

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ableitungen lokaler Feldpotentiale mittels eines implantierten Hirnschrittmachers -  
eine Pilotstudie zur Eignung von  $\beta$ -Aktivität als neurophysiologischer Marker  
für die Closed-Loop Tiefe Hirnstimulation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Franziska Staub-Bartelt

aus Berlin

Datum der Promotion: 16.06.2018



# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>III</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>V</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS, M. Parkinson).....	1
1.2. Motorische Symptomatik.....	1
1.3. Nicht-motorische Symptomatik.....	2
1.4. Neurobiologie des M.Parkinson.....	3
1.5. Diagnostik.....	3
1.6. Überblick medikamentöse Therapie.....	4
1.7. Überblick Tiefe Hirnstimulation (THS).....	4
1.7.1. Lokale Feldpotentiale.....	6
1.8. Das Konzept der adaptiven Stimulation.....	7
<b>2. Zielsetzung der Arbeit</b> .....	<b>9</b>
<b>3. Methoden</b> .....	<b>10</b>
3.1. Studiendesign.....	10
3.2. Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien.....	10
3.3. Auswahl der Patienten.....	11
3.4. Elektrodenimplantation.....	11
3.5. Definition der verschiedenen Untersuchungsbedingungen.....	13
3.6. Objektivierung der motorischen Symptomatik.....	13
3.7. Ableitung neuronaler Aktivität aus dem STN mittels implantierten Stimulators.....	14
3.7.1. Ruheableitung.....	14
3.7.2. Erfassung von Bewegungsdaten.....	15
3.8. Verarbeitung der LFP-Daten.....	15
3.9. Spezielle Methoden der jeweiligen Subanalysen.....	16
3.9.1. Subanalyse I: Baseline Kontaktpaar 0-2.....	16
3.9.1.1. Statistik Subanalyse I.....	17
3.9.2. Subanalyse II: Vergleich Baseline-, 3- und 8-Monats- Daten Kontaktpaar 1-2, 2-3.....	17
3.9.2.1. Statistik Subanalyse II.....	18

<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>19</b>
4.1. Allgemein .....	19
4.2. Subanalyse I .....	21
4.3. Subanalyse II .....	26
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>32</b>
5.1. Detektion von $\beta$ -Aktivität im STN mittels Activa PC+S .....	32
5.2. Langzeitergebnisse .....	34
5.3. Korrelation von $\beta$ -Aktivität und Symptomschwere .....	34
5.4. LFP-Detektion Stimulationen/-Medikationseffekt .....	35
5.5. Limitationen und Ausblick .....	37
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>41</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>48</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>49</b>
<b>Abkürzungen .....</b>	<b>50</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>i</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>iv</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>v</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>vii</b>

# **Zusammenfassung**

## **EINLEITUNG**

Der Morbus Parkinson ist eine neurodegenerative Erkrankung, die mit einer Degeneration der Substantia nigra pars compacta und einem konsekutiven Dopaminmangel einhergeht. Dieser Mangel führt zu einer Dysbalance in funktionellen Schleifen der Basalganglien und letztlich zu den Kardinalsymptomen der Parkinson'schen Krankheit Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität. Die medikamentöse Therapie mit Levodopa (L-Dopa) und eine kontinuierliche Tiefenhirnstimulation (THS) des Nucleus Subthalamicus (STN) sind seit Jahren erfolgreich angewendete Therapiestrategien. Mit dem Ziel einer weiteren Optimierung der THS v.a. bzgl. der motorischen Beeinträchtigung konnten jüngere Studien eine Überlegenheit von adaptiven Stimulationsprotokollen gegenüber der kontinuierlichen Stimulation zeigen. Die vorliegende Arbeit untersucht oszillatorische Aktivität im  $\beta$ -Frequenzband (13-35 Hz), aufgenommen mithilfe eines neuen Stimulators, unter der Hypothese, dass eine stabile Detektierbarkeit möglich und somit ein Nutzen als Biomarker für eine zukünftig adaptive Stimulation gegeben ist.

## **METHODIK**

Das Gesamtpatientenkollektiv bestand aus 15 Patienten, bei denen eine Indikation für die THS mit dem Zielgebiet STN bestand. Über die Elektroden wurden mittels eines implantierten Hirnschrittmachers vom Typ Activa PC+S (Medtronic) lokale Feldpotentiale (LFP) zu verschiedenen Zeitpunkten abgeleitet und ausgewertet. Eine erste Analyse (I) von 8 Patienten fokussierte auf postoperative Daten und hinsichtlich einer ON/OFF-Stimulation, eine zweite Analyse (II) von 12 Patienten widmete sich der Verlaufsbeobachtung von LFP-Daten unter ON/OFF-Medikation. Die Analyse der Ruhedaten mittels Fast Fourier Transformation basierten Methoden erfolgte hinsichtlich einer Beurteilung der grundsätzlichen Detektierbarkeit und Stabilität pathologischer Oszillationen im  $\beta$ -Frequenzband durch einen implantierten Schrittmacher.

## **ERGEBNISSE**

Individuelle Peaks im  $\beta$ -Frequenzband der Power-Spektren konnte in 12/15 Hemisphären (I) bzw. in allen abgeleiteten Hemisphären (II) OFF-Medikation gefunden werden. Die Auswertung der über die Gruppe gemittelten  $\beta$ -Power zeigte unmittelbar postoperativ eine signifikante Suppression unter Stimulation (I) und in der Verlaufsbeobachtung der 2. Kohorte für alle 3 untersuchten Zeitpunkte eine signifikante Suppression der  $\beta$ -Peak-Power unter Medikation mit L-Dopa (II). Ebenfalls konnte eine Korrelation zwischen  $\beta$ -Peak-Power und Symptomverbesserung zu allen Zeitpunkten der Langzeitbeobachtung (II) festgestellt werden.

## **SCHLUSSFOLGERUNG**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass eine pathologisch synchronisierte oszillatorische Aktivität im  $\beta$ -Frequenzband sowohl unmittelbar postoperativ als auch noch 8 Monate nach Implantation mithilfe eines Hirnschrittmacher einer neuen Generation über seine zusätzliche Funktion ableitbar ist. Auch die Detektion der Suppression unter Stimulation und Medikation sowie die Korrelation zwischen  $\beta$ -Aktivität und Symptomschwere bekräftigen die Hinweise darauf, dass  $\beta$ -Aktivität als Biomarker für zukünftige adaptive Stimulationsalgorithmen dienen kann.

# Abstract

## BACKGROUND

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder caused by the degeneration of the substantia nigra pars compacta in the midbrain, a connecting nuclear complex in the basal ganglia system using dopamine as neurotransmitter. The deficiency of dopamine causes an omission of disinhibition in the basal ganglia leading to the cardinal symptoms of PD: akinesia, rigidity, resting tremor and postural instability. Pharmacological treatment of motor symptoms by Levodopa (L-Dopa) and continuous stimulation of the subthalamic nucleus (STN) are well-established therapy strategies. However, findings of recent studies proved that adaptive stimulation algorithms are more effective in the improvement of motor impairment and side effects such as speech disturbance, while saving battery life, With the aim of establishing a stable biomarker for adaptive stimulation, we recorded local field potentials (LFP) days and months after implantation of the stimulator, using a new device with sensing functions.

## METHODS

A total of 15 patients undergoing subthalamic Deep Brain Stimulation (DBS) were enrolled. LFP rest recordings were conducted after electrode implantation (Baseline), at 3 and 8 months post-operatively using the implantable sensing enabled Activa PC+S pulse generator (Medtronic). We completed two subanalysis with different subcohorts: first analysis (I) focussed on LFP recordings from 8 patients at Baseline with ON and OFF DBS, secondly (II) analysis was performed on data from 12 patients conducted ON and OFF levodopa focussing on comparison of timepoints and correlation between  $\beta$ -Peak-Power and UPDRS-III hemibody scores. Rest recordings were analysed using fast fourier transform (FFT) based methods, to investigate the feasibility to use the new device for adaptive stimulation regarding identifiable oscillatory activity.

## **RESULTS**

Peaks in the  $\beta$ -frequency band (13 – 35 Hz) were found in 12/15 hemispheres (I), respectively all hemispheres (II) OFF-MED. Mean  $\beta$ -activity was significantly suppressed by DBS (I) and L-Dopa (II) at all recorded time points and individual  $\beta$ -power amplitude correlated with parkinsonian motor impairment across time points and dopaminergic state (II).

## **CONCLUSION**

Our results suggest that oscillatory synchronization in the  $\beta$ -frequency band remains recordable by a chronically implanted pulse generator over a period of 8 months. Moreover suppression by DBS at Baseline and suppression by medication and its correlation with parkinsonian symptom severity in the OFF medication state was successfully recorded at 3 different points, hence evidence was strengthened that  $\beta$ -activity might serve as biomarker for future adaptive stimulation.



# 1. Einleitung

## 1.1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS, M. Parkinson)

In seiner Abhandlung „An Essay on the Shaking Palsy“ beschrieb James Parkinson im Jahre 1817 erstmals motorische Symptome, die später ergänzt und unter dem Namen M. Parkinson zu einem Syndrom zusammengefasst und bekannt werden sollten. Mit einer Häufigkeit von 75% ist der Morbus Parkinson oder auch Idiopathisches Parkinson-Syndrom das häufigste unter den Parkinson-Syndromen. Der Morbus Parkinson ist eine weltweit häufig vorkommende neurologische Erkrankung. Stellt die Erkrankung schon heute in Europa mit einer mittleren Prävalenz von 108-257/1000.000 Einwohnern und einer Inzidenz von 11-19/100.000 Einwohnern eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen dar [1], so wird es nach Schätzungen durch demographische Entwicklungen bis zum Jahr 2030 weltweit zu einer Verdopplung der erkrankten Personen kommen [2].

Neuropathologisches Merkmal der neurodegenerative Erkrankung, ist eine fortschreitende Degeneration vor allem melaninpigmenthaltiger dopaminerges Neuronen in der Substantia nigra pars compacta [3] und ein daraus resultierendem Dopaminmangel. Des Weiteren finden sich  $\alpha$ -Synuclein haltige Lewy-Körperchen klassischerweise im Locus coeruleus, Nucleus basalis Meynert, Hypothalamus und der Amygdala [4]. Eine histopathologische Einteilung erfolgt in 6 Stadien, wobei hier erst ab späteren Stadien auch makroskopisch sichtbare Veränderungen in der Substantia nigra zu sehen sind [5]. Man geht davon aus, dass bei einem Verlust von etwa 60-70% der Neuronen der Substantia nigra eine klinische Manifestation der Erkrankung zu verzeichnen ist.

## 1.2. Motorische Symptomatik

Die motorischen Kardinalsymptome des M. Parkinson sind die Bradykinese, der Tremor, Rigor und nicht zuletzt auch die posturale Instabilität.

Im Allgemeinen beschreibt die Bradykinese eine Verlangsamung der Willkürmotorik. Patienten mit IPS weisen ein kleinschrittiges Gangbild auf, durch eine Hypomimie lässt sich bei genauer

Betrachtung die Erkrankung zudem auch im Gesicht feststellen, ebenso kann die Kommunikation durch eine hypophone Sprache erschwert sein. Obwohl eine Bradykinese als zentrales Symptom bei IPS gilt, kann diese auch bei dem normal alternden Menschen oder bei Patienten mit anderen neurologischen oder parkinsonoiden Erkrankungen auftreten. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Bradykinese nachzuweisen ist, variiert je nach Definition zwischen 77-98%.

Der IPS-typische Tremor ist ein distaler Ruhetremor mit einer Amplitude von 3-6 Hz, aber auch ein Halte- oder Aktionstremor anderer Amplituden kann gefunden werden. Der Anteil der Patienten, die einen Tremor aufweisen wird je nach Studie mit 79-100% angegeben. Ähnliche Angaben lassen sich für das Symptom „Rigor“ finden. Als Rigor wird eine über den gesamten Bewegungsumfang nachweisbare Tonuserhöhung bezeichnet, die allerdings nicht Parkinsonspezifisch auftritt. Die posturale Instabilität wird als Kardinalsymptom gesehen, tritt jedoch meist erst im Verlauf der Erkrankung auf und ist eine durch den Verlust der posturalen Reflexe bedingte Störung der aufrechten Körperhaltung [4, 6, 7].

Neben den motorischen Kardinalsymptomen können auch andere charakteristische Eigenschaften und Phänomene beobachtet werden. Eine unwillkürliche Gangbeschleunigung (Festination), das Phänomen des „Freezing“ sowie die Mikrographie sind regelmäßig in der klinischen Diagnostik bei Patienten mit IPS zu finden. Ein asymmetrischer Symptombeginn ist ebenso typisch für die Erkrankung, wie das Ansprechen der Mehrzahl der Patienten auf eine Medikation mit Levodopamin (L-Dopa) [4].

### **1.3. Nicht-motorische Symptomatik**

Häufig finden sich neben den motorischen Kardinalsymptomen auch nicht-motorische Störungen als Begleitmerkmale des IPS. Eine 2008 veröffentlichte Studie zeigte, dass 87% der Patienten ohne Demenz neuropsychiatrische Symptome wie Depression, Angst, Apathie und Reizbarkeit aufwiesen [8]. Für die Begleitsymptomatik einer Depression wurde in einer weiteren Studie gezeigt, dass 17% der Patienten der untersuchten Patienten die DSM-IV Kriterien einer Major Depression, 22% einer Minor Depression erfüllten und bei 13% eine Dysthymie vorlag [9]. Zusätzlich zu den o.g. Begleitsymptomen weisen fast 30% der Patienten kognitive Einschränkungen in Form einer Demenz auf [10]. Neben der neuropsychiatrischen

Begleitsymptomatik finden sich zusätzlich häufig auch Schlafstörungen und vegetative Funktionsstörungen im Sinne von Blasen-Mastdarmstörungen und sexueller Dysfunktion [11]. Eine Untersuchung bezüglich der Beeinflussung der Lebensqualität bei 124 Patienten mit IPS erbrachte den Nachweis einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität mit steigender Krankheitsschwere, besonders betroffen waren die Bereiche der physischen und sozialen Funktion der Patienten [12].

#### **1.4. Neurobiologie des M.Parkinson**

Der Morbus Parkinson ist eine Erkrankung der Basalganglien, die in einem komplexen Netzwerk aus Kortex, Basalganglienkernen und Thalamus, in die Abstimmung von Bewegungsimpulsen und somit für die Steuerung der Willkürmotorik eingebunden sind. Es existieren verschiedene funktionelle Schleifen; in der motorischen Schleife wird bei Aktivierung des sogenannten indirekten Weges über D<sub>2</sub>-Rezeptoren eine Inhibition thalamo-kortikaler Übertragung hervorgerufen und somit Bewegungen inhibiert. Werden die D<sub>1</sub>-Rezeptoren des direkten Weges stimuliert, so erfolgt wiederum eine Disinhibition von thalamo-kortikaler Übertragung, was in einer gesteigerten Aktivität kortikaler Neurone resultiert. Die physiologische Steuerung von Willkürmotorik benötigt eine Balance von Inhibition und Disinhibition, bei erkrankten Patienten führt jedoch der vorherrschende Dopaminmangel zu einer Dysbalance, die wiederum vor allem eine vermehrte Aktivität des indirekten Weges zur Folge hat, was zu einer gesteigerten Inhibition thalamo-kortikaler Übertragung führt [13] und ein neurobiologisches Erklärungsmodell für die Parkinson-typische hypokinetische Symptomatik liefert.

#### **1.5. Diagnostik**

Das IPS ist auch heute noch eine vorwiegend klinische Diagnose und lässt sich in 3 klinische Verlaufsformen einteilen: einen Tremor-Dominanz-Typ, einen Rigor-Akinese-Typ und einen Äquivalenztyp, der alle Symptome aufweist [6]. Als Goldstandard für die klinische Diagnostik des M. Parkinson gilt die Verwendung der diagnostischen Kriterien der „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“, in der ein dreistufiges Vorgehen für die klinische Diagnosestellung beschrieben wird [14, 15]. Diagnostische Verfahren wie olfaktorische Testung, transkranielle Sonographie oder nuklearmedizinische Untersuchungen

wie DaTSCAN™ Untersuchungen sind heute noch vor allem unter differentialdiagnostischen Erwägungen individuell empfohlen [7, 16]. Letztlich bleibt eine neuropathologische Untersuchung von Hirngewebe post mortem der Goldstandard für einen definitiven Nachweis der Erkrankung, wobei hier der Nachweis des neuronalen Verlustes und Vorkommen von Lewy-Körperchen in der Substantia nigra erfolgt [4, 7, 15].

Für eine Ist-Zustands- und Progressbeurteilung der fortschreitenden Erkrankung wird die Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr [17] vorgenommen, dies geschieht meist zusammen mit der Erhebung der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), die in vier Teilen kognitive Funktionen (I), Aktivitäten des täglichen Lebens (II), motorische Einschränkungen (III) und Komplikationen der Behandlung (IV) evaluiert [18, 19].

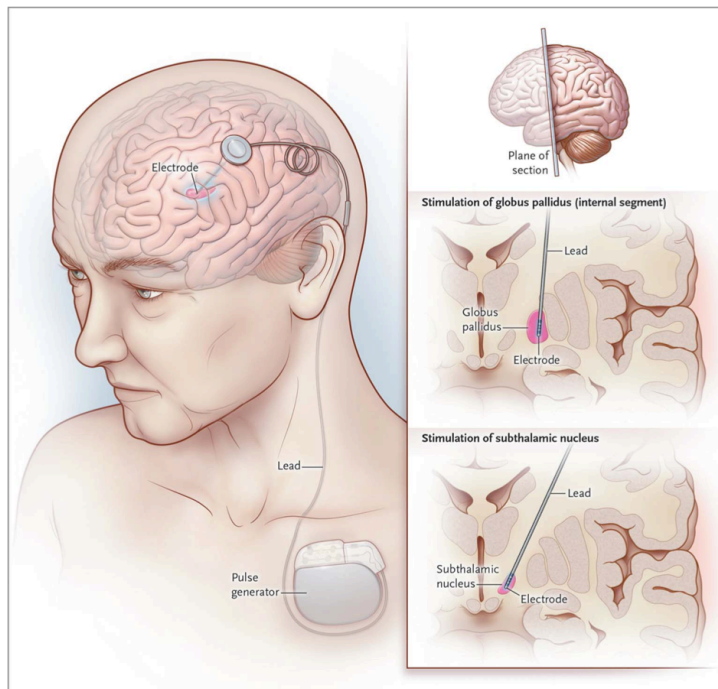
## **1.6. Überblick medikamentöse Therapie**

Bei den am Idiopathischen Parkinson-Syndrom erkrankten Patienten kommt es durch den Untergang dopaminergener Neuronen in der Substantia nigra pars compacta zu einem Dopaminmangel. Zum Ausgleich dieses Dopaminmangels stehen verschiedene medikamentöse Therapieansätze wie die Behandlung mit L-Dopa, COMT- und MAO<sub>B</sub>-Hemmern (Hemmung des Transmittermetabolismus), Dopamin-Rezeptor-Agonisten (Stimulation der Dopamin-Rezeptoren) und anderen zur Verfügung. Über unterschiedliche Wirkmechanismen führen diese Medikamente zu einem Anstieg von Dopamin. Die medikamentöse Therapie mit L-Dopa hat sich seit den 1970er Jahren zum Goldstandard entwickelt [20], jedoch kommt es bei der Mehrzahl der behandelten Patienten im Laufe der Zeit zu L-Dopa induzierten unerwünschten motorischen Nebenwirkungen [21, 22]. Nicht zuletzt auch aus diesem Grund wurden in den vergangenen Dekaden neue Behandlungsoptionen für Patienten mit IPS gesucht.

## **1.7. Überblick Tiefe Hirnstimulation (THS)**

Die THS ist eine operative Behandlungsmöglichkeit der Symptomatik des IPS und wird zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie angewandt. In einem stereotaktisch durchgeführten neurochirurgischen Eingriff, werden die Elektroden über Bohrlöcher in einen präoperativ durch bildgebende Verfahren festgelegten Zielpunkt einer oder beider Hemisphären

eingbracht (Abbildung 1). Intraoperativ erfolgt über eine Effekttastung mittels externer Stimulationsgeräte die Validierung des gewählten Zielpunktes, ist die optimale Position der Elektroden gefunden, werden diese endgültig platziert. Für die Implantation der Elektroden und das Einbringen des Schrittmachers sowie die nachfolgende Konnektion beider Elemente können entweder ein - oder zweizeitige Vorgehen gewählt werden.



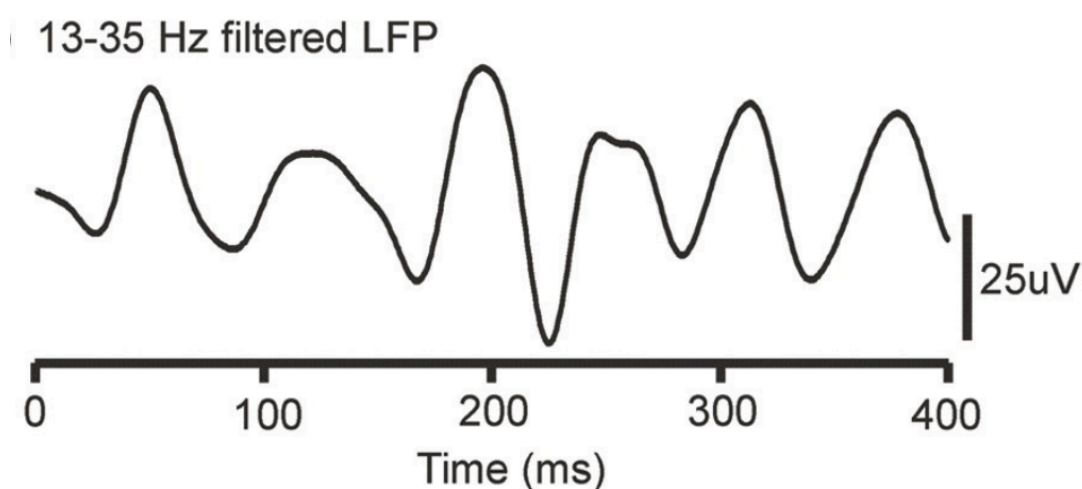
**Abbildung 1:** Schematische Darstellung implantierter Elektroden, Zielpunkte und des Hirnschrittmachers (übernommen aus [23])

Als gängige Zielgebiete für die Implantation der Stimulationselektroden bei Patienten mit IPS sind sowohl der STN als auch der Globus pallidus internus (Gpi) etabliert, beide Ziellokalisierungen zeigen im Hinblick auf die erreichten motorischen Verbesserungen keine signifikanten Unterschiede. Jedoch konnte in Untersuchungen nachgewiesen werden, dass die Stimulation im STN Vorteile bzgl. der Reduktion der dopaminergen Medikation bietet. Dies kann vor allem bei Patienten, die unter Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie leiden ein entscheidender Faktor für die Wahl des Zielgebietes sein [24, 25]. Im Laufe der Jahre wurde gezeigt, dass der therapeutische Effekt bei der Kombination aus THS und medikamentöser Therapie höher ist als bei der medikamentösen Therapie allein [26] und eine Verbesserung der L-Dopa induzierten motorischen Nebenwirkungen durch eine THS möglich ist [27]. Seit Beginn der Entwicklung der THS beim IPS vor fast 30 Jahren, haben sich viele Studien dieser heute

etablierten operativen Therapiemöglichkeit gewidmet und eine Therapie des IPS nachweislich optimiert, dennoch sind die Wirkmechanismen der THS noch immer nicht vollständig verstanden.

### 1.7.1. Lokale Feldpotentiale

Nicht nur therapeutische Neuerungen auch neue Wege in der Erforschung der neurophysiologischen Merkmale des IPS wurden mit der Einführung der THS möglich. Analog der mittels Elektroenzephalographie kortikal abgeleiteten elektrischen Aktivität des Gehirns im Sinne einer Erfassung elektrischer Zustandsänderungen einzelner Gehirnzellen, konnten seit Einführung der THS nun auch lokale Feldpotentiale (LFP) als Ausdruck niederfrequenter Potentialänderungen von Zellen in subkortikalen Arealen des Gehirns abgeleitet werden. Unter Verwendung der für die THS eingebrachten Elektroden standen bislang grundsätzlich zwei Wege für die Ableitung der LFP zur Verfügung. Einerseits kann intraoperativ bereits eine Ableitung über Mikroelektroden erfolgen, dies führt jedoch unweigerlich zu einer Verlängerung der OP-Zeiten für die Patienten, um diese zu vermeiden kann wie zuvor erwähnt ein zweizeitiges Vorgehen gewählt werden. Hierfür verbleiben die Elektroden nach der Implantation für wenige Tage externalisiert, d.h. unkonnektiert zum Stimulator und können mithilfe von externen Schnittstellen für die Ableitung neurophysiologischer Informationen aus der Tiefe des Hirns genutzt werden.



**Abbildung 2:** Beispieldarstellung einer intraoperativen LFP-Ableitung

(übernommen aus [36])

Die Analyse der so gewonnenen Signale, die zuvor unter Verwendung frequenz-analytischer Verfahren in verschiedene Frequenzbänder zerlegt wurde, erbrachte enormen Aufschluss über die Modulation neuronaler Aktivität und ihre Bedeutung bezüglich der Pathophysiologie des Parkinsonsyndroms. So konnte eine synchronisierte, respektive pathologisch gesteigerte oszillatorische Aktivität im  $\beta$ -Frequenzband (13-35 Hz) bei Patienten mit IPS nachgewiesen [28, 29] und ein Zusammenhang zwischen der Modulation von  $\beta$ -Aktivität im STN und einer entsprechenden Konsequenz für den motorischen Output gesehen werden [30]. In weitergehenden Studien bezüglich des Einflusses möglicher therapeutischer Ansätze auf die gesteigerte neuronale Aktivität im STN wurde der Nachweis erbracht, dass sowohl eine Medikation mit L-Dopa [31, 32] als auch die hochfrequente THS die pathologischen Oszillationen im  $\beta$ -Frequenzband supprimieren [33, 34] und eine Korrelation mit der Besserung der motorischen Symptomatik hinsichtlich der hypokinetischen Symptomatik besteht.

Zusammenfassend lässt sich durch die Erkenntnisse der verschiedenen Studien der vergangenen Jahre, die sich intensiv mit der Auswertung von LFP-Daten aus subkortikalen Gebieten des Gehirns beschäftigt haben festhalten, dass der oszillatorischen Aktivität im  $\beta$ -Frequenzbereich eine tragende Rolle im Bezug auf die Pathophysiologie des IPS zukommt [35, 36], daher bleibt diese Gegenstand weiterer intensiver Untersuchungen wie auch in der vorliegenden Studie.

## **1.8. Das Konzept der adaptiven Stimulation**

Die THS zusätzlich zur Medikation ist in den vergangenen Jahren zu einem etablierten Konzept für die symptomatische Therapie des IPS gereift. Auf der Suche nach Weiterentwicklungsmöglichkeiten dieser additiven Therapie lieferten experimentelle Studien jüngerer Zeit Hinweise darauf, dass adaptive Stimulationsalgorithmen einige Vorteile gegenüber der heute angewendeten kontinuierlichen Stimulation bieten können.

Little konnte in seiner 2013 veröffentlichten Studie an 8 Patienten zeigen, dass eine unilaterale adaptive Stimulation gemessen an den erhobenen UPDRS Werten um 27% effektiver als eine kontinuierliche Stimulation war und dabei die Stimulationszeit und entsprechend der Energiebedarf um 56% reduziert werden konnte [37]. Die Ausweitung auf eine bilaterale adaptive Stimulation zeigte in 4 Patienten eine Besserung der motorischen Symptomatik, wobei auf den Vergleich zu einer kontinuierlichen Stimulation verzichtet wurde [38]. Einschränkend muss zu den Studien jüngerer Zeit jedoch gesagt werden, dass die Ergebnisse nur wenige Tage

postoperativ in einem experimentellen Aufbau mittels externalisierter Elektroden und einer Brain-Computer-Schnittstelle aufgezeichnet wurden. Zusätzlich wurden für die Evaluierung der motorischen Beeinträchtigung nur ausgewählte Symptome untersucht. Die Aufzeichnung und Untersuchung von LFP-Daten außerhalb eines experimentellen Laboraufbaus mittels eines chronisch implantierten Gerätes, welches sowohl die Möglichkeit für eine Stimulation des Zielpunktes als auch für die Ableitung von Signalen aus diesem bietet, ist erst seit 2014 durch die seither erfolgte Erprobung des Stimulators Activa PC+S (Medtronic, Minneapolis, MA, USA) in klinischen Pilotstudien wie der Vorliegenden möglich.

Voraussetzungen für eine Anwendbarkeit dieser adaptiven Stimulation im klinischen Alltag ist der Nachweis eines oder mehrerer Signale, die als Rückkopplungssignal für den Stimulationsbeginn dienen können, zudem müssen Systeme zur Verfügung stehen, die in der Lage sind, eben diese Signale auszulesen und entsprechend darauf zu reagieren, sodass ein geschlossener Kreislauf entsteht (closed-loop Verfahren).

Die beschriebenen Oszillationen im  $\beta$ -Frequenzband sind hinsichtlich ihrer Korrelation mit einer IPS-typischen Symptomatik und Modulation durch verschiedene therapeutische Ansätze intensiv untersucht und bieten Anlass zur weiteren Evaluation bezüglich ihres Nutzen als Rückkopplungssignal in closed-loop Stimulationssystemen. Auch in den o.g. Studien wurde eine individuell bestimmte Aktivität im  $\beta$ -Frequenzband als Schwelle für einen Stimulationsbeginn erfolgreich genutzt.

Mit der Definition eines möglichen physiologischen Markers und Mithilfe der Erprobung einer neuen Generation von Stimulatoren wie des Activa PC+S wurde der Weg für eine eingehendere und alltagsnähere Untersuchung der neurophysiologischen und technischen Anforderungen einer adaptiven Stimulation geebnet.



## **2. Zielsetzung der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung von LFP-Ableitungen aus dem STN bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom bei denen die Ableitung erstmals über einen längeren Zeitraum über die für die THS implantierten Elektroden und einen speziellen Stimulator erfolgten. Dies geschah im Hinblick auf die Evaluierung von potentiellen Biomarkern beim idiopathischen Parkinsonsyndrom, die für eine mögliche adaptierte Stimulation als Stimulationssignal in Frage kommen, wobei hier auf eine pathologische Aktivität im  $\beta$ -Frequenzband fokussiert wurde.

In einem ersten Schritt sollte die grundsätzliche Möglichkeit, die implantierten Elektroden sowie den Stimulator für Aufzeichnung von LFP-Signalen aus der Tiefe des menschlichen Hirns zu nutzen, untersucht werden.

Im Weiteren sollte, soweit sich wie erwartet eine pathologische  $\beta$ -Aktivität in den Ableitungen nachweisen ließe, eine Verlaufsbeobachtung dieser im Hinblick auf die Möglichkeit eines stabilen Nachweises und einer Symptomkorrelation über mehrere Monate erfolgen, um letztlich die Nutzbarkeit der  $\beta$ -Aktivität als Physiomarker für eine eventuell zukünftig adaptierte Stimulation besser beurteilen zu können.

## **3. Methoden**

### **3.1. Studiendesign**

In einer prospektiven Studie wurden LFP-Signale von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom, bei denen eine Indikation zur THS im STN gestellt wurde, untersucht. Die Ableitungen erfolgten mittels eines implantierten Stimulators und wurden jeweils zu definierten Zeitpunkten in einer Langzeitbeobachtung unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Untersucht wurde, ob die neurophysiologischen LFP-Signale sowie deren Korrelation mit der motorischen Symptomatik über einen längeren Zeitraum stabil nachweisbar blieben. Die vorliegenden Daten wurden zwischen Februar 2014 und November 2015 in der Klinik für Neurologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinik erhoben. Die Elektrodenimplantation erfolgte durch die Klinik für Neurochirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum. Das Ethikvotum der lokalen Ethikkommission vom 21.11.2013 liegt vor (EA2/138/13). Die für die Studie verwendeten Stimulatoren wurden von der Firma Medtronic kostenfrei zur Verfügung gestellt.

### **3.2. Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien**

Voraussetzung für einen potentiellen Studieneinschluss war, unabhängig von der Studie, das Vorliegen einer Indikation für die THS mit dem Zielgebiet STN bei schwerer Parkinsonerkrankung. Das Alter durfte 18 Jahre nicht unterschreiten und 75 Jahre nicht überschreiten, männliche und nicht schwangere weibliche Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden. Weiterhin wurde die Effektivität der THS intraoperativ mittels Makrostimulation getestet. Prinzipiell mussten die potentiellen Studienteilnehmer über den Umfang der Nachuntersuchungen für die Studie aufgeklärt sein und in der Lage sein sowie sich bereit erklären an diesen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes oder ambulant teilzunehmen.

Patienten, die bereits an einer anderen Studie zur medikamentösen oder operativen Therapie des IPS teilnahmen oder eine Teilnahme planten, bei denen Auswirkungen auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie zu erwarten waren, wurden ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen waren Patienten mit der Diagnose einer moderaten oder schweren Depression oder anderen schweren

psychiatrischen Erkrankung. Zudem konnten Patienten bei denen eine Krebserkrankung oder andere maligne Erkrankungen, die sich nicht zumindest seit 5 Jahren in Remission befanden, diagnostiziert wurden, nicht in die Studie eingeschlossen werden.

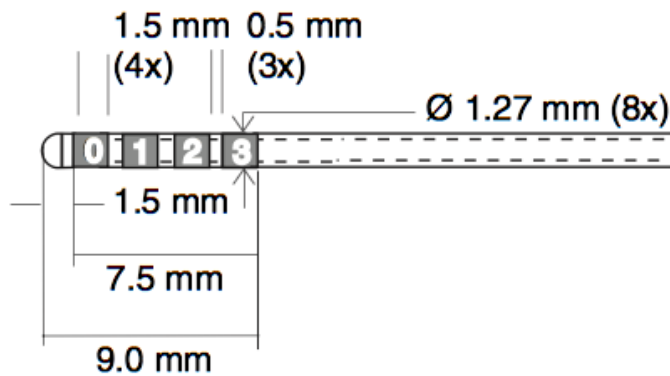
### **3.3. Auswahl der Patienten**

Bei allen Patienten war zuvor nach stationärer Evaluation die Indikation für die tiefe Hirnstimulation im Rahmen ihrer Parkinson Erkrankung gestellt worden. Für die Evaluation wichtig war insbesondere der Nachweis des Ansprechens im durchgeführten L-Dopa-Test, der einen wichtigen Prädiktor für das postoperative Ergebnis im Bezug auf die erreichbare motorische Verbesserung darstellt [39]. Für den Nachweis eines Ansprechens erfolgte die Bewertung der motorischen Einschränkung der Patienten vor und nach Gabe von Levodopamin unter Verwendung der Parameter des dritten Teils des UPDRS (Untersuchung motorischer Störungen, UPDRS-III).

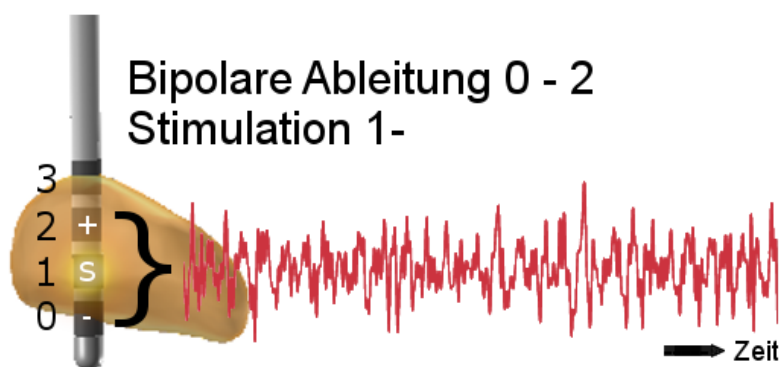
Unter Berücksichtigung der studienspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 15 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Alle Patienten willigten nach ausführlicher Aufklärung über Art und Umfang der Studie schriftlich ein.

### **3.4. Elektrodenimplantation**

Den Patienten wurden mittels stereotaktisch-neurochirurgischem Verfahren die Elektroden vom Model 3389 der Firma Medtronic bilateral in den STN implantiert. Pro Seite weisen die Elektroden 4 Kontakte auf (0, 1, 2, 3) wobei Kontakt 0 den am weitesten kaudal gelegenen und Kontakt 3 den am meisten kranial gelegenen Kontakt darstellt. Über die Elektroden kann sowohl eine bilaterale Stimulation als auch gleichzeitige bilaterale Ableitung erfolgen. Auf den folgenden Abbildungen 3 und 4 sind eine schematische Darstellungen der Elektrode vom Modell 3389 sowie ein Schema zu Stimulation und Ableitung unter Verwendung dieser dargestellt.

**Model 3389**

**Abbildung 3:** schematische Darstellung einer THS Elektrode vom Modell 3389, übernommen von Medtronic



**Abbildung 4:** schematische Darstellung von Stimulation und Ableitung über die Elektrode im STN

Die korrekte Lage der Elektroden wurde für alle Patienten durch die präoperativ erfolgte stereotaktische Lokalisation des Zielgebietes mittels MRT und CT und durch intraoperative Ableitungen über Mikroelektroden, und intraoperative Makrostimulation verifiziert. Zusätzlich wurde postoperativ die in der Arbeitsgruppe entwickelte Toolbox – LEAD-DBS ([www.lead-dbs.org](http://www.lead-dbs.org)) für MATLAB (The Mathworks, Natick, MA, USA) verwendet, die eine dreidimensionale Elektrodenlokalisierung erlaubt [40]. Bei allen in die Analysen eingeschlossenen Kontaktpaaren wurde hierdurch die Lokalisation im STN zumindest eines Kontaktes verifiziert. Für weitere Details über das chirurgische Prozedere siehe Kühn et al.,2005 [41].

### 3.5. Definition der verschiedenen Untersuchungsbedingungen

Alle Daten wurden unter festgelegten Medikations- und Stimulationsbedingungen zum Zeitpunkt der Implantation (Baseline) sowie nach 3, 8 und 12 Monaten erhoben. Es erfolgten zu jedem Zeitpunkt jeweils 4 Messungen in 4 verschiedenen Zuständen: OFF-Stimulation/OFF-Medikation (s0m0), OFF-Stimulation/ON-Medikation (s0m1), ON-Stimulation/OFF-Medikation (s1m0) und ON-Stimulation/ON-Medikation (s1m1). Definiert wurden die verschiedenen Zustände wie folgt:

OFF-Medikation (m0): Entzug der kurzwirksamen dopaminergen Medikation wie L-Dopa von mindestens 12 Stunden vor der geplanten Messung, präoperatives Absetzen langwirksamer Dopaminagonisten bzw. Umsetzen auf eine kurzwirksame Medikation Tage vor den geplanten Messungen

ON-Medikation (m1): Für die ON-Medikationsbedingung nahmen die Patienten entweder ihre Standardmedikation ein, dies war der Fall, wenn ON-/und OFF-Medikationsbedingung an verschiedenen Tagen getestet wurden. Andernfalls erfolgte die Medikation vor Ort mit 100-200 mg L-Dopa in Kombination mit 25-50 mg Benserazid (Madopar LT) mindestens 30 Minuten vor Beginn der Ableitungen.

OFF-Stimulation (s0): Zum Zeitpunkt der erstmaligen Ableitung (Baseline) waren die Patienten zuvor noch nie stimuliert worden, bei den Nachfolgeuntersuchungen wurde die OFF-Stimulationsbedingung durch eine mindestens 30 - minütige Stimulationspause definiert.

ON-Stimulation (s1): Zur Erreichung eines ON-Stimulation Status wurde der Stimulator mindestens 15 Minuten vor Beginn der Messungen angestellt.

### 3.6. Objektivierung der motorischen Symptomatik

Für eine Objektivierung der motorischen Symptomatik wurde der UPDRS-III vor Beginn einer jeden Ableitung für die jeweilige Bedingung bestimmt.

### **3.7. Ableitung neuronaler Aktivität aus dem STN mittels implantierten Stimulators**

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten die o.g. Elektroden der Firma Medtronic vom Typ 3389. Spezifisch für diese Studie war die Verwendung eines neuartigen Stimulators, Modell Activa PC+S der Firma Medtronic [42], der zuvor im Tierversuch hinsichtlich einer möglichen LFP-Aufzeichnung untersucht wurde [43, 44]. Der Activa PC+S Stimulator entspricht den für die THS verwendeten Standardstimulatoren, ist jedoch mit einer zusätzlichen Funktion zur Ableitung neurophysiologischer Aktivität über die implantierten Elektroden ausgestattet. Im Rahmen der Studie wurde der implantierte Stimulator zu jedem Zeitpunkt für die Datenerhebung verwendet, LFP-Ableitungen sowie Stimulation erfolgten bilateral.

Die erhobenen Daten wurden zunächst direkt auf dem Stimulator gespeichert. Die LFP-Signale wurden während der Ableitungen verstärkt (x2000), zwischen 1- 100 Hz gefiltert und mit einer Abtastrate (sampling rate) von 422 bzw. 800 Hz erfasst. Der Stimulator war mittels einer Antenne mit einem Tablet verbunden, das ebenfalls von der Firma Medtronic zur Verfügung gestellt und speziell für die Studienzwecke konfiguriert und zugelassen wurde. Das Auslesen der Daten erfolgte jeweils nach Erreichen der maximalen Speicherkapazität des Stimulators via Telemetrie unter Zuhilfenahme des Tablets.

#### **3.7.1. Ruheableitung**

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden Ableitungen von Ruhedaten vorgenommen, deren Auswertung Grundlage dieser Arbeit sein sollen. Die Patienten wurden gebeten auf einem bequemen Stuhl Platz zu nehmen und für die Dauer der Messung von 60 Sekunden so still wie möglich zu sitzen und nicht zu sprechen. Die Kürze der Ableitungsdauer wurde aufgrund der zusätzlichen Batterieschwächung des Stimulators durch die Ableitungen und nachfolgende telemetrische Datenübertragung gewählt. In den OFF Stimulationsbedingungen erfolgte die Ableitung von LFP-Signalen von den 3 benachbarten Kontaktpaaren: 0-1,1-2 und 2-3, zusätzlich wurde das Kontaktpaar um den Stimulationskontakt abgeleitet. Erfolgte die Stimulation des Patienten auf Kontakt 1, so war Kontaktpaar 0-2 Ziel der Ableitung, wurde der Patient auf Kanal 2 stimuliert, so wurde Kontaktpaar 1-3 abgeleitet. In den ON Stimulationsbedingungen wurden nur die benachbarten Kontakte um den Stimulationskanal abgeleitet (0-2 bzw. 1-3).

### **3.7.2. Erfassung von Bewegungsdaten**

Teil des Protokolls waren ebenfalls Ableitungen der den Stimulationskanal umgebenden Kanäle 0-2, respektive 1-3 bei denen die Patienten kleinere motorische Aufgaben erfüllen mussten. Die Aufgaben wurden jeweils mit der Hand der schwerer betroffenen Körperhälfte ausgeführt. Die Auswertung der Bewegungsdaten wurde in *Movement Disorders* (Steiner, Neumann, Staub-Bartelt et al.) publiziert [45]. Die Durchführung der Bewegungsaufzeichnungen sollte der Vollständigkeit halber hier Erwähnung finden, da sie fester Bestandteil des Protokolls waren und von mir durchgeführt wurden. Alle weiteren Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Ruhedaten.

## **3.8. Verarbeitung der LFP-Daten**

Zur weiteren Vorbereitung der Analyse wurden die Daten via Telemetrie ausgelesen und auf eine einheitliche Abtastrate reduziert. Nach visueller Sichtung eventueller Artefakte am Monitor wurden die Kanäle für die weitere Datenverarbeitung ausgewählt. Die weiteren spezifischen Analysen wurden im Folgenden mittels MATLAB, SPM12 für MEG und EEG (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL, London, UK) [46] sowie FieldTrip (Donders Center for Cognitive Neuroimaging, University Nijmegen, Nijmegen, the Netherlands) durchgeführt [47].

Zunächst erfolgte eine Epochierung der vorhandenen Rohdaten, dann wurden die ausgewählten Daten unter Verwendung der Fast Fourier Transformation (FFT) in ihre Frequenzanteile überführt. Im Anschluss wurde die Normalisierung der entstandenen Power-Spektren vorgenommen. Die Angabe der normalisierten Power-Spektren erfolgt als Prozent der Gesamt-Power des jeweiligen Frequenzbereiches (für die verwendeten Frequenzbereiche siehe Subanalysen).

Da eine Abhängigkeit der absoluten Power von der Nähe zur LFP-Quelle wahrscheinlich ist und somit auch mit den Gewebseigenschaften jedes einzelnen Patienten variieren kann, wurde insbesondere im Hinblick auf den Vergleich der Daten zwischen den Studienteilnehmern, die relative Power analysiert. Die generierten Power-Spektren wurden seitengetrent für die jeweiligen Kontaktpaare mittels visueller Kontrolle nach Amplitudenausschlägen (Peak) im Bereich von 13-35 Hz untersucht. Die Identifizierung spezifischer Peaks wurde durch die Kürze

der Ableitungen sowie das Grundrauschen des Systems erschwert. Peaks, die sich mit kleineren Amplituden darstellten waren schwer abzugrenzen. Um einen Selektionsbias zu vermeiden, wurde der Punkt mit der höchsten Amplitude für jeden einzelnen Zeitpunkt ausgewählt und als Peak definiert im Anschluss wurden die Power-Spektren, sowohl seitengetreunt als auch über beide Hemisphären, über alle Patienten gemittelt.

Zuletzt wurden die individuellen Peaks der Patienten zentriert, indem diese zunächst als 0 Hz auf der X-Achse definiert und ihre umgebenden Frequenzpunkte im Bereich -5 Hz bis +10 Hz aufgetragen wurden. Somit wurde durch die Neuausrichtung der Peak-Frequenzen eine eindeutigere Darstellung auch im Gruppenmittel erreicht.

### **3.9. Spezielle Methoden der jeweiligen Subanalysen**

#### **3.9.1. Subanalyse I: Baseline Kontaktpaar 0-2**

Grundsätzlich erfolgte die Verarbeitung und Analyse der Daten wie unter 3.8 beschrieben. Für eine erste Publikation, der Baseline Daten (Neumann, Staub et al., 2016), wurden LFP-Ableitungen des Kontaktpaares 0-2 analysiert [48]. Es wurden Daten von 8 Patienten und der Versuchsbedingungen ON-Stimulation/OFF-Medikation (s1m0) sowie OFF-Stimulation/OFF-Medikation (s0m0), jedoch keine Daten, die unter ON-Medikationsbedingungen (s0m1,s1m1) erhoben wurden zur Auswertung herangezogen. Die Messungen wurden für die Subgruppe zwischen dem ersten und vierten Tag nach Implantation des Stimulators durchgeführt. Da die Rohdaten eines Patienten (Patient 1) im Kontaktpaar der rechten Hemisphäre durchgehend EKG-Artefakte zeigte, wurde dieses ausgeschlossen, somit gingen insgesamt 15 von 16 Kontaktpaaren in die Auswertung ein. Eine Normalisierung wurde für die Bereiche 7-32 Hz, 38-45 Hz, 55-87 Hz und 73-95 Hz vorgenommen. Um die Daten von externen Störungsgeräuschen und eventuellen Bewegungsartefakten zu bereinigen, wurden die dazwischenliegenden Frequenzbereiche ausgelassen. Der Bereich unter 7 Hz wurde ausgelassen, da eine Kombination aus 422 Hz Samplingrate und therapeutischer Stimulation mit 140 Hz ebenfalls zu starken Artefakten im niederfrequenten Bereich führen kann.



### 3.9.1.1. Statistik Subanalyse I

Die auszuwertenden Daten zeigten im Kolmogorov-Smirnov-Test keine Normalverteilung, sodass die weiteren statistischen Analysen der gemittelten OFF-Stimulations- und ON-Stimulations-Daten unter Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes durchgeführt wurden. Die Korrektur des Signifikanzniveaus der multiplen Vergleiche wurde unter Verwendung der False Discovery Rate durchgeführt [49].

### 3.9.2. Subanalyse II: Vergleich Baseline-, 3- und 8-Monats- Daten

#### Kontaktpaar 1-2, 2-3

Auch für diese Subanalyse entsprach das grundsätzliche Vorgehen dem unter 3.8 geschildertem. Im Speziellen für diese Auswertung festzuhalten sind einige im Folgenden beschriebene Punkte. Die Auswertung der Baseline, 3- bzw. 8-Monatsdaten erfolgte nach Abschluss der 8-Monatskontrolle aller Patienten. Die Baseline-Messungen für die spezifische Subgruppe wurden im Mittel 2 Tage nach Implantation des Stimulators durchgeführt. Die 3-Monatskontrolle fand während eines stationären Aufenthaltes statt, die 8-Monatsdaten wurden ambulant erhoben.

Es wurde auf eine Analyse für die Kontaktpaare, die nicht zur Stimulation verwendet werden (0-1-,1-2,2-3) fokussiert, somit standen Daten sowohl der OFF-Stimulation/OFF-Medikation (s0m0) als auch OFF-Stimulation/ON-Medikationsbedingungen (s0m1) zur Verfügung, jedoch keine Daten, die unter ON- Stimulationsbedingungen (s1m0,s1m1) erhoben wurden.

Nur die Daten derer Patienten, für die zu jedem Zeitpunkt Ableitungen in allen Bedingungen vorlagen wurden herangezogen, dem folgend mussten die Daten von zwei Patienten von der Analyse ausgeschlossen werden, da sie zum Zeitpunkt der 3- bzw. 8-Monatskontrolle das Absetzen der Medikamente ablehnten (Patient 1 und 10) und somit die OFF-Medikationsbedingungen nicht erfüllt waren. Die Daten eines weiteren Patienten (Patient 11) konnten nicht eingehen, da die 8-Monatskontrolle auf Wunsch des Patienten nicht erfolgt war. Des Weiteren wurde das Kontaktpaar 0-1 von weiteren Analysen ausgeschlossen, da sich im Großteil der Rohdaten EKG-Artefakte fanden. Insgesamt verblieben die Ableitungen der Kontaktpaare 1-2 und 2-3 von 12 der insgesamt 15 in die Studie eingeschlossenen Patienten für eine weitere Auswertung. Nach Artefaktbereinigung betrug die durchschnittliche Dauer einer Aufnahme  $54,3 \pm [\text{SEM}] 1$  Sekunden. Da die Ableitungen mit unterschiedlichen Samplingrates erfolgt waren (800 Hz und 422 Hz) wurden für diese Subanalyse die Daten auf eine einheitliche

Samplingrate von 422 Hz gebracht und die Power-Spektren für die Frequenzbereiche 5-45 Hz und 55-95 Hz normalisiert, die Bereiche von 0-5 und 45-55 Hz wurden erneut bei der Analyse ausgelassen, um eine weitere Beeinflussung der Auswertung u.a. durch Bewegungsartefakte zu vermeiden. Der Frequenzbereich von 55-95 Hz war für diese Auswertung, aufgrund nicht vorhandener relevanter Oszillationen, von weiteren Analysen ausgeschlossen. Da die Daten, die in der ON-Medikationsbedingung erhoben wurden in 7 von 24 der abgeleiteten Hemisphären keine spezifischen Peaks zeigten, jedoch in allen abgeleiteten Daten aller Hemisphären der OFF-Medikationsbedingung  $\beta$ -Peaks nachweisbar waren, wurden die Peak-Frequenzen der OFF-Medikationsbedingung für die weitere Analysen verwendet.

### **3.9.2.1. Statistik Subanalyse II**

Die statistische Auswertung erfolgte auf Basis der Mittelung des Amplitudenwertes der ausgewählten  $\beta$ -Peak-Frequenz und der zwei umliegenden Frequenzpunkten (3 Hz Fenster). Für dieses Vorgehen spricht, dass sich gezeigt hat, dass die  $\beta$ -Peak-Power ein konsistenterer Marker für die Symptomschwere ist als die gemittelte  $\beta$ -Power [50, 51].

Auch für die Daten dieser Subanalyse zeigte der Kolmogorov-Smirnov-Test keine Normalverteilung der Peak-Amplituden, sodass zur Untersuchung des Medikationseffektes auf die Peak-Power für jeden einzelnen Zeitpunkt der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet wurde. Zur Untersuchung der Rolle des Zeitpunktes als Einflussgröße wurde eine Varianzanalyse für alle Medikationsbedingungen mittels des Kruskal-Wallis-Testes durchgeführt.

Eine Spearman Korrelation wurde zwischen den durchschnittlichen  $\beta$ -Peak-Amplituden der Kontaktpaare 1-2/2-3 unter OFF- und ON-Medikationsbedingung und der UPDRS-III Hemibody-Ergebnisse für alle 24 Hemisphären zu jedem Zeitpunkt separat und für alle Zeitpunkte gemeinsam errechnet. Zusätzlich wurde eine Korrelation zwischen Symptomverringerung durch Medikation (UPDRS-III OFF-Medikation – UPDRS-III ON-Medikation) und Verringerung der  $\beta$ -Peak-Power (Peak-Power-OFF-Medikation – Peak-Power-ON-Medikation) berechnet.

Auch für Subanalyse II wurde die Korrektur des Signifikanzniveaus unter Verwendung der False Discovery Rate durchgeführt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Allgemein**

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse stammen aus 2 getrennt voneinander durchgeführten Datenauswertungen. Sowohl die Patienten als auch die im Fokus stehenden Kontaktpaare die Gegenstand einer intensiveren Untersuchung waren unterscheiden sich. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die klinischen Daten aller Studienteilnehmer, unabhängig vom Einbezug ihrer erhobenen Daten in die jeweilige Subanalyse.

Bei allen zur Analyse herangezogenen Rohdaten handelt es sich um Ruheableitungen, die zu verschiedenen Zeitpunkten von verschiedenen Kontaktpaaren durch den implantierten Stimulator Activa PC+S aufgezeichnet wurden. Für die LFP-Aufzeichnungen wurden somit keine externen Geräte verwendet.

**Tabelle 1:** Überblick über die klinischen Daten aller Studienteilnehmer

\*s0 = OFF-Stimulation, s1 = ON-Stimulation, m0 = OFF-Medikation, m1 = ON-Medikation; \*\*Patienten lehnten das Absetzen der Medikation ab;

\*\*\* Patient lehnte 8 Monatskontrolle ab; ♦ Daten nicht erhoben

ID	Alter bei OP	Geschlecht	Symptom-beschreibung	Erkrankungs-dauer (in Jahren)	UPDRS-III Baseline s0m0/s1m0/s0m1/s1m1*	UPDRS-III 3 Monats-Kontrolle s0m0/s1m0/s0m1/s1m1*	UPDRS-III 8 Monats-Kontrolle s0m0/s1m0/s0m1/s1m1*
1	66	M	Akinetisch-rigide	13	46,5/-♦/-♦/17	-**/-**/41,5/14,5	33/18/21,5/15
2	63	M	Akinetisch-rigide	10	43,5/24,5/16,5/12,5	34,5/21,5/25,5/17,5	35,5/14,5/24/17,5
3	63	M	Tremor-dominant	15	25/15,5/20,5/15	26/13/25/13,5	25,5/21,5/25/20,5
4	63	W	Tremor-dominant	8	24/9,5/15,5/6,5	48/23/31,5/14	42/21,5/24/14
5	66	M	Akinetisch-rigide	8	28/27/29/22	20/17/18,5/12	19,5/13,5/12,5/8,5
6	73	M	Äquivalenz-Typ	9	23/22,5/17/16	33/20,5/22,5/11,5	27/15,5/18,5/10
7	63	M	Akinetisch-rigide	16	36/33/32/25	26,5/17/29/18	39,5/28//29/16,5
8	72	W	Akinetisch-rigide	5	31/29/31/26	2,5,5/18,5/20/17	25/20/14/12
9	61	W	Äquivalenzttyp	10	19,5/14,5/13/11	18,5/14/20/14	21,5/17/13,5/12
10	47	W	Äquivalenzttyp	7	26,5/22,5/9/5,5	40,5/30,5/17,5/10,5	-**/-**/26/19,5
11	50	M	Akinetisch-rigide	7	17/12/8,5/6	42/22,5/44,5/16,5	-***/-***/-***/-***
12	58	W	Tremor-dominant	7	24/11/16/9	32,5/21,5/27,5/10,5	37/26,5/23,5/14,5
13	56	M	Tremor-dominant	18	20/17/16/14	51,5/24/33,5/16,5	41/22,5/17,5/12,5
14	63	M	Akinetisch-rigide	9	19/12,5/15,5/10	18/16,5/12/10	17/15,5/13,5/11
15	60	M	Akinetisch-rigide	7	28,5/22/10/17	35/23,5/26,5/17	31,5/12/20/5

## 4.2. Subanalyse I

Eine erste Auswertung von Ruhedaten erfolgte für die zum Zeitpunkt „Baseline“ erhobenen Daten des Kontaktpaares 0-2 von 8 Patienten (2 Frauen, 6 Männer) der OFF-Medikationsbedingung. Das mittlere Alter der Subgruppe betrug  $66,1 \pm [\text{SEM}] 1,5$  Jahre; die durchschnittliche Erkrankungsdauer  $10,5 \pm [\text{SEM}] 1,4$  Jahre. Für die erstmalige Stimulation wurde bei allen Patienten Kontakt 1 gewählt, die Stimulation erfolgte bilateral mit 2,0 Volt und bei 140 Hz. Für Patient 1 waren die Stimulationsparameter abweichend (L/R = 1,8/2,6 Volt) gewählt. Bei Auswahl des Stimulationskontaktes und- Parameters wurde auf eine ausreichende Wirkung unter Vermeidung von Nebenwirkungen geachtet. Der mittlere UPDRS-III (n=7/8) betrug  $30 \pm [\text{SEM}] 2,8$  für die Bedingung s0m0,  $23 \pm [\text{SEM}] 3,1$  für die Bedingung s1m0; die Daten von Patient 1 gingen in die Berechnung nicht ein, da für die Bedingung s1m0 kein UPDRS-III erhoben wurde.

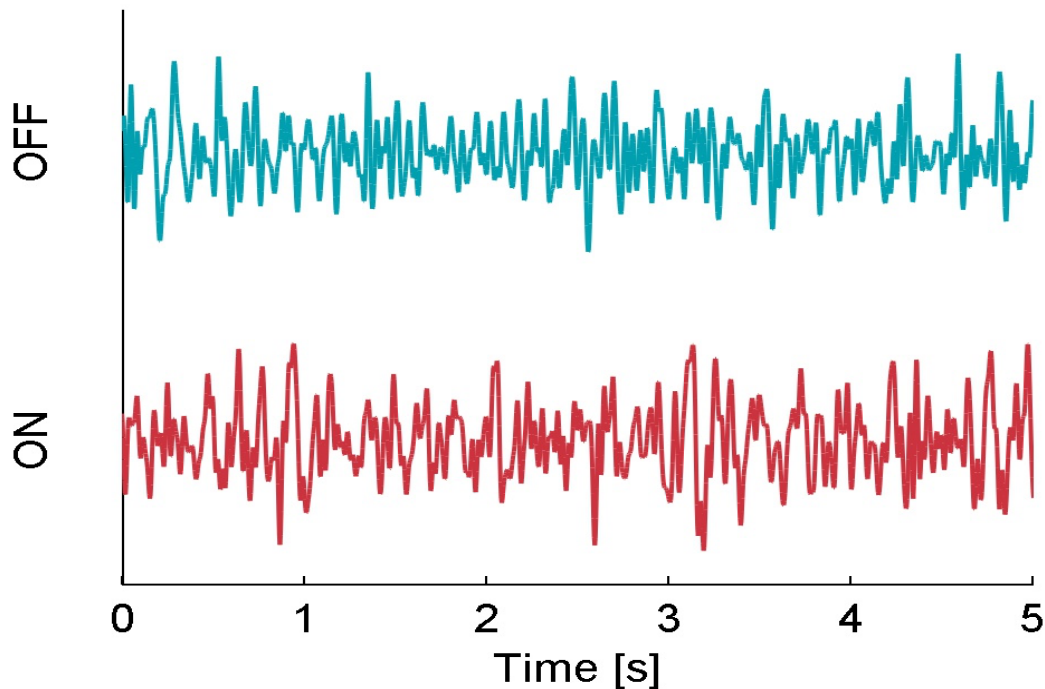
Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Patienten, deren Daten für diese Analyse einbezogen worden.

**Tabelle 2:** Überblick Patientenkollektiv Subanalyse I inkl. individueller

Stimulationsparameter (Stimulationskontakt/Linke Hemisphäre/Rechte Hemisphäre/Frequenz)

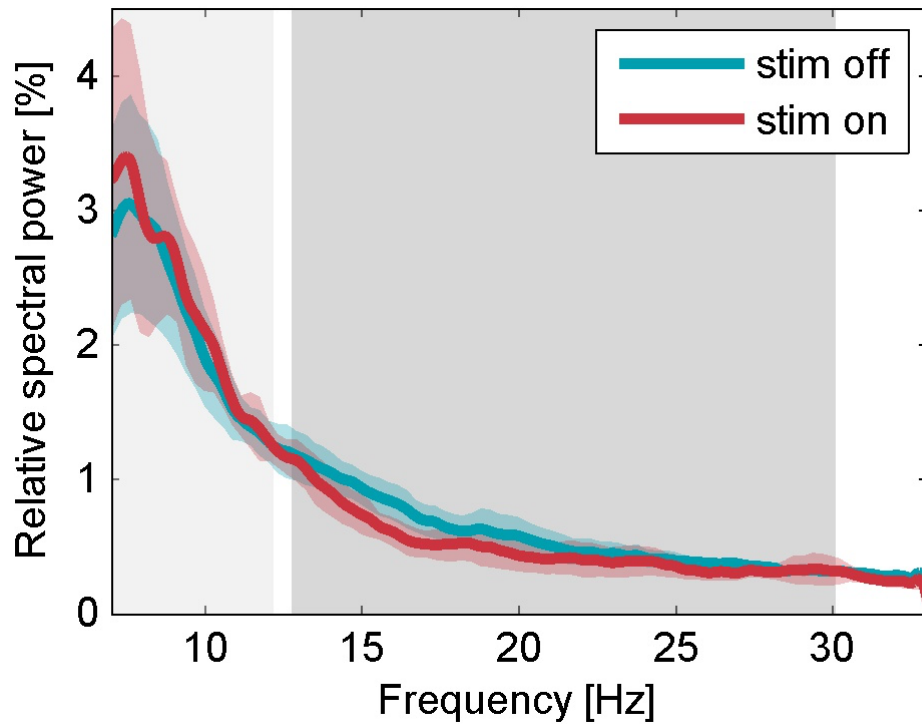
ID	Alter	Geschlecht	Erkrankungsdauer (in Jahren)	Stimulationsparameter Kontakt/L/R/Frequenz in HZ Baseline
1	66	M	13	1/1,8/2,6/140
2	63	M	10	1/2,0/2,0/140
3	63	M	15	1/2,0/2,0/140
4	63	W	8	1/2,0/2,0/140
5	66	M	8	1/2,0/2,0/140
6	73	M	9	1/2,0/2,0/140
7	63	M	16	1/2,0/2,0/140
8	72	W	5	1/2,0/2,0/140

Die nachfolgende Abbildung 5 zeigt beispielhaft die Darstellung der Rohdaten eines Patienten.

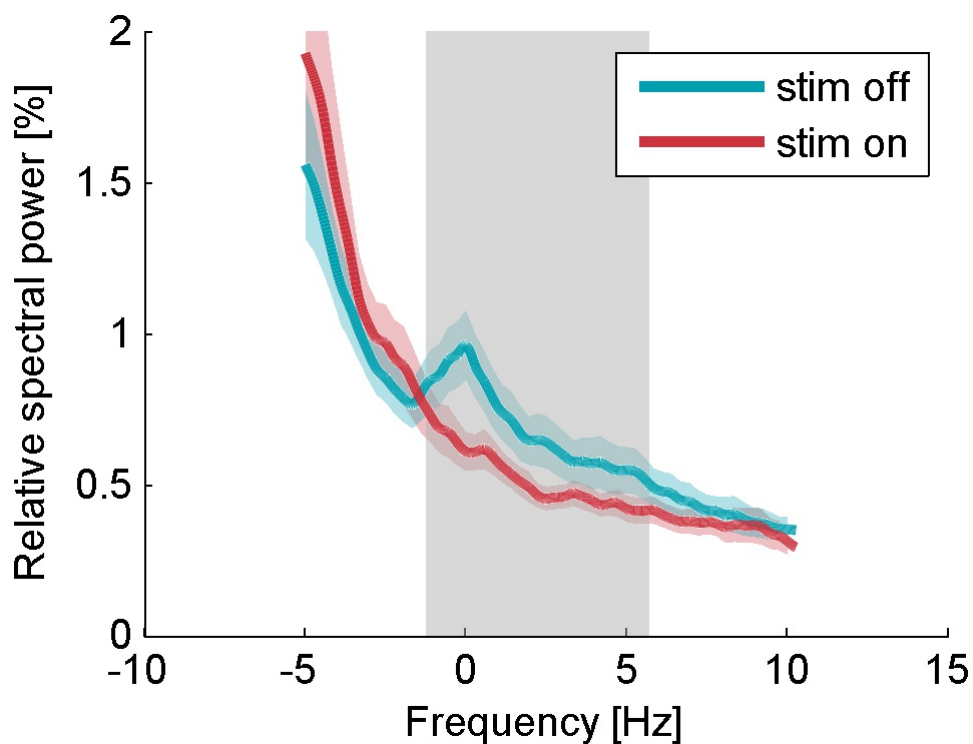


**Abbildung 5:** Beispiel der Rohdaten des Patienten 5 ON/OFF-Stimulation

Die Auswertung, der über die Hemisphären und der gesamten Gruppe gemittelte Power-Spektren ( $n=15$ ), ergab keinen Hinweis auf ein eindeutiges Peak (Abbildung 6). In einer weiteren Untersuchung erfolgte vor Mittelung der Power-Spektren eine Peak-Zentrierung der individuellen Peaks ( $n=12$ ; mittlere Peak-Frequenz =  $17 \text{ Hz} \pm [\text{SEM}] 0,9 \text{ Hz}$ ) im  $\beta$ -Frequenzband. Mithilfe dieser Methodik ließ sich schließlich Peak darstellen. Zusätzlich zeigte sich hier eine Signifikanz bezüglich ON-Stimulation/OFF-Stimulation im dem den Peak umgebenden Bereich von  $-1,4 \text{ Hz} - +5,8 \text{ Hz}$  (Abbildung 7).



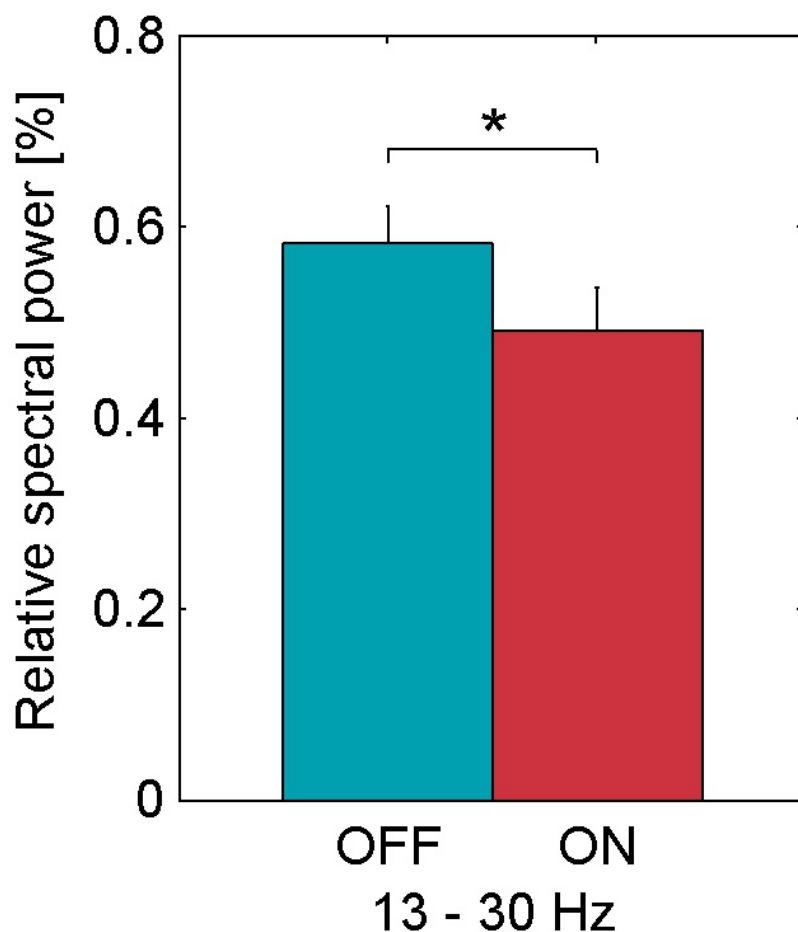
**Abbildung 6:** Darstellung der gemittelten Power-Spektren über die gesamte Gruppe; es zeigte sich kein spezifisches Peak; der graue Bereich stellt das 95%-Konfidenzintervall dar



**Abbildung 7:** Gemittelte Power-Spektren der Gruppe nach vorhergehender Peak-Zentrierung der individuellen Peaks (mittlere Peak-Frequenz  $17 \text{ Hz} \pm 0,9 \text{ Hz}$  [SEM]); der grau hinterlegte Bereich kennzeichnet den Bereich in dem ein signifikanter Unterschied ON-Stimulation/OFF-Stimulation nachzuweisen ist (Signifikanzniveau =  $p < 0,03$ )

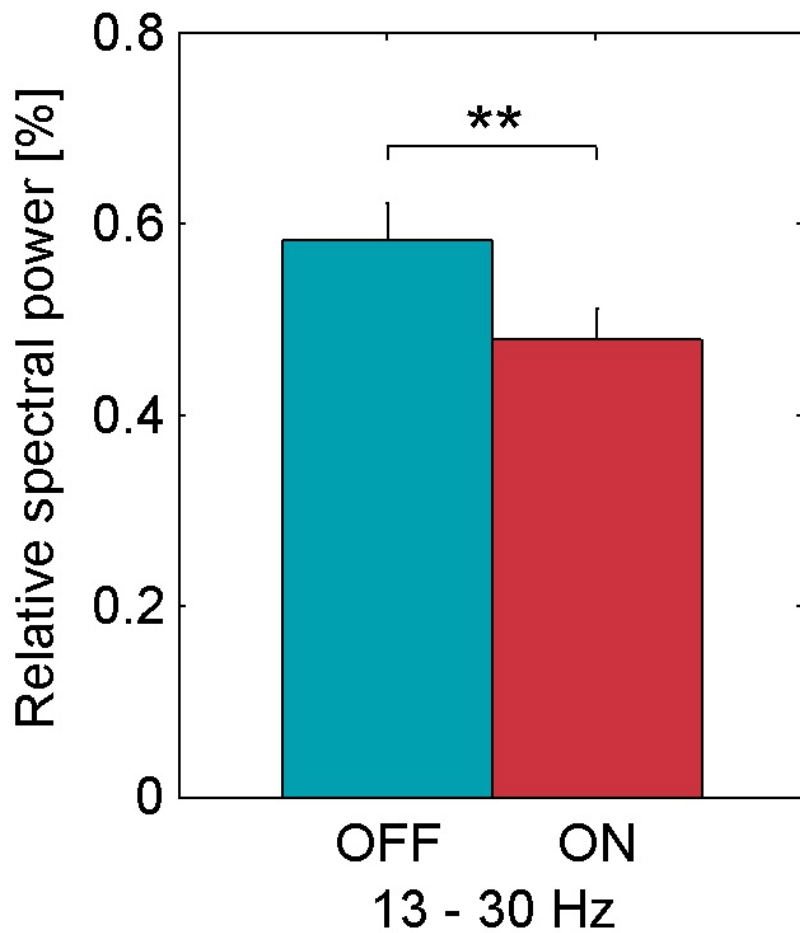
Der Vergleich der Power-Spektren im spezifischen Bereich des  $\beta$ - Frequenzbandes (13-30 Hz) erbrachte eine signifikante Verringerung der  $\beta$ -Aktivität. Die über die Gruppe gemittelte  $\beta$ -Power wurde insgesamt um  $14,4 \pm 4\%$  im Vergleich OFF-Stimulation zu ON-Stimulation ( $p=0,002$ ) reduziert (Abbildung 8).

Für eine genauere Untersuchung der Patienten, die in den individuellen Power-Spektren ein deutliches Peak zeigten ( $n=12$ ) wurden nur diese Kontaktpaare einer weiteren Analyse unterzogen. Auch hier konnte sich im Gruppenmittel der Power-Spektren kein deutliches Peak darstellen lassen. Allerdings zeigte sich im Vergleich der gemittelten  $\beta$ -Power (13-30 Hz) ein noch stärkerer Effekt bzgl. ON-Stimulation mit einer 18% igen Verminderung der  $\beta$ -Power im Vergleich OFF-Stimulation/ON-Stimulation ( $p<0,001$ , Abbildung 9).



**Abbildung 8:** Im Gruppenmittel der relativen Power im Bereich des  $\beta$ - Frequenzband zeigt sich eine signifikante Reduktion der  $\beta$ -Power ON-Stimulation von 14%;\* $p<0,01$





**Abbildung 9:** Das Gruppenmittel der relativen Power im Bereich des  $\beta$ - Frequenzband der Kontaktpaare, die individuell ein eindeutiges Peak im  $\beta$ - Frequenzband zeigten (12/15), ergab eine signifikante Reduktion der  $\beta$ -Power ON-Stimulation von 18%; \*\* $p < 0,001$

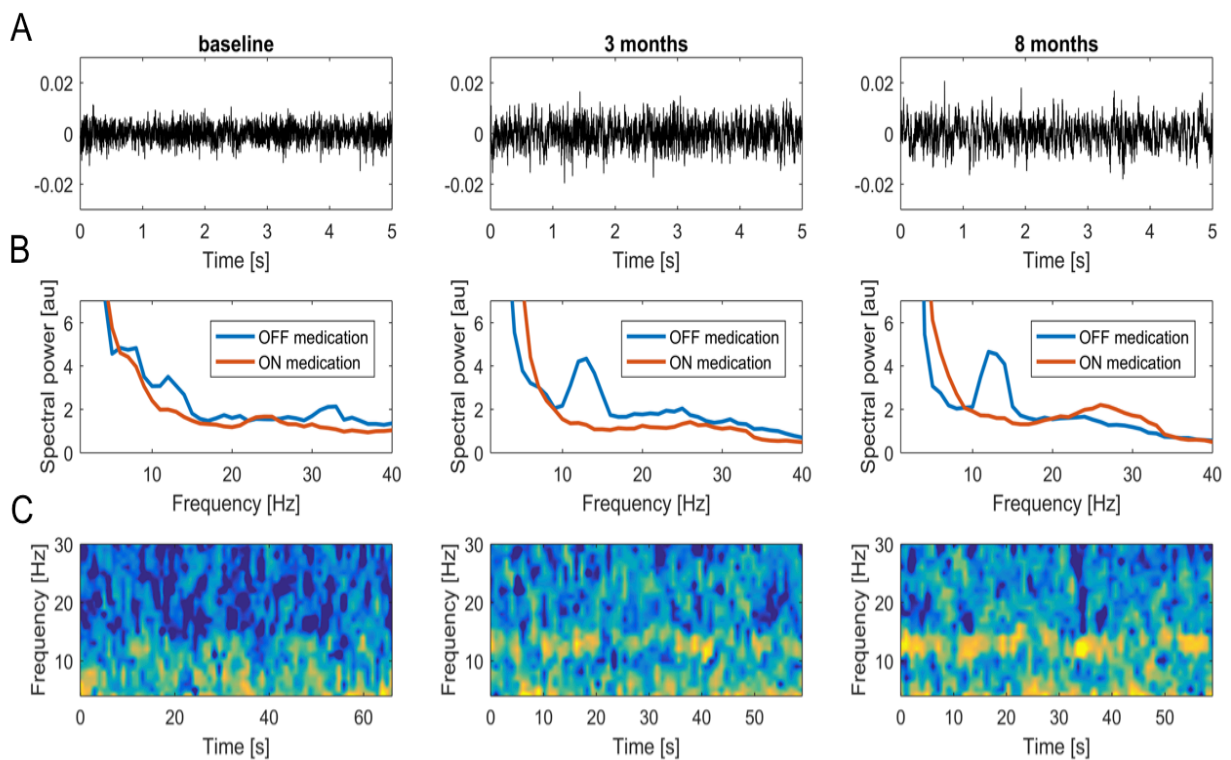
### 4.3. Subanalyse II

Grundlage der Auswertung stellen die Daten der Ruheableitungen von 12 Patienten (4 Frauen, 8 Männer; mittleres Alter der Subgruppe  $63,4 \pm [\text{SEM}] 1,4$  Jahre; durchschnittliche Erkrankungsdauer  $10,2 \pm [\text{SEM}] 1,2$  Jahre), die zu 3 verschiedenen Zeitpunkten erhoben wurden. Der UPDRS-III für die Subgruppe betrug im Mittel zum Zeitpunkt Baseline für die Bedingung s0m0  $27 \pm [\text{SEM}] 2,1$ ; für die Bedingung s0m1  $19 \pm [\text{SEM}] 2,1$ . In der 3-Monatskontrolle wurde ein Mittelwert von  $31 \pm [\text{SEM}] 3,1$  für die Bedingung s0m0, respektive  $24 \pm [\text{SEM}] 1,7$  für die Bedingung s0m1 erhoben, der UPDRS-III der 8-Monatskontrolle betrug im Mittel  $30 \pm [\text{SEM}] 2,5$  für die Bedingung s0m0 und für die Bedingung s0m1  $20 \pm [\text{SEM}] 1,6$ . Fokussiert wurde bei dieser Analyse auf die weitestgehend artefaktfreien Kontaktpaare 1-2 und 2-3. In der nachfolgenden Übersicht finden sich die demographischen und klinischen Daten der in die Subanalyse II einbezogenen Patienten (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Überblick Patientenkollektiv Subanalyse II inkl. UPDRS-III Werte für alle Zeitpunkte

ID	Alter	Geschlecht	Erkrankungs- dauer (in Jahren)	UPDRS-III Baseline s0m0/s0m1	UPDRS-III 3-Monatskontrolle s0m0/s0m1	UPDRS-III 8-Monatskontrolle s0m0/s0m1
2	63	m	10	43,5/16,5	34,5/25,5	35,5/24
3	63	m	15	25/20,5	26/25	25,5/25
4	63	w	8	24/15,5	48/31,5	42/24
5	66	m	8	28/29	20/18,5	19,5/12,5
6	73	m	9	23/17	33/22,5	27/18,5
7	63	m	16	36/32	26,5/29	39,5/29
8	72	w	5	31/31	25,5/20	25/14
9	61	w	10	19,5/13	18,5/20	21,5/13,5
12	58	w	7	24/16	32,5/27,5	37/23,5
13	56	m	18	20/16	51,5/33,5	41/17,5
14	63	m	9	19/15,5	18/12	17/13,5
15	60	m	7	28,5/10	35/26,5	31,5/20

Eine als Beispiel dienende und vergleichende Darstellung der Rohdaten (A) aufgenommen unter OFF-Medikationsbedingungen zu den verschiedenen Zeitpunkten, ihrer korrespondierenden Power-Spektren (B) unter Einschluss der Darstellung OFF/ON-Medikation im Vergleich sowie eine Darstellung der Zeit-Frequenz-Analyse (C) ebenfalls in der OFF-Medikationsbedingung zeigt die folgende Abbildung (Abbildung 10, A-C). Die Daten wurden von Kontaktpaar 1-2 der rechten Hemisphäre des Patienten 3 abgeleitet. In den Power-Spektren ließ sich eine Supprimierung der  $\beta$ -Aktivität durch die Medikation zu allen 3 Zeitpunkten darstellen. In der Zeit-Frequenz-Darstellung zeigt sich oszillatorische Aktivität für die OFF-Medikationsbedingung besonders gut für den Zeitpunkt der 3- und 8-Monatsmessungen.



**Abbildung 10:** Ergebnisse Patient 3, Kontaktpaar 1-2

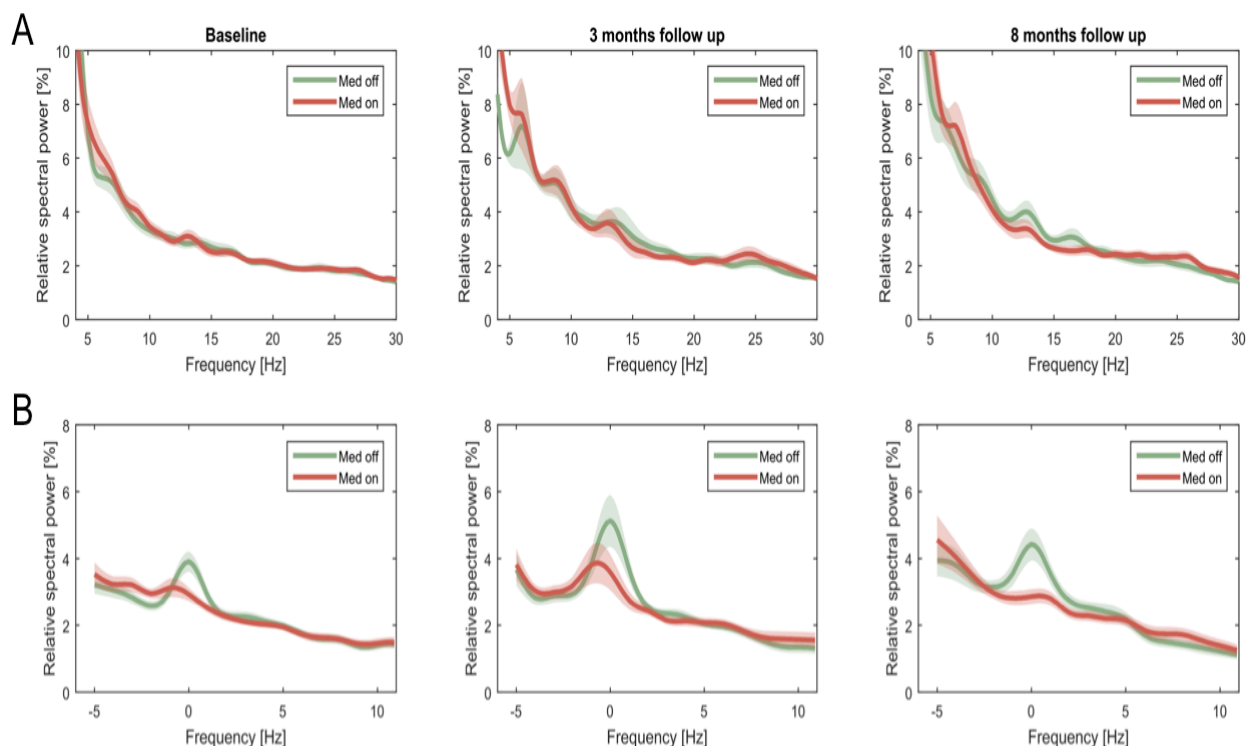
**A** Beispielhafte Darstellung der Rohdaten (m0), **B** korrespondierende Power-Spektren (m0/m1),

**C** korrespondierende Zeit-Frequenz-Analysen

Allgemein lässt sich für die erhobenen Daten der Subkohorte konstatieren, dass die dopaminerge medikamentöse Therapie ohne Stimulation zu jedem Zeitpunkt zu einem signifikantem Absinken der UPDRS-III Scores führte ( $p < 0,007$ ). Ebenso zeigte sich in einem nebenanalytisch durchgeführten Vergleich der präoperativen UPDRS-III Werte OFF-Medikation mit den im Langzeitverlauf erhobenen UPDRS-III-Werten ON-Stimulation/OFF-Medikation zum Zeitpunkt der 8-Monatsmessungen eine signifikante Reduktion der UPDRS-III-Werte um  $54,9 \% \pm [\text{SEM}] 3,4 \%$  ( $p < 0,001$ ) unter chronischer Stimulation des STN (UPDRS-III pre-OP OFF-Medikation:  $39,4 \pm [\text{SEM}] 3,4$  vs. UPDRS-III ON-Stimulation/OFF-Medikation zum 8-Monatstermin  $16,9 \pm [\text{SEM}] 1,2$ ).

Im Medikations-OFF waren individuelle Peaks im  $\beta$ -Frequenzband bei allen Patienten zu allen Zeitpunkten nachweisbar, die mittlere Peak-Frequenz für die Gruppe betrug gemittelt über alle Zeitpunkte in der OFF-Medikation-Bedingung  $17,6 \text{ Hz} \pm [\text{SEM}] 1$ . In den Daten der ON-Medikationsbedingung konnten in 7 von 24 Hemisphären kein spezifisches Peak gesehen werden, zudem zeigte sich eine Verschiebung der Peak-Frequenz um 1 Hz bei 4/17 verbliebenen Datensätzen zum Zeitpunkt Baseline, sowie 2/17 zur 3- und 8-Monatskontrolle.

In der Darstellung der über die Gruppe gemittelten Power-Spektren konnten aufgrund der geringen Peak-Amplitude und ihrer variablen Frequenzen zu keinem Zeitpunkt eindeutige Peaks identifiziert werden (Abbildung 11, A). Somit wurde in einem weiteren Schritt erneut der Darstellungsversuch des Gruppenmittels mit vorhergehender Peak-Zentrierung der individuellen Peaks (0 Hz auf der X-Achse) zur Identifizierung eines eindeutigen Peaks im  $\beta$ -Frequenzband unternommen. Hier ließ sich letztlich für die OFF-Medikationsbedingung ein eindeutiges Peak für alle 3 Zeitpunkte rekonstruieren (Abbildung 11, B).



**Abbildung 11:** Gruppendaten Subkohorte II

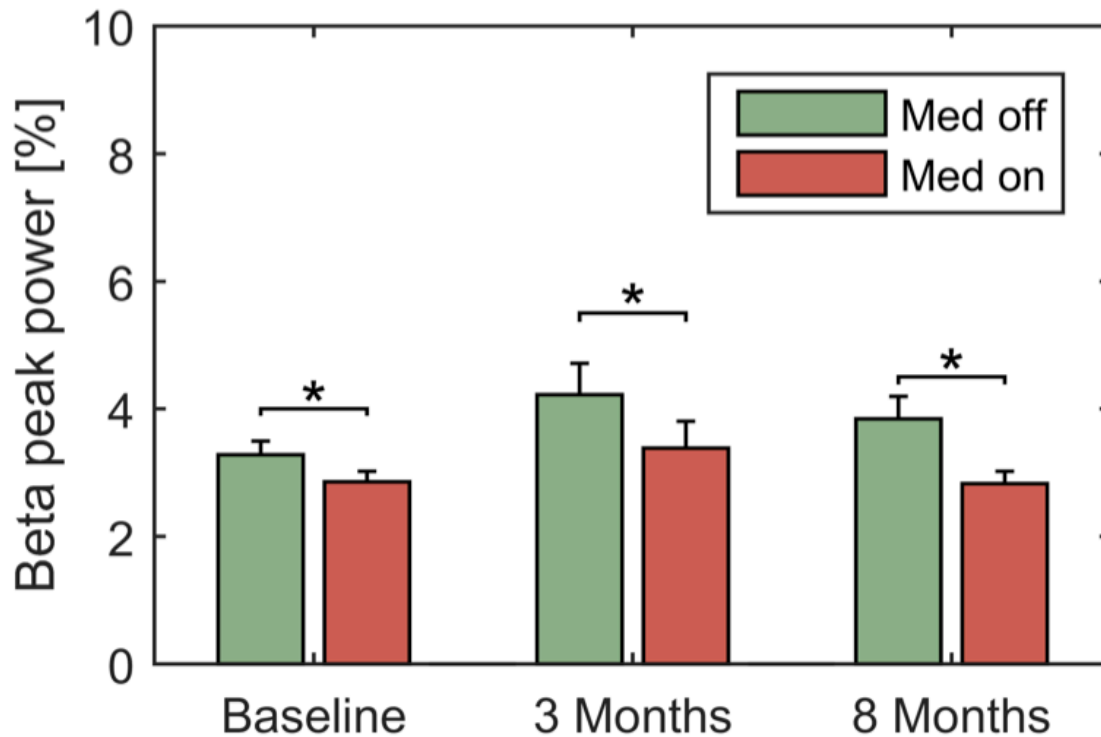
**A** Power- Spektren der Gruppenmittel zu allen 3 Zeitpunkten; es zeigt sich kein spezifisches Peak im  $\beta$ -Frequenzband, die schattierten Bereiche stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar [SEM]

**B** Gemittelte Power-Spektren der Gruppe nach vorhergehender Peak-Zentrierung der individuellen Peaks, unter OFF-Medikations-Bedingungen lässt sich ein Peak für jeden Zeitpunkt darstellen. Auch hier stellen die schattierten Bereiche den Standardfehler des Mittelwertes dar [SEM].

Für eine nachfolgende statistische Untersuchung wurden zunächst die mittleren Peak-Frequenzen für die verschiedenen Zeitpunkte zur Auswertung gebracht. Diese betragen für die Bedingung OFF-Medikation zum Zeitpunkt Baseline  $16,6 \text{ Hz} \pm [\text{SEM}] 1,2 \text{ Hz}$ , zum Zeitpunkt der 3-Monatskontrolle  $17,8 \text{ Hz} \pm [\text{SEM}] 1,3 \text{ Hz}$  sowie  $18,3 \text{ Hz} \pm [\text{SEM}] 1,5 \text{ Hz}$  für die 8-Monatskontrolle, was für die 3 Zeitpunkte einen absolute Änderung der mittleren individuellen Peak-Frequenz von  $3,2 \text{ Hz} \pm [\text{SEM}] 0,9 \text{ Hz}$  ausmacht. Die Unterschiede der Peak-Frequenzen ergaben für keinen Zeitpunkt statistische Signifikanz.

Die Varianzanalysen unter Zuhilfenahme des Kruskal-Wallis-Tests zeigte sowohl für die ON- als auch für die OFF-Medikationsbedingung keine Signifikanz bezüglich des Faktors „Zeitpunkt“ als Einflussgröße auf die  $\beta$ -Peak-Power ( $p > 0,1$ ), jedoch war eine starke Supprimierung der  $\beta$ -Peak-Amplitude durch Medikation zu sehen. Die gemittelte  $\beta$ -Peak-Power

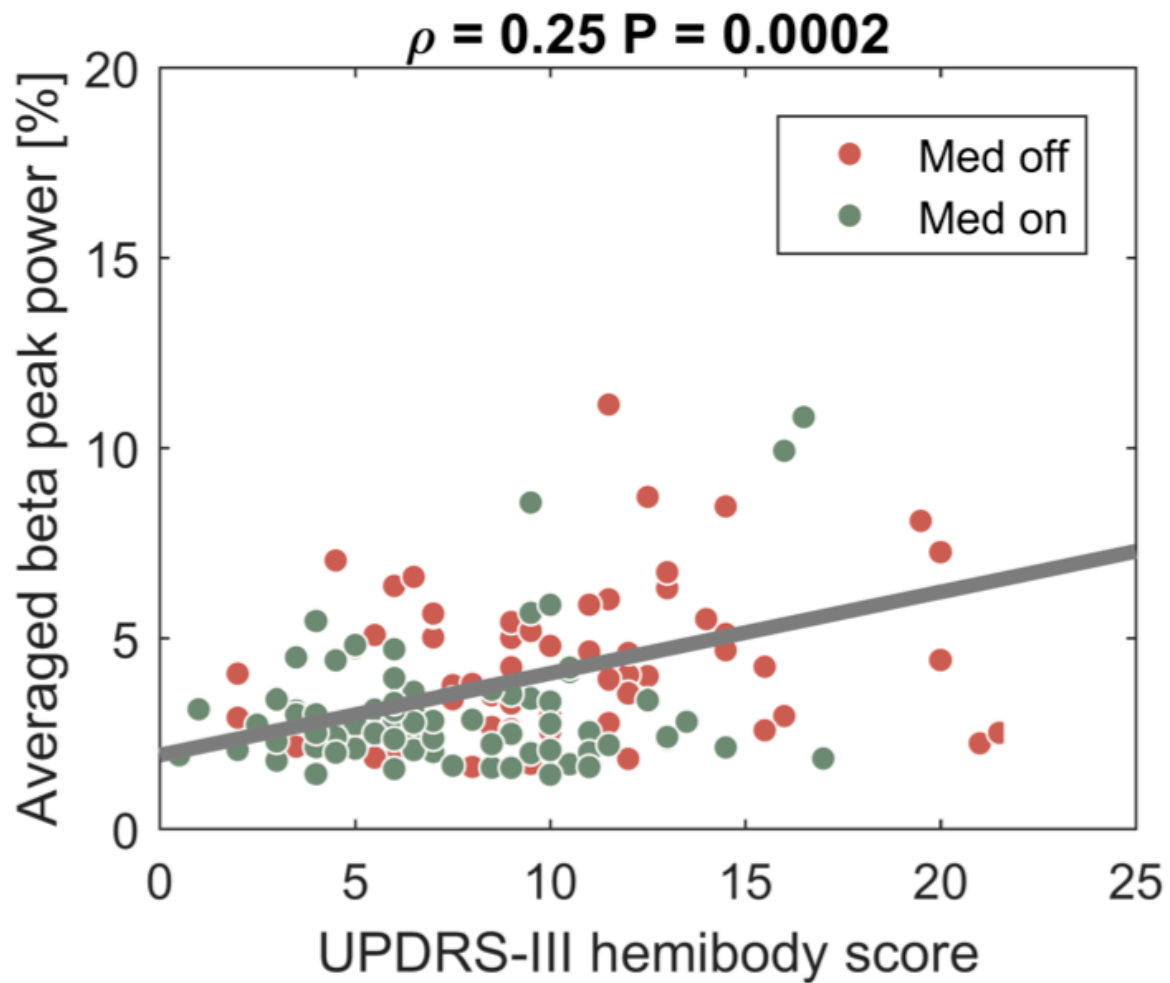
ON-Medikation betrug  $3,02\% \pm [\text{SEM}] 0,2\%$ , im Vergleich dazu  $3,78\% [\text{SEM}] 0,2\%$  OFF-Medikation. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ermittelte für jeden Zeitpunkt ein signifikantes Ergebnis ( $p < 0,007$  zu jedem Zeitpunkt).



**Abbildung 12:** gemittelte  $\beta$ -Peak-Power für alle Zeitpunkte; \*signifikante Suppression der  $\beta$ -Power im Vergleich OFF-/ON-Medikation für alle Zeitpunkte (Baseline  $p < 0,001$ , 3-Monatsdaten  $p < 0,001$ , 8-Monatsdaten  $p < 0,0068$ )

Eine abschließende Untersuchung der Daten erfolgte hinsichtlich einer möglichen Korrelation von  $\beta$ -Peak-Power und der erhobenen UPDRS-III Resultate.

Wie in Abbildung 13 dargestellt zeigte sich eine signifikante Korrelation der individuellen  $\beta$ -Peak-Power gemittelt über die kontralaterale Hemisphäre und den erhobenen UPDRS-III-Hemibody-Werten für alle 12 Patienten, für die ON-und OFF-Medikationsbedingung und alle 3 Zeitpunkte (Abbildung 13,  $\rho = 0,25$ ,  $p = 0,0002$ ). Auch unter Vernachlässigung der Baselinedaten blieb die Korrelation signifikant (3-Monatsdaten:  $\rho = 0,32$ ,  $p = 0,01$ ; 8-Monatsdaten  $\rho = 0,36$ ,  $p = 0,004$ ). Eine Untersuchung hinsichtlich der Korrelation von Veränderungen der UPDRS-III Resultate mit Veränderungen der  $\beta$ -Power durch die Medikation war nicht signifikant.



**Abbildung 13:** Streudiagramme zur Korrelationsdarstellung

Korrelation gemittelter  $\beta$ -Peak-Power /UPDRS-III-Hemibody-Werte für OFF-Medikation (rot) und ON-Medikation (grün) für alle 3 Zeitpunkte

Die dargelegte Auswertung der Daten der Subanalyse II sind zur Publikation in *Clinical Neurophysiology* angenommen (Neumann\*, Staub-Bartelt\* et al., 2017, in press, \*equal contribution) [52].

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Ableitung von LFP-Signalen mittels des chronisch implantierten Stimulators Activa PC+S, der für die tiefe Hirnstimulation eingesetzt wird, möglich ist. Zusätzlich zu den Ergebnissen für die Ableitungen kurz nach erfolgter Implantation konnte nun auch gezeigt werden, dass die bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom auftretenden pathologischen Oszillationen im  $\beta$ -Frequenzband auch Monate nach Implantation nachweisbar bleiben sowie eine stabile Suppression dieser unter Medikation gesehen werden. Nicht zuletzt zu erwähnen ist, dass eine Korrelation zwischen  $\beta$ -Aktivität und Parkinson-typischer Symptomschwere nachgewiesen werden konnte.

### 5.1. Detektion von $\beta$ -Aktivität im STN mittels Activa PC+S

Die Ergebnisse der Subanalyse I für den Zeitpunkt „Baseline“ erbrachten den Nachweis von Peaks im  $\beta$ -Frequenzband in der OFF-Medikations-Bedingung in den Ableitungen aus 12 von 15 (80%) in die Untersuchung eingeschlossenen Elektroden. In der Subanalyse II konnte in allen Kontaktpaaren, die für die Analyse herangezogen wurden unter OFF-Medikationsbedingungen ein Peak im  $\beta$ -Frequenzband festgestellt werden (100%). Somit zeigte sich insgesamt ein ähnliches Ergebnis im Vergleich zu früheren Studien, die ebenfalls LFP-Ableitungen aus dem STN hinsichtlich eines Auftretens von Peaks im  $\beta$ -Frequenzband untersucht haben [53].

Die Unterschiede innerhalb der Subanalysen, können durch die Auswahl unterschiedlicher Kontaktpaare für die Auswertung bedingt sein. Bei der Durchsicht verschiedenster Datensätze, die während des gesamten Studienzeitraums aufgezeichnet und analysiert wurden, zeigte sich, dass nicht immer in allen Kontaktpaaren zu jedem Zeitpunkt und für jede Bedingung die gesuchten Peaks gesehen werden konnten. Sowohl die Kürze der Ableitungen, die gewählt wurde, um einen übermäßigen Batterieverbrauch durch die zusätzlichen Funktionen des Stimulators so gering wie möglich zu halten als auch das Vorkommen von Peaks kleinerer Amplituden, erschwerten die Identifikation. Ebenso wird der Ausschluss verschiedener Kontaktpaare durch aufgetretene Artefakte sowie der Ausschluss von Patienten aufgrund fehlender Untersuchungsdaten zu bestimmten Zeitpunkten zu den unterschiedlichen Ergebnissen der Subanalysen beigetragen haben.



Zusätzlich könnte für die Untersuchungen, die Daten des Zeitpunktes „Baseline“ zum Gegenstand haben, ein postoperativer Setzeffekt das Auffinden von spezifischen Peaks im  $\beta$ -Frequenzband erschwert haben, da angenommen wird, dass dieser bei einigen Patienten einen temporären Einfluss auf die  $\beta$ -Aktivität in den Ableitungen haben kann [54-56].

Des Weiteren müssen für die Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse, vor allem im Vergleich zu vorhergehenden Studien, aufgrund der Unterschiede der technischen Verfahren zum Ableiten von LFP-Signalen und ihre möglichen Auswirkungen auf die Daten in Betracht gezogen werden. Wurden bis zur Entwicklung des neuartigen Stimulators LFP-Signale über externalisierte Elektroden und mithilfe von externen Systemen verstärkt und aufgezeichnet, so konnten hierbei die Signale mit einer bis zu 50.000-fachen Verstärkung aufgezeichnet werden (für Beispiele hierfür siehe u.a. Kühn et al., 2009, Neumann et al., 2016 [57, 58]). Die Daten jedoch, die mittels des Stimulators aufgezeichnet wurden, wurden mit einer nur 2000-fachen Verstärkung aufgezeichnet, dies kann zu einem geringen Signal-Rausch-Verhältnis und niedrigeren Amplituden geführt haben, sodass das Auffinden von Peaks im  $\beta$ -Frequenzband in den Rohdaten im Vergleich zu Daten, die mit externalisierten technischen Mitteln erhoben werden, erschwert wurde. Diese technischen Gegebenheiten könnten einen weitaus höheren Einfluss auf die ON-Medikations-Daten haben, da die ohnehin durch eine dopaminerge Medikation bedingt sehr niedrigen Peak-Amplituden aufgrund des starken Grundrauschens möglicherweise nicht zu detektieren sind. Dies könnte eine Erklärung für das Fehlen von spezifischen Peaks in 7/24 Ableitungen unter ON-Medikationsbedingungen wie in Subanalyse II beschrieben sowie den fehlenden Nachweis einer Signifikanz der Korrelation von Symptomminderung durch Medikationseinnahme und verringerter  $\beta$ -Aktivität liefern.

## 5.2. Langzeitergebnisse

Zusätzlich zu den zum Zeitpunkt „Baseline“ durchgeführten Ableitungen waren weitere Untersuchungen bzgl. der Langzeit-Nachweisbarkeit von  $\beta$ -Oszillationen ein Fokus dieser Arbeit. Obwohl es einige Hinweise auf eine Stabilität eben dieser pathologischen Oszillationen im  $\beta$ -Frequenzband bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom in früheren Studien gibt [59, 60], stellt diese Arbeit mit den Daten der Subanalyse II die Ergebnisse einer ersten systematischen Untersuchung von LFP-Daten, die mittels eines implantierten Gerätes an 3 verschiedenen Zeitpunkten abgeleitet wurden, dar.

In der OFF-Medikationsbedingung konnten Peaks im  $\beta$ -Frequenzband für die Subkohorte für jeden Zeitpunkt identifiziert werden wobei die mittlere Peak-Frequenz um etwa 3 Hz schwankte. Diese Verschiebung kann Resultat des beschriebenen Vorgehens zum Auffinden der Peaks sein, bei dem die Auswahl des zu dem entsprechenden Zeitpunkt höchsten Peaks des Spektrums ungeachtet der zu den anderen Zeitpunkten definierten Peaks erfolgte. Möglicherweise trug dies zu der benannten Abweichung der Peak-Frequenzen über die Zeitpunkte bei.

## 5.3. Korrelation von $\beta$ -Aktivität und Symptomschwere

In der vorliegenden Arbeit ließ sich für jeden Zeitpunkt eine bestehende signifikante positive Korrelation der Peak-Power im  $\beta$ -Frequenzbereich mit den erhobenen UPDRS-III-Hemibody Resultaten berechnen. Eine mögliche Korrelation von  $\beta$ -Aktivität und Symptomschwere war bereits in der Vergangenheit Gegenstand einiger Untersuchungen.

So wurde 2006 in einer Untersuchung an 9 Patienten eine signifikante Reduktion von Peaks im  $\beta$ -Frequenzband durch eine dopaminerge Medikation (L-Dopa) festgestellt, die eine positive Korrelation mit den UPDRS-III-Werten der kontralateralen Körperhälfte erbrachte. Die separate Betrachtung der UPDRS-III-Werte für Tremor und Akinesie/Rigidität konnte nur eine positive Korrelation für die Symptome Akinesie/Rigidität, jedoch nicht für Tremor zeigen [31]. Weitere Studien kleinerer Patientenkohorten konnten repetitiv die Korrelation von medikamentös reduzierter  $\beta$ -Peak-Power und verbesserter hypokinetischer Symptomatik nachweisen [61], des Weiteren gelang auch der Nachweis einer THS-induzierten Reduktion der oszillatorischen Aktivität im  $\beta$ -Frequenzband und einer dazu bestehenden Korrelation mit der Verbesserung der motorischen Leistung der untersuchten Patienten [33].

Eine jüngst veröffentlichte Studie untersuchte die Korrelation der oszillatorischen Aktivität im STN mit der motorischen Beeinträchtigung bei einer größeren Patientenkohorte (n=63). Es konnte auch in dieser Studie eine positive Korrelation zwischen  $\beta$ -Power und den erhobenen UPDRS-III Werten gezeigt werden, besonders robust erwies sich hier die Korrelation für den Sub-Frequenzbereich von 10-14 Hz [58]. In einer weiterführenden Auswertung der Patientendaten konnte wie bereits in Studien zuvor die Signifikanz der Korrelation nur für die Untergruppe der Patienten mit vorwiegend akinetisch/bradykinetisch-dominantem Symptomkomplex gezeigt werden [51].

Die Korrelationsuntersuchungen der vorliegenden Arbeit knüpften somit an eine Reihe von Studien an. Die über alle 3 Zeitpunkte konsistent bestehende Korrelation von  $\beta$ -Peak-Power und motorischer Beeinträchtigung liefert einen weiteren Hinweis auf den Nutzen von  $\beta$ -Aktivität als stabiler neurophysiologischer Marker für die motorische Beeinträchtigung bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom und könnte im Hinblick auf eine closed-loop Stimulation zukünftig ebenfalls von Nutzen sein.

#### **5.4. LFP-Detektion Stimations/-Medikationseffekt**

In der Auswertung der Daten, die in die beiden Subanalysen eingingen, konnte jedoch nicht nur eine vermutete  $\beta$ -Aktivität durch den implantierten Stimulator aufgezeichnet werden, sondern es gelang auch die Dokumentation verschiedener Therapieerfolge mithilfe des Activa PC+S.

Während die erste Subanalyse auf LFP-Daten fokussierte, die kurz nach Implantation der Elektroden und des Stimulators, von dem den Stimationskontakt umgebenden Kontaktpaar abgeleitet wurden und somit auch der Effekt der Stimulation unter Ausschluss von externen Geräten untersucht werden konnte, so wurden für die Subanalyse II nur LFP-Daten verwendet, die aus Kontaktpaaren stammten, die nicht im Zusammenhang mit einer Stimulation standen. Für diese Daten erfolgte die Untersuchung des Effektes der Medikation auf die  $\beta$ -Aktivität. Dies erfolgte nicht nur für den Zeitraum „Baseline“, d.h. postoperativ, sondern auch zusätzlich im Rahmen einer Langzeitbeobachtung für die bei 3- und 8- Monatskontrollen erhobenen LFP-Daten, sodass auch hier eine Analyse hinsichtlich der Stabilität der  $\beta$ -Aktivität über die Zeit vorgenommen werden konnte.

In der vorliegenden Arbeit konnte in Anlehnung an vorhergehende Studien gezeigt werden, dass unter Stimulation eine signifikante Suppression der  $\beta$ -Aktivität erfolgt [33, 34, 62] und diese auch in den Daten, die während der Stimulation parallel von derselben Elektrode abgeleitet wurden, nachweisbar war.

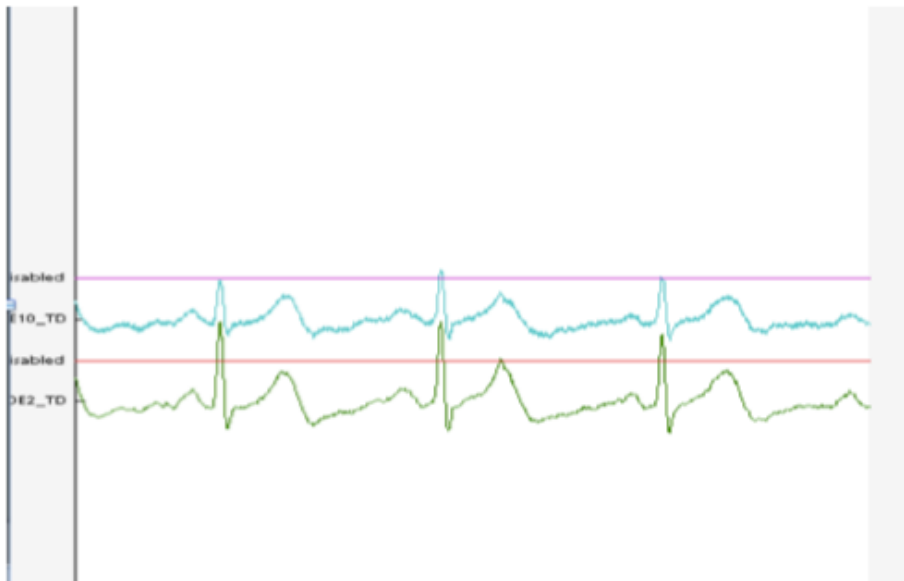
Im Hinblick auf die in früheren Studien beobachtete medikamentöse Suppression der  $\beta$ -Aktivität [20, 31, 32] wurden nun hier unter Verwendung der neuen Technologie auch Untersuchungen über den Zeitpunkt der Implantation hinaus durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen erstmals eine nachweislich signifikante Suppression der  $\beta$ -Aktivität durch die Medikation an verschiedenen Zeitpunkten und stützen die These, dass  $\beta$ -Aktivität als zukünftiger Biomarker für adaptive Stimulationssysteme dienen kann.

## 5.5. Limitationen und Ausblick

Das Besondere der hier vorliegenden Resultate ist die neue Methodik der Datenaufnahme. Musste in der Vergangenheit auf externalisierte Elektroden und externe Schnittstellen zur Signableitung zurückgegriffen werden, so konnten nun mithilfe der neuen Technologie LFP-Ableitungen mittels der implantierten und mit dem Stimulator konnektierten Elektroden erfolgen und eine neue Möglichkeit der Untersuchung von neuronaler Aktivität aus der Tiefe des Hirns geschaffen werden. Jedoch sind hier abschließend einige wichtige limitierende Faktoren zu erwähnen.

Für die Pilotstudie konnten insgesamt 15 Stimulatoren der neuen Generation implantiert werden, was die Gesamtkohorte von Beginn an auf insgesamt 15 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom limitierte. Der Ausschluss von Patienten aus den Analysen auf der Grundlage fehlender Nachuntersuchungen und somit fehlender Vergleichbarkeit insbesondere bei den Langzeituntersuchungen, verkleinerte die schon von Beginn an begrenzte Kohorte zusätzlich. Die Fokussierung der Analysen rein auf die erhobenen LFP-Daten, die in Ruhe abgeleitet wurden, führten ebenfalls von vornherein zur Begrenzung der auswertbaren Daten.

Ein weiterer limitierender Faktor, waren die in einigen Rohdaten vorhandenen Artefaktüberlagerungen. Dieser Umstand führte letztlich in der Subanalyse I zum Ausschluss von weitergehenden Untersuchungen der LFP-Daten eines Patienten aus einer Hemisphäre und in der Subanalyse II zum Ausschluss eines gesamten Kontaktpaares (0-1). Im Verlauf der Studie wurden beispielsweise EKG-Überlagerungen gefunden, die sich über die gesamte Länge einzelner Ableitungen erstreckten und eine strukturierte Analyse dieser Daten somit nicht zuließen (Bsp. siehe Abbildung 14). Es wird angenommen, dass die EKG-Signale auf eine Leckage an der Konnektionsstelle zwischen Elektrode und Stimulator zurückzuführen sind.



**Abbildung 14:** Beispiel von EKG-Artefakten in den aufgezeichneten Rohdaten eines Patienten

Zusätzlich zum Ausschluss einzelner Patientendaten führte die weitaus geringere Verstärkung der LFP-Signale während der Ableitungen zu einer geringeren Amplitude der Signale und somit zu einer erschwerten Identifikation der gesuchten Peaks in den Power-Spektren. Zukünftig implantierte Systeme sollten daher ein erhöhtes Verhältnis von Signal und Grundrauschen, durch eine Verringerung des Grundrauschens und eine Erhöhung der Verstärkung, anstreben, damit eine konsequente Detektion von Veränderungen der  $\beta$ -Power möglich wird.

Nichtsdestotrotz wurden durch die Entwicklung des neuen implantierten Systems neben der vorliegenden auch einige andere Studien zur eingehenden Untersuchung von pathologischen  $\beta$ -Oszillationen bei Patienten mit Parkinson ermöglicht. Eine in 2015 veröffentlichte Studie zeigte erstmals Ergebnisse einer Untersuchung von LFP-Signalen, die in Echtzeit mithilfe des Activa PC+S unter Bewegung aufgezeichnet wurden. Hierbei zeigte sich eine ähnliche  $\beta$ -Power im Liegen, Sitzen und Stehen. Die Spektren der Echtzeitaufzeichnungen der Tremor-dominanten Patienten zeigten sich ähnlich der, die in Ruhe aufgezeichnet wurden. Allerdings gab es Hinweise auf eine niedrigere  $\beta$ -Power während des Laufens im Vergleich zu Ruheaufnahmen in der Gruppe der Patienten mit akinetischem Parkinsonsyndrom. Zusätzlich konnte die Studie über ein spannungsabhängiges (Volt) Absinken der  $\beta$ -Power unter Stimulation berichten [63].

In der jüngst publizierten Auswertung der Bewegungsdaten, die innerhalb der vorliegenden Studie mithilfe des implantierten Stimulators erfasst wurden, konnte eine auch im Langzeitverlauf bestehende Korrelation zwischen den Veränderungen von  $\beta$ -Aktivität im STN

und der Veränderung der Bewegungsparameter Amplitude und Frequenz nachgewiesen werden. Hierfür wurden 3- und 8-Monatsdaten von 9 Patienten, die sich wiederholende Bewegungen durchführten, analysiert. Es zeigte sich, dass die Minderung von Bewegungsfrequenz und Bewegungsamplitude, entsprechend einer Bradykinese, innerhalb der untersuchten Gruppe mit einem entsprechenden Anstieg von  $\beta$ -Aktivität einhergeht. Zusätzlich ließ sich ein Zusammenhang zwischen Änderungen der Bewegungsfrequenz und veränderter  $\beta$ -Aktivität für die einzelnen Patienten herstellen. Die Ergebnisse bekräftigen die Annahme, dass sich die Symptomschwere bezüglich der Bradykinese in einer entsprechend erhöhten  $\beta$ -Aktivität wiederfindet und diese mittels des chronisch implantierten Stimulators der neuen Generation auch während der Durchführung von wiederholten Bewegungen erfasst werden kann.[45].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, liefern insbesondere aufgrund der in den Langzeitdaten konsistent bestehenden Korrelation zwischen  $\beta$ -Peak-Amplituden und Symptomschwere weitere Hinweise darauf, dass  $\beta$ -Aktivität ein stabiler Marker für die Symptomschwere bei idiopathischem Parkinsonsyndrom darstellt und sich somit als potentieller Biomarker für adaptive Stimulationsregime eignen könnte.

Die experimentelle Studien aus den Jahren 2013 und 2015 [37, 38] zeigten, dass sowohl eine unilaterale als auch bilaterale adaptive Stimulation, unter Verwendung der individuellen  $\beta$ -Power als Schwellenmarker für die Stimulation, eine Symptomminderung erbringen, zusätzlich wurde in der Studie 2013 gezeigt, dass eine adaptive Stimulation im Vergleich zu der bislang angewendeten kontinuierlichen Stimulation effektiver wirkt. Ergänzend konnten weitere Studien berichten, dass kurz nach der Implantation Nebenwirkungen wie Dyskinesie [64] und Sprachstörungen [65], die durch eine Stimulation hervorgerufen werden können, unter Verwendung von adaptiven Stimulationsprotokollen reduziert werden.

Es bleibt festzuhalten, dass die Entwicklung der neuen Generation von Stimulatoren mit der Möglichkeit der Detektion von Oszillationen aus der Tiefe des Hirns unter alltagsähnlichen Bedingungen die Türen für weitere eingehende Untersuchungen neuronaler Aktivität geöffnet hat. Vor allem im Kontext der zukünftig eventuell möglichen Etablierung adaptiver Stimulationsregime, die sich bislang in experimentellen Untersuchungen kleiner Kohorten unter Verwendung externer Schnittstellen einer kontinuierlichen Stimulation überlegen zeigten, ist die Entwicklung neuer implantierbarer Geräte eine Möglichkeit weitere Studien unabhängig von externen Schnittstellen durchzuführen und somit auf eine alltagsnähere Ebene zu bringen. Zur

Verwirklichung dieser neuen Regime bedarf es noch weiterführende Untersuchungen von geeigneten Biomarkern, die sich nun mithilfe der implantierten Geräte auch über einen längeren Zeitraum untersuchen lassen. In der Entwicklung weiterer Stimulatoren Generationen sollte vor allem eine Würdigung der technischen Limitationen erfolgen, damit zukünftige eine noch stabilere Detektion der Oszillationen und ein Transfer in den klinischen Alltag möglich wird.

Dennoch haben die Resultate der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass schon zu diesem Zeitpunkt der Nachweis von  $\beta$ -Aktivität und ihrer Korrelation mit der motorischen Beeinträchtigung bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, in den durch einen implantierten Stimulator erfassten LFP-Daten, erfolgen konnte. Dies gelang sowohl ohne Anwendung einer parkinsonspezifischen Therapie wie THS und/oder Medikation, als auch unter Verwendung eben jener vorhandenen Therapieoptionen.

Erstmals konnte dies nicht nur in Untersuchungen wenige Tage postoperativ, sondern auch für einen Zeitraum mehrerer Monate nachgewiesen werden und somit die vielversprechende Rolle der  $\beta$ -Aktivität als stabiler Biomarker für adaptive Stimulationsalgorithmen bekräftigen. Zukünftige Studien mit dem Fokus der Erprobung einer adaptiven Stimulation im klinischen Alltag, werden den Nutzen der  $\beta$ -Aktivität als Biomarker jedoch weiter untersuchen müssen.



## Literaturverzeichnis

1. von Campenhausen, S., B. Bornschein, R. Wick, K. Botzel, C. Sampaio, W. Poewe, W. Oertel, U. Siebert, K. Berger, and R. Dodel, *Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe*. Eur Neuropsychopharmacol, 2005. **15**(4): p. 473-90.
2. Dorsey, E.R., R. Constantinescu, J.P. Thompson, K.M. Biglan, R.G. Holloway, K. Kieburtz, F.J. Marshall, B.M. Ravina, G. Schifitto, A. Siderowf, and C.M. Tanner, *Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030*. Neurology, 2007. **68**(5): p. 384-6.
3. Lang, A.E. and A.M. Lozano, *Parkinson's disease. First of two parts*. N Engl J Med, 1998. **339**(15): p. 1044-53.
4. Gelb, D.J., E. Oliver, and S. Gilman, *Diagnostic criteria for Parkinson disease*. Arch Neurol, 1999. **56**(1): p. 33-9.
5. Braak, H., K. Del Tredici, U. Rub, R.A. de Vos, E.N. Jansen Steur, and E. Braak, *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiol Aging, 2003. **24**(2): p. 197-211.
6. Gerlach, M.R., H.; Riederer, P.; Dietmaier, O.; Götz, W.; Laux, G.; Storch, A., *Die Parkinson-Krankheit -Grundlagen, Klinik, Therapie*. 2007: Springer.
7. Fachgesellschaften, A.d.W.M., *S3-Leitlinie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom*. 2016.
8. Kulisevsky, J., J. Pagonabarraga, B. Pascual-Sedano, C. Garcia-Sanchez, and A. Gironell, *Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia*. Mov Disord, 2008. **23**(13): p. 1889-96.
9. Reijnders, J.S., U. Ehrt, W.E. Weber, D. Aarsland, and A.F. Leentjens, *A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2008. **23**(2): p. 183-9; quiz 313.
10. Von Reichmann, H., G. Deuschl, O. Riedel, A. Spottke, H. Forstl, F. Henn, I. Heuser, W. Oertel, P. Riederer, C. Trenkwalder, R. Dodel, and H.U. Wittchen, *[The German Study on the Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD): more than Parkinson]*. MMW Fortschr Med, 2010. **152 Suppl 1**: p. 1-6.
11. Martinez-Martin, P., A.H. Schapira, F. Stocchi, K. Sethi, P. Odin, G. MacPhee, R.G. Brown, Y. Naidu, L. Clayton, K. Abe, Y. Tsuboi, D. MacMahon, P. Barone, M. Rabey, U. Bonuccelli, A. Forbes, K. Breen, S. Tluk, C.W. Olanow, S. Thomas, D. Rye, A. Hand, A.J. Williams, W. Ondo, and K.R. Chaudhuri, *Prevalence of nonmotor symptoms in*

- Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients.* *Mov Disord*, 2007. **22**(11): p. 1623-9.
12. Schrag, A., M. Jahanshahi, and N. Quinn, *How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population.* *Mov Disord*, 2000. **15**(6): p. 1112-8.
  13. Obeso, J.A., M.C. Rodriguez-Oroz, M. Rodriguez, J.L. Lanciego, J. Artieda, N. Gonzalo, and C.W. Olanow, *Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease.* *Trends Neurosci*, 2000. **23**(10 Suppl): p. S8-19.
  14. Gibb, W.R. and A.J. Lees, *The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988. **51**(6): p. 745-52.
  15. Hughes, A.J., S.E. Daniel, L. Kilford, and A.J. Lees, *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. **55**(3): p. 181-4.
  16. Berardelli, A., G.K. Wenning, A. Antonini, D. Berg, B.R. Bloem, V. Bonifati, D. Brooks, D.J. Burn, C. Colosimo, A. Fanciulli, J. Ferreira, T. Gasser, F. Grandas, P. Kanovsky, V. Kostic, J. Kulisevsky, W. Oertel, W. Poewe, J.P. Reese, M. Relja, E. Ruzicka, A. Schrag, K. Seppi, P. Taba, and M. Vidailhet, *EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease.* *Eur J Neurol*, 2013. **20**(1): p. 16-34.
  17. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality.* *Neurology*, 1967. **17**(5): p. 427-42.
  18. Fahn, S.E., R.L.; UPDRS program members, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale.* Recent Developments in Parkinson's Disease. Vol. 2. 1987: Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information.
  19. Goetz, C.G., B.C. Tilley, S.R. Shaftman, G.T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, W. Poewe, C. Sampaio, M.B. Stern, R. Dodel, B. Dubois, R. Holloway, J. Jankovic, J. Kulisevsky, A.E. Lang, A. Lees, S. Leurgans, P.A. LeWitt, D. Nyenhuis, C.W. Olanow, O. Rascol, A. Schrag, J.A. Teresi, J.J. van Hilten, and N. LaPelle, *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results.* *Mov Disord*, 2008. **23**(15): p. 2129-70.
  20. Connolly, B.S. and A.E. Lang, *Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review.* *Jama*, 2014. **311**(16): p. 1670-83.
  21. Obeso, J.A., C.W. Olanow, and J.G. Nutt, *Levodopa motor complications in Parkinson's disease.* *Trends Neurosci*, 2000. **23**(10 Suppl): p. S2-7.

22. Stocchi, F., M. Tagliati, and C.W. Olanow, *Treatment of levodopa-induced motor complications*. *Mov Disord*, 2008. **23 Suppl 3**: p. S599-612.
23. Okun, M.S., *Deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(16): p. 1529-38.
24. Follett, K.A., F.M. Weaver, M. Stern, K. Hur, C.L. Harris, P. Luo, W.J. Marks, Jr., J. Rothlind, O. Sagher, C. Moy, R. Pahwa, K. Burchiel, P. Hogarth, E.C. Lai, J.E. Duda, K. Holloway, A. Samii, S. Horn, J.M. Bronstein, G. Stoner, P.A. Starr, R. Simpson, G. Baltuch, A. De Salles, G.D. Huang, and D.J. Reda, *Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(22): p. 2077-91.
25. Odekerken, V.J., T. van Laar, M.J. Staal, A. Mosch, C.F. Hoffmann, P.C. Nijssen, G.N. Beute, J.P. van Vugt, M.W. Lenders, M.F. Contarino, M.S. Mink, L.J. Bour, P. van den Munckhof, B.A. Schmand, R.J. de Haan, P.R. Schuurman, and R.M. de Bie, *Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial*. *Lancet Neurol*, 2013. **12**(1): p. 37-44.
26. Deuschl, G., C. Schade-Brittinger, P. Krack, J. Volkmann, H. Schafer, K. Botzel, C. Daniels, A. Deutschlander, U. Dillmann, W. Eisner, D. Gruber, W. Hamel, J. Herzog, R. Hilker, S. Klebe, M. Kloss, J. Koy, M. Krause, A. Kupsch, D. Lorenz, S. Lorenzl, H.M. Mehdorn, J.R. Moringlane, W. Oertel, M.O. Pinsker, H. Reichmann, A. Reuss, G.H. Schneider, A. Schnitzler, U. Steude, V. Sturm, L. Timmermann, V. Tronnier, T. Trottenberg, L. Wojtecki, E. Wolf, W. Poewe, and J. Voges, *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(9): p. 896-908.
27. Schuepbach, W.M., J. Rau, K. Knudsen, J. Volkmann, P. Krack, L. Timmermann, T.D. Halbig, H. Hesekamp, S.M. Navarro, N. Meier, D. Falk, M. Mehdorn, S. Paschen, M. Maarouf, M.T. Barbe, G.R. Fink, A. Kupsch, D. Gruber, G.H. Schneider, E. Seigneuret, A. Kistner, P. Chaynes, F. Ory-Magne, C. Brefel Courbon, J. Vesper, A. Schnitzler, L. Wojtecki, J.L. Houeto, B. Bataille, D. Maltete, P. Damier, S. Raoul, F. Sixel-Doering, D. Hellwig, A. Gharabaghi, R. Kruger, M.O. Pinsker, F. Amtage, J.M. Regis, T. Witjas, S. Thobois, P. Mertens, M. Kloss, A. Hartmann, W.H. Oertel, B. Post, H. Speelman, Y. Agid, C. Schade-Brittinger, and G. Deuschl, *Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(7): p. 610-22.
28. Brown, P., *Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2003. **18**(4): p. 357-63.

29. Brown, P. and D. Williams, *Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human*. Clin Neurophysiol, 2005. **116**(11): p. 2510-9.
30. Kuhn, A.A., D. Williams, A. Kupsch, P. Limousin, M. Hariz, G.H. Schneider, K. Yarrow, and P. Brown, *Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance*. Brain, 2004. **127**(Pt 4): p. 735-46.
31. Kuhn, A.A., A. Kupsch, G.H. Schneider, and P. Brown, *Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease*. Eur J Neurosci, 2006. **23**(7): p. 1956-60.
32. Priori, A., G. Foffani, A. Pesenti, F. Tamma, A.M. Bianchi, M. Pellegrini, M. Locatelli, K.A. Moxon, and R.M. Villani, *Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease*. Exp Neurol, 2004. **189**(2): p. 369-79.
33. Kuhn, A.A., F. Kempf, C. Brucke, L. Gaynor Doyle, I. Martinez-Torres, A. Pogosyan, T. Trottenberg, A. Kupsch, G.H. Schneider, M.I. Hariz, W. Vandenberghe, B. Nuttin, and P. Brown, *High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance*. J Neurosci, 2008. **28**(24): p. 6165-73.
34. Eusebio, A., W. Thevathasan, L. Doyle Gaynor, A. Pogosyan, E. Bye, T. Foltynie, L. Zrinzo, K. Ashkan, T. Aziz, and P. Brown, *Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011. **82**(5): p. 569-73.
35. Hammond, C., H. Bergman, and P. Brown, *Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments*. Trends Neurosci, 2007. **30**(7): p. 357-64.
36. Little, S. and P. Brown, *The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2014. **20 Suppl 1**: p. S44-8.
37. Little, S., A. Pogosyan, S. Neal, B. Zavala, L. Zrinzo, M. Hariz, T. Foltynie, P. Limousin, K. Ashkan, J. FitzGerald, A.L. Green, T.Z. Aziz, and P. Brown, *Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease*. Ann Neurol, 2013. **74**(3): p. 449-57.
38. Little, S., M. Beudel, L. Zrinzo, T. Foltynie, P. Limousin, M. Hariz, S. Neal, B. Cheeran, H. Cagnan, J. Gratwicke, T.Z. Aziz, A. Pogosyan, and P. Brown, *Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015.
39. Charles, P.D., N. Van Blercom, P. Krack, S.L. Lee, J. Xie, G. Besson, A.L. Benabid, and P. Pollak, *Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD*. Neurology, 2002. **59**(6): p. 932-4.

40. Horn, A. and A.A. Kuhn, *Lead-DBS: a toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations*. Neuroimage, 2015. **107**: p. 127-35.
41. Kuhn, A.A., T. Trottenberg, A. Kivi, A. Kupsch, G.H. Schneider, and P. Brown, *The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease*. Exp Neurol, 2005. **194**(1): p. 212-20.
42. Afshar, P., A. Khambhati, S. Stanslaski, D. Carlson, R. Jensen, D. Linde, S. Dani, M. Lazarewicz, P. Cong, J. Giftakis, P. Stypulkowski, and T. Denison, *A translational platform for prototyping closed-loop neuromodulation systems*. Front Neural Circuits, 2012. **6**: p. 117.
43. Connolly, A.T., A. Muralidharan, C. Hendrix, L. Johnson, R. Gupta, S. Stanslaski, T. Denison, K.B. Baker, J.L. Vitek, and M.D. Johnson, *Local field potential recordings in a non-human primate model of Parkinson's disease using the Activa PC + S neurostimulator*. J Neural Eng, 2015. **12**(6): p. 066012.
44. Ryapolova-Webb, E., P. Afshar, S. Stanslaski, T. Denison, C. de Hemptinne, K. Bankiewicz, and P.A. Starr, *Chronic cortical and electromyographic recordings from a fully implantable device: preclinical experience in a nonhuman primate*. J Neural Eng, 2014. **11**(1): p. 016009.
45. Steiner, L.A., W.J. Neumann, F. Staub-Bartelt, D.M. Herz, H. Tan, A. Pogosyan, A.A. Kuhn, and P. Brown, *Subthalamic beta dynamics mirror Parkinsonian bradykinesia months after neurostimulator implantation*. Mov Disord, 2017.
46. Litvak, V., J. Mattout, S. Kiebel, C. Phillips, R. Henson, J. Kilner, G. Barnes, R. Oostenveld, J. Daunizeau, G. Flandin, W. Penny, and K. Friston, *EEG and MEG data analysis in SPM8*. Comput Intell Neurosci, 2011. **2011**: p. 852961.
47. Oostenveld, R., P. Fries, E. Maris, and J.M. Schoffelen, *FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data*. Comput Intell Neurosci, 2011. **2011**: p. 156869.
48. Neumann, W.J., F. Staub, A. Horn, J. Schanda, J. Mueller, G.H. Schneider, P. Brown, and A.A. Kuhn, *Deep Brain Recordings Using an Implanted Pulse Generator in Parkinson's Disease*. Neuromodulation, 2016. **19**(1): p. 20-4.
49. Benjamini, Y., A.M. Krieger, and D. Yekutieli.
50. Beudel, M., A. Oswal, A. Jha, T. Foltynie, L. Zrinzo, M. Hariz, P. Limousin, and V. Litvak, *Oscillatory Beta Power Correlates With Akinesia-Rigidity in the Parkinsonian Subthalamic Nucleus*. Mov Disord, 2016.

51. Neumann, W.J. and A.A. Kuhn, *Subthalamic beta power-Unified Parkinson's disease rating scale III correlations require akinetic symptoms*. *Mov Disord*, 2016.
52. Neumann, W.J.;S.-B., F.; Horn, A.; Schanda, J.; Schneider, G.-H.; Brown, P.; Kühn, A.A., *Long term correlation of subthalamic beta band activity with motor impairment in patients with Parkinson's disease*. *Clin Neurophysiol*, 2017, in press.
53. Little, S. and P. Brown, *What brain signals are suitable for feedback control of deep brain stimulation in Parkinson's disease?* *Ann N Y Acad Sci*, 2012. **1265**: p. 9-24.
54. Chen, C.C., A. Pogosyan, L.U. Zrinzo, S. Tisch, P. Limousin, K. Ashkan, T. Yousry, M.I. Hariz, and P. Brown, *Intra-operative recordings of local field potentials can help localize the subthalamic nucleus in Parkinson's disease surgery*. *Exp Neurol*, 2006. **198**(1): p. 214-21.
55. Mann, J.M., K.D. Foote, C.W. Garvan, H.H. Fernandez, C.E.t. Jacobson, R.L. Rodriguez, I.U. Haq, M.S. Siddiqui, I.A. Malaty, T. Morishita, C.J. Hass, and M.S. Okun, *Brain penetration effects of microelectrodes and DBS leads in STN or GPi*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009. **80**(7): p. 794-7.
56. Rosa, M., S. Marceglia, D. Servello, G. Foffani, L. Rossi, M. Sassi, S. Mrakic-Spota, R. Zangaglia, C. Pacchetti, M. Porta, and A. Priori, *Time dependent subthalamic local field potential changes after DBS surgery in Parkinson's disease*. *Exp Neurol*, 2010. **222**(2): p. 184-90.
57. Kuhn, A.A., A. Tsui, T. Aziz, N. Ray, C. Brucke, A. Kupsch, G.H. Schneider, and P. Brown, *Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity*. *Exp Neurol*, 2009. **215**(2): p. 380-7.
58. Neumann, W.J., K. Degen, G.H. Schneider, C. Brucke, J. Huebl, P. Brown, and A.A. Kuhn, *Subthalamic synchronized oscillatory activity correlates with motor impairment in patients with Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2016.
59. Abosch, A., D. Lanctin, I. Onaran, L. Eberly, M. Spaniol, and N.F. Ince, *Long-term recordings of local field potentials from implanted deep brain stimulation electrodes*. *Neurosurgery*, 2012. **71**(4): p. 804-14.
60. Rosa, M., G. Giannicola, D. Servello, S. Marceglia, C. Pacchetti, M. Porta, M. Sassi, E. Scelzo, S. Barbieri, and A. Priori, *Subthalamic local field beta oscillations during ongoing deep brain stimulation in Parkinson's disease in hyperacute and chronic phases*. *Neurosignals*, 2011. **19**(3): p. 151-62.

61. Ray, N.J., N. Jenkinson, S. Wang, P. Holland, J.S. Brittain, C. Joint, J.F. Stein, and T. Aziz, *Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation*. *Exp Neurol*, 2008. **213**(1): p. 108-13.
62. Rossi, L., S. Marceglia, G. Foffani, F. Cogiamanian, F. Tamma, P. Rampini, S. Barbieri, F. Bracchi, and A. Priori, *Subthalamic local field potential oscillations during ongoing deep brain stimulation in Parkinson's disease*. *Brain Res Bull*, 2008. **76**(5): p. 512-21.
63. Quinn, E.J., Z. Blumenfeld, A. Velisar, M.M. Koop, L.A. Shreve, M.H. Trager, B.C. Hill, C. Kilbane, J.M. Henderson, and H. Bronte-Stewart, *Beta oscillations in freely moving Parkinson's subjects are attenuated during deep brain stimulation*. *Mov Disord*, 2015. **30**(13): p. 1750-8.
64. Rosa, M., M. Arlotti, G. Ardolino, F. Cogiamanian, S. Marceglia, A. Di Fonzo, F. Cortese, P.M. Rampini, and A. Priori, *Adaptive deep brain stimulation in a freely moving Parkinsonian patient*. *Mov Disord*, 2015. **30**(7): p. 1003-5.
65. Little, S., E. Tripoliti, M. Beudel, A. Pogosyan, H. Cagnan, D. Herz, S. Bestmann, T. Aziz, B. Cheeran, L. Zrinzo, M. Hariz, J. Hyam, P. Limousin, T. Foltynie, and P. Brown, *Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease demonstrates reduced speech side effects compared to conventional stimulation in the acute setting*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Schematische Darstellung implantierter Elektroden .....	5
<b>Abbildung 2:</b> Beispieldarstellung einer intraoperativen LFP-Ableitung .....	6
<b>Abbildung 3:</b> schematische Darstellung einer THS Elektrode .....	12
<b>Abbildung 4:</b> schematische Darstellung von Stimulation u. Ableitung über die Elektrode im STN.....	12
<b>Abbildung 5:</b> Beispiel der Rohdaten des Patienten 5 ON/OFF-Stimulation .....	22
<b>Abbildung 6:</b> Darstellung der gemittelten Power-Spektren über die gesamte Gruppe.....	23
<b>Abbildung 7:</b> Gemittelte Power-Spektren der Gruppe nach Peak-Zentrierung .....	23
<b>Abbildung 8:</b> Gruppenmittel relative Power im $\beta$ - Frequenzbereich, 15 Kontaktpaare .....	24
<b>Abbildung 9:</b> Gruppenmittel relative Power im $\beta$ -Frequenzbereich, 12 Kontaktpaare .....	25
<b>Abbildung 10:</b> Ergebnisse Patient 3 Kontaktpaar 1-2 .....	27
<b>Abbildung 11:</b> Gruppendaten Subkohorte II.....	29
<b>Abbildung 12:</b> gemittelte $\beta$ -Peak-Power für alle Zeitpunkte .....	30
<b>Abbildung 13:</b> Streudiagramme zur Korrelationsdarstellung .....	31
<b>Abbildung 14:</b> Beispiel EKG-Artefakte Rohdaten .....	38



## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Überblick gesamte Studienkohorte .....	20
<b>Tabelle 2:</b> Überblick Patientenkollektiv Subanalyse I .....	21
<b>Tabelle 3:</b> Überblick Patientenkollektiv Subanalyse II .....	26

## **Abkürzungen**

DBS	Deep Brain Stimulation
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
LFP	Lokale Feldpotentiale
L-Dopa	Levodopa
SEM	Standard Error of the Mean
STN	Nucleus Subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Franziska Staub-Bartelt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Ableitungen lokaler Feldpotentiale mittels eines implantierten Hirnschrittmachers - eine Pilotstudie zur Eignung von  $\beta$ -Aktivität als neurophysiologischer Marker für die Closed-Loop Tiefe Hirnstimulation* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Franziska Staub-Bartelt hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** Neumann, W.J., **F. Staub**, A. Horn, Julia Schanda, Joerg Mueller, Gerd-Helge Schneider, Peter Brown, Andrea A. Kühn

*Deep Brain Recordings Using an Implanted Pulse Generator in Parkinson's Disease.*

[published, *Neuromodulation*, 2016. 19(1): p. 20-4]

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Experimente/Erhebung der Primärdaten, vorbereitende Auswertung der erhobenen Daten.

**Publikation 2:** Wolf-Julian Neumann\*, **Franziska Staub-Bartelt\***, Andreas Horn, Julia Schanda, Gerd-Helge Schneider, Peter Brown, Andrea A. Kühn

\* These two authors contributed equally to this work

*Long term correlation of subthalamic beta band activity with motor impairment in patients with Parkinson's disease*

[published, *Clin Neurophysiol.* 2017 Nov;128(11):2286-2291.]

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Experimente/Erhebung der Primärdaten, Auswertung der erhobenen Daten, Vorbereitung des Manuskripts.

**Publikation 3:** Leon Amadeus Steiner, Wolf-Julian Neumann, **Franziska Staub-Bartelt**, Damian M. Herz, Huiling Tan, Alek Pogosyan, Andrea A. Kuhn, Peter Brown

*Subthalamic beta dynamics mirror parkinsonian bradykinesia months after neurostimulator implantation*

*[published Mov Disord. 2017 Aug;32(8):1183-1190. doi: 10.1002/mds.27068.]*

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Experimente/Erhebung der Primärdaten.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

## **Lebenslauf**

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

# Publikationsliste

## Originalarbeiten

**Publikation 1:** Neumann, W.J., **F. Staub**, A. Horn, Julia Schanda, Joerg Mueller, Gerd-Helge Schneider, Peter Brown, Andrea A. Kühn

*Deep Brain Recordings Using an Implanted Pulse Generator in Parkinson's Disease.*

[published, *Neuromodulation*, 2016. 19(1): p. 20-4]

**Publikation 2:** Wolf-Julian Neumann\*, **Franziska Staub-Bartelt\***, Andreas Horn, Julia Schanda, Gerd-Helge Schneider, Peter Brown, Andrea A. Kühn

\* These two authors contributed equally to this work

*Long term correlation of subthalamic beta band activity with motor impairment in patients with Parkinson's disease*

[published, *Clin Neurophysiol.* 2017 Nov;128(11):2286-2291.]

**Publikation 3:** Leon Amadeus Steiner, Wolf-Julian Neumann, **Franziska Staub-Bartelt**, Damian M. Herz, Huiling Tan, Alek Pogosyan, Andrea A. Kuhn, Peter Brown

*Subthalamic beta dynamics mirror parkinsonian bradykinesia months after neurostimulator implantation*

[published *Mov Disord.* 2017 Aug;32(8):1183-1190. doi: 10.1002/mds.27068.]

## Kongressbeiträge

**F. Staub**, J. Neumann, A. Horn, J. Schanda, G.-H. Schneider, P. Brown, A. Kühn

V40. *Deep brain recordings using an implanted pulse generator in Parkinson's disease*  
[abstract+ Vortrag]

Clinical Neurophysiology, Volume 126, Issue 8, August 2015, Page e86, ISSN 1388-2457,

**F. Staub**, W.-J. Neumann, A. Horn, J. Schanda, G.-H. Schneider, P. Brown, A. Kühn

EP 4. *Long term recordings of deep brain activity from the subthalamic nucleus in PD patients using PC+S* [abstract]

Clinical Neurophysiology, Volume 127, Issue 9, September 2016, Page e176, ISSN 1388-2457,

W.J. Neumann, **F. Staub**, A. Horn, J. Schanda, G.H. Schneider, P. Brown, A.A. Kühn

*Long term recordings of subthalamic oscillatory activity in patients with Parkinson's disease*  
[abstract]

Mov Disord. 2016; 31 (suppl 2). Accessed November 7, 2016.



## **Danksagung**

Zuvörderst möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Andrea Kühn für die Überlassung des Themas und die jederzeit hervorragende persönliche Betreuung und Unterstützung danken. Ein besonders großer Dank gilt auch vor allem dir Julian, du warst der beste Post-Doc Betreuer, den ich mir für die Umsetzung meines Promotionsvorhabens hätte wünschen können. Andi und Julia, euch danke ich für eure unermüdliche Hilfe bei der Einarbeitung in die Laborarbeit und Bewältigung der Messungen; liebe Anja du warst zu jeder Zeit eine große Stütze in allen organisatorischen Fragen.

Herrn Prof. Dr. F.X. Kleber sowie meiner lieben Freundin Alexandra Röttgen möchte ich dafür danken, dass sie mir so viel beigebracht haben bevor das Abenteuer überhaupt begann und mich schon vor einigen Jahren mit Vorbildern bezüglich ärztlichen Handelns versorgt haben.

Ich danke meinen Eltern, Christian, Jenny und meinem Frank für das Vertrauen in mich und ihre uneingeschränkte Liebe.

Zuletzt danke ich meinen geliebten Großeltern, die an der Erfüllung meines Kindheitstraumes nicht mehr persönlich teilhaben können, mich aber dennoch jeden Tag ein Stück des Weges begleiten.