

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

Pathoanatomische Korrelate stimulationsinduzierter
Dysarthrie bei Patienten mit Morbus Parkinson und tiefer
Hirnstimulation des Nucleus Subthalamicus

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Jonathan Georg Heinrich Hannemann
aus Lübeck

promoviert am 10. Januar 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
(2025).

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. M. Barbe
2. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. PhD I. Dudanova

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: Herrn Univ.-Prof. Dr. Michael Barbe, Frau Dr. Hannah Jergas, Frau Dr. Tabea Thies, Herrn Dr. Jan Petry-Schmelzer, Herrn Dr. Till A. Dembek, Herrn Joshua Strelow, Frau Dr. Ilona Rubi-Fessen, Frau Dr. Jana Quinting, Herrn Dr. Juan Carlos Baldermann, Frau Dr. Doris Mücke, Herrn Univ.-Prof. Dr. Gereon R. Fink und Frau Univ.-Prof. Dr. Veerle Visser-Vandewalle.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Konzeption und das Design der Datenanalyse erfolgte durch Hr. Univ.-Prof. Dr. Barbe, Fr. Dr. Jergas, Hr. Dr. Petry-Schmelzer und mich.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden klinischen Versuche sind von Fr. Dr. Jergas, Fr. Dr. Thies, Hr. Dr. Petry-Schmelzer und mich durchgeführt worden.

Die Rekonstruktion der Elektroden aus Bildgebungsdaten erfolgte durch Fr. Dr. Jergas und mich und in beratender Funktion durch Hr. Dr. Petry-Schmelzer sowie Hr. Dr. Dembek.

Die Auswertung der Daten erfolgte durch Fr. Dr. Jergas, Hr. Dr. Petry-Schmelzer, Fr. Dr. Thies und mich.

Die Erstellung der Abbildungen erfolgte in eigenständiger Arbeit durch Fr. Dr. Jergas, Hr. Dr. Petry-Schmelzer und mich.

In dieser Dissertationsschrift wird die Arbeit „One side effect – two networks? Lateral and postero-medial stimulation spreads induce dysarthria in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson’s Disease“ von Jergas et al. (2023) zitiert. Bei dieser handelt es sich um die wissenschaftliche Publikation, die aus der im Folgenden beschriebenen Studie hervorging. Diese Publikation ist allerdings zum Zeitpunkt der Einreichung der Dissertationsschrift noch nicht veröffentlicht. Somit handelt es sich um ein noch nicht begutachtetes Preprint und wird auf Seite 68 als Vorabveröffentlichung von Ergebnissen aufgeführt.

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertationsschrift das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich, sofern nicht anders kenntlich gemacht, auf alle Geschlechter.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 18. Juli 2024

Unterschrift:

Danksagungen

Im Folgenden möchte ich mich für die Unterstützung bei dem Erstellen meiner Promotionsschrift bedanken.

Einen besonderen Dank möchte ich an meinen Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. Michael Barbe richten, ohne dessen Supervision und stetige Unterstützung eine Realisierung des Projektes nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. Hannah Jergas für die freundliche und kompetente wissenschaftliche Hilfe bei der Erstellung der Promotionsschrift.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Tabea Thies für die Hilfe bei der Konzeptualisierung des Projektes und der Auswertung der phonetischen Daten bedanken. Ohne die Expertise von Frau Dr. Thies wäre dies so nicht möglich gewesen.

Weiterhin möchte ich an dieser Stelle auch den Patientinnen und Patienten danken, die an unserer Studie teilgenommen haben. Ohne die Hilfsbereitschaft und Geduld der Patientinnen und Patienten wäre eine Umsetzung des Projektes nicht realisierbar gewesen.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden einen herzlichen Dank aussprechen, denn deren Zuspruch hat mich im Laufe des Projektes immer wieder motivieren können.

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
2. ZUSAMMENFASSUNG	8
3. EINLEITUNG	10
3.1 DIE PARKINSON-KRANKHEIT	10
3.1.1. EPIDEMIOLOGIE UND SYMPTOME	10
3.1.2. NEUROPATHOLOGIE	11
3.2 THERAPIEOPTIONEN DES IDIOPATHISCHEN PARKINSON- SYNDROMS	12
3.2.1. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE BEIM IDIOPATHISCHEN PARKINSON-SYNDROM	12
3.3 TIEFE HIRNSTIMULATION BEIM IDIOPATHISCHEN PARKINSON-SYNDROM	13
3.3.1. STEREOTAKTISCHE IMPLANTATION DER STIMULATIONSELEKTRODEN	15
3.3.2. WIRKUNGSWEISE DER TIEFEN HIRNSTIMULATION BEIM IDIOPATHISCHEN PARKINSON-SYNDROM	16
3.3.3. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN DER TIEFEN HIRNSTIMULATION	17
3.3.4. STIMULATIONSINDUZIERTER DYSARTHRIE BEI PK-PATIENTEN MIT THS	17
3.4 FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT	19
4. MATERIAL UND METHODEN	21
4.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	21
4.2 STUDIENDESIGN	22
4.3 DARSTELLUNG DER THS-ELEKTRODEN	24
4.3.1. FASERBAHNEN UND VOXEL	24
4.3.2. KOREGISTRIERUNG	25
4.3.3. NORMALISIERUNG	26
4.3.4. REKONSTRUKTION DER THS-ELEKTRODEN UND DER STIMULATIONSKONTAKTE	26
4.4 VOLUME OF TISSUE ACTIVATED UND E -THRESHOLDING	27
4.4.1. DIFFUSIONS-MRT GESTÜTZTE MODELLIERUNG NEURONALER NETZWERKE	27
4.4.2. E -THRESHOLDING UND SIGMOIDALE AKTIVIERUNGSFUNKTION	30
4.5 BERECHNUNG, WELCHE FASER EINE SID AUSLÖST	31
4.5.1. NORMATIVES KONNEKTOM UND „PARKINSON DISEASE GROUP CONNECTOME“	31
4.5.2. ODDS-RATIO-BERECHNUNG EINZELNER FASERN	32
4.5.3. ÜBERPRÜFUNG DURCH KREUZVALIDIERUNG UND OUT-OF-SAMPLE ÜBERPRÜFUNG	33
4.5.4. RECEIVER-OPERATING-CHARACTERISTIC ANALYSE	34
4.5.5. POST-HOC-TEST	34
4.5.6. ODDS-RATIO-BERECHNUNG EINZELNER VOXEL	34
4.5.7. BERECHNUNG MIT DER SOFTWARE MATLAB 2022A	35
5. ERGEBNISSE	36
5.1 STUDIENKOHORTE UND OUT-OF-SAMPLE KOHORTE	36
5.2 KLINISCHE ERGEBNISSE DER AUSTESTUNGEN	37
5.3 DARSTELLUNG DER STIMULATIONSELEKTRODEN UND STIMULATIONSKONTAKTE	40
5.4 DARSTELLUNG DER SID-ASSOZIIERTEN FASERBAHNEN	41
5.5 DARSTELLUNG DER SID-ASSOZIIERTEN VOXEL	42
5.6 VALIDIERUNG DES MODELLS	43
6. DISKUSSION	46
6.1 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	46

6.1.1. EINORDNUNG DER VON UNS IDENTIFIZIERTEN SID-ASSOZIIERTEN FASERN IN DIE ERGEBNISSE BISHERIGER STUDIEN	46
6.1.2. SID-ASSOZIIERTEN FASERN BEFINDEN SICH RECHTS- UND LINKSHEMISPHERISCH	47
6.1.3. VERSCHIEDENE PHÄNOTYPEN DER SID BEI PARKINSON-PATIENTEN	48
6.2 LIMITATIONEN UND ANMERKUNGEN ZUR STUDIE	48
6.2.1. LIMITATIONEN DER STUDIENKOHORTE	48
6.2.2. VARIABILITÄT BEI DER BEWERTUNG DER SPRACHE	49
6.2.3. PATIENTENINDIVIDUELLE VERÄNDERUNG DER SID	50
6.2.4. BINÄRER ENDPUNKT SID VS. „KEINE SID“ IM VERGLEICH MIT DEM ENDPUNKT VERSTÄNDLICHKEIT	50
6.2.5. VERWENDUNG DER SIGMOIDALEN VTAS	51
6.2.6. DARSTELLUNG DES AKTIVierten GEWEBES MIT HILFE VON VOXEL VS. FASERN	51
6.2.7. LEAVE-ONE-OUT KOHORTE IM VERGLEICH MIT DER OUT-OF-SAMPLE KOHORTE	52
6.2.8. AMPLITUDE ALS ALLEINIGER ENDPUNKT IM VERGLEICH MIT DEM ENDPUNKT SID VS. „KEINE SID“	52
6.2.9. PK-GRUPPEN-KONNEKTOM	53
6.2.10. ZENTREN-SPEZIFISCHE IMPLANTIERUNG DER THS-ELEKTRODEN	53
6.2.11. WEITERE STUDIEN ZUR SID BEI DER THS DES GPI KÖNNEN SINNVOLL SEIN	53
6.3 ZUSAMMENFASSUNG UND FAZIT	53
7. LITERATURVERZEICHNIS	55
8. ANHANG	60
8.1.1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	60
8.1.2. TABELLENVERZEICHNIS	60
9. VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	60

1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUC	Area under the Curve
CSD	Constrained Spherical Deconvolution
DBS	Deep Brain Stimulation
dMRT	diffusionsgestützte Magnetresonanztomographie
FCT	Fasciculus Cerebellothalamicus
GBA	Glukozerebrosidase-Gen
GPI	Globus pallidus internus
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
K	Stimulationskontakt
LB	Lewy bodies
LOOCV	Leave-one-out-Kreuzvalidierung
MER	Mikroelektrodenaufzeichnungen
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MR	Monopolar Review
MRT	Magnetresonanztomographie
NMS	Nichtmotorische-Symptome
NR	Nukleus Ruber
OR	Odds Ratio
PK	Parkinson-Krankheit
PS	Parkinson-Syndrom
RBD	REM sleep behaviour disorder
ROC-Analyse	Receiver-Operating-Characatristic-Analyse
SID	Stimulationsinduzierte Dysarthrie
SnPc	Substantia nigra Pars compacta
StimOFF	Inaktivierte Tiefe Hirnstimulation
StimON	Aktivierte Tiefe Hirnstimulation
STN	Nucleus Subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation
TPR	True-Positive-Rate
TRN	True-Negative-Rate
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VAS	Visuelle Analogskala
VTA	Volume Tissue Activated
Y	Youden-Index

2. Zusammenfassung

Die Tiefe Hirnstimulation in Kombination mit einer medikamentösen Behandlung bei Parkinsonpatienten ist eine sichere und effektive Methode, um Beschwerden zu lindern, die Lebensqualität zu verbessern und dopaminerge Medikamente reduzieren zu können.¹ Ein häufiger Zielpunkt der Tiefen Hirnstimulation ist der Nucleus subthalamicus.² Die Tiefe Hirnstimulation kann auch zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Eine mögliche Nebenwirkung ist die stimulationsinduzierte Dysarthrie, die bei bis zu 9% der Patienten auftreten kann.³ Die stimulationsinduzierte Dysarthrie kann die Patienten in ihrem alltäglichen Leben einschränken und dazu führen, dass der Effekt der Tiefen Hirnstimulation auf die Zielsymptome nicht vollständig ausgeschöpft werden kann.^{4,5}

In der Literatur besteht bis jetzt kein gemeinschaftlicher Konsens darüber, welche pathophysiologischen Vorgänge der stimulationsinduzierten Dysarthrie zugrunde liegen. Grundlegend wird davon ausgegangen, dass eine ungewollte Modulation anatomisch benachbarter Fasern durch den Stimulationsstrom stattfindet und zu einer stimulationsinduzierten Dysarthrie führen kann.^{6,7} Fasern, die lateral und medial des Nucleus subthalamicus verlaufen, konnten identifiziert werden, die bei einer Stimulation mit einer stimulationsinduzierten Dysarthrie assoziiert sind.⁸⁻¹⁰

Ziel unserer prospektiven, doppelblinden Querschnitts-Studie war es, die Fasern zu identifizieren, die bei Stimulation eine stimulationsinduzierte Dysarthrie auslösen. Bei Kenntnis über die ursächlichen Fasern, könnte es in Zukunft gelingen, präzisere chirurgische Implantationsstrategien für die Elektroden zu entwickeln und andere Stimulationseinstellungen zur Behandlung der Patienten zu entwerfen.

Dafür wurden 25 Parkinsonpatienten rekrutiert und in unterschiedlichen Stimulationseinstellungen eine stimulationsinduzierte Dysarthrie provoziert. Für die Patienten wurde individuell die Lage der Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation dargestellt und die lokale Stromausbreitung berechnet. Zur Identifikation der durch die Stimulation aktivierten Fasern wurde ein wahrscheinlichkeitsbasiertes Stimulationsmodell erstellt, das auf veröffentlichten Aktivierungsschwellen für einzelne Neurone basiert.¹¹ Nur Fasern, die eine bestimmte Aktivierungsschwelle überschritten, wurden für die weitere Analyse verwendet. Die Fasern wurden in einem Parkinsonspezifischen-Gruppen-Konnektom dargestellt und für jede aktivierte Faser wurde die Odds Ratio berechnet, eine stimulationsassoziierte Dysarthrie auszulösen.

Um das Analyseverfahren zu überprüfen, mit dem die Fasern ermittelt wurden, die mit einer stimulationsinduzierten Dysarthrie assoziiert sind, wurde das Modell mit einer Receiver-Operation-Characteristic-Analyse in einer Leave-one-out-Kreuzvalidierung und in einer Out-of-Sample Kohorte überprüft.

Auf diese Weise konnten für jede Hemisphäre Fasern identifiziert werden, die lateral und postero-medial des Nucleus subthalamicus verlaufen und bei Stimulation mit einer stimulationsinduzierten Dysarthrie assoziiert sind. Diese Fasern können möglicherweise der lateral verlaufenden Pyramidenbahn (im Bereich der Capsula interna) und dem medial verlaufenden Fasciculus Cerebellothalamicus zugeordnet werden.

Die Überprüfung in der Receiver-Operating-Characteristic-Analyse für die Leave-one-out Kohorte ergab eine Area-under-the-Curve von 0,75 für die linke Hemisphäre und eine Area-under-the-Curve von 0,77 für die rechte Hemisphäre. Die Receiver-Operation-Characatristic-Analyse für die Out-of-Sample Kohorte ergab bessere Ergebnisse mit einer Area-under-the-Curve von 0,88 für beide Hemisphären.

3. Einleitung

3.1 Die Parkinson-Krankheit

3.1.1. Epidemiologie und Symptome

Beim Parkinson-Syndrom (PS) handelt es sich um eine Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen, die sich klinisch vor allem durch motorische Symptome wie Bradykinese, Tremor, Rigidität und Posturale Instabilität präsentieren können.¹²

Zu dieser Gruppe gehören neben der Parkinson-Krankheit (PK), welche 75% aller PS ausmacht, auch seltener auftretende PS, wie die genetische Form und die atypischen und sekundären Parkinson-Syndrome.¹³

Die PK zählt mit einer Prävalenz von 108 bis 257 Erkrankungen pro 100.000 Einwohnern und einer Inzidenz von 11 bis 19 pro 100.000 Einwohnern nach Morbus Alzheimer zu den am häufigsten auftretenden neurodegenerativen Erkrankungen in Europa.

Klinisch kann die PK in mehrere Verlaufsformen unterteilt werden, die entsprechend der führenden Symptomatik beschrieben werden. So lässt sich die PK in einen akinetisch-rigiden Typ, einen Äquivalenz-Typ oder einen Tremordominanz-Typ unterteilen.¹⁴

Bei der PK handelt es sich um eine progressive Erkrankung, mit den motorischen Kardinalsymptomen wie Bradykinese, Tremor, Rigidität und Posturaler Instabilität.

Das Symptom der Bradykinese ist per Definition immer vorhanden und gilt daher als diagnostisches Schlüsselkriterium.¹⁵ Dieses Leitsymptom beschreibt eine verminderte Bewegungsgeschwindigkeit und kann sich klinisch z.B. in einem für die PK typischen kleinschrittigen Gangbild manifestieren¹⁶

Neben der Bradykinese gilt auch der Tremor als häufiges Symptom.¹⁵ Am häufigsten wird ein Ruhetremor als Initialsymptom beschrieben und meint eine rhythmische Bewegungsabfolge von ca. 4-6 Hz, die vor allem unilateral die Extremitäten, am häufigsten aber die Hand, betrifft.¹⁴ Neben dem Ruhetremor können auch weitere Tremorformen auftreten, denn weniger häufig werden ein Haltetremor (5-7 Hz) oder ein Aktionstremor (8-12 Hz) beschrieben.¹⁴

Ein weiteres Leitsymptom ist die Rigidität, die sich durch eine Erhöhung des Muskeltonus kennzeichnet und mit einer Erhöhung des Widerstandes bei passiver Bewegung der Extremitäten, besonders in den Hand- und Ellenbogengelenken und den Kniegelenken, einhergeht.

Das vierte Kardinalsymptom, die Posturale Instabilität, beschreibt die Instabilität beim aufrechten Stehen und kann mit dem Verlust des Gleichgewichtes zu einer erhöhten Sturzneigung führen.

Neben den motorischen Symptomen treten aber auch eine Vielzahl an Nichtmotorischen-Symptomen (NMS) auf. Zu den NMS können neuropsychiatrische, vegetative und sensorische Symptome gezählt werden. Im Sinne der neuropsychiatrischen Symptome lassen sich depressive Verstimmungen und Müdigkeit/Fatigue beschreiben. Bei vegetativen Symptomen kann es zu Schlafstörungen (REM sleep behaviour disorder (RBD)), Obstipation und bei sensorischen Symptomen zu Parästhesien oder diffusen Schmerzen kommen.¹⁷

Fast 70% der PK-Patienten geben an, im Verlauf ihrer Erkrankung eine Beeinträchtigung ihrer Sprache (Dysarthrie) zu bemerken.¹⁸ Eine Dysarthrie kann in jedem Stadium der PK auftreten und in späteren Stadien der Krankheit aggravieren. Dies führt zu einem fortschreitenden Kommunikationsverlust und einer sozialen Isolation.

Eine dysarthrische Veränderung der Stimme kann eine hauchige oder raue Stimme, Monotonie der Tonhöhe und Lautstärke, reduzierte Betonung, variable Sprechgeschwindigkeit mit kurzen Sprechpausen und unpräzise Artikulation bedeuten.

Ursächlich für eine Dysarthrie im Rahmen der PK gelten eine Hypokinesie und Bradykinesie, eine Rigidität und Ruhetremor der Spracheffektororgane. Diese pathologische Veränderung der Spracheffektororgane führt zu bradykinetischen und hypokinetischen Artikulationsbewegungen und bedingt gemeinsam mit einer orofazialen Hypomimie ein dysarthrisches Sprachbild.¹⁸

3.1.2. Neuropathologie

Die Substantia nigra (Pars compacta und Pars reticularis) zählt zusammen mit dem Striatum, bestehend aus dem Nucleus Caudatus und Putamen und dem Globus pallidus zu den Basalganglien. Die Basalganglien sind von entscheidender Bedeutung für Bewegungsabläufe und ermöglichen die physiologische Planung und Durchführung motorischer Abfolgen. Der motorische Kortex leitet Informationen über Bewegungsabläufe über die Basalganglienschleife weiter an den Thalamus. Hier werden die motorischen Informationen in den motorischen Kernen des Thalamus entsprechend der Modulierung durch die Basalganglienschleife verarbeitet und zurück an den motorischen Kortex geleitet. Die daraus resultierende modulierte Wirkung ermöglicht physiologische Bewegungsabläufe.¹⁹

Pathophysiologisch liegt der PK eine Degeneration dopaminergener Neurone der Substantia nigra Pars compacta (SnPc) zugrunde.¹⁵ Makroskopisch zeigt sich dies durch einen Verlust des dunkel pigmentierten Bereiches in der SnPc.

Histopathologisch finden sich bei der PK sogenannte „Lewy bodies“ (LB), die in fast allen Hirnregionen vorkommen. Bei LBs handelt es sich um abnormale Einlagerungen im Zytoplasma der Neurone. Diese Ablagerungen in den Neuronen präsentieren sich als runde,

eosinophile Einschlüsse und bestehen zu einem großen Teil aus fehlgefaltetem α -Synuclein.²⁰ Neben dem α -Synuclein umfassen die molekularen Komponenten der LB eine Reihe von anderen Proteinen, wie Ubiquitin, Tau-Proteinen oder Neurofilamentproteinen.²¹

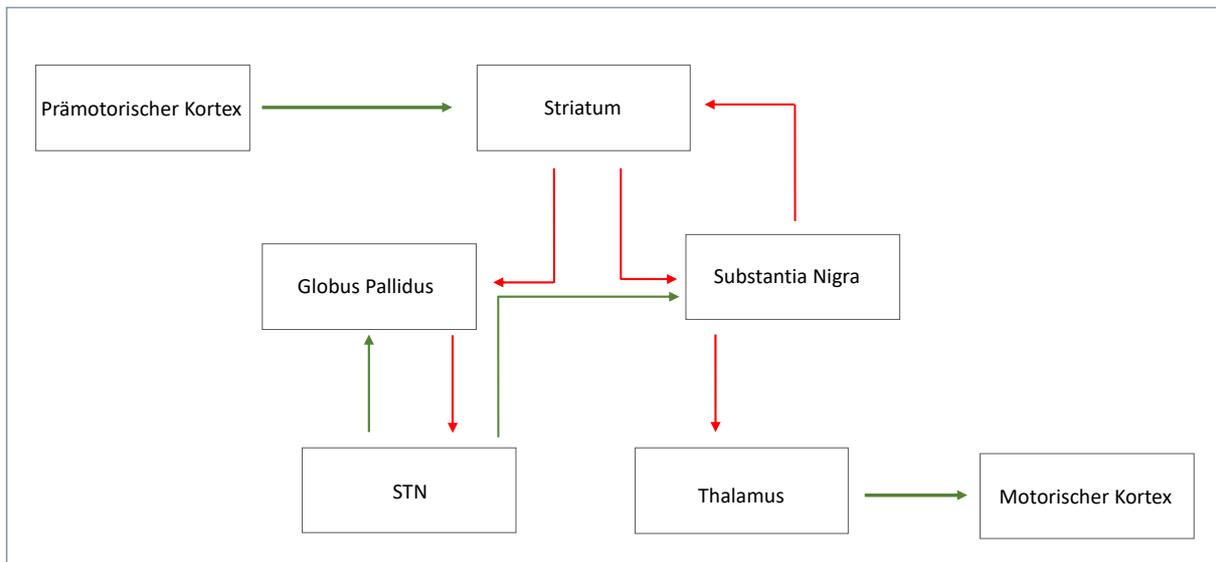


Abbildung 1: Modell der Basalganglienschleife

Vereinfachtes Modell der Basalganglienschleife nach Hamani und Lozano (2003). Pfeile in grün symbolisieren eine fördernde Wirkung, Pfeile in rot eine hemmende Wirkung der Basalganglienschleife auf die Motorik. Bei der PK kommt es zu einer Degeneration dopaminergener Neurone in der SnPc. Auf diese Weise nimmt die dopaminerge Hemmung der SnPc auf das Striatum ab. Da das Striatum selbst eine hemmende Wirkung auf die Motorik hat, kommt es bei der Abnahme der hemmenden Wirkung der SnPc zu einer pathologischen Hemmung der Motorik.²²

3.2 Therapieoptionen des idiopathischen Parkinson- Syndroms

Bis heute gibt es keine krankheitsmodifizierende Therapieoption, die die zugrunde liegenden neurodegenerativen Prozesse bei der PK verzögern oder gar aufhalten kann.²³ Die Therapie der PK ist eine rein symptomatische Therapie der motorischen und nicht-motorischen Symptome.²⁴

Das Ziel der Therapie für den Patienten ist die optimale Erhaltung der Aktivitäten des täglichen und sozialen Lebens, der Berufsfähigkeit und eine Verminderung der Pflegebedürftigkeit.¹⁴

3.2.1. Medikamentöse Therapie beim Idiopathischen Parkinson-Syndrom

Hinsichtlich der Pharmakotherapie der motorischen Symptome der PK finden diverse Substanzgruppen Verwendung. Vor allem Medikamente, die eine Erhöhung der intrazerebralen Dopaminkonzentration bewirken oder dopaminerg wirken, gelten als Mittel der

ersten Wahl. Hierzu gehören die Substanzklassen der Dopaminvorstufe (Levodopa (L-Dopa)), die Non-Ergot-Dopaminagonisten (zum Beispiel Pramipexol & Apomorphin) und die Monoaminoxidase-B -Hemmer (Selegilin & Rasagilin).²⁵

3.3 Tiefe Hirnstimulation beim Idiopathischen Parkinson-Syndrom

Neben den medikamentösen Strategien stellt die Tiefe Hirnstimulation (THS) eine entscheidende weitere Therapieoption der motorischen Symptome der Patienten mit PK dar.²⁶ Bei dieser invasiven Therapie werden stereotaktisch bilateral Elektroden an präoperativ festgelegte, subkortikale Zielareale implantiert und diese gezielt hochfrequent elektrisch stimuliert. Auf diese Weise gelingt es, pathologische Erregungsabläufe zu verändern oder zu modulieren.

Die THS gilt als die wirksamste Therapie und wird typischerweise zusammen mit der medikamentösen Therapie zur Behandlung der PK eingesetzt.²⁷ Deuschl et al. konnten zeigen, dass die Kombination dieser beiden Therapieansätze zu einer Reduktion der Symptomschwere entsprechend der Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS-III) und zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.¹

Zur Behandlung der PK durch die THS sind vier Zielareale beschrieben, bei denen es sich vor allem um Bestandteile der Basalganglien handelt. Zielpunkte können der Nucleus subthalamicus (STN), der Globus pallidus internus (GPI) und der Nucleus ventralis intermedius des Thalamus sein. Ein weiterer Zielpunkt für die THS kann der Pedunculopontine Kern sein, der sich im kaudalen, mesencephalischen Tegmentum befindet.²⁸

Die zwei am häufigsten stimulierten Zielpunkte sind der STN und der GPI, wobei die Stimulation des STN in Europa als therapeutischer Standard gilt (Abb. 2B).²⁹ Beide Zielpunkte haben gemeinsam, dass sie einerseits besonders effektiv die motorischen Symptome verbessern und andererseits eine Reduktion der motorischen Nebenwirkungen der Levodopa-Therapie bewirken.²⁶

In der aktuellen S2K-Leitlinie des Idiopathischen Parkinson-Syndroms der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird empfohlen, dass die THS im STN folgenden Patienten mit PK angeboten wird: ¹³

- Patienten mit einer PK mit schwerem, konservativ medikamentös nicht ausreichend behandelbarem Tremor. Die THS sollte vorzugsweise bilateral erfolgen.

- Patienten mit einer PK mit konservativ medikamentös nicht ausreichend behandelbaren motorischen Fluktuationen mit und ohne Dyskinesien und mindestens 33%iger Verbesserung der motorischen Parkinson-Symptome durch einen standardisierten Levodopa-Test.

Die THS im STN wird Patienten im fortgeschrittenem Krankheitsstadium genauso empfohlen wie Patienten, die sich noch nicht in einem fortgeschrittenem Stadium der Krankheit befinden. Schuepbach et al. konnten mit der EARLYSTIM-Studie zeigen, dass die Neurostimulation der alleinigen medikamentösen Therapie in einem frühen fortgeschrittenem Stadium der Parkinson-Krankheit (mittleres Alter 52 Jahre; mittlere Krankheitsdauer 7,5 Jahre) überlegen war.³⁰

Unter anderem aus dieser Studie ergibt sich die Empfehlung in der aktuellen S2K-Leitlinie der Parkinson-Krankheit der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für Patienten, die jünger als 60 Jahre sind.¹³

Demnach kann die THS im STN Patienten mit nachgewiesener PK schon früh angeboten werden, wenn:

- die PK mit mindestens 4-jähriger Krankheitsdauer, mit motorischen Fluktuationen mit und ohne Dyskinesien von weniger als 3 Jahren Dauer und mit mindestens einer 50%iger Besserung der motorischen Parkinson-Symptome durch einen standardisierten Levodopa-Test besteht.

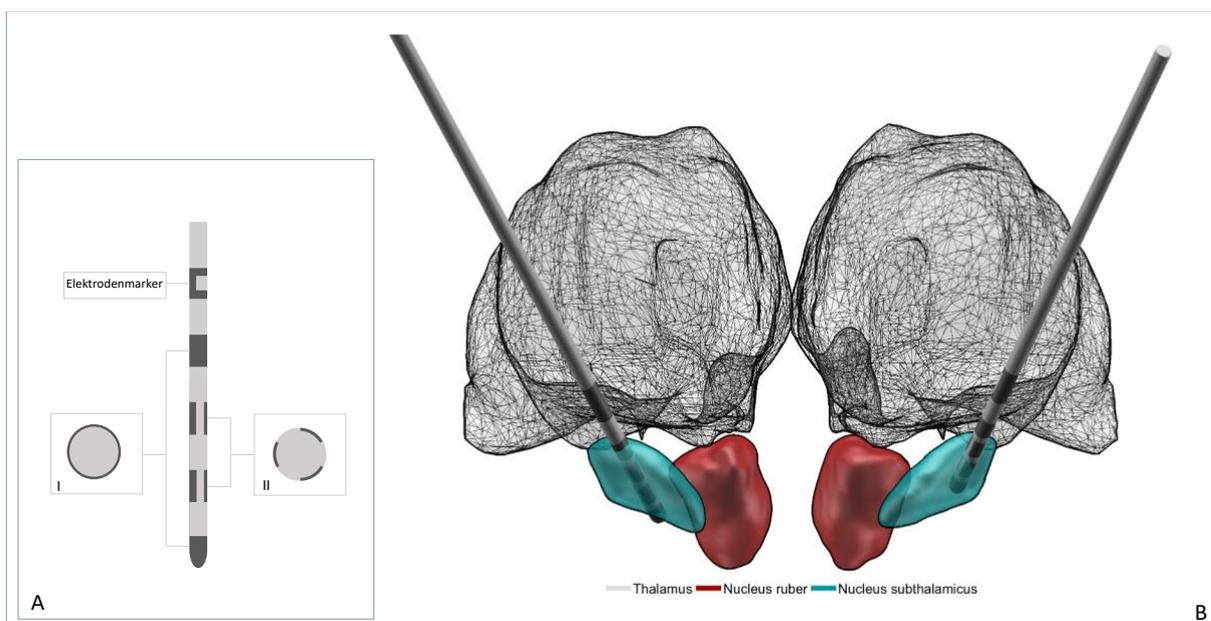


Abbildung 2: Direktionale Elektrode und Darstellung im Nucleus Subthalamicus

A: Direktionale Boston Vercise Cartesia™ Elektrode, mit insgesamt acht Kontakten, die sich aus zwei (direktionalen) Ringkontakten (I) und zwei segmentierten Kontakten (II) ergeben. Die beiden Ringkontakte ermöglichen eine zirkuläre Stromausbreitung. Die segmentierten Kontakte sind in jeweils 3 Segmente unterteilt, die einzeln oder zusammen eine elektrische Stimulation erlauben. Am oberen Schaft der Elektrode befindet sich der Elektrodenmarker. B: Darstellung der bilateral implantierten Stimulationselektroden im STN (grün). Außerdem dargestellt sind der Nucleus ruber (rot) und der Thalamus (Fischnetzstruktur).

3.3.1. Stereotaktische Implantation der Stimulationselektroden

Zur Planung des Zielpunktes erfolgt präoperativ eine Bildgebung, die eine 3-Tesla-Magnetresonanztomographie (MRT) mit T1, T2- und eine diffusionsgewichtete MRT beinhaltet.³¹ Im Anschluss daran wird eine computergesteuerte Planung für die Implantationen der Elektroden durchgeführt, die eine erste Festlegung des Eintritts- und Zielpunktes der Elektroden erlaubt.³² Die erste Schätzung des Zielpunktes basiert im Allgemeinen auf den stereotaktischen Koordinaten von etablierten Atlanten und Konnektomen.³³ Vor Beginn der Operation wird am Schädel des Patienten ein stereotaktischer Rahmen angebracht. Es erfolgt dann eine Computertomographie des Kopfes. Die Ergebnisse der Magnetresonanztomographie und der Computertomographie werden dann koregistriert (s. 4.3.2.). Im Anschluss daran, erfolgt dann die Übertragung der errechneten Daten auf den stereotaktischen Rahmen.³² Zunächst werden Mikroelektroden an die errechneten Zielpunkte vorgeschoben und Mikroelektrodenaufzeichnungen (MER) durchgeführt. Die Verwendung der MER trägt dazu bei, die Zielpunkte durch unterschiedliche Aktivitätsmuster, Spike-Entladungen und Aktivitätsänderungen durch bestimmte Bewegungen oder sensorische Stimuli zu identifizieren und kann die Genauigkeit der endgültigen Elektrodenplatzierung erhöhen.³⁴ Anschließend wird bei den Patienten intraoperativ im wachen Zustand eine Teststimulation durchgeführt. Ein erfahrener Neurologe führt mit den wachen Patienten eine klinische Untersuchung durch und untersucht so die Elektrodenplatzierung auf Wirkungs- und Nebenwirkungsschwellen. Ist der optimale Zielpunkt für die dauerhafte Implantation der Elektroden gefunden, können diese implantiert werden.³⁴

Das THS-System selbst besteht aus den intrakraniellen Elektroden und einem subkutanen Verlängerungskabel, das die Elektroden mit einem implantierbaren Impulsgenerator verbindet. In einer zweiten Operation erfolgt die Implantation des Impulsgenerators, häufig im Bereich unterhalb des Schlüsselbeins. Außerdem werden die Elektroden mit dem Impulsgenerator verbunden.³⁵

3.3.2. Wirkungsweise der Tiefen Hirnstimulation beim Idiopathischen Parkinson- Syndrom

Stimulationselektroden, die bei Patienten mit Bewegungsstörungen implantiert werden, können unterschiedlich aufgebaut sein. Den Patienten, die an unserer Studie teilgenommen haben, werden mit der Vercise Cartesia™ direktionalen Elektrode von Boston Scientific therapiert. Diese Elektroden verfügen über insgesamt acht Kontakte pro Elektrode. Diese acht Kontakte ergeben sich aus zwei Kontakten, die ringförmig angeordnet sind und zwei direktionalen Ebenen, die jeweils in drei Segmente aufgeteilt sind (Abb. 2). Die elektrische Stimulation erfolgt über diese Kontakte und erlaubt eine regelmäßige, hochfrequente Stimulationsfrequenz, mit einer konstanten Amplitude und zeitlichen Dauer der Impulse.

Der endgültige Wirkmechanismus der THS wurde bis heute nicht abschließend geklärt und noch immer sind die unterschiedlichen Erklärungsansätze Gegenstand der aktuellen Forschung.

Ein Ansatz zur Erklärung der Wirkungsweise der THS geht von der Modulierung der neuronalen Aktivität im STN und den neuronalen Netzwerken, die mit dem STN verschaltet sind, aus.

Einerseits konnten Benabid et al. in einem Tiermodell an Ratten zeigen, dass die Stimulation des STN eine anhaltende, über mehrere Sekunden bestehende Hemmung der neuronalen Aktivität im STN induziert.³⁶ Im Kontrast zu der lokalen Suppression der Neurone im STN steht andererseits die Erkenntnis, dass die Stimulation im STN zu einer Aktivierung neuronaler Netzwerke führt, die mit dem STN verschaltet sind. Hashimoto et al. zeigten in einem Tiermodell, dass eine Stimulation im STN zu einer Aktivierung der neuronalen Aktivität im GPI, der dem STN nachgeschaltet ist, bedeutet.³⁷

Bei einem anderen Versuch, die Wirkungsweise der THS zu erklären, wird angenommen, dass durch die Stimulation der Neurone die neuronale Aktivität der Basalganglienkerne nicht nur inhibiert oder verstärkt, sondern die elektrischen Entladungsmuster und die oszillatorische Aktivität der Neurone verändert wird.³⁸

Bei dieser Annahme wird davon ausgegangen, dass die PK zu irregulären Entladungen der Neurone der Basalganglienschleife führt. Die Entladungsmuster unterscheiden sich von denen gesunder Patienten in ihrem rhythmischen Muster, denn bei Patienten mit PK kann es zu unregelmäßig elektrischen Entladungen der Neurone mit vermehrten Bursts kommen.³⁹ Außerdem wurde bei der PK eine verstärkte oszillatorische Aktivität im β - Frequenzbereich (bei 13- 30 Hz) beschrieben.⁴⁰ Die THS kann beide Beobachtungen beeinflussen, denn sie führt zu einer synchronen Entladung der Neurone und kann die pathologischen β -Aktivität beeinflussen.^{37,41}

3.3.3. Unerwünschte Wirkungen der Tiefen Hirnstimulation

Das operative Einsetzen des Stimulationssystems birgt ein Risiko, denn es kann zu unerwünschten Ereignissen durch die Operation kommen.

Durch die chirurgische Implantation kann es zu symptomatischen intrazerebralen Hirnblutungen oder Infektionen des Stimulators kommen. Die Häufigkeit intrazerebraler Blutungen wird mit 1.6-5.0% angegeben und verursacht bei 1% der Patienten dauerhafte neurologische Defizite.⁴¹ Die Infektionsrate der Stimulatorsysteme beträgt 1.8-15.2%, kann aber häufig mit Hilfe systemischer Antibiotika oder durch lokale chirurgische Eingriffe behandelt werden.²⁸ In schweren Fällen (4,6%) kann die Infektion allerdings die Entfernung des Systems erfordern.⁴² Insgesamt wird die Mortalität des operativen Eingriffes mit 0,12%-0,4% angegeben und das Risiko der Operation muss gegen die Vorteile der Behandlung abgewogen werden.^{41,42}

Neben den unerwünschten Ereignissen durch die Operation gibt es eine Vielzahl an neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, die stimulationsbedingt bzw. durch die Medikamentenreduktion auftreten können.⁴³

Viele der stimulationsinduzierten Nebenwirkungen sind neuropsychiatrische Nebenwirkungen, denn häufig können im Verlauf der Stimulation Depressionen, Apathien oder Angstzustände beschrieben werden.⁴⁴ Eine Multicenterstudie von Voon et al. zeigte zudem eine erhöhte Suizidrate bei Patienten mit PK, die eine STN-THS erhalten haben.⁴⁵ Diese Beobachtung wurde allerdings von Weintraub et al. widerlegt, die keinen direkten Zusammenhang zwischen Suiziden und der STN-THS beschreiben konnten.⁴⁶

Weiterhin wurde ein Einfluss der STN-THS auf das Auftreten von Impulskontrollstörungen, wie Spielsucht, Hypersexualität, zwanghaftem Essen oder Kaufsucht, beschrieben.⁴⁷ Die STN-THS kann sich sowohl positiv als auch negativ auf Impulskontrollstörungen auswirken. Präoperative Störungen können sich beispielsweise durch eine Stimulation des STN auflösen oder verbessern, sie können sich aber auch verschlechtern oder gar keine Veränderung zeigen.⁴⁸

3.3.4. Stimulationsinduzierte Dysarthrie bei PK-Patienten mit THS

Das Sprechen ist eine komplexe motorische Aktivität, die eine präzise Koordination mehrerer neuronaler und motorischer Systeme erfordert. Etwa 14 unterschiedliche Laute können pro Sekunde durch koordinierte Aktionen von bis zu 100 Muskeln produziert werden, die von mehreren Hirn- und Spinalnerven angesteuert werden.⁴⁹ Wie in 1.1. beschrieben, führt die PK bei bis zu 90% der Patienten zu Veränderungen der Sprachproduktion im Sinne einer Sprechstörung.⁵⁰

Bei der PK kann sich das Sprechen im Rahmen der THS durch ihren positiven Effekt auf Kinese und Rigidität entweder verbessern oder im Sinne einer stimulationsinduzierten Dysarthrie (SID) verschlechtern.^{8,51} Ebenso können sich die Effekte gegenseitig aufheben, so dass keine Änderung der THS auf die Sprechmotorik und Verständlichkeit zu verzeichnen ist. Die SID als unerwünschte Nebenwirkung bei der STN-THS ist bei ca. 9% der Patienten beschrieben.³

Die SID kann durch unterschiedliche phonetische Merkmale quantifiziert werden, welche in einer individuellen Zusammensetzung bei den Patienten auftreten können. Tsuboi et al. haben unterschiedliche phonetische Phänotypen (Stottern, hauchige Stimme, angespannte Stimme und spastische Dysarthrie) beschrieben, die bei einer SID auftreten können.⁵²

Eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des Stotterns spielt wahrscheinlich ein gestörter Kreislauf zwischen den Basalganglien, dem Thalamus und dem motorischen Kortex.⁵³ Dies kann zu unterschiedlichen Redefluss-Störungen wie Teilwort- und Einzelwortwiederholungen führen.⁵⁴

Eine hauchige Stimme bedeutet unter anderem eine kraftlose und leise Stimme und ist auf einen Luftaustritt durch die Stimmritze zurückzuführen, der wahrscheinlich auf eine gestörte Kontrolle der Kehlkopfmuskulatur zurückzuführen ist.⁵⁵

Auch wenn das Stottern und die hauchige Stimme vor allem auf die PK selbst zurückzuführen sind, können sie bei einem kleineren Teil der Patienten durch die THS verstärkt werden.⁵⁶

Eine angespannte Stimme wird als solche wahrgenommen, wenn diese angestrengt klingt und mit kurzen Sprechpausen und übermäßigen Lautstärkeschwankungen einher geht. Hierfür wird eine überhöhte Spannung der Kehlkopfmuskulatur verantwortlich gemacht.⁵⁷ Bei einer spastischen Dysarthrie treten bei Patienten häufiger eine Hypernasalität und die Bildung undeutlicher/unpräziser Konsonanten auf.⁵² Sowohl für das Auftreten einer angespannten Stimme als auch für das Auftreten einer spastischen Dysarthrie wird eine Mitstimulation der kortikobulbären Fasern in der Capsula interna verantwortlich gemacht.^{5,8,52}

Das Auftreten einer angespannten Stimme oder einer spastischen Dysarthrie ist für PK-Patienten ohne eine THS ungewöhnlich.⁵⁸ Tsuboi et al. konnten zeigen, dass die Charakteristika beider phonetischen Phänotypen bei einer Therapie mit einer THS signifikant (angespannte Stimme 28%, spastische Dysarthrie 44%) zugenommen haben und sich nach Ausschalten der THS deutlich verbessert haben.

Jede Dysarthrie kann zu einer erschwerten Sprachverständlichkeit führen und die Patienten zunehmend einschränken, da bei fortschreitendem Verlust der Sprachverständlichkeit die Kommunikationsfähigkeit abnehmen kann und dies eine soziale Isolation bedingen kann.⁵⁹

Bisherige Studien, die sich mit der Entstehung der SID bei PK-Patienten beschäftigt haben, legen eine Modulation durch Stromausbreitung in benachbarte anatomische Bereiche, etwa die Capsula interna oder cerebellothalamische Fasern, nahe.^{6,7,9} In der Literatur werden unterschiedliche Hypothesen bezüglich der Pathophysiologie zur SID bei Patienten mit PK diskutiert. Pinto et al. gehen davon aus, dass die SID bei der STN-THS durch die Mitstimulation der lateral des STN gelegenen Fasern hervorgerufen wird. Als anatomisches Korrelat identifizierten Pinto et al. die seitlich des STN gelegenen kortikobulbären Fasern.⁸

Åström et al. beschreiben hingegen Strukturen, die medial oder posterior des Mittelpunktes des STN liegen. Im Rahmen der Studie von Åström et al. konnte gezeigt werden, dass der Fasciculus Cerebellothalamicus (FCT) unmittelbar im Zusammenhang mit der Sprachverständlichkeit steht. Das elektrische Feld der Elektroden, die medial oder posterior des Mittelpunktes des STN implantiert wurden, führte zu einer Mitstimulation des FCT und wurde so für die SID verantwortlich gemacht.⁹ Auch Tripoliti et al. konnten mit einer Studie an 32 PK-Patienten zeigen, dass Elektroden, die medial des STN implantiert wurden, mit einer Verschlechterung der Sprache assoziiert sind.¹⁰ Einen ähnlichen Ansatz lieferten Fenoy et al., die Fasern des dentatorubrothalamischen Trakts für eine Verschlechterung der Sprache verantwortlich gemacht haben. In einer Studie mit 35 PK-Patienten konnten sie zeigen, dass Elektroden die medial des STN implantiert wurden, mit einer SID assoziiert sind. Dieses Erkenntnis ist vereinbar mit denen von Tripoliti et al. und Åström et al., allerdings wird die Verschlechterung der Sprache von Fenoy et al. auf eine Mitstimulation der dentatorubrothalamischen Fasern zurückgeführt.⁶

Insgesamt gibt es also bislang keinen Konsens zur Pathophysiologie der SID bei PK-Patienten und THS, da bisherige Studien teils gegensätzliche Ergebnisse hervorgebracht haben.

3.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die THS ist eine sichere und effektive Methode, um motorische und nicht-motorische Symptome des PS zu behandeln und dopaminerge Medikamente zu reduzieren.¹ Ein häufiger Zielpunkt für die Stimulation der THS ist der STN.² Durch die Stimulation des STN gelingt es, die motorischen Symptome der Patienten zu reduzieren.¹ Allerdings können dabei unerwünschte Nebenwirkungen (z.B. SID) auftreten.⁶⁰ Die Pathophysiologie der SID bei der PK ist weiterhin noch nicht geklärt und Gegenstand aktueller Forschung. Unterschiedliche Ansätze gehen davon aus, dass die Modulation durch Stromausbreitung in benachbarten anatomischen Bereichen eine SID auslöst. Bisher wurden unter anderem die lateral des STN gelegenen kortikobulbären Fasern und der medial und dorsal des STN gelegenen FCT für die Entstehung einer SID verantwortlich gemacht.⁹

Diese Arbeit kann als Anschluss an eine Vorstudie der Arbeitsgruppe Bewegungsstörungen & Tiefe Hirnstimulation gesehen werden. Bei dieser wichtigen Vorarbeit der Arbeitsgruppe wurde eine Querschnittsuntersuchung mit Patienten durchgeführt, die eine THS im Nucleus ventralis

intermedius bei Essenziellem Tremor erhalten haben. Hier konnte gezeigt werden, dass die Modulation eines im Rahmen dieser Arbeit identifizierten Sprechproduktionsnetzwerkes zum Auftreten einer SID führt.⁶¹ Die Fasern, die diesem Sprechproduktionsnetzwerk zugeordnet werden konnten und mit einer verschlechterten Verständlichkeit assoziiert sind, verlaufen posteriomedial des STN.⁶¹

Hieraus ergibt sich für die von uns durchgeführte Studie folgende Hypothesen:

- I. Faserbahnen, die mit einer SID assoziiert sind, verlaufen medial des STN
- II. Faserbahnen, die mit einer SID assoziiert sind, verlaufen lateral des STN
- III. Pathoanatomische Korrelate der SID sind Ausdruck einer Stromausbreitung über den Zielpunkt der Stimulation hinaus.

Um die Hypothesen zu überprüfen, wurden 25 PK-Patienten untersucht, die bereits eine bilaterale THS des STN erhalten haben. In den Stimulationseinstellungen, bei denen eine SID auftrat, wurde sowohl die Bewegung als auch die Sprechmotorik bewertet. Zur Evaluation der Bewegung wurde bei den Patienten die Rigidity, Handrotation und Ataxie untersucht. Zur Bewertung der Sprechmotorik wurden die Patienten gebeten, die Namen der Monate aufzuzählen und einen deutschen Standardtext ("Nordwind und Sonne") in einer angenehmen Lesegeschwindigkeit zu lesen. Anschließend wurden naive Hörer gebeten, die Verständlichkeit des Standardlesetextes zu bewerten.

Die implantierten THS Elektroden wurden mithilfe der LEAD-DBS toolbox dargestellt. Die Ausbreitung der Stimulation wurde in einen Standardraum mit Fasern eines strukturellen, normativen Konnektoms transformiert. Nur Fasern mit einer bestimmten Aktivierungsstärke wurden für die weitere Analyse berücksichtigt. Für jede aktivierte Faser wurde dann eine Odds Ratio auf Grundlage der raterbasierten Unterscheidung zwischen Stimulationen, die eine SID verursachen, und Stimulationen, die keine SID verursachen, gebildet. Das Ergebnis wurde in einer Out-of-Sample-Kohorte getestet. Dazu wurde eine ROC-Analyse auf Basis der gewichteten Summe der Odds Ratios aller Fasern, die durch die jeweilige Stimulationseinstellung stimuliert wurden, durchgeführt.

So soll herausgefunden werden, welche Faserbahnen mit einer SID assoziiert sind und so mit einer Beeinträchtigung der Sprachverständlichkeit einhergehen. Können bestimmte Faserbahnen der SID zugeordnet werden, kann es möglich sein, in Zukunft vorteilhaftere Implantationsgebiete für die THS-Elektroden und postoperativ andere Stimulationsstrategien zu wählen.

4. Material und Methoden

4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In unsere Studie konnten 25 Patienten entsprechend den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen werden:

Einschlusskriterien:

- Patienten weiblichen und männlichen Geschlechts mit klinischer Diagnose des Morbus Parkinson, bei denen von ärztlicher Seite eine positive Indikationsprüfung durchgeführt wurde und eine bilaterale THS-Implantation im Zielgebiet des STN mindestens drei Monate vor Einschluss in die Studie erfolgte
- Patienten bzw. Probanden im Alter von ≥ 40 und ≤ 75 Jahren
- Patienten, deren Muttersprache Deutsch ist
- Patienten, für die eine zur weiteren Auswertung notwendige Bildgebung vorliegt (präoperatives MRT mit T1-, T2 und DTI-Wichtung)
- Patienten, die einwilligungsfähig sind und einwilligen, an der Studie teilzunehmen und eine Einwilligungserklärung unterschreiben.

Ausschlusskriterien:

- Neurologische oder andere Vorerkrankungen, die einen Einfluss auf die Sprache oder Sprechmotorik haben (außer PK)
- Patienten mit dementieller Symptomatik (bei Erreichen von <19 Punkten im MMST)
- Patienten, bei denen nicht die vollständige Bildgebung (MRT präoperativ, CT/ MRT postoperativ) im Rahmen der Heilfürsorge angefertigt worden ist.

4.2 Studiendesign

Die im Folgenden beschriebene Austestung der Patienten erfolgte nach Absetzen der dopaminergen Medikamente über Nacht (MedOFF), um einen Einfluss der dopaminergen Medikation auf das sprechmotorische System durch fluktuierende Spiegel im Verlauf der Untersuchung zu verhindern. Die Untersuchungen wurden in der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Köln durchgeführt.

Vor der eigentlichen Untersuchung im MedOFF führten wir ein Assessment des kognitiven Status durch. Gegenstand dieses Assessments war der Mini-Mental-State-Test (MMST), wobei Werte <19 Punkten für eine mittelschwere Demenz sprechen und zu einem Ausschluss aus der Studie führen würden. Weiterer Gegenstand des Basisassessments war der Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II). Bei diesem Test sprechen Werte >29 Punkten für ein schweres depressives Syndrom und hätten zu einem Ausschluss aus der Studie geführt. Als letztes wurde der Trail-Making-Test B (TMT-B) mit den Patienten durchgeführt. Ab einer Bearbeitungszeit von mindestens 273 Sekunden wären die Patienten ausgeschlossen worden.

Für die monopolare Austestung wurden zunächst alle Patienten im Setting der eingeschalteten Stimulation (StimON) ausgetestet. Hierfür wurde individuell das Stimulationsprogramm gewählt, welches der Patient in der Regel verwendet. Nach 15 Minuten Wartezeit wurde dann eine Austestung ohne Stimulation (StimOFF) durchgeführt.

Anschließend führten wir die Austestung separat für jede Hemisphäre durch, für die die Stimulation der kontralateralen Seite ausgeschaltet wurde. Alle 4 Kontakthöhen (Level) wurden getestet, wobei für die direktionalen Kontakte ein zirkulärer Stimulationsmodus verwendet wurde. Die Austestungsreihenfolge der Stimulationskontakte erfolgt entsprechend einer im Vorfeld vorgenommenen individuellen Randomisierung. Bei jeder Austestung wurden die Standardwerte (Frequenz 130 Hz, Impulsbreite 60 Mikrosekunden) für die Stimulation verwendet.

Im Rahmen der monopolaren Austestung wurde für jeden Stimulationskontakt die Stimulation in Schritten von 0,5 mA erhöht, um die individuelle Nebenwirkungsschwelle zu bestimmen. Nach Erhöhung um jeweils 2mA erfolgt eine Evaluation einer SID durch phonetisch versierte Rater. Zu den Raterinnen gehörten Dr. Tabea Thies (Phonetikerin) und Dr. Hannah Jergas (Ärztin), die beide Mitarbeitende der Arbeitsgruppe „Bewegungsstörungen und Tiefe Hirnstimulation“ sind. Um festzustellen, ob sich eine SID bei dem Patienten eingestellt hat, wurde der Patient gebeten, die Monate, beginnend von Januar bis Dezember, aufzuzählen. Stellten die Rater fest, dass sich eine SID eingestellt hat, erfolgte die im Folgenden besprochene Austestung. Außerdem bewertete jeder Patient selbst seine Sprache auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 (ohne Einschränkungen) bis 100 (schlecht).

Stellte sich bei dem Patienten keine SID ein, so wurde die Austestung entweder bei der Stimulationsschwelle, die zu nicht tolerierbaren Nebenwirkungen führte oder bei der Obergrenze von 10 mA durchgeführt.

Die Austestung bestand aus einer ausführlichen phonetischen Analyse und einer Evaluation der motorischen Fähigkeiten durch geschultes Personal.

Die phonetische Analyse beinhaltete eine phonetische Aufgabe und Sprachaufnahmen. Die Aufnahmen der Sprachaufnahmen erfolgte in einer ruhigen Umgebung, um Störgeräusche zu minimieren. Für die Sprachaufnahmen wurde ein kabelgebundenes Headset-Mikrofon (AKG C 520) der Firma AKG Harman, ein Audio-Interface (Focusrite Scarlett 2i2 3rd Gen) der Firma Focusrite und als Aufnahme- Software Praat (Praat: doing phonetics by computer, Version 6.1.26) genutzt. Die Sprachaufnahmen wurden im Mono-Sound und den Einstellungen 16 Bits und 41 kHz aufgenommen und als wav-Format gespeichert.

Um die Verständlichkeit der Sprache im jeweiligen Stimulationssetting zu bewerten, wurden die Patienten gebeten, den standardisierten Vorlesetext „Nordwind und Sonne“ möglichst fehlerfrei vorzulesen. Diese Sprachaufgabe wurde aufgenommen und nach Austestung wurde der Satz mit den wenigsten Fehlern und der höchsten Leseflüssigkeit ausgewählt. Anschließend wurden die Sprachaufnahmen in randomisierter Reihenfolge naiven Hörern vorgespielt und von diesen bewertet. Zur Bewertung konnten die Hörer auf einer VAS zwischen den Punkten 1 („sehr schlechte Verständlichkeit“) und 100 („sehr gute Verständlichkeit“) auswählen. Für die weitere Analyse wurden die Verständlichkeitsbewertungen der jeweiligen Patienten als Mittelwert aller Bewertungen von allen Zuhörern berechnet.

Neben der Evaluation der Sprache, wurde auch die Motorik in dem Stimulationssetting bewertet, in dem eine SID auftrat. Hierzu führten wir entsprechend der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)- III eine klinische Untersuchung der Rigidity und Handrotation durch. Die Rigidity wurde nach Punkt 22 und die Handrotation nach Punkt 25 des UPDRS-III beurteilt. Um einen Aktionstremor zu provozieren und zu bewerten, führten wir eine modifizierte Version des Finger-Folge-Versuchs (Punkt 12, „Finger-finger test“) nach der International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) durch.⁶² Hierzu wurde der Patient aufgefordert, mit seinem Zeigefinger der Zeigefingerspitze des Untersuchenden, die ruckartig die Position verändert, zu folgen und diese zu berühren.

Außerdem wurde in dem Stimulationssetting, in dem eine SID auftrat, der Patient nach Nebenwirkungen (z.B. Parästhesien, Muskelkrämpfe, Diplopie) befragt und diese notiert.

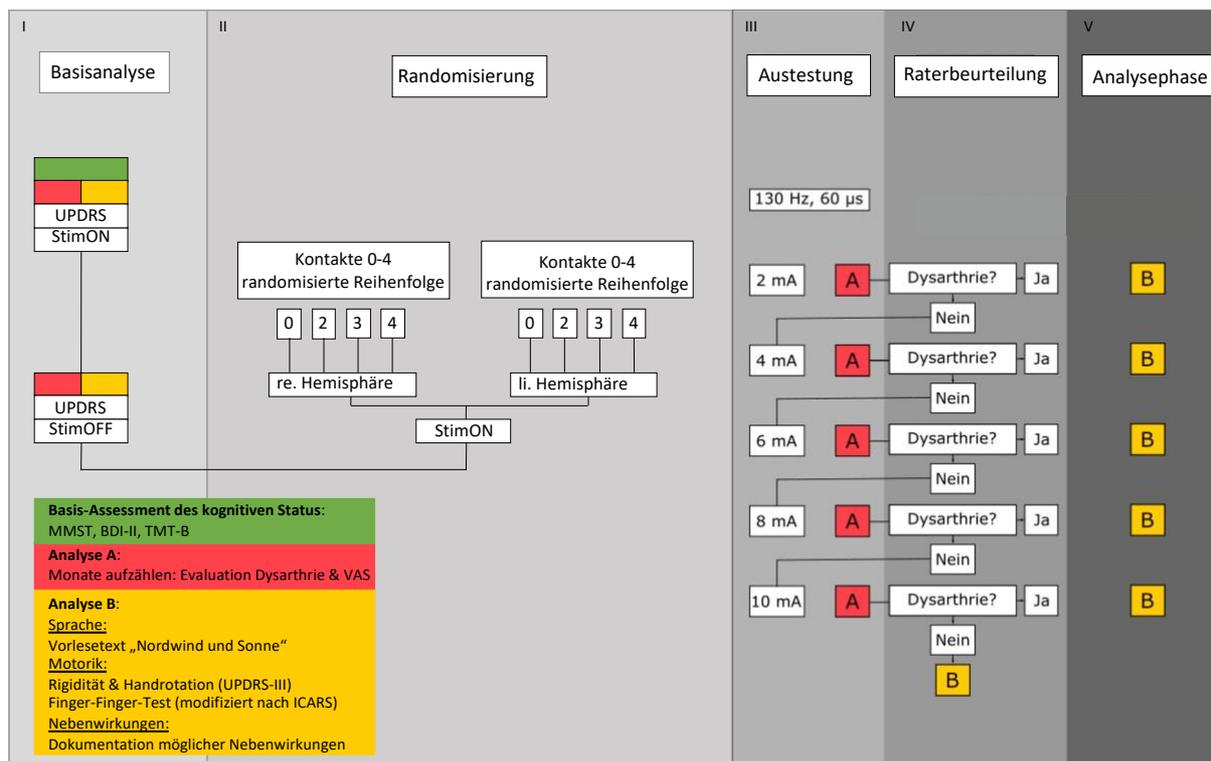


Abbildung 3: Ablauf der Austestung

Diese Abbildung zeigt den Ablauf der Austestung. Vor Beginn der Austestung erfolgte ein Basis-Assessment des kognitiven Status (grün markiert). Anschließend wurden jeweils Austestungen in den Einstellungen StimON und StimOFF vorgenommen. Anschließend daran erfolgte die Austestung der vorher randomisierten Kontakte. Im Rahmen der Austestung wurde für jedes Stimulationssetting die Stimulation in Schritten von 0,5 mA erhöht, um die individuelle Nebenwirkungsschwelle zu bestimmen. Nach jeder Erhöhung um jeweils 2mA erfolgt eine Evaluation einer SID durch phonetisch versierte Rater im Sinne der Analyse A (rot markiert). Stellte sich bei den Patienten eine SID ein, wurde Analyse B durchgeführt (gelb markiert). Stellte sich bei dem Patienten keine SID ein, so wurde die Analyse B (gelb markiert) entweder bei der Obergrenze von 10 mA oder bei der Stimulationsschwelle, die zu nicht tolerierbaren Nebenwirkungen führt, durchgeführt.

4.3 Darstellung der THS-Elektroden

Um die Faserbahnen zu identifizieren, die mit einer SID assoziiert sein können, ist es nötig, die Lage der THS-Elektroden im Gehirn möglichst genau darzustellen. So kann präzise visualisiert werden, an welcher Stelle die Elektroden und Kontakte implantiert wurden und in welcher Ausrichtung diese positioniert sind. Auf diese Weise kann dargestellt werden, in welche Richtung der Strom der einzelnen Segmente abgegeben wird.

4.3.1. Faserbahnen und Voxel

In den folgenden Abschnitten werden die Begriffe „Fasern“ oder „Faserbahnen“ verwendet. In diesem Zusammenhang sind damit ein einzelnes Neuron bzw. Neuronenverbände gemeint.

Auch wird im Folgenden der Begriff „Voxel“ genutzt. In der Computergrafik kann der dreidimensionale Raum in Form von Voxeln eingeteilt werden. Wie im zweidimensionalen Raum, wenn dieser in Pixel eingeteilt wird, wird der dreidimensionale Raum in eine Art Gitterstruktur unterteilt. Die Gitter bilden dreidimensionale Formen, von denen jedes einzelne einem Voxel entspricht.

4.3.2. Koregistrierung

Die Darstellung der Elektroden erfolgt mit Hilfe der Lead-DBS Toolbox (www.lead-dbs.org). Der erste Schritt, der hier mit Hilfe der Lead-DBS Toolbox erfolgt ist, ist die sogenannte lineare Koregistrierung.⁶³ Unter der Koregistrierung versteht man in diesem Fall, dass zwei Bilder zueinander so räumlich ausgerichtet werden, dass eine möglichst große Übereinstimmung vorliegt. Hierbei sind die beiden Bilder zeitlich versetzt aufgenommen worden und bilden nicht genau dasselbe ab. Das erste Bild zeigt das Gehirn ohne implantierte THS-Elektroden, das zweite Bild ist hingegen nach Implantation der Elektroden aufgenommen worden.⁶⁴

Im Rahmen der Heilfürsorge haben die Patienten präoperativ ein cMRT, (3T Ingenia, Achieva, 1.5T Ingenia, Philips Healthcare) und postoperativ ein cCT (IQon Spectral CT, iCT 256, Brilliance 256, Philips Healthcare) erhalten. Mithilfe dieser Bildgebung ist die Koregistrierung erfolgt. Durch die Bilder der cMRT, konnte so die individuelle Anatomie der Patienten dargestellt werden. Diese Bilder dienen im Sinne der Koregistrierung im weiteren Verlauf dann als Referenzbild.

Die Aufnahme der cCT-Bilder ist erfolgt, um postoperativ die Elektrodenpositionierung zu überprüfen. Diese Bilder dienen im Sinne der Koregistrierung im weiteren Verlauf dann als sogenannte „flexible Bilder“. Die gewonnenen Bilder (cMRT und cCT) wurden in die Lead-DBS toolbox importiert und unter Verwendung von „Advanced Normalization Tolls“ (ANTs, <http://stnava.github.io/ANTs/>, n = 22) oder SPM Shoot/ Segment Protokollen (N = 3), wenn ANTs nach visueller Prüfung keine ausreichenden Ergebnisse lieferten, koregistriert. Bei der Koregistrierung wurden also die „flexiblen Bilder“ auf das Referenzbild koregistriert.

Die Koregistrierung kann entweder linear oder nicht-linear erfolgen. Für die Bildgebung unserer Studienkohorte wurde die lineare Koregistrierung angewandt. Diese hat den Vorteil, dass Proportionen nach der Koregistrierung erhalten bleiben. Die Abstände zwischen zerebralen Strukturen werden durch den Prozess der Koregistrierung nicht verändert. Auf diese Weise ist so eine präzise Elektrodenlokalisierung möglich.⁶⁴

Der sogenannte BrainShift, der bei dieser Form der linearen Koregistrierung auftreten kann, ist eine Herausforderung. Bei der stereotaktischen Implantation der THS-Elektroden tritt durch die Öffnung der Schädeldecke und der Meningen Luft in das Gehirn ein. Es kann ein Pneumocephalus entstehen, der dazu führt, dass sich das Gehirn in Bezug zu einem

Referenzbild verschieben kann. Da die Patienten während der Operation auf dem Rücken liegen, sammelt sich die eintretende Luft frontal und führt zu einer Verschiebung des Gehirns nach okzipital.⁶⁵ Auf diese Weise entsteht ein Unterschied zwischen dem präoperativen Referenzbild und dem postoperativen „flexiblem Bild“. Um trotzdem eine erfolgreiche Koregistrierung zu ermöglichen, wurde die sogenannte lineare BainShift Correction in Lead-DBS angewendet.⁶⁶

4.3.3. Normalisierung

Im ersten Schritt, der Koregistrierung, wurden die im Rahmen der Bildgebung gewonnenen Bilder so ausgerichtet, dass zwischen ihnen eine möglichst große Übereinstimmung besteht. Für den weiteren Studienverlauf war es notwendig, dass die koregistrierten Bilder der verschiedenen Patienten untereinander verglichen werden konnten. Auf diese Weise konnten Analysen im Patientenkollektiv durchgeführt werden, die Aussagen darüber machen, welchen Einfluss die Stimulation der THS-Elektroden auf die umliegenden Strukturen hat. Hierfür war die sogenannte nicht-lineare Normalisierung notwendig. Die nicht-lineare Normalisierung ermöglicht den Vergleich von Bildern mehrerer Patienten für eine gemeinsame Analyse, indem die Unterschiede der Hirnmorphologie zwischen den Patienten reduziert werden.⁶⁴ Auf diese Weise kann eine Stelle im Gehirn einer Person direkt mit der gleichen Stelle im Gehirn einer anderen Person verglichen werden.⁶⁴ Hierfür wurden die koregistrierten Bilder der Patienten in einen sogenannten „Standardraum“ (ICBM 2009b NLINAsymmetrisch) unter Verwendung von ANTs und der Strategie "effektiv (geringe Varianz)" normalisiert.⁶⁷ Fonov et al. haben den Standardraum (ICBM 2009b NLINAsymmetrisch) durch eine Durchschnittsbildung der Gehirnvolumina von 152 gesunden Personen generiert.⁶⁸ Dieser Standardraum wird in gewisser Weise als Schablone genutzt, auf den die koregistrierten Bilder normiert werden.⁶⁴

4.3.4. Rekonstruktion der THS-Elektroden und der Stimulationskontakte

Mit Hilfe der postoperativen cCT Bilder lassen sich die THS-Elektroden zunächst lokalisieren. Um bestimmte Faserbahnen und funktionelle Netzwerke zu identifizieren, ist es allerdings notwendig, die genaue Lage der Elektroden und die Ausrichtung der Stimulationskontakte zu kennen. Auf diese Weise können Rückschlüsse auf die Lage der Elektroden, den Strom der Stimulationskontakte und die anatomisch umgebenen Strukturen gezogen werden.⁶⁹

In der Lead-DBS Toolbox lässt sich die Elektrodenrekonstruktion mit Hilfe des PaCER-Algorithmus vornehmen.⁷⁰ Vereinfacht gesagt, lässt sich durch diesen Algorithmus die Elektrodenlage als eine gerade Bahn im Raum modellieren.

Bei dieser Form der Elektrodenrekonstruktion kann es vereinzelt zu Ungenauigkeiten kommen. Einerseits kann es sein, dass mit Hilfe des Algorithmus die Elektroden nicht genau erkannt werden, andererseits kann der postoperative BrainShift Ungenauigkeiten auslösen.⁶⁹ Deswegen wurde nach der Rekonstruktion durch den PaCER-Algorithmus eine manuelle Überprüfung der Elektrodenrekonstruktion vorgenommen. Mit Hilfe der manuellen Überprüfung wurde sichergestellt, dass die Elektroden genau erfasst wurden. Wenn dies nicht der Fall war, konnte durch Kippen der Bildebenen der Elektrode genau erfasst werden.

Wie oben beschrieben (Abb. 2) sind die implantierten THS-Elektroden (Vercise Cartesia™ direktionale Elektroden, Boston Scientific) so aufgebaut, dass es einen C-geformten Marker und neben den zwei Ringkontakten auch zwei segmentale Kontakte gibt. Diese segmentalen Kontakte sind dreigeteilt und erlauben so eine Stromausbreitung in drei unterschiedliche Richtungen. Um präzise darzustellen, welche neuronalen Strukturen vom Strom beeinflusst werden, kommt der Kenntnis über die Ausrichtung der segmentierten Kontakte eine immense Bedeutung zu.⁶⁹

Die Ausrichtung der segmentierten Kontakte lässt sich mit Hilfe des DiODE-Algorithmus bestimmen.⁷¹ Der DiODE-Algorithmus analysiert die Artefakte, die im cCT durch den Marker und die Kontakte entstehen und erlaubt so präzise Rückschlüsse auf die Ausrichtung der Kontakte.⁶⁹

4.4 Volume of tissue activated und |E|-thresholding

Die vorherigen Schritte ermöglichen eine Aussage darüber, wo im Gehirn die Stimulationselektroden liegen und in welche Richtung der Strom der Kontakte abgegeben wird. Für die Darstellung neuronaler Faserverbände, die vom Strom beeinflusst werden, gibt es unterschiedliche Möglichkeiten. Die von uns genutzte Methode soll im Folgenden erläutert werden.

4.4.1. Diffusions-MRT gestützte Modellierung neuronaler Netzwerke

Neuronale Netzwerke können mit Hilfe des diffusionsgestützten MRTs (dMRT) dargestellt werden. Dies ist möglich, da durch das dMRT die Diffusionsrichtung von Wassermolekülen in den Axonen der Neurone bestimmt werden kann.⁷² Die Wassermoleküle diffundieren eher entlang des Axons als in andere Richtungen, unter anderem, weil die Myelinscheiden der Axone eine natürliche Barriere darstellen.⁷³

Die Darstellung gelingt durch die zeitversetzte Aufnahme mehrerer Bilder. Das Wassermolekül wird markiert und nach einer kurzen Wartezeit, in der das Molekül diffundieren kann, erneut

aufgenommen. Werden für unterschiedliche Gradienten diese Bilder angefertigt, können auf diese Weise die Diffusionsinformationen eines Voxels dargestellt werden.⁷³

Dies ermöglicht Rückschlüsse auf den Verlauf der Faserbahnen. Dies ergibt sich auch aus den Größenverhältnissen, denn die Größe eines Voxels liegt im Millimeter Bereich, die des axonalen Durchmessers im Mikrometer Bereich.⁷³

Das Darstellen einzelner Fasern oder funktional zusammenhängender Faserverbände in einem Voxel kann durch die sogenannte „Constrained Spherical Deconvolution“ (CSD) Methode gelingen.⁷⁴ Mit Hilfe dieser CSD-Methode erhält man sogenannte „Fiber Orientation Distributions“, also eine Verteilung unterschiedlicher Faserverläufe in einem Voxel.⁷⁵ Wendet man dieses Vorgehen auf mehrere Voxel an, so lässt sich der Verlauf der Fasern nachvollziehen.

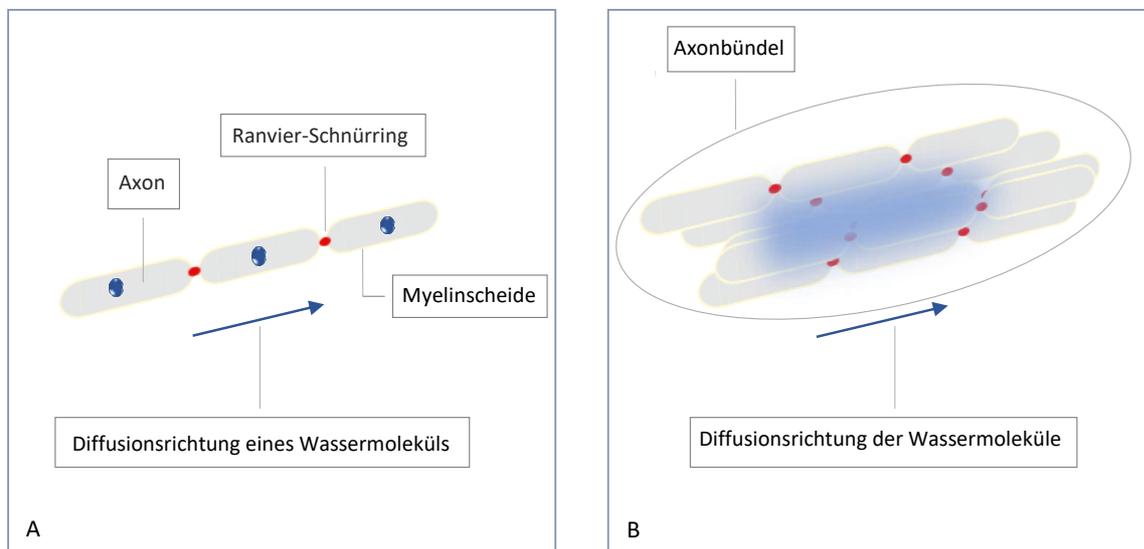


Abbildung 4: Diffusionsrichtung von Wassermolekülen und Darstellung im dMRT

A zeigt modellhaft ein Axon mit seiner Myelinscheide und zwei Ranvier-Schnürringen. Die Myelinscheide verhindert eine vermehrte Diffusion der Wassermoleküle aus dem Axon. Außerdem wird exemplarisch ein Wassermolekül in seiner Diffusionsrichtung entlang des Axons gezeigt. Bei Aufnahme eines dMRT kann die Diffusionsrichtung des Wassermoleküls abgebildet werden und von dieser auf den Verlauf des Axons geschlossen werden. B zeigt ein Axonbündel und die Diffusionsrichtung mehrerer Wassermoleküle (blau). Wird ein dMRT dieses Bündels angefertigt, kann so auf den Verlauf dieses Faserverbundes geschlossen werden.

3.4.2. Volume of tissue activated

Das Konzept des Volume of tissue activated (VTA) bildet die Grundlage, wenn man darstellen will, welche Faserverbände durch den Stimulationsstrom erfasst werden. Durch die Rekonstruktion der Elektrodenlage und die dMRT kann gezeigt werden, wo die Elektroden

anatomisch liegen, in welche Richtung der Strom der Kontakte fließt und welche Faserverbände sich in der Nähe befinden.

Ob die THS zu einer klinischen Symptomverbesserung führt oder Nebenwirkungen auslöst, ist auch davon abhängig, ob Neurone durch die THS aktiviert werden. Die Aktivierung der Neurone erfolgt durch das Auslösen eines Aktionspotenzials der Axone, da diese von der THS elektrisch stimuliert werden.³⁷

VTAs beschreiben das Gewebe, bzw. die Neurone, die durch die elektrische Stimulation der THS aktiviert wurden.

Ein einfaches Modell zu Erklärung der VTAs haben Butenko et al. beschrieben.⁷⁶ Vereinfacht kann in diesem angenommen werden, dass die Axone in mehreren Ebenen senkrecht zur Elektrode verlaufen. Die Elektrode gibt den Stimulationsstrom ab und durch die Berechnung, welche Neurone aktiviert wurden, kann das VTA näherungsweise angegeben werden. (Abb. 5)⁷⁶

Da die Neurone in komplexen anatomischen Faserverbänden verlaufen, muss davon ausgegangen werden, dass die Axone nicht nur senkrecht zur Elektrode stehen. Um eine genauere Aussage darüber zu machen, welche Axone tatsächlich stimuliert wurden, werden die VTAs daher unter Verwendung mehrerer Ebenen in unterschiedlichen Ausrichtungen zur Elektrode berechnet.⁷⁶

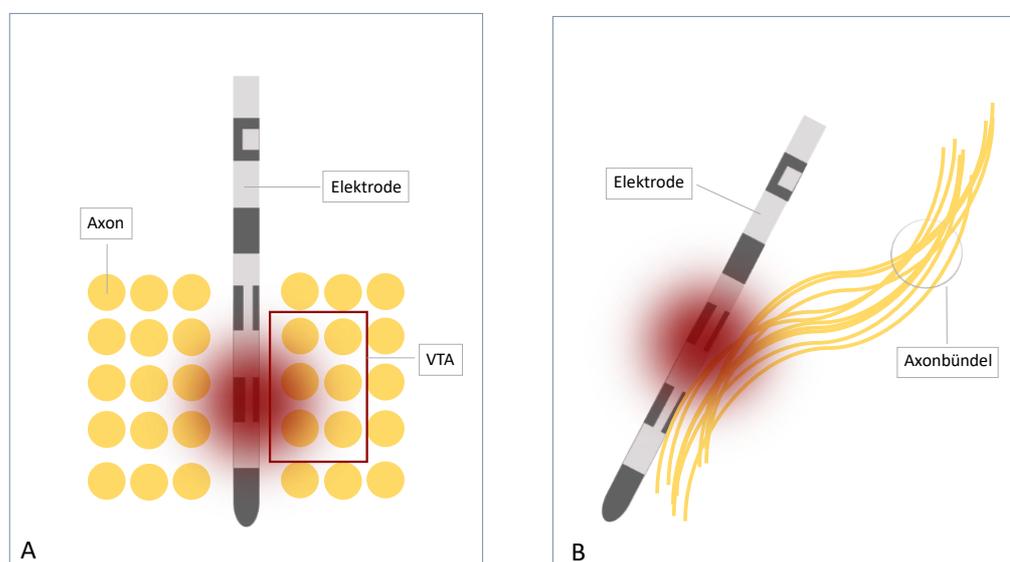


Abbildung 5: Berechnung der VTAs

A zeigt ein vereinfachtes Modell, in dem die Axone (gelb) senkrecht zur Stimulationselektrode verlaufen.⁷⁶ Der abgegebene Strom (rot) stimuliert Gewebe, welches im Sinne des VTAs errechnet werden kann.

B zeigt, dass die Fasern der Axonbündel einen anatomisch komplexen Verlauf aufweisen können. Für eine präzise Berechnung der VTAs, werden daher unter Verwendung mehrerer Ebenen in unterschiedlichen Ausrichtungen zur Elektrode, die VTAs berechnet.

4.4.2. |E|-thresholding und sigmoidale Aktivierungsfunktion

Da die Berechnung der VTAs komplex und zeitaufwendig ist, wurden verschiedene Verfahren entwickelt, die Ausdehnung der elektrischen Stimulation, bezogen auf das patientenspezifische Hirngewebe, annäherungsweise zu bestimmen.⁷⁶ Für unsere Studie haben wir die Methode des sogenannten |E|-thresholding verwendet. Åström et al. haben gezeigt, dass mit Hilfe der elektrischen Feldstärke die Aktivierung im angrenzenden axonalen Raum näherungsweise bestimmt werden kann.⁷⁶ Auf diese Weise kann das VTA geschätzt werden. Die Ausbreitung des elektrischen Feldes wurde für jedes Stimulationssetting im patienteneigenen Raum berechnet und dann auf Grundlage der individuellen nichtlinearen Transformation in den Standardraum transformiert.

Nutzt man einen festgelegten Schwellenwert für das elektrische Feld, so wird zunächst ein fester Schwellenwert (z.B. 0,2 V/mm) definiert und anschließend das elektrische Feld annäherungsweise berechnet. Daraus resultiert, dass Voxel mit elektrischen Feldwerten über diesem Grenzwert eine Aktivierungswahrscheinlichkeit von 100% aufweisen, während Voxel mit elektrischen Feldwerten unter diesem Grenzwert eine Aktivierungswahrscheinlichkeit von 0 % haben. Auf diese Weise wird ein binäres Stimulationsmodell erstellt.

Da die Schwellenwerte nicht genau definiert sind, haben wir uns entschieden, ein Modell zu verwenden, das die Wahrscheinlichkeit, mit der die einzelnen Axone aktiviert werden, genauer angibt. Hierzu haben wir ein Stimulationsmodell angewendet, das auf einer sigmoidalen Aktivierungsfunktion und veröffentlichten Aktivierungsschwellen für das elektrische Feld basiert. Die Stimulationsausbreitung wurde als sigmoidale Transformation der Verteilung des elektrischen Feldes modelliert. Auf der Grundlage der von Åström et al. veröffentlichten Schwellenwerte für elektrische Felder, wurde eine sigmoidale Aktivierungsfunktion abgeleitet, die von 0% bis 100% Aktivierungswahrscheinlichkeit reichte.¹¹ Die Funktion wurde so gebildet, dass eine 5%ige Aktivierungswahrscheinlichkeit bei einem elektrischen Feld von 0,061 V/mm erreicht wurde, während eine 95%ige Aktivierungswahrscheinlichkeit bei einem elektrischen Feld von 0,351 V/mm erreicht wurde. Daraus ergab sich eine Funktion, bei der eine 50%ige Aktivierungswahrscheinlichkeit bei einem elektrischen Feld von 0,206 V/mm erreicht wurde.

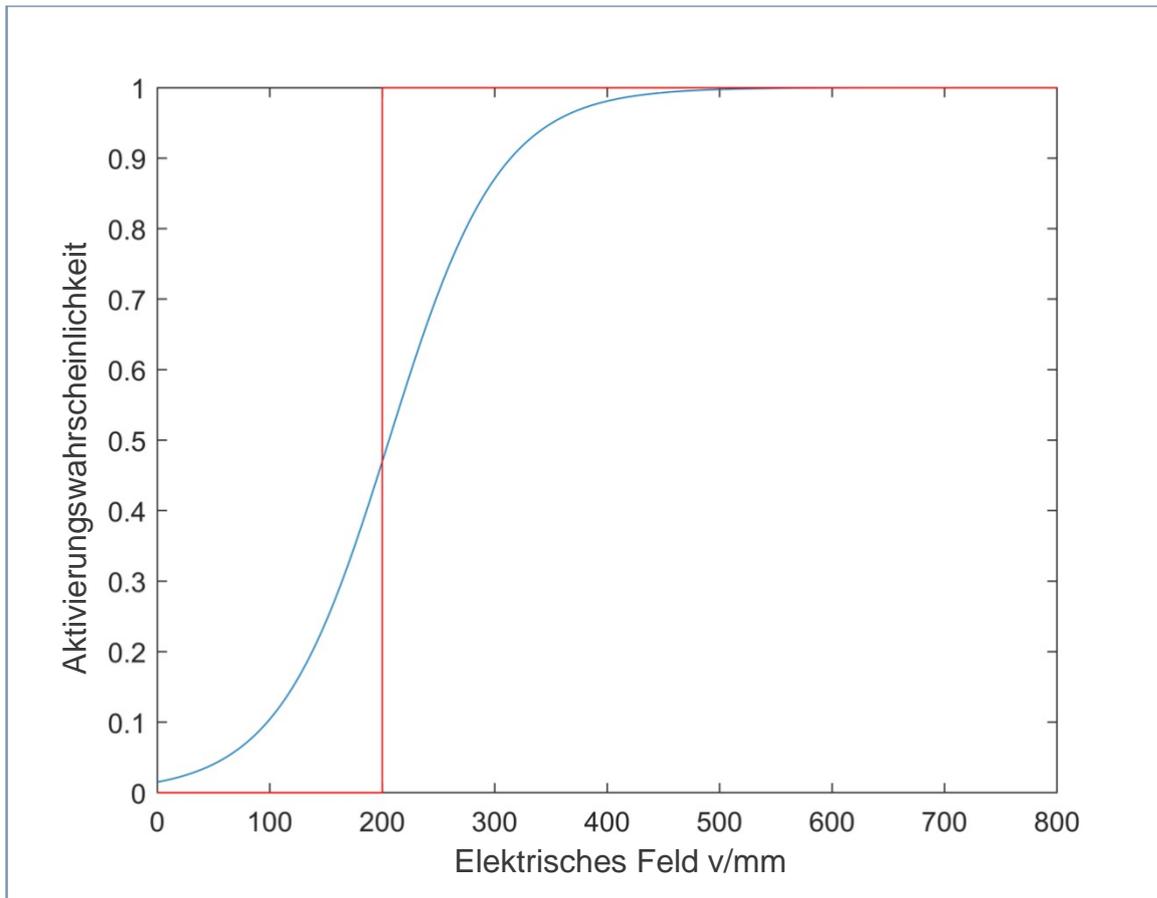


Abbildung 6: Sigmoidale Aktivierungsfunktion

Die sigmoidale Aktivierungsfunktion wurde auf Grundlage auf den von Aström et al. publizierten Schwellenwerten für die Aktivierung von Axonen gebildet.¹¹ In unserem Modell reichen die Aktivierungswahrscheinlichkeit von 0%-100% und die Werte für das elektrische Feld von 0-800 v/mm. Die Funktion wurde so gebildet, dass eine 5%ige Aktivierungswahrscheinlichkeit bei einem elektrischen Feld von 0,061 V/mm und eine 95 %ige Aktivierungswahrscheinlichkeit bei einem elektrischen Feld von 0,351 V/mm erreicht wird. Eine 50 %ige Aktivierungswahrscheinlichkeit wird bei einem elektrischen Feld 0,206 V/mm erreicht.

4.5 Berechnung, welche Faser eine SID auslöst

4.5.1. Normatives Konnektom und „Parkinson Disease Group Connectome“

Das menschliche Konnektom beschreibt die Gesamtheit der axonalen Verbindungen, die das neuronale Netzwerk des menschlichen Gehirns bilden.⁷⁷

Die axonalen Verbindungen und Beziehungen lassen sich auf unterschiedliche Weise darstellen. Die in 4.4.1. beschriebene Möglichkeit, Axone mit Hilfe der dMRI darzustellen, erlaubt das Erstellen eines sogenannten strukturellen Konnektoms. Mit Hilfe der dMRT kann die Gesamtheit der Faserbahnen der weißen Substanz dargestellt werden, die unterschiedliche Areale des Gehirns verbinden.⁷⁸

Neben den normativen Konnektomen gesunder Kohorten sind auch Konnektome von Patienten mit einer PK erstellt worden. Für unsere Studie haben wir eine Version eines öffentlich zugänglichen PS-Gruppen-Konnektoms (Parkinson's Progression Markers Initiative [PPMI]; www.ppmi-info.org) verwendet. Dieses normative PPMI-Konnektom von PS-Patienten (N = 90, Alter $61,4 \pm 10,42$; 28 Frauen) ist für die Analyse der strukturellen Netzwerkeffekte von DBS etabliert.^{79,80} Im weiteren Verlauf haben wir das PPMI-Konnektom genutzt, um die Fasern zu identifizieren, die eine SID ausgelöst haben.

4.5.2. Odds-Ratio-Berechnung einzelner Fasern

Für jede Faser wurde die maximale Aktivierungswahrscheinlichkeit des sigmoidalen E-Feldes jeder Stimulationseinstellung bestimmt. Nur Fasern mit einer summierten Aktivierungswahrscheinlichkeit ≥ 10 wurden für die weitere Analyse berücksichtigt. Für jede einbezogene Faser wurde eine Odds Ratio (OR) ermittelt. Einerseits ergab sich die OR aus den Bewertungen der Rater, die beurteilten, ob sich in dem entsprechenden Stimulationssetting eine SID eingestellt hat oder nicht. Andererseits wurde die OR damit berechnet, ob eine Faser stimuliert wurde oder nicht. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Faser stimuliert wurde, ergab sich aus der Summe der Aktivierungswahrscheinlichkeiten jedes elektrischen Feldes, das der stimulierten Faser zugeordnet werden konnte. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Faser nicht stimuliert wurde, ergab sich somit aus der Summe von 1 minus der für die Faser errechneten maximalen Aktivierungswahrscheinlichkeit jedes E-Feldes.

Auf der Basis der faserweisen maximalen Aktivierungswahrscheinlichkeit jeder Stimulationsbedingung wurde dann die OR für das Auftreten einer SID für jede Faser des verwendeten PPMI-Konnektom berechnet. Dadurch gelingt es, alle Fasern eines Voxel, die mit einer SID assoziiert sind, darzustellen.⁸⁰

Vierfeldertafel zur Berechnung der Odds Ratio

	Stimulierte Faser	Nicht stimulierte Faser
SID	Summe max. SID	Summe 1 – max. SID
Keine SID	Summe max. keine SID	Summe 1 – max. keine SID

Abbildung 7: Vierfeldertafel, mit der die OR einer Faser berechnet werden kann.

4.5.3. Überprüfung durch Kreuzvalidierung und Out-of-Sample Überprüfung

Wird im Folgenden von „Modell“ gesprochen ist damit gemeint, dass sich für die Faserbahnen der Teilnehmer der Studienkohorte berechnen lässt, bei welchem Stimulationssetting, welche Fasern aktiviert werden und mit einer SID assoziiert sind.

Um die Ergebnisse unseres Modells zu überprüfen, die die Berechnung der OR für die Faserbahnen erbracht hat, wurde mit den Daten eine Kreuzvalidierung und eine Out-of-Sample Überprüfung durchgeführt.

Eine Kreuzvalidierung ist ein Verfahren, in dem eine Datenmenge in zwei Gruppen eingeteilt wird. Die eine Gruppe dient dabei als Trainingssatz (häufig die größere Gruppe), während die andere Gruppe als Testsatz dient. Der Trainingssatz wird verwendet, um ein Modell aufzustellen. Der Testsatz wird verwendet, um das Modell zu überprüfen und zu bestätigen. Hierfür wird das Modell auf den Trainingssatz angewendet und die Ergebnisse mit den schon bekannten Daten des Trainingssatzes verglichen. Auf diese Weise können dann die Vorhersagen des Modells mit den tatsächlichen Ergebnissen verglichen werden.⁸¹

In unserem Fall haben wir eine sogenannte „Leave-one-out-Kreuzvalidierung“ (LOOCV) berechnet. Bei einer LOOCV wird der Testsatz auf die Weise gebildet, dass dieser nur ein Datenelement dieses Testsatzes ausmacht. Der Trainingssatz wird aus den restlichen Daten gebildet.⁸² Für unsere Daten bedeutet das, dass das Modell 25-mal ohne die Daten eines jeweils ausgelassenen Patienten neu berechnet wurde. Somit diente das neu berechnete Modell als Trainingsdatensatz und die ausgelassenen Patientendaten als Testdatensatz.⁸⁰

Neben der Kreuzvalidierung wurde von uns eine Out-of-Sample Validierung durchgeführt. Auch bei der Out-of-Sample-Validierung werden Daten in zwei Gruppen eingeteilt. Bei dieser Art der Überprüfung besteht der Testsatz allerdings aus einer Datenmenge, die unabhängig ist.⁸³

Im Fall unserer Studie wurde der Trainingssatz aus den Daten der gesamten Studienkohorte (n=25) gebildet. Der Testsatz ergab sich aus Daten von 14 PK-Patienten, die nicht an der Studie teilgenommen haben. Die Patienten dieser Out-of-Sample Kohorte haben ebenfalls eine bilaterale THS im STN erhalten. Drei Monate nach der chirurgischen Implantation wurde ein sogenanntes direktionales Monopolar Review (MR) durchgeführt. Das MR erfolgt gemäß der klinischen Routine nach der Implantation, um die THS auf die klinische Wirkung und mögliche Nebenwirkungen zu testen.⁸⁰ Im Rahmen des MRs werden die Kontakte einzeln getestet. Auch die Kontakte des segmentierten Kontaktes werden getrennt und im omnidirektionalen Stimulationsmodus ausgetestet. Die Reihenfolge wird randomisiert und die kontralaterale Stimulation wird ausgeschaltet.

Die Wirkung der THS wird überprüft, indem die Patienten motorische Aufgaben ausführen. Die Patienten wurden auf Rigor, Diadochokinese und einen Ruhe- bzw. Haltetremor untersucht.

Die Nebenwirkungsschwelle wird ermittelt, indem die Stimulation in 0,5 mA Schritten erhöht wurde und bei Auftreten der Nebenwirkungen (z.B. SID) diese notiert wurden. Im Anschluss wurde das MR von einem erfahrenen Rater bewertet. Die Darstellung der THS-Elektroden der Out-of-Sample Patienten erfolgte gleichermaßen wie die der Studienteilnehmer.

4.5.4. Receiver-Operating-Characatristic Analyse

Mit Hilfe unseres Modells soll es gelingen, vorherzusagen, ob eine Stimulation bestimmter Voxel bzw. Faserbahnen mit einer SID assoziiert sind. Um die Vorhersagegenauigkeit unseres Modells zu überprüfen, wurde eine Receiver-Operating-Characatristic (ROC) Analyse durchgeführt. Bei dieser wird die Sensitivität (bzw. die True-Positive-Rate (TPR)) der Spezifität (bzw. die True-Negative-Rate (TRN)) gegenübergestellt und die Area under the curve (AUC) berechnet. Eine AUC kann einen Wert im Bereich von 0 bis 1 aufweisen, wobei ein größerer AUC-Wert aussagt, dass die Vorhersagen eines Modells besser zutreffen. Um zwischen dem binären Ausgang des Modells ("SID" oder "keine SID") zu unterscheiden und den besten Schwellenwert zu definieren, wurde der Youden-Index (Y) berechnet.

Der Schwellenwert, ob eine Stimulation eine "SID" oder "keine SID" ausgelöst hat, wurde auf der Grundlage des höchsten Y gewählt. Die TPR und die TNR ergeben sich aus der Vierfeldertafel. Auf diese Weise kann eine ROC-Analyse im Sinne der LOOCV und der Out-of-Sample-Kohorte durchgeführt und eine AUC berechnet werden.

4.5.5. Post-hoc-Test

Post-hoc-Tests können durchgeführt werden, wenn die Datenerhebung der Studie abgeschlossen ist und die ursprünglich geplanten Rechnungen abgeschlossen sind. Auch im Falle unserer Studie haben wir eine Post-hoc-Analyse durchgeführt. Im Gegensatz zu unserem Modell, bei der das binäre Ergebnis SID oder „keine SID“ als Prädiktor genutzt wurde, wurde in der Post-hoc-Analyse die Stimulationsamplitude allein als Prädiktor genutzt. Eine ROC-Analyse soll einen Schwellenwert für die Stimulationsamplitude ergeben und ermitteln, ob die Höhe der Stimulationsamplitude als alleiniger Prädiktor für ein Modell ausreicht, das angewendet werden soll, um Stimulationssettings zu identifizieren, die eine SID auslösen.

4.5.6. Odds-Ratio-Berechnung einzelner Voxel

Wie beschrieben, ist der Ansatz unserer Studie, für jede einzelne stimulierte Faser, die OR für das Auftreten einer SID zu berechnen. Eine andere Möglichkeit, anatomische Bereiche, die

bei Stimulation mit dem Auftreten einer SID assoziiert sind, darzustellen, ist die Darstellung der entsprechenden Voxel.⁸⁴ Auch im Falle unserer Studie, wurde nicht nur die OR für jede stimulierte Faser, sondern auch die OR für jedes Voxel für das Auftreten einer SID berechnet. Die ORs wurden auf dieselbe Art und Weise wie die der einzelnen Fasern berechnet, mit dem Unterschied, dass die OR pro Voxel und nicht pro Faser berechnet wurden.

4.5.7. Berechnung mit der Software MATLAB 2022a

Die Berechnungen und Analysen wurden mit Software MATLAB 2022a (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) durchgeführt. Das errechnete Modell, das die OR für jede Faser angibt und auch das Skript für die verwendete Sigmoid-Transformation des elektrischen Feldes sind über das Open-Science-Framework verfügbar. Alle anderen Skripte sind in LEAD-DBS implementiert und wurden von den Autoren für die Studie angepasst.

5. Ergebnisse

5.1 Studienkohorte und Out-of-Sample Kohorte

Für unsere Studie konnten 25 Patientinnen und Patienten mit einer PK und bilateraler THS des STN prospektiv rekrutiert werden. Der Tabelle 1 kann die demographische Zusammensetzung der Studienkohorte entnommen werden.

Teilnehmerinnen und Teilnehmer	Alter in Jahren	Geschlecht	Erkrankungsdauer in Jahren	UPDRS III-Ergebnisse im: MedOFF/StimOFF und MedOFF/StimON
1	63	m	8	28/19
2	43	m	8	39/18
3	60	m	20	53/29
4	57	m	19	33/19
5	26	w	21	23/15
6	47	m	5	27/20
7	57	w	10	22/15
8	66	m	9	15/10
9	61	m	9	36/15
10	58	m	9	32/11
11	59	m	8	28/10
12	64	m	9	32/9
13	56	m	8	24/19
14	53	w	7	28/7
15	56	m	5	35/16
16	54	m	5	25/13
17	58	m	7	34/14
18	56	m	8	12/9
19	57	m	12	12/10
20	63	m	11	27/15
21	57	m	19	26/19
22	54	m	5	20/13
23	49	m	9	38/16
24	66	m	6	55/36
25	62	m	8	24/17

Tabelle 1: Demographische Daten der Studienteilnehmer

Für die Studie konnten 22 Männer und 3 Frauen rekrutiert werden. Das mittlere Alter lag bei 65.07 ± 8.36 Jahren, alle waren Rechtshänder und wurden 18 ± 12 Monate nach der chirurgischen THS-Implantation in die Studie aufgenommen. Die mittlere Erkrankungsdauer der Studienteilnehmer lag bei Studienteilnahme bei 9,8 Jahren. Der rechten Spalte können die UPDRS Ergebnisse im MedOFF/StimOFF und MedOFF/stimON entnommen werden.

Insgesamt konnten so die Auswirkungen von 50 (25 Patienten mit jeweils 2 Elektroden) THS-Elektroden und 200 einzelnen Stimulationsebenen untersucht werden. Vier Kontakte wurden aufgrund von fehlerhaften Impedanzwerten ausgeschlossen. Die Position der Elektrodenspitzen unterschied sich nicht zwischen den Hemisphären.

Wie in 4.5.3 beschrieben, wurde im weiteren Verlauf der Datenanalyse die ursprüngliche Studienkohorte mit der Out-of-Sample Kohorte verglichen. Der Tabelle 2 kann die demographische Zusammensetzung der Out-of-Sample Kohorte entnommen werden.

Teilnehmerinnen und Teilnehmer	Alter in Jahren	Geschlecht	Erkrankungsdauer in Jahren	UPDRS III Ergebnisse im: MedOFF/StimOFF und MedOFF/StimON
1	81	m	22	41/23
2	63	w	16	17/19
3	53	m	11	30/12
4	79	w	25	-/14
5	56	m	16	11/-
6	67	m	10	22/14
7	76	w	12	25/09
8	62	m	9	30/20
9	76	m	18	39/37
10	73	w	24	27/22
11	71	m	11	19/8
12	74	w	10	25/18
13	69	m	11	27/20
14	54	m	7	27/11
15	64	m	11	31/11

Tabelle 2: Demographische Daten der Out-of-Sample Teilnehmer

Die Out-of-Sample Kohorte wurde aus insgesamt 15 Patienten gebildet, wobei diese sich aus zehn männlichen und fünf weiblichen Teilnehmern ergab. Der rechten Spalte können die UPDRS III Ergebnisse im MedOFF/StimOFF und MedOFF/StimON entnommen werden. Bei den Patienten 4 und 5 sind die UPDRS III Ergebnisse, die im Rahmen der postoperativen klinischen Routine erhoben werden, nicht vollständig dokumentiert worden und können hier nur unvollständig angegeben werden.

5.2 Klinische Ergebnisse der Austestungen

Der Abb. 8 sind die von uns ausgewerteten klinischen Daten, die im Rahmen der Austestungen gewonnen wurden, zu entnehmen. Zunächst wurde die Sprachverständlichkeit der Teilnehmer im StimOFF mit der im regulären StimON verglichen. Die Verständlichkeit wurde einerseits von den geschulten Bewerterinnen und andererseits von den Teilnehmern selbst mit Hilfe der VAS subjektiv bewertet. Sowohl die Bewerterinnen als auch die Teilnehmer haben keinen

Unterschied in der Verständlichkeit feststellen können. (Abb. 8A) Die im Rahmen der Sprachtests aufgenommenen Sätze mit der höchsten Fehlerfreiheit wurden naiven Hörern zur Bewertung vorgespielt. Die Hörer bewerteten jeweils einen Satz im Setting StimOFF, „keine SID“ und SID. In dem Setting, in dem von den Bewerterinnen eine SID festgestellt wurde, nahmen auch die naiven Hörer eine Abnahme der Sprachverständlichkeit wahr. Änderungen der Verständlichkeit in den Settings StimOFF und „keine SID“ wurden von den Hörern nicht festgestellt. Zur gleichen Bewertung kamen auch die Patienten selbst, die mit Hilfe der VAS in dem Setting StimOFF, verglichen mit dem Setting „keine SID“, keine Veränderung der Sprachverständlichkeit wahrnahmen. (Abb. 8B)

Neben der Sprache wurden auch motorische Symptome untersucht und bewertet. Wie in 4.2 beschrieben, wurden die Punkte 22 und 25 des UPDRS III und der von uns modifizierte Punkt 12 des ICARS durchgeführt. Wie zu erwarten, konnte im Setting StimON im Vergleich mit dem Setting StimOFF eine Verbesserung der UPDRS III festgestellt werden. (Abb. 8C) Außerdem wurde analysiert, ob bei einer Stimulationsamplitude von 2 mA Kontakte, die mit einer SID assoziiert sind bzw. Kontakte, die nicht mit einer SID assoziiert sind, eine Änderung der motorischen Symptome verursachen können. Abb. 8D zeigt, dass Kontakte, die keine SID verursachen, verglichen mit Kontakten, die eine SID auslösen, keine Änderung der motorischen Symptomkontrolle bedingen.

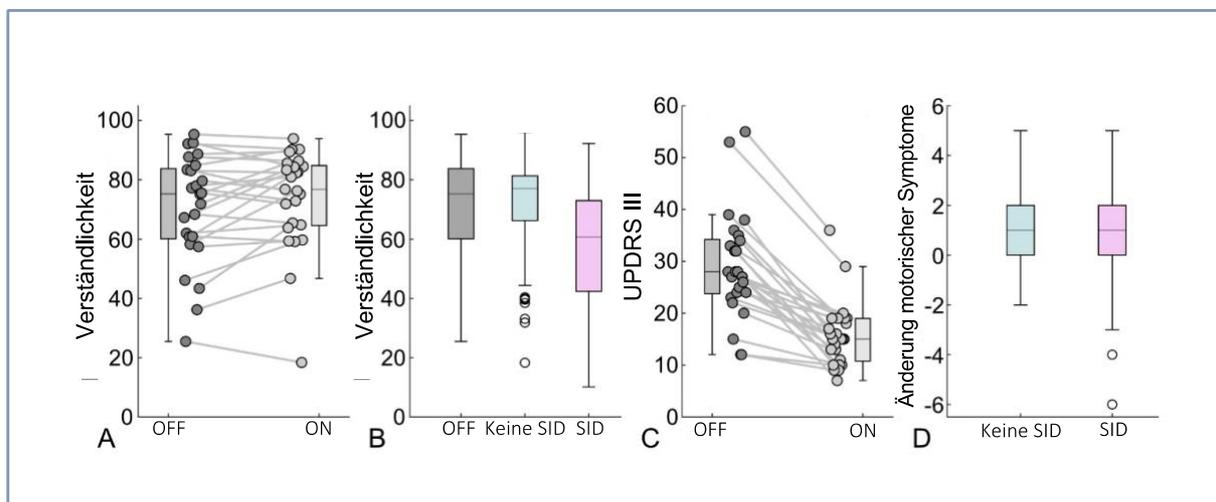


Abbildung 8: Klinische Untersuchungsergebnisse

A: Die Sprachverständlichkeit der Patienten unterscheidet sich nicht im Vergleich der Settings im StimOFF und im StimON. B: Die Sprachverständlichkeit wurde von naiven Hörern im Setting SID als reduziert wahrgenommen. Zwischen den Settings StimOFF und „keine SID“ wurde keine Änderung der Verständlichkeit registriert. C: Die UPDRS III Ergebnisse waren im StimON verglichen mit denen im StimOFF reduziert. D: Die motorischen Symptome bei einer Stimulationsamplitude von 2 mA unterschieden sich nicht zwischen Kontakten, die mit einer SID assoziiert waren und Kontakten, die nicht mit einer SID assoziiert waren.

Der Abb. 9 kann entnommen werden, dass in der Studienkohorte insgesamt 196 Kontakte untersucht wurden und sich bei der Stimulation von 132 Kontakten eine SID, bei 64 Kontakten keine SID eingestellt hat. Die Stimulationsamplitude, bei der sich eine SID eingestellt, unterschied sich nicht zwischen der linken oder rechten Hemisphäre. Die Schwelle lag für die rechte Hemisphäre bei 4.5 ± 1.3 mA und für die linke Hemisphäre bei 4.3 ± 1.6 mA. Die Position der Kontakte, die eine SID auslösten unterschied sich ebenfalls nicht zwischen der rechten und der linken Hemisphäre und betrug $x_{\text{links}} = -12.4 \pm 1.3$ mm, $x_{\text{rechts}} = 12.7 \pm 1.2$ mm; $y_{\text{links}} = -13.2 \pm 1.6$ mm, $y_{\text{rechts}} = -12.8 \pm 1.8$ mm; $z_{\text{links}} = -6.4 \pm 2.3$ mm, $z_{\text{rechts}} = -6.4 \pm 1.9$ mm. Bei der Stimulation von 66 Kontakten stellte sich ausschließlich eine SID ein, wobei hier 42 Kontakte linkshemisphärisch und 24 Kontakte rechtshemisphärisch lagen. Außer der Nebenwirkung SID, wurde von uns das Auftreten von Muskelkrämpfen und einer Ataxie festgestellt. Bei der Stimulation von 41 Kontakten kam es zu einer SID und zusätzlich zu Muskelkrämpfen, wobei hier 15 Kontakte linkshemisphärisch und 26 Kontakte rechtshemisphärisch lagen. Zum Auftreten einer SID und einer Ataxie kam es bei einer Stimulation von 14 Kontakten, die sich gleichmäßig mit jeweils 7 Kontakten auf die linke und auf die rechte Hemisphäre aufteilten. Zu den von uns drei erfassten Nebenwirkungen kam es bei der Stimulation von 10 Kontakten. Hierbei verteilten sich die Kontakte mit 6 Kontakten auf die linke Hemisphäre und mit 4 Kontakten auf die rechte Hemisphäre.

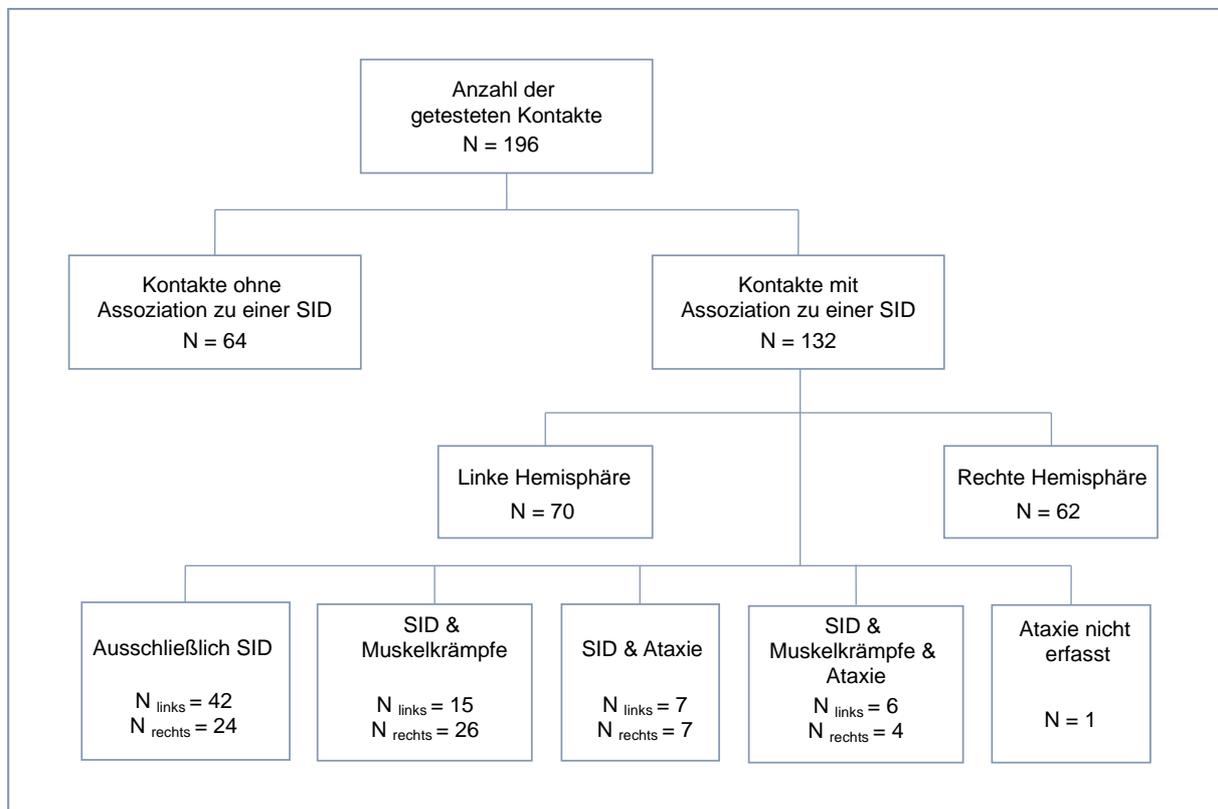


Abbildung 9: SID-assoziierte Stimulationskontakte und Nebenwirkungen

196 Stimulationskontakte (N) wurden untersucht; bei 132 N kam es zu einer SID, bei 64 N kam es nicht zu einer SID. SID-assoziierte Kontakte befanden sich in 70 Fällen linkshemisphärisch, in 62 Fällen rechtshemisphärisch. Eine SID trat entweder als einzige stimulationsinduzierte Nebenwirkung auf oder in Kombination mit Muskelkrämpfen oder einer Ataxie. Bei einer Studienaustestung wurde ein Patient nicht auf das Auftreten einer Ataxie untersucht.

In der Out-of-Sample Kohorte wurden insgesamt 280 Kontakte getestet. Bei der Stimulation von 140 Kontakten wurde eine SID ausgelöst, wobei im Falle einer SID 71 Kontakte rechtshemisphärisch und 73 Kontakte linkshemisphärisch lagen. Rechtshemisphärisch lag die Stimulationsschwelle für eine SID bei 2.1 ± 1.2 mA, linkshemisphärisch lag die Stimulationsschwelle für eine SID bei 2.2 ± 1.3 mA.

5.3 Darstellung der Stimulationselektroden und Stimulationskontakte

Wie in 4.3 beschrieben, wurden die Stimulationselektroden mit den Stimulationskontakten für die Studienkohorte und die Out-of-Sample Kohorte dargestellt. In der Abb. 10 sind die Stimulationselektroden und die einzelnen Stimulationskontakte der Teilnehmer der Studienkohorte (Abb. 10, A und B) und die der Out-of-Sample Kohorte (Abb. 10, C und D) im STN dargestellt. Die einzelnen Stimulationskontakte wurden farblich markiert. Der Farbe kann entnommen werden, ob der Kontakt bei einer Stimulation eine SID auslöste. Ist der Stimulationskontakt farblich grau eingezeichnet, löste er keine SID aus. Kontakte, die gelb markiert sind, lösten schon bei einer geringeren Stimulationsamplitude eine SID aus. Kontakte, die orange oder rot eingezeichnet sind, lösten erst bei einer höheren Amplitude eine SID aus. Ob ein Kontakt eine SID auslöste, scheint nicht direkt der anatomischen Lage zuzuordnen zu sein, da die Anordnung der SID-assoziierten Kontakte keiner systematischen Verteilung folgt.

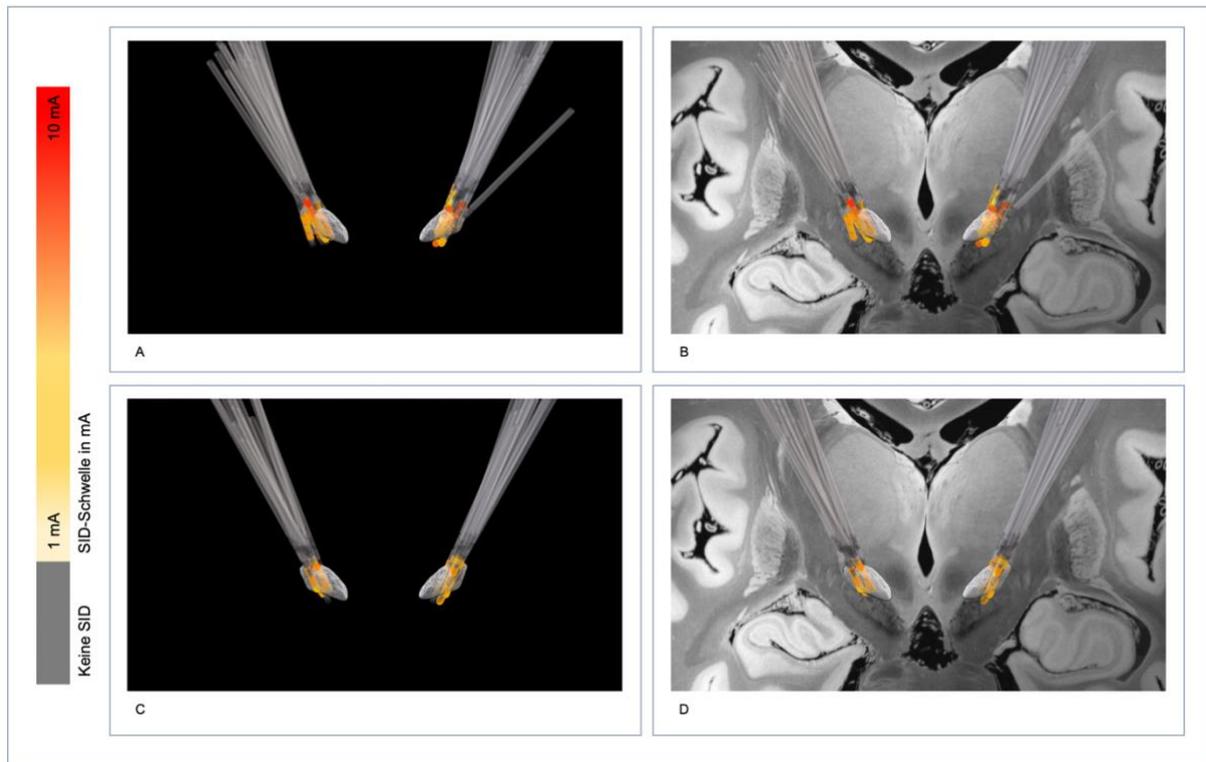


Abbildung 10: Darstellung der Stimulationselektroden im STN

In A und B sind die Stimulationselektroden der Teilnehmer der Studienkohorte, in C und D, die der Out-of-Sample Kohorte zu sehen. Die Elektroden liegen im STN, der als Kern in der Fischnetzstruktur dargestellt ist. Neben der Lage der Elektroden im STN sind auch die einzelnen Kontakte farblich sichtbar dargestellt. Jeder Farbe kann eine Amplitudenhöhe zugeordnet werden. Sind Kontakte grau dargestellt, löst eine entsprechende Amplitude in dieser Lage keine SID aus. Ein gelber Kontakt zeigt an, dass bereits bei einer niedrigen Amplitude, ein roter Kontakt, dass bei einer höheren Amplitude in dieser Position eine SID ausgelöst wird.

5.4 Darstellung der SID-assoziierten Faserbahnen

In der Studienkohorte wurden insgesamt 1614 Stimulationssettings getestet, wobei davon 798 auf die linkshemiphrische Seite und 816 auf die rechtshemiphrische Seite entfielen. In der Out-of-Sample Kohorte wurden 1960 Stimulationssettings getestet, davon 985 linkshemiphrisch und 975 rechtshemiphrisch. In der Abb. 11 sind die Faserverbände der Studienkohorte und der Out-of-Sample Kohorte dargestellt, die eine SID auslösen. Dabei sind für die der Out-of-Sample Kohorte nur die Fasern mit den 5% höchsten OR dargestellt.

Um die genaue Lage der Faserbahnen zum STN zu identifizieren, die mit einer SID assoziiert sind, wurden die Voxel in der Nähe des STN dargestellt. Da in jedem Voxel unterschiedliche Faserbahnen verlaufen, können die Voxel farbkodiert dargestellt werden. Voxel, in denen Fasern verlaufen, die eine geringere OR für das Auftreten einer SID haben, sind blau

dargestellt. Voxel, in denen Fasern verlaufen, die eine erhöhte OR für das Auftreten einer SID aufweisen, sind rot dargestellt. Aus dieser Darstellung ergibt sich, dass Voxel, bzw. Faserbahnen, die eine höhere OR für eine SID aufweisen, eher lateral und postero-medial des STN liegen.

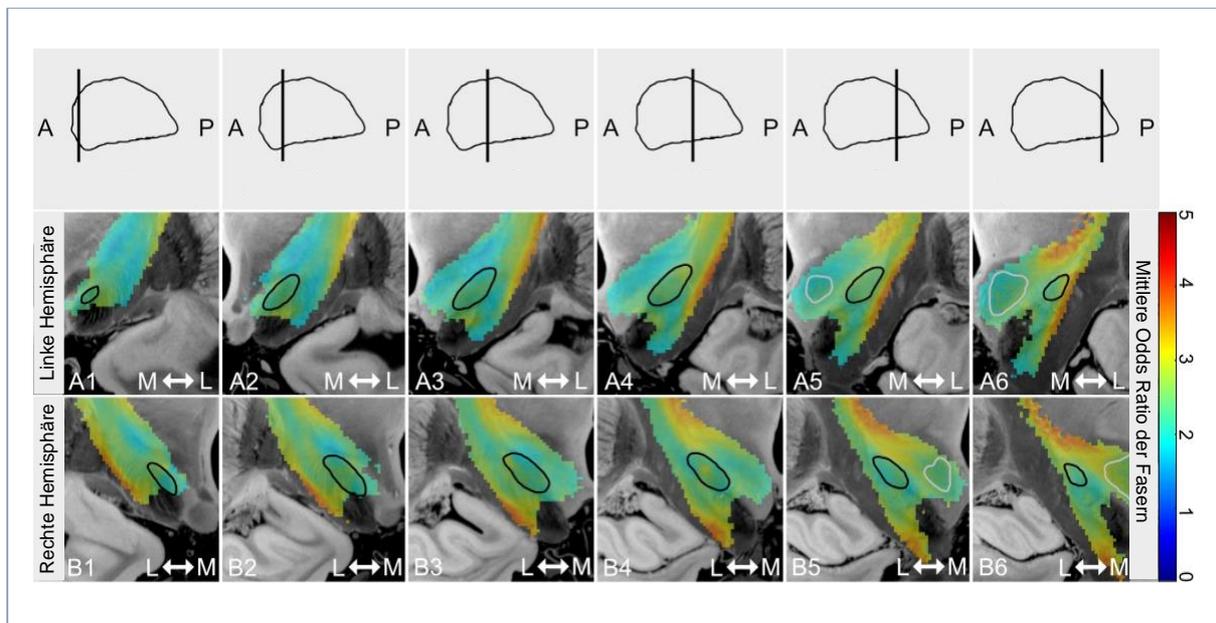


Abbildung 11: Darstellung der mittleren OR der aktivierten Fasern

In dieser Abbildung ist der Bereich um den STN und den Nucleus Ruber (NR) in der Saggitalebene gezeigt. Der STN ist schwarz, der NR weiß umkreist. Die Bilder A der zweiten Zeile zeigen die linke Hemisphäre, die Bilder B der dritten Zeile, die der rechten Hemisphäre. Die Bilder beider Zeilen sind in der Abfolge von anterior (A) nach posterior (P) abgebildet (siehe erste Zeile). In dem Bereich um den STN und den NR sind die Voxel farblich verschieden dargestellt. Durch jedes Voxel verlaufen Fasern, denen eine jeweils unterschiedliche OR für das Auftreten einer SID zugeordnet werden kann. Zur übersichtlicheren Darstellung wurde die mittlere OR aller Fasern in einem Voxel berechnet und farblich dargestellt. Blau eingezeichnete Voxel besitzen eine geringere OR für eine Assoziation zu einer SID, gelb und rot dargestellte Voxel eine höhere Assoziation zu einer SID (siehe Legende rechts). Hieraus ergibt sich, dass Faserbahnen, die mit einer SID assoziiert sind, lateral und postero-medial zum STN liegen (L=Lateral, M=Medial).

5.5 Darstellung der SID-assoziierten Voxel

Wie oben beschrieben, wurde nicht nur die OR einzelner Fasern, sondern auch die OR einzelner Voxel berechnet. In Abb. 12 ist gezeigt, wie hoch die ORs der Voxel, die mit einer SID assoziiert sind, in anatomischer Nähe zum STN und NR sind. Es zeigt sich, dass die räumliche Verteilung der Voxel vergleichbar ist, mit der der Fasern. Bereiche lateral und postero-medial weisen höhere ORs für das Auftreten einer SID auf.

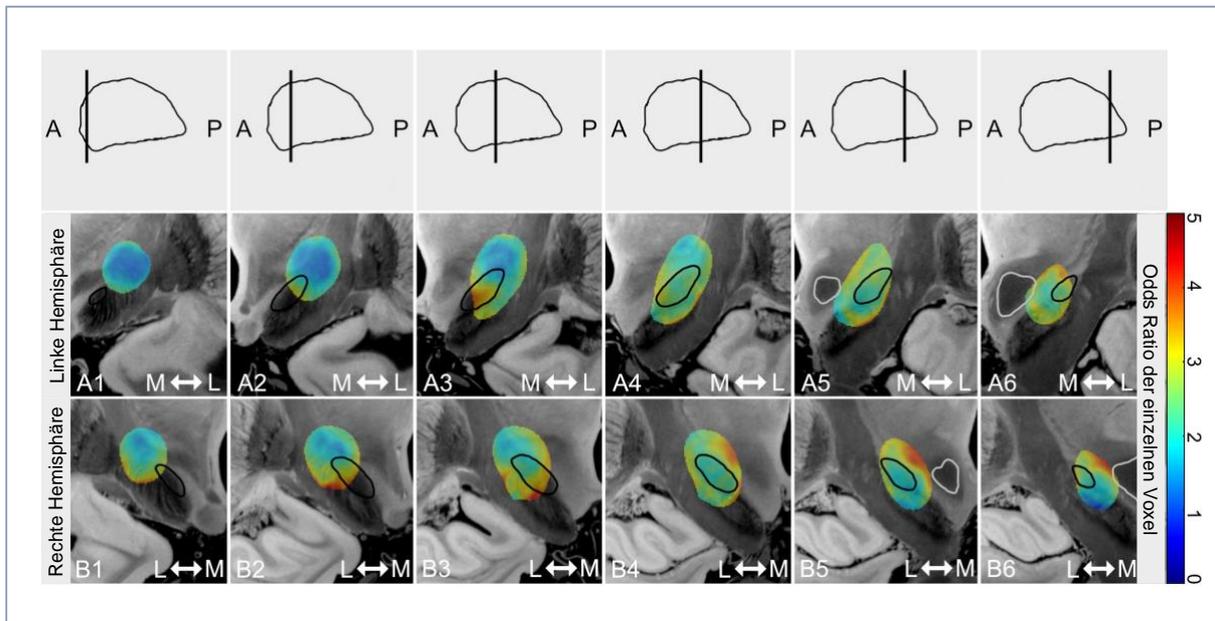


Abbildung 12: Darstellung der mittleren OR der Voxel

Auch in dieser Abbildung ist der Bereich um den STN (schwarz umkreist) und den NR (weiß umkreist) in der Frontalebene gezeigt. Die Bilder A der zweiten Zeile zeigen die linke Hemisphäre, die dritte Zeile mit den Bildern B die der rechten Hemisphäre. Die Bilder beider Zeilen sind in der Abfolge von anterior (A) nach posterior (P) abgebildet (siehe erste Zeile). In dem Bereich um den STN und den NR sind die Voxel farblich verschieden dargestellt. In Abbildung 11, wurden die Voxel entsprechend der Faser-ORs farblich verschieden dargestellt. Im Unterschied dazu, wurden für das Erstellen dieser Abbildung ausschließlich die ORs der einzelnen Voxel berechnet. Blau eingezeichnete Voxel besitzen eine geringere OR für eine Assoziation zu einer SID, gelb und rot dargestellte Voxel eine höhere Assoziation zu einer SID (siehe Legende rechts). Hieraus ergibt sich, dass Faserbahnen, die mit einer SID assoziiert sind, durch Voxel verlaufen, die lateral und postero-medial zum STN liegen (L=Lateral, M=Medial).

5.6 Validierung des Modells

Die SID-assoziierten Faserbahnen der Studienkohorte sind auf die in 4.2 und 4.3 beschriebene Art und Weise berechnet worden. Mit Hilfe der berechneten elektrischen Felder und der sigmoidalen Aktivierungsfunktion wurde für die Studienkohorte ermittelt, welche Fasern bei elektrischer Stimulation eine SID auslösen können. Ein Ziel der Studie war es, ein Modell zu entwickeln, mit dem bei Patienten mit einer THS im STN eine Vorhersage getroffen werden kann, ob eine Stimulation eine SID auslöst. Das primäre und binäre Ergebnis der Austestung war, ob sich eine SID (SID = 1) oder „keine SID“ (SID = 0) eingestellt hat. Das Modell wurde daher so aufgestellt, dass für jede Faser eine faserbezogenes OR für das Auftreten einer SID oder „keine SID“ berechnet wurde. Die mit Hilfe des aufgestellten Modells errechneten SID-assoziierten Fasern der Out-of-Sample Kohorte sind in 5.4 erwähnt.

Um die Genauigkeit unseres Modelles zu überprüfen, haben wir dieses in einer LOOCV und einer Out-of-Sample Kohorte getestet.

Die ROC-Analyse der LOOCV ergab eine AUC von 0,75 für die linke Hemisphäre und eine AUC von 0,77 für die rechte Hemisphäre. Da die LOOCV im aktuellen Studiendesign einem künstlichen Setting ähnelt und es aufgrund des sich ständig wechselnden („Leave-One-Patient-Out“) Trainingsdatensatzes nicht möglich ist, einen Schwellenwert zu bilden, wurde eine zusätzliche Out-of-Sample-Validierung durchgeführt.

Die ROC-Analyse mit der Studienkohorte als Trainingsdatensatz und der Out-of-Sample Kohorte als Testdatensatz ergab eine AUC von 0,88 für die linke Hemisphäre und eine AUC von 0,88 für die rechte Hemisphäre. Mit Hilfe des Y wurde hier der Schwellenwert bestimmt, ab dem einer Faser das binäre Ergebnis SID oder „keine SID“ zugeordnet wurde. Für jede untersuchte Faser wurde die Summe aller errechneten OR gebildet. Für die linke Hemisphäre ergab der Y der faserweisen OR zur Unterscheidung SID bzw. „keine SID“ den Schwellenwert von 23550 ($Y = 0,64$) mit einer TPR von 83,6%, einer TNR von 80,4% und einer Präzision von 80,9%. Für die rechte Hemisphäre lag der Schwellenwert bei 26277 ($Y = 0,64$), mit einer TPR von 81,7%, einer TNR von 82,4% und einer Präzision von 82,3%. Werte, die unter den errechneten Schwellenwerten liegen sind nicht mit einer SID assoziiert. Werte, die oberhalb der Schwellenwerte liegen sind mit einer SID assoziiert. Der Abb. 13 kann die Verteilung der summierten, faserbezogenen ORs beider Hemisphären und die ROC-Analyse beider Hemisphären entnommen werden.

In einer Post-hoc-Analyse wurde dieses Modell mit der Stimulationsamplitude als alleiniger Prädiktor verglichen. Die ROC-Analyse ergab eine ähnliche AUC (AUC der linken Hemisphäre = 0,88, AUC der rechten Hemisphäre = 0,86) und eine etwas höhere TPR bei einem Schwellenwert von 2,5 mA (Y der linken Hemisphäre = 0,64, Y der rechten Hemisphäre = 0,60), während die TNR niedriger war (linke Hemisphäre: TPR = 89,0%, TNR = 74,9%, rechte Hemisphäre: TPR = 87,3%, TNR = 73,1%).

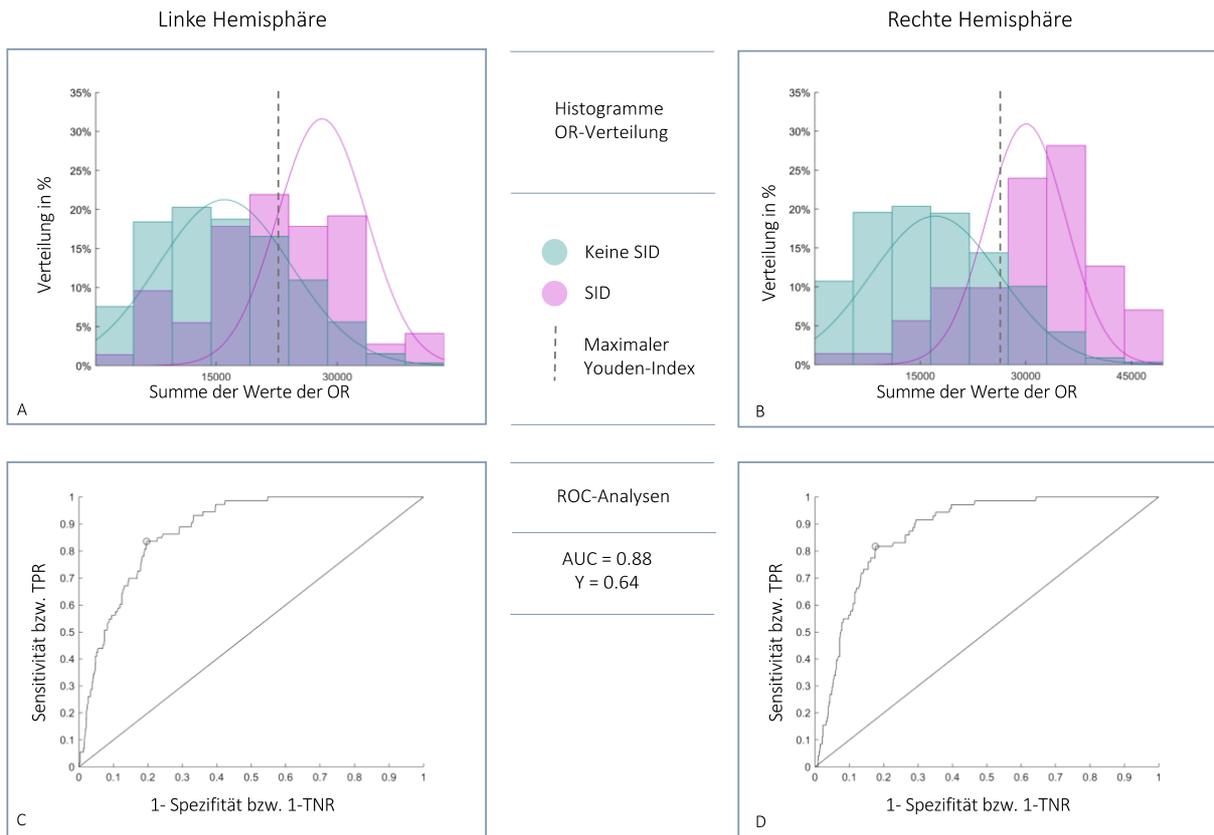


Abbildung 13: Verteilung der summierten OR der Fasern einer Hemisphäre

Die Histogramme (Abb. A und B) zeigen die Verteilung der summierten OR der Fasern einer Hemisphäre. A zeigt die OR der Fasern der linken, B zeigt die der rechten Hemisphäre. Die in den Histogrammen eingezeichneten Linien geben den errechneten Y an. Die summierten OR einer Faser, die unter diesem Wert liegen, sind nicht mit einer SID assoziiert (grüne Balken). Werte für die summierten OR einer Faser, die oberhalb dieses Wertes liegen, sind mit dem Auftreten einer SID assoziiert (pinke Balken). Den Abb. C und D können die Ergebnisse der ROC-Analysen entnommen werden. Für die linke und rechte Hemisphäre der Out-of-Sample Kohorte ergeben sich eine AUC von 0.88 bei einem Y von 0.64.

6. Diskussion

6.1 Diskussion der Ergebnisse

Für diese prospektive, doppelblinde und monozentrische Studie konnten 25 Patienten mit einer PK und bilateraler THS des STN eingeschlossen werden. Die klinische Austestung der Patienten bestand aus einer ausführlichen phonetischen Analyse und einer Evaluation der motorischen Fähigkeiten durch geschulte Rater. Insgesamt konnten 196 Kontakte und 1614 Stimulationseinstellungen ausgetestet werden. Die in 3.4 aufgestellten Hypothesen konnten bestätigt werden, denn es wurde gezeigt, dass Fasern, die lateral und postero-medial zum STN liegen, bei Stimulation mit einer SID assoziiert sind.

Die von uns errechneten ORs einzelner Fasern, erlaubte das Erstellen eines Modells, mit dem die Stimulationsvolumina in 83,6 % der Fälle auf der linken Hemisphäre (AUC = 0,88) und in 81,7 % auf der rechten Hemisphäre (AUC = 0,88) in einer unabhängigen Out-of-Sample-Kohorte korrekt als Ursache für eine SID vorhergesagt werden konnten.

6.1.1. Einordnung der von uns identifizierten SID-assoziierten Fasern in die Ergebnisse bisheriger Studien

Die von uns identifizierten Fasern lassen sich der lateral zum STN verlaufenden Pyramidenbahn und den medial zum STN verlaufenden Fasern, die das Zerebellum mit dem Thalamus verbinden, zuordnen.

Bis jetzt besteht in der Literatur kein Konsens darüber, welche Fasern tatsächlich bei Stimulation eine SID auslösen können. Unterschiedliche Studien haben Fasern identifiziert, die medial bzw. postero-medial des STN verlaufen.^{6,9,10} Andere Studien haben die Pyramidenbahn identifiziert, die bei Stimulation eine SID auslösen kann.^{7,85} Unsere Ergebnisse bestätigen zum Teil die bisherigen Ergebnissen anderer Studien, denn wie in den genannten Studien verlaufen auch die von uns identifizierten Fasern lateral bzw. postero-medial zum STN. Zum Beispiel konnten wir wie Åström et al. zeigen, dass der FCT mit einer SID assoziiert ist.⁹ Außerdem gehen unsere Ergebnisse mit denen von Mahlke et al. einher, dass die Stimulation der Pyramidenbahn eine wichtige Rolle in der Entstehung einer SID spielt.⁷

Wie oben in 2.4 beschrieben, ist die vorliegende Studie als Anschluss an eine Vorstudie der Arbeitsgruppe Bewegungsstörungen und Tiefe Hirnstimulation zu sehen. Die Arbeitsgruppe hat bei einer ähnlich aufgebauten Studie Patienten mit Essenziellem Tremor und THS untersucht. Hierbei konnten Petry-Schmelzer et al. ebenfalls Fasern identifizieren, die postero-medial des STN verlaufen und bei Stimulation eine SID auslösen.⁶¹

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, steht zum Teil das Ergebnis von Fenoy et al., die zwar zeigen konnten, dass Fasern medial des STN mit einer SID assoziiert sind. Allerdings wurden diese Fasern dem dentatorubrothalamischen Trakt, die dem Nucleus Dentatus im Kleinhirn entspringen und zum Thalamus und Nucleus Ruber verlaufen, zugeordnet und nicht wie von uns den cerebellothalamischen Fasern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Ergebnisse sowohl mit ausgewählten Ergebnissen aus der Literatur einhergehen, als auch mit denen aus einer Vorstudie unserer Arbeitsgruppe. Allerdings gilt es die Ergebnisse weiterer Studien abzuwarten, um etwa andere chirurgische Vorgehensweisen für die Implantation der Stimulationselektroden oder andere Stimulationsprogramme für die THS zu entwickeln. In Zukunft wird die durch künstliche Intelligenz automatisierte Erstellung von Stimulationsprogrammen eine entscheidende Rolle spielen. Auch im Hinblick auf die Programmierung der künstlichen Intelligenz ist eine möglichst genaue Kenntnis der Verläufe der Faserbahnen wichtig.

Eine genaue Zuordnung der Faserbahnen zu einem Trakt ist mit der von uns angewendeten Methode nicht möglich. Eine ergänzende Analyse mit funktionellen Bildgebungsdaten kann die Ergebnisse validieren und die Relevanz der Ergebnisse unterstreichen.

6.1.2. SID-assoziierten Fasern befinden sich rechts- und linkshemisphärisch

In der Literatur ist beschrieben, dass die Stimulation des STN der linken Hemisphäre signifikant häufiger mit einer SID assoziiert ist, als die Stimulation des STN der rechten Hemisphäre.^{60,86,87} Tripoliti et al. haben beispielsweise in einer Studie mit 32 PK- Patienten gezeigt, dass die Stimulation des linkshemisphärischen STN häufiger eine SID auslösen kann und dass ein Zusammenhang zwischen einer hohen Stimulationsspannung an der linken Elektrode und einer verschlechterten Sprachverständlichkeit besteht.⁶⁰

In unserer Studie konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Sowohl die Häufigkeit als auch die Amplitudenhöhe, mit der eine SID ausgelöst wurde, unterschied sich nicht zwischen den Hemisphären. Von den insgesamt 196 untersuchten Kontakten, waren 132 mit einer SID assoziiert. Die SID-assoziierten Kontakte teilen sich dabei eher gleichmäßig auf die beiden Hemisphären auf, denn 64 Kontakte lagen rechtshemisphärisch und 70 Kontakte linkshemisphärisch. Die Stimulationsamplitude, bei der sich eine SID eingestellt hat, unterschied sich nicht zwischen der linken oder rechten Hemisphäre, denn die Schwelle für die rechte Hemisphäre lag bei 4.5 ± 1.3 mA und für die linke Hemisphäre bei 4.3 ± 1.6 mA. Vergleicht man die Positionen der SID-assoziierten Kontakte der rechten und linken Hemisphäre, ergab sich ebenfalls kein Unterschied. Schließlich zeigten sich auch bei der Darstellung der Faserbahnen und der ORs der Voxel keine Unterschiede zwischen der rechten

und linken Hemisphäre. Sowohl links- als auch rechtshemisphärisch ließen sich Faserbahnen identifizieren, die bei Stimulation mit einer SID assoziiert sind.

6.1.3. Verschiedene Phänotypen der SID bei Parkinson-Patienten

Die THS bei PK-Patienten kann die Sprache im Sinne einer SID verschlechtern.⁸ Tsuboi et al. haben in einer Studie mit 76 PK-Patienten, die mit einer THS im STN behandelt wurden, unterschiedliche Arten der Dysarthrie identifizieren können. Die Autoren beschreiben unterschiedliche phonetische Phänotypen oder Merkmale, die sich bei den Patienten bei Auftreten einer SID präsentierten. Mit Hilfe dieser Studie wurden vier phonetische Phänotypen wie Stottern, eine hauchige Stimme, eine angespannte Stimme oder eine spastische Stimme identifiziert.⁵² Die Merkmale „angespannte Stimme“ und „spastische Stimme“ sind dabei als direkte Nebenwirkung der THS auf die Sprache beschrieben worden. Die Phänotypen „Stottern“ und „hauchige Stimme“ wurden durch die THS im STN nicht signifikant beeinflusst. In einer Studie, die sich auf die von Tsuboi et al. definierten phonetische Phänotypen bezieht, haben Lange et al. Kortexareale identifiziert, die mit den Merkmalen „angespannte Stimme“ und „spastische Stimme“ assoziiert sind.⁵ Der Dysarthrie, die mit einer angespannten Stimme einhergeht, wurden Areale des präzentralen Gyrus und des supplementärmotorischen Kortex zugeordnet, während der Dysarthrie, die mit einer spastischen Stimme einhergeht, das Broca-Zentrum im Gyrus frontalis inferior zugeordnet werden konnte.⁵

Im Sinne dieser Ergebnisse lässt sich sagen, dass es für weitere Studien wichtig sein wird, die unterschiedlichen phonetischen Phänotypen in die Analysen miteinzubeziehen. Da anscheinend nicht jeder phonetische Phänotyp durch die THS im STN hervorgerufen wird, lässt sich der Kenntnis über den genauen Phänotypen eine immense Bedeutung zuschreiben. Auf diese Weise können dysarthrische Phänotypen, die eher mit einer THS assoziiert sind, genauer untersucht werden und die assoziierten Faserbahnen und Kortexareale präziser identifiziert werden.

6.2 Limitationen und Anmerkungen zur Studie

6.2.1. Limitationen der Studienkohorte

Die Anzahl der von uns in die Studienkohorte eingeschlossene Patienten erscheint mit 25 Patienten zunächst erst einmal klein. Allerdings sind durch den Studienaufbau von allen Teilnehmenden mehrere Austestungen unterschiedlicher Stimulationssettings erfolgt. Der Ablauf der Austestungen sah vor, dass jeweils monohemisphärisch, sowohl im StimOFF und im StimON als auch die einzelnen Kontakte (in der Reihenfolge randomisiert) ausgetestet

wurden. Auf diese Weise wurden von den Patienten einerseits jeweils Stimulationssettings in den Einstellungen StimOFF und StimON getestet aber auch insgesamt 196 Kontakte. Somit ergibt sich eine große Anzahl auszuwertender Daten, trotz einer zunächst eher klein erscheinenden Patientenkohorte. Zudem ist die Fallzahl vergleichbar mit anderen Studien dieser Art.

Weiterhin ist anzumerken, dass es bei den Teilnehmenden während der Austestung zu einem „Practice-Effekt“ kommen kann. Im Gegensatz dazu können die Studienteilnehmer im Laufe der langen Austestungszeit ermüden. Um dem zu begegnen, haben wir die Reihenfolge der getesteten Kontakte randomisiert.

Eine entsprechende Datenerhebung und klinische Austestung einer Patientenkohorte ist sowohl von unsere Arbeitsgruppe als auch von anderen Arbeitsgruppen in der Literatur beschrieben.^{10,61,88}

Bei der Analyse der demographischen Daten der Studienteilnehmer fällt auf, dass von 25 Teilnehmer nur 3 weibliche Teilnehmerinnen eingeschlossen wurden. Zwar ist in der Literatur beschrieben, dass das Risiko eine PK zu entwickeln für Männer höher ist (Risiko für Männer 6,1% vs. Risiko für Frauen 4,2%).⁸⁹ Die Differenz von 1,8% erklärt dabei aber tatsächlich nicht ausreichend die geringere Anzahl an weiblichen Studienteilnehmerinnen in unserer Kohorte. Bei Folgestudien könnte in Zukunft darauf geachtet werden hinsichtlich des Geschlechts eine ausgeglichene Studienkohorte zu bilden, um geschlechtsspezifische Unterschiede auszugleichen.

6.2.2. Variabilität bei der Bewertung der Sprache

Entsprechend des Studiendesigns wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Sprache der Patienten bewertet. Um festzustellen, ob sich bei einem Stimulationssetting eine SID eingestellt hat, bewerteten zunächst phonetisch versierte Raterinnen die Sprache der Teilnehmer. Im weiteren Verlauf der Studie wurden ausgewählte Sprachbeispiele naiven Hörern zur Bewertung vorgespielt.

Hierbei ergibt sich die Frage, ob phonetisch trainierte Wissenschaftler während der klinischen Austestung eine SID auch dann erkennen, wenn sie naive Hörer erkennen würden. Dies ist wichtig, da die Patienten auch in ihrem Alltag unter der SID leiden und mit ihrem sozialen Umfeld kommunizieren müssen. In einer Studie von Kreiman et al. wurde die Sprachbewertung zwischen fünf Sprachtherapeuten und fünf naiven Hörern verglichen.⁹⁰ Es zeigte sich hierbei, dass sich die Bewertung der Sprachtherapeuten sowohl von der der naiven Hörer als auch untereinander erheblich in den Parametern unterschieden, die sie bei der Beurteilung der Sprache für wichtig hielten. Daraus ergibt sich, dass Sprachtherapeuten auf unterschiedliche Aspekte zur Bewertung der Sprachprobe achten, was zu Unterschieden in

der Bewertung führen kann, wann sich eine SID einstellt.⁹¹ In zukünftigen Studien könnte diese geringe Diskrepanz ausgeglichen werden, wenn in der klinischen Austestung auch naiven Hörer beurteilen, wann sich eine SID einstellt.

Aus der Arbeit von Kreiman et al. ergibt sich außerdem, dass sich die Strategien der naiven Hörer bei der Bewertung von Sprachproben nicht signifikant unterscheiden.⁹⁰ Aus dieser Studie ergibt sich, dass eine geringe Variabilität bei der Bewertung der Sprache von Hörern besteht.

Im Kontrast dazu steht die Studie von Choe et al., bei der unter anderem die Variabilität der Sprachbewertung von 88 naiven Hörer untersucht wurde.⁹² Überprüft wurde, inwieweit sich die Bewertung der Hörern in Bezug auf lexikalische Fehler und Worts substitutionen unterschieden. Die Unterschiede waren signifikant und führten dazu, dass die naiven Hörer entsprechend ihrer Fähigkeit Sprache zu bewerten, in vier unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden konnten.

6.2.3. Patientenindividuelle Veränderung der SID

Es hat sich gezeigt, dass Patienten individuell auf die Stimulation der THS reagieren und sich eine SID individuell präsentieren kann. Entsprechend des Studienablaufes wurden die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf eine SID untersucht und bei Auftreten Sprachaufnahmen vorgenommen. Als Ausgangs- bzw. Baselinewert wurde die Sprachaufnahme in dem Setting „StimOFF“ gewählt. Bei der Stimulation der Kontakte stellte sich dann individuell eine SID ein, die sich je nach Patienten unterschiedlich ausgeprägt präsentierte. Anschließend wurden die Sprachaufnahmen von naiven Hörern bewertet.

Um die patientenindividuelle Veränderung der Sprache und die unterschiedlich ausgeprägten Formen der SID zu berücksichtigen, wurde ein sogenannter „Change Score“ auf die Bewertungen der naiven Hörer angewendet.

Auf diese Weise wurde nicht die absolute Veränderung der Sprache, die im Sinne einer SID auftrat für die weitere Analyse verwendet, sondern die patientenindividuelle Veränderung der Sprache berücksichtigt.

6.2.4. Binärer Endpunkt SID vs. „Keine SID“ im Vergleich mit dem Endpunkt Verständlichkeit

In unserer Studie haben wir die phonetischen und motorischen Austestungen der Patienten dann durchgeführt, wenn sich bei einem Stimulationssetting eine SID eingestellt hat. Der Endpunkt der Studie war folglich so gewählt, dass bei einer bestimmten Stimulation bewertet wurde, ob eine „SID vs. Keine SID“ auftrat. Als Alternative zu dem binären Endpunkt, ist in der Literatur häufig der Endpunkt „Verständlichkeit“ beschrieben.^{56,60} Auch in der Vorstudie

unserer Arbeitsgruppe von Petry-Schmelzer et al. wurde die „Verständlichkeit“ als Endpunkt gewählt.⁶¹

Im Falle unserer Studie haben wir uns für den binären Endpunkt „SID vs. Keine SID“ entschieden. Die PK selbst kann dazu führen, dass sich die Sprache der erkrankten Patienten im Sinne einer hypokinetischen Dysarthrie verschlechtert.⁹³ Demzufolge kann die Sprache der Patienten im StimOFF durch die hypokinetische Dysarthrie als schlecht verständlich wahrgenommen werden. Erfolgt dann die Bewertung der Sprache bei der Stimulation durch einen Kontakt oder eine Kontaktebene, kann die Verständlichkeit als verbessert bewertet werden. Dies ergibt sich durch den Einfluss der Stimulation auf die hypokinetische Dysarthrie. Gleichzeitig kann sich aber durch die Stimulation eine SID einstellen. Als Konsequenz kann bei der Bewertung der Sprachverständlichkeit diese als verbessert wahrgenommen werden, da sich die hypokinetische Dysarthrie bessert, obwohl sich die neu aufgetretene SID eingestellt hat. In diesem Fall wird dann die SID fälschlicherweise nicht erkannt.

6.2.5. Verwendung der sigmoidalen VTAs

Es ist üblich, und auch von der Arbeitsgruppe in Vorstudien so angewendet, zur Berechnung der Aktivierung des patientenspezifischen Gewebes VTAs zu berechnen.^{61,76} Für unsere Studie haben wir im Gegensatz dazu eine sigmoidale Aktivierungsfunktion gebildet. Die Berechnung der Funktion ist in 4.4.2. ausführlich erklärt. Der Vorteil in dieser Methode liegt darin, dass so die Aktivierung der Fasern genauer berechnet werden kann. Unterhalb des festgelegten Schwellenwertes kommt es nicht zu einer Aktivierung der Fasern. Ist der Schwellenwert jedoch erreicht, gilt die Faser als aktiviert. Auf diese Weise ist es möglich, für jeden Voxel eine Wahrscheinlichkeit zu berechnen, mit der dieser durch die Stimulationsabgabe der Elektrode erreicht wird. Dieses Vorgehen ermöglicht die Bestimmung der ORs jeder einzelnen Faser für den binären Endpunkt SID oder „Keine SID“.

6.2.6. Darstellung des aktivierten Gewebes mit Hilfe von Voxel vs. Fasern

Wie in 5.4 und 5.5 beschrieben, sind die anatomischen Bereiche, die mit einer SID assoziiert sind, auf unterschiedliche Art und Weise dargestellt worden. In 5.4. wurden die Fasern in der räumlichen Nähe zum STN entsprechend der Wahrscheinlichkeit dargestellt, bei Stimulation eine SID auszulösen. In 5.5. wurden dann die Voxel in der anatomischen Nähe zum STN dargestellt, ebenfalls entsprechend der Wahrscheinlichkeit bei Stimulation eine SID auszulösen.

Beide Darstellungsformen haben ähnliche Ergebnisse gezeigt, denn sowohl durch die Darstellung mit Hilfe der Fasern als auch durch die Darstellung mit Hilfe der Voxel, wurden

anatomische Bereiche lateral und postero-medial des STN identifiziert, die mit einer SID assoziiert sind.

Die Darstellung des aktivierten Gewebes mit Hilfe der Fasern bietet allerdings mehrere Vorteile. Sind die relevanten Fasern bestimmt, lassen sich diese theoretisch verfolgen und andere neuronale Bereiche, denen eine Rolle in der Entstehung der SID zukommt, identifizieren. Außerdem bietet die Darstellung mit Hilfe der Fasern eine präzisere räumliche Auflösung. Der Bereich, den ein einzelnes Voxel darstellt, ist größer und beinhaltet damit mehr neuronale Strukturen als einzelne Fasern.

6.2.7. Leave-one-out Kohorte im Vergleich mit der Out-of-Sample Kohorte

Um die Aussagekraft unseres Modells zu überprüfen, haben wir eine ROC-Analyse mit der Leave-one-out Kohorte und der Out-of-Sample Kohorte durchgeführt. Vergleicht man die Ergebnisse beider Kohorten, so ergeben sich Vorteile bei der Berechnung mit der Out-of-Sample Kohorte. Dies ist auf das Studiendesign für die ursprünglichen Kohorte zurückzuführen, aus der die Leave-one-out Kohorte gebildet wurde. In der ursprünglichen Kohorte wurde die Stimulationsamplitude bis zum Einsetzen der SID erhöht, auch wenn sich vorher schon andere stimulationsinduzierte Nebenwirkungen eingestellt haben. In der Out-of-Sample-Kohorte hingegen wurde die Erhöhung der Stimulationsamplituden dann beendet, wenn sich eine Nebenwirkung einstellte. Über diesen Wert wurde die Amplitude also nicht weiter erhöht, um eine SID zu provozieren. Daraus ergibt sich, dass in der Out-of-Sample-Kohorte eine SID nur bei Kontakten auftrat, die näher an den damit assoziierten Fasern lagen.

6.2.8. Amplitude als alleiniger Endpunkt im Vergleich mit dem Endpunkt SID vs. „Keine SID“

In der Post-hoc Analyse wurde das Modell mit der Stimulationsamplitude als alleinigem Endpunkt durchgeführt. Hierbei ergab die ROC-Analyse, dass bei einer Stimulation mit einem Schwellenwert von 2,5 mA die Amplitude Stimulationseinstellungen, die eine SID verursachen, im Vergleich mit dem Endpunkt SID vs. „Keine SID“, gleichwertig erfasst. Der Nachteil der Amplitude als alleinigem Endpunkt allerdings ist, dass hierbei nicht die lokale Stromverteilung der Stimulation erfasst wird. Auf diese Weise können keine Aussagen darüber getroffen werden, welche Fasern oder Netzwerke in Zusammenhang mit möglichen Nebenwirkungen stehen.

6.2.9. PK-Gruppen-Konnektom

Um zu identifizieren, welche Fasern bei Stimulation mit einer SID assoziiert sind, fanden die Berechnungen im parkinsonspezifischen Gruppenkonnektom statt. Die Verwendung von PK-Gruppen-Konnektomen ist üblich und wurde von anderen Arbeitsgruppen schon erfolgreich durchgeführt.^{94,95} Ein Vorteil dieser Konnektome ist, dass eine große Anzahl von Daten genutzt wird, um diese zu erstellen. Auf der anderen Seite kann die Verwendung unterschiedlicher Konnektome auch zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, je nachdem wie viele Daten und welche Methode zur Erstellung der Konnektome herangezogen wurde. Außerdem ist es wichtig festzuhalten, dass bei der Verwendung der PK-Gruppen-Konnektome die individuelle Anatomie und damit der individuelle Faserverlauf der einzelnen Patienten nicht berücksichtigt wird. Da für die Erstellung des Konnektomes aber die Daten von Patienten verwendet wurden, die am Parkinson-Syndrom erkrankt sind, ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse aussagekräftig sind.

6.2.10. Zentren-spezifische Implantierung der THS-Elektroden

Der übliche Zielpunkt bei der Implantierung der THS-Elektroden ist der STN.¹⁴ Auch wenn der Zielpunkt immer der selbe ist, so ergeben sich minimale Unterschiede, je nachdem in welchem Zentrum und von welchem Operateur der Eingriff durchgeführt wird.⁸⁴ Um die Unterschiede, die dabei entstehen, auszugleichen, wäre es von Vorteil, unsere Ergebnisse an Kohorten aus anderen Zentren zu validieren im Sinne eines multizentrischen Ansatzes.

6.2.11. Weitere Studien zur SID bei der THS des GPI können sinnvoll sein

In unsere Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen eine THS des STN erfolgt. Ein weiterer Zielpunkt zur THS bei der PK ist der GPI.^{26,39} Es wäre wichtig zu überprüfen, ob sich bei Patienten, bei denen die THS des GPI erfolgt, mit Hilfe derselben Methode die identifizierten Faser den selben Netzwerken zuordnen lassen.

6.3 Zusammenfassung und Fazit

Die hier durchgeführte Studie konnte erstmals zeigen, dass sowohl laterale als auch mediale Faserbahnen bei der Entstehung einer SID beteiligt sind. Hiermit wird die bislang teils widersprüchliche Studienlage aufgelöst. Durch unser prospektives, doppelt-verblindetes Studiendesign sowie das systematische Vorgehen zur Ermittlung der Dysarthrieschwelle, lassen sich die Ergebnisse gut interpretieren und klare Erkenntnisse ableiten. In weiteren

Studien wird zu prüfen sein, inwiefern unsere Ergebnisse zur klinischen Anwendung kommen können zur Vermeidung von SID bei Patienten mit PK.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, *et al.* A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060281>. 2009; published online Oct 8. DOI:10.1056/NEJMoa060281.
- 2 Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, *et al.* Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; **11**: 140–9.
- 3 Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, *et al.* Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; **21**: S290–304.
- 4 Hariz MI, Johansson F, Shamsgovara P, Johansson E, Hariz G-M, Fagerlund M. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: Persistent improvement in mobility but increased dependency: A case study. *Mov Disord* 2000; **15**: 136–9.
- 5 Lange F, Eldebakey H, Hilgenberg A, *et al.* Distinct phenotypes of stimulation-induced dysarthria represent different cortical networks in STN-DBS. *Parkinsonism Relat Disord* 2023; **109**. DOI:10.1016/j.parkreldis.2023.105347.
- 6 Fenoy AJ, McHenry MA, Schiess MC. Speech changes induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: involvement of the dentatorubrothalamic tract. *J Neurosurg* 2017; **126**: 2017–27.
- 7 Mahlke P, Akram H, Georgiev D, *et al.* Pyramidal tract activation due to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2017; **32**: 1174–82.
- 8 Pinto S, Gentil M, Krack P, *et al.* Changes induced by levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2005; **20**: 1507–15.
- 9 Åström M, Tripoliti E, Hariz MI, *et al.* Patient-Specific Model-Based Investigation of Speech Intelligibility and Movement during Deep Brain Stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010; **88**: 224–33.
- 10 Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, *et al.* Effects of contact location and voltage amplitude on speech and movement in bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2008; **23**: 2377–83.
- 11 Åström M, Diczfalusy E, Martens H, Wårdell K. Relationship between Neural Activation and Electric Field Distribution during Deep Brain Stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015; **62**: 664–72.
- 12 Balestrino R, Schapira A h. v. Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2020; **27**: 27–42.
- 13 Höglinger G, Trenkwalder C. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023. ; **Deutsche Gesellschaft für Neurologie**. www.dgn.org/leitlinien (accessed May 20, 2024).
- 14 Deuschl G, Oertel WH, Reichmann H, editors. DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom - Langversion. https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0101_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06-abgelaufen.pdf.
- 15 Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet* 2021; **397**: 2284–303.
- 16 Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, Deuschl G, Giladi N, Bloem BR. Freezing of gait: a practical approach to management. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 768–78.
- 17 Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 235–45.
- 18 Pinto S, Ozsancak C, Tripoliti E, Thobois S, Limousin-Dowsey P, Auzou P. Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; **3**: 547–56.
- 19 Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; **2**: a009621.
- 20 Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 2013; **9**: 13–24.
- 21 Kouli A, Torsney KM, Kuan W-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, eds. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Brisbane (AU): Codon Publications, 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536722/> (accessed Nov 6, 2020).
- 22 Hamani C, Lozano AM. Physiology and Pathophysiology of Parkinson's Disease. *Ann N Y Acad Sci* 2003; **991**: 15–21.

- 23 Vijjaratnam N, Simuni T, Bandmann O, Morris HR, Foltynie T. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2021; **20**: 559–72.
- 24 Connolly BS, Lang AE. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* 2014; **311**: 1670–83.
- 25 Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2005; **20**: 523–39.
- 26 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**: 956–63.
- 27 Weaver FM, Follett K, Stern M, *et al.* Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease. *JAMA J Am Med Assoc* 2009; **301**: 63.
- 28 Groiss SJ, Wojtecki L, Südmeyer M, Schnitzler A. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2009; **2**: 20–8.
- 29 Odekerken VJJ, van Laar T, Staal MJ, *et al.* Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 37–44.
- 30 Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, *et al.* Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *N Engl J Med* 2013; **368**: 610–22.
- 31 Niemann K, Naujokat Ch, Pohl G, Wollner C, Keyserlingk D v. Verification of the Schaltenbrand and Wahren stereotactic atlas. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; **129**: 72–81.
- 32 Abosch A, Timmermann L, Bartley S, *et al.* An International Survey of Deep Brain Stimulation Procedural Steps. *Stereotact Funct Neurosurg* 2013; **91**: 1–11.
- 33 Schaltenbrand, Wahren. Atlas for Stereotaxy of the Human Brain. Stuttgart: Thieme, 1977.
- 34 Malinova V, Pinter A, Dragaescu C, *et al.* The role of intraoperative microelectrode recording and stimulation in subthalamic lead placement for Parkinson's disease. *PLoS One* 2020; **15**: e0241752.
- 35 Fariba KA, Gupta V. Deep Brain Stimulation. StatPearls Publishing, 2022
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557847/> (accessed March 22, 2023).
- 36 Benabid A-L, Koudsié A, Benazzouz A, *et al.* Subthalamic Stimulation for Parkinson's Disease. *Arch Med Res* 2000; **31**: 282–9.
- 37 Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the Subthalamic Nucleus Changes the Firing Pattern of Pallidal Neurons. *J Neurosci* 2003; **23**: 1916–23.
- 38 Hogenkamp T. Tiefe Hirnstimulation, Stand der Wissenschaft und Perspektiven.
https://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/geschaeftsstelle/publikationen/stellungnahmen_papier/2017/170407_stellungnahme_sgkf_tiefe_hirnstimulation.pdf (accessed March 26, 2023).
- 39 Tang JKH, Moro E, Mahant N, *et al.* Neuronal Firing Rates and Patterns in the Globus Pallidus Internus of Patients With Cervical Dystonia Differ From Those With Parkinson's Disease. *J Neurophysiol* 2007; **98**: 720–9.
- 40 Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 2007; **30**: 357–64.
- 41 Kimmelman J, Duckworth K, Ramsay T, Voss T, Ravina B, Emborg ME. Risk of Surgical Delivery to Deep Nuclei: A Meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2011; **26**: 1415–21.
- 42 Voges J, Koulousakis A, Sturm V. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. In: Sakas DE, Simpson BA, eds. Operative Neuromodulation: Volume 2: Neural Networks Surgery. Vienna: Springer, 2007: 171–84.
- 43 Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, *et al.* Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 834–9.
- 44 Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, *et al.* Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010; **133**: 1111–27.
- 45 Voon V, Krack P, Lang AE, *et al.* A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008; **131**: 2720–8.
- 46 Weintraub D, Duda JE, Carlson K, *et al.* Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 1113–8.
- 47 Hälbig TD, Tse W, Frisina PG, *et al.* Subthalamic deep brain stimulation and impulse control

- in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2009; **16**: 493–7.
- 48 Broen M, Duits A, Visser-Vandewalle V, Temel Y, Winogrodzka A. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus stimulation: A review. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; **17**: 413–7.
- 49 Duffy JR. Motor Speech Disorders: Clues to Neurologic Diagnosis. In: Adler CH, Ahlskog JE, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000: 35–53.
- 50 Ho AK, Iansek R, Marigliani C, Bradshaw JL, Gates S. Speech impairment in a large sample of patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 1999; **11**: 131–7.
- 51 Knowles T, Adams S, Abeysekera A, Mancinelli C, Gilmore G, Jog M. Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Parameter Optimization for Vowel Acoustics and Speech Intelligibility in Parkinson's Disease. *J Speech Lang Hear Res JSLHR* 2018; **61**: 510–24.
- 52 Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, *et al.* Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 856–64.
- 53 Perez HR, Stoeckle JH. Stuttering: Clinical and research update. *Can Fam Physician* 2016; **62**: 479–84.
- 54 Sander RW, Osborne CA. Stuttering: Understanding and Treating a Common Disability. *Am Fam Physician* 2019; **100**: 556–60.
- 55 Smith ME, Ramig LO, Dromey C, Perez KS, Samandari R. Intensive voice treatment in parkinson disease: Laryngostroboscopic findings. *J Voice* 1995; **9**: 453–9.
- 56 Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, *et al.* Early detection of speech and voice disorders in Parkinson's disease patients treated with subthalamic nucleus deep brain stimulation: a 1-year follow-up study. *J Neural Transm* 2017; **124**: 1547–56.
- 57 Boone DR, McFarlane SC, Von Berg SL. *The voice and voice therapy*, 7th ed. Boston, MA: Pearson/Allyn & Bacon, 2005 <http://books.google.com/books?id=5b5sAAAAMAAJ> (accessed March 24, 2023).
- 58 Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Differential Diagnostic Patterns of Dysarthria. *J Speech Hear Res* 1969; **12**: 246–69.
- 59 Skodda S. Effect of Deep Brain Stimulation on Speech Performance in Parkinson's Disease. *Park Dis* 2012; **2012**: 1–10.
- 60 Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, *et al.* Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology* 2011; **76**: 80–6.
- 61 Petry-Schmelzer JN, Jergas H, Thies T, *et al.* Network Fingerprint of Stimulation-Induced Speech Impairment in Essential Tremor. *Ann Neurol* 2021; **89**: 315–26.
- 62 Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, *et al.* International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci* 1997; **145**: 205–11.
- 63 Horn A, Li N, Dembek TA, *et al.* Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. *NeuroImage* 2019; **184**: 293–316.
- 64 Thushara P. DBS imaging methods I: Preprocessing. In: Horn A, ed. *Connectomic deep brain stimulation*, 1st edn. Waltham: Elsevier, 2021: 111–24.
- 65 Horn A, Oxenford S, Li N. DBS imaging: An overview. In: Horn A, ed. *Connectomic deep brain stimulation*, 1st edn. Waltham: Elsevier, 2021: 91–107.
- 66 Schönecker T, Kupsch A, Kühn AA, Schneider G-H, Hoffmann K-T. Automated optimization of subcortical cerebral MR imaging-atlas coregistration for improved postoperative electrode localization in deep brain stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; **30**: 1914–21.
- 67 Ewert S, Horn A, Finkel F, Li N, Kühn AA, Herrington TM. Optimization and comparative evaluation of nonlinear deformation algorithms for atlas-based segmentation of DBS target nuclei. *NeuroImage* 2019; **184**: 586–98.
- 68 Fonov V, Evans A, McKinstry R, Almlí C, Collins D. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage* 2009; **47**: S102.
- 69 Husch A, Hertel F. DBS imaging methods II: Electrode localization. In: Horn A, ed. *Connectomic deep brain stimulation*, 1st edn. Waltham: Elsevier, 2021: 127–43.
- 70 Husch A, V. Petersen M, Gemmar P, Goncalves J, Hertel F. PaCER - A fully automated method for electrode trajectory and contact reconstruction in deep brain stimulation. *NeuroImage Clin* 2018; **17**: 80–9.

- 71 Hellerbach A, Dembek TA, Hoevels M, *et al.* DiODe: Directional Orientation Detection of Segmented Deep Brain Stimulation Leads: A Sequential Algorithm Based on CT Imaging. *Stereotact Funct Neurosurg* 2018; **96**: 335–41.
- 72 Callaghan PT. Physics of Diffusion. In: Jones P Derek K, ed. Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications. Oxford University Press, 2010: 0.
- 73 Dhollander T, Yang JY-M. Diffusion MRI-based connectivity. In: Horn A, ed. Connectomic deep brain stimulation, 1st edn. Waltham: Elsevier, 2021: 223–41.
- 74 Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage* 2007; **35**: 1459–72.
- 75 Tournier J-D, Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage* 2004; **23**: 1176–85.
- 76 Butenko K, van Rienen U. DBS imaging methods III: Estimating the electric field and volume of tissue activated. In: Horn A, ed. Connectomic deep brain stimulation, 1st edn. Waltham: Elsevier, 2021: 147–67.
- 77 Sporns O, Tononi G, Kötter R. The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLOS Comput Biol* 2005; **1**: e42.
- 78 Gavin EJB, Germann J, Loh A, Boutet A, Taha A. Normative connectomes and their use in DBS. In: Horn A, ed. Connectomic deep brain stimulation, 1st edn. Waltham: Elsevier, 2021: 245–67.
- 79 Marek K, Jennings D, Lasch S, *et al.* The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol* 2011; **95**: 629–35.
- 80 Jergas H, Petry-Schmelzer JN, Hannemann J, *et al.* One side effect – two networks? Lateral and postero-medial stimulation spreads induce dysarthria in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson’s Disease. 2023;: 2023.04.26.23289100.
- 81 Leonhart R. Lehrbuch Statistik: Einstieg und Vertiefung. Hogrefe AG, 2022.
- 82 Sammut C, Webb GI, editors. Leave-One-Out Cross-Validation. In: Encyclopedia of Machine Learning. Boston, MA: Springer US, 2010: 600–1.
- 83 Tashman LJ. Out-of-sample tests of forecasting accuracy: an analysis and review. *Int J Forecast* 2000; **16**: 437–50.
- 84 Dembek TA, Barbe MT, Åström M, *et al.* Probabilistic mapping of deep brain stimulation effects in essential tremor. *NeuroImage Clin* 2016; **13**: 164–73.
- 85 Prent N, Potters WV, Boon LI, *et al.* Distance to white matter tracts is associated with deep brain stimulation motor outcome in Parkinson’s disease. *J Neurosurg* 2019; **133**: 433–42.
- 86 Tripoliti E, Limousin P, Foltynie T, *et al.* Predictive factors of speech intelligibility following subthalamic nucleus stimulation in consecutive patients with Parkinson’s disease: Speech Intelligibility after STN-DBS. *Mov Disord* 2014; **29**: 532–8.
- 87 Santens P, De Letter M, Van Borsel J, De Reuck J, Caemaert J. Lateralized effects of subthalamic nucleus stimulation on different aspects of speech in Parkinson’s disease. *Brain Lang* 2003; **87**: 253–8.
- 88 Becker J, Barbe MT, Hartinger M, *et al.* The Effect of Uni- and Bilateral Thalamic Deep Brain Stimulation on Speech in Patients With Essential Tremor: Acoustics and Intelligibility. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc* 2017; **20**: 223–32.
- 89 Lau LML de, Giesbergen PCLM, Rijk MC de, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: The Rotterdam Study. *Neurology* 2004; **63**: 1240–4.
- 90 Kreiman J, Gerratt BR, Precoda K. Listener experience and perception of voice quality. *J Speech Hear Res* 1990; **33**: 103–15.
- 91 Walshe M, Miller N, Leahy M, Murray A. Intelligibility of dysarthric speech: perceptions of speakers and listeners. *Int J Lang Commun Disord* 2008; **43**: 633–48.
- 92 Choe Y, Liss JM, Azuma T, Mathy P. Evidence of cue use and performance differences in deciphering dysarthric speech. *J Acoust Soc Am* 2012; **131**: EL112–8.
- 93 Moya-Galé G, Levy ES. Parkinson’s disease-associated dysarthria: prevalence, impact and management strategies. *Res Rev Park* 2019; **Volume 9**: 9–16.
- 94 Horn A, Reich M, Vorwerk J, *et al.* Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2017; **82**: 67–78.

95 Irmen F, Horn A, Mosley P, *et al.* Left Prefrontal Connectivity Links Subthalamic Stimulation with Depressive Symptoms. *Ann Neurol* 2020; **87**: 962–75.

8. Anhang

8.1.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell der Basalganglienschleife	12
Abbildung 2: Direktionale Elektrode und Darstellung im Nucleus Subthalamicus	14
Abbildung 3: Ablauf der Austestung	24
Abbildung 4: Diffusionsrichtung von Wassermolekülen und Darstellung im dMRT	28
Abbildung 5: Berechnung der VTAs	29
Abbildung 6: Sigmoidale Aktivierungsfunktion.....	31
Abbildung 7: Vierfeldertafel, mit der die OR einer Faser berechnet werden kann.....	32
Abbildung 8: Klinische Untersuchungsergebnisse	38
Abbildung 9: SID-assoziierte Stimulationkontakte und Nebenwirkungen	39
Abbildung 10: Darstellung der Stimulationselektroden im STN	41
Abbildung 11: Darstellung der mittleren OR der aktivierten Fasern.....	42
Abbildung 12: Darstellung der mittleren OR der Voxel.....	43
Abbildung 13: Verteilung der summierten OR der Fasern einer Hemisphäre	45

8.1.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten der Studienteilnehmer.....	36
Tabelle 2: Demographische Daten der Out-of-Sample Teilnehmer.....	37

9. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Jergas H, Petry-Schmelzer JN, Hannemann J, *et al.* One side effect – two networks? Lateral and postero-medial stimulation spreads induce dysarthria in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson’s Disease. 2023;: 2023.04.26.23289100.