
Aus der neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

**Predictive factors for Improvement of Gait by
Low-frequency subthalamic deep brain stimulation
in Parkinson patients with ON-Freezing.**

**Niederfrequente, Tiefe Hirnstimulation bei Parkinson-Patienten mit
ON-Freezing. Identifikation von Respondern anhand kinematischer
Gangparameter.**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Linda Nuth

aus Düsseldorf

Würzburg, Juni 2016

Referentenblatt

Referent: Prof. Dr. med. Jens Volkmann
Koreferentin: Prof. Dr. med. Cordula Matthies
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2017

Die Promovendin ist Ärztin

Für Mama und Christian.

Inhaltsverzeichnis

1.	<i>EINLEITUNG</i>	4
1.1	IDIOPATHISCHES PARKINSON SYNDROM (IPS)	4
1.1.1	<i>Geschichte und Epidemiologie</i>	4
1.1.2	<i>Neuroanatomie und Pathophysiologie der Basalganglien</i>	5
1.1.3	<i>Parkinson-Symptome</i>	8
1.1.4	<i>Gangstörungen</i>	10
1.1.5	<i>Krankheitsverlauf und Subtypen</i>	14
1.1.6	<i>Langzeitproblematik</i>	16
1.2	ERFASSUNG UND ANALYSE VON GANGSTÖRUNGEN.....	16
1.2.1	<i>Anamnese und Fragebögen</i>	17
1.2.2	<i>Klinische Untersuchung und Quantitative Analyse</i>	17
1.3	THERAPIE DES MORBUS PARKINSON	20
1.3.1	<i>Therapieprinzipien</i>	20
1.3.2	<i>Medikamentöse Therapie</i>	20
1.3.3	<i>Invasive Therapieverfahren</i>	22
1.3.4	<i>Tiefe Hirnstimulation (THS)</i>	22
1.4	HYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG.....	30
1.4.1	<i>Auswirkungen der Niederfrequenzstimulation (NFS) auf das Gangbild bei Patienten mit IPS</i>	30
1.5	ZIELE DER ARBEIT	30
2.	<i>MATERIAL UND METHODEN</i>	31
2.1	STUDIENDESIGN.....	31
2.2	AUFBAU DES GANGLABORS.....	31
2.2.1	<i>Installation der Bewegungsanalyse-Systeme</i>	32
2.2.2	<i>Komplexität der Implementierung</i>	33
2.3	TECHNIK, GERÄTE UND SOFTWARE	34
2.3.1	<i>Videobasiertes Bewegungsanalyse-System</i>	34

2.3.2	<i>Datenauswertung und statistische Analyse</i>	39
2.4	PATIENTEN- UND NORMALKOLLEKTIV.....	40
2.4.1	<i>Parkinson-Patienten</i>	40
2.4.2	<i>Gesunde Probandengruppe</i>	41
2.5	MESSEINSTELLUNGEN UND ANALYSEPARAMETER.....	41
2.5.1	<i>Stimulationsparameter</i>	41
2.5.2	<i>Definition von Respondern und Non-Respondern</i>	43
2.6	VERSUCHSPROTOKOLL.....	44
2.6.1	<i>Versuchsdurchführung am 1. Untersuchungstermin</i>	44
2.6.2	<i>Versuchsdurchführung am 2. Untersuchungstermin</i>	47
2.6.3	<i>Abbruchkriterien</i>	47
3.	<i>ERGEBNISSE</i>	48
3.1	CHARAKTERISTIKA DER PROBANDEN.....	48
3.1.1	<i>Gesunde Probanden</i>	48
3.1.2	<i>Parkinson-Patienten</i>	48
3.2	ERGEBNISSE DES 1. TERMINS.....	53
3.2.1	<i>Gesunde Probanden vs. Parkinson-Patienten</i>	53
3.2.2	<i>Einfluss der unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen auf einzelne Gangparameter</i>	54
3.3	KLASSIFIZIERUNG DER LTR UND LTNR.....	60
3.4	ERGEBNISSE DER LTR IM 2. TERMIN.....	60
3.4.1	<i>Fragebögen</i>	61
3.4.2	<i>UPDRS-III-Werte</i>	62
3.5	IDENTIFIKATION MÖGLICHER RESPONDER.....	63
3.5.1	<i>Charakteristika der Longterm Responder (LTR)</i>	63
4.	<i>DISKUSSION</i>	65
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	65
4.2	STÄRKEN UND LIMITATIONEN DER STUDIE.....	69

4.2.1	<i>Probandenkollektiv</i>	69
4.2.2	<i>Methodische Aspekte</i>	70
4.2.3	<i>Stimulationsparameter</i>	72
4.3	VERGLEICH MIT DER LITERATUR.....	74
5.	<i>FAZIT</i>	82
6.	<i>ANHANG</i>	84
6.1	SCHRIFTLICHE DOKUMENTE.....	84
7.	<i>DANKSAGUNG</i>	87
8.	<i>LEBENS LAUF</i>	89
9.	<i>LITERATURVERZEICHNIS</i>	91

1. EINLEITUNG

1.1 *Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS)*

1.1.1 Geschichte und Epidemiologie

Im Jahre 1817 beschrieb der englische Arzt James Parkinson (1755-1824) erstmalig die grundlegenden klinischen Charakteristika der Parkinson-Krankheit, die sich über das Vorliegen der Kardinalsymptome A-/Bradykinese, Ruhetremor, Rigor und Posturale Instabilität (Haltungsinstabilität) definiert, wobei diese Symptome in stark unterschiedlicher Gewichtung vorliegen können. Bis heute wird die Diagnose Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS) weiterhin überwiegend klinisch gestellt [1]. Mittlerweile ist bekannt, dass auch andere Erkrankungen, Intoxikationen, aber auch Medikamente zu einem Parkinson-ähnlichen Krankheitsbild führen können.

Aus diesem Grunde spricht man bei Vorliegen der o.g. Symptomkonstellation zunächst nur von einem Parkinson-Syndrom (PS). Diese PS können grob in 4 Gruppen unterteilt werden: IPS, atypische PS, sekundäre PS und genetische PS. Das IPS stellt dabei die klassische, von J. Parkinson beschriebene Form der Parkinson-Krankheit (früher: Morbus Parkinson, im englischen Parkinson's disease, PD) dar, die etwa 75% aller PS ausmacht. Zu der Gruppe der sog. atypischen PS werden u.a. die Multisystematrophie (MSA), die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) und die Kortikobasale Degeneration (CBD) gezählt, die nur wenig auf medikamentöse Behandlung ansprechen. Unter den sekundären PS versteht man durch andere Erkrankungen, wie beispielsweise Schlaganfälle oder durch Medikamente (v.a. klassische Neuroleptika) oder Intoxikationen (Mangan, CO₂) verursachte Parkinson-Erkrankungen. Zunehmend größer wird die Gruppe der genetischen PS, bei denen eine bekannte Gen-Mutation zum Untergang dopaminerger Neurone führt [2].

Das IPS ist weltweit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung.

Die Prävalenz liegt in westlichen Industrienationen bei etwa 100-200/100.000 Einwohnern, wobei eine altersabhängige Prävalenzrate (> 65 Jahre 1.800/100.000) sowie ein etwa doppelt so hohes Erkrankungsrisiko bei Männern gegenüber Frauen zu verzeichnen ist [3, 4].

Zur Pathogenese des IPS werden nach heutigem Kenntnisstand 3 Mechanismen der neuronalen Zellschädigung diskutiert: Eine Dysfunktion des Komplex 1 der mitochondrialen Atmungskette in Neuronen der Substantia nigra pars compacta (SNc), ein höheres Maß an oxidativem Stress, dem die SNc exponiert ist und das Auftreten intrazytoplasmatischer, eosinophiler Einschlusskörperchen (Lewy-Bodies), welche Ablagerungen letztlich toxischer Proteine (u.a. alpha-Synuklein und Ubiquitin) enthalten, die von den Neuronen nicht mehr entgiftet bzw. abgebaut werden können. Monogene Mutationen sind dabei nur für einen sehr geringen Anteil der Fälle verantwortlich, der weitaus größere Teil (ca. 90 %) scheint sporadisch, wahrscheinlich durch Interaktion mit prädisponierenden Genen aufzutreten [3].

1.1.2 Neuroanatomie und Pathophysiologie der Basalganglien

Die Basalganglien sind subkortikal gelegene, miteinander verbundene Kerngebiete (Nervenzellkomplexe), die das Striatum (Putamen und Nucleus caudatus), den Globus pallidus, den Nucleus subthalamicus (STN), die Substantia nigra (Pars compacta, SNc und Pars reticularis, SNr) und motorische Kerngebiete des Thalamus beinhalten. Diese bilden eine funktionelle Einheit, die motorische, kognitive und limbische Funktionen erfüllt [1].

Diese Gruppe von Zwischen- und Endhirnkernen ist funktionell in 3 große Regelschleifen (loops) eingebunden (Basalganglien-3-Schleifen-Modell), wobei die Bewegungsstörungen des IPS vorwiegend auf Funktionsstörungen innerhalb der (Sensio-) motorischen Schleife zurückzuführen sind. Deren Hauptaufgabe besteht in der unbewussten Feinabstimmung willkürlicher und unwillkürlicher Bewegungen. Sie kann unwillkürliche Bewegungen unterdrücken, kontrolliert die tonische (posturale) Halteaktivität des Körperstamms während Willküraktivitäten der Extremitäten und beeinflusst maßgeblich die Bewegungsinitiation, -amplitude und -geschwindigkeit [1, 5]. Die beiden anderen Schleifen in diesem Modell sind die Assoziative Schleife, welche für kognitive Funktionen mitverantwortlich ist und die limbische Schleife, über die Motivation und Emotionen gesteuert werden können [6-8]. Die neuroanatomisch-basierte Modellvorstellung geht dabei von einer sogenannten direkten und einer indirekten Basalganglienschleife aus, die beide ihren Ursprung im Striatum haben.

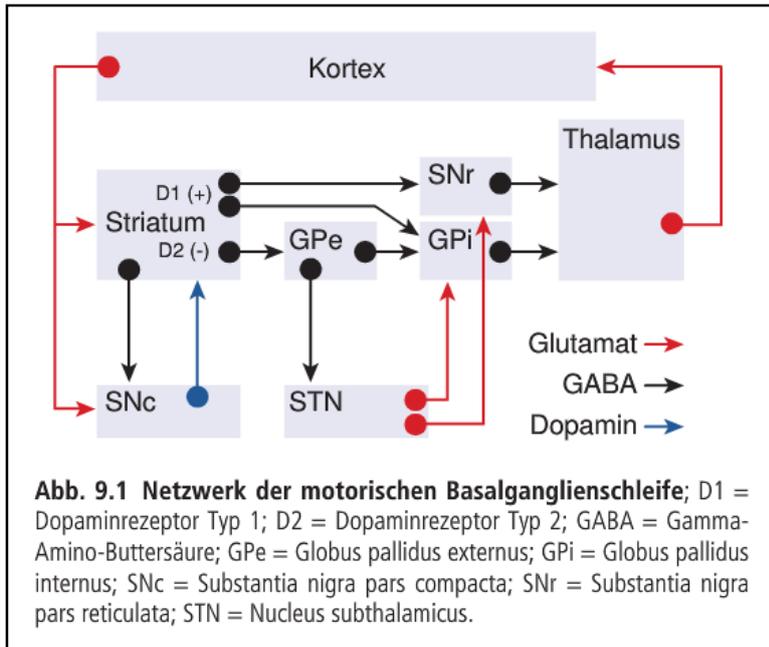


Abb. 1: Netzwerk der motorischen Basalganglienschleife [1]

Bei der direkten Schleife wird die neuronale Aktivität des Putamens direkt zum Globus pallidus internus (GPi) und zur SNr weitergegeben. Bei der indirekten Schleife gibt das Putamen die Aktivität zunächst an den Globus pallidus externus (GPe) weiter, was wiederum zu einer Aktivitätsveränderung im STN führt, die schließlich an den GPi und die SNr weitergegeben wird. Beide Schleifen modulieren anschließend die Aktivität motorischer Kerne des Thalamus, die ihrerseits die kortikalen Aktivitäten motorischer Zentren beeinflussen (Abb. 1).

Der Pathologie des IPS liegt hinsichtlich der motorischen Krankheitssymptome im Wesentlichen eine Degeneration der neuromelaninhaltigen, dopaminergen Neurone der ventrolateralen SNc zugrunde. Sie stellt den Ursprung des mesostriatalen Systems dar, von wo aus die dopaminergen Neurone über Axone zum Striatum projizieren. Fällt diese dopaminerge Wirkung mit zunehmender Degeneration der Zellen in der SNc weg, sind die striatalen Neurone stärker aktiv und es kommt zu einem Ungleichgewicht zwischen der direkten und der indirekten Basalganglienschleife. Auf diese Weise entsteht im STN eine pathologische Überaktivität. Da seine Efferenzen glutamaterg, also aktivierend sind, resultiert hierdurch eine Überaktivität des GPi und der SNr. Diese wirken auf Grund ihrer gabaergen Projektionen inhibitorisch auf die thalamischen Kerne, so dass letztlich eine verminderte Aktivierung kortikaler Output-Neurone und damit eine Bewegungs-

verlangsamung/-verarmung resultiert. Auf der Seite der direkten Basalganglienschleife kommt es durch den Wegfall des Dopamins zu einer verminderten Aktivität der striatalen Neurone, die gabaerg, also inhibitorisch auf den GPi projizieren. So entsteht auch hier eine Überaktivität des GPi, was durch dessen gabaerge Transmission ebenfalls inhibitorisch auf den Thalamus wirkt und so den inhibitorischen Einfluss der Basalganglien zusätzlich verstärkt. Insbesondere das Symptom der Akinese lässt sich mit dieser Modellvorstellung der neuronalen Funktionsstörung gut erklären (Abb. 2) [1].

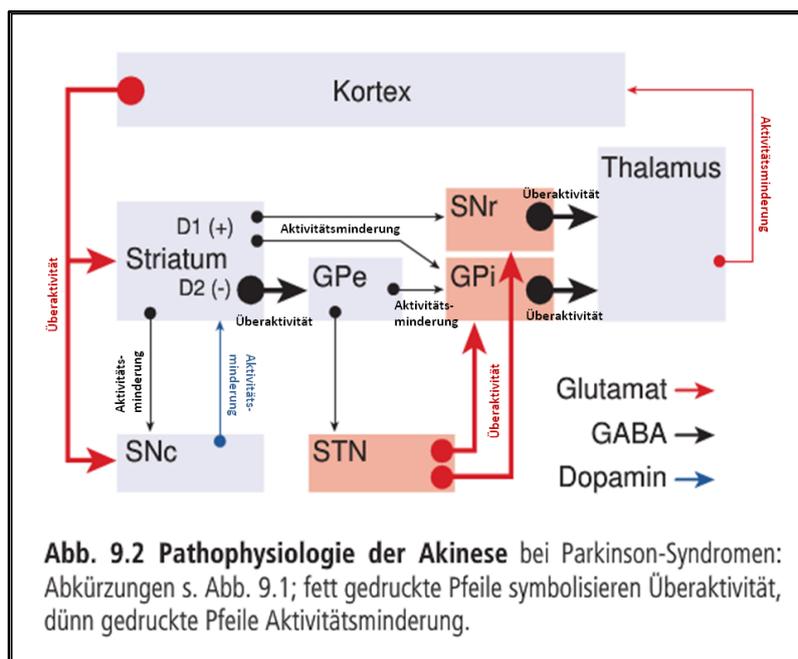


Abb. 2: Pathophysiologie der Akinese [1]

1.1.3 Parkinson-Symptome

1.1.3.1 Diagnostik

Ein verlässliche Diagnose des IPS kann bei Vorliegen der Kardinalsymptome (insbesondere asymmetrisch ausgeprägte Akinesie, Rigor und Ruhetremor) und bei fehlenden Warnsymptomen für ein atypisches PS primär klinisch anhand des neurologischen Befunds gestellt werden, wenn ein gutes Ansprechen auf L-Dopa vorliegt [9]. Da die rein klinische Diagnosestellung allerdings gerade im Frühstadium der Erkrankung häufig Schwierigkeiten in der Abgrenzbarkeit gegenüber anderen (sekundären und symptomatischen) PS bereitet, sollte eine zerebrale Bildgebung mittels CT oder MRT erfolgen, die beim IPS in der Regel einen Normalbefund zeigt [1]. Zur Abgrenzung des IPS gegenüber atypischen PS (insbesondere der MSA) können nuklearmedizinische Untersuchungen hilfreich sein. Mittels einer IBZM-SPECT (Iodobenzamid-Single-Photonen-Computer-Emissionstomografie) oder einer Raclopride- oder Fallypride-PET können Störungen der postsynaptischen Dopaminrezeptoren nachgewiesen werden. Eine MIBG-SPECT (Meta-Iodo-benzylguanidin-SPECT) kann Hinweise auf zentral-adrenerge Störungen bei MSA geben. Um bei Tremorerkrankungen einen IPS-Tremor von anderen Tremorformen abzugrenzen, kann man sich eines DATScans (Handelsname für DAT-SPECT) bedienen, der bei einem IPS-Tremor das dopaminerge Defizit nachweist. Formal ist eine endgültige Sicherung der Diagnose allerdings erst post mortem durch Nachweis des Zellverlustes in der SNc und von Lewy-Körperchen möglich [2].

1.1.3.2 Motorische Kardinalsymptome

Zu den motorischen Kardinalsymptomen der Parkinson-Krankheit zählen:

1. Brady-und Hypokinese:

Bradykinese bezeichnet die Verlangsamung, Hypokinese eine Amplitudenabnahme der Spontanmotorik, insbesondere bei repetitiven Bewegungen, die bei maximaler Ausprägung als absolute Bewegungsarmut (Akinesie) auftritt. Diese Reduktion der Bewegungsabläufe tritt z.B. im Gesicht durch Verminderung der mimischen Ausdrucksbewegungen (Hypomimie) oder beim Gehen mit dem für das Parkinsonbild typischen, kleinschrittigen Gangmuster mit vermindertem Armschwung in Erscheinung.

2. (Ruhe-) Tremor:

Der Parkinson-Tremor ist ein oft einseitig betonter, meist die Hände betreffender, alternierender Ruhetremor von mittlerer Frequenz (ca. 4-6 Hz) und mittlerer Bewegungsamplitude, der sich häufig bei Ablenkung oder beim Gehen verstärkt und bei Vorhalten der Hände nach kurzem Sistieren als Haltetremor oder bei Zielbewegungen als Aktionstremor in Erscheinung treten kann.

3. Rigor:

Unter Rigor versteht man eine Erhöhung des Muskeltonus mit einem wächsernen Dehnungswiderstand der Beuger und Strecker von Extremitäten, Kopf (Nackenrigor) oder Rumpf, wenn diese passiv bewegt werden. Häufig kommt es dabei zu einem kurzfristigen, ruckartigen Nachlassen des Muskeltonus (Zahnradphänomen). Im Gegensatz zur Spastik ist der Ausprägungsgrad dabei unabhängig von der ausgeführten Bewegungsgeschwindigkeit. Durch Willkürinnervation in der kontralateralen Extremität kann oft eine Zunahme des Rigors beobachtet werden (Froment-Manöver).

4. Posturale Instabilität (Haltungsinstabilität):

Sie ist gekennzeichnet durch eine Störung der Halte- und Stellreflexe, die eine erhöhte Retro- und Propulsionstendenz beim Gehen oder auf externe Auslenkungen zur Folge haben. In Verbindung mit der hypokinesie-bedingten Kleinschrittigkeit oder mit Freezing-Phänomenen führt dies in fortgeschrittenen Krankheitsstadien häufig zu Stürzen. Geprüft wird die posturale Instabilität durch den sog. Stoßtest, bei dem der Patient an den Schultern kurz nach hinten gezogen wird und diese Auslenkung kompensieren soll.

Die Kombination dieser Kardinalsymptome aus axialem und Extremitäten-Rigor, Reduktion der Willkürmotorik und posturaler Störung ist verantwortlich für das typische Parkinson-Gangbild: Eine nach vorn übergebeugte Haltung mit leichter Flexion der Arme im Ellenbogengelenk, reduziertem Armschwung, verkürzter Schrittlänge und vermehrten Zwischenschritten bei Körperwendungen oder beim Umgehen von Hindernissen [1, 10].

1.1.4 Gangstörungen

„Eine Gangstörung ist definiert als eine Pathologie des natürlichen Gangbildes, das über eine normale Reduktion der Gehgeschwindigkeit im höheren Lebensalter hinausgeht“ [11].

Da der menschliche Gang zu den elementaren motorischen Funktionen gehört und an die Integrität zahlreicher neuronaler Strukturen gebunden ist, ist er sehr häufig bei Bewegungsstörungen mit betroffen. Bei Versagen der normalen Stand- und Gangregulation kommt es in Folge dessen oft zu Stürzen [12]. In etwa 90% der Fälle ist von einer multifaktoriellen Genese auszugehen [13].

Generell unterscheidet man zwischen extrinsischen (z.B. rutschiger Boden) und intrinsischen Risikofaktoren, die eine Sturzgefahr darstellen. Zu den intrinsischen Risikofaktoren gehören neben dem physischen und kognitiven Status der Patienten u.a. auch Erkrankungen, die das extrapyramidal-motorische System betreffen [14]. Man unterscheidet vereinfacht 3 Ebenen, von denen Gangstörungen ausgehen: Die untere Ebene, die das periphere Nervensystem und das muskuloskelettale System umfasst. Die mittlere Ebene, zu der das Rückenmark, der Hirnstamm, die Basalganglien sowie das Kleinhirn gezählt werden und die höchste Ebene, die vom motorischen Kortex gebildet wird [12].

Unterteilt man die Gangstörungen nach ihrem Läsionsort innerhalb dieses hierarchisch gegliederten Nervensystems, bedient man sich der Klassifikation nach Nutt und Marsden, wobei die Abgrenzung zwischen den einzelnen Ebenen häufig unscharf bleibt [15]. Stellt man die Umstände und Kennzeichen der Gangstörung in den Vordergrund, ist eine symptomorientierte Klassifizierung sinnvoll. Hierzu zählen u.a. die hypokinetischen Gangstörungen, deren Hauptcharakteristika eine Bewegungsverlangsamung und eine eingeschränkte Bewegungsamplitude sind [13]. Sie sind in aller Regel Folge einer Störung der Basalganglien bzw. des Frontallappens, wobei die jeweiligen Erkrankungen häufig mit charakteristischen Gangstörungen assoziiert sind.

1.1.4.1 Gangstörungen beim IPS

Das IPS zählt zu den hypokinetischen Gangstörungen und manifestiert sich mit charakteristischen, klinischen Symptomen und einem typischen Erscheinungsbild, die häufig eine Blickdiagnose zulassen.

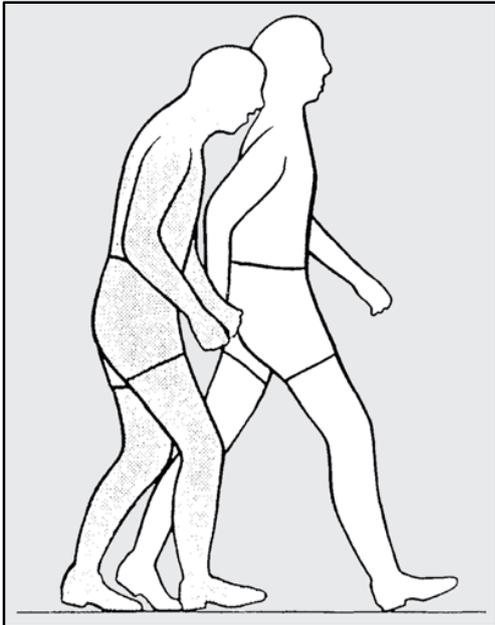


Abb. 3: Das Gangmuster bei Morbus Parkinson
(nach Murray et al. 1978) [14]

Charakteristischerweise bleiben zusätzlich zu der nach vorn übergebeugten Haltung des Rumpfes und dem reduzierten Armschwung bei leicht flektierten Ellenbogengelenken auch die Hüft- und Kniegelenke während des gesamten Gangzyklus immer leicht gebeugt (Abb. 3). Die Schrittlänge ist variabel bei normaler Kadenz (Anzahl der Schritte pro Minute), Schrittbreite und Fußwinkel sind ebenfalls normal, aber invariabel [16]. Die Schritthöhe ist reduziert, so dass die Füße häufig über den Boden schleifen. Bei Körperwendungen oder beim Umgehen von Hindernissen benötigen die Patienten mehr Schritte als gewöhnlich [16-18]. Im fortschreitenden Krankheitsverlauf können spezielle Phänomene das Gangbild dieser Patienten zusätzlich negativ beeinflussen:

Bei der als „Festination“ bezeichneten Gangstörung kommt es zu einer plötzlichen Beschleunigung der Schrittfolge (Zunahme der Kadenz) bei gleichzeitig abnehmender Schrittlänge. Der Oberkörper bewegt sich dabei immer weiter nach

vorne, während die Füße auf Grund der kleiner werdenden Schrittlänge immer weiter zurück bleiben. Der Patient versucht dabei solange vergeblich seinen Oberkörper mit vielen kleinen Schritten wieder einzuholen, bis der Körperschwerpunkt soweit vor den Füßen liegt, dass er nach vorne zu Boden stürzt [14].

Das sog. Freezing-Phänomen ist eine plötzlich auftretende, transiente Gangunterbrechung (Abb. 4). Diese tritt insbesondere beim Passieren von Engpässen, bei Richtungsänderungen oder bei zu überwindenden Hindernissen auf. Während sich der Oberkörper schon bzw. noch nach vorne bewegt bleiben die Füße am Boden kleben, was vielfach zu Stürzen nach vorne auf die Knie führt [12]. Treten diese Freezing-Phasen bereits bei Initiierung des Gehens auf, spricht man von einer Starthemmung bzw. von ‚Gait ignition failure‘. Die beiden Phänomene Festination und Freezing sind eng miteinander verbunden, da Festination häufig in einer Freezing-Episode mündet [22].

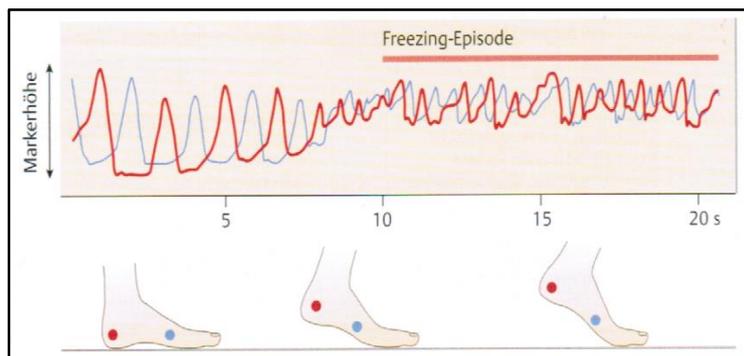


Abb. 4: Darstellung einer Freezing-Episode [12]

Ein wichtiger pathogenetischer Faktor in diesem Zusammenhang ist die mangelnde Koordination zwischen dem rechten und dem linken Bein. Untersuchungen an gesunden Probanden zeigen, dass sich beide Beine während des Gangs antiphasisch zueinander verhalten. Dies bedeutet, dass die Schwungphasen beider Beine, bezogen auf einen normierten Gangzyklus von 360° , jeweils um 180° zueinander verschoben sind. Bei Parkinson-Patienten mit Freezing-Episoden ist eine deutliche Störung des antiphasischen Verhaltens zu beobachten (Phasenverschiebung deutlich größer oder kleiner als 180°) während die Variabilität der Phasenverschiebung zwischen den einzelnen Gangzyklen pathologisch erhöht ist [19, 23, 24]. Dies führt zu einer Asymmetrie der Schrittlänge, die einen

entscheidenden, prädisponierenden Faktor für die erhöhte Sturzgefahr darstellt, was in einer Studie von Hausdorff et al. 2003 gezeigt werden konnte [19].

Hier wurde das Gangbild von 23 Parkinson-Patienten mit und ohne Freezing Gangstörung verglichen. Der Fokus lag dabei auf der Schrittgeschwindigkeit sowie auf der Schrittlängenvariabilität, die als Indikator für eine Fehlkontrolle und Arrhythmie der Beine gilt und zu Standunsicherheiten führt.

Für die Schrittgeschwindigkeit konnten keine Unterschiede in den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Die Schrittlängenvariabilität für die Patienten mit Freezing-Gangstörung war dagegen sowohl im medikamentösen „ON“ ($p < 0,020$) als auch im medikamentösen „OFF“ ($p < 0,002$) signifikant erhöht gegenüber den Patienten ohne Freezing.

Beim Freezing-Phänomen unterscheidet man grundsätzlich zwischen einem sog. OFF-Freezing, das nur während Phasen einer allgemein schlechten Beweglichkeit auftritt (zu wenig dopaminerge Stimulation), und einem sog. ON-Freezing, das auch bei ansonsten guter Beweglichkeit (guter dopaminergem Stimulation) auftritt.

ON-Freezing-Episoden treten bei 38-53% der Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf und beeinflussen signifikant deren Lebensqualität [20, 21].

Grundsätzlich sind diese Phänomene schwer zu therapieren. Beim OFF-Freezing würde man zunächst die dopaminerge Medikation erhöhen. Zusätzlich können sensorische Tricks (Freezing-Stock oder Laser Pointer) angewendet werden.

Auch der Einsatz der bilateralen tiefen Hirnstimulation (THS) im Bereich des STN oder des GPI kann sich positiv auf die OFF-Freezing-Episoden auswirken und zu einer signifikanten Verbesserung der Gangparameter (Zunahme der Ganggeschwindigkeit und Schrittlänge) sowie einer Reduktion des Freezings führen [25].

Das ON-Freezing hingegen ist weitaus schwieriger zu therapieren und oft weder durch eine pharmakologische Therapie noch durch den Einsatz der THS beeinflussbar [14]. Bei Patienten mit ON-Freezing-Episoden, die sich einer Therapie mit THS unterzogen haben, persistiert das Freezing sogar häufig unter der therapeutischen Stimulation [18]. Problematisch ist zusätzlich, dass eine Therapie mit THS in seltenen Fällen auch ein vorher nicht existierendes Freezing induzieren und eine Gangverschlechterung herbeiführen kann [26-28].

Bisher wurden verschiedene Ansätze verfolgt, wie man den Effekt der STN-THS-Therapie im Hinblick auf die Kontrolle von Haltungs- und Gangstörungen, insbesondere der therapieresistenten Phänomene optimieren kann.

Für folgende Faktoren konnte bereits gezeigt werden, dass sie sich positiv auf Gangstörungen und insbesondere (ON-) Freezing- Phänomene auswirken können:

- 1) Die exakte Lokalisation der Stimulationselektrode am dorsal-lateralen Rand des STN [60].
- 2) Ein Ausgleich einer im Seitenvergleich asymmetrischen Schrittlänge durch seitengetrennte Anpassung der Stimulationsparameter bei seitenunterschiedlicher Schrittlänge [82].
- 3) Eine Reduktion der Stimulationsfrequenz auf eine niederfrequente Einstellung (meist 60-80Hz) [70-72].
- 4) Einsatz sog. Interleaving-Protokolle mit zusätzlicher Stimulation der Substantia nigra [83, 84].

Aus diesen Arbeiten geht hervor, dass nur für einen Teil der Patienten eine Kontrolle der Gangstörungen erzielt werden kann. Letztlich bleibt unklar, welche dieser Strategien für den einzelnen Patienten von Vorteil ist und ob ein Patient eher von einer niederfrequenten Einstellung oder einer Interleaving-Stimulation profitiert.

Da jedoch Gangstörungen und Stürze mit einhergehender Frakturgefahr die Lebensqualität von Patienten mit IPS überproportional verschlechtern, sollten sie bei der Therapieeinstellung eine besondere Beachtung erfahren [29]. Eine detaillierte Beschreibung zur Auswirkung der THS auf die Parkinson-Symptome ist in Kapitel 1.3.4.4 beschrieben.

1.1.5 Krankheitsverlauf und Subtypen

Das IPS ist eine langsam fortschreitende, neurodegenerative Erkrankung des extrapyramidalen Systems. Erste motorische Krankheitszeichen treten auf, wenn mindestens 55-60% der Zellen der SNc untergegangen sind und sich der Dopamingehalt des Striatums auf ca. 80% reduziert hat [2].

Die motorischen Kardinalsymptome Brady- und Hypokinese, Ruhetremor und Rigor manifestieren sich im Frühstadium zunächst meist einseitig betont, z.B. mit einem verminderten Mitschwingen des Arms beim Gehen oder einem Ruhetremor der Hand. Dieses asymmetrische Erscheinungsbild bleibt über viele Jahre, oft auch über den gesamten Krankheitsverlauf erhalten und ist charakteristisch für ein IPS. An Hand der im Vordergrund stehenden motorischen Symptomatik erfolgt eine Klassifizierung des IPS in Subgruppen. Ist der Tremor nur gering oder gar nicht vorhanden, spricht man vom akinetisch-rigiden Typ. Steht dagegen der Ruhetremor im Vordergrund bei nur geringem Rigor, wird vom tremor-dominanten Typ gesprochen. Sind Tremor, Rigor und Akinese gleichstark vorhanden, liegt ein Äquivalenz-Typ vor. Eine Sonderform stellt der sog. monosymptomatische Ruhetremor dar, bei dem über Jahre nur ein isolierter Ruhetremor vorliegt. Erst nach vielen Jahren tritt dann eine milde akinetisch-rigide Symptomatik hinzu.

Mittlerweile ist bekannt, dass beim IPS auch andere Transmittersysteme (u.a. Serotonin, Noradrenalin, Acetylcholin) betroffen sind und zu nicht-motorischen Früh- und Begleitsymptomen wie z.B. Hyposmie, Obstipationsneigung, REM-Schlafstörungen oder Depression führen können. Da diese Symptome aber unspezifisch sind und auch bei anderen Erkrankungen auftreten können, sind sie bislang für die Frühdiagnose der Parkinson-Erkrankung wenig hilfreich. Im späten Krankheitsverlauf treten die nicht-motorischen Symptome, insbesondere Blasenentleerungsstörungen mit Inkontinenz oder die kognitiven Einschränkungen bis hin zur Demenz, meist zunehmend in den Vordergrund, da sie maßgeblich die Lebensqualität beeinflussen. Von motorischer Seite sind vor allem motorische ON-OFF-Fluktuationen und Dyskinesien die Kennzeichen der fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung. Als Ursache dieser Wirkfluktuationen wird eine Vielzahl parallel ablaufender Pathomechanismen (u.a. enterale Resorptionsstörung, verminderte Dopamin-Speicherkapazität, Sensibilisierung der Dopaminrezeptoren) angenommen. Von den Kardinalsymptomen treten im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf die vermehrte Haltungsinstabilität, das gehäufte Auftreten von Gangstörungen mit Starthemmungen, Freezing-Episoden und Festination in den Vordergrund und führen zu einer erhöhten Sturzfrequenz.

1.1.6 Langzeitproblematik

Bis zu 50% der Patienten, die 5 Jahre oder länger mit L-Dopa (Levodopa) behandelt wurden, entwickeln im Rahmen des sog. L-Dopa-Langzeitsyndroms motorische Spät komplikationen in Form von Wirkungsschwankungen, deren pathophysiologischer Hintergrund noch nicht gut verstanden ist [2].

Meist bemerkt der Patient zunächst eine fortschreitende Abnahme der Wirkdauer, so dass es bereits vor Einnahme der nächsten Parkinson-Medikamente zu einer Verschlechterung der Beweglichkeit kommt (sog. Wearing-OFF oder End-of-Dose Akinese). Mit weiterem Fortschreiten verstärken sich diese sog. OFF-Phasen, in denen die Patienten häufig schmerzhafte Dystonien (OFF-Dyskinesien) in den Extremitäten (z.B. in den Füßen in Form einer Early-Morning-Dystonie) verspüren, die sie auch funktionell stark behindern. Als therapeutische Option können verkürzte Einnahmeintervalle, die Gabe von retardierten L-Dopa-Präparaten zur Nacht und schnell anflutendem L-Dopa am Morgen gewählt werden [1].

Sind diese OFF-Phasen anfangs noch zeitlich vorhersagbar, kommt es später auch zu plötzlichen ON-OFF-Fluktuationen, bei denen ein rascher Wirkungsverlust auch ohne Bezug zur Medikamenteneinnahme auftreten kann.

Neben Phasen schlechter Beweglichkeit können auch Phasen mit einem „Zuviel an Beweglichkeit“ (ON-Phasen) auftreten. Die dabei auftretenden Überbewegungen (ON-Dyskinesien oder Peak-Dose Dyskinesien) treten oft als hyperkinetische oder choreatische Bewegungen auf und werden vom Betroffenen meist als nicht schmerzhaft und eher angenehm empfunden. Als Ursache werden eine Sensibilisierung der Dopamin-Rezeptoren einerseits und ein zeitweiliges Zuviel an dopaminerger Stimulation durch exogenes L-Dopa bzw. Dopaminagonisten und endogener Dopaminproduktion andererseits angenommen [5].

1.2 Erfassung und Analyse von Gangstörungen

Der menschliche Gang gehört zu den elementaren motorischen Funktionen.

Störungen des normalen Gangbildes sind ein erster Schritt zum Verlust der Mobilität und damit der Unabhängigkeit eines Menschen [14].

Grundsätzlich stellt das Lebensalter den bedeutendsten Risikofaktor für das Vorliegen einer Gangstörung dar. Im fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Krankheit

erleiden fast alle Patienten eine starke Beeinträchtigung des Gangbildes, wobei das Auftreten der Symptome mit der Krankheitsdauer korreliert. Eine systematische Analyse des Gangbildes basiert auf verschiedenen, aufeinander aufbauenden diagnostischen Schritten.

1.2.1 Anamnese und Fragebögen

Zunächst ist eine gründliche Anamnese angezeigt, die Auskunft über die Häufigkeit und Dauer der Gangstörung sowie über beeinflussende Faktoren geben kann. Sie sollte außerdem eine explizite Befragung nach Sturzereignissen enthalten. In der Vergangenheit wurden hierfür verschiedene standardisierte Fragebögen entwickelt und validiert. In der vorliegenden Studie wurden 3 etablierte Fragebögen angewandt, um das Ausmaß der Gangstörungen zu erfassen.

Die ersten beiden Fragebögen wurden 2000 von Giladi et al. publiziert:

Der Gait and Falls Questionnaire (GF-Q) besteht aus 16 Fragen, die über die Selbsteinschätzung des Patienten Gangschwierigkeiten und damit verbundene Stürze erfassen [30]. Der Freezing of Gait Questionnaire (FOG-Q) wurde basierend auf den Inhalten des GF-Q als Kurzversion mit 6 Fragen entwickelt. Mit Hilfe dieser 6 ausgewählten Fragen werden die Patienten explizit zu Freezing-Episoden und damit einhergehenden Einschränkungen ihrer Alltagsaktivitäten befragt [30].

Der Parkinson-spezifische Fragebogen zur Lebensqualität, Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), enthält 39 Fragen aus den Lebensbereichen Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), Emotionales Wohlbefinden, Stigmatisierung, Soziale Unterstützung, Kognitive Funktionen, Kommunikation und körperliche Missempfindungen und lässt so Rückschlüsse zu, wie sich Einschränkungen der Mobilität auf die Lebensqualität des Patienten auswirken [31, 32].

1.2.2 Klinische Untersuchung und Quantitative Analyse

Die einfachste Methode, Gangstörungen ohne technische Hilfsmittel zu erfassen, ist die klinische Untersuchung mit Inspektion des Gangbildes während der Patient in einem selbst gewählten Tempo geht. So können z.B. die Gangsymmetrie, die Ganggeschwindigkeit, die Körperhaltung, die Armbewegung sowie das allgemeine Gangmuster beurteilt werden.

Eine weitere Option ist die Durchführung verschiedener Provokationstests, bei denen gezielt bestimmte körperliche Reaktionen hervorgerufen werden sollen, die wiederum Hinweise auf die zugrunde liegende Störung liefern können. Insbesondere das Freezing-Phänomen ist durch eine Wendung um 180°/360°/540°, das Passieren von Engpässen („tight quarter hesitation“) oder das Aufstehen aus dem Sitzen induzierbar. Ein positiver Stoßtest liefert zusätzlich Hinweise auf eine Störung der posturalen Stellreflexe, wie sie ab einem H&Y Stadium III des IPS auftreten. Auf der Basis dieser diagnostischen Schritte kann in vielen Fällen bereits eine Verdachtsdiagnose formuliert werden, die durch zusätzliche apparative Untersuchungen gestützt werden kann [12].

Für die quantitative Ganganalyse stehen unterschiedliche Systeme zur Verfügung. So können unter Verwendung von elektronischen Teppichsystemen mit integrierten Drucksensoren z.B. Geschwindigkeit, Kadenz, Koordination sowie die Druckverteilung während des Fußabrollens registriert werden. Eine computerbasierte Anwendersoftware verarbeitet die Rohdaten des drucksensitiven Teppichs zu visualisierten Schrittmustern und berechnet räumliche und zeitliche Gangparameter (Schrittlänge, -breite, Gehgeschwindigkeit u.a.). Zusätzlich können elektromyografische Ableitungen von den Beinmuskeln während des Gehens mit Hilfe eines Oberflächen-EMGs generiert werden.

Die genaueste Methode der Ganganalyse ist die Verwendung eines dreidimensionalen Bewegungsanalyse-Systems, wie es für die vorliegende Studie eingesetzt wurde. Zu den wichtigsten Gangparametern, die in diesem Zusammenhang analysiert werden, gehören Ganggeschwindigkeit, Kadenz, Schrittlänge, Doppelschrittlänge, Schritthöhe, Dauer des Schrittzklus, 1. und 2. Zweibeinstandphase sowie die Einbeinstandphase bzw. Schwungphase (Abb. 5 und 6).

1.3 Therapie des Morbus Parkinson

1.3.1 Therapieprinzipien

Nach aktuellen Kriterien der evidenzbasierten Medizin gibt es für die Parkinson-Erkrankung keine kurativen, neuroprotektiven oder krankheitsmodifizierenden Therapieansätze, die das Fortschreiten des neurodegenerativen Prozesses im Gehirn verhindern oder umkehren können. Die Therapie ist somit rein symptomatisch.

Das Auftreten von Spätkomplikationen hingegen lässt sich zumindest zum Teil zeitlich aufschieben, so dass die derzeitige Behandlungsstrategie auch einen präventiven Ansatz verfolgt, der durch konservative Therapieverfahren (Diät, Physio- und Ergotherapie, Logopädie) unterstützt wird.

Grundsätzlich wird ein frühzeitiger, effizienter und gut verträglicher (altersgerechter) pharmakologischer Therapiebeginn unmittelbar nach Diagnosestellung empfohlen, da eine frühe Therapie den Langzeitkrankheitsverlauf günstig zu beeinflussen scheint. Hierbei ist eine individuelle Behandlungsstrategie notwendig, die sich an den vorherrschenden Symptomen, dem Lebensalter des Patienten sowie dem Stadium der Erkrankung orientiert.

Die übergeordneten Ziele der Therapie sind für jeden Patienten der Erhalt der Selbstständigkeit im täglichen Leben sowie eine Verbesserung seiner Lebensqualität [33].

1.3.2 Medikamentöse Therapie

Die unverzichtbare Basis der Parkinson-Therapie ist die pharmakologische Substitution des striatalen Dopaminmangels, da er das wesentliche Korrelat der motorischen Kardinalsymptome der Erkrankung darstellt. Prinzipiell stützt sich der medikamentöse Ausgleich des Dopamins dabei auf zwei Säulen:

1. L-Dopa in Kombination mit Dopa-Decarboxylasehemmer

L-Dopa in einer festen Kombination mit einem peripheren Dopa-Decarboxylasehemmer ist der Goldstandard der pharmakologischen Parkinsontherapie und wird in allen Stadien der Erkrankung eingesetzt. Mit keiner anderen Monosubstanz können die Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor und Tremor

effektiver behandelt werden [4, 34-36]. Während das Potential der nicht-motorischen Nebenwirkungen bei L-Dopa insgesamt geringer ist als bei den Dopaminagonisten, ist die Rate an Dyskinesien im Rahmen des L-Dopa-Langzeitsyndroms v.a. bei Patienten, die früh mit einer L-Dopa Monotherapie behandelt wurden, höher, weshalb man üblicherweise bei unter 70-jährigen mit einer Dopaminagonisten-Behandlung beginnt [2, 36-39].

2. Dopaminagonisten

Dopaminagonisten sind halbsynthetische oder synthetische Substanzen, die direkt prä- und postsynaptisch an den Dopaminrezeptoren wirken und so eine Symptomlinderung erzielen. Sie werden unterteilt in Ergot- und Non-Ergot-Derivate und können ebenfalls in allen Stadien der Erkrankung eingesetzt werden, wobei sich der Einsatz der Ergot-Derivate aufgrund des hohen Fibrosesrisikos auf Ausnahmefälle beschränken sollte. Sie sind dem L-Dopa in ihrer Wirksamkeit unterlegen und zeigen darüber hinaus v.a. bei älteren und multimorbiden Patienten stärkere, periphere Nebenwirkungen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine initiale Behandlung mit Dopaminagonisten im Vergleich zu einer L-Dopa-Monotherapie im Verlauf von 3-5 Jahren seltener zu Dyskinesien führt [36-38, 40, 41].

Die dopaminergen Nebenwirkungen beider Substanzen umfassen gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Brechreiz), orthostatische Dysregulationen (Hypotonie), dopaminerg induzierte Psychosen, exzessive Tagesmüdigkeit und Impulskontrollstörungen. In Bezug auf die Verbesserung der Lebensqualität ist der Effekt dem von L-Dopa vergleichbar.

Zusammenfassend lassen sich daraus folgende Therapieempfehlungen ableiten: Da bei Patienten mit einem frühen Erkrankungsbeginn (Alter < 70 Jahre) auf Grund der voraussichtlich längeren Erkrankungsdauer eine höhere Gefahr besteht, später Dyskinesien unter der L-Dopa-Therapie zu entwickeln, sollten sie initial mit einer Dopaminagonisten-Therapie behandelt werden, sofern keine wesentlichen Komorbiditäten vorliegen. Bei unzureichender Wirkung oder bei Unverträglichkeit kann eine Kombinationstherapie mit L-Dopa eingeleitet werden.

Parkinson-Patienten mit einem späten Krankheitsbeginn (Alter > 70 Jahre) erleben

die Entwicklung klinisch relevanter motorischer Komplikationen häufig nicht. Daher wird bei ihnen in aller Regel mit dem wirksamsten und gut verträglichen L-Dopa-Präparat begonnen [33].

Auf weitere medikamentöse Optionen wie die Hemmung von Dopamin-abbauenden Enzymen (MAO-B und COMT) oder nicht-primär dopaminergen Pharmaka (Amantadin, NMDA-Rezeptorblocker und Anticholinergika) soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden.

1.3.3 Invasive Therapieverfahren

Neben der medikamentösen Therapie sind in fortgeschrittenen Erkrankungsphasen interventionelle Behandlungsverfahren eine weitere Option. Sie sind dann indiziert, wenn die Grenzen der herkömmlichen medizinischen Pharmakotherapie erreicht sind. Hierzu zählen die intrajejunale Infusionstherapie oder die subkutane Gabe des hochpotenten Dopaminagonisten Apomorphin. Durch kontinuierliche Applikation der Medikamente und der Erzeugung von gleichmäßigeren Wirkspiegeln können so Wirkungsfluktuationen reduziert werden. Lassen sich die motorischen Fluktuationen in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien nicht mehr ausreichend medikamentös kontrollieren, können aber auch funktionell stereotaktische Verfahren wie die Tiefe Hirnstimulation als therapeutische Option in Betracht gezogen werden.

1.3.4 Tiefe Hirnstimulation (THS)

1.3.4.1 Geschichte

Das Prinzip der THS hat die Behandlung von Bewegungsstörungen revolutioniert und repräsentiert das interdisziplinäre Resultat aus teilweise über 100-jährigen wissenschaftlichen Erkenntnissen und Erfahrungen der Stereotaxie und Elektrotherapie sowie der Schrittmachertechnologie und Neurophysiologie.

Dabei blickt die dauerhafte, therapeutische Anwendung von elektrischem Strom im Gehirn auf eine mittlerweile über 30-jährige Geschichte zurück [42].

Die Basis für das therapeutische Konzept der Hirnläsion oder der Neurostimulation wurde durch die Einführung der stereotaktischen Technik durch Spiegel und Wycis

bereits 1947 und der Modellbeschreibung der „gate control theory“ durch Melzack und Wall 1965 geschaffen [43, 44]. Wenige Jahre nach ihrer Erstbeschreibung im Jahre 1947 zur Behandlung von Schmerzzuständen wurde die stereotaktische Läsionstherapie (Thalamotomie, Pallidotomie) auf die Behandlung von Bewegungsstörungen und psychiatrischen Symptomen ausgeweitet, so dass bis zur Einführung der L-Dopa-Therapie 1973 weltweit jährlich tausende Parkinson-Patienten auf diese Weise operiert wurden. Bis Ende der 60iger Jahre war jedoch immer nur eine Läsionstherapie, sprich das dauerhafte Ausschalten eines strategischen Kerngebietes möglich, da technisch noch keine implantierbaren Impulsgeber entwickelt worden waren. Das erste vollständig implantierbare Modell eines Impulsgenerators (Itrel) zur Neurostimulation kam erst 1984 auf den Markt. So beinhaltete die Operation für den Patienten zunächst immer auch ein hohes Risiko einer dauerhaften Schädigung, beispielsweise in Form einer Halbseitenlähmung, falls durch die Läsion benachbarte Hirnstrukturen mit geschädigt wurden.

Die Idee, das Prinzip der Neurostimulation, das zuerst im Bereich der spinalen Stimulation bei Schmerzpatienten entwickelt wurde, auch im zerebralen Bereich einzusetzen, um die irreversible Läsion durch eine funktionelle, reversible Läsion zu ersetzen, wurde 1969 von Adams und Hosobuchi entwickelt. Bereits kurze Zeit später wurde das erste System zur chronischen, thalamischen Stimulation bei Patienten mit Gesichtsschmerz implantiert und die Resultate dieser THS als sehr gut beschrieben [45]. Auf meist weitgehend empirischer Basis wurden daraufhin in den nachfolgenden Jahren die verschiedensten Zielpunkte, bei denen vorher erfolgreich Läsionen durchgeführt worden waren, auf ihre Tauglichkeit für Stimulationsbehandlungen getestet.

Da die Parkinson-Krankheit jedoch durch Einführung der L-Dopa-Therapie durch Birkmayer und Hornykiewicz in den 60er Jahren zu einer medikamentös behandelbaren Krankheit geworden war, kam es in den 70er Jahren zu einem drastischen Rückgang der stereotaktischen Operationen [46].

Durch die immer deutlicher werdenden Grenzen der Pharmakotherapie in Form von Dyskinesien und Fluktuationen unter der L-Dopa-Therapie, verstärkte sich die Akzeptanz chirurgischer Maßnahmen wieder und die Erkenntnis, dass sich durch

die thalamische Stimulation lediglich der Tremor, nicht aber die anderen Parkinson-Symptome kontrollieren lassen, führte zu einer Suche nach alternativen Zielpunkten für die stereotaktische Therapie.

Ende der 90er Jahre gelang es Limousin et al. erstmals im Rahmen einer europäischen Studie die Wirksamkeit einer uni- oder bilaterale Stimulation des Nucleus ventralis intermedius (Vim) für eine Unterdrückung des Parkinsontremors und des Essentiellen Tremors nach Evidenzkriterien zu belegen [47].

1995 wurde die Methode der Vim-Stimulation zur Behandlung des Tremors auch in Europa zugelassen. Dass die Ergebnisse dieser Therapiemethode stabil waren, konnte 2003 durch eine Langzeitstudie bestätigt werden [48].

In dem von Alexander und De Long beschriebenen Modell der Basalganglien wurde erstmals die Überaktivität des STN (Desinhibition) und die daraus resultierende, verstärkte Inhibition des Thalamus beschrieben [49]. War der Kern bis zu diesem Zeitpunkt in der Neurochirurgie noch als ‚Tabuzone‘ behandelt worden, da Läsionen in diesem Bereich zu Hemiballismus führen konnten, wurde er durch die Möglichkeiten der Stimulation, deren Anpassungsmöglichkeiten und Reversibilität, plötzlich als mögliche Zielstruktur der funktionellen Stereotaxie attraktiv. 1993 wurde das Konzept von Benazzouz et al. im Tiermodell am MPTP-Affen überprüft und bestätigt, so dass noch im gleichen Jahr der erste Einsatz am Menschen durch die Grenobler Gruppe durchgeführt wurde [50, 51].

Es zeigte sich, dass nicht nur der Rigor und die Akinese sondern auch die Tremor-Symptomatik durch die chronische Stimulation günstig beeinflusst werden konnte [52]. Die offizielle Zulassung für die bilaterale Stimulation des STN und des GPi erfolgte in Europa 1998 [53].

1.3.4.2 Funktion und Wirkung

Die bilaterale THS stellt das derzeit technisch aufwändigste und invasivste, aber auch wichtigste, funktionell-stereotaktische Verfahren der modernen Parkinson-Therapie dar. Grundlage dieses Stimulationsverfahrens ist die Erkenntnis, dass den Symptomen der Parkinson-Krankheit eine pathologisch veränderte

Nervenzellaktivität in wenigen, umschriebenen Hirnkernen (Basalganglien) zugrunde liegt, die für die typischen, abnorm verlangsamten Bewegungen verantwortlich ist. Kerngebiete, die für eine selektive Stimulation in Frage kommen, sind der STN, der GPi und der ventrale intermedio-laterale Kern des Thalamus (Vim), wobei dem STN ein besonderer Stellenwert zugeschrieben wird. Zur Stimulationstherapie werden in einem mehrstündigen operativen Eingriff Elektroden unter Lokalanästhesie millimetergenau in den ausgewählten Zielkern eingebracht. Dort können sie durch hochfrequente, dauerhafte elektrische Reizung, wahrscheinlich durch eine stimulationsinduzierte Maskierung, die Nervenzellaktivität des überaktiven, exzitatorischen STN oder des überaktiven, inhibitorischen GPi reversibel blockieren. Hierdurch werden die Effekte einer Läsion nachgeahmt, ohne dass das Gewebe tatsächlich geschädigt wird.

Die Elektroden werden durch ein subkutan verlaufendes Kabel mit einem meist unterhalb des Schlüsselbeins liegenden Impulsgenerator (Schrittmacheraggregat) verbunden, der durch ein externes Arzt- oder Patientenprogrammiergerät eingestellt werden kann (Abb. 7). So besteht jederzeit die Möglichkeit, die elektrischen Parameter zu verändern und in ihrer Wirkung zu verstärken oder abzuschwächen, um sie den eventuellen Nebenwirkungen oder dem Fortschreiten der Symptome im Krankheitsverlauf anzupassen. Gleichzeitig bleiben alle Optionen für eventuelle zukünftige Behandlungsverfahren offen, die eine intakte Hirnstruktur voraussetzen, da es sich um ein prinzipiell reversibles Verfahren handelt [33, 54-56].

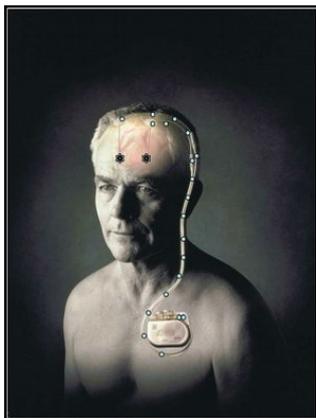


Abb. 7: Tiefenhirnstimulator [57]

1.3.4.3 Indikationen und Zielstrukturen beim IPS

Im Rahmen der Parkinson Therapie kommt eine THS in erster Linie für Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium in Frage, bei denen sowohl schwere hypo-, als auch hyperkinetische Fluktuationen vorliegen. Zudem sollten die konservativen Behandlungsversuche ausgeschöpft sein und eine alltagsrelevante Behinderung vorliegen. Für die Wahl des richtigen Zeitpunktes wird dabei bewusst ein breiter Ermessensspielraum gelassen. Im Einzelfall kann auch ein früher Einsatz der THS sinnvoll sein, wenn dadurch irreversiblen, psychosozialen Krankheitsfolgen vorgebeugt werden kann [55]. Gestützt wird dieses Vorgehen durch die Ergebnisse der EARLYSTIM-Studie, die nicht nur einen Nutzen der frühen Neurostimulation hinsichtlich der motorischen Parkinson-Symptome, sondern auch für die Lebensqualität der Patienten zeigen konnte, so dass über eine frühere Indikationsstellung zur Schrittmacherimplantation diskutiert wird [58].

Als wesentliche Indikationskriterien gelten derzeit schwere OFF-Phasen mit ausgeprägter Akinese, schwere, medikamenteninduzierte Dyskinesien mit funktioneller Beeinträchtigung oder ein nicht unterdrückbarer, hochamplitudiger Parkinson-Tremor. Von entscheidender Bedeutung ist jedoch, dass eine erhaltende Dopa-responsivität (Verbesserung der Symptomschwere >50% im L-Dopa Test) vorliegt, da die stimulationsinduzierte Symptomlinderung eng mit dem Ansprechen im L-Dopa- oder Apomorphin-Test korreliert [55, 56].

Zu den Ausschlusskriterien für eine THS gehören eine deutliche Hirnatrophie, strukturelle Hirnläsionen, eine Demenz, eine schwere posturale Störung im ON-Zustand, Blutungs- oder Infektneigungen sowie ein reduzierter Allgemeinzustand mit entsprechend eingeschränkter OP- und Narkosefähigkeit.

Prinzipiell kommen für die Therapie des IPS drei Kerngebiete in Frage, wobei der STN das Standardzielgebiet darstellt. Hierbei wird der optimale Stimulationsort am dorsalen Rand des lateralen STN angenommen [59, 60].

Auf die Auswirkungen der STN-THS wird in Kapitel 1.3.4.4 genauer eingegangen. In Einzelfällen, wenn beispielsweise massive Überbewegungen im Vordergrund stehen, lassen sich diese auch effektiv durch eine Stimulation des GPi reduzieren. Im Vergleich zur STN-THS zeigen sich sogar geringere Komplikationsraten,

allerdings sind die Langzeitergebnisse schlechter und eine postoperative Medikamenteneinsparung ist meist nicht möglich [61].

Ältere Patienten, die ein erhöhtes zerebrales Blutungsrisiko aufweisen oder die überwiegend durch einen schweren Parkinson-Tremor behindert werden, können von einer Hochfrequenzstimulation im Vim profitieren. Während hierdurch eine sehr effektive Tremorkontrolle erreicht werden kann, lassen sich die Symptome Akinese, Rigor und posturale Störungen nicht verbessern [62].

1.3.4.4 Auswirkungen der STN-THS auf die Parkinson-Symptome

Die THS des STN ist der zurzeit am häufigsten durchgeführte, funktionelle stereotaktische Eingriff zur Behandlung des IPS. Durch die Stimulation des STN kann eine Reduktion der motorischen OFF-Phasen-Symptome um 50-60% erzielt werden. Dabei besteht eine enge Korrelation zwischen dem Ausmaß der klinischen Verbesserung und der besten Medikamentenwirkung, so dass ein standardisierter L-Dopa-Test einen hohen prädiktiven Wert für den zu erwartenden Erfolg besitzt [59]. Problematisch ist die Behandlung der Levodopa-resistenten ON-Symptome. Bestehen bereits präoperativ pharmakorefraktäre motorische Störungen, so ist davon auszugehen, dass diese Symptome auch postoperativ persistieren. Zu den Levodopa-resistenten Defiziten zählen Sprechstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Gangstörungen, wie z.B. das ON-Freezing oder Festination, aber auch nicht-motorische Symptome wie Inkontinenz, Antriebsstörungen oder Gedächtnisstörungen. Da diese Symptome durch eine THS nur unzufriedenstellend beeinflusst werden können, sind Patienten mit schweren posturalen Störungen im ON-Zustand oder einem ON-Freezing in der Regel keine guten Operationskandidaten. Häufige Sturzereignisse sowie eine eingeschränkte Mobilität wären auch nach der Operation zu erwarten und führen zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Patienten im weiteren Krankheitsverlauf [55].

Ideale Kandidaten für eine operative Therapie sind Patienten, die unter der besten Medikamentenwirkung nur geringe Parkinson-Symptome aufzeigen, jedoch unter den medikamentösen Wirkschwankungen und den damit assoziierten Unbeweglichkeitsepisoden oder störenden Hyperkinesien leiden [56].

Hinsichtlich der L-Dopa induzierten Dyskinesien lässt sich unter der chronischen Stimulation eine deutliche und anhaltende Reduktion der Symptome um ca. 70% erzielen [63]. Auch im Hinblick auf die ON-OFF-Fluktuationen ergibt sich eine deutlich verlängerte Zeit mit guter Beweglichkeit für den Patienten (ON-Phase) bei kürzeren und weniger schweren OFF-Zuständen [64]. Dies führt dazu, dass sich die Aktivitäten des täglichen Lebens gegenüber dem präoperativen Zustand signifikant bessern. Durch die gute anti-akinetische Wirkung der STN-Stimulation ist zudem eine Reduktion der Antiparkinsonmedikation um durchschnittlich 50-60% möglich. Gleichzeitig lassen sich geringere medikamentöse Wirkschwankungen erzielen [65]. Ein weiterer wesentlicher Vorzug liegt darin, dass die Wirkung der Stimulationstherapie 24 Stunden am Tag gegeben werden kann.

Nebenwirkungen:

Bei den Nebenwirkungen (NW) der STN-THS muss man zwischen operativen, stimulationsinduzierten und NW, die aus der postoperativen Reduktion der dopaminergen Medikation resultieren, differenzieren.

Zu den operativen NW zählen intraoperative Blutungen (3-4%) und Infektionen (5%). Stimulationsinduzierte NW entstehen durch Stromdiffusion in die umliegenden Strukturen des STN und umfassen unwillkürliche Kontraktionen (3%), Dysarthrie (10%) und Augenbewegungsstörungen (3%). In aller Regel sind diese NW vorübergehend und lassen sich durch eine Anpassung der Stimulationsparameter beseitigen. In Einzelfällen muss ein Kompromiss zwischen erzielbarem Therapieeffekt und Tolerierbarkeit der NW gefunden werden. Bei suboptimaler Elektrodenlage können auch Impulskontrollstörungen, manische Psychosen oder Bradykinesien auftreten. NW, die aus der postoperativen Reduktion der dopaminergen Medikation resultieren, können sich in Anhedonie, Apathie oder Depression bis hin zu Suizidalität äußern. Daher sind eine engmaschige und sorgfältige Evaluation v.a. im ersten postoperativen Jahr und eine langsame Reduktion der Medikamente zwingend erforderlich. Unabhängig davon kann die Adaption des sozialen Umfeldes an die wiedergewonnene Selbstständigkeit des Patienten enorme Schwierigkeiten erzeugen [64, 66-68].

Während unter der Standard-Stimulationsfrequenz von 130Hz die motorischen Kardinalsymptome der Parkinson-Krankheit durch eine STN-THS sehr gut kontrolliert werden können, weiß man mittlerweile, dass ON-Phänomene (u.a. das ON-Freezing) nicht genügend auf die Standard-Hochfrequenztherapie mit 130Hz ansprechen und teilweise sogar trotz ausreichender dopaminerger Medikation eine Verschlechterung im weiteren Verlauf erfahren. Auch Patienten, die vor der Therapie mit THS nicht durch das Freezing-Phänomen beeinträchtigt waren, können diese Form der Gangstörung postoperativ entwickeln [69], wobei unklar ist, ob die Ursachen dafür in einem Fortschreiten des allgemeinen Krankheitsprozesses oder in der chronischen Hochfrequenz-Stimulation begründet liegen.

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Störungen der posturalen Reflexe postoperativ nicht nur persistieren, sondern durch die Stimulation des STN induziert werden können.

Studien und Fallbeispiele konnten in den letzten Jahren einen Hinweis darauf geben, dass sich das ON-Freezing unter einer niederfrequenten Stimulation (NFS, LF-Stim) von beispielsweise 80Hz unter Beibehaltung der abgegebenen Gesamtenergie im Vergleich zur Standardeinstellung mit 130Hz verbessern kann [70-72].

Trotz der möglichen Komplikationen und Limitationen dieses Therapieverfahrens kommen drei große, unabhängige kontrollierte Studien zu dem Ergebnis, dass eine STN-THS-Therapie bei Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit motorischen Fluktuationen und Dyskinesien eine Verbesserung der Krankheitssymptome, der Ausführung von Alltagsaktivitäten sowie der Lebensqualität erzielen kann, die der bestmöglichen medikamentösen Therapie signifikant überlegen ist [73-75].

1.4 Hypothese und Fragestellung

1.4.1 Auswirkungen der Niederfrequenzstimulation (NFS) auf das Gangbild bei Patienten mit IPS

Im fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Krankheit leiden nahezu alle Patienten an einer Störung des Gangbildes, insbesondere des Freezing-Phänomens, welches bei 95% der Patienten in den OFF-Phasen zu beobachten ist. Bei 32% der Patienten treten diese Freezing-Episoden auch in den ON-Phasen auf, so dass diese Gangstörung zu den doparesistenten Phänomenen der Erkrankung zählt und folglich auch in der Therapie mit THS ein ungelöstes und anhaltendes Problem darstellt [12]. Verschiedene Ansätze, eine STN-THS mit NFS durchzuführen, um diese Symptome langfristig besser kontrollieren zu können, liefern bis heute keine eindeutigen Ergebnisse. Letztlich bleibt die Frage offen, mit welcher Stimulationsfrequenz Gangstörungen und insbesondere die oben genannten ON-Phänomene bestmöglich therapiert werden können.

1.5 Ziele der Arbeit

Anhand des Literaturreviews wird klar, dass bis zum jetzigen Zeitpunkt keine eindeutigen Daten vorliegen, ob sich die niederfrequente Stimulation des STN bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Parkinsonerkrankung mit einer (ON-) Freezing-Gangstörung positiv auswirkt.

Die vorliegende Arbeit verfolgt die Absicht, die Effekte der NFS des STN auf Parkinson-Patienten mit Gangstörung und Freezing-Phänomen zu untersuchen und herauszufinden, ob man Gangparameter identifizieren kann, an Hand derer man das dauerhafte Ansprechen auf eine NFS vorhersagen kann (Identifikation von Longterm Respondern).

2. MATERIAL und METHODEN

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine klinisch-experimentelle, nicht randomisierte Studie, die von Juli bis September 2012 im Kinematik-Labor der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt wurde. Ziel und Ablauf der Studie und die dafür verwendeten Methoden wurden vor Beginn der Untersuchungen im Studienprotokoll festgelegt und von der Ethikkommission der Julius-Maximilians Universität Würzburg genehmigt.

Alle Studienteilnehmer wurden im Vorfeld sowohl schriftlich als auch mündlich detailliert über den Zweck der Studie und den Ablauf der Untersuchungen aufgeklärt. Es wurde erläutert, dass ein Ausscheiden aus der Studie auch ohne Angabe von Gründen jederzeit möglich ist. Das Einverständnis zur Studienteilnahme sowie zur Aufzeichnung und Archivierung von Foto- und Videomaterial wurde von allen Teilnehmern schriftlich bestätigt. Die Einwilligungsgformulare sowie die schriftliche Patienteninformation können im Anhang eingesehen werden.

(Anhang 1, 2 und 3: Einverständniserklärungen, Patienteninformation zur Studie)

2.2 Aufbau des Ganglabors

Das Kinematik-Labor für Gang -und Bewegungsstörungen der neurologischen Klinik existiert seit Januar 2012 und ist im Rahmen dieser Studie mit folgenden Perspektiven aufgebaut und eingerichtet worden:

1. Aufzeichnung und Dokumentation sowie Therapie- und Verlaufskontrollen von Gang- und Greifbewegungen bei Patienten mit Bewegungsstörungen, insbesondere vor und unter THS.
2. Untersuchung und Analyse verschiedener Formen von Bewegungsstörungen für Forschungszwecke im Rahmen von klinischen Studien.

2.2.1 Installation der Bewegungsanalyse-Systeme

Zunächst wurde ein geeigneter Raum der neurologischen Klinik so ausgebaut, dass eine Fläche von 80 qm zur Verfügung stand. Der Aufbau des Ganglabors erfolgte dann stufenweise über die Dauer von insgesamt 6 Monaten, in denen 2 Bewegungsanalyse-Systeme (SIMI Reality Motion Systems und GAITRite System) installiert und getestet wurden. Für die vorliegende Studie wurden dabei ausschließlich die Daten des videobasierten Bewegungsanalysesystems SIMI Reality Motion Systems verwendet.

Als erstes erfolgte die Installation der Hardware und Software beider Systeme. Hierzu wurden nach genauer Bemessung des Raumes 6 Kameras des SIMI Reality Motion Systems in einer speziellen Beton-Deckenkonstruktion montiert und befestigt. Der GAITRite Ganganalyseteppich wurde entsprechend dazu ausgerollt (Abb. 8). Auf separaten Computern wurden anschließend die Softwares beider Systeme aufgespielt. Eine detaillierte Einführung zur Bedienung beider Computerprogramme hat in mehreren Sitzungen über eine Webfunktion per Telefon stattgefunden.



Abb. 8: Aufbau des Ganglabors und Installation der Software Systeme

2.2.2 Komplexität der Implementierung

Im Verlauf der 6-monatigen Testphase traten verschiedene Schwierigkeiten auf, die im Wesentlichen durch 3 Herausforderungen gekennzeichnet waren:

Die Synchronisation der beiden Bewegungsanalysesysteme, die Eruiierung der bestmöglichen Kamera- und Teppichpositionen sowie die automatische Markererkennung und -zuordnung innerhalb der SIMI Reality Motion Systems Software.

Für eine korrekte Berechnung der erhobenen Daten war eine zeitlich exakt abgestimmte, synchrone Aufnahme beider Software-Systeme unerlässlich.

Dieses Kriterium wurde von beiden Herstellern im Vorfeld zugesagt. Diverse Versuche, dies durch einen speziellen Rechner oder über ein Synchronisationskabel und durch Änderungen der Softwareeinstellungen zu generieren, blieben erfolglos.

Erst nachdem die Schaltstationen beider Systeme zum Hersteller zurückgesandt wurden und der dabei gefundene, technische Fehler der SIMI-Schaltanlage behoben worden war, ließ sich eine synchrone Aufnahme mit beiden Systemen realisieren.

Im Verlauf der dann folgenden Testphase stellte sich heraus, dass die Kamera- und Teppichpositionen zum Zeitpunkt der ursprünglichen Installation nicht optimal gewählt worden waren, um die Gehstrecke im sog. kalibrierten Raum so groß wie möglich zu konzipieren. Auch die Mindestanforderung, dass jeder Marker zu jedem Zeitpunkt von mindestens 3 Kameras erfasst wurde, war nicht gewährleistet. Daher war anfangs nur die Erfassung von 2-3 Schritten fehlerfrei möglich. Um dies zu korrigieren mussten die 6 Kameras mehrfach aus der Deckenkonstruktion ausgebaut und nach diversen Testaufnahmen erneut an günstigeren Stellen montiert werden.

Das zur Erhebung der kinematischen Gangparameter verwendete, 37-teilige Marker-Set nach Perry erwies sich dabei im Verlauf sowohl für die geringe Anzahl von 6 Kameras und deren Sichtwinkel, als auch für deren Entfernung zum aufzunehmenden Objekt als zu groß, so dass Fehler bei der automatischen Markererfassung entstanden, die eine korrekte Analyse des Gangmusters unmöglich machten.

Durch Reduktion der Markeranzahl konnte diese Fehlerquelle reduziert, jedoch nicht vollständig behoben werden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bedauerlicherweise keine kontinuierliche, fehlerfreie Arbeit mit dem videobasierten Bewegungsanalysesystem erreicht werden konnte. Aus nicht erklärbaren Gründen gingen immer wieder Bilder im Verlauf einer

Videoaufnahme verloren, so dass die Aufzeichnungen teilweise bis zu 5 Mal wiederholt werden mussten, bevor eine verwertbare Aufnahme gespeichert werden konnte. Diese Fehler überdauerten die gesamte Studienphase und führten zu erheblich erschwerten Bedingungen sowohl bei der Aufzeichnung als auch im Rahmen der Datennachbearbeitung. Dies hatte zur Folge, dass sich die Auswertung der Daten auf die Parameter Ganggeschwindigkeit, Schrittlänge, Zweibeinstandphase und Standphase beschränkte und auf eine Analyse weiterer Parameter (Kadenz, Doppelschrittlänge, Dauer des Schrittzklus, Schwungphase, Armschwung) verzichtet werden musste.

2.3 Technik, Geräte und Software

Bei dieser Studie wurden die kinematischen Gangparameter mit 2 verschiedenen Software-Systemen aufgezeichnet und gemessen. Für die Ergebnisse dieser Arbeit wurde nur die Analyse des videobasierten Bewegungsanalysesystems herangezogen.

2.3.1 Videobasiertes Bewegungsanalyse-System

Das videobasierte Bewegungsanalysesystem ist ein modulares System, das eine Ganganalyse durch die Zusammensetzung verschiedener einzelner Komponenten ermöglicht. Bewegungsabläufe und Gangmuster werden mithilfe von spezialisierten Multikamerasystemen (6 Hochgeschwindigkeitskameras) aufgezeichnet und gespeichert (Abb. 11). Reflektierende Marker in verschiedenen Größen, die an vordefinierten anatomischen Punkten der Patienten befestigt werden, liefern hierbei die Grundlage für die Erfassung und Rekonstruktion der Bewegungsabläufe (Abb. 9 + 10). Durch ein würfelförmiges Kalibrierungssystem wird ein kalibrierter Raum geschaffen, innerhalb dessen die Position der Marker und ihre Bewegung durch die gleichzeitige Erfassung mit mehreren Kameras (mind. 3) millimetergenau berechnet werden kann (Abb. 12, 13 + 14). Anschließend können die Bewegungsabläufe in Form eines Strichmännchens mit Hilfe der 3D-Motion Software visuell dargestellt und kontrolliert werden. Aus diesen Rohdaten lassen sich in der Weiterverarbeitung kinematische Gangparameter wie Schrittlänge oder Schrittgeschwindigkeit sowie

Gelenkwinkel und Distanzen bestimmen. Gesichert und archiviert werden die Daten auf einem speziellen Rechner, der über das für die Videoaufnahmen benötigte Speichervolumen und eine hohe Rechenkapazität verfügt. Über eine externe Schaltstation und ein dazugehöriges Synchronisationskabel kann eine Verbindung zu anderen Systemen hergestellt und eine synchrone Aufnahme ermöglicht werden.



Abb. 9: Reflektierende Marker in verschiedenen Größen



Abb. 10: Untersuchungsvorbereitung: Marker für 37 definierte Körperstellen



Abb. 11: Hochgeschwindigkeitskamera

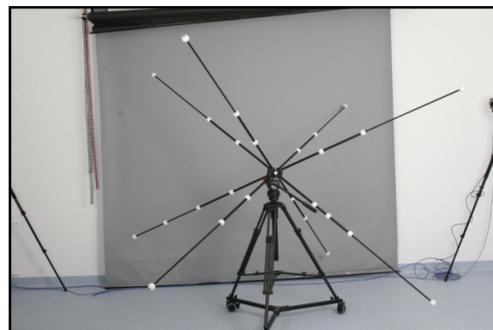


Abb. 12: Würfelförmiges 26-Punkte-Kalibrierungssystem

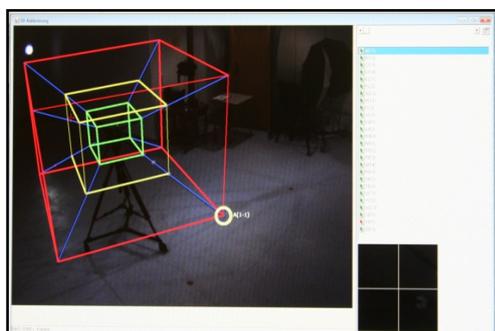


Abb. 13: Rekonstruiertes, virtuelles Kalibrierungssystem

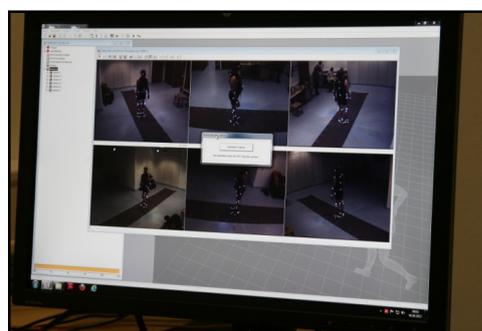


Abb. 14: Synchrone Aufzeichnung der Ganganalyse mit 6 Kameras

2.3.1.1 Systemkalibrierung

Mit Hilfe eines Kalibrierungssystems wurde zunächst der Raum kalibriert, in dem später die Bewegung aufgezeichnet wurde (Abb. 15).

Zur korrekten Kalibrierung eines Raumes benötigt die SIMI Reality Motion Systems Software mindestens 8 Kalibrierungspunkte, die in verschiedenen Ebenen liegen und deren Abstände im 3-dimensionalen Raum zu einander genau bekannt sind.

Um im Anschluss an die Aufnahmen exakte Berechnungen anstellen zu können, ist ein ausreichend großes Kalibrierungssystem essentiell, da sich jede zu erfassende Bewegung innerhalb dieses kalibrierten Raumes abspielen muss. Für die vorliegende Studie wurde ein würfelförmiges 26-Punkte-Kalibrierungssystem verwendet, welches ein Volumen von 3m x 3m x 3m kalibriert.

Zunächst wurde der Kalibrierungswürfel so in der Mitte des Gangteppichs platziert, dass der Würfel von allen 6 Kameras gleichzeitig erfasst werden konnte. Auf dem Würfel befinden sich insgesamt 26 Punkte, deren Positionen untereinander genau bekannt sind. In der dazugehörigen Software wurden diese 26 Punkte in jeder der 6 Kamera-Aufnahmen durch manuelle Kennzeichnung bestimmt. Anschließend berechnete das System die Güte der Kalibrierung. Bei der Ausrichtung des Kalibrierungswürfels wurde darauf geachtet, dass die Bewegungsrichtung in der X-Achse des so geschaffenen Koordinatensystems liegt, während die Y- und Z-Achse die Breite und Höhe definieren. Diese Schritte wurden an jedem Untersuchungstag vor Beginn der Aufnahmen erneut in identischer Reihenfolge durchgeführt.

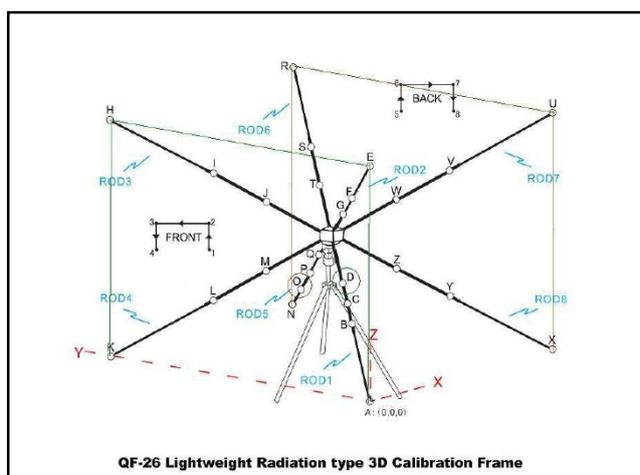


Abb. 15: 3D- Kalibrierungssystem (SIMI Reality Motion Systems)

2.3.1.2 Spezifikationen anlegen

Um eine umfangreiche kinematische Datenbasis zu erhalten wurde ein aus 37 kleinen, reflektierenden Markern bestehendes Set (L.A.M.B. Protocol) an vordefinierten, anatomischen Körperstellen der Probanden befestigt, deren Position von den Kameras automatisch erfasst und vom System gespeichert wurde [76]. Um anschließend alle detektierten Marker den dafür vorgesehenen Knochenpunkten korrekt zuzuordnen zu können, mussten die jeweiligen Punkte im Vorfeld mit den entsprechenden Namen im System hinterlegt werden (Abb. 16). Um aus diesen Einzelpunkten anschließend ein animiertes Knochenskelett (Strichmännchen) zu berechnen, welches für eine visuelle Kontrolle der Markererfassung und -zuordnung dient, mussten ebenfalls die Verbindungen der jeweiligen Knochenpunkte im System hinterlegt werden (Abb. 17).

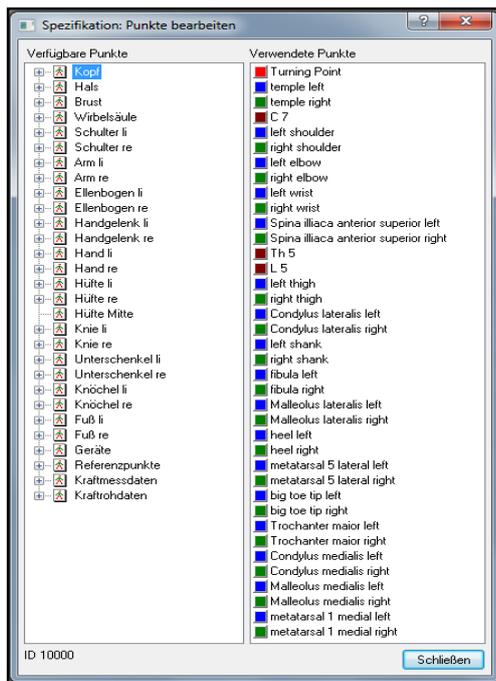


Abb. 16: Spezifikationen anlegen:
Bildpunkte bearbeiten

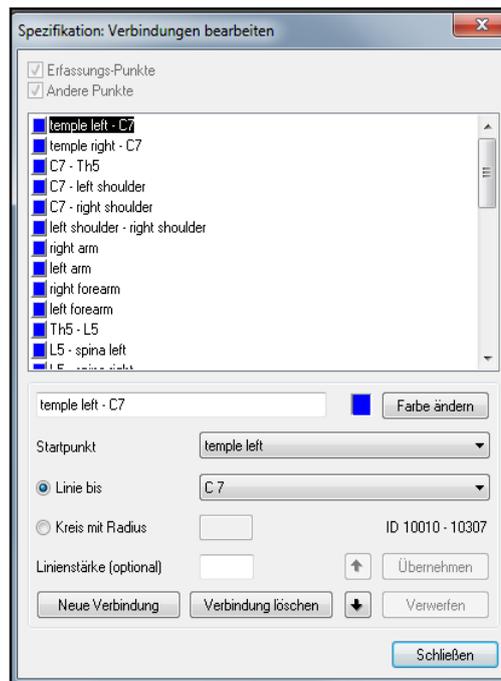


Abb. 17: Spezifikationen anlegen:
Verbindungen bearbeiten

2.3.1.3 Datenerhebung

Die Videoaufzeichnung des Gangmusters erfolgte mit 6 Hochgeschwindigkeitskameras der Firma Basler mit einer Bildrate von 100Hz und einer Auflösung von 2048x1088 Pixeln. Für die statischen Aufnahmen wurden 37 Marker verwendet. Für die dynamischen Aufnahmen wurde die Markeranzahl auf 25 reduziert, um Fehlerquellen in der Zuordnung zu reduzieren.

Um im Anschluss an die Aufzeichnungen aus den einzelnen Punkten 3D-Daten berechnen zu können, ist eine Positionsangabe aus einem einzigen Videobild nicht ausreichend. Es wird mindestens ein weiteres Bild benötigt, welches die Position des Punktes zu exakt demselben Zeitpunkt, aber aus einer anderen Perspektive liefert. Daher wurde bei diesem System die Aufnahme jedes Einzelbildes auf allen 6 Kameras elektronisch exakt synchronisiert. Über ein TTL-Signal wurde zusätzlich eine Synchronisation mit dem GAITRite Teppich erzeugt, so dass beide Systeme zeitgleich mit den Aufnahmen beginnen konnten.

Die Speicherung der Daten erfolgte auf einem Rechnersystem mit einer speziell für große Datenmengen optimierten Hardware. Sie ermöglicht die Darstellung der Aufnahmen in Echtzeit sowie deren Bearbeitung und Archivierung. So konnten alle Videos zunächst auf dem Computer in einem für den Patienten angelegten Ordner hinterlegt und gespeichert werden. Anschließend war für die exakte Berechnung der 3D-Koordinaten eine aufwändige Nachbearbeitung jedes einzelnen Videos notwendig.

2.3.1.4 Datenbearbeitung

Zur Aufbereitung der Daten musste jedes Video zunächst die Funktion der „Automatischen Markererfassung“ durchlaufen. Dabei versucht das System selbstständig jeden einzelnen Marker über die gesamte Zeit von Beginn bis Ende der Aufnahme zu detektieren. Danach konnten alle detektierten Marker mit den dafür im System hinterlegten Spezifikationen (Knochenpunkte und Verbindungen) (Abb. 16 + 17) manuell markiert und benannt werden.

Leider war eine eindeutige Zuordnung der Marker aus unterschiedlichen Gründen oftmals nur erschwert oder gar nicht möglich. Zum einen erschien die Distanz der Kameras zum Teppich zu groß zu sein, so dass Marker nicht kontinuierlich von

Beginn bis Ende der Aufnahme verfolgt werden konnten. Zum anderen wurde die Marker-Zuordnung durch die hohe Anzahl an Markern (25-37) erschwert. So konnten Marker, die an beiden Seiten des Körpers auf gleicher Höhe angebracht waren, teilweise von der Software nicht unterschieden werden. Es geschah häufig, dass eine Markierung, die zunächst auf einen Knochenpunkt x gesetzt wurde, im nächsten Bild plötzlich auf einen anderen Knochenpunkt y sprang. Durch aufwändige manuelle Nachbearbeitung und ausschließliches Fokussieren auf Schritte innerhalb des kalibrierten Raums, konnte dieses Problem größtenteils behoben werden. Im Anschluss an die manuelle Zuordnung der Marker berechnete die Software die entsprechenden 3D-Koordinaten und stellte sie zur Veranschaulichung und Überprüfung als animiertes Strichmännchen dar (Abb. 18 und 19).



Abb. 18: Gangaufzeichnung eines Patienten und Rekonstruktion der Körperbewegung

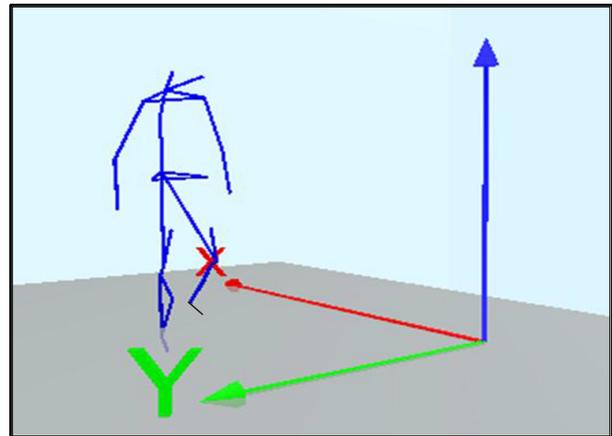


Abb. 19: Animierter Marker-Linien-Graph zur Gangaufzeichnung in Abb. 18

2.3.2 Datenauswertung und statistische Analyse

Zur Auswertung wurden alle Datensätze in ASCII-Dateien exportiert. In MATLAB erfolgte dann die Berechnung der kinematischen Gangparameter Ganggeschwindigkeit und Schrittlänge sowie der Einbein- und Zweibeinstandphase. Anschließend erfolgte die statistische Analyse dieser 4 Gangparameter in jmp (Vs. 6.0.3, Statistical Discovery™, SAS, Cary, NC 27513, USA). Das Signifikanzniveau wurde jeweils auf $p < 0,05$ festgelegt. Als hochsignifikant galt ein Wert von $p \leq 0,01$. Ein statistischer Trend wurde bei $p < 0,10$ angenommen.

2.4 Patienten- und Normalkollektiv

2.4.1 Parkinson-Patienten

Die für die Studie in Frage kommenden Teilnehmer haben sich alle im Rahmen ihrer konservativ nicht mehr behandelbaren Parkinson-Erkrankung am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Kiel oder am Universitätsklinikum Würzburg einer bilateralen Implantation von Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation im STN unterzogen.

2.4.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Für die vorliegende Studie mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:

Einschlusskriterien:

- Vorliegen eines idiopathischen Parkinson Syndroms (IPS) nach ICD10
- Durchführung einer STN-THS, deren Operationszeitpunkt mindestens 3 Monate zurück lag
- Vorliegen einer Gangstörung mit Freezing, trotz optimierter Parkinsonmedikation und THS (ON-Freezing)

Ausschlusskriterien:

- Vorliegen einer Zweiterkrankung, die die Gehfähigkeit maßgeblich beeinträchtigt

2.4.1.2 Rekrutierung

In einem ersten Anschreiben wurden Patienten mit STN-THS und bekannter Gangstörung zunächst über die allgemeinen Studieninhalte informiert. 4 Wochen später wurden sie in einem Telefoninterview persönlich nach dem Vorhandensein einer Freezing-Gangstörung befragt. Gleichzeitig wurde eine grundsätzliche Bereitschaft zur Studienteilnahme evaluiert. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und zur Teilnahme bereit waren, wurden für die Untersuchung einbestellt. Patienten, die im Verlauf der Untersuchung ein positives Ansprechen auf die niederfrequente Stimulationseinstellung zeigten, wurden zur Beurteilung des Langzeiteffektes 6 Wochen später erneut einbestellt. Alle Patienten wurden aufgefordert, ihre dopaminerge Medikation am Tag vor den Untersuchungen

abzusetzen, um zum Untersuchungszeitpunkt einen mindestens 24-stündigen medikamentösen OFF-Zustand zu erreichen. Alle anderen Medikamente konnten wie gewohnt eingenommen werden.

2.4.2 Gesunde Probandengruppe

Für Probanden, die in die Kontrollgruppe aufgenommen wurden, galten folgende Kriterien:

Einschlusskriterien:

- Männliche Personen im Alter 50+, bei denen klinisch kein Anhalt für das Vorliegen einer Parkinson- Erkrankung bestand

Ausschlusskriterien:

- Vorliegen von neurologischen oder orthopädischen Erkrankungen, die das Gangbild beeinträchtigen
- Vorliegen einer bekannten Gangstörung

2.5 Messeinstellungen und Analyseparameter

2.5.1 Stimulationsparameter

Die Ganguntersuchung wurde unter 4 verschiedenen Bedingungen durchgeführt:

1. HF-Stim_MedOFF (= Hochfrequente THS ohne dopaminerge Medikation)
2. LF-Stim_MedOFF (= Niederfrequente THS ohne dopaminerge Medikation)
3. StimOFF_MedOFF (= ohne THS und ohne dopaminerge Medikation)
4. StimOFF_MedON (= ohne THS mit dopaminerger Medikation)

In den ersten beiden Bedingungen war der Stimulator mit einer Hochfrequenzstimulation (HF-Stim = Frequenz zwischen 130-185Hz) oder einer Niederfrequenzstimulation (LF-Stim = Frequenz zwischen 80-90Hz) eingeschaltet.

Die Stimulationsamplitude wurde dabei so angepasst, dass unter beiden Stimulationsbedingungen von einer gleich starken Energieabgabe auszugehen war, soweit die individuelle Nebenwirkungsgrenze dies zuließ.

Zur Berechnung der Stimulationsamplitude wurde folgende Formel herangezogen [77]:

$$\text{Stimulatoramplitude}_{1\text{sec}} = \left[\frac{\text{Spannung}^2 \times \text{Frequenz} \times \text{Impulsbreite}}{\text{Impedanz}} \right] \times 1 \text{ Sekunde}$$

Für die 3. Bedingung wurde der Stimulator ausgeschaltet, so dass sich der Patient im medikamentösen und stimulativen OFF-Zustand befand.

Die 4. Bedingung wurde 45 Minuten nach der Gabe von L-Dopa bei ebenfalls ausgeschaltetem Stimulator durchgeführt. Dabei erhielt der Patient die 1,5-fache Äquivalenzdosis seiner morgendlichen dopaminergen Medikation als schnell-wirksames L-Dopa-Präparat.

Die L-Dopa-Äquivalenzdosis wurde entsprechend der Angaben der „Leitlinien: Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie“ mit folgenden Umrechnungsfaktoren berechnet (Tab. 2):

Wirkstoff	Handelsname	Äquivalenzdosis	
		lt. Leitlinie	Faktor f. Berechnung
L-Dopa	Madopar, Nacom	100 mg	1
Apomorphin		3– 5 mg (40– 50 µg/kg)	4
Bromocriptin	Kirim, Pravidel	10– 15 mg	12,5
Cabergolin	Cabaseril	1,5– 2 mg	1,5
α-Dihydroergocriptin	Almirid, Cripar	20– 40 mg	30
Lisurid	Dopergin	1 mg	1
Pergolid	Parkotil	1 mg	2
Pramipexol	Sifrol	0,7– 1 mg (freie Base)	0,7
Piribedil	Clarium	60– 90 mg	75
Ropinirol	Requip	3– 5 mg	4
Rotigotin	Neupro	4 mg/24 h	4

Tab. 2: L-Dopa-Äquivalenzdosisrechner

2.5.2 Definition von Respondern und Non-Respondern

1. Acute Responder (AR) / Acute Non-Responder (ANR):

a) Acute Responder (AR):

Als AR wurden diejenigen Patienten definiert, die beim 1. Untersuchungstermin im Vergleich zur HF-Stim unter der LF-Stim eine gleich bleibende oder schnellere Ganggeschwindigkeit gezeigt hatten.

b) Acute Non-Responder (ANR):

Als ANR wurden diejenigen Patienten definiert, die beim 1. Untersuchungstermin im Vergleich zur HF-Stim unter der LF-Stim eine Reduktion der Ganggeschwindigkeit sowie eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome im MDS-UPDRS-III gezeigt hatten.

2. Longterm Responder (LTR) / Longterm Non-Responder (LTNR):

a) Longterm Responder (LTR):

Als LTR wurden diejenigen Patienten aus der AR-Gruppe definiert, die langfristig auf der LF-Stim geblieben waren.

b) Longterm Non-Responder (LTNR):

Als LTNR wurden diejenigen Patienten aus der AR-Gruppe definiert, die wegen subjektiver oder objektiver Verschlechterung ihrer PD-Symptome noch vor dem 2. Untersuchungstermin auf ihre ursprüngliche HF-Stim zurückgestellt worden waren.

2.6 *Versuchsprotokoll*

2.6.1 Versuchsdurchführung am 1. Untersuchungstermin

An jedem Untersuchungstag musste das Kamerasystem mit den in 2.3.1.1 beschriebenen Schritten neu kalibriert werden, um sicher zu stellen, dass die Kamerapositionen in der Zwischenzeit nicht versehentlich verändert worden waren. Anschließend wurden die in 2.3.1.2 erstellten Spezifikationen in dieses System importiert und eine Vorlage für den entsprechenden Patienten bzw. den gesunden Kontrollprobanden erstellt. Erst danach konnte die Arbeit mit den Studienteilnehmern beginnen. Alle Teilnehmer wurden zunächst mit einer kurzen Radlerhose und einem ärmellosen T-Shirt bekleidet, so dass die mit Markern zu beklebenden Körperstellen unbedeckt und sichtbar blieben. Nachdem relevante Körpermaße (Größe, Gewicht, Fußlänge und –breite, etc.) notiert waren, wurden die Patienten mit 37 reflektierenden Markern an vordefinierten Körperstellen beklebt (Abb. 20 + 21).



Abb. 20: Vorbereitung der Patienten zur Ganganalyse. Kennzeichnung der vordefinierten Körperstellen mit 37 Markern. (Ansicht vorne)



Right & left shoulder

C 7

Th 5

Right& left elbow

L 5

Trochanter major right & left

Right & left wrist

Condylus lateralis right & left / Condylus medialis right & left

Fibula right & left

Big toe tip right & left

Malleolus lateralis right & left / Malleolus medialis right & left

Metatarsal 5 lateral right & left / Heel right & left

Abb. 21: Vorbereitung der Patienten zur Ganganalyse. Kennzeichnung der vordefinierten Körperstellen mit 37 Markern. (Ansicht hinten)

Dann erfolgte die Personenkalibrierung. Hierzu wurde eine 3-sekündige, statische Aufnahme gemacht, bei der die Untersuchungsteilnehmer in der Mitte des kalibrierten Raumes standen, so dass alle Marker mit mindestens 2 Kameras erkannt wurden. Der Abstand der Füße voneinander musste dabei ca. 50 cm betragen und die Arme in einem 30 Grad-Winkel vom Körper abgespreizt sein.

Diese Personenkalibrierung diente dazu, die Position von Markern, die sich immer in gleichem Abstand zu anderen Markern befanden, festzustellen. Auf diese Weise konnte die Anzahl der Marker während der dynamischen Ganganahmen auf 25 reduziert werden, so dass die Fehlerquellen bei der späteren Markererkennung in der Phase der Nachbearbeitung reduziert wurden.

Bei den Parkinson-Patienten erfolgte die erste Stimulationseinstellung nach dem Zufallsprinzip (LF-Stim_MedOFF oder HF-Stim_MedOFF) und wurde von ärztlicher Seite entsprechend mit einem externen Programmiergerät am Patienten eingestellt. Zwischen der Umstellung des Stimulators und dem Beginn der nächsten Ganganalyse waren 30 Minuten Pause zur Gewöhnung an die neue Einstellung vorgesehen.

Während der ersten Pause wurden die 3 Fragebögen (FOG-Q., GF-Q. und PDQ-39) mit den Patienten gemeinsam evaluiert. Nach 30 Minuten wurde mit der ersten Ganganalyse begonnen. Hierzu wurden die Untersuchungsteilnehmer aufgefordert, eine vordefinierte Strecke über den Ganganalyseteppich mehrmals in einer selbst gewählten und als angenehm empfundenen Geschwindigkeit zu gehen. Im mittleren Teil dieser Strecke befand sich dabei der im Vorfeld kalibrierte Raum des Bewegungsanalyse-Systems, der ca. 3-6 Schritte (je nach Schrittlänge) erfassen konnte. Die Strecke musste hierbei mindestens 3 Mal wiederholt werden, um eine ausreichende Anzahl von Schritten im kalibrierten Raum zu erhalten. Nachdem alle Gangzyklen absolviert waren, erfolgte bei den Patienten die Erhebung des MDS-UPDRS-III zur Einstufung des jeweiligen Schweregrades der motorischen Symptome sowie eine Einteilung des Krankheitsstadiums nach Hoehn & Yahr [78-80]. Dann wurde der Stimulator des Patienten auf die nächste Einstellung umprogrammiert und frühestens 30 Minuten später die Ganganalyse erneut durchgeführt. Bei guter Toleranz seitens der Patienten und fehlenden Abbruchkriterien (2.6.3) konnten so im Durchschnitt 16 Aufnahmen pro Patient durchgeführt werden.

Das oben aufgeführte Protokoll bezieht sich auf die Untersuchung mit Parkinson-Patienten. Mit der gesunden Kontrollgruppe wurde die Ganganalyse nach dem gleichen Prinzip durchgeführt, wobei natürlich keine Medikamentengabe bzw. Stimulatoreinstellung erfolgte und auch eine Bearbeitung der Fragebögen sowie die klinische Untersuchung nicht notwendig waren.

2.6.2 Versuchsdurchführung am 2. Untersuchungstermin

Patienten, die im Rahmen der 1. Untersuchung ein positives Ansprechen auf die LF-Stim gezeigt hatten, wurden auf dieser Einstellung belassen und 6 Wochen später für eine 2. Untersuchung einbestellt. Hierzu wurden die Patienten erneut gebeten, ihre dopaminerge Medikation am Tag vor der Untersuchung abzusetzen.

Der Ablauf der Nachuntersuchung gestaltete sich im Wesentlichen identisch zum 1. Untersuchungstermin, mit dem einzigen Unterschied, dass die Ganganalyse nur unter den Einstellungen LF-Stim_MedOFF und LF-Stim_MedON durchgeführt wurde.

2.6.3 Abbruchkriterien

Für den Fall, dass Patienten die Änderungen der Stimulationsparameter nicht gut toleriert oder die Untersuchung ihre physische sowie psychische Leistungsfähigkeit überschritten hätte, wäre ein Studienabbruch jederzeit möglich. Der Abbruch konnte sowohl vom Patienten selbst bestimmt als auch von ärztlicher Seite angezeigt werden. Ein vorzeitiger Abbruch der Ganganalyse war darüber hinaus auch ohne Angabe von Gründen jederzeit auf Wunsch des Patienten möglich.

3. ERGEBNISSE

3.1 Charakteristika der Probanden

3.1.1 Gesunde Probanden

Die Kontrollgruppe bestand aus 5 gesunden Probanden, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllt und keine Ausschlusskriterien aufgezeigt haben.

Körpermaße der gesunden Probanden	Prob. 1	Prob. 2	Prob. 3	Prob. 4	Prob. 5
Alter [Jahre]	70	64	57	54	62
Geschlecht	m	m	m	m	m
Körpergröße [cm]	181	179	176	183	181
Gewicht [kg]	64	92	80	88	78
Beinlänge [cm] rechts	93	94	90	94	94
Beinlänge [cm] links	93	94	90	94	94
Fußlänge [cm] rechts	25	30	25,5	27,5	27,9
Fußlänge [cm] links	25	30	25,5	27,5	28,2
Fußbreite [cm] rechts	10,5	11	11	11	11,6
Fußbreite [cm] links	10,5	11	11	10,5	12,2

Tab. 3: Körpermaße der gesunden Probanden

3.1.2 Parkinson-Patienten

3.1.2.1 Charakteristika und klinische Parameter

Körpermaße d. Parkinson-Patienten	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 5	Pat. 6
Alter [Jahre]	59	55	71	55	68	72
Geschlecht	m	m	m	m	m	m
H&Y-Stadium (StimOFF_MedOFF)	V	II	II	V	V	V
Körpergröße [cm]	178	180	180	168	181	178
Gewicht [kg]	78	90	84	71	76	70
Beinlänge [cm] rechts	91	93	93	86	93	92
Beinlänge [cm] links	91	92	94	86	93	92
Fußlänge [cm] rechts	27	29	26,5	26	27,5	26,5
Fußlänge [cm] links	26,5	29	26	26	27	26,5
Fußbreite [cm] rechts	11	11	11	11	10,5	11
Fußbreite [cm] links	10,5	11	12	11	10	11

Tab. 4: Körpermaße der Parkinson-Patienten

Die Übersichten der Körpermaße der gesunden Probanden (Tab. 3) und der Parkinson-Patienten (Tab. 4) zeigen, dass die Parkinson-Patienten tendenziell etwas kleiner (Beinlänge ca. -1 cm) und leichter (Körpergewicht ca. -2 kg) waren, als die gesunden Probanden.

Unter Annahme der folgenden Schwellenwerte für einen signifikanten Unterschied (Specified Practical Difference Threshold, SPDT) ergaben sich im Äquivalenztest keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den gesunden Probanden und den Parkinson-Patienten für die Parameter Körpergröße (SPDT: 3 cm), Gewicht (SPDT: 1 kg) sowie Beinlänge links und rechts (SPDT: 2 cm).

Charakteristika	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 5	Pat. 6
Parkinson-Typ	Akinetisch-rigider Typ	Akinetisch-rigider Typ	Akinetisch-rigider Typ	Akinetisch-rigider Typ	Akinetisch-rigider Typ	Tremor-dominanter Typ
Krankheitsdauer	31 Jahre	14 Jahre	17 Jahre	27 Jahre	14 Jahre	30 Jahre
Alter [Jahre] bei Krankheitsbeginn	28 Jahre	41 Jahre	54 Jahre	29 Jahre	54 Jahre	43 Jahre
Diagnose	1981	1998	1995	1985	1998	1982
Stadium nach H&Y (StimOFF_MedOFF)	V	II	II	V	V	V
Dauer der Stimulationstherapie	1,5 Jahre	1,5 Jahre	5 Jahre	3 Jahre	2 Jahre	13 Jahre
Stimulations-einstellungen	<u>STN-li:</u> 1.2V, 60µs, 90Hz <u>STN-re:</u> 1.2V, 60µs, 90Hz	<u>STN-li:</u> 4.3V, 60µs, 160Hz <u>STN-re:</u> 3.3V, 60µs, 160Hz	<u>STN-li:</u> 4.9V, 60µs, 80Hz <u>STN-re:</u> 2.6V, 60µs, 80Hz	<u>STN-li:</u> 4.0V, 60µs, 160Hz <u>STN-re:</u> 4.0V, 60µs, 160Hz	<u>STN-li:</u> 3.7V, 60µs, 160Hz <u>STN-re:</u> 3.7V, 60µs, 160Hz	<u>STN-li:</u> 3.2V, 60µs, 185Hz <u>STN-re:</u> 3.0V, 60µs, 185Hz
Aktuelle Medikation (Tagesdosis)	Ropinirol 8mg Selegelin 10mg Venlafaxin 75mg	1/2 Tbl. L-DopaLT 2 L-Dopa +Carbidopa ret. 100 z.N. Rasagilin 1mg	L-Dopa 225mg Pramipexol 0.35	Rotigotin 8mg Rasagilin 1mg	Carbidopa +Entacapon +L-Dopa 375mg Pramipexol 0.52mg Levodopa dep 1 z.N.	Rotigotin 6mg
L-Dopa Äquivalent	<u>Reine L-Dopa-Dosis:</u> 0mg <u>L-Dopa-Äquivalenz-dosis:</u> 200mg	<u>Reine L-Dopa-Dosis:</u> 250mg <u>L-Dopa-Äquivalenz-dosis:</u> 250mg	<u>Reine L-Dopa-Dosis:</u> 225mg <u>L-Dopa-Äquivalenz-dosis:</u> 275mg	<u>Reine L-Dopa-Dosis:</u> 0mg <u>L-Dopa-Äquivalenz-dosis:</u> 200mg	<u>Reine L-Dopa-Dosis:</u> 475mg <u>L-Dopa-Äquivalenz-dosis:</u> 550mg	<u>Reine L-Dopa-Dosis:</u> 0mg <u>L-Dopa-Äquivalenz-dosis:</u> 150mg

Tab. 5: Charakteristika der Parkinson-Patienten

Aus der Übersicht (Tab. 5) geht hervor, dass 5 Patienten (Pat. 1-5) an einem IPS vom akinetisch-rigiden Typ litten und ein Patient (Pat. 6) ein IPS vom

tremordominanten Phänotyp aufzeigte. Die mittlere Krankheitsdauer der Patienten betrug 22 [14-31] Jahre. Die aktuelle Medikation der Patienten variierte stark, woraus sich eine große Differenz in der täglichen Gesamt-L-Dopa-Äquivalenzdosis ergab. Sie betrug im Mittel $271 \pm \text{SD}$ mg pro Tag. Auch die Dauer der Stimulationstherapie unterschied sich stark von Patient zu Patient und betrug im Mittel 4 [1,5-13] Jahre.

	Pat. 1		Pat. 2		Pat. 3		Pat. 4		Pat. 5		Pat. 6	
Stimulations-einstellungen	H&Y	UPDRS -III										
LF-Stim_MedOFF	II	14	II	36	I	5	III	29	II	17	V	56
HF-Stim_MedOFF	II	15	II	29	I	6	III	25	II	15	IV	49
StimOFF_MedOFF	V	73	II	55	II	11	V	54	V	-	V	77

Tab. 6: H&Y-Stadien + UPDRS-III-Werte der Parkinson-Patienten unter 3 verschiedenen Stimulationsbedingungen (LF-Stim_MedOFF, HF-Stim_MedOFF, StimOFF_MedOFF)

Unter jeder der 3 untersuchten Stimulationseinstellungen wurde das Hoehn & Yahr (H&Y) -Stadium sowie der MDS-UPDRS-III-Wert erhoben (Tab. 6).

Die Charakteristika der Parkinson-Patienten sowie die klinischen Parameter ihrer Erkrankung sind in Tab. 4, 5 und 6 aufgeführt. Der Vergleich der UPDRS-III-Werte sowie der H&Y-Stadien im StimOFF vs HF-Stim zeigt, dass die Stimulation prinzipiell gut wirksam ist.

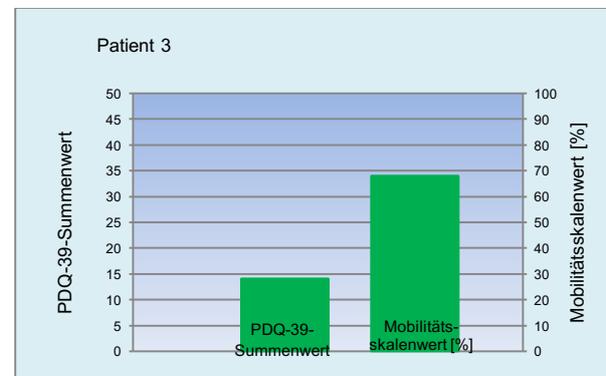
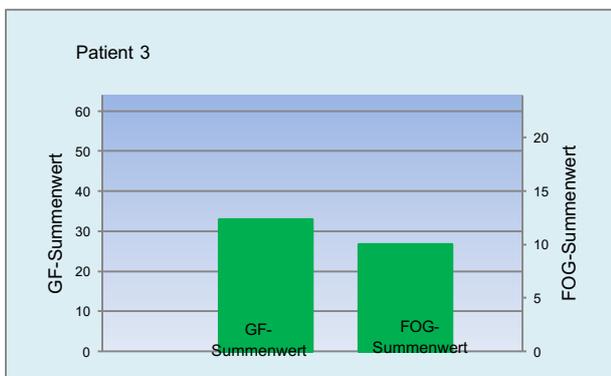
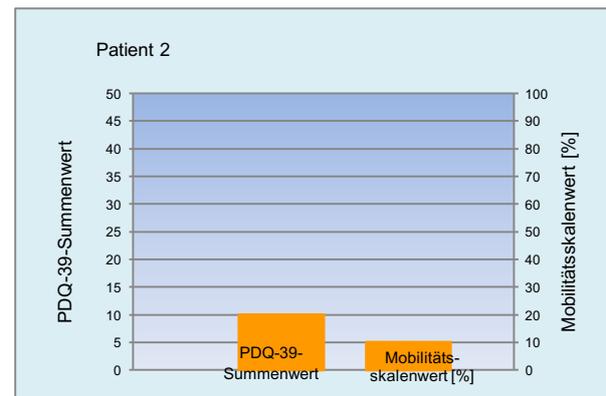
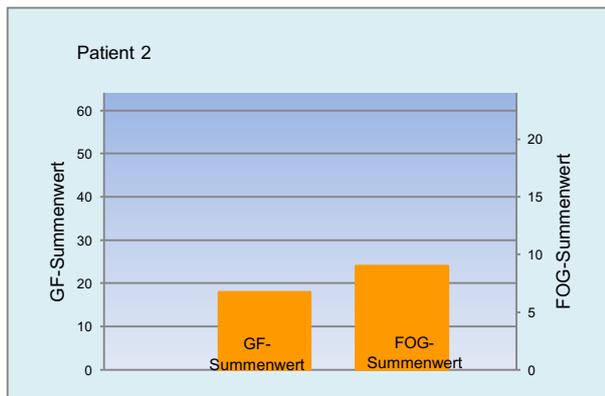
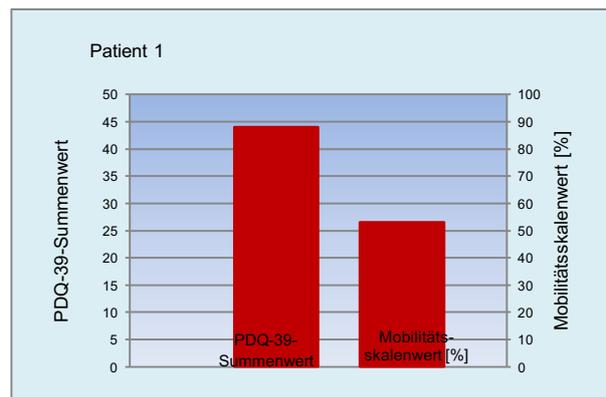
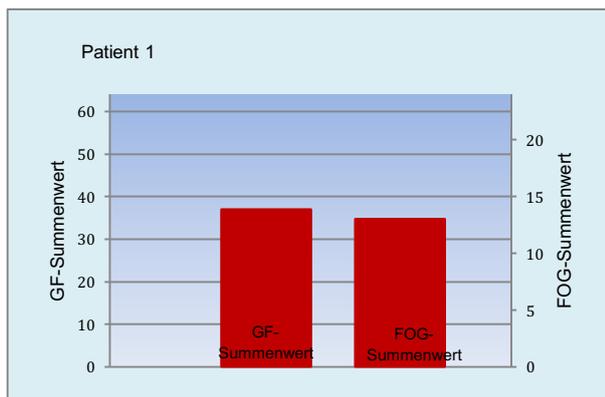
3.1.2.2 Fragebögen

Bei allen Parkinson-Patienten wurden im Rahmen der 1. Untersuchung 3 Fragebögen zur Beurteilung der vorliegenden Gangstörungen und den damit einhergehenden Einschränkungen erfasst.

Der aus 16 Fragen bestehende GF-Q. sowie der aus 6 Fragen bestehende FOG-Q. erfassen über die Selbsteinschätzung der Patienten Gangschwierigkeiten und damit verbundene Stürze und bilden diese als Summenwerte ab. Hohe Werte bedeuten dabei eine gehäufte Anzahl von Freezing-Episoden und Stürzen und damit einhergehende Einschränkungen der Alltagsaktivitäten (Abb. 22).

Zur Beurteilung des Einflusses der motorischen Komplikationen auf die Lebensqualität der Parkinson-Patienten wurde der PDQ-39-Summenwert, bestehend aus 8 Subskalen erhoben, der den nach der Anzahl der Items gewichteten Mittelwert

darstellt. Hohe Werte spiegeln dabei eine starke Beeinträchtigung, niedrige Werte eine geringe Beeinträchtigung wider. Jemand, der keine Einschränkung hat, würde mit 0 Punkten abschneiden. Zur detaillierteren Beurteilung der motorischen Einschränkungen wurde zusätzlich die Mobilitäts-Subskala (Mobilitätsskalenwert in %) separat dargestellt. 53 Punkte auf dieser Subskala (Beispiel Pat.1, Abb. 22) bedeuten, dass der Patient einen Wert erreicht hat, der 53 Prozent unter dem besten zu erreichenden Wert liegt.



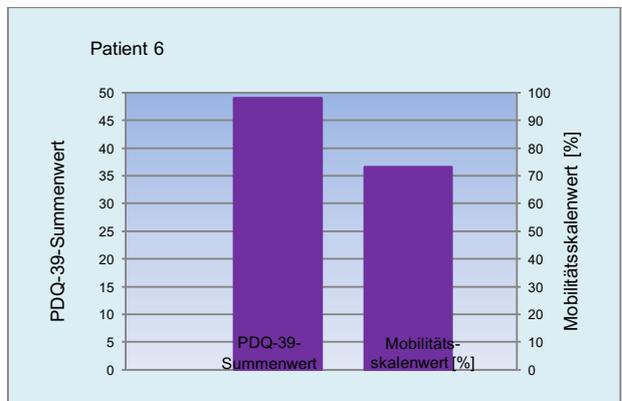
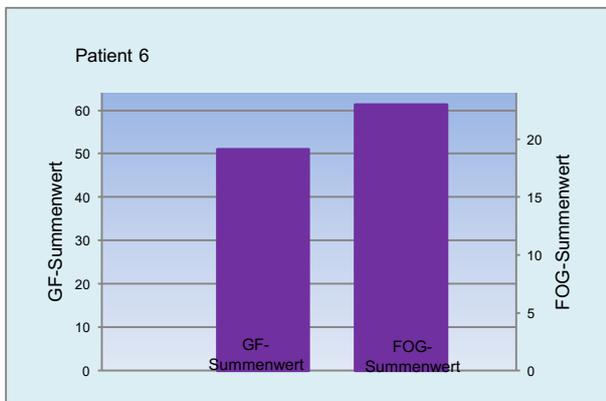
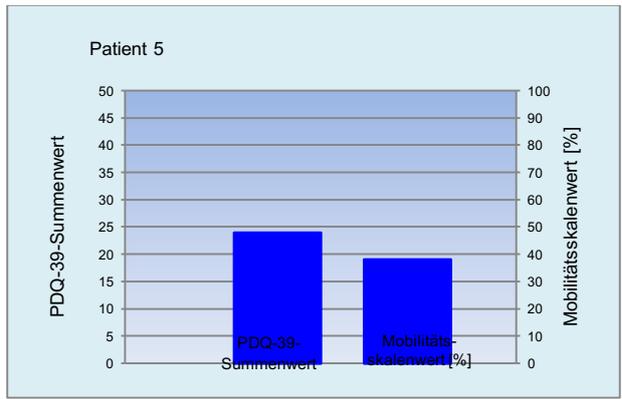
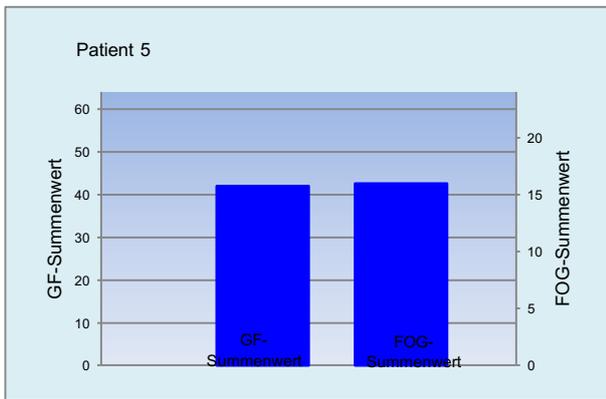
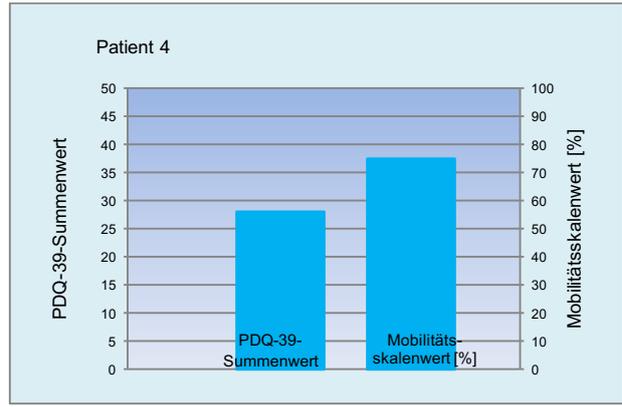
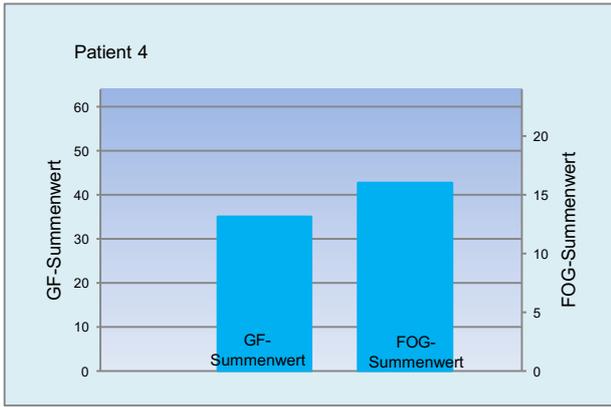


Abb. 22: Ergebnisse der 4 Fragebögen der 6 Parkinson-Patienten am 1. Untersuchungstermin bezogen auf die Zeit vor der Untersuchung

3.2 Ergebnisse des 1. Termins

3.2.1 Gesunde Probanden vs. Parkinson-Patienten

Bei allen Studienteilnehmern (gesunde Probanden und Parkinson-Patienten) wurde eine Ganganalyse mit Videoaufzeichnung durchgeführt und dabei die in Tab.7 aufgeführten Gangparameter bestimmt. Für die gesunden Probanden war dafür bereits ein einzelner Gang über den Teppich ausreichend. Für die Parkinson-Patienten wurden die Parameter unter 4 verschiedenen Stimulationsbedingungen (2.5.1) bestimmt, so dass pro Patient 4 Durchläufe notwendig waren. Tab. 7 zeigt den Vergleich der gesunden Probanden und der Parkinson-Patienten bei ausgeschaltetem Stimulator mit und ohne den Einfluss dopaminerger Medikation.

Gangparameter	Gesunde Probanden Mittelwerte \pm SD	Parkinson-Patienten Mittelwerte \pm SD	
		StimOFF_MedOFF	StimOFF_MedON
Ganggeschwindigkeit [km/h] normalisiert auf Körpergröße [cm]	0,021 \pm 0,004	0,008 \pm 0,005 (***)	0,010 \pm 0,009 (**)
Schrittlänge (rel. zur Körpergröße) rechts	0,688 \pm 0,053	0,170 \pm 0,168 (****)	0,264 \pm 0,255
Schrittlänge (rel. zur Körpergröße) links	0,694 \pm 0,067	0,165 \pm 0,160 (***)	0,218 \pm 0,220
Zweibeinstandphase (in % pro Schritt) rechts	32,897 \pm 2,241	47,531 \pm 10,074 (****)	44,799 \pm 13,082
Zweibeinstandphase (in % pro Schritt) links	33,310 \pm 1,967	46,864 \pm 8,564 (****)	48,492 \pm 13,357
Standphase (in % pro Schritt) rechts	66,253 \pm 1,012	73,757 \pm 5,453 (****)	70,700 \pm 6,831
Standphase (in % pro Schritt) links	66,528 \pm 1,543	73,758 \pm 4,804 (****)	76,056 \pm 7,753
UPDRS-III-Werte	k.a.	54	31
		Signifikanztest	
		Gesunde Probanden vs. Parkinson-Patienten StimOFF_MedOFF	Parkinson-Patienten StimOFF_MedOFF vs. StimOFF_MedON

Tab. 7: Gangparameter und UPDRS-III-Werte: Gesunde Probanden vs. Parkinson-Patienten im 1. Untersuchungstermin

(**): $\alpha = 0.01$ bis 0.05 (1 bis 5%) signifikant ($p < 0,05$)

(***): $\alpha = 0.001$ bis 0.01 (0.1 bis 1%) hoch signifikant ($p < 0,01$)

(****): $\alpha \leq 0.001$ ($\leq 0.1\%$) höchst signifikant (schlüssig) ($p < 0,001$)

3.2.2 Einfluss der unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen auf einzelne Gangparameter

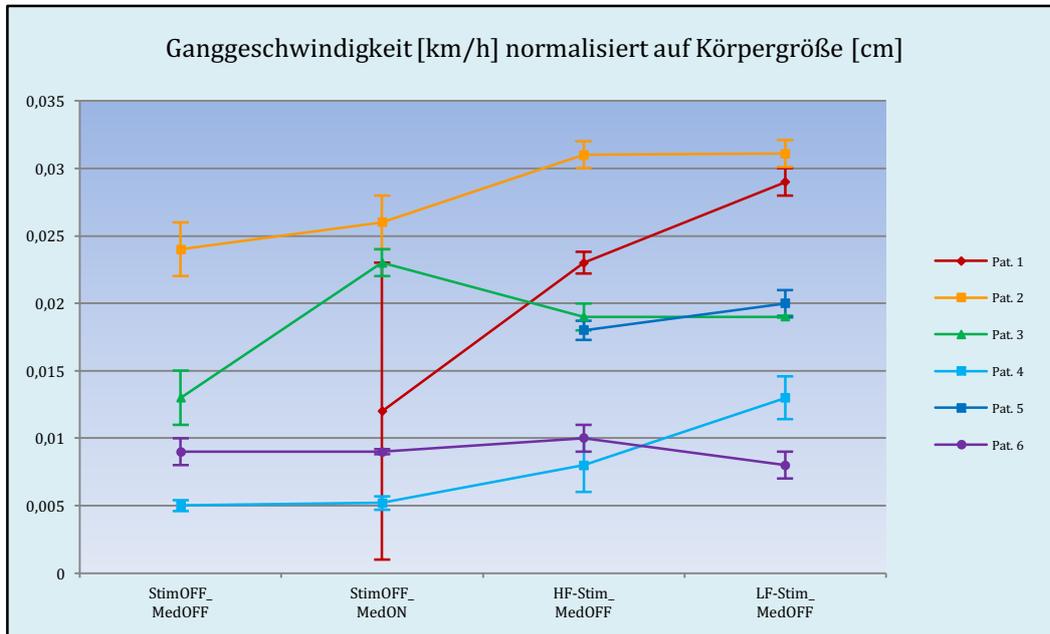


Abb. 23: Ganggeschwindigkeit der 6 Parkinson-Patienten unter den verschiedenen Untersuchungsbedingungen

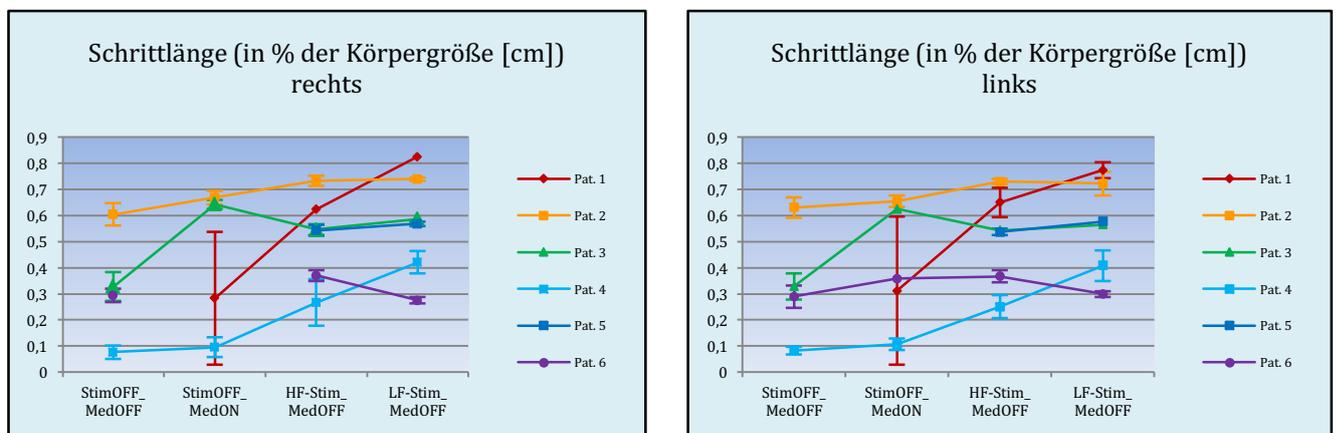


Abb. 24: Schrittlänge rechts und links der 6 Parkinson-Patienten unter den unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen

Gemäß unserer Definitionskriterien zeigte sich im Vergleich der Hochfrequenz- und Niederfrequenzstimulation, dass die Patienten 1-5 AR sind und nur Patient 6 ANR ist (Abb. 23 + 24).

3.2.2.1 Ergebnisse des Acute Non-Responders (ANR)

Stimulationsparameter	Acute Non-Responder (ANR)		
	Pat. 6		
	StimOFF_ MedOFF	LF-Stim_ MedOFF	HF-Stim_ MedOFF
UPDRS-III-Wert	77	56	49
Ganggeschwindigkeit [km/h] normalisiert auf Körpergröße [cm]	0,009	0,008	0,01
Schrittlänge (rel. zur Körpergröße) rechts	0,294	0,275	0,37
Schrittlänge (rel. zur Körpergröße) links	0,29	0,3	0,367

Tab. 8: UPDRS-III-Wert, Ganggeschwindigkeit und Schrittlänge des ANR unter den verschiedenen Stimulationseinstellungen

Der Einfluss der verschiedenen Stimulationseinstellungen auf den UPDRS-III-Wert sowie auf die Schrittlänge und die Ganggeschwindigkeit des ANR sind in Tab. 8 dargestellt. Zu erkennen ist eine Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptome auf der UPDRS-III-Skala sowie eine signifikant verkürzte Schrittlänge ($p < 0,05$) und eine hoch-signifikant langsamere Ganggeschwindigkeit ($p < 0,0001$) unter LF-Stim_MedOFF im Vergleich zu HF-Stim_MedOFF.

Die UPDRS-III Werte unter LF-Stim_MedOFF im Vergleich zu StimOFF_MedOFF zeigen aber, dass die LF-Stim nicht vollkommen wirkungslos war.

3.2.2.2 Ergebnisse der Acute Responder (AR)

Für die Gruppe der AR wurde analog des ANR der Einfluss der verschiedenen Stimulationsbedingungen auf den UPDRS-III-Wert sowie auf die Schrittlänge und die Ganggeschwindigkeit bestimmt.

Acute Responder (AR)	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 5
UPDRS-III-Wert (StimOFF_MedOFF/ LF-Stim_MedOFF/ HF-Stim_MedOFF)	73/14/15	55/36/29	11/5/6	54/29/25	n.d./17/15
Ganggeschwindigkeit [km/h] normalisiert auf Körpergröße [cm] (StimOFF_MedOFF/ LF-Stim_MedOFF/ HF-Stim_MedOFF)	n.d./0,029/0,023	0,024/0,0311/0,031	0,013/0,019/0,019	0,005/0,013/0,008	n.d./0,02/0,018
Schrittlänge (rel. zur Körpergröße) rechts (StimOFF_MedOFF/ LF-Stim_MedOFF/ HF-Stim_MedOFF)	n.d./0,825/0,623	0,604/0,739/0,733	0,327/0,587/0,546	0,077/0,421/0,267	n.d./0,568/0,543
Schrittlänge (rel. zur Körpergröße) links (StimOFF_MedOFF/ LF-Stim_MedOFF/ HF-Stim_MedOFF)	n.d./0,773/0,65	0,631/0,722/0,73	0,329/0,564/0,542	0,083/0,408/0,25	n.d./0,577/0,537

Tab. 9: UPDRS-III-Wert, Ganggeschwindigkeit und Schrittlänge der AR unter den verschiedenen Stimulationseinstellungen

Die AR machen unter LF-Stim_MedOFF beidseits größere Schritte als unter ihrer gewohnten, hochfrequenten Stimulationseinstellung (HF-Stim_MedOFF) und zeigen dabei stabile Parkinson-Symptome auf der UPDRS-III-Skala (Tab. 9).

3.2.2.3 Parkinson-Patienten im Vergleich

Für jeden Patienten wurden die Ganggeschwindigkeit und die Schrittlänge unter den 3 verschiedenen Stimulationsbedingungen jeweils ohne dopaminerge Medikation (HF-Stim_MedOFF vs. LF-Stim_MedOFF vs. StimOFF_MedOFF) verglichen (Abb. 25 + 26).

1) Ganggeschwindigkeit aller Parkinson-Patienten (AR und ANR):

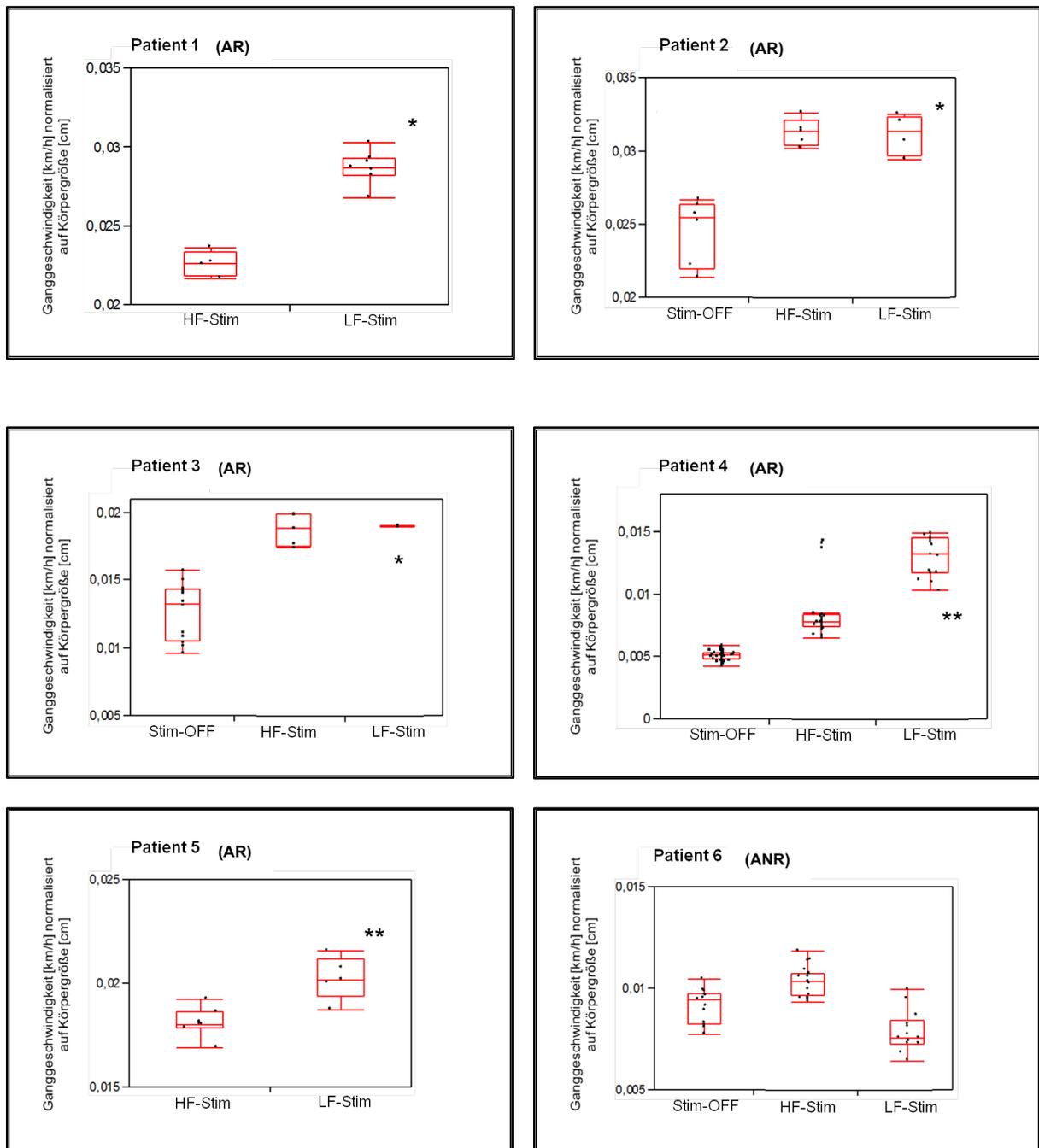
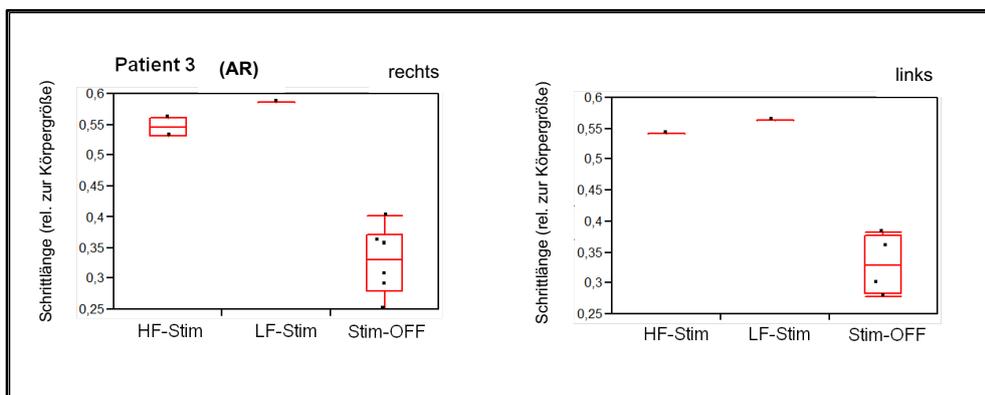
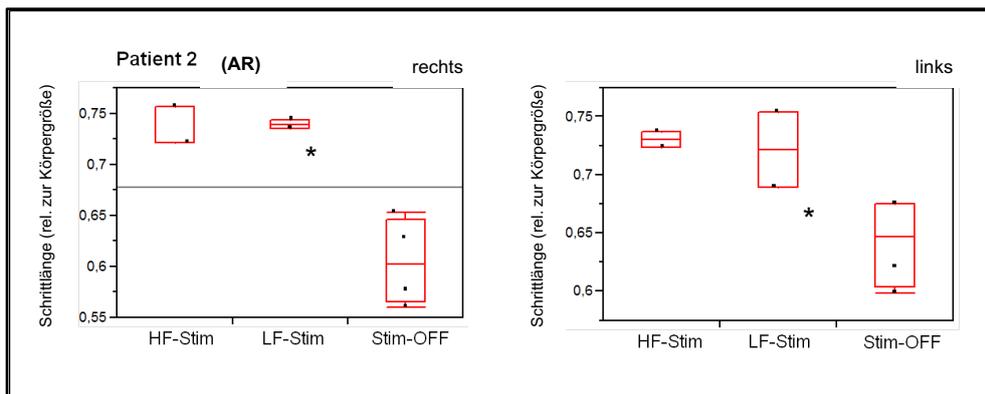
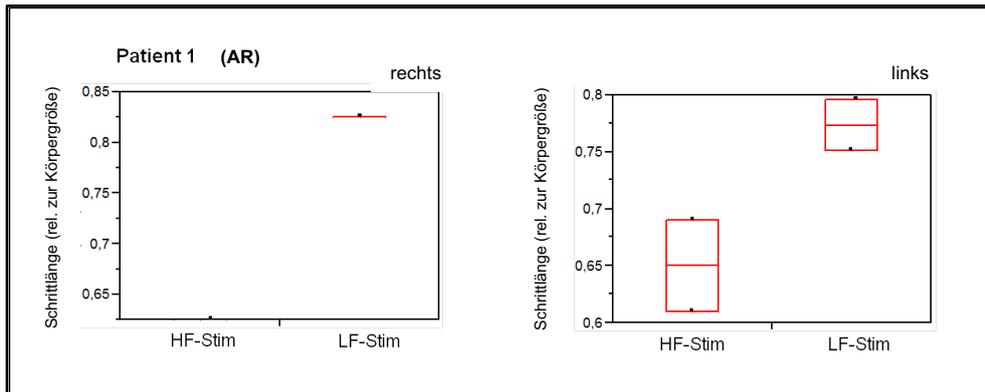


Abb. 25: Ganggeschwindigkeit der Parkinson-Patienten unter verschiedenen Stimulationsbedingungen ohne dopaminerge Medikation (MedOFF)

5 Patienten (Pat. 1-5), die als AR klassifiziert wurden, zeigten unter LF-Stim_MedOFF eine schnellere oder gleich bleibende Ganggeschwindigkeit im Vergleich zu HF-Stim_MedOFF.

1 Patient (Pat. 6), der als ANR klassifiziert wurde, zeigte eine verlangsamte Ganggeschwindigkeit unter LF-Stim_MedOFF im Vergleich zu HF-Stim_MedOFF.

2) Schrittlängen aller Parkinson-Patienten (AR und ANR):



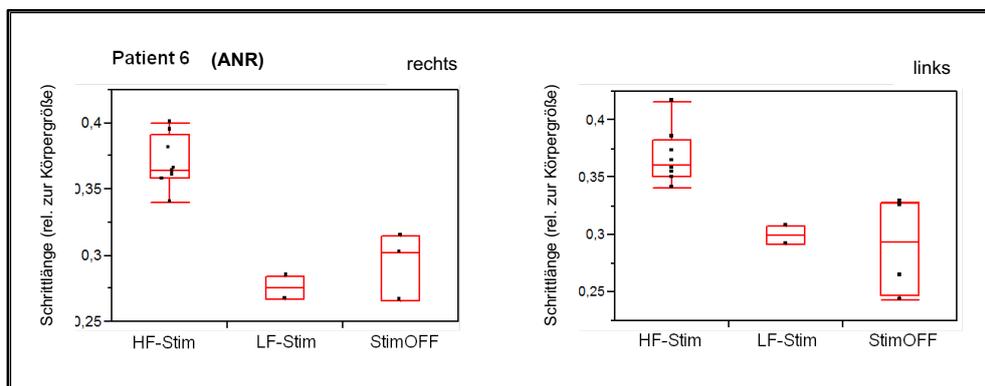
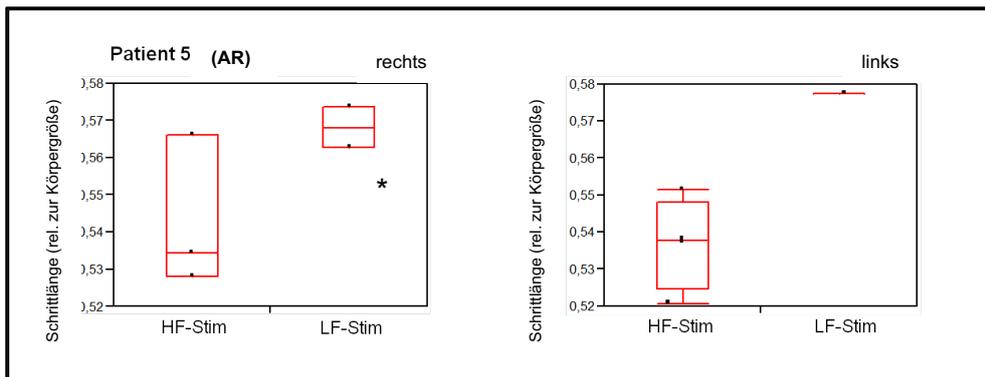
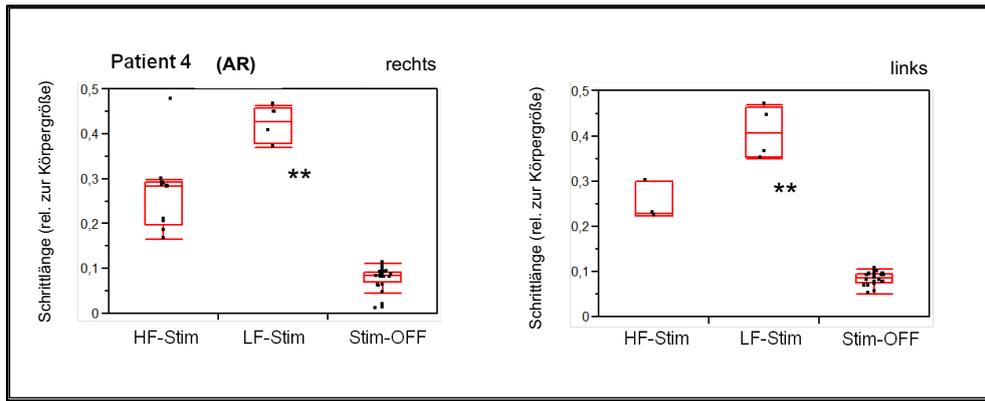


Abb. 26: Schrittlängen der Parkinson-Patienten unter verschiedenen Stimulationsbedingungen ohne dopaminerge Medikation (MedOFF)

3 der als AR klassifizierten Patienten zeigten unter LF-Stim_MedOFF größere Schrittlängen im Vergleich zu HF-Stim_MedOFF.

Bei dem als ANR klassifizierten Patienten (Pat. 6) wurde eine deutlich verkürzte Schrittlänge unter LF-Stim_MedOFF im Vergleich zu HF-Stim_MedOFF gemessen.

3.3 Klassifizierung der LTR und LTNR

An der vorliegenden Studie haben insgesamt 6 Parkinson-Patienten teilgenommen. Mit allen Patienten wurde ein 1. Untersuchungstermin durchgeführt. Von den 5 Patienten, die ein akutes Ansprechen auf die LF-Stim gezeigt hatten (AR) sind nur 2 Patienten über die nachfolgenden 6 Wochen auf der LF-Stim geblieben und haben auch den 2. Untersuchungstermin absolviert (LTR). Die anderen 3 Patienten mussten noch vor dem 2. Untersuchungstermin auf die gewohnte HF-Stim zurück gesetzt werden, so dass mit ihnen kein 2. Termin vereinbart werden konnte, um den langfristigen Verlauf der LF-Stim zu beurteilen (LTNR). Bei Patient 5 erfolgte die Umstellung unmittelbar im Anschluss an die 1. Untersuchung. Bei den Patienten 3 und 4 wurde der Stimulator am Folgetag auf die ursprünglichen Einstellungen zurückgesetzt.

3.4 Ergebnisse der LTR im 2. Termin

Longterm Responder (LTR)	Pat. 1		Pat. 2	
	LF-Stim_MedOFF	LF-Stim_MedON	LF-Stim_MedOFF	LF-Stim_MedON
UPDRS-III-Wert	14	13	33	23
Ganggeschwindigkeit [km/h] normalisiert auf Körpergröße [cm]	0,024 ± 0,001	0,024 ± 0,002	0,029 ± 0,001	0,027 ± 0,001
Schrittlänge (rel. zur Körpergröße) rechts	0,739 ± 0,037	0,672 ± 0,031	0,702 ± 0,026	0,684 ± 0,019
Schrittlänge (rel. zur Körpergröße) links	0,728 ± 0,036	0,703 ± 0,042	0,699 ± 0,006	0,700 ± 0,008

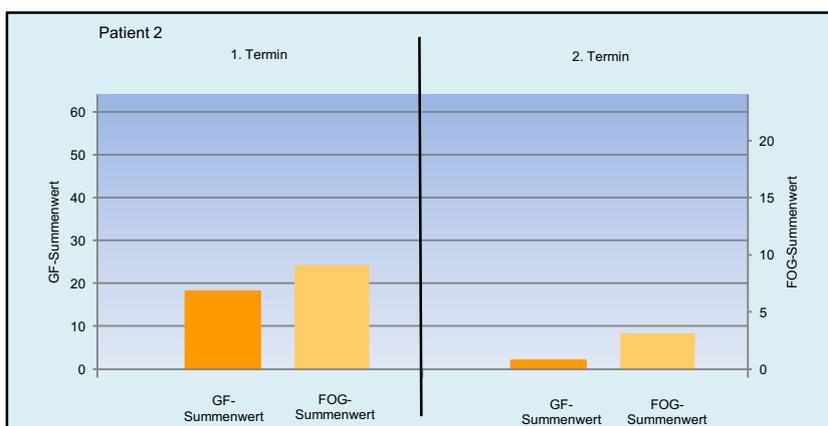
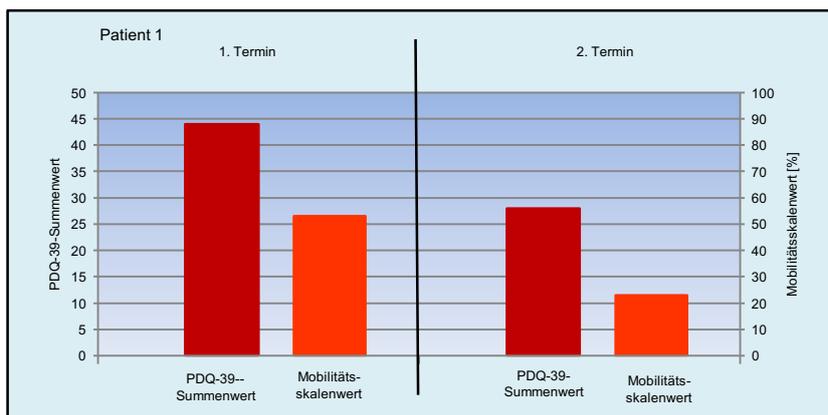
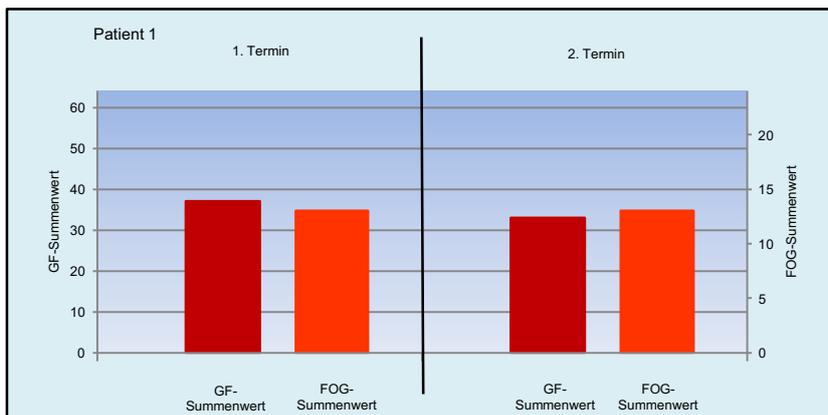
Tab. 10: UPDRS-III-Wert, Ganggeschwindigkeit und Schrittlänge rechts und links der LTR im 2. Termin unter niederfrequenter Stimulation mit und ohne dopaminerge Medikation

Bei Patient 1 konnte unter zusätzlicher L-Dopa-Medikation (LF-Stim_MedON) keine weitere signifikante Verbesserung der Gangparameter und der UPDRS-III-Werte festgestellt werden (Tab. 10).

Für den 2. Patienten zeigte sich ebenfalls keine Verbesserung der Gangparameter unter der zusätzlichen Gabe von L-Dopa, jedoch eine deutliche Verbesserung der UPDRS-III-Werte (+10 Punkte), wobei diese nicht durch eine Verbesserung der Gang-Items sondern durch eine Verbesserung der Bradykinese (Tapping-Versuche: Obere Extremität, Vorfuß- und Beintapping) bedingt waren (Tab. 10).

3.4.1 Fragebögen

Bei den 2 LTR (Pat. 1+2) wurden am 2. Untersuchungstermin erneut der PDQ-39, der FOG-Q. und der GF-Q. erfasst und dabei der Zeitraum der letzten 6 Wochen unter der LF-Stim abgefragt und mit den Ergebnissen aus der 1. Untersuchung unter HF-Stim verglichen.



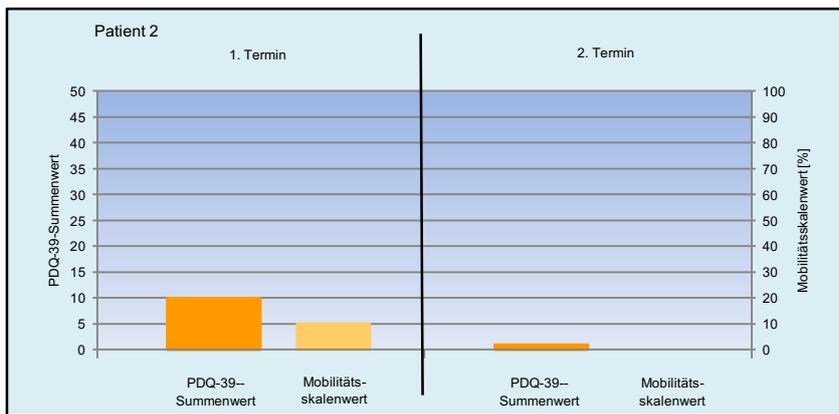


Abb. 27: 4 Fragebögen der 2 LTR: Vergleich im 1. (HF-Stim) vs. 2. (LF-Stim) Untersuchungstermin

Die Verbesserungen der Gangparameter spiegeln sich auch im Lebensalltag der Patienten wider und führen zu einer Reduktion der Werte in allen 3 Fragebögen (PDQ-39, GF-Q., FOG-Q.) und einer daraus resultierenden Verbesserung sowohl der Mobilitäts-spezifischen Lebensqualität als auch der gesamten Lebensqualität (Abb. 27).

3.4.2 UPDRS-III-Werte

Im 2. Untersuchungstermin wurden bei den 2 LTR neben den Werten aus den Fragebögen auch die UPDRS-III-Werte erneut unter LF-Stim bestimmt und mit den Ergebnissen aus der 1. Untersuchung unter HF-Stim verglichen.

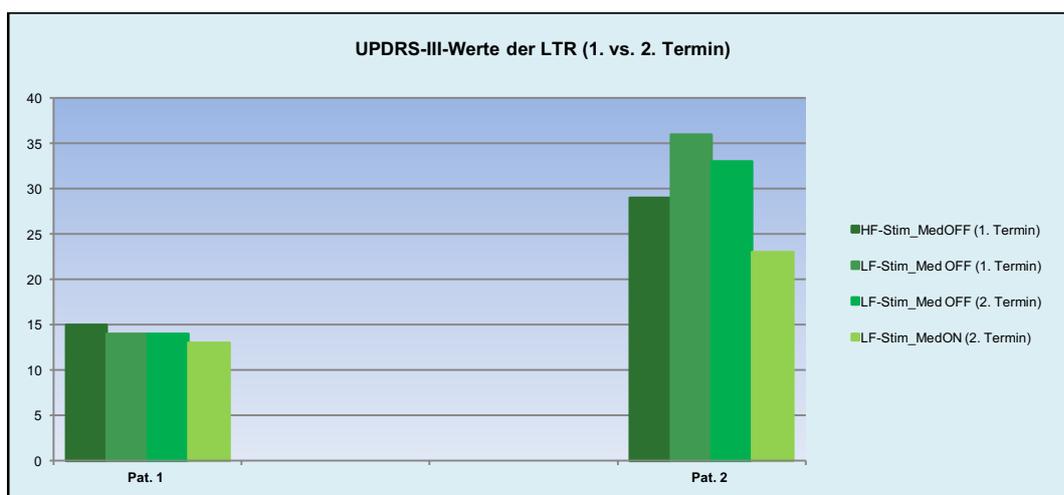


Abb. 28: UPDRS-III-Werte der LTR unter verschiedenen Stimulationsbedingungen (1. vs. 2. Termin)

	Pat. 1	Pat. 2
Stimulationseinstellungen	UPDRS-III-Wert	UPDRS-III-Wert
HF-Stim_MedOFF (1. Termin)	15	29
LF-Stim_MedOFF (1. Termin)	14	36
LF-Stim_MedOFF (2. Termin)	14	33
LF-Stim_MedON (2. Termin)	13	23

Tab. 11: UPDRS-III-Werte der LTR unter verschiedenen Stimulationsbedingungen (1. vs. 2. Termin)

Für Patient 1 zeigten sich die UPDRS-III-Werte unter LF-Stim sowohl im 1. als auch im 2. Untersuchungstermin stabil im Vergleich zur gewohnten HF-Stim. Bei Patient 2 sieht man eine Verschlechterung der UPDRS-III-Werte unter LF-Stim im 2. Untersuchungstermin im Vergleich zur HF-Stim im 1. Untersuchungstermin (33 vs. 29 Punkte). Dies war auf ein schlechteres Stimulationsergebnis für die linke Körperhälfte zurückzuführen, das aber durch die L-Dopa-Medikation (LF-Stim_MedON) komplett ausgeglichen wurde, so dass es insgesamt unter LF-Stim und L-Dopa-Medikation zu einer klinischen Verbesserung (23 Punkte) kam (Tab. 11 + Abb. 28).

3.5 Identifikation möglicher Responder

Nachdem eine Identifizierung der LTR nach oben genannten Kriterien stattgefunden hatte, bestand das Ziel dieser Arbeit darin, Parameter und Eigenschaften zu identifizieren, an Hand derer man unter der Standard-Hochfrequenzstimulation ein langfristiges Ansprechen des ON-Freezings auf eine Niederfrequenzstimulation vorhersagen kann.

3.5.1 Charakteristika der Longterm Responder (LTR)

Um mögliche Parameter zu finden, die eine Identifikation aussichtsreicher Kandidaten für das Ansprechen auf eine LF-Stim erlauben, wurden die Gangparameter der LTR mit denen der NR verglichen (Tab. 12 + Abb. 29). Hierbei zeigte sich, dass sich die LTR unter der Standard-HF-Stim gegenüber den NR durch eine signifikant schnellere Ganggeschwindigkeit und eine signifikant größere Schrittlänge auszeichneten.

	HF-Stim_MedOFF (1. Termin)	
	LTR	NR
UPDRS-III-Wert	22	23,75
Ganggeschwindigkeit [km/h] normalisiert auf Körpergröße [cm]	0,027 ± 0,004	0,011 ± 0,004
Schrittlänge (rel. zur Körpergröße) rechts und links	0,690 ± 0,053	0,389 ± 0,116

Tab. 12: UPDRS-III-Wert, Ganggeschwindigkeit und Schrittlänge der Parkinson-Patienten unter HF-Stim am 1. Untersuchungstermin (LTR vs. NR, jeweils $p < 0.001$)

Bei der Schrittlänge fällt eine bei den NR höhere Standardabweichung im Vergleich zu den LTR auf. Dies spricht für ein gleichmäßigeres Gangbild unter der Standard-HF bei den LTR im Vergleich zu den NR, die anscheinend eine unregelmäßigere Schrittlänge von Schritt zu Schritt aufwiesen. Eine seitenunterschiedliche Schrittlänge rechts vs. links fand sich dagegen bei der Analyse des sog. Asymmetrie-Index ($[\text{längere Schrittlänge} - \text{kürzere Schrittlänge}] / [\text{längere Schrittlänge} + \text{kürzere Schrittlänge}] * 100$) nicht (LTR 1.163; NR 1.154).

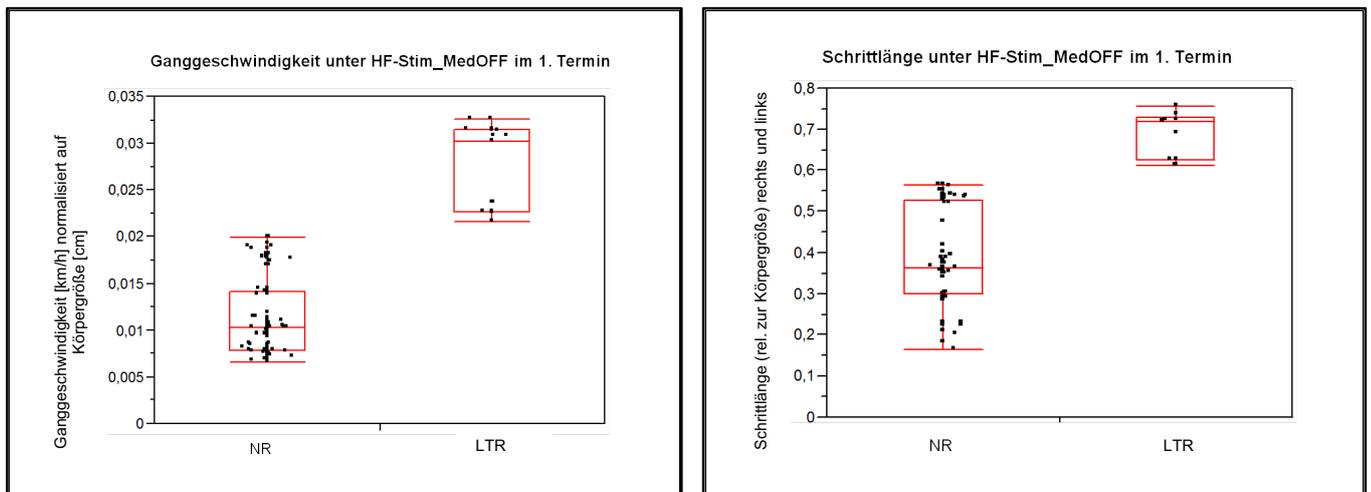


Abb. 29: Ganggeschwindigkeit und Schrittlänge der Parkinson-Patienten unter HF-Stim im 1. Termin (LTR vs. NR)

4. DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Gangstörungen tragen einen entscheidenden Teil zur Beeinträchtigung der Lebensqualität von Parkinson-Patienten bei [29]. Ein gewisser Anteil der Patienten zeigt dabei trotz ausreichender dopaminergischer Medikation und THS eine therapieresistente Gangstörung mit Freezing-Phänomen, das sog. ON-Freezing. Dieses Phänomen der Parkinsonerkrankung ist bislang nicht ausreichend verstanden und stellt für den Patienten ein anhaltendes und unzureichend gelöstes Problem dar.

Als Ursache wird nach aktuellem Kenntnisstand eine multifaktorielle Genese angenommen. Dabei ist es schwer zu unterscheiden, inwieweit das Fortschreiten des allgemeinen Erkrankungsprozesses oder eine suboptimale Programmierung der Stimulationstherapie ursächlich sind [81]. Auch ist unklar, welche Formen des Freezings durch THS erfolgreich therapiert werden können.

Das Ziel dieser Studie bestand daher darin, die Effekte der LF-Stim auf die Freezing-Gangstörung bei Parkinson-Patienten mit STN-THS zu untersuchen und herauszufinden, ob man Gangparameter identifizieren kann, an Hand derer man das Ansprechen auf eine LF-Stim vorhersagen kann (Identifikation von Longterm Respondern, LTR).

Die erhobenen Ergebnisse bestätigen die klinische Erfahrung, dass nur wenige Patienten mit einer komplexen Gangstörung unter STN-THS von einer LF-Stim profitieren. Unter dem Vorbehalt der sehr niedrigen Fallzahl zeichnet sich dabei ab, dass eher solche Patienten auf eine LF-Stim ansprechen, die unter der Standard-HF-Stim eine größere Schrittlänge und eine höhere Ganggeschwindigkeit aufweisen. Patienten mit einem generell sehr kleinschrittigen Gangbild, langsamer Ganggeschwindigkeit und zusätzlichem ON-Freezing, scheinen hingegen auch von einer LF-Stim nicht zu profitieren.

Eine Übersicht zur Charakterisierung der Studienteilnehmer (3.1.1 Tab. 3 und 3.1.2 Tab. 4) zeigt, dass bezüglich der physiognomonischen Parameter (Körpergröße, Gewicht, Beinlänge) zwischen den Parkinson-Patienten und den gesunden Probanden keine statistisch signifikanten Unterschiede bestanden haben und von einer homogenen Merkmalsverteilung beider Gruppen ausgegangen werden konnte.

Um das Ausmaß der Gangstörung von Parkinson-Patienten mit Freezing zu quantifizieren, wurden ihre Gangparameter unter StimOFF_MedOFF zunächst denen der gesunden Probanden gegenübergestellt (3.2.1 Tab. 7). Im t-test zeigte sich erwartungsgemäß eine signifikant höhere Ganggeschwindigkeit und größere Schrittlänge für die gesunden Probanden als für die Parkinson-Patienten.

Die Parkinson-Patienten weisen zudem eine signifikant längere Zweibeinstandphase auf (3.2.1 Tab. 7).

Interessanterweise zeigte sich für die Parkinson-Patienten darüber hinaus eine sehr hohe Standardabweichung (SD) der Schrittlänge. Eventuell spiegelt die Höhe der SD oder Variabilität der Schrittlänge auch den Schweregrad der Gangstörung wieder. Auf eine Analyse weiterer Gangparameter musste aus den in 2.2.2. beschriebenen, technischen Gründen verzichtet werden.

Veränderungen in den Stimulationseinstellungen haben auf den UPDRS-III-Wert sowie auf die Schrittlänge und die Ganggeschwindigkeit unterschiedliche Wirkungen bei den Patienten gezeigt (3.2.2). Gemäß den von uns festgelegten Definitionskriterien (2.5.2) erfolgte nach der ersten Untersuchung eine Einteilung der Patienten in Responder und Non-Responder, die fünf akute Responder (AR) und einen akut Non-Responder (ANR) ergab.

Die AR (Pat. 1-5) zeigten per Definition unter der LF-Stim eine schnellere Ganggeschwindigkeit im Vergleich zur HF-Stim. Drei von ihnen (Pat. 2, 4 + 5) zeigten dabei auch eine vergrößerte Schrittlänge während sich im UPDRS-III keine Verbesserung abzeichnete (3.2.2.2 Tab. 9 und 3.2.2.3 Abb. 25 + 26).

Der ANR (Pat. 6) zeigte unter der LF-Stim eine Verschlechterung im UPDRS-III-Score sowie eine signifikant verkürzte Schrittlänge ($p < 0,05$) und eine signifikant langsamere Ganggeschwindigkeit ($p < 0,0001$) (3.2.2.1 Tab. 8 und 3.2.2.3 Abb. 25 + 26). Interessanterweise litt der ANR als einziger Patient an einem IPS vom tremordominanten Typ. Die AR (Pat. 1-5) hatten dagegen alle ein IPS vom akinetisch-rigiden Typ (3.1.2.1 Tab. 5)

Weitere Auffälligkeiten hinsichtlich des ANR waren seine niedrige L-Dopa-Äquivalenzdosis mit 150mg/Tag und die lange Dauer der Stimulationstherapie von insgesamt 13 Jahren (3.1.2.1 Tab. 5). Dies könnte mitverantwortlich dafür sein, weshalb Pat. 6 als einziger keinen unmittelbar positiven Effekt der LF-Stim erfahren hat.

Für die Evaluation der Lebensqualität bei Parkinson-Patienten wurden in unserer Studie neben dem üblichen Lebensqualitätsfragebogen PDQ-39 [31] auch spezielle Fragebögen zu Häufigkeit und Schweregrad von Gangstörungen und Sturzneigung eingesetzt. Hierzu zählen der von Giladi et al. entwickelte FOG- und der GF-Q. [30]. Erwartungsgemäß zeigte sich auch bei unseren Patienten eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität durch Gangstörungen (3.1.2.2 Abb. 22). An Hand der Verteilung der Subskalen im PDQ-39 ist zu erkennen, dass der Mobilitätsskalenwert mit im Mittel 53% deutlich stärker zum Gesamtergebnis beigetragen hat als andere Subskalen. Entsprechend sind auch hohe Werte im FOG- und GF-Q. ablesbar.

Den Effekt einer ergänzenden L-Dopa Medikation auf das Gangbild von STN-THS Patienten zeigt der Vergleich StimOFF_MedON vs. StimOFF_MedOFF im 1. Untersuchungstermin (3.2.1 Tab. 7). Obwohl im UPDRS-III-Score eine deutliche Besserung unter der Gabe von L-Dopa festgestellt werden konnte, zeigte sich bei den Gangparametern nur eine signifikante Besserung der Ganggeschwindigkeit ($p < 0,05$), nicht aber eine Verbesserung der anderen Gangparameter, so dass von einer fortbestehenden relevanten Einschränkung ausgegangen werden kann.

Von den 5 AR, die anhand der Messwerte eine Verbesserung unter LF-Stim gezeigt haben, wurden 3 Patienten (Pat. 3, 4 und 5) aufgrund von subjektiver Verschlechterung bereits nach kurzer Zeit auf ihre gewohnte, hochfrequente Einstellung zurückgestellt (3.3) und entsprechend als LTNR eingestuft (2.5.2). Dies zeigt, dass die Stimulation neben den objektiv messbaren Effekten gleichzeitig auch rein subjektiv erlebbare Auswirkungen hat, die auch komplett gegensätzlich sein können und so einen Patienten trotz objektiver Verbesserungen zu einem Studienabbruch bewegen können.

Mit den beiden anderen Patienten (Pat. 1 + 2), die auf der LF-Stim geblieben waren (LTR), wurden der Langzeitverlauf sowie prognostische Marker für ein Ansprechen auf eine LF-Stim in einem 2. Untersuchungstermin evaluiert. Dabei zeigte der Vergleich der UPDRS-III-Werte unter HF-Stim_MedOFF im 1. Untersuchungstermin vs. LF-Stim_MedOFF im 2. Untersuchungstermin weitgehend konstante Werte für beide LTR (Patient 1: 15 vs. 14 und Patient 2: 29 vs. 33).

Die UPDRS-III-Werte unter LF-Stim_MedOFF im 1. vs. LF-Stim_MedOFF im 2. Untersuchungstermin waren ebenfalls für beide LTR stabil mit einer positiven Tendenz bei Patient 2 (Patient 1: 14 vs. 14 und Patient 2: 36 vs. 33). Beides spricht dafür, dass die LF-Stim auch dauerhaft auf alle PD-Symptome wirkt.

Unter ergänzender L-Dopa-Medikation im 2. Untersuchungstermin (LF-Stim_MedON) blieben die UPDRS-III-Werte für den 1. Patienten stabil (13 vs. 14) im Vergleich zu LF-Stim_MedOFF (3.4.2 Tab. 11). Für Patient 2 zeigte sich dagegen bei Addition von L-Dopa (LF-Stim_MedON) eine Verbesserung der Werte im UPDRS-III-Score um 10 Punkte (23 vs. 33) im Vergleich zu LF-Stim_MedOFF (3.4.2 Tab.11). Diese Differenz resultierte allerdings nicht aus einer Verbesserung der Gang-Subscores, sondern vor allem aus der Verbesserung der linksseitigen Bradykinese. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die Gangstörungen zumindest zum Teil L-Dopa sensibel sind.

In den Auswertungen des PDQ-39, des FOG-Q. und des GF-Q. der beiden LTR zeigte sich unter der 6-wöchigen LF-Stim eine Reduktion der Werte in allen 3 Fragebögen, was eine verbesserte Lebensqualität darstellt (3.4.1 Abb. 27).

Die Ergebnisse der Gangparameter, die zur Identifikation möglicher Responder untersucht wurden, ergaben für die Gruppe der NR unter der Standard HF-Stim kleinere Schritte und eine von Schritt zu Schritt unregelmäßigere Schrittlänge, was sich in der hohen SD für diesen Gangparameter [$0,389 \pm 0,116$] (3.5.1 Tab. 12) zeigt. Bei den LTR waren die Schritte dagegen größer und gleichmäßiger [$0,690 \pm 0,053$]. Zwischen der Schrittlänge rechts vs. links fand sich im sog. Asymmetrie-Index zwischen den beiden Gruppen dagegen kein Unterschied (LTR 1.163; NR 1.154).

4.2 Stärken und Limitationen der Studie

4.2.1 Probandenkollektiv

Den wichtigsten Kritikpunkt unserer Studie stellt die niedrige Anzahl der Probanden dar. Mit $n=6$ (Parkinson-Patienten) und $n=5$ (Gesunde Probanden) ist die Anzahl der Studienteilnehmer insgesamt sehr gering. Ein Grund dafür sind die restriktiven Einschlusskriterien, die ausschließlich Patienten mit STN-THS und einem ON-Freezing für die Studie zugelassen haben.

Da bereits bei allen Patienten im Vorfeld unter der HF-Stim versucht wurde, die Gangparameter bestmöglich zu optimieren und auch für die ON-Phänomene die ideale Stimulationseinstellung zu wählen, war die Anzahl der in Frage kommenden Patienten von Anfang an sehr gering. Hinzu kam, dass die Untersuchungsbedingungen nicht von allen 6 Patienten toleriert oder sogar bereits im Vorfeld abgelehnt wurden. Zwei potentielle Probanden sagten eine Studienteilnahme ab, weil sie sich den Untersuchungsbedingungen mit mehrfachen Änderungen der Stimulationsfrequenz ohne Medikation und zeitweise ausgeschaltetem Stimulator nicht gewachsen fühlten. Der Zeitaufwand für einen einzelnen Patienten, der alle Untersuchungen nach den definierten Bedingungen durchführt, musste mit 5-6 Stunden inkl. Vorbereitung kalkuliert werden.

Vor allem die Untersuchungsbedingung StimOFF_MedOFF wurde nicht von allen Patienten toleriert, so dass ein Vergleich zwischen LF-Stim_MedOFF und StimOFF_MedOFF oft nicht möglich war. Da letztlich nur 2 LTR aus der Studie hervorgegangen sind, muss mit einer Verallgemeinerung hinsichtlich der prädiktiven Faktoren vorsichtig umgegangen werden.

Was im Rahmen der Studie nicht genau überprüft wurde, war die exakte Lage der Stimulationselektrode am dorso-lateralen Rand des STN. Es ist somit nicht auszuschließen, dass die niedrige Responder-Rate an einer suboptimalen Platzierung der Elektrode im STN liegen könnte. Der dorso-laterale Rand des STN wurde in verschiedenen Arbeiten als optimaler Zielpunkt für die Verbesserung der motorischen Symptome identifiziert [60]. Für die Verbesserung der Schrittlänge, der Balance und Erhöhung der Ganggeschwindigkeit konnte eine Elektrodenlage in der dorsalen Hälfte des STN ebenso bessere Ergebnisse erzielen, als eine Lokalisation in der ventralen Hälfte des Kerns [95]. Es ist denkbar, dass es diesbezüglich Unterschiede innerhalb unseres Patientenkollektivs gab. Da es jedoch bei allen Patienten durch die HF-Stim zu einer Verbesserung des UPDRS-III-Wertes um im Mittel 40% kam, kann davon ausgegangen werden, dass die Elektroden jeweils entsprechend präzise platziert worden waren.

4.2.2 Methodische Aspekte

Eine Datenauswertung durch Video- und softwarebasierte Bewegungsanalyse-Systeme stellt grundsätzlich einen großen technischen und zeitlichen Aufwand dar. Zur Datenaufzeichnung und -auswertung der vorliegenden Arbeit wurde das 3D-Bewegungsanalyzesystem der Firma SIMI Motion Systems verwendet. Dabei handelt es sich um ein mit Hochfrequenzkameras arbeitendes Aufnahmesystem, das durch Rotlicht identifizierbare Marker synchron mit hochfrequenter Bildauflösung aufnimmt. Anschließend erfolgt mittels Computersoftware die halbautomatisierte Erkennung der Marker, wobei die Software über die bekannte Anordnung der Kameras im Raum und zueinander für jeden Marker die genaue Position im 3D-Raum berechnen kann. Im nächsten Schritt erfolgt dann die halbautomatisierte Zuordnung der Marker zu den anatomischen Punkten. Während dieser Prozesse zeigten sich im Verlauf der Untersuchungen verschiedene, in 2.2.2 beschriebene Probleme, ab. Die Haupterschwerung lag darin, dass der Raum, in dem eine entsprechende Kameraabdeckung die Markerzuordnung ermöglichte, so klein war, dass pro Laufdurchgang maximal 2 Schritte erfasst werden konnten. Darüber hinaus erwies sich die automatische Markererkennung als überaus fehlerhaft, so dass sehr zeitaufwändige Nachbearbeitungen zur Kontrolle und Korrektur notwendig wurden. Dies führte

zu einer weiteren Reduktion der auswertbaren Schritte, was sich anhand der Schrittverteilung in den Ergebnissen von Ganggeschwindigkeit und Schrittlänge erkennen lässt (3.2.2.3 Abb. 25 und 26). Letztlich musste daher auf eine Analyse weiterer Gangparameter wie beispielsweise Kadenz, Doppelschrittlänge, Dauer des Schrittzklus, Schwungphase oder Armschwung verzichtet werden.

Um die Untersuchungsbedingungen so realistisch wie möglich zu gestalten, haben wir uns bewusst gegen die Analyse auf einem Laufband entschieden, da es letztlich ein künstliches System darstellt und bekannt ist, dass das Freezing Phänomen darunter nur selten auftritt [96, 97].

Ursprünglicher Gedanke dieser Studie war es, Freezing-Episoden bei Parkinson Patienten mit STN-THS direkt kinematisch zu erfassen und zu analysieren, um zu sehen, ob und wie sie sich unter der LF-Stim verändern. Es stellte sich heraus, dass die sonst im realen Leben regelmäßig auftretenden Freezing-Episoden unter den Laborbedingungen nicht in Erscheinung traten und auch durch Triggerfaktoren, wie abbiegen und umdrehen auf der Gehstrecke nicht induzierbar waren, so dass folglich keine Analyse des Freezings stattfinden konnte. Dieser sog. „Hawthorne Effekt“ wurde auch in anderen Studien beschrieben [89].

Die Ergebnisse der Fragebögen der Responder haben allerdings gezeigt, dass bei denjenigen Patienten, die unter Laborbedingungen eine subjektive wie objektive Verbesserung des Gehens verspürt hatten, später auch im Alltag weniger Freezing-Episoden und eine geringere Sturzneigung auftraten.

4.2.3 Stimulationsparameter

Die Wahl der Stimulationsparameter und die Anpassung der Stimulationsstärke, um eine konstante Energieabgabe unter HF- und LF-Stim zu gewährleisten, basierte in der vorliegenden Studie auf Erfahrungen und Ergebnissen vorangegangener Studien, die eine Verbesserung der Gangparameter unter einer LF-Stim nachweisen konnten [70-72].

Es wurden 4 Einstellungen gewählt (1. HF-Stim_MedOFF, 2. LF-Stim_MedOFF, 3. StimOFF_MedOFF, 4. StimOFF_MedON), wobei die Frequenzbereiche der HF-Stim zwischen 130-185Hz und die der LF-Stim bei 80-90Hz lagen. Dabei wurde die Stimulationsamplitude so angepasst, dass unter beiden Bedingungen von einer gleich starken Energieabgabe auszugehen war, soweit die individuelle Nebenwirkungsgrenze dies zuließ.

In unserem Studienprotokoll wurden die Einstellungen LF-Stim_MedOFF und HF-Stim_MedOFF gegenübergestellt und deren Effekte auf verschiedene Gangparameter untersucht. In der Annahme, dass ein zusätzlicher, positiver Effekt auf das Gangbild durch eine ergänzende L-Dopa Medikation induziert wird, wäre es sinnvoll gewesen, bereits im 1. Termin eine Untersuchung unter LF-Stim_MedON durchzuführen. Dieser kombinierte Therapieansatz entspräche eher dem Zustand des realen Lebens der Patienten, da die meisten Patienten ergänzend zur Stimulationstherapie eine dopamingere Medikation einnehmen. Wohlmöglich wären unter diesen Bedingungen mehr als 2 Patienten nach dem 1. Untersuchungstermin auf der LF-Stim verblieben.

Ein anderer möglicher Kritikpunkt, der die Ergebnisse beeinflusst haben könnte, ist die Dauer der Gewöhnung an die jeweils neue Stimulationseinstellung vor jeder Ganguntersuchung. Möglicherweise wurde mit einem 30-minütigen Zeitintervall eine zu kurze Dauer gewählt, als dass die neue Einstellung ihre volle Wirksamkeit hätte zeigen können.

Insgesamt sind die Anpassungszeiten zwischen den verschiedenen Stimulations-einstellungen in der Literatur nicht einheitlich, was eine Vergleichbarkeit von Studienergebnissen erschwert. Laut Temperli et al. ist sogar eine Gewöhnungszeit von mindestens 3 Stunden notwendig [86], um bei einer STN-THS eine stabile Wirksamkeit zu erreichen, was jedoch sicherlich für die meisten Studien nicht praktikabel ist und bei Untersuchungen im MedOFF-Zustand von den meisten Patienten nicht toleriert würde, sobald mehr als eine Stimulationseinstellung an einem Tag untersucht werden muss. Letztlich stellten die von uns gewählten, 30-minütigen Gewöhnungsphasen einen Kompromiss zwischen der einerseits für die Patienten zumutbaren und andererseits für den Aufbau der Wirkung notwendigen Dauer dar. Es ist denkbar, dass durch längere Anpassungszeiten mehr Patienten unserer Studie von einer LF-Stim hätten profitieren können. Gleichzeitig hätte allerdings dann auch die Gefahr bestanden, dass sich der Zustand der Patienten im anhaltenden medikamentösen OFF weiter verschlechtert und sich negativ auf das Gangbild ausgewirkt hätte. Die einzige Alternative in diesem Zusammenhang wäre eine Ausdehnung der Untersuchung auf mehrere Tage gewesen.

4.3 Vergleich mit der Literatur

Die bisherige Datenlage zur LF-Stim bei Parkinson-Patienten mit STN-THS und Gangstörungen ist widersprüchlich und lässt erkennen, dass L-Dopa-resistente Gangstörungen auch unter optimaler Therapie bei den meisten Parkinson-Patienten persistieren.

In einer Untersuchung von Xie et al. 2012 zeigte sich bei 2 Patienten mit vorbestehendem Freezing-Phänomen direkt nach Implantation der Stimulations-elektroden und beginnender Stimulation mit einer 130Hz-Frequenz eine deutliche Verschlechterung ihrer Freezing Gangstörung sowie eine Verschlechterung der UPDRS-III-Werte [71]. Durch Reduktion auf eine 60Hz-Frequenz konnte bei beiden Patienten unmittelbar eine Reduktion der UPDRS-III-Werte und der Freezing-Episoden erzeugt werden. Dieser Effekt war auch noch in einer Folgeuntersuchung nach 10 Monaten nachweisbar. Ähnlich wie bei uns zeigte sich zudem ein synergistischer Effekt der Stimulationstherapie mit L-Dopa durch eine weitere Reduktion der Freezing-Episoden sowie einer Verminderung der axialen Symptome.

In einer anderen Studie von Xie et al. 2014 wurden die Änderungen der Stimulationsparameter einer HF-Stim (130Hz) auf eine LF-Stim (60Hz) bei 7 Parkinson-Patienten mit Freezing-Gangstörung und STN-THS hinsichtlich der Schluckfunktion und der vorliegenden Gangstörung untersucht [85]. Unter der 60Hz-Stimulation zeigte sich neben einer signifikant reduzierten Aspirationsgefahr auch eine signifikante Reduktion der Freezing-Episoden im FOG-Q. und im Stand-Walk-Sit (SWS) -Test unmittelbar und im Verlauf nach 6-8 Wochen.

Bei beiden Untersuchungen von Xie et al. wurde auf ein Absetzen der dopaminergen Medikation während des gesamten Zeitraums verzichtet, um die Untersuchungsbedingungen für die Patienten annehmbarer zu gestalten. Dies könnte einer der Gründe sein, warum bei Xie et al. 6 der 7 Patienten ein positives Ansprechen auf die LF-Stim gezeigt haben und es während des 6-wöchigen Studienzeitraums zu keinen Studienabbrüchen gekommen ist.

In einer Arbeit von Moreau et al. 2008 wurde der Effekt einer 60Hz-Stimulation auf die Freezing-Gangstörung bei 13 Parkinson-Patienten mit STN-THS untersucht [70]. Es zeigten sich signifikant weniger Freezing-Episoden, eine schnellere Ganggeschwindigkeit im SWS-Test (+ 26,6%) sowie eine größere Schrittlänge und stabile UPDRS-III-Werte unter der 60Hz-Stimulation im Vergleich zur vorherigen 130Hz-Stimulation bei entsprechend angepasster Stimulationsspannung, um eine äquivalente Energieabgabe unter beiden Stimulationsfrequenzen zu gewährleisten. Im Vergleich dazu konnte in unserer Studie unter der LF-Stim für die Ganggeschwindigkeit eine Verbesserung um 13,13 % erzielt werden. Während Moreau et al. unter der LF-Stim bei 85% der Patienten auch nach 8 Monaten noch einen persistierenden Effekt nachweisen konnten, zeigte sich in unserer Studie nur bei 33% der Patienten (2 LTR) eine anhaltende klinische Verbesserung.

Im Vergleich zu unserer Studie gibt es bei Moreau et al. einige Unterschiede: Die tägliche L-Dopa-Äquivalenzdosis bei dem von Moreau et al. untersuchten Patientenkollektiv betrug im Mittel 675mg. Sie litten im Schnitt seit 18 (13-22) Jahren an ihrer Erkrankung. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich die Patienten für 12 Stunden im medikamentösen OFF. Zwischen den Änderungen der Frequenzparameter lag jeweils 1 Stunde, für die Änderungen der Spannung (Voltage) wurde ein 10-minütiges Intervall eingehalten. Die Patienten in unserer Studie nahmen mit einem Mittelwert von 271mg eine deutlich niedrigere L-Dopa Äquivalenzdosis pro Tag ein, waren mit einer mittleren Krankheitsdauer von 22 (14-31) Jahren im Schnitt aber 4 Jahre länger am IPS erkrankt. Mit 24 Stunden seit der letzten Medikation befanden sie sich zum Zeitpunkt der Untersuchung insgesamt doppelt so lange im medikamentösen OFF-Zustand. Die Frequenzparameter und die Spannung wurden zeitgleich umgestellt und ein Intervall von 30 Minuten bis zur nächsten Untersuchung eingehalten.

Temperli et al. fanden 2003 in einer Studie heraus, dass mindestens eine 3-stündige Gewöhnungszeit an eine neue Stimulationseinstellung im STN notwendig ist, um den vollständigen klinischen Effekt der Stimulation beurteilen zu können und beschreibt das Problem der Vergleichbarkeit von Ergebnissen bei uneinheitlichen Untersuchungsbedingungen [86].

Die beschriebenen Unterschiede in den Untersuchungsbedingungen im Vergleich zu Moreau et al. und zu Xie et al. erschweren daher den Vergleich und könnten Gründe für das unterschiedliche Ansprechen der LF-Stim in den untersuchten Patientenkollektiven sein. Es ist außerdem denkbar, dass mehr Patienten einer Studienteilnahme zugestimmt und eine Ganguntersuchung unter der LF-Stim ausprobiert hätten, wenn wir, wie bei Xie et al., auf ein Absetzen der Medikamente während den Untersuchungen verzichtet hätten.

Ricchi et al. untersuchten in einer Studie 2012 bei 11 Patienten mit IPS und STN-THS, ob sich durch eine Änderung der Stimulationsfrequenz von 130Hz auf 80Hz eine Verbesserung des Gangbildes kurzfristig sowie über den Verlauf von 1, 5 und 15 Monaten erzielen lässt, ohne dass sich dabei die Kardinalsymptome der Parkinson-Krankheit verschlechtern [72]. Um zu gewährleisten, dass unter der LF-Stim die gleiche Energie abgegeben wird, wurde die Stimulationsamplitude gemäß der gleichen Formel angepasst, die wir auch verwendeten (2.5.2). Alle 11 Patienten zeigten unter der LF-Stim einen unmittelbaren, signifikant positiven Effekt im SWS-Test, ohne Verschlechterung der anderen PD-Symptome. Auch hier wurden die Untersuchungen im Vergleich zu unserer Studie im medikamentösen ON-Zustand durchgeführt. 3 Patienten mussten aufgrund einer Verschlechterung der motorischen PD-Symptome auf die HF-Stim zurückgesetzt werden. Für die anderen 8 Patienten, die auf der LF-Stim belassen wurden, konnte in den 3 Folgeuntersuchungen nach 1, 5 und 15 Monaten keine anhaltende Verbesserung des Gangbildes im SWS-Test nachgewiesen werden. Dennoch konnte bei 5 der 8 Patienten ein Langzeiteffekt der LF-Stim bestätigt werden.

Eine weitere Arbeit von Moreau et al. 2009 beschäftigte sich mit den unterschiedlichen Auswirkungen von HF-Stim und LF-Stim auf Gangstörungen bei 4 Parkinson-Patienten mit simultaner Stimulation im STN und im Pedunculopontinen Nucleus (PPN) und verglich die Stimulation der beiden Zielgebiete miteinander [87]. Während der Untersuchung waren die Patienten für 3 Stunden ohne dopaminerge Medikation. Alle 4 Patienten zeigten bezüglich der Schrittlänge unter der 60Hz-STN-THS die besten Ergebnisse [0.9 m (\pm 0.3)], verglichen mit einer 25Hz-PPN-THS [0.75 (\pm 0.3)] oder einer 180Hz-STN-THS [0.85 \pm 0.3)]. Auch durch die Hinzugabe von L-Dopa ließ

sich keine weitere Verbesserung erzeugen. Entsprechend dazu zeigte sich in unseren Ergebnissen ebenfalls eine Verbesserung der Schrittlänge unter der LF-Stim [0,619 (rel. zur Körpergröße rechts und links)] im Vergleich zur HF-Stim [0,542 (rel. zur Körpergröße rechts und links)] um 15%. Durch Hinzugabe von L-Dopa ließ sich auch bei unseren LTR keine weitere Verbesserung erzielen. Brozava et al. berichteten im Rahmen einer Korrespondenz auf die Arbeit von Moreau et al. 2009 ihre bisher unpublizierten Untersuchungen der LF-Stim bei 12 Parkinson-Patienten mit STN-THS und Gangstörung [88]. Hierbei wurden lediglich die Effekte auf den UPDRS-II und -III-Wert unter medikamentöser Therapie angegeben. Bei 6 Patienten bestand eine alltagsrelevante posturale Störung und 7 Patienten hatten im Rahmen ihrer Gangstörung ein Freezing-Phänomen. 3 Patienten tolerierten die Umstellung auf eine LF-Stim nicht. Die übrigen 9 Patienten sprachen dauerhaft auf die LF-Stim an und zeigten eine signifikante Verbesserung der Werte im UPDRS-II und -III-Score. Hierfür war eine Erhöhung der Stimulationsspannung notwendig. Es gelang den Autoren jedoch nicht, Merkmale zu identifizieren, die das Ansprechen auf eine LF-Stim vorhersagen könnten.

Eine Studie von Phibbs et al. 2014 fand dagegen keinen Vorteil für eine Reduktion der Stimulationsfrequenz von 130Hz auf 60Hz bei 20 Patienten mit STN-THS und Gangstörung [89]. Auf eine Anpassung der Stimulationsspannung oder der Impulsbreite, um die niedrige Energieleistung unter der 60Hz-Stimulation zu kompensieren, wurde dabei allerdings bewusst verzichtet, um den alleinigen Effekt der Frequenzveränderung beurteilen zu können. Analog zu unserer Studie befanden sich die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung im medikamentösen OFF-Zustand. Für den primären Studien-Endpunkt „Schrittlänge“ sowie für die Anzahl der Freezing-Episoden und die Werte im UPDRS-III-Score zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der 130Hz- und der 60Hz-Stimulation. Lediglich 2 Patienten beschrieben eine rein subjektive Besserung ihres Gangbildes. Ein Patient brach die Studie vorzeitig ab, da nach Reduktion der Stimulationsfrequenz eine schwere Freezing-Episode auftrat und er die medikamentöse OFF-Phase nicht weiter tolerierte. Interessanterweise hatte dieser Patient vor Auftreten der Freezing-Attacke unter der 60Hz-Stimulation jedoch eine höhere Ganggeschwindigkeit und größere Schrittlänge gezeigt als unter 130Hz. Dies entspricht dem Patient 5 in unserer Studie.

Diese beiden Fälle zeigen, dass von einer reinen Verbesserung der Ganggeschwindigkeit und Schrittlänge nicht immer automatisch auf einen Rückgang des Freezing Phänomens geschlossen werden kann.

Die Studie mit der bisher größten Patientenpopulation wurde 2013 von Sidiropoulos et al. publiziert [91]. Bei insgesamt 45 Parkinson-Patienten mit hochfrequenter STN-THS wurde über einen Zeitraum von 4 Jahren eine LF-Stim unter begleitender medikamentöser Therapie durchgeführt. Für den UPDRS-Wert als primären und den Sturzereignissen als sekundären Studien-Endpunkt konnten dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen der ursprünglichen HF-Stim und der LF-Stim erhoben werden. Dies könnte zum einen daran gelegen haben, dass der UPRDS-Score nicht sensitiv genug ist, um Gangstörungen abzubilden, da diese nur durch 4 items („Fallen“, „Freezing“, „Laufen“, „Gang“) von insgesamt 42 abgefragt werden und damit maximal 16 von 199 möglichen Punkten ausmachen. Die Verwendung des FOG-Q. oder zumindest des MDS-UPDRS-III-Scores wäre möglicherweise geeigneter gewesen. Zum anderen ist nach 4 Jahren von einer Krankheitsprogression auszugehen, die einen eventuell positiven Effekt der LF-Stim aufgehoben haben könnte. Das Ziel, durch Anpassung der Stimulationsspannung bzw. der Impulsbreite die Energieleistung unter LF-Stim zu kompensieren und die gleiche Energieabgabe sicherzustellen, konnte zudem nicht realisiert werden. Immerhin 12 der 45 Patienten (27%) entschieden sich aufgrund einer subjektiven Besserung die LF-Stim auch nach Ablauf der 4-jährigen Studiendauer beizubehalten.

Hinweise, dass erst durch die Kombination der STN-THS-Therapie mit dopaminergem Medikation eine wesentliche Verbesserung des Gangbildes erreicht werden kann, wurde schon in einer Studie von Hausdorff et al. 2009 gezeigt [93]. Bei 13 Patienten wurden unter der kombinierten Therapie (STN-THS + L-Dopa) eine erhöhte Ganggeschwindigkeit und eine vergrößerte Schrittlänge gemessen. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass eine STN-THS-Therapie alleine die Schrittlängenvariabilität nicht beeinflussen kann.

Auch in unserer Untersuchung war die Standardabweichung (SD) der Schrittlänge unter allen Untersuchungsmodalitäten sehr hoch. Diese wird zu den entscheidenden Triggerfaktoren für die Entstehung von Stürzen und Freezing-Episoden gezählt.

In unserer Untersuchung zeigten sich unter alleiniger Gabe von L-Dopa trotz deutlicher Besserung des UPDRS-III-Wertes nur eine geringe, signifikante Besserung der Ganggeschwindigkeit ($p < 0,05$) (3.2.1 Tab. 7, StimOFF_MedON vs. StimOFF_MedOFF), nicht aber eine Verbesserung der anderen Gangparameter, was zeigt, dass sich nur ein kleiner Anteil der Gangstörung als L-Dopa-sensitiv erweist.

Auch in einer Studie von Lubrik et al. 2006 wurden die Effekte einer Stimulationstherapie und einer medikamentösen Therapie mit L-Dopa in Bezug auf Gangparameter und den UPDRS-III-Wert von 12 Patienten mit STN-THS verglichen [94]. Die Patienten wurden unter 4 verschiedenen Bedingungen (MedOFF_StimOFF, MedOFF_StimON, MedON_StimOFF, MedON_StimON) untersucht, wobei keine Angaben über die Höhe der Stimulationsfrequenz gemacht wurden. Für die Verbesserungen des UPDRS-III-Wertes und den Gait Subscore ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der STN-THS (44.03%) und der L-Dopa Therapie (46.33%) im Vergleich zu MedOFF_StimOFF. Durch Kombination beider Therapien konnte ein additiver Effekt für beide Werte (63.71%) nachgewiesen werden. Für die Ganggeschwindigkeit zeigte sich eine signifikante Verbesserung sowohl für die L-Dopa-Mono-Therapie als auch für die alleinige STN-THS. Zusätzlich konnte eine signifikante Verbesserung für die Kombination beider Therapien nachgewiesen werden. Die Schrittlänge zeigte eine größere Zunahme unter alleiniger L-Dopa Therapie im Vergleich zur STN-THS. Durch eine kombinierte Therapie (L-Dopa + THS) ließ sich keine weitere signifikante Verbesserung erzielen. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass durch eine Kombination der STN-THS mit L-Dopa die besten Effekte hinsichtlich Gangstörungen und motorischen Komplikationen für den Patienten erzielt werden können.

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei unseren beiden LTR unter zusätzlicher L-Dopa Medikation keine weitere signifikante Verbesserung der Gangparameter. Nur bei Patient 2 zeigte sich eine Verbesserung der UPDRS-III-Werte um 10 Punkte, wobei diese nicht durch eine Verbesserung der Gang-Items sondern durch eine Verbesserung der Bradykinese (3.4 Tab.10) bedingt waren.

Der Ansatz, prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf eine LF-Stim bei Parkinson-Patienten mit STN-THS und Gangstörung zu ermitteln, wurde bereits von verschiedenen Autoren verfolgt.

Bei Sidiropoulos et al. blieb dieser Versuch erfolglos, wobei im Gegensatz zu unserer Studie keine Auswertung quantitativer Gangparameter wie Ganggeschwindigkeit oder Schrittlänge erfolgte.

Ob ein bestimmter Parkinson-Subtyp (akinetisch-rigider Typ, tremordominanter Typ, Äquivalenz-Typ) für das Ansprechen auf eine LF-Stim prädestiniert, wurde 2012 in einer Arbeit von Ricchi et al. sowie 2014 in einer Studie von Annic et al. diskutiert [72, 92]. Bei Ricchi et al. [72] zeigte sich ein besseres Ansprechen der LF-Stim bei Parkinson-Patienten, die nicht vom tremordominanten Typ waren.

Annic et al. untersuchten 2014 bei 22 Patienten mittels SWS-Test die Effekte von 3 verschiedenen Stimulationsbedingungen (LF-Stim, HF-Stim und StimOFF) auf die Gangparameter Schrittlänge und Ganggeschwindigkeit [92]. Die Patienten befanden sich dabei im 12-stündigen medikamentösen OFF. Zuerst wurde der Stimulator 8 Stunden lang ausgeschaltet und die Patienten im StimOFF_MedOFF untersucht. Anschließend wurde in randomisierter Reihenfolge und doppelblind entweder zunächst die HF-Stim oder die LF-Stim eingestellt. Nach Änderungen der Stimulationsparameter wurde ein Intervall von mindestens 1 Stunde eingehalten. Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme waren Patienten mit einem Hoehn & Yahr-Stadium V. Sie fanden heraus, dass Ansprechen auf eine LF-Stim am ehesten bei Patienten mit akinetisch-rigidem Parkinson zu erwarten war, deren OP 5 Jahre zurücklag und die vor der Operation sowie unter der Stimulationstherapie eine geringe L-Dopa Responsivität im axialen Score der UPDRS-III-Skala gezeigt hatten. Zusätzlich bestand eine positive Korrelation zwischen dem Alter und der Verbesserung unter LF-Stim. Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie, in der die Gruppe der AR (Pat. 1-5) ausschließlich aus Patienten mit akinetisch-rigidem Phänotyp bestand, die alle zumindest kurzfristig von der LF-Stimulation hinsichtlich der kinematischen Parameter profitierten, während der ANR (Pat. 6) als einziger einen tremor-dominanten Parkinson-Typ aufwies.

Im Gegensatz zu Annic et al. zeigten unsere als LTR eingestuft Patienten (Pat. 1-2) postoperativ eine höhere L-Dopa Responsivität im axialen Score der MDS-UPDRS-III Skala als die NR [Mittelwerte im StimOFF_MedOFF vs. StimOFF_MedON: LTR: 12 vs. 4 und NR: 11 vs. 10].

Wie bereits erwähnt ist unsere Patientengruppe mit n=5 allerdings zu klein, um an Hand der Patientencharakteristika eine Vorhersage über das Ansprechen auf eine LF-Stim treffen zu können.

5. Fazit

Das ON-Freezing ist ein seltenes, aber generell extrem schwer zu therapierendes Phänomen. Es betrifft Parkinson-Patienten mit und ohne THS.

Die derzeitige Literaturlage spiegelt wider, dass es unterschiedliche Strategien gibt, diesem Phänomen zu begegnen. Ein allgemeingültiges Therapiekonzept existiert dabei nicht. Für einige Patienten mit STN-THS konnte durch eine Reduktion der Stimulationsfrequenz eine Besserung der Gangstörung erzielt werden. Andere profitierten vom Einsatz sogenannter Interleaving-Protokolle mit gleichzeitiger Stimulation der Substantia nigra (Sn).

Im Vergleich zu anderen Arbeiten, die keine vorhersagbaren Parameter gefunden oder sich auf Symptome, Ausprägung der Subtypen und Erkrankungsdauer oder den Zeitpunkt der Erkrankung konzentriert haben, verfolgten wir die Absicht, die Effekte der LF-Stim des STN auf Parkinson-Patienten mit Gangstörung und Freezing-Phänomen zu untersuchen und herauszufinden, ob man Gangparameter identifizieren kann, an Hand derer man das Ansprechen auf eine LF-Stim vorhersagen kann.

Unter der Einschränkung, dass die Zahl der Probanden unserer Studie sehr gering ist, haben wir herausgefunden, dass diejenigen Patienten besser auf eine LF-Stim ansprechen, die unter der Standard-HF-Stim eine signifikant höhere Ganggeschwindigkeit und eine größere Schrittlänge aufzeigen und nur ein intermittierendes Freezing haben.

Darüber hinaus zeigte sich ein besseres Ansprechen der LF-Stim bei Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigidem Parkinson-Phänotyp.

Unsere Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass sich L-Dopa additiv zur Stimulationstherapie bei manchen Parkinson-Patienten zusätzlich positiv auf die motorischen PD-Symptome auswirken kann. In Bezug auf die Verbesserung der Gangparameter zeigte sich in unseren Ergebnissen allerdings, dass L-Dopa eher eine untergeordnete Rolle spielt.

Aufgrund der niedrigen Anzahl von Respondern in unserer Studie lässt sich daher sicherlich noch keine allgemeingültige Regel ableiten. Es bedarf letztlich weiterer Studien mit größeren Untersuchungszahlen, um unsere Thesen zu stützen und abzusichern.

In jedem Fall wird aber das ON-Freezing auch weiterhin eine therapeutische Herausforderung bleiben.

6. ANHANG

6.1 Schriftliche Dokumente

Universitätsklinikum Würzburg Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität		
Neurologische Klinik und Poliklinik Direktor: Prof. Dr. J. Volkmann		
Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik Direktor: Prof. Dr. R.-I. Ernestus		
Einverständniserklärung – Video- und Fotoaufnahmen		
<small>Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg</small>		
Patientendaten:		Videoband:
<div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>		
Fotoabteilung der neurologischen und neurochirurgischen Universitätsklinik Würzburg Tel.: 0931/201-23 675		
Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass Fotos und/oder Videoaufnahmen von mir zur späteren Verwendung in meiner Behandlung (Verlaufs- und Therapiekontrolle) und zum Meinungsaustausch mit auswärtigen Spezialisten archiviert werden.		
Darüber hinaus bin ich einverstanden, dass die Fotos und/oder Videoaufnahmen ggf. verwendet werden dürfen für		
- wissenschaftliche Publikationen und wissenschaftliche Vorträge: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
- Fort- und Ausbildungszwecke von Personen, die der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen (z.B. Studenten, Ärzte, Pflegepersonal, etc.): <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
- Anschauungsmaterial für Personen, die <u>nicht</u> der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen (z.B. Vorträge vor Selbsthilfegruppen, Patienten, etc.): <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Eine Veröffentlichung der Fotos und/oder Videoaufnahmen in öffentlichen Medien (Zeitungen, Fernsehen, etc.) bedarf jedoch in jedem Falle einer erneuten Zustimmung durch mich.		
_____ Ort, Datum		_____ Unterschrift Patient
Bemerkungen:		
Diagnose (bitte eintragen!): _____		
Inhalt des Videos: _____		
Bitte 1 Kopie in Patientenakte ablegen und 1 Kopie in der Fotoabteilung!		

Anhang 1: Einverständniserklärung für Video- und Fotoaufnahmen



Unser Zeichen:

Telefon: (0931) 201 –
Telefax: (0931) 201 –
@klinik.uni-wuerzburg.de

**Einwilligungserklärung
zu der Studie**

**Effekte der Frequenzmodulation auf die Freezing Gangstörung (FOG) von
Parkinsonpatienten mit tiefer Hirnstimulation des Ncl. Subthalamicus (THS-STN)**

Über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie bin ich aufgeklärt worden. Ich habe den Informationsbogen gelesen und verstanden. Alle Fragen zu dieser Studie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin mit der Teilnahme an dieser Studie einverstanden. Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Daten und ihrer Weitergabe entsprechend des Informationsbogens einverstanden.

Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der klinischen Prüfung meine Daten zur Auswertung der Ergebnisse in anonymisierter Form verwendet werden. Alle im Rahmen dieser Studien erhobenen Daten werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt.

Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten, Videoaufzeichnungen und einer möglichen wissenschaftlichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Eine Kopie dieser Einwilligung und eine Kopie des Informationsbogens habe ich erhalten.

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des aufklärenden Arztes

Direktions-Sekretariat
Tel.: (0931) 201-23751
Fax: (0931) 201-23946

Auskunftei/Poliklinik
Tel.: (0931) 201-23758
Fax: (0931) 201-23489

Stellv. Klinikdirektor
Prof. Dr. K. Reiners

Leitende Oberärzte
Prof. Dr. C. Sommer (Lehre)
Prof. Dr. G. Blobl* (Forschung)

Oberärzte
Prof. Dr. C. Kleinschütz*
(geschäftsführend für
Schlaganfallmedizin)
PD Dr. W. Müllges
(geschäftsführend für
Notfall- u. Intensivmedizin)
Dr. M. Buttmann*
PD Dr. S. Kiebe
Dr. F. Stägerweid
PD Dr. C. Wessig

**Neurogerontopsychiatrische
Tagesklinik**
OA Dr. C. Jo
Tel.: (0931) 201-76075

**Klinische
Forschungsgruppe, MS
und Neuroimmunologie***
Leiter: Prof. Dr. G. Blobl
Sekretariat
Tel.: (0931) 201-23756

Klinisches Labor
PD Dr. A. Weishaupt
Tel.: (0931) 201-23653

Entwicklungsneurobiologie
Prof. Dr. R. Martini
Tel.: (0931) 201-23268

Senior-Professor
Prof. Dr. K. Toyka
Tel.: (0931) 31-81377

Neurologische Klinik
und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 11 · Haus B1
97080 Würzburg
Anstalt des öffentlichen Rechts

Tel.: (09 31) 2 01 – 2 46 21 (Pforte)
Fax: (09 31) 2 01 – 2 36 97
www.klinik.uni-wuerzburg.de/neurologie



Die Klinik ist mit Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Grombühl), Haltestelle Robert-Koch-Str. (Uniklinikum B und C), zu erreichen.

Anhang 2: Einwilligungserklärung zur Studie

Unser Zeichen:

Telefon: (0931) 201 -
Telefax: (0931) 201 -
@klinik.uni-wuerzburg.de

Würzburg, 06.07.12

Direktions-Sekretariat
Tel.: (0931) 201-23751
Fax: (0931) 201-23946

Auskünfte/Poliklinik
Tel.: (0931) 201-23768
Fax: (0931) 201-23489

Stellv. Klinikdirektor

Prof. Dr. K. Reiners

Leitende Oberärzte

Prof. Dr. C. Sommer (Lehre)
Prof. Dr. G. Stoll* (Forschung)

Oberärzte

Prof. Dr. C. Kleinschitz*

(geschäftsführend für

Schlaganfallmedizin)

PD Dr. W. Müllges

(geschäftsführend für

Notfall- u. Intensivmedizin)

Dr. M. Buttman*

PD Dr. S. Kiese

Dr. F. Steigerwald

PD Dr. C. Wessig

Neurogerontopsychiatrie

Tagesambulanz

OA Dr. C. Ip

Tel.: (0931) 201-76075

Klinische

Forschungsgruppe, MS

und Neuroimmunologie*

Leiter: Prof. Dr. G. Stoll

Sekretariat

Tel.: (0931) 201-23756

Klinisches Labor

PD Dr. A. Weishaupt

Tel.: (0931) 201-23653

Entwicklungsneurobiologie

Prof. Dr. R. Martini

Tel.: (0931) 201-23268

Senior-Professor

Prof. Dr. K. Toyka

Tel.: (0931) 31-81377

Patienteninformation

Effekte der Frequenzmodulation auf die Freezing Gangstörung von Parkinsonpatienten mit tiefer Hirnstimulation des Nucl. subthalamicus (THS-STN)

Wir würden uns freuen, wenn Sie an einer wissenschaftlichen Studie der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg teilnehmen. Dieser Aufklärungsbogen informiert Sie über die Ziele und den Ablauf dieser Studie. Sie werden zunächst klinisch untersucht und nachfolgend an der unten aufgeführten computerunterstützten Ganganalyse teilnehmen.

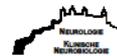
Die Untersuchung wird an einem Vormittag stattfinden und etwa 4h dauern. Wir möchten Sie bitten, am Abend vor und am Tag der Untersuchung keine Medikamente gegen den Morbus Parkinson einzunehmen. Wir möchten Sie zu Beginn in einem Zustand ohne Medikamenteneinwirkung untersuchen.

Neurologische Klinik
und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 11 - Haus B1
97080 Würzburg

Tel.: (09 31) 2 01 - 2 46 21 (Pforte)
Fax: (09 31) 2 01 - 2 36 97
www.klinik.uni-wuerzburg.de/neurologie

Anstalt des öffentlichen Rechts

Die Klinik ist mit Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Gromböhl), Haltestelle Robert-Koch-Str. (Uniklinikum B und C), zu erreichen.



7. DANKSAGUNG

Bei den folgenden Personen möchte ich mich für ihre Unterstützung und Mithilfe bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit ganz besonders bedanken:

Bei Herrn **Professor Dr. Jens Volkmann**, für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen, für die Freiheit in der Umsetzung, die stetige Unterstützung, auch, als das Projekt ins Stocken geriet und seine Wertschätzung für den betriebenen hohen Aufwand.

Bei Herrn **Dr. Frank Steigerwald**, der mich und diese Arbeit mit Kompetenz, Sorgfalt und endloser Geduld über die gesamte Zeit begleitet hat. Ich danke ihm von Herzen für die unzähligen Stunden, die er investiert hat, um mir bei der Fertigstellung dieses aufwändigen Projektes zu helfen.

Bei Herrn **Professor Dr. Dr. Ioannis Ugo Isaias**, für die Mithilfe bei der Initiierung des Ganglabors, die Einführung in die Grundlagen der Ganganalyse und die fachliche Expertise, mit der er mir während der gesamten Zeit aktiv und beratend zur Seite stand.

Bei Herrn **Alberto Marzegan**, für die Unterstützung bei der Bearbeitung und Analyse der kinematischen Rohdaten und die Mithilfe beim Aufbau des Ganglabors.

Bei Frau **Brigitte May** und Frau **Anne Götz**, für ihre Fotodokumentation im Rahmen der Versuchsdurchführung, mit der sie wesentlich zur Gestaltung der Dissertation beigetragen haben.

Bei Herrn **Julian Bader**, für die Einweisung und Unterstützung bei der Arbeit mit dem SIMI Reality Motion System.

Bei Herrn **Dr. Albert Busch**, für hilfreiche Gedanken bei der Gestaltung der Diskussion.

Bei Herrn **Dr. Christian Petersohn**, für das Korrekturlesen dieser Arbeit und für viele wertvolle Tipps.

Ganz besonders möchte ich mich bei den **Patienten und Probanden** bedanken, ohne deren Teilnahme an dieser Studie ich diese wertvolle und prägende Erfahrung nicht hätte machen können.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen **Eltern** bedanken, die mir vorgelebt und beigebracht haben, wie man Ziele im Leben erreicht. Sie haben immer an mich geglaubt, mich motiviert und mir oft mehr Glauben geschenkt, als ich es getan habe. Ich kann ihnen für ihre unermüdliche Unterstützung nicht genug danken.

8. LEBENS LAUF

Studium

- 04/2009 - 05/2015 Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Studium der Humanmedizin
Abschluss: Approbierte Ärztin
- 01/2012 - 03/2016 Neurologische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg
Dissertation
- 05/2014 - 05/2015 Universitätsklinikum Würzburg
Praktisches Jahr
- 05/2015 Julius-Maximilians-Universität Würzburg
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung – M3 (Mündliches Staatsexamen)
- 04/2014 Julius-Maximilians-Universität Würzburg
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung – M2 (Schriftliches Staatsexamen)
- 03/2014 Julius-Maximilians-Universität Würzburg
1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung – M1 (Physikum)

Schulbildung

- 08/1998 – 05/2000 Städtisches Meerbusch-Gymnasium, Meerbusch
Abschluss: Abitur
- 07/1997 - 07/1998 Ceres High, Kalifornien
Abschluss: High-School-Abschluss
- 08/1991 - 06/1997 Städtisches Meerbusch-Gymnasium, Meerbusch

Beruflicher Werdegang

- seit 07/2015 Florence-Nightingale Krankenhaus, Düsseldorf
Assistenzärztin Gynäkologie und Geburtshilfe
- 01/2007 - 03/2008 Masterfile Deutschland GmbH, Düsseldorf
Marketing Coordinator Europe
- 01/2006 - 12/2006 Masterfile Deutschland GmbH, Düsseldorf
Sales Account Executive
- 10/2004 - 12/2005 Corbis GmbH, Düsseldorf
Assistentin der Geschäftsleitung
- 07/2004 - 10/2004 Crossmedia GmbH, Düsseldorf
Junior Mediaplanerin
- 09/2002 - 06/2004 Crossmedia GmbH, Düsseldorf
Berufsausbildung zur Werbekauffrau, Schwerpunkt Mediaplanung
Abschluss: Werbekauffrau
- 09/2001 – 04/2002 Finanzinformationszentrum, Essen
Assistentin der Geschäftsleitung
- 06/2001 – 07/2001 TIME Magazine Canada Ltd., Toronto
Junior-Secretary
- 06/2000 – 05/2001 TIME Magazine Europe Ltd., Düsseldorf
Junior-Secretary

05/2008 – 09/2008

Sonstiges

USA, Kalifornien
Auslandsaufenthalt

Sprach- und EDV - Kenntnisse

Deutsch: Muttersprache
Englisch: Verhandlungssicher
Französisch: Grundkenntnisse
MS Office: sehr gute Kenntnisse (Word, Powerpoint, Excel)

Sonstige Angaben

Sport: Fußball (aktiv im Verein 1989 – 1998 und 2006-2007)
Verbandsliga (1996-1997)
Regionalliga (2006-2007)
Hobbies: Sport, Musik, Tanzen, Medizin

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. Matthias Sitzer, H.S., *Lehrbuch Neurologie*. 1st Edition ed. Bewegungsstörungen, 9.2 Hypokinetische Erkrankungen, ed. R.B. Rüdiger Hilker. Vol. 464 pages. 2011: Elsevier, Urban & Fischer. 241-248.
2. J. K. Krauss, J.V., *Tiefe Hirnstimulation*. Morbus Parkinson - Pathophysiologie, Diagnose und medikamentöse Therapie, ed. M.G.H. J. C. Woehrle. Vol. 430 pages. 2004: Steinkopff Verlag Darmstadt 206-229.
3. de Lau, L.M. and M.M. Breteler, *Epidemiology of Parkinson's disease*. *Lancet Neurol*, 2006. **5**(6): p. 525-35.
4. K. M. Eggert, W.H.O., H. Reichmann. *Leitlinien fuer Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Kapitel Extrapyramidalmotorische Bewegungsstoerungen 2012; Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie]. Available from: www.dgn.org/leitlinien.
5. J. K. Krauss, J.V., *Tiefe Hirnstimulation*. Pathophysiologie der Basalganglien, ed. A. Ceballos-Baumann. Vol. 430 pages. 2004: Steinkopff Verlag Darmstadt. 57-81.
6. Draganski, B., et al., *Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia*. *J Neurosci*, 2008. **28**(28): p. 7143-52.
7. Redgrave, P., et al., *Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease*. *Nat Rev Neurosci*, 2010. **11**(11): p. 760-72.
8. Wolfgang H. Oertel, G.D., Werner Poewe, *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Grundlagen der Bewegungserkrankungen, ed. W.H. Oertel. Vol. 631 pages. 2012: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. 3-31.
9. Wolfgang H. Oertel, G.D., Werner Poewe, *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Parkinson-Krankheit, ed. K.E. G. Deuschl, W. H. Oertel, W. Poewe. Vol. 631 pages. 2012: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. 35-105.
10. Karl F. Masuhr, M.N., *Duale Reihe - Neurologie*. Stammganglienerkrankung - Parkinsonkrankheit, ed. A.u.K. Bob. Vol. 597 pages. 2007: Thieme Verlag KG Stuttgart.
11. Elble, R.J., L. Hughes, and C. Higgins, *The syndrome of senile gait*. *J Neurol*, 1992. **239**(2): p. 71-5.
12. Wolfgang H. Oertel, G.D., Werner Poewe, *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Gangstörungen und Stürze, ed. G.D. J. Herzog. Vol. 631 pages. 2012: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. 384-406.
13. Snijders, A.H., et al., *Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification*. *Lancet Neurol*, 2007. **6**(1): p. 63-74.
14. Guenther Deuschl, H.R., *Gerontoneurologie*. Gangstörungen und Stürze, ed. P.V. H. Stolze, G. Deuschl. Vol. 410 pages. 2006: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. 19-32.
15. Nutt, J.G., C.D. Marsden, and P.D. Thompson, *Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly*. *Neurology*, 1993. **43**(2): p. 268-79.
16. Vieregge, P., et al., *Gait quantitation in Parkinson's disease--locomotor disability and correlation to clinical rating scales*. *J Neural Transm*, 1997. **104**(2-3): p. 237-48.

-
17. Murray, M.P., et al., *Walking patterns of men with parkinsonism*. Am J Phys Med, 1978. **57**(6): p. 278-94.
 18. Stolze, H., et al., *Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait*. Neurology, 2001. **57**(1): p. 144-6.
 19. Hausdorff, J.M., et al., *Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait*. Exp Brain Res, 2003. **149**(2): p. 187-94.
 20. Perez-Lloret, S., et al., *Prevalence, determinants, and effect on quality of life of freezing of gait in Parkinson disease*. JAMA Neurol, 2014. **71**(7): p. 884-90.
 21. Giladi, N., et al., *Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease*. J Neural Transm, 2001. **108**(1): p. 53-61.
 22. Okuma, Y. and N. Yanagisawa, *The clinical spectrum of freezing of gait in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2008. **23 Suppl 2**: p. S426-30.
 23. Hausdorff, J.M., *Gait dynamics, fractals and falls: finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking*. Hum Mov Sci, 2007. **26**(4): p. 555-89.
 24. Plotnik, M., et al., *Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function?* Ann Neurol, 2005. **57**(5): p. 656-63.
 25. Bakker, M., et al., *Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2004. **19**(9): p. 1092-9.
 26. J. K. Krauss, J.V., *Tiefe Hirnstimulation*. Morbus Parkinson - Neurorehabilitation nach tiefer Hirnstimulation, ed. G. Ebersbach. Vol. 430 pages. 2004: Steinkopff Verlag Darmstadt 269-276.
 27. Ferraye, M.U., et al., *Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease*. Neurology, 2008. **70**(16 Pt 2): p. 1431-7.
 28. Tommasi, G., et al., *Freezing and hypokinesia of gait induced by stimulation of the subthalamic region*. J Neurol Sci, 2007. **258**(1-2): p. 99-103.
 29. Moore, O., C. Peretz, and N. Giladi, *Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait*. Mov Disord, 2007. **22**(15): p. 2192-5.
 30. Giladi, N., et al., *Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism*. Parkinsonism Relat Disord, 2000. **6**(3): p. 165-170.
 31. Jenkinson, C., et al., *The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score*. Age Ageing, 1997. **26**(5): p. 353-7.
 32. Peto, V., C. Jenkinson, and R. Fitzpatrick, *PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures*. J Neurol, 1998. **245 Suppl 1**: p. S10-4.
 33. Wolfgang H. Oertel, G.D., Werner Poewe, *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Therapie, ed. G.D. K. Eggert, W. H. Oertel, W. Poewe. Vol. 631 pages. 2012: Georg Thieme Verlag Stuttgart. 67-105.
 34. *Management of Parkinson's disease: an evidence-based review*. Mov Disord, 2002. **17 Suppl 4**: p. S1-166.
 35. Levine, C.B., et al., *Diagnosis and treatment of Parkinson's disease: a systematic review of the literature*. Evid Rep Technol Assess (Summ), 2003(57): p. 1-4.

-
36. Holloway, R.G., et al., *Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial*. Arch Neurol, 2004. **61**(7): p. 1044-53.
 37. Oertel, W.H., et al., *Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study*. Mov Disord, 2006. **21**(3): p. 343-53.
 38. Rascol, O., et al., *A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group*. N Engl J Med, 2000. **342**(20): p. 1484-91.
 39. Rinne, U.K., et al., *Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first year of treatment in a double-blind comparison of cabergoline and levodopa. The PKDS009 Collaborative Study Group*. Neurology, 1997. **48**(2): p. 363-8.
 40. Montastruc, J.L., et al., *Long-term mortality results of the randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease*. Mov Disord, 2001. **16**(3): p. 511-4.
 41. Przuntek, H., et al., *Early institution of bromocriptine in Parkinson's disease inhibits the emergence of levodopa-associated motor side effects. Long-term results of the PRADO study*. J Neural Transm, 1996. **103**(6): p. 699-715.
 42. Mazars, G.J., *Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain*. Surg Neurol, 1975. **4**(1): p. 93-5.
 43. Spiegel, E.A., et al., *Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain*. Science, 1947. **106**(2754): p. 349-50.
 44. Melzack, R. and P.D. Wall, *Pain mechanisms: a new theory*. Science, 1965. **150**(3699): p. 971-9.
 45. Hosobuchi, Y., J.E. Adams, and B. Rutkin, *Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa*. Arch Neurol, 1973. **29**(3): p. 158-61.
 46. Birkmayer, W. and O. Hornykiewicz, *[The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia]*. Wien Klin Wochenschr, 1961. **73**: p. 787-8.
 47. Limousin, P., et al., *Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999. **66**(3): p. 289-96.
 48. Sydow, O., et al., *Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74**(10): p. 1387-91.
 49. Alexander, G.E., M.R. DeLong, and P.L. Strick, *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. Annu Rev Neurosci, 1986. **9**: p. 357-81.
 50. Benazzouz, A., et al., *Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys*. Eur J Neurosci, 1993. **5**(4): p. 382-9.
 51. Pollak, P., et al., *[Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]*. Rev Neurol (Paris), 1993. **149**(3): p. 175-6.
 52. Limousin, P., et al., *Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation*. Lancet, 1995. **345**(8942): p. 91-5.
 53. J. K. Krauss, J.V., *Tiefe Hirnstimulation*. Geschichte der tiefen Hirnstimulation, ed. K.M. F. Alesch. Vol. 430 pages. 2004: Steinkopff Verlag Darmstadt. 1-14.

-
54. J. K. Krauss, J.V., *Tiefe Hirnstimulation*. Mechanismen der tiefen Hirnstimulation, ed. A.K. J. Volkmann. Vol. 430 pages. 2004: Steinkopff Verlag Darmstadt. 82-94.
 55. J. K. Krauss, J.V., *Tiefe Hirnstimulation*. Morbus Parkinson - Indikation und Auswahl des Zielpunktes, ed. J. Volkmann. Vol. 430 pages. 2004: Steinkopff Verlag Darmstadt 258-268.
 56. Volkmann, P.D.J. *Die Tiefe Hirnstimulation zur Behandlung der Parkinsonkrankheit*. 2013; Available from: www.parkinson-web.de.
 57. Medtronic. Available from: www.medtronic.de.
 58. Schuepbach, W.M., et al., *Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications*. N Engl J Med, 2013. **368**(7): p. 610-22.
 59. J. K. Krauss, J.V., *Tiefe Hirnstimulation*. Morbus Parkinson - Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus, ed. J.V. N. Allert, A. Koulousakis, H. - J. Freund, V. Sturm. Vol. 430 pages. 2004: Steinkopff Verlag Darmstadt. 246-257.
 60. Herzog, J., et al., *Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease*. Mov Disord, 2004. **19**(9): p. 1050-4.
 61. Volkmann, J., et al., *Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2004. **55**(6): p. 871-5.
 62. F. Steigerwald, J.V., *Tiefe Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen*, in *Der Nervenarzt* 2012, Springer Verlag p. 988-993.
 63. Krack, P., et al., *From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity*. Brain, 1999. **122 (Pt 6)**: p. 1133-46.
 64. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study, G., *Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2001. **345**(13): p. 956-63.
 65. Kleiner-Fisman, G., et al., *Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes*. Mov Disord, 2006. **21 Suppl 14**: p. S290-304.
 66. Houeto, J.L., et al., *Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **72**(6): p. 701-7.
 67. Limousin, P., et al., *Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease*. N Engl J Med, 1998. **339**(16): p. 1105-11.
 68. G. Deuschl, K., H. C. Diener, Essen , M. Dieterich, München, M. Endres, Berlin, C. Gerloff, Hamburg, R. Gold, Bochum, G. Krämer, Zürich (Redaktion), H. Reichmann, Dresden, C. Sommer, Würzburg, C.-W. Wallesch, Elzach, *Aktuelle Neurologie*. 27 ed. Postoperatives neurologisches Management bei Stimulation des Nucleus subthalamicus, ed. W.F. J. Volkmann, P. Krack. 2000: Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.
 69. St George, R.J., et al., *The effects of subthalamic and pallidal deep brain stimulation on postural responses in patients with Parkinson disease*. J Neurosurg, 2012. **116**(6): p. 1347-56.
 70. Moreau, C., et al., *STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease*. Neurology, 2008. **71**(2): p. 80-4.
 71. Xie, T., U.J. Kang, and P. Warnke, *Effect of stimulation frequency on immediate freezing of gait in newly activated STN DBS in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(10): p. 1015-7.

-
72. Ricchi, V., et al., *Transient effects of 80 Hz stimulation on gait in STN DBS treated PD patients: a 15 months follow-up study*. *Brain Stimul*, 2012. **5**(3): p. 388-92.
 73. Deuschl, G., et al., *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(9): p. 896-908.
 74. Follett, K.A., et al., *Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(22): p. 2077-91.
 75. Williams, A., et al., *Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial*. *Lancet Neurol*, 2010. **9**(6): p. 581-91.
 76. M. Rabuffetti, P.C., *A modular protocol for the analysis of movement in children*. *Gait and Posture*, 2004. **S.61-112**(20S (2004)): p. S. 77-78.
 77. Isaias, I.U., R.L. Alterman, and M. Tagliati, *Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes*. *Arch Neurol*, 2009. **66**(4): p. 465-70.
 78. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan*. *Mov Disord*, 2007. **22**(1): p. 41-7.
 79. Goetz, C.G., et al., *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.
 80. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. *Neurology*, 1967. **17**(5): p. 427-42.
 81. Potter-Nerger, M. and J. Volkmann, *Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2013. **28**(11): p. 1609-15.
 82. Fasano, A., et al., *Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait*. *Mov Disord*, 2011. **26**(5): p. 844-51.
 83. Weiss, D., et al., *Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial*. *Brain*, 2013. **136**(Pt 7): p. 2098-108.
 84. Miocinovic, S., et al., *Outcomes, management, and potential mechanisms of interleaving deep brain stimulation settings*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. **20**(12): p. 1434-7.
 85. Xie, T., et al., *Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD*. *Neurology*, 2015. **84**(4): p. 415-20.
 86. Temperli, P., et al., *How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS?* *Neurology*, 2003. **60**(1): p. 78-81.
 87. Moreau, C., et al., *STN versus PPN-DBS for alleviating freezing of gait: toward a frequency modulation approach?* *Mov Disord*, 2009. **24**(14): p. 2164-6.
 88. Brozova, H., et al., *STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease*. *Neurology*, 2009. **72**(8): p. 770; author reply 770-1.
 89. Phibbs, F.T., P.G. Arbogast, and T.L. Davis, *60-Hz frequency effect on gait in Parkinson's disease with subthalamic nucleus deep brain stimulation*. *Neuromodulation*, 2014. **17**(8): p. 717-20; discussion 720.
 90. Vallabhajosula, S., et al., *Low-frequency versus high-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation on postural control and gait in Parkinson's disease: a quantitative study*. *Brain Stimul*, 2015. **8**(1): p. 64-75.

-
91. Sidiropoulos, C., et al., *Low-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation for axial symptoms in advanced Parkinson's disease*. J Neurol, 2013. **260**(9): p. 2306-11.
 92. Annic, A., et al., *Predictive factors for improvement of gait by low-frequency stimulation in Parkinson's disease*. J Parkinsons Dis, 2014. **4**(3): p. 413-20.
 93. Hausdorff, J.M., et al., *Deep brain stimulation effects on gait variability in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2009. **24**(11): p. 1688-92.
 94. Lubik, S., et al., *Gait analysis in patients with advanced Parkinson disease: different or additive effects on gait induced by levodopa and chronic STN stimulation*. J Neural Transm, 2006. **113**(2): p. 163-73.
 95. Johnsen, E.L., et al., *MRI verified STN stimulation site--gait improvement and clinical outcome*. Eur J Neurol, 2010. **17**(5): p. 746-53.
 96. Faist, M., et al., *Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease*. Brain, 2001. **124**(Pt 8): p. 1590-600.
 97. Tavella, A., et al., *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: long-term follow-up*. Neurol Sci, 2002. **23 Suppl 2**: p. S111-2.