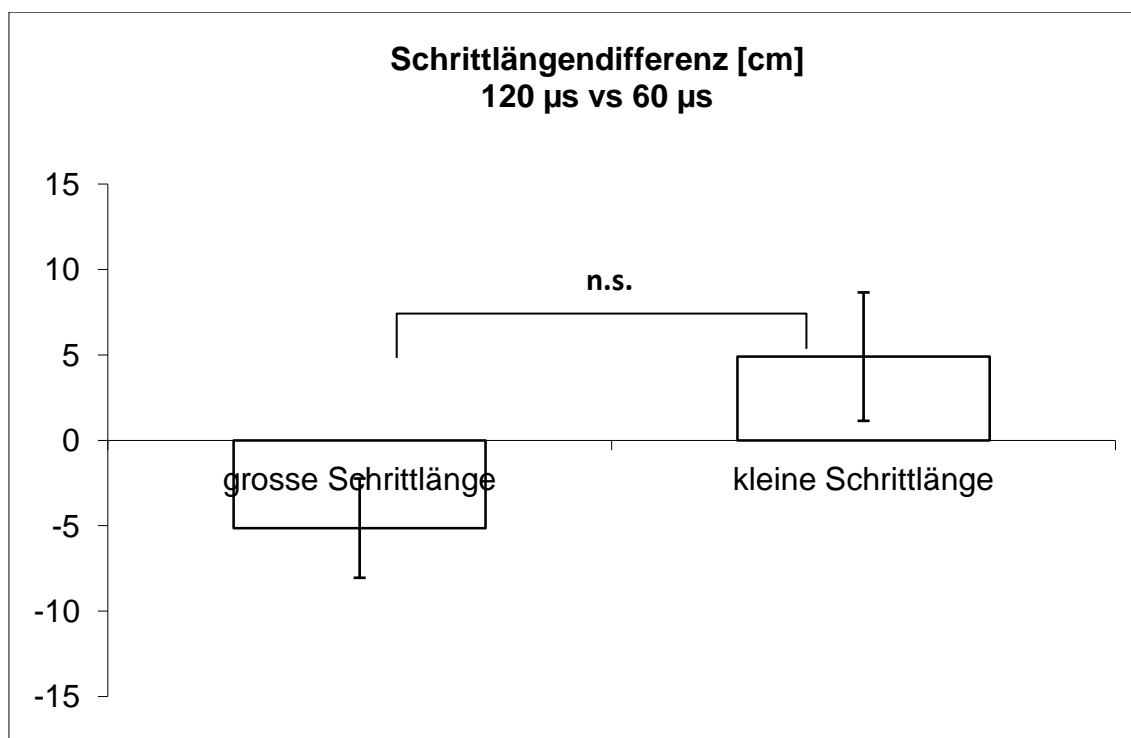


Abbildung 49: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 60 μ s relativ zu 120 μ s in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

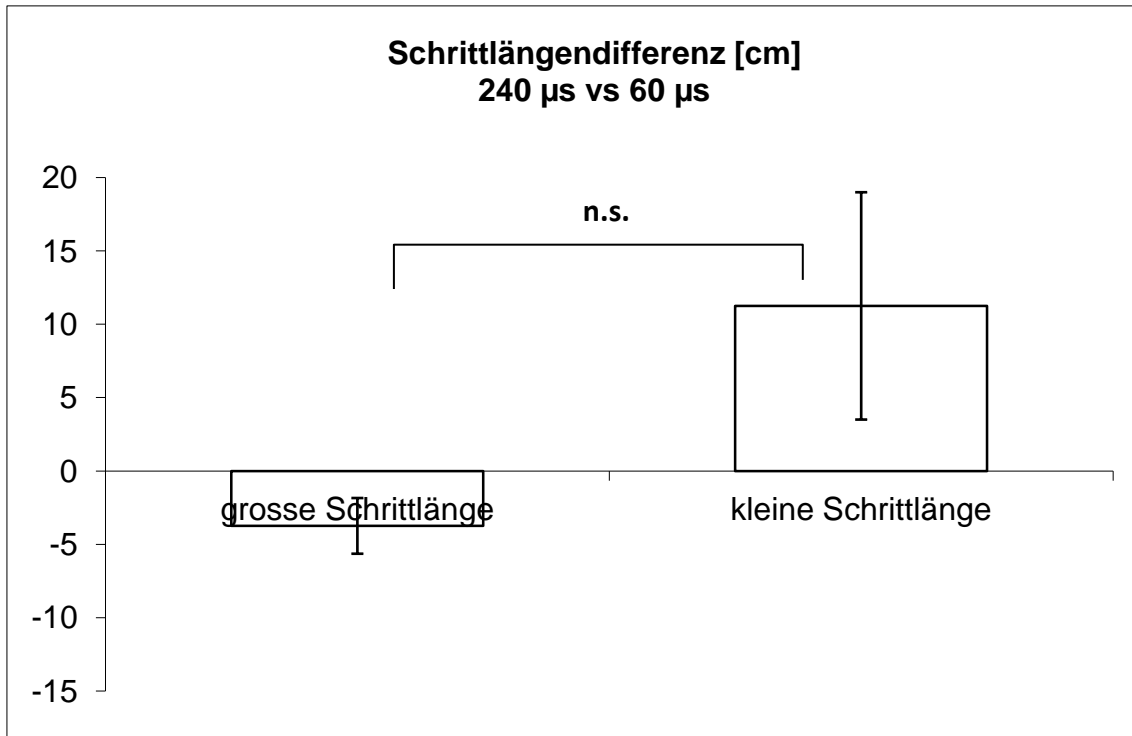


Abbildung 50: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 60 µs relativ zu 240 µs in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der Schrittgeschwindigkeitsdifferenz bei 120 µs, 240 µs und 450 µs im Vergleich zu 60 µs in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Die Gruppe der leicht betroffenen Patienten zeigte eine negative Schrittgeschwindigkeitsdifferenz von $-0,04 \pm 0,03$ und somit eine klinische Verschlechterung bei 240 µs. Die Gruppe der schwer betroffenen Patienten zeigte eine positive Schrittgeschwindigkeitsdifferenz von $0,09 \pm 0,02$ und somit eine klinische Verbesserung bei 240 µs. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich signifikant ($p < 0,05$) untereinander im Hinblick auf die Schrittgeschwindigkeitsdifferenz zwischen 240 µs und 60 µs (Abbildung 51).

Bei den Impulsbreiten 120 µs und 450 µs konnte hinsichtlich der Schrittgeschwindigkeitsdifferenz kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden. Die Schrittgeschwindigkeitsdifferenzen zeigten eine ähnliche Änderungsrichtung wie bei 120 µs.

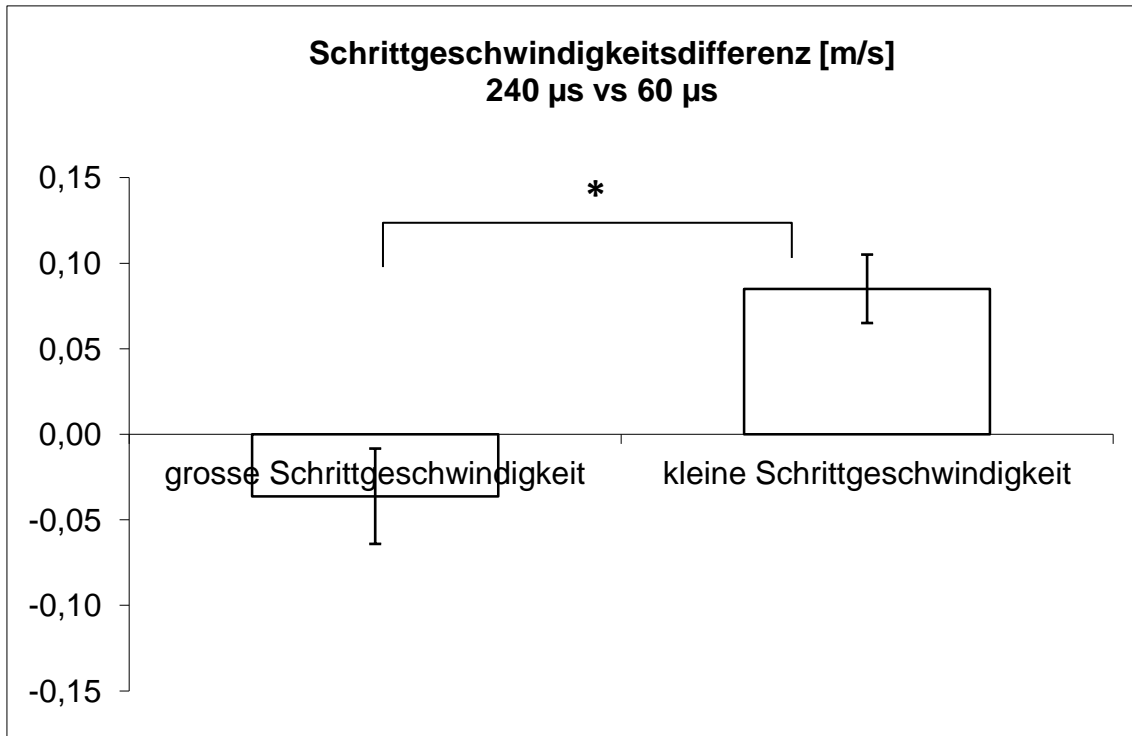


Abbildung 51: Vergleich der Schrittgeschwindigkeitsdifferenz von 60 µs relativ zu 240 µs in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der relativen Schritthöhendifferenz bei 120 µs, 240 µs und 450 µs im Vergleich zu 60 µs in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Die Gruppe der leicht betroffenen Patienten zeigte eine negative relative Schritthöhendifferenz von $-10 \pm 8\%$ und somit eine klinische Verschlechterung bei 120 µs. Die Gruppe der schwer betroffenen Patienten zeigte eine positive Schritthöhendifferenz von $9 \pm 16\%$ und somit eine klinische Verbesserung bei 120 µs (Abbildung 52). Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

Bei 240 µs und 450 µs zeigten beide Gruppen eine negative relative Schritthöhendifferenz, ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

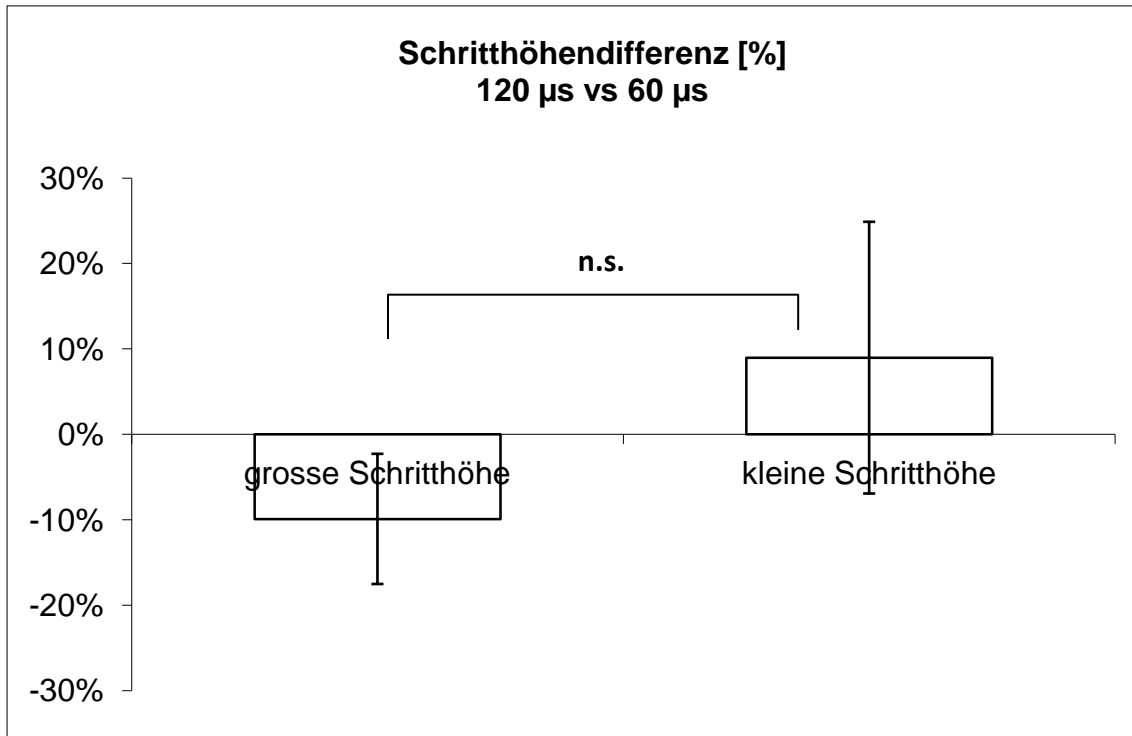


Abbildung 52: Vergleich der Schritthöhendifferenz von 120 µs relativ zu 60 µs in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der relativen Schrittlängendifferenz bei 120 µs, 240 µs und 450 µs im Vergleich zu 60 µs in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Die Gruppe der leicht betroffenen Patienten zeigte eine negative relative Schrittlängendifferenz von $-8 \pm 5\%$ und somit eine klinische Verschlechterung bei 120 µs. Die Gruppe der schwer betroffenen Patienten zeigte eine positive relative Schrittlängendifferenz von $11 \pm 8\%$ und somit eine klinische Verbesserung bei 120 µs. Der Vergleich der beiden Patientengruppen verfehlte die Signifikanzgrenze nur knapp ($p=0,0504$) (Abbildung 53).

Die Gruppe der leicht betroffenen Patienten zeigte eine negative relative Schrittlängendifferenz von $-6 \pm 3\%$ und somit eine klinische Verschlechterung bei 240 µs. Die Gruppe der schwer betroffenen Patienten zeigte eine positive relative Schrittlängendifferenz von $25 \pm 16\%$ und somit eine klinische Verbesserung bei 240 µs. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich signifikant ($p<0,05$) untereinander im Hinblick auf die Schrittlängendifferenz zwischen 60 µs und 240 µs (Abbildung 54).

Bei der Impulsbreite von 450 μs konnte hinsichtlich der Schrittlängendifferenz kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden. Die Schrittlängendifferenzen zeigten eine ähnliche Änderungsrichtung wie bei 120 μs und 240 μs .

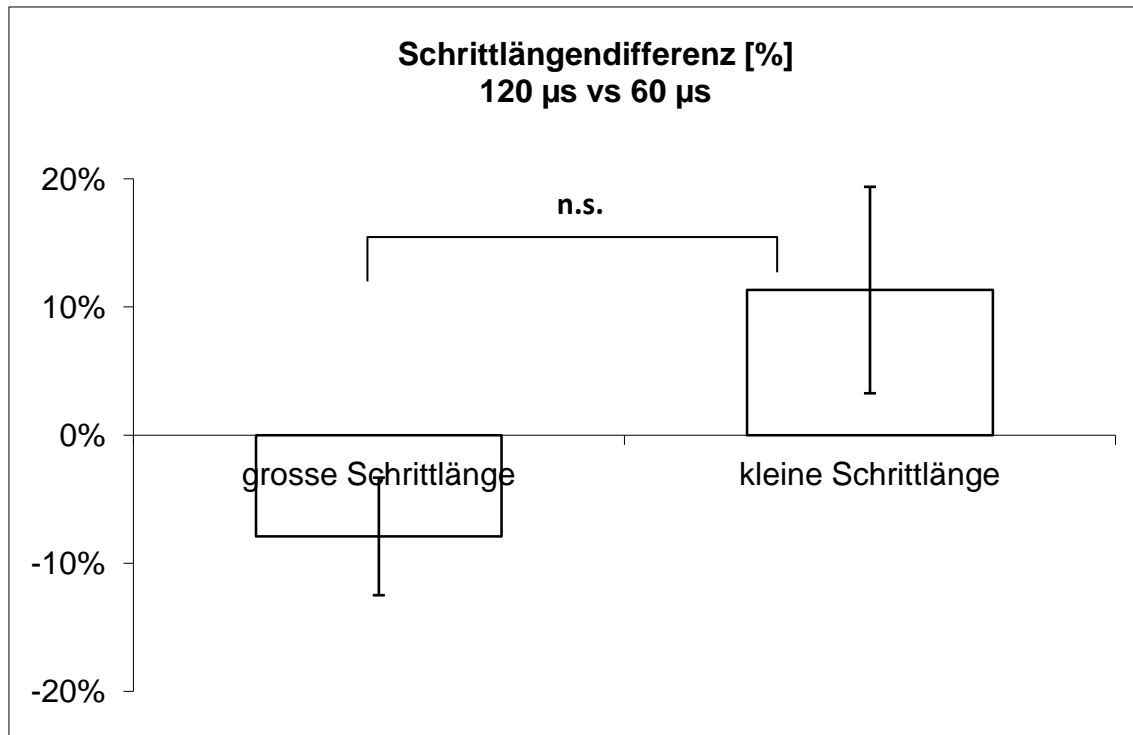


Abbildung 53: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 120 μs relativ zu 60 μs in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

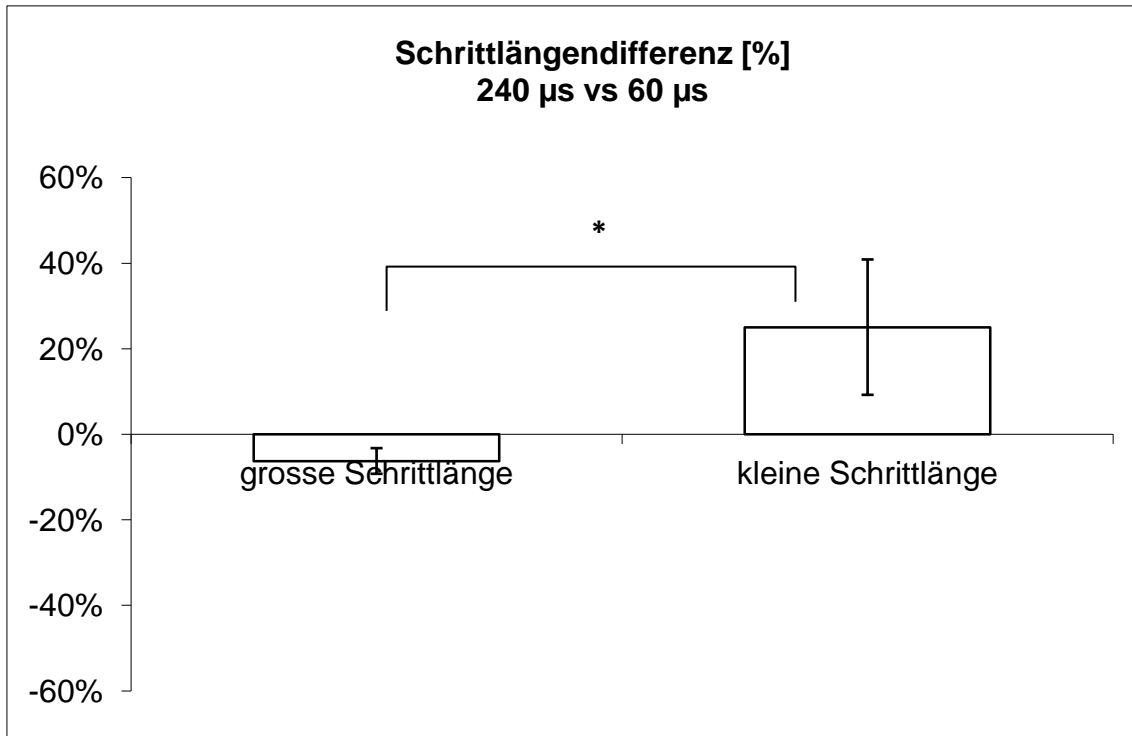


Abbildung 54: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 240 µs relativ zu 60 µs in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

Variation der relativen Schrittgeschwindigkeitsdifferenz bei 120 µs, 240 µs und 450 µs im Vergleich zu 60 µs in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung

Die Gruppe der leicht betroffenen Patienten zeigte eine negative Schrittgeschwindigkeitsdifferenz von $-6 \pm 5\%$ und somit eine klinische Verschlechterung bei 240 µs. Die Gruppe der schwer betroffenen Patienten zeigte eine positive Schrittgeschwindigkeitsdifferenz von $21 \pm 2\%$ und somit eine klinische Verbesserung bei 240 µs. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich signifikant ($p < 0,05$) untereinander im Hinblick auf die Schrittgeschwindigkeitsdifferenz zwischen 240 µs und 60 µs (Abbildung 55).

Bei den Impulsbreiten 120 µs und 450 µs konnten hinsichtlich der Schrittgeschwindigkeitsdifferenz kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden. Die Schrittgeschwindigkeitsdifferenzen zeigten eine ähnliche Änderungsrichtung wie bei 240 µs.

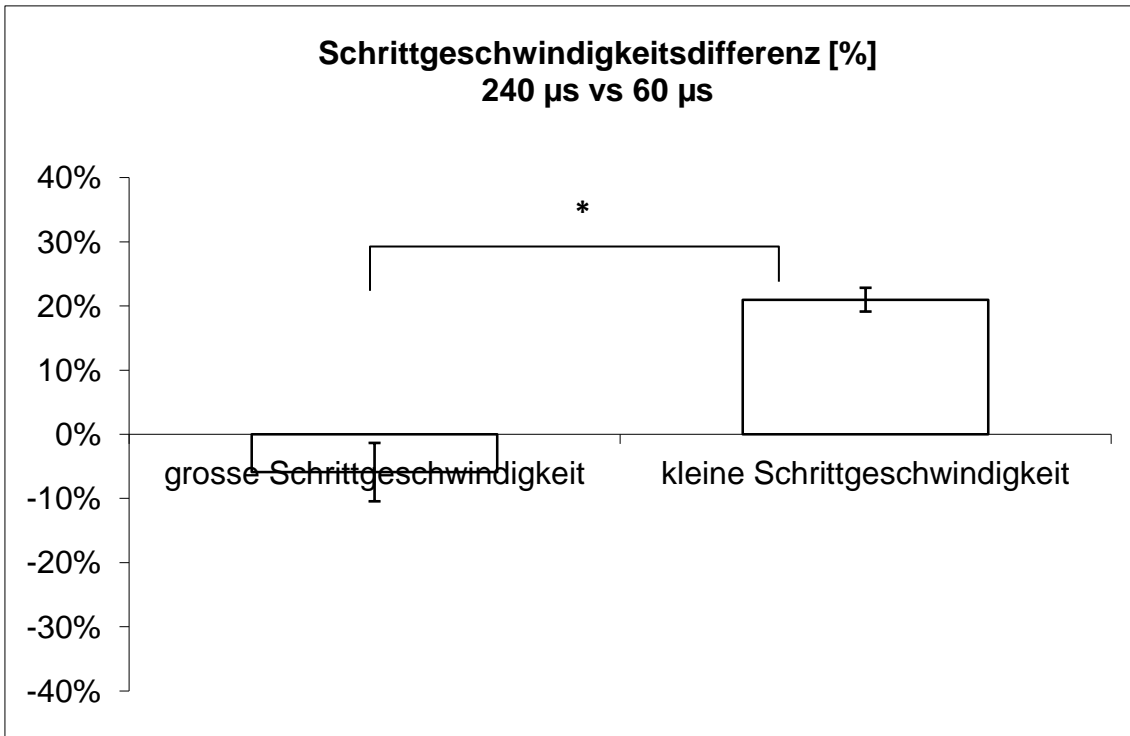


Abbildung 55: Vergleich der Schrittgeschwindigkeitsdifferenz von 240 µs relativ zu 60 µs in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich akute Wirkungen der Stimulation auf die Gangparameter untersucht. Das Studiendesign wurde absichtlich so gewählt, dass sämtliche Untersuchungen in einer einzigen Sitzung durchgeführt wurden. Der Einfluss von Ermüdungserscheinungen auf die Ergebnisse wurde durch Randomisierung der Stimulationsparameter reduziert. Obwohl das Studiendesign intrinsische Limitierungen mit sich bringt, wurde es als angemessen betrachtet, um mit einem relativ überschaubaren Aufwand eine Vielzahl von Patienten zu untersuchen und brauchbare Ergebnisse zu liefern, die in späteren Studien zu validieren seien.

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind:

- Betrachtet man alle untersuchten Patienten zusammen, hat die Stimulationsfrequenz keinen signifikanten Einfluss auf die Gangparameter Schrittlänge, Schritthöhe und Schrittgeschwindigkeit.
- Die Stimulation mit 65 Hz führte zu einer signifikanten klinischen Verbesserung mit Zunahme der Schrittgeschwindigkeit im Vergleich zur Stimulation mit 130 Hz in der Untergruppe der Patienten mit schwerer Gangstörung.
- Die Untergruppe der Patienten mit schwerer Gangstörung zeigte eine klinische Verbesserung im Sinne einer positiven Schrittlängendifferenz unter Stimulation mit 65 Hz im Vergleich zur 130 Hz Stimulation. Die Untergruppe der Patienten mit leichter Gangstörung zeigte hingegen eine klinische Verschlechterung im Sinne einer negativen Schrittlängendifferenz unter Stimulation mit 65 Hz im Vergleich zur 130 Hz Stimulation. Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich signifikant untereinander im Hinblick auf die Änderung der Schrittlängendifferenz unter 65 Hz Stimulation im Vergleich zur 130 Hz Stimulation.

- Die Untergruppe der Patienten mit schwerer Gangstörung zeigte eine klinische Verbesserung im Sinne einer positiven Schritthöhendifferenz unter Stimulation mit 65 Hz im Vergleich zur 130 Hz Stimulation. Die Untergruppe der Patienten mit leichter Gangstörung zeigte hingegen eine klinische Verschlechterung im Sinne einer negativen Schritthöhendifferenz unter Stimulation mit 65 Hz im Vergleich zur 130 Hz Stimulation. Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich signifikant untereinander im Hinblick auf die Änderung der Schritthöhendifferenz unter 65 Hz Stimulation im Vergleich zur 130 Hz Stimulation.
- Die Impulsbreite hat keinen signifikanten Einfluss auf die Gangparameter Schrittlänge, Schritthöhe und Schrittgeschwindigkeit.
- Die Untergruppe der Patienten mit schwerer Gangstörung zeigte eine klinische Verbesserung im Sinne einer positiven Schrittgeschwindigkeitsdifferenz unter Stimulation mit 240 μ s im Vergleich zur 60 μ s Stimulation. Die Untergruppe der Patienten mit leichter Gangstörung zeigte hingegen eine klinische Verschlechterung im Sinne einer negativen Schrittgeschwindigkeitsdifferenz unter Stimulation mit 240 μ s im Vergleich zur 60 μ s Stimulation. Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich signifikant untereinander im Hinblick auf die Änderung der Schrittgeschwindigkeitsdifferenz unter 240 μ s Stimulation im Vergleich zur 60 μ s Stimulation.
- Die Untergruppe der Patienten mit schwerer Gangstörung zeigte eine klinische Verbesserung im Sinne einer positiven relativen Schrittlängendifferenz unter Stimulation mit 240 μ s im Vergleich zur 60 μ s Stimulation. Die Untergruppe der Patienten mit leichter Gangstörung zeigte hingegen eine klinische Verschlechterung im Sinne einer negativen relativen Schrittlängendifferenz unter Stimulation mit 240 μ s im Vergleich zur 60 μ s Stimulation. Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich signifikant untereinander im Hinblick auf die Änderung der relativen Schrittlängendifferenz unter 240 μ s Stimulation im Vergleich zur 60 μ s Stimulation.

4.1. Stimulation mit einer Frequenz von 65 Hz

Die 65 Hz Stimulation führt zu keiner signifikanten Änderung der Gangparameter Schrittlänge, Schritthöhe und Schrittgeschwindigkeit im Vergleich zur 130 Hz Stimulation. Die Analyse bezieht sich auf die Gesamtheit der untersuchten Patienten. Diese stellen eine relativ heterogene Gruppe im Hinblick auf die Schwere der Gangstörung dar. Da es sich hierbei um eine Abfolge von DBS-Patienten handelte, die im Rahmen der stationären Routineevaluation untersucht wurden, sind alle Verlaufsformen repräsentiert, mit unterschiedlicher Ausprägung der Gangstörung.

Eine Untergruppenanalyse zeigte jedoch eine unterschiedliche Wirkung der 65 Hz Stimulation je nach Schwere der Gangstörung. Patienten mit schwerer Gangstörung zeigten eine Verbesserung der Schritthöhe und Schrittlänge unter 65 Hz Stimulation im Vergleich zur 130 Hz Stimulation. Im Gegensatz dazu führte eine 65 Hz Stimulation bei Patienten mit leichter Gangstörung zu schlechteren Ergebnissen hinsichtlich Schritthöhe und Schrittlänge im Vergleich zur 130 Hz Stimulation.

Die unterschiedliche Wirkung der 65 Hz Stimulation im Vergleich zur 130 Hz Stimulation in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung ist am ehesten durch die Komplexität der beteiligten anatomisch-funktionellen Bahnsystemen und deren Modulation durch die Stimulation, sowie durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen der Hochfrequenzstimulation zu erklären. Die Basalganglien und insbesondere der STN können sowohl über Modulation aufsteigender thalamo-corticaler Projektionen als auch über Modulation absteigender Projektionen über lokomotorische Hirnstammzentren (PPN) die Aktivität spinaler Neurone beeinflussen und somit die Lokomotorik steuern. Im klassischen Basalganglienmodell sind der STN und seine nachgeschalteten Projektionskerne GPI und SNr hyperaktiv, letztere führen zu einer Inhibition thalamo-corticaler Bahnen und erklären somit eine Akinese, die anteilig auch zu einem beeinträchtigtem Gangbild führen kann. Eine 130 Hz Stimulation würde durch die Inhibition des hyperaktiven STN zu einer Normalisierung der Basalganglienaktivität und zu einer Verbesserung der Akinese führen. Die

Wirkung der 65 Hz Stimulation könnte über einen anderen Mechanismus die neuronale Aktivität beeinflussen. Das Oszillationsmodell der Parkinsonerkrankung besagt, dass eine Gamma-Aktivität (31-100 Hz) im Bereich des Nucleus subthalamicus die Motorik fördert, wohingegen sowohl Theta-Aktivität (4-10 Hz) als auch Beta-Aktivität (11-30 Hz) im Bereich des Nucleus subthalamicus die Motorik verschlechtert (Tsang EW, 2012). Daher ist es denkbar, dass eine durch 65 Hz Stimulation aufgezwungene Gamma-Aktivität der Basalganglien (Nucleus subthalamicus) die Motorik und somit auch das Gehen positiv beeinflussen könnte. Es ist durchaus vorstellbar, dass je nach Schwere/Stadium der Erkrankung, die Suszeptibilität der an der Gangmotorik beteiligten Bahnsysteme relativ untereinander im Hinblick auf Ihre Modulation durch 130 Hz bzw. 65 Hz ändert. Daraus ließe sich die Hypothese herleiten, dass in früheren Stadien der Erkrankung eine Gangstörung eher auf eine Stimulation mit 130 Hz ansprechen würde, in späteren Stadien eine Stimulation mit 65 Hz die bessere Wirkung zeigen würde.

Im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, zeigten andere Gruppen, dass eine Stimulation des STN mit einer Frequenz von 60 Hz zu besseren Ergebnisse im Hinblick auf die Gangstörung als die 130 Hz Stimulation führen kann. So konnte nachgewiesen werden, dass die Anzahl der Freezing Episoden in einer Gruppe von Parkinson Patienten mit schwerer Gangstörung unter einer STN-Stimulation mit 60 Hz deutlich niedriger ist als unter einer STN-Stimulation mit 130 Hz (Moreau C, 2008). Dieses Ergebnis konnte im Wesentlichen durch eine weitere Studie bestätigt und erweitert werden, bei der die 60 Hz Stimulation zu einer über 6 Wochen persistierenden signifikanten Verbesserung des Freezing und der axialen Parkinson-Symptome im Vergleich zur 130 Hz Stimulation führten (Xie T, 2015). Des Weiteren konnte in einer retrospektiven Studie an Patienten mit zunehmender Verschlechterung der Gangstörung nach erfolgter Tiefen Hirnstimulation des STN gezeigt werden, dass diese von einer Änderung der Stimulationsfrequenz von 130 Hz nach 60 Hz profitierten (Ramdhani RA, 2015). Andere Studien hingegen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der 60 Hz und der 130 Hz Stimulation des

STN im Hinblick auf die Verbesserung der Gangstörung (Vallabhajosula S, 2015) bzw. der Motorik (Tsang EW, 2012).

4.2. Stimulation mit einer Frequenz von 30 Hz

Die Stimulation mit 30 Hz führt zu einer diskreten, nicht signifikanten Verschlechterung der Gangparameter Schrittlänge, Schritthöhe und Schrittgeschwindigkeit im Vergleich zur 130 Hz Stimulation. In der Untergruppen Analyse konnte die Tendenz zur Verschlechterung in der Gruppe der Patienten mit leichter Gangstörung unter der Stimulation mit 30 Hz festgestellt werden, ohne jedoch Signifikanzniveau zu erreichen. Die Gruppe der Patienten mit schwerer Gangstörung zeigte unveränderte Mittelwerte der Gangparameter unter 30 Hz Stimulation im Vergleich zur 130 Hz Stimulation.

Die tendenzielle Verschlechterung unter 30 Hz Stimulation kann möglicherweise durch eine aufgezwungene Beta-Aktivität (High-Beta) im Bereich der Basalganglien (Nucleus subthalamicus), die gemäß dem Oszillationsmodell bei Parkinsonerkrankung eine Verschlechterung der Motorik nach sich zieht, erklärt werden (Tsang EW, 2012).

4.3. Stimulation mit einer Frequenz von 15 Hz

Die Stimulation mit 15 Hz führt zu keiner signifikanten Änderung der Gangparameter Schrittlänge, Schritthöhe und Schrittgeschwindigkeit im Vergleich zur 130 Hz Stimulation. Die Untergruppenanalyse zeigte ähnliche, jedoch geringer ausgeprägte Veränderungen unter 15 Hz Stimulation wie bei der 65 Hz Stimulation im Vergleich zur Stimulation mit der Referenz-Frequenz von 130 Hz. Patienten mit schwerer Gangstörung zeigen eine tendenzielle, jedoch nicht signifikante, Verbesserung der Schritthöhe, Schrittlänge und Schrittgeschwindigkeit unter 15 Hz Stimulation im Vergleich zur 130 Hz Stimulation. Im Gegensatz dazu führte eine 15 Hz Stimulation bei Patienten mit leichter Gangstörung zu tendenziell, jedoch nicht signifikanten, schlechteren Ergebnissen hinsichtlich Schritthöhe, Schrittlänge und Schrittgeschwindigkeit im

Vergleich zur 130 Hz Stimulation. Analysiert man jedoch die Schritthöhendifferenz und die Schrittlängendifferenz findet man signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der schwer betroffenen und der leicht betroffenen Patienten, mit Verbesserung bei den schwer betroffenen und Verschlechterung bei den leicht betroffenen Patienten.

Eine mögliche Erklärung dieser Ergebnisse lässt sich am ehesten durch die unterschiedliche Modulierung der Bahnsysteme je nach Schwere/Stadium der Erkrankung durch die 15 Hz Stimulation erklären. Bei leicht betroffenen Patienten induziert der aufgezwungene Beta-Rhythmus (Low-Beta) der aufsteigenden thalamo-corticalen Bahnen eine Beeinträchtigung der Motorik. Im fortgeschrittenen Zustand kommt am ehesten die Modulation der absteigenden Bahnen über den PPN mit positiver Wirkung auf die Lokomotorik zum Tragen. Frühere Studien konnten nachweisen, dass eine niederfrequente Stimulation des PPN mit 20 Hz zu einer Verbesserung der Gangstörung führen kann (Stefani A, 2007, Nosko D, 2015, Ferraye MU, 2010, Hamani C, 2011).

4.4. Stimulation mit erhöhter Impulsbreite

Die Untersuchungen zum Einfluss der Impulsbreite erfolgten in der gleichen Sitzung, nach Abschluss der Untersuchungen zum Einfluss der Stimulationsfrequenz. Ermüdungserscheinungen sind daher wahrscheinlich. Zudem wurden aufgrund der geringen Anzahl der Patienten lediglich die Daten von 13 Patienten ausgewertet, die allesamt mit einer Frequenz von 130 Hz stimuliert wurden. In der Gesamtheit konnte keine signifikante Veränderung der Gangparameter nach Variation der Impulsbreite ermittelt werden. Bei der Untergruppen Analyse führten erhöhte Impulsbreiten tendenziell zu einer Verbesserung der Gangparameter bei Patienten mit schwerer Gangstörung und zu einer Verschlechterung der Gangparameter bei Patienten mit leichter Gangstörung im Vergleich zur Stimulation mit der Referenz Impulsbreite von 60 μ s. Eine signifikante Änderung im Vergleich zur Stimulation mit 60 μ s konnte allerdings nur bei der Stimulation mit 240 μ s festgestellt werden. Die

Interpretation dieser Ergebnisse kann nur spekulativ ausfallen. Möglicherweise könnten unterschiedliche Chronaxien der stimulierten neuronalen Strukturen in der STN-Region die Ergebnisse erklären. Leider finden sich in der Literatur keine relevanten Daten hierzu. Möglicherweise könnte bei höherer Impulsbreite der hyperdirekte Weg der cortico-subthalamischen Projektion antidrom aktiviert werden. Andererseits könnten subthalamische Neurone/Axone die zum GPi und PPN projizieren unterschiedliche Chronaxie-Werte aufweisen.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Studie, dass unterschiedliche Stimulationsfrequenzen und Impulsbreiten, in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung unterschiedliche Wirkungen auf die Gangstörung entfalten.

So kann man ohne Unterteilung der Schwere der Gangstörung weder bei der Variation der Stimulationsfrequenz noch bei der Variation der Impulsbreite einen signifikanten Einfluss auf die Gangparameter ablesen.

Nach erfolgter Unterteilung kann man bei Patienten mit einer schweren Gangstörung bei der Variation der Stimulationsfrequenz eine Verbesserung der Schrittlänge und der Schritthöhe unter einer Stimulation mit 65 Hz statt mit 130 Hz beobachten, wohingegen bei Patienten mit einer leichten Gangstörung eine Verschlechterung der Schrittlänge und Schritthöhe unter einer Stimulation mit 65 Hz statt mit 130 Hz zu beobachten ist. Der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ist signifikant.

Bei demselben Patientenkollektiv kann man bei Unterteilung der Patienten nach leichter und schwerer Gangstörung bei Variation der Impulsbreite einen signifikanten Unterschied zwischen 240 μ s und 60 μ s sehen.

So kann man bei Patienten mit einer schweren Gangstörung unter 240 μ s sowohl eine Verbesserung der Schrittgeschwindigkeit als auch der Schrittlänge beobachten, wohingegen bei Patienten mit leichter Gangstörung unter 240 μ s eine Verschlechterung der Schrittgeschwindigkeit und der Schrittlänge im Vergleich zu 60 μ s zu beobachten ist.

So zeigt die Studie, dass Patienten mit leichter Gangstörung am besten von einer Stimulation mit der Referenz-Frequenz von 130 Hz profitieren. Bei Patienten mit schwerer Gangstörung ist hingegen eine Stimulation mit 65 Hz, in geringerem Maße einer Stimulation mit 15 Hz der klassischen Stimulation mit 130 Hz vorzuziehen. Eine Stimulation mit 240 μ s ist eine weitere klinische Option, die bei Patienten mit schwerer Gangstörung alternativ in Betracht gezogen werden sollte.

6. Abkürzungsverzeichnis

*	Signifikant $p < 0,05$
**	Signifikant $p < 0,01$
ANOVA	Varianzanalyse
DBS	Tiefe Hirnstimulation
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Geschw.	Geschwindigkeit
Glu	Glutamat
GPe	Globus pallidus pars externa
GPi	Globus pallidus pars interna
IPG	Internal pulse generator
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
JMP	Statistiksoftware (von SAS)
MLA	Mesencephalic locomotor area
MRT	Magnetresonanztomographie
n.s.	Nicht signifikant
PD	Parkinsondisease/ Parkinson
PPN	Nucleus pedunculopontinus
SH	Schritthöhe
SL	Schrittlänge
SN	Substantia nigra
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
STN	Nucleus subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation
Vim	Nucleus ventralis intermedius

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Typische Körperhaltung bei idiopathischem Parkinsonsyndrom (Poeck W, 2006).....	8
Abbildung 2: Basalganglienmodell im Normalzustand. (STN= nucleus subthalamicus, GPe= Globus pallidus pars externa, GPi= Globus pallidus pars interna SNc= substantia nigra pars compacta, SNr= substantia nigra pars reticulata, Glu= Glutamat, GABA= Gamma-Aminobuttersäure)	10
Abbildung 3: Basalganglienmodell im Parkinson-Zustand. Änderung der Aktivität infolge der neuronalen Degeneration der SNc. Die verdickten/verdünnten Pfeile symbolisieren die efferenten Projektionen der hyper-/hypoaktiven Kerngebiete. Graue Pfeile sind inhibitorisch und schwarze Pfeile exzitatorisch.	11
Abbildung 4: Basalganglienmodell im Parkinsonzustand mit tiefer Hirnstimulation des STN. Normalisierung der Hyperaktivität der Ausgangsstrukturen der Basalganglien.....	15
Abbildung 5: System zur Tiefen Hirnstimulation bestehend aus: Impulsgeber, Verbindungskabel, implantierten Elektroden. (medtronic)	19
Abbildung 6: Röntgenbild der implantierten Elektroden.....	20
Abbildung 7: Elektrode mit 4 Kontakten am distalen Ende (medtronic).....	20
Abbildung 8: Überblick Gait optimizer	28
Abbildung 9: Randomisierte Auswahl der Stimulationsfrequenz und anschließende Ermittlung der Stimulationsparameter.	29
Abbildung 10: Programmiergerät von Medtronic	30
Abbildung 11: Eingabe der ermittelten „besten“ Stimulationsfrequenz	31
Abbildung 12: Randomisierte Auswahl der Stimulationsamplitude und anschließende Ermittlung der Stimulationsparameter	32
Abbildung 13: Bewegungsablauf, LED Markern an Schulter (rot), Ellenbogen (blau), Hand (grün), Fuß (gelb) der Testperson	33
Abbildung 14: Vergleich der Schritthöhen bei unterschiedlichen Frequenzen..	38
Abbildung 15: Vergleich der Schrittlängen bei unterschiedlichen Frequenzen.	39
Abbildung 16: Vergleich der Schrittgeschwindigkeiten bei unterschiedlichen Frequenzen.	40
Abbildung 17: Vergleich der Schritthöhe bei 130 Hz und 65 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	42
Abbildung 18: Vergleich der Schritthöhe bei 130 Hz und 30 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	42
Abbildung 19: Vergleich der Schritthöhe bei 130 Hz und 15 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	43

Abbildung 20: Vergleich der Schrittlänge bei 130 Hz und 65 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	44
Abbildung 21: Vergleich der Schrittlänge bei 130 Hz und 30 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	44
Abbildung 22: Vergleich der Schrittlänge bei 130 Hz und 15 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	45
Abbildung 23: Vergleich der Schrittgeschwindigkeit bei 130 Hz und 65 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	46
Abbildung 24: Vergleich der Schrittgeschwindigkeit bei 130 Hz und 30 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	46
Abbildung 25: Vergleich der Schrittgeschwindigkeit bei 130 Hz und 15 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	47
Abbildung 26: Vergleich der Schritthöhendifferenz von 65 Hz relativ zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	48
Abbildung 27: Vergleich der Schritthöhendifferenz von 15 Hz relativ zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	48
Abbildung 28: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 65 Hz relativ zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	49
Abbildung 29: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 15 Hz relativ zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	50
Abbildung 30: Vergleich der Schrittgeschwindigkeitsdifferenz von 30 Hz relativ zu 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	51
Abbildung 31: Vergleich der Schritthöhendifferenz von 65 Hz relativ zu 130 Hz in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	52
Abbildung 32: Vergleich der Schritthöhendifferenz von 15 Hz relativ zu 130 Hz in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	52
Abbildung 33: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 65 Hz relativ zu 130 Hz in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	54
Abbildung 34: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 15 Hz relativ zu 130 Hz in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	54
Abbildung 35: Vergleich der Schrittgeschwindigkeitsdifferenz von 30 Hz relativ zu 130 Hz in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	55
Abbildung 36: Vergleich der Schritthöhen bei unterschiedlichen Impulsbreiten.....	57
Abbildung 37: Vergleich der Schrittlängen bei unterschiedlichen Impulsbreiten.....	58
Abbildung 38: Vergleich der Schrittgeschwindigkeiten bei unterschiedlichen Impulsbreiten.....	58
Abbildung 39: Vergleich der Schritthöhe bei 60 μ s und 120 μ s mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.....	60

Abbildung 40: Vergleich der Schritthöhe bei 60 μ s und 240 μ s mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	61
Abbildung 41: Vergleich der Schritthöhe bei 60 μ s und 450 μ s mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	61
Abbildung 42: Vergleich der Schrittlänge bei 60 μ s und 120 μ s mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	62
Abbildung 43: Vergleich der Schrittlänge bei 60 μ s und 240 μ s mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	63
Abbildung 44: Vergleich der Schrittlänge bei 60 μ s und 450 μ s mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	63
Abbildung 45: Vergleich der Schrittgeschwindigkeit bei 60 μ s und 120 μ s mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	64
Abbildung 46: Vergleich der Schrittgeschwindigkeit bei 60 μ s und 240 μ s mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	65
Abbildung 47: Vergleich der Schrittgeschwindigkeit bei 60 μ s und 450 μ s mit jeweils 130 Hz in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	65
Abbildung 48: Vergleich der Schritthöhendifferenz von 60 μ s relativ zu 120 μ s in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	66
Abbildung 49: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 60 μ s relativ zu 120 μ s in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	67
Abbildung 50: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 60 μ s relativ zu 240 μ s in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	68
Abbildung 51: Vergleich der Schrittgeschwindigkeitsdifferenz von 60 μ s relativ zu 240 μ s in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	69
Abbildung 52: Vergleich der Schritthöhendifferenz von 120 μ s relativ zu 60 μ s in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	70
Abbildung 53: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 120 μ s relativ zu 60 μ s in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	71
Abbildung 54: Vergleich der Schrittlängendifferenz von 240 μ s relativ zu 60 μ s in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	72
Abbildung 55: Vergleich der Schrittgeschwindigkeitsdifferenz von 240 μ s relativ zu 60 μ s in % in Abhängigkeit von der Schwere der Gangstörung.	73

8. Literaturverzeichnis

APD Study, group. 2001. Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus or globus pallidus pars interna in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001, S. 345:956-963.

Ashby, P, et al. 1999. Neurophysiological effects of stimulation through electrodes in the human subthalamic nucleus. *Brain.* 1999, S. 122: 1919- 1931.

Berney A, Vingerhoets F, Perrin A, et al. 2002. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology.* 2002, 59, S. 1427-1429.

Blomstedt P, Hariz MI. 2006. Are complications less common in deep brain stimulation than in ablative procedures for movement disorders? *Stereotact Funct Neurosurg.* 2006, 84, S. 72-81.

Bonifati V, Fabrizio E, Vanacore N, et al. 1995. Familial Parkinson's disease: a clinical genetic analysis. *Can J Neurol Sci.* 1995, 22, S. 272-279.

Bower J, Maraganore D, McDonnell S, et al. 1999. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976–1990. *Neurology.* 1999, 52, S. 1214-1220.

Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, et al. 2002. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol.* 2002, 249, S. 1-5.

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003, 24, S. 197-211.

Brandt B, Dichgans J, Diener HC. 2003. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen, 4. Auflage.* Stuttgart : W. Kohlhammer GmbH, 2003. S. 924-925 + 983-989.

Breit S, Schulz JB, Benabid AL. 2004. Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res.* 2004, 318, S. 275-288.

Brudzynski SM, Houghton PE, Brownlee RD, et al. 1986. Involvement of neuronal cell bodies of the mesencephalic locomotor region in the initiation of locomotor activity of freely behaving rats. *Brain Res Bull.* 1986, 16, S. 377-381.

Capecchi M, Passamonti L, Annesi F, et al. 2004. Chronic bilateral subthalamic deep brain stimulation in a patient with homozygous deletion in the parkin gene. *Mov Disord.* 2004, 19, S. 1450-1452.

Charles PD, Van Blercom N, et al. 2002. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology.* 2002, S. 932-934.

Chastan N, Westby G, Yelnik J, et al. 2009. Effects of nigral stimulation on locomotion and postural stability in patients with Parkinson's disease. *Brain*. 2009, 132, S. 172-184.

Delank HW, Gehlen W. 2006. *Neurologie, 10. Auflage.*, Stuttgart, New York : Georg Thieme Verlag, 2006. S. 222-231.

Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. 2006. A randomized Trial of Deep Brain Stimulation for Parkinson`s Disease. *N Engl J Med*. 2006, 355, S. 896-908.

Ferraye MU, Debû B, Fraix V, et al. 2010. Effects of pedunculo-pontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson`s disease. *Brain*. 2010, 133, S. 205-2104.

Gasser T. 2003. Overview of the genetics of parkinsonism. *Adv Neurol*. 2003, 91, S. 143-152.

Haberler C, Alesch F, Mazal PR, et al. 2000. No tissue damage by chronic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2000, 48, S. 372-376.

Hallet M, Litvan I. 1999. Task force on surgery for Parkinson's disease. Evaluation of surgery for Parkinson's disease: a report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1999, 53, S. 1910-1921.

Hamani C, Moro E, Lozano AM. 2011. The pedunculo-pontine nucleus as a target for deep brain stimulation. *J Neural Transm*. 2011, 118, S. 1461-1468.

Hendersen J, Rodriguez M, O'Sullivan D, et al. 2004. Partial lesion of thalamic ventral intermediate nucleus after chronic high-frequency stimulation. *Mov Disord*. 2004, 19, S. 709-711.

Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, et al. 2002. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002, 72, S. 701-707.

Iansek R, Rosenfeld JV, Huxham FE. 2002. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Med JAust*. 2002, 177, S. 142-146.

Jarraya B, Bonnet AM, Duyckaerts C, et al. 2003. Parkinson's disease, subthalamic stimulation, and selection of candidates: a pathological study. *Mov Disord*. 2003, 18, S. 1517-1520.

Jellinger K. 1988. The pedunculo-pontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988, 51, S. 540-543.

Jenkinson N, Nandi D, Miall RC et al. 2004. Pedunculopontine nucleus stimulation improves akinesia in a Parkinsonian monkey. *Neuroreport*. 2004, 15, S. 2621-2624.

Kern DS, Kumar R. 2007. Deep brain stimulation. *The Neurologist*. 2007, 13, S. 237-252.

Klingelhöfer J, Berthele A. 2009. *Klinikleitfaden Neurologie, 4. Auflage*. München : Elsevier Urban & Fischer, 2009. S. 650-668.

Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes, et al. 2003. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003, 349, S. 1925-1934.

Krack P, Limousin P, Benabid AL, et al. 1997. Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet*. 1997, 350, S. 1676.

Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. 1998. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1998, 43, S. 180-192.

—. **1997.** Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. *Lancet*. 1997, 350, S. 1675.

—. **1998.** Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain*. 1998, 121, S. 451-457.

Kumar R, Dagher A, Hutchison WD et al. 1999. Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia:clinical and PET investigation. *Neurology*. 1999, 53, S. 871-874.

Kumar R, Lozano AM, Sime E, et al. 1999. Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology*. 1999, 53, S. 561-566.

Kumar, R. 2002. Methods for programming and patient management with deep brain stimulation of the globus pallidus for the treatment of advanced Parkinson's disease and dystonia. *Mov Disord*. 2002, 17 (suppl 3), S. 198-207.

Lafreniere-Roula M, Kim E, Hutchison W, et al. 2010. High-frequency microstimulation in human globus pallidus and substantia nigra. *Exp Brain Res*. 2010, 205, S. 251-261.

Lang AE, Houeto JL, Krack P, et al. 2006. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord*. 2006, 21 (suppl14), S. 171-196.

Liang GS, Chou KL, Baltuch GH, et al. 2006. Long-term outcomes of bilateral subthalamic nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006, 84, S. 221-227.

Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. 1995. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*. 1995, 345, S. 91-95.

Mazzone P, Lozano A, Stazio P, et al. 2005. Implantation of human pedunculo-pontine nucleus: a safe and clinically relevant target in PD. *Neuroreport*. 2005, 16, S. 1877-1881.

Merello M, Starkstein S, Nouzeilles MI, et al. 2001. Bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson's disease induced corticobulbar syndrome and psychic akinesia avoidable by globus pallidus lesion combined with contralateral stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001, 71, S. 611-614.

Moreau C, Defebvre L, Desteé A, et al. 2008. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2008, S. 71:76-77.

Moro E, Esselink A., Xie J, et al. 2002. The impact of PD of electrical parameters settings in STN stimulation. *Neurology*. 2002, 59, S. 706-713.

Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. 2010. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2010, 25, S. 578-586.

Mumenthaler M, Mattle H. 2006. *Kurzlehrbuch Neurologie, 1. Auflage*. Stuttgart, New York : Georg Thieme Verlag, 2006. S. 174-178.

Nosko D, Ferraye MU, Fraix V et al. 2015. Low-frequency versus high-frequency stimulation of the pedunculo-pontine nucleus area in Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Neurology Neurosurgery & Psychiatry*. 2015, 86, S. 674-679.

Oertel H, Kupsch A. 1993. Pathogenesis and animal studies of Parkinson's disease. *Neurol*. 1993, 6, S. 323-332.

Ondo WG, Silay Y, Almaguer M, et al. 2006. Subthalamic deep brain stimulation in patients with a previous pallidotomy. *Mov Disord*. 2006, 21, S. 1252-1254.

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

Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. 2006. Practise parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006, 66, S. 983-995.

Pare D, Curro'Dossi R, Steriade M. 1990. Neuronal Basis of the Parkinsonian resting tremor: a hypothesis and its implications for treatment. *Neuroscience*. 1990, 35, S. 217-226.

Plaha P, Gill SS. 2005. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculo-pontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2005, S. 16:1883-1887.

Poeck W, Hacke W. 2006. *Neurologie, 12. Auflage.* Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2006. S. 511-522.

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 259. Auflage. Berlin, New York : De Gruyter Walter. S. 1260-1261.

Ramdhani RA, Patel A, Swope D et al. 2015. Early use of 60 Hz Frequency Subthalamic Stimulation in Parkinson`s Disease: A Case Series and Review. *Neuromodulation*. 2015.

Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. 2005. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005, 128, S. 2240-2249.

Schulz J, Dichgans J. 1999. Molecular pathogenesis of movement disorders: are protein aggregates a common link in neuronal degeneration? *Neurol*. 1999, 12, S. 433-439.

Schulz J, Gerhardt E. 2001. Apoptosis: its relevance to Parkinson's disease. *C Neuroscience*. 2001, 1, S. 427-433.

Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, et al. 2005. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005, 76, S. 1640-1644.

Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. 2000. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*. 2000, 342, S. 461-468.

Scott R, Gregory R, Hines N, et al. 1998. Neuropsychological, neurological and functional outcome following pallidotomy for Parkinson's disease. A consecutive series of eight simultaneous bilateral and twelve unilateral procedures. *Brain*. 1998, 121, S. 659-675.

Stefani A, Lozano A, Peppe A, et al. 2007. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculo-pontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*. 2007, 130, S. 1596-1607.

Stolze H, Klebe S, Poepping M, et al. 2001. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on Parkinsonian gait. *Neurology*. 2001, 57, S. 144-146.

Temperli P, Ghika J, Villemure JG, et al. 2003. How do Parkinsonian signs return after discontinuation of STN DBS? *Neurology*. 2003, 60, S. 78-81.

Thevathasan W, Coyne TJ, Hyam JA, et al. 2011. Pedunculo-pontine nucleus stimulation improves gait freezing in Parkinson disease. *Neurosurgery*. 2011, 69, S. 1248-1253.

Timmermann L, Wotjecki L, Gross J, et al. 2004. Ten-Hertz Stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004, 19, S. 1328-1333.

Tsang EW, Hamani C, Moro E et al. 2012. Subthalamic deep brain stimulation at individualized frequencies for Parkinson disease. *Neurology.* 2012, 78, S. 1930-1938.

Uc EY, Follett KA. 2007. Deep brain stimulation in movement disorders. *Semin Neurol.* 2007, S. 27:170-182.

Vallabhajosula S, Haq IU, Hwynn N et al. 2015. Low-frequency versus high frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation on postural control an gait in Parkinson`s disease: a quantitative study. *Brain Stimulation.* 2015, 8, S. 64-75.

Volkman J, Allert N, Voges J, et al. 2001. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology.* 2001, 56, S. 548-551.

Weiss D, Wächter T, Meisner C, et al. 2011. Combined STN/SNr-DBS for the treatment of refractory gait disturbances in Parkinson's disease: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2011, 12, S. 222.

Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. 2002. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain.* 2002, 125, S. 575-583.

Xie T, Vigil J, MacCracken E et al. 2015. Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD. *Neurology.* 2015, 84, S. 415-420.

Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, et al. 1999. Subthalamic nucleus stimulation for gait disturbance in Parkinson's disease. *Neurosurgery.* 1999, 45, S. 41-49.

9. Programmverzeichnis

Gait optimizer von PD Dr. med. Sorin Breit

Ganganalysierungsprogramm von Florentin Vintila

Medtronic programmer

Microsoft Excel 2010

Statistiksoftware JMP der SAS Institute

10. Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, Nadine Bangert, die vorliegende Dissertation eigenständig erstellt zu haben.

Die Arbeit wurde in dem Zentrum für Neurologie Tübingen in der neurologischen Klinik und dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung unter der Betreuung von PD Dr. med Sorin Breit durchgeführt.

Über den aktuellen Sachstand und Patienten, die für die Datenerhebung in Frage kamen, wurde ich von Herrn PD Dr. med Sorin Breit informiert. Die für die Dissertation benötigten Einstellungen der Stimulationsfrequenzen und Impulsbreiten wurden von mir eigenständig an den Stimulatoren der jeweiligen Patienten eingestellt. Zur Sicherstellung der Randomisierung sowie der richtigen Reizstärke erfolgte die Einstellung nach einem eigens hierfür erstellten Programm (Gait optimizer) von PD Dr. med Sorin Breit.

Nach erfolgter Einstellung der Stimulationsparameter mussten die Probanden eine eigens von mir abgesteckte Strecke mit von mir an verschiedenen Punkten angebrachten LED's gehen und wurden dabei von Florentin Vintila gefilmt. Die Auswertung der Filme erfolgte durch Florentin Vintila, welcher mir am Ende der Untersuchung die entsprechenden Zahlen über die Schrittlänge, Schritthöhe, Schrittgeschwindigkeit und Armschwung, ermittelt durch ein von der Abteilung für kognitive Neurologie des Hertie Institutes für klinische Hirnforschung, erstelltes Ganganalysierungsprogramm, mitteilte.

Diese Daten wurden von mir eigenhändig in eine Exel-Datei eingegeben. Die Auswertung und statistische Analyse mittels JMP und Exel erfolgte ebenso wie die Interpretation der erhobenen Daten nach Rücksprache mit PD Dr. med Sorin Breit eigenständig. Während der gesamten Zeit war mein Betreuer PD Dr. med Sorin Breit über den Fortschritt informiert und stand beratend zur Seite.

Das Manuskript der vorliegenden Dissertation wurde von mir eigenständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen wurden verwendet.

Sigmaringen, den 10.10.2015

Nadine Bangert

11. Danksagung

An dieser Stelle danke ich allen, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Herrn Privatdozent Dr. med. Sorin Breit danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Möglichkeit auf dem Gebiet des idiopathischen Parkinsonsyndroms mitzuarbeiten. Mein besonderer Dank gilt der fortwährenden Betreuung während der Testung mit den Patienten und der schriftlichen Ausarbeitung. Ich danke für die Erklärungen, wodurch mir die Arbeit erleichtert und der theoretische Ansatz verständlich wurde.

Danken möchte ich auch Herrn Florentin Vintila für die tatkräftige Unterstützung bei der Testung der Patienten und dafür dass er zu fast jeder Tageszeit bereit war eine Testung durchzuführen.

Meinen Freunden, die mich durch zahlreiche Tipps und Verbesserungsvorschläge unterstützt haben, gilt in besonderer Weise mein Dank.

Meine Eltern, die mich durch mein Studium und die Dissertation begleitet haben und mich in jeder erdenklichen Art und Weise unterstützt haben.

Zu guter Letzt danke ich Herrn Johannes Bader, der mich während meinem Studium und auch während der Dissertation immer wieder motiviert und unterstützt hat.