

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Kopf- und Neurozentrum
Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Beeinflussung der Gangstörung in der Parkinson-Krankheit durch eine Elektrodenasymmetrie im Rahmen der Tiefen Hirnstimulation

Publikationspromotion

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Frederik Paul Schott
aus Köln

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29.01.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Wolfgang Hamel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Monika Poetter-Nerger

Inhaltsverzeichnis

1. Originalarbeit.....	4
2. Darstellung der Publikation.....	14
2.1 Einleitung	14
2.2 Material und Methodik.....	15
2.2.1 <i>Patienteneigenschaften</i>	15
2.2.2 <i>Intraoperatives Vorgehen der Elektrodenimplantation</i>	15
2.2.3 <i>Klinische Scores</i>	15
2.2.4 <i>Lokalisation von Elektrode und aktivem Kontakt</i>	16
2.2.5 <i>Statistik</i>	17
2.3 Ergebnisse	18
2.3.1 <i>Postoperative klinische Verbesserung der motorischen Leistung und axialer Symptome</i>	18
2.3.2 <i>Der Effekt der THS-Elektrodenlokalisierung sowie des VTA auf das postoperative Gangbild</i>	19
2.3.3 <i>Effekte räumlicher Elektrodenasymmetrie auf das postoperative Gangbild</i>	20
2.4 Diskussion	20
3. Zusammenfassung	23
3.1 <i>Deutsche Zusammenfassung</i>	23
3.2 <i>Englische Zusammenfassung</i>	23
4. Abkürzungsverzeichnis	24
5. Literaturverzeichnis.....	25
6. Anhang	29
6.1 <i>MDS-UPDRS Teil III</i>	29
6.2 <i>FOG-Score</i>	38
6.3 <i>Giladi-Score</i>	39
6.4 <i>Berg Balance Score (kurze Version)</i>	43
7. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation.....	46
8. Danksagung	47
9. Lebenslauf	48
10. Eidesstattliche Versicherung	49



Subthalamic Deep Brain Stimulation Lead Asymmetry Impacts the Parkinsonian Gait Disorder

Frederik P. Schott¹, Alessandro Gulberti^{1,2}, Hans O. Pinnschmidt³, Christian Gerloff¹, Christian K. E. Moll², Miriam Schaper⁴, Johannes A. Koeppen⁴, Wolfgang Hamel⁴ and Monika Pötter-Nerger^{1*}

¹ Department of Neurology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, ² Department of Neurophysiology and Pathophysiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany,

³ Department of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany,

⁴ Department of Neurosurgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Pieter Meyns,
University of Hasselt, Belgium

Reviewed by:

Wolf-Julian Neumann,
Charité Universitätsmedizin Berlin,
Germany
Daniel Boari Coelho,
Federal University of ABC, Brazil

*Correspondence:

Monika Pötter-Nerger
m.poetter-nerger@uke.de

Specialty section:

This article was submitted to
Motor Neuroscience,
a section of the journal
Frontiers in Human Neuroscience

Received: 01 October 2021

Accepted: 01 March 2022

Published: 28 March 2022

Citation:

Schott FP, Gulberti A,
Pinnschmidt HO, Gerloff C, Moll CKE,
Schaper M, Koeppen JA, Hamel W
and Pötter-Nerger M (2022)
Subthalamic Deep Brain Stimulation
Lead Asymmetry Impacts
the Parkinsonian Gait Disorder.
Front. Hum. Neurosci. 16:788200.
doi: 10.3389/fnhum.2022.788200

Background: The preferable position of Deep Brain Stimulation (DBS) electrodes is proposed to be located in the dorsolateral subthalamic nucleus (STN) to improve general motor performance. The optimal DBS electrode localization for the post-operative improvement of balance and gait is unknown.

Methods: In this single-center, retrospective analyses, 66 Parkinson's disease (PD) patients (24 female, age 63 ± 7 years) were assessed pre- and post-operatively (8.45 ± 4.2 months after surgery) by using MDS-UPDRS, freezing of gait (FoG) score, Giladi's gait and falls questionnaire and Berg balance scale. The clinical outcome was related to the DBS electrode coordinates in x, y, z plane as revealed by image-based reconstruction (SureTune™). Binomial generalized linear mixed models with fixed-effect variables electrode asymmetry, parkinsonian subtype, medication, age class and clinical DBS induced changes were analyzed.

Results: Subthalamic nucleus-deep brain stimulation improved all motor, balance and FoG scores in MED OFF condition, however there were heterogeneous results in MED ON condition. DBS electrode reconstructed coordinates impacted the responsiveness of axial symptoms. FoG and balance responders showed slightly more medially located STN electrode coordinates and less medio-lateral asymmetry of the electrode reconstructed coordinates across hemispheres compared to non-responders.

Conclusion: Deep brain stimulation electrode reconstructed coordinates, particularly electrode asymmetry on the medio-lateral axis affected the post-operative responsiveness of balance and FoG symptoms in PD patients.

Keywords: deep brain stimulation, subthalamic nucleus, Parkinson's disease, balance, gait disorder, freezing of gait, electrode localization, lead asymmetry

INTRODUCTION

The parkinsonian (PD) gait disorder with freezing of gait (FoG) and balance disturbance is a common and incapacitating symptom with high impact on quality of life (Moore et al., 2007; Okuma, 2014). The treatment of the PD gait disorder remains quite challenging (Nonnekes et al., 2015). Beside dopaminergic medication, deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) represents one therapeutic option, however the effects of STN-DBS on balance and gait are heterogeneous (Potter-Nerger and Volkmann, 2013). STN-DBS might have a positive impact on balance (Sato et al., 2019; Li et al., 2020) and FoG (Schlenstedt et al., 2017; Barbe et al., 2020), however despite stable improvements of global outcome scores after bilateral STN-DBS, there are also reports of post-operative worsening of gait (van Nuenen et al., 2008), increased risk of falls (Hausdorff et al., 2009) or persistent levodopa-resistant freezing of gait (Stolze et al., 2001). Long-term observations (>5 years) revealed a decrease of DBS effects on axial symptoms (Krack et al., 2003; Mei et al., 2020). Different factors might contribute to these heterogeneous gait effects of STN-DBS, as disease progression, age (Russmann et al., 2004) or the pre-operative levodopa-response (Bakker et al., 2004; Schlenstedt et al., 2017). One factor impacting gait outcome might be the exact lead localization of the STN electrode (Johnsen et al., 2010).

There are reports of differential effects on global motor outcome in terms of DBS electrode position (Johnsen, 2011). Systematic investigation of the different electrode contacts in the vertical axis in relation to anatomically and electrophysiologically defined STN boundaries revealed, that contacts located at the dorsolateral border of the STN had the best effect on contralateral appendicular motor symptoms (Hamel et al., 2003; Herzog et al., 2004). Further detailed analyses of axial MRI planes revealed that positioning of the lead in the anterolateral dorsal STN predicted the best general motor outcome (Wodarg et al., 2012). In terms of gait and balance improvement, the optimal electrode position within the STN and the relative position of DBS electrodes to each other across both hemispheres is less clear. One early study in a small PD cohort investigated the correlation of the position of the DBS electrode and outcome on objective measures of gait (Johnsen et al., 2010). Stimulation of contacts located in the dorsal half of the STN was more effective in improving step velocity and step length of the contralateral leg compared to ventral stimulation being in line with general motor symptom improvement (Johnsen et al., 2010).

The aim of the current, monocentric, retrospective analyses was to assess the effect of stereotactic DBS electrode localization within and across hemispheres on the post-operative outcome of the parkinsonian gait disorder and dissect these effects from other potential influencing factors as age, pre-operative symptom severity and levodopa-responsiveness of the parkinsonian gait disorder.

MATERIALS AND METHODS

Patient Characteristics

Sixty six patients (24 female, age 63 ± 7 years) suffering from advanced idiopathic PD (disease duration 10.41 ± 3.65 years; Hoehn and Yahr stage: 2.6 ± 0.81) were included into the retrospective analysis from clinical routine data. Inclusion criteria were 1. PD in Hoehn and Yahr 2–5, 2. Implantation of Medtronic, Boston Scientific or Abbott DBS systems, 3. Stable post-operative condition (>3 months, <1 year) 4. PD patients were not stimulated with a bipolar configuration.

Parkinsonian patients were screened and selected for DBS surgery in accordance to common guidelines of DBS surgery [CAPSIT protocol (Defer et al., 1999)]. Of all 66 patients, 17 patients were classified as tremor-dominant PD subtypes, 41 patients as akinetic-rigid subtypes and eight patients as equivalent subtypes.

Further clinical and demographic characteristics of PD patients are reported in **Supplementary Table**.

Implantation of the Permanent Deep Brain Stimulation Electrodes

Deep brain stimulation electrode placement was guided by intraoperative microelectrode recording (MER) and test stimulation. Up to five parallel tracks were used to map the subthalamic region with tungsten electrodes (NeuroProbe electrodes, Alpha Omega Inc., Nazareth, Israel). The subthalamic sensorimotor region was identified by cell responses to passive and active movements and a high prevalence of oscillating neuronal activities in the beta-frequency range (13–30 Hz). Permanent macroelectrodes were inserted in the best MER track with longest ventro-dorsal electrophysiological recording of STN activity and optimal clinical test stimulation effects.

Clinical Scores

Clinical assessments were performed pre-operatively after overnight withdrawal of medication (MED OFF) and after application of suprathreshold dosage of soluble dopaminergic medication (MED ON) to explore short-term dopaminergic effects. Post-operatively (8.45 \pm 4.2 months after surgery), PD patients were assessed with DBS switched on (STIM ON) in MED OFF and MED ON. The following clinical scores were routinely applied:

1. The MDS-UPDRS part III score was used to assess general motor performance. The lateralized subitems (items 3.3–3.8, 3.15–3.18) were summarized. We calculated asymmetry scores from the lateralized items from the worst and best clinical side [(lateralized MDS-UPDRS worst side-lateralized MDS-UPDRS best side)/worst side] with asymmetry scores of 0 indicating perfect symmetry and 1 revealing most severe asymmetry.
2. The Ziegler's freezing of gait assessment course score (FoG score) (Ziegler et al., 2010) was used as short-interval rater-based scale to quantify festination and FoG.

- The Giladi's gait and falls questionnaire (GFQ) (Giladi et al., 2009) was applied as a 16 items questionnaire reflecting the patient's subjective perspective on falls and FoG pattern.
- The short version of the Berg balance scale (Chou et al., 2006) was assessed as a seven item rater-based balance score.

Localization of Electrodes and Active Contacts

Magnetic resonance imaging (MRI) scans (Siemens Skyra, 3 Tesla, 0.94–1.6 mm slice thickness, TR 2100, TE 2.5, FA 9.0) were obtained from all PD patients pre-operatively. MRIs were fused with post-operative CT scans (Siemens Somatom Definition AS, 1 mm slice thickness, RD 200, MA 154, KV 120, FOV 200 mm × 200 mm). The reconstruction of the stereotactic electrode position in the x, y, z plane was performed by using SureTune™ software version 3.0.3.0 licensed by the Medtronic Company (Figure 1). The anterior (AC) and posterior commissure (PC) as well as the inter-hemispheric plane (IH) were defined in pre-operative, T1-weighted MRI (Hamel et al., 2003) and represented the axes of the three-dimensional coordinate system in which the electrodes coordinates were determined. The electrode reconstruction was performed by one main analyst and controlled by two experienced neurosurgeons of the local stereotactic neurosurgical department, who are doing routinely the DBS surgeries.

Magnetic resonance imaging (MRI) data were fused with pre- and post-operative CT scans in order to co-register the various images to the same reference. Individual contacts of DBS leads were displayed by the software after the DBS lead type had been specified (Boston Scientific, Abbott and Medtronic). The investigator performing reconstruction of DBS leads was blinded to clinical outcomes. The stereotactic x-, y-, and z-coordinates of the stimulated contacts were calculated. The stimulation

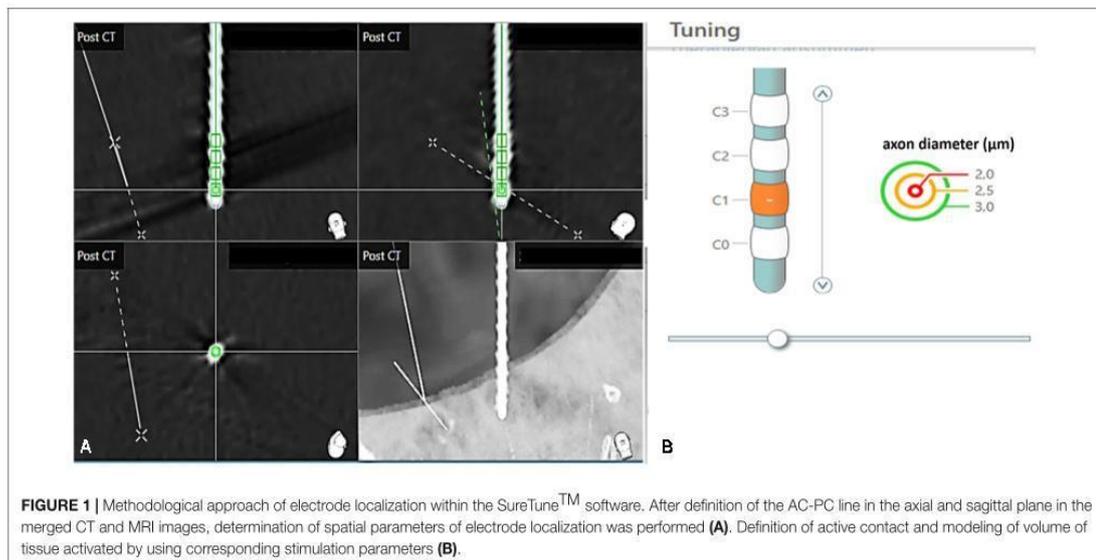
parameters (amplitude, pulse width, pulse frequency) were used to calculate the volume of tissue activated (VTA).

Changes in the clinical scores between the pre- and post-operative state were correlated with the DBS localization on the medio-lateral (x-axis), anterior-posterior (y-axis), dorso-ventral line (z-axis) used by the neurosurgeons to define the target area of the STN referring to the midcommissural point. Electrode asymmetry of the two electrodes across hemispheres were analyzed by measuring the absolute distance to the midcommissural point in the right and left hemisphere respectively, and calculating the difference of x right-x left, this was repeated for the y and z reconstructed coordinates. A difference of 0 indicated optimal symmetry of the right and left electrode relative to the midcommissural point.

Statistics

In a first step, descriptive scores were reported as means and standard deviations of the mean (SD). Clinical scores pre- and post-operatively were compared by paired *t*-tests after testing for normal distribution. The VTA by DBS electrodes and levodopa equivalent daily dose (LEDD) were correlated with post-operative changes of the different motor scores by linear regression analysis and non-parametric Spearman tests.

In a second step, patients were subdivided into two groups depending on the responsiveness to the STN-DBS treatment. If the difference between the post-operative scores minus the pre-operative scores was negative in case of FoG score, Giladi's GFQ and MDS-UPDRS-III, and positive in case of the Berg balance scale, indicating a post-operative improvement of the scores, the patients were assigned to the responder group, otherwise to the non-responder group. The responsiveness to therapy was analyzed using a generalized linear mixed model approach with a logit-link function assuming binomially distributed data (SPSS



routine generalized linear mixed models; IBM SPSS Statistics for Mac, version 25.0.0.2, SPSS Inc., Chicago, IL, United States). Prior to analysis, all continuous variables with a positively skewed distribution were log for base 2 transformed to achieve normal distribution [$\log_2 x = \ln(x)/\ln(2)$]; negatively skewed distributions were first reverse-score transformed before the log for base 2 transformation (Field, 2009). The asymmetry index of the x, y, z stereotactic coordinates (the absolute values of the difference between x, y, z right and x, y, z left, respectively), the parkinsonian subtype (TD, IP, PIGD), the medication (LEDD), the pre-operative MDS-UPDRS-III scores, age class (three classes: first age class ≤ 60 ; second age class $> 60 \leq 67$, third age class > 67) were considered as categorical fixed-effect variables, subjects assumed as random effects and the different axial subscores as dependent variables. The approximate degrees of freedom (df) were computed according to the Satterthwaite method. Starting from an initial model containing all fixed effects, non-significant independent variables were stepwise excluded following a hierarchical backward elimination procedure based on maximum likelihood estimation (Kleinbaum et al., 2010). The final models contained the significant effects of the remaining independent variables. The generalized linear mixed models-estimated marginal means and their 95% confidence intervals (CIs) were computed for all dependent variables. As *post-hoc* tests, in case of significant fixed-effect variables, as for example DBS-lead asymmetries, their values were correlated with the post-operative changes of the different scores by non-parametric Spearman tests. As this was an exploratory pilot study, no adjustments for multiple testing were done (Bender and Lange, 2001). Adjustments for multiple comparisons are reducing type I errors at the expense of increasing type II errors. Increasing the type II errors in our study could mean that truly detrimental effects following STN-DBS treatment could be deemed as non-significant: i.e., PD-patients could truly have a poorer gait-quality due to lead asymmetry, but we ignore these finding because of multiple comparison corrections for other factors as age, pre-operative symptom severity and levodopa-responsiveness (Rothman, 1990, 2014; Perneger, 1998; Field, 2009). This would be a more problematic issue as the type I error, where no real changes of the treated patients could have been spotted just by chance (Rothman, 1990). Therefore, we report here the uncorrected results, as suggested by a number of statisticians (Rothman, 1990, 2014; Saville, 1990; Savitz and Olshan, 1995; Perneger, 1998; Bender and Lange, 2001).

RESULTS

Post-operative Clinical Motor and Gait Performance

In accordance with previous studies, PD motor symptoms and LEDD were significantly reduced after STN-DBS surgery. The pre-operative LEDD (1170 ± 500 mg) decreased by 26% to 776 ± 415 mg ($p < 0.001$).

The pre-operative MDS-UPDRS III score was significantly impacted by DBS and medication ($F = 62.23$, $p < 0.001$). L-Dopa improved general motor symptoms pre-operatively

(MED OFF 36.27 ± 14.24 , MED ON 15.35 ± 9.94 , $p < 0.001$) and post-operatively while active STN-DBS (STIM ON MED OFF 25.28 ± 11.92 , STIM ON MED ON 17.63 ± 10.59 ; $p < 0.001$). STN-DBS improved general motor performance significantly by 30% compared to the pre-operative state without medication ($p < 0.001$), but not with medication. Symptom asymmetry as revealed by lateralized MDS-UPDRS items was significantly affected by L-Dopa pre-operatively (pre-op MED OFF: 0.36 ± 0.22 , pre-op MED ON 0.49 ± 0.33 ; $p = 0.001$), but not by DBS post-operatively (post-OP MED OFF 0.36 ± 0.29). Pre-operatively, 42 PD patients (63.6%) were more severely affected on the left body side, 21 PD patients (31.8%) on the right body side, three PD patients (4.5%) revealed a symmetric motor symptom pattern, which was mostly in line with medical history of the reported subjectively perceived side of symptom onset by PD patients (87.9%). Post-operative general symptom asymmetry was not correlated with DBS lead reconstructed coordinate asymmetry in the x, y, or z-plane ($F = 1.28$, $p = 0.289$).

The Berg balance score was impacted by DBS and dopaminergic medication (GLM ANOVA $F = 17.18$, $p < 0.001$). There was a considerable confinement of balance pre-operatively in MED OFF (22.56 ± 4.48), which was improved during the pre-operative L-Dopa challenge (MED ON 25.95 ± 3.07 , $p < 0.001$). Post-operatively, STN-DBS significantly improved balance about 6.9% to 24.36 ± 4.5 in STIM ON MED OFF ($p = 0.009$) indicating a significant improvement of balance in PD patients without medication. Further improvement of post-operative balance scores was observed with additional medication (STIM ON MED ON 25.95 ± 2.68 , $p < 0.001$). However, comparison of pre- and post-operative scores in best MED ON revealed that DBS had no additional significant impact on balance performance.

Freezing of gait was significantly impacted pre- and post-operatively after STN-DBS as demonstrated by Giladi's GFQ and rater-based FoG score. All PD patients complained about subjectively perceived freezing as assessed by the Giladi's GFQ. The pre-operative Giladi's GFQ score was 21.21 ± 13.57 with a reduction to 14.62 ± 13.82 post-operatively ($p = 0.009$).

Freezing of gait in PD patients was impacted by DBS and medication ($F = 19.02$, $p < 0.001$). Rater-based FoG scoring revealed pre-operative freezing phenomena in 84% of the tested PD patients, which improved significantly after suprathreshold donation of L-Dopa (MED OFF 11.84 ± 11.18 , MED ON 2.94 ± 5.72 , $p < 0.001$). Within the whole cohort, the degree of L-Dopa responsiveness showed remarkable variability (mean improvement $70.94 \pm 65.35\%$) with complete resolution of FoG in 26 PD patients and worsening in two patients after L-Dopa medication. DBS improved the rater-based FoG score in MED OFF post-operatively (8.64 ± 9.68 , $p = 0.025$). Interestingly, in MED ON, a significant worsening of FoG from 2.37 ± 4.23 pre-operatively to 4.67 ± 7.7 post-operatively ($p = 0.042$) was observed.

We evaluated the impact of the pre-operative LEDD, the post-operative LEDD and the relative change of LEDD after DBS on the different motor scores as MDS-UPDRS, Berg balance scale, Giladi's GFQ and rater-based FoG score by linear regression

models. There were no significant interrelations throughout all correlative LEDD and motor measures.

Thus, STN-DBS improved all motor, balance and FoG scores in MED OFF condition post-operatively, however in MED ON there was no additional benefit of STN-DBS for motor or balance improvement and even slight worsening of FoG with STN-DBS.

The Effect of Deep Brain Stimulation Electrode Localization and Volume of Tissue Activated on Post-Operative Gait Performance

Electrode reconstructed coordinates were in the planned range with a slightly anterior position (right hemisphere: $x = 12.08 \pm 1.51$, $y = -0.5 \pm 1.5$, $z = -1.83 \pm 1.8$; left hemisphere: $x = 12.54 \pm 1.07$, $y = -0.25 \pm 1.57$, $z = -2.05 \pm 1.67$). The volume of tissue activated was comparable and not significantly different between left side (43.57 ± 19.45) and right side (39.82 ± 17.87 , $p = 0.22$). When summing up the VTAs and correlating the sum score with the STN-DBS induced changes of the MDS-UPDRS, Berg balance score, Giladi's GFQ score and FoG score post-operatively, there were throughout non-significant correlations indicating that the stimulation volume alone is not predictive for the post-operative outcome (all p -values > 0.05).

Patients were subdivided into two cohorts depending on their responsiveness to STN-DBS in terms of FoG and balance tested in the MED OFF condition. PD patients improving with STN-DBS defined by the FoG score (35 responders, pre-operative score 16.14 ± 11.73 points, post-operative score 5.66 ± 6.19 ; 64% improvement) revealed slightly different electrode coordinates compared to non-responders (31 non-responders, pre-operative score 6.66 ± 7.95 points, post-operative score 13.00 ± 12.09 , worsening -94.71%). The electrode reconstructed coordinates on the medio-lateral x-axis (right STN 12.11 ± 1.3 , left STN 12.25 ± 0.96) was slightly more medial on the left hemisphere in FoG-responders compared to non-responders (right STN 12.04 ± 1.74 , left STN 12.87 ± 1.11 , $F = 5.8$, $p = 0.019$). There were no differences of other electrode coordinates (y , z -axis) nor of VTAs between the two groups.

Parkinson's disease patients improving with STN-DBS defined by the Berg balance score (42 responders, pre-operative score 21.64 ± 4.87 points, post-operative score 25.83 ± 2.0 , 19% improvement) revealed no significantly different electrode

reconstructed coordinates compared to non-responders (24 non-responders, pre-operative score 24.32 ± 2.97 points, post-operative score 21.35 ± 6.28 ; 12% worsening). Only the electrode coordinate on the medio-lateral x-axis tended to be slightly more medial in the left hemisphere (right STN 11.99 ± 1.45 , left STN 12.37 ± 1.06) in Balance-responders compared to non-responders (right STN 12.23 ± 1.64 , left STN 12.85 ± 1.05), however it did not reach a significant level ($F = 3.2$, $p = 0.080$). There were no differences between the other electrode coordinates (y , z -axis) nor between the VTAs of the two groups.

In summary, PD patients responding to STN-DBS in terms of FoG and balance had slightly more medially located STN electrodes.

The Effect of Spatial Electrode Asymmetry on Post-Operative Gait Performance

To assess the impact of spatial asymmetry of the bilateral DBS electrodes on post-operative axial symptom improvement, we used a binomial distribution in the generalized linear mixed models with the fixed factors electrode asymmetry in the medio-lateral (x), anterior-posterior (y), and dorso-ventral (z) axis as well as Parkinson subtype, medication, age and pre-operative severity of the particular scale, i.e., of the MDS-UPDRS part III, of the Giladi's GFQ score, of the FoG score and of the Berg balance score.

The post-operative change of general motor symptoms as assessed by the MDS-UPDRS was only associated with the pre-operative MDS-UPDRS score as revealed by generalized linear mixed models (Table 1). A high pre-operative MDS-UPDRS score was associated with a larger post-operative improvement ($p < 0.001$; Table 1). Neither the degree of electrode asymmetry, nor the Parkinson subtype, medication or age predicted the post-operative change.

The post-operative change of balance as assessed by the Berg balance score was significantly impacted by two factors, the pre-operative extent of balance disorder ($p < 0.001$; Figure 2 and Table 1) and the relative electrode asymmetry on the x axis (Table 1). Electrode asymmetry on the anterior-posterior (y) and dorso-ventral (z) axis did not affect post-operative balance outcome, however electrode asymmetry on the medio-lateral (x) axis did ($p = 0.02$; Table 1). With higher spatial asymmetry

TABLE 1 | Fixed effects of the generalized linear mixed model for the scores of MDS-UPDRS part III, Berg balance, and freezing of gait (FoG), respectively.

Questionnaire or scale	Source	F	df1	df2	p-Values
MDS-UPDRS part III	Corrected model	21.740	1	130	<0.001
	Pre-op MDS-UPDRS score	21.740	1	130	<0.001
Berg balance	Corrected model	12.381	2	125	<0.001
	Delta x-coordinates	5.662	1	80	0.020
	Pre-op Berg balance score	24.000	1	125	<0.001
FoG	Corrected model	13.390	2	115	<0.001
	Delta x-coordinates	5.239	1	61	0.026
	Pre-op FoG score	25.065	1	125	<0.001

The reported values for the fixed effects are degrees of freedom (df1 and df2), F and p-values.

on the medio-lateral axis, there was higher probability to show no response or even a worsening of balance after STN-DBS treatment (Table 1 and Figure 3).

The same factors were predictive for the post-operative outcome of FoG measured by the rater-based FoG score. Generalized linear mixed models revealed two predictive factors which affected the post-operative change of FoG, the pre-operative severity of FoG (Figure 2) and the relative electrode asymmetry on the x axis (Table 1 and Figure 3). The higher the pre-operative FoG score, the larger was the relative post-operative change ($p < 0.001$; Table 1). Electrode asymmetry on the medio-lateral (x) axis impacted FoG improvement ($p = 0.026$; Table 1), the higher the spatial asymmetry on the medio-lateral axis, the smaller the post-operative FoG change (Figure 3). No predictive factors for the subjective Giladi's GFQ were found.

Summarizing these findings, we found two factors predicting the responsiveness to STN-DBS in terms of balance and FoG, the pre-operative symptom severity and the extent of medio-lateral asymmetry of the electrode localization across hemispheres.

DISCUSSION

In this retrospective, monocentric analysis, we found STN-DBS to improve all motor, balance and FoG scores in MED OFF condition, however heterogeneous results were showed in MED ON condition. Electrode reconstructed coordinates affected the responsiveness of balance and FoG symptoms in PD patients. PD patients responding to STN-DBS in terms of FoG and balance showed slightly more medially located STN electrodes and increased medio-lateral asymmetry of the electrode coordinates across hemispheres.

There are certain limitations of the study. These were monocentric, retrospective, statistically exploratory analyses of clinical routine data of a smaller cohort of PD patients, the findings should be confirmed by a prospective, multicenter study. The electrode coordinates in x, y, z planes on CT and MR

fused images were analyzed, which might be associated with methodological constraints. Due to the closely spaced anatomy of subcortical nuclei and fiber tracts, image based reconstruction method represents a rough method missing exact subcortical alignment. The asymmetry of individual brain structures across hemispheres and the post-operative shift caused by the loss of cerebrospinal fluid might hamper comparative observations of electrode positions of right and left hemispheres. We did not relate the electrode coordinates to individual fiber tracts. Current advances in neuroimaging techniques as diffusion tractography and functional connectivity enable studying normative and individual connectomes involved in the mediation of STN-DBS beneficial effects (Horn et al., 2017; Fox, 2018), since therapeutic benefit of DBS may depend on modulation of remote brain regions connected to the stimulation site (Horn et al., 2019). Recently, MR based contact lead localization and DBS programming were even optimized by machine learning algorithms depending on the characteristic brain response pattern to DBS (Boutet et al., 2021). However, these advanced neuroimaging techniques are not available at all movement disorder centers using DBS, as they are not standard procedure at our center. We focused in this study on the stereotactic routine measures of clinical procedures, which are easily available in any center. We assessed a cohort of 66 PD patients and did not find an association of DBS electrode reconstructed coordinates in x, y, z plane and general motor symptoms as reflected by MDS-UPDRS, this might be due to the small size of patients.

Further limitations might represent variability of the L-Dopa responsiveness of the PD gait disorder, different degree of L-Dopa reduction post-operatively (LEDD) and the use of acute levodopa challenges pre- and post-operatively, which might not reflect the everyday life condition with regular medication and might not rule out effects of fatigue in the non-randomized MED OFF and MED ON condition. Still, in this cohort, we did not find any impact of the LEDD or the amount of post-operative LEDD reduction on relative motor score changes, indicating that DBS is the main driver for the observed motor and gait changes. Still,

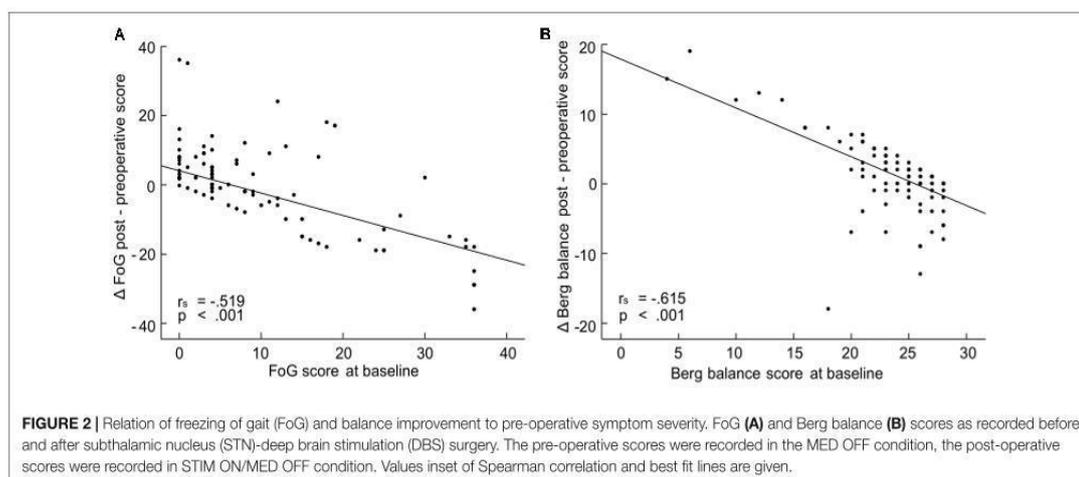
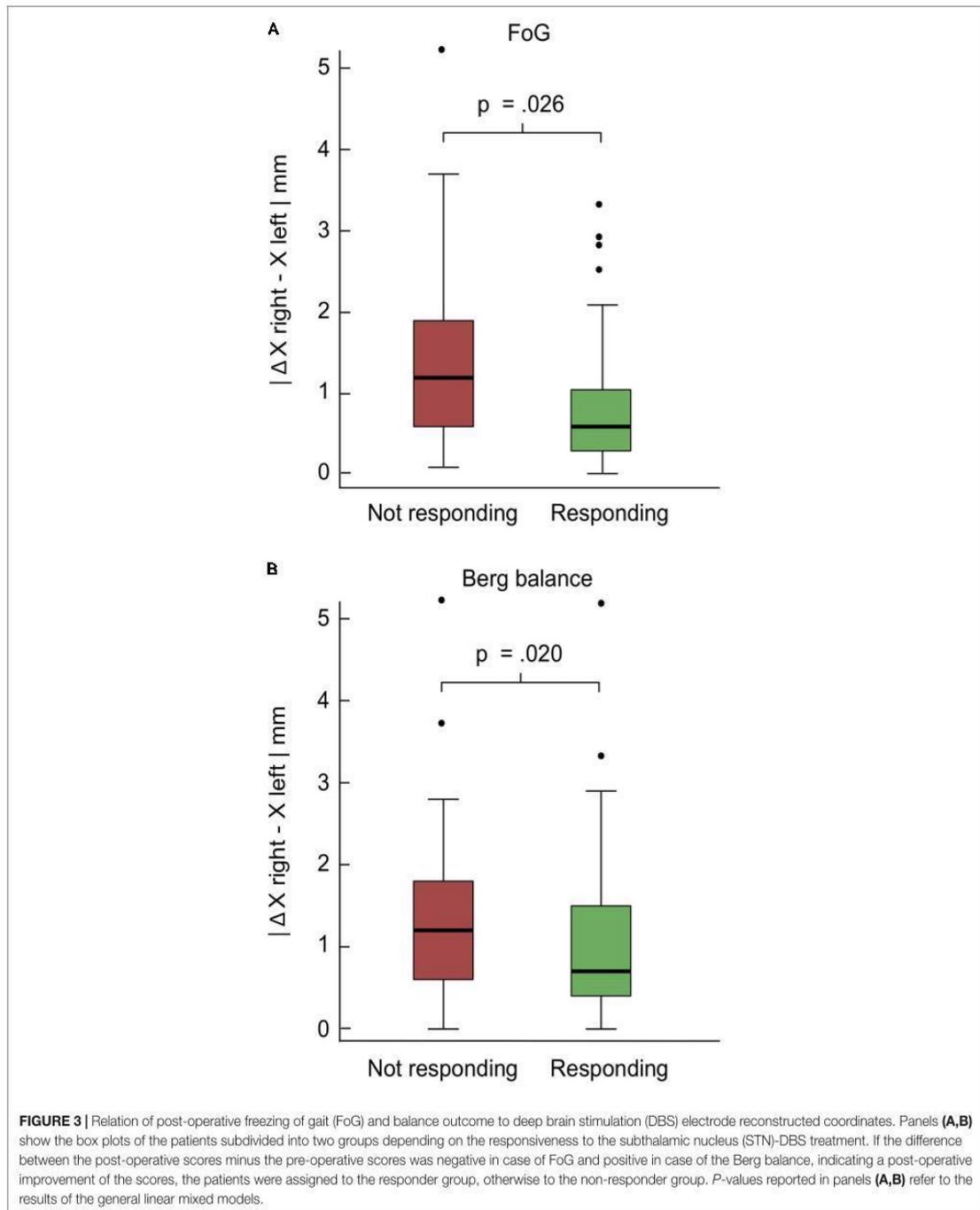


FIGURE 2 | Relation of freezing of gait (FoG) and balance improvement to pre-operative symptom severity, FoG (A) and Berg balance (B) scores as recorded before and after subthalamic nucleus (STN)-deep brain stimulation (DBS) surgery. The pre-operative scores were recorded in the MED OFF condition, the post-operative scores were recorded in STIM ON/MED OFF condition. Values inset of Spearman correlation and best fit lines are given.



in previous studies, there is an overlapping effect of dopaminergic medication and STN-DBS on the different subdomains of balance and gait adjustment (Bejjani et al., 2000; Haslinger et al., 2005;

Valalík et al., 2009), so that both treatment modalities seem to restore the dysfunctional parkinsonism network with partial overlap.

The STN is subdivided into different territories as the dorsal sensorimotor area, the associative ventrolateral area and the medio-ventral limbic part (Benarroch, 2008). Whereas dorsolateral regions of the STN receive afferent input by primary motor areas, medial subterritories are innervated by supplemental motor areas. The STN contains a segregated somatotopic body map within the sensorimotor area as revealed by intraoperative subthalamic micro-electrode recordings (Romanelli et al., 2004a). Leg-related subthalamic cells were localized in the medial STN area and tended to be situated slightly more anterior relative to arm-related cells (Romanelli et al., 2004b). This topographical organization could explain the finding of a better balance and gait response profile of medial DBS electrode reconstructed coordinates where leg-related cells are located. Besides, medial STN areas receiving SMA inputs might play an important role in the pathophysiology of the gait disorder and FoG (Bartels et al., 2006; Snijders et al., 2011).

An interesting finding was the effect of DBS interhemispheric electrode asymmetry of the right and left hemisphere on balance and gait. Although individual, anatomical, hemispherical asymmetries of the STN must be considered, one could hypothesize that different DBS electrode coordinates within the STN are associated with different drive or efficacy of diverse subthalamic efferent projections resulting in asymmetric motor performance of the right and left leg. Gait asymmetry of step length or stride time is closely associated with the freezing episodes and falls (Plotnik et al., 2005; Frazzitta et al., 2013). Reduction of gait asymmetry by dopaminergic medication (Plotnik et al., 2005) or by adjustment of DBS stimulation strengths, according to the best and worst body side, improves FoG (Fasano et al., 2011). Neuronal activity of the more affected hemisphere was shown to be associated with specific cortico-subthalamic synchronization in the low-frequency band during gait with an asymmetric decoupling and breakdown during FoG in the hemisphere with less striatal dopaminergic innervation (Pozzi et al., 2019). Therefore, DBS electrode symmetry for the bilateral adequate drive of the locomotor system might be one important factor in the post-operative improvement of balance and gait.

In conclusion, post-operative outcome of PD gait characteristics after DBS is dependent on the pre-operative symptom level and electrode reconstructed coordinates, as electrode asymmetry on the medio-lateral axis.

REFERENCES

- Bakker, M., Esselink, R. A., Munneke, M., Limousin-Dowsey, P., Speelman, H. D., and Bloem, B. R. (2004). Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 19, 1092–1099. doi: 10.1002/mds.20116
- Barbe, M. T., Tonder, L., Krack, P., Debu, B., Schupbach, M., Paschen, S., et al. (2020). Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications. *Mov. Disord.* 35, 82–90. doi: 10.1002/mds.27892

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data analyzed in this study is subject to the following licenses/restrictions: monocentric clinical routine data. Requests to access these datasets should be directed to MP-N, m.poetter-nerger@uke.de.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg. Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

WH and MP-N: conception of research project. FS, AG, CG, CM, MS, JK, WH, and MP-N: organization of research project. FS, AG, and MP-N: execution of research project and writing the first draft of manuscript. AG, HP, and MP-N: design, review, and critique of statistical analysis. FS, AG, HP, and MP-N: execution of statistical analysis. FS, AG, HP, CG, CM, MS, JK, WH, and MP-N: review and critique of the manuscript. All authors collaborated to carry out this work and have seen and approved the manuscript.

FUNDING

This work had been funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation)–SFB 936–17831 6478–C8 (MP-N and CM) and C1 (CG).

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Marlies Schütte, Maja Kirsten, Claudia Wargel, and Eva Tabea Schönfeldt-Reichmann of the Department of Neurology for their support in data acquisition.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2022.788200/full#supplementary-material>

- Bartels, A. L., de Jong, B. M., Giladi, N., Schaafsma, J. D., Maguire, R. P., Veenma, L., et al. (2006). Striatal dopa and glucose metabolism in PD patients with freezing of gait. *Mov. Disord.* 21, 1326–1332. doi: 10.1002/mds.20952
- Bejjani, B. P., Gervais, D., Arnulf, I., Papadopoulos, S., Demeret, S., Bonnet, A. M., et al. (2000). Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 68, 595–600. doi: 10.1136/jnnp.68.5.595

- Benarroch, E. E. (2008). Subthalamic nucleus and its connections: anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation. *Neurology* 70, 1991–1995. doi: 10.1212/01.wnl.0000313022.39329.65
- Bender, R., and Lange, S. (2001). Adjusting for multiple testing—when and how? *J. Clin. Epidemiol.* 54, 343–349. doi: 10.1016/s0895-4356(00)00314-0
- Boutet, A., Madhavan, R., Elias, G. J. B., Joel, S. E., Gramer, R., Ranjan, M., et al. (2021). Predicting optimal deep brain stimulation parameters for Parkinson's disease using functional MRI and machine learning. *Nat. Commun.* 12:3043. doi: 10.1038/s41467-021-23311-9
- Chou, C. Y., Chien, C. W., Hsueh, I. P., Sheu, C. F., Wang, C. H., and Hsieh, C. L. (2006). Developing a short form of the Berg Balance Scale for people with stroke. *Phys. Ther.* 86, 195–204. doi: 10.1093/ptj/86.2.195
- Defer, G. L., Widner, H., Marie, R. M., Remy, P., and Levivier, M. (1999). Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov. Disord.* 14, 572–584. doi: 10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c
- Fasano, A., Herzog, J., Seifert, E., Stolze, H., Falk, D., Reese, R., et al. (2011). Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. *Mov. Disord.* 26, 844–851. doi: 10.1002/mds.23583
- Field, A. (2009). *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. Los Angeles, CA: Sage Publications.
- Fox, M. D. (2018). Mapping Symptoms to Brain Networks with the Human Connectome. *New Engl. J. Med.* 379, 2237–2245. doi: 10.1056/NEJMra1706158
- Frazzitta, G., Pezzoli, G., Bertotti, G., and Maestri, R. (2013). Asymmetry and freezing of gait in parkinsonian patients. *J. Neurol.* 260, 71–76. doi: 10.1007/s00415-012-6585-4
- Giladi, N., Tal, J., Azulay, T., Rascol, O., Brooks, D. J., Melamed, E., et al. (2009). Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 24, 655–661. doi: 10.1002/mds.21745
- Hamel, W., Fietzek, U., Morsnowski, A., Schrader, B., Herzog, J., Weinert, D., et al. (2003). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrode contacts. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 1036–1046. doi: 10.1136/jnnp.74.8.1036
- Haslinger, B., Kalteis, K., Boecker, H., Alesch, F., and Ceballos-Baumann, A. O. (2005). Frequency-correlated decreases of motor cortex activity associated with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuroimage* 28, 598–606. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.034
- Hausdorff, J. M., Gruendlinger, L., Scollins, L., O'Herron, S., and Tarsy, D. (2009). Deep brain stimulation effects on gait variability in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 24, 1688–1692. doi: 10.1002/mds.22554
- Herzog, J., Fietzek, U., Hamel, W., Morsnowski, A., Steigerwald, F., Schrader, B., et al. (2004). Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 19, 1050–1054. doi: 10.1002/mds.20056
- Horn, A., Reich, M., Vorwerk, J., Li, N., Wenzel, G., Fang, Q., et al. (2017). Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 82, 67–78. doi: 10.1002/ana.24974
- Horn, A., Wenzel, G., Irmen, F., Huebl, J., Li, N., Neumann, W. J., et al. (2019). Deep brain stimulation induced normalization of the human functional connectome in Parkinson's disease. *Brain* 142, 3129–3143. doi: 10.1093/brain/awz239
- Johnsen, E. L. (2011). Gait and postural instability in Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Dan. Med. Bull.* 58:B4334.
- Johnsen, E. L., Sunde, N., Mogensen, P. H., Ostergaard, K., and verified, M. R. I. (2010). STN stimulation site—gait improvement and clinical outcome. *Eur. J. Neurol.* 17, 746–753. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02962.x
- Kleinbaum, D. G., Klein, M., and Pryor, E. R. (2010). *Logistic Regression: a Self-Learning Text* Springer. New York, NY: Springer.
- Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., et al. (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 349, 1925–1934. doi: 10.1056/nejmoa035275
- Li, H., Liang, S., Yu, Y., Wang, Y., Cheng, Y., Yang, H., et al. (2020). Effect of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN-DBS) on balance performance in Parkinson's disease. *PLoS One* 15:e0238936. doi: 10.1371/journal.pone.0238936
- Mei, S., Eisinger, R. S., Hu, W., Tsuboi, T., Foote, K. D., Hass, C. J., et al. (2020). Three-Year Gait and Axial Outcomes of Bilateral STN and GPi Parkinson's Disease Deep Brain Stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 14:1.
- Moore, O., Peretz, C., and Giladi, N. (2007). Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Mov. Disord.* 22, 2192–2195. doi: 10.1002/mds.21659
- Nonnekes, J., Snijders, A. H., Nutt, J. G., Deuschl, G., Giladi, N., and Bloem, B. R. (2015). Freezing of gait: a practical approach to management. *Lancet Neurol.* 14, 768–778. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00041-1
- Okuma, Y. (2014). Freezing of gait and falls in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 4, 255–260. doi: 10.3233/jpd-130282
- Perneger, T. V. (1998). What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 316, 1236–1238. doi: 10.1136/bmj.316.7139.1236
- Plotnik, M., Giladi, N., Balash, Y., Peretz, C., and Hausdorff, J. M. (2005). Is freezings of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? *Ann. Neurol.* 57, 656–663. doi: 10.1002/ana.20452
- Potter-Nerger, M., and Volkmann, J. (2013). Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 28, 1609–1615. doi: 10.1002/mds.25677
- Pozzi, N. G., Canessa, A., Palmisano, C., Brumberg, J., Steigerwald, F., Reich, M. M., et al. (2019). Freezing of gait in Parkinson's disease reflects a sudden derangement of locomotor network dynamics. *Brain* 142, 2037–2050. doi: 10.1093/brain/awz141
- Romanelli, P., Bronte-Stewart, H., Heit, G., Schaal, D. W., and Esposito, V. (2004a). The functional organization of the sensorimotor region of the subthalamic nucleus. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 82, 222–229. doi: 10.1159/000082778
- Romanelli, P., Heit, G., Hill, B. C., Kraus, A., Hastie, T., and Bronte-Stewart, H. M. (2004b). Microelectrode recording revealing a somatotopic body map in the subthalamic nucleus in humans with Parkinson disease. *J. Neurosurg.* 100, 611–618. doi: 10.3171/jns.2004.100.4.611
- Rothman, K. J. (1990). No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiol.* 1, 43–46. doi: 10.1097/00001648-199001000-00010
- Rothman, K. J. (2014). Six persistent research misconceptions. *J. Gen. Intern. Med.* 29, 1060–1064. doi: 10.1007/s11606-013-2755-z
- Rusmann, H., Ghika, J., Villemure, J. G., Robert, B., Bogousslavsky, J., Burkhard, P. R., et al. (2004). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 63, 1952–1954. doi: 10.1212/01.wnl.0000144198.26309.d8
- Sato, K., Aita, N., Hokari, Y., Kitahara, E., Tani, M., Izawa, N., et al. (2019). Balance and Gait Improvements of Postoperative Rehabilitation in Patients with Parkinson's Disease Treated with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN-DBS). *Parkinsons Dis.* 2019:7104071. doi: 10.1155/2019/7104071
- Saville, D. J. (1990). Multiple Comparison Procedures: the Practical Solution. *Am. Statist.* 44, 174–180. doi: 10.2307/2684163
- Savitz, D. A., and Olshan, A. F. (1995). Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data. *Am. J. Epidemiol.* 142, 904–908. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117737
- Schlenstedt, C., Shalash, A., Muthuraman, M., Falk, D., Witt, K., and Deuschl, G. (2017). Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Neurol.* 24, 18–26. doi: 10.1111/ene.13167
- Snijders, A. H., Leunissen, I., Bakker, M., Overeem, S., Helmich, R. C., Bloem, B. R., et al. (2011). Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain* 134, 59–72. doi: 10.1093/brain/awq324
- Stolze, H., Klebe, S., Poepping, M., Lorenz, D., Herzog, J., Hamel, W., et al. (2001). Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology* 57, 144–146. doi: 10.1212/wnl.57.1.144
- Valalik, I., Emri, M., Lengyel, Z., Mikecz, P., Tron, L., Csokay, A., et al. (2009). Pallidal deep brain stimulation and L-dopa effect on PET motor activation in advanced Parkinson's disease. *J. Neuroimaging.* 19, 253–258. doi: 10.1111/j.1552-6569.2008.00304.x
- van Nuenen, B. F., Esselink, R. A., Munneke, M., Speelman, J. D., van Laar, T., and Bloem, B. R. (2008). Postoperative gait deterioration after bilateral subthalamic

- nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 23, 2404–2406. doi: 10.1002/mds.21986
- Wodarg, F., Herzog, J., Reese, R., Falk, D., Pinsker, M. O., Steigerwald, F., et al. (2012). Stimulation site within the MRI-defined STN predicts postoperative motor outcome. *Mov. Disord.* 27, 874–879. doi: 10.1002/mds.25006
- Ziegler, K., Schroeteler, F., Ceballos-Baumann, A. O., and Fietzek, U. M. (2010). A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Mov. Disord.* 25, 1012–1018. doi: 10.1002/mds.22993

Conflict of Interest: AG, CM, and WH had occasionally been reimbursed for travel expenses from Medtronic Inc. CG reported personal fees and other from Bayer Healthcare and Boehringer Ingelheim, personal fees from Abbott, Amgen, BMS, Sanofi Aventis, and Prediction Biosciences. CM received lecture, teaching, and proctoring fees from Abbott. WH received lecture fees and honoraria for serving on advisory boards and travel grants from Boston Scientific, Medtronic, and Abbott. MP-N received lecture fees from Abbott and Licher, and served as consultant for Medtronic, Boston Scientific, and Abbvie.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Schott, Gulberti, Pinnschmidt, Gerloff, Moll, Schaper, Koeppe, Hamel and Pötter-Nerger. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

2. Darstellung der Publikation

2.1 Einleitung

Die Gangstörung in der Parkinson-Krankheit (IPS), einhergehend mit dem Phänomen des *Freezing of Gait (FoG)* und Gleichgewichtsstörungen, stellt im Kollektiv der Parkinsonpatienten ein häufiges und einschränkendes Symptom mit relevanten Auswirkungen auf die Lebensqualität dar [1];[2].

FoG wird als eine episodenhafte, über wenige Sekunden anhaltende Unfähigkeit definiert, eine effektive Schrittfolge zu generieren, ohne, dass eine andere Ursache außer einer Parkinson-Krankheit oder einer hochgradigen Gangstörung vorliegt [3]. Die Vorwärtsbewegung wird unwillkürlich und unvorhersehbar unterbrochen. Eine aktualisierte Definition des *FoG* wird derzeit erarbeitet.

Die Behandlung der Gangstörung bedeutet aus medizinischer Sicht aufgrund von nur bedingt wirksamen therapeutischen Ansätzen nach wie vor eine große Herausforderung [4].

Neben dopaminergen Medikamenten stellt die Tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus subthalamicus (STN) eine therapeutische Option dar, allerdings sind die Auswirkungen der STN-THS auf Gleichgewicht und Gangbild betreffende Symptome von heterogener Natur [5]. STN-THS kann einen positiven Einfluss auf das Gleichgewicht [6];[7] und auf das OFF-*FoG* [8]; [9] haben (*FoG*, welches im medikamentösen OFF auftritt, sich im medikamentösen ON gebessert zeigt), doch trotz konstanter Verbesserungen der globalen motorischen Scores nach bilateraler STN-THS existieren Berichte über postoperative Verschlechterungen des Gangbildes [10] im Langzeitverlauf über 5 Jahre [11], ein erhöhtes Sturzrisiko [12] oder persistierendes Levodopa-resistentes *FoG* [13].

Langfristige Beobachtungen (>5 Jahre) zeigten einen Rückgang der THS-Effekte auf axiale Symptome [11]; [14]. Verschiedene Faktoren wie das Fortschreiten der Erkrankung, das Patientenalter [15] oder das präoperative Levodopa-Ansprechen [8; 16] könnten zu diesen heterogenen Auswirkungen der STN-THS auf das Gangbild beitragen.

Einen weiteren Faktor, der das Gangbild beeinflusst, kann die genaue Lokalisation der STN-Elektrode darstellen [17]. Es liegen Ergebnisse über unterschiedliche Auswirkungen auf die globalen motorischen Ergebnisse in Abhängigkeit von der Position der THS-Elektrode [18] vor. Eine systematische Untersuchung der verschiedenen Elektrodenkontakte in der vertikalen Achse in Bezug auf anatomisch und elektrophysiologisch definierte STN-Grenzen ergab, dass Kontakte an der dorsolateralen Grenze des STN den besten Effekt auf kontralaterale appendikuläre motorische Symptome hatten [19];[20]. Weitere Analysen von axialen MRT-Bildebenen zeigten, dass die Positionierung der Elektrode im anterolateralen dorsalen STN die besten allgemeinen motorischen Ergebnisse erreichte [21]. Hinsichtlich der Verbesserung von Gangbild und Gleichgewicht sind die optimale Elektrodenposition im STN und die relative Positionierung der THS-Elektroden zueinander in den beiden Hemisphären weniger eindeutig. Eine frühe Studie an einer kleinen IPS-Kohorte untersuchte die Korrelation der Position der THS-Elektrode und der Ergebnisse bei objektiven Messungen des Gangbildes [17]. Eine Stimulation der in der dorsalen Hälfte des STN liegenden Kontakte war mit Blick auf Schrittgeschwindigkeit und Schrittlänge des kontralateralen Beins im Vergleich zu einer ventralen Stimulation effektiver, was im Einklang mit der allgemeinen Verbesserung der motorischen Symptome stand [17].

Das Ziel der aktuellen, monozentrischen, retrospektiven Analyse war es, die Wirkung der stereotaktischen THS-Elektrodenlokalisierung innerhalb und zwischen den Hemisphären auf das postoperative Ergebnis der Gangstörung in der Parkinson-Krankheit zu untersuchen und

diese Effekte von anderen potenziellen Einflussgrößen wie Alter, präoperativem Schweregrad der Symptome und Levodopa-Empfindlichkeit der Gangstörung abzugrenzen.

2.2 Material und Methodik

2.2.1 Patienteneigenschaften

66 Patienten (davon 24 weiblich, Alter 63 ± 7 Jahre), die an einem fortgeschrittenen idiopathischen Parkinson-Syndrom leiden (Krankheitsdauer 10.41 ± 3.65 Jahre, Hoehn&Yahr Stadium 2.6 ± 0.81), waren Teil der retrospektiven Studie. Die Einschlusskriterien waren ein Hoehn&Yahr Stadium zwischen 2 und 5, eine Elektrodenimplantation des Medtronic-, Boston Scientific- oder Abbott-Systems, ein postoperativer Untersuchungszeitpunkt zwischen 3 und 12 Monaten sowie das Fehlen einer bipolaren Stimulationskonstellation.

Die Auswahl der Patienten für eine THS-Operation erfolgte gemäß den allgemeinen Leitlinien der THS-Chirurgie (Capsit Protokoll, [22]). 17 der 66 Patienten wurden dem Tremordominanz-Typ (TD), 41 Patienten dem akinetisch-rigiden Subtyp und 8 Patienten dem Äquivalenztyp (IP) zugeordnet.

2.2.2 Intraoperatives Vorgehen der Elektrodenimplantation

Die Platzierung der Elektroden wurde intraoperativ durch Teststimulationen und die Ableitung der elektrischen Aktivität des STN (MER= Ableitung mit Mikroelektroden) überwacht. Mit Hilfe von drei bis fünf verschiedenen Mikroelektroden wurde die subthalamische Region mittels Wolfram-Elektroden detektiert. Die subthalamische sensomotorische Region demaskierte sich durch Zellreaktionen auf passive und aktive Bewegungen der Extremitäten sowie durch eine hohe Prävalenz von oszillierenden neuronalen Aktivitäten im Beta-Frequenzbereich (13-30 Hz).

Die definitiven Makroelektroden wurden in der besten MER-Spur mit der längsten ventrodorsalen elektrophysiologischen Aufzeichnung von STN-Aktivität und optimalen klinischen Teststimulationseffekten implantiert.

2.2.3 Klinische Scores

Die klinische Beurteilung der Patienten erfolgte präoperativ sowohl im medikamentös-naiven Zustand (MED OFF) als auch nach Gabe von dopaminergem Medikation (MED ON), um kurzfristige dopamininduzierte Effekte in die Untersuchung mit einbeziehen zu können.

Nach Implantation der THS-Elektroden (8.45 ± 4.2 Monate postoperativ) wurden die Parkinsonpatienten bei aktivierter THS zunächst ohne zusätzliche Medikation und anschließend unter Einfluss von löslichem, schnell anflutendem Levodopa (Madopar LT) in einer supramaximalen Dosierung (1.5x Morgendosis, mindestens 200mg) untersucht.

Zur Objektivierung der Symptome konnten verschiedene Scores herangezogen werden.

Mit Hilfe der Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Teil III wurde die allgemeine motorische Leistungsfähigkeit evaluiert. Die Untersuchung beinhaltet 18 Items wie Sprache, Mimik, Rigor, Finger- und Vorfußstippen, Beweglichkeit der Hände und Beine, Aufstehen, Gehen, posturale Instabilität, Körperhaltung, globale Spontanität der Bewegung und Tremor, die mit 0 bis 4 Punkten bewertet werden, wobei 0 Symptomfreiheit und 4 die maximale Ausprägung der Symptome beschreibt (siehe Anhang 6.1). Die jeweils nur eine Körperhälfte beurteilenden Testitems (Items 3.3- 3.8, 3.15- 3.18) wurden addiert. Wir errechneten aus diesen lateralisierten Items der mit Blick auf das klinische Outcome besseren und schlechteren Seite Asymmetrie-Scores [(lateralisierter MDS-UPDRS schlechteste Seite-lateralisierter MDS-UPDRS beste Seite)/schlechteste Seite]. Ein

Ergebnis von 0 bedeutete eine seitengleiche Symptomlast, während ein Score von 1 eine maximale Symptomasymmetrie definierte.

Der Ziegler Score (*FoG Score*) [23] wurde zur Quantifizierung des *FoG* verwendet. Er umfasst 12 Items, die von 0 (keine Symptomlast) bis 3 (maximale Symptomlast) graduiert werden, und das einfache Gehen sowie den Gang mit gleichzeitigem Tragen eines Gegenstands und simultanem Kopfrechnen bewerten. Es wird der Start, das Drehen um 360° mit und gegen den Uhrzeigersinn sowie das Passieren einer Engstelle beurteilt (siehe Anhang 6.2).

Weiterhin wurde der Giladi-Score [24], ein 16 Items umfassender Fragebogen, erhoben. Der Test basiert auf dem Konzept des Patient Reported Outcome, im Rahmen dessen die Patienten 20 Fragen zu den Themen Gang, Freezing, Stürze, Sprach- und Schriftproduktion mit 0 (keine Beschwerden) bis 4 (maximale Symptomlast) bewerten sollen (siehe Anhang 6.3).

Die Kurzversion des Berg Balance Scores [25] wurde als untersucherbasierte Gleichgewichtsskala mit Hilfe von 7 Items bewertet. Der Test untersucht die Fähigkeiten, mit ausgestrecktem Arm nach vorne zu langen, sich umzudrehen und einen Gegenstand vom Boden aufzuheben, das Stehen mit geschlossenen Augen, den Transfer vom Sitzen zum Stehen sowie den Tandem- und Einbeinstand. 4 Punkte werden bei sicherer Durchführbarkeit der Aufgabe vergeben, 0 Punkte bedeuten den Bedarf externer Hilfe (siehe Anhang 6.4).

2.2.4 Lokalisation von Elektrode und aktivem Kontakt

Präoperativ erfolgte eine magnetresonanztomographische Bildgebung aller Patienten (technische Daten: Siemens Skyra, 3 Tesla, Schichtdicke 0.94-1.6 mm, TR 2100, TE 2.5, FA 9.0).

Anschließend wurden die MRT-Bilder mit postoperativen CT-Abbildungen fusioniert (Siemens Somatom Definition AS, 1mm Schichtdicke, RD 200, MA 154, KV 120, FOV 200 mmx200mm), um die verschiedenen Bildformate bezüglich der technischen Daten zu vereinheitlichen. Die dreidimensionale Rekonstruktion der stereotaktischen Elektrodenposition erfolgte mit Hilfe der SureTune Software (Version 3.0.3.0) der Firma Medtronic. In den präoperativen, T1 gewichteten MRT-Bildern [19] wurden die vordere (AC) und hintere Kommissur (PC) sowie der Interhemisphärenspalt determiniert. Diese beiden Geraden definierten in der Folge die Achsen des Koordinatensystems, innerhalb dessen die Elektroden respektive ihre Koordinaten bestimmt wurden. In erster Instanz führte ein alleiniger Untersucher, der mit Blick auf das klinische Outcome verblindet war, die Rekonstruktion der Elektroden durch, die anschließend durch zwei erfahrene Neurochirurgen reevaluiert wurde.

Die Software zeigte nach Auswahl des Elektrodensubtyps (27x Boston Scientific, 8x Abbott und 31x Medtronic) die einzelnen Kontakte der Elektrode innerhalb des CT-Bilds an (Abbildung 1 in [26]), sodass die stereotaktischen x-, y- und z-Koordinaten nach Auswahl des stimulierten Kontakts berechnet werden konnten. Stimulationsparameter wie die Amplitude sowie die Stimulationslänge und –frequenz dienten der Errechnung des Gewebevolumens, welches nach Modellierung der Stimulationsparameter durch die Stimulation erregt wird (VTA).

Die Veränderungen der klinischen Scores zwischen dem prä- und postoperativen Zustand wurden mit der THS-Lokalisation auf der medio-lateralen (x-Achse), anterior-posterioren (y-Achse) und dorsoventralen Linie (z-Achse) korreliert, die von Neurochirurgen zur Definition des STN-Zielgebietes genutzt werden. Der Nullpunkt des kartesischen Koordinatensystems entspricht dem Kreuzungspunkt von Interhemisphärenspalt und AC-PC-Linie.

Die Asymmetrie der Elektrodenlage im Vergleich der beiden Hemisphären wurde durch Messung des absoluten Abstands von dem stimulierten Kontakt zum mittleren kommissuralen Punkt in der rechten bzw. linken Hemisphäre gemessen und die Differenz von x rechts -x links berechnet. Dies wurde für die rekonstruierten y- und z-Koordinaten des stimulierten

Kontakts wiederholt. Eine Differenz von 0 bedeutet eine optimale Symmetrie der rechten und linken Elektrode in Bezug auf den mittleren kommissuralen Punkt.

2.2.5 Statistik

In einem *ersten Schritt* wurden die deskriptiven Scores als Mittelwerte und Standardabweichungen vom Mittelwert (SD) angegeben. Die prä- und postoperativen Werte wurden mittels gepaarter t-Tests verglichen, nachdem sie vorab mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf eine Normalverteilung hin geprüft wurden. Die VTA der THS-Elektroden sowie die Levodopa-äquivalente-Tagesdosis (LEDD) wurden mit den postoperativen Veränderungen der verschiedenen motorischen Scores durch eine lineare Regressionsanalyse und nicht-parametrische Spearman-Tests korreliert.

In einem *zweiten Schritt* wurden die Patienten in Abhängigkeit des Ansprechens auf die THS-Therapie in zwei Gruppen unterteilt. Wenn die Differenz zwischen den postoperativen Ergebnissen abzüglich der präoperativen Bewertungen bei *FoG-Score*, Giladi's GFQ und MDS-UPDRS-III negativ und bei der Berg-Balance-Skala positiv war, was auf eine postoperative Verbesserung der Werte hinweist, wurden die Patienten der THS-responsiven Gruppe zugeordnet, andernfalls der nicht-responsiven Gruppe. Das Ansprechen auf die Therapie wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen gemischten Modells mit einer Logit-Link-Funktion unter der Annahme binomial verteilter Daten analysiert.

Der Asymmetrie-Index der stereotaktischen Koordinaten x , y , z (die absoluten Werte der Differenz zwischen x , y , z rechts und x , y , z links), der Parkinson-Subtyp (TD, IP und der Typ der posturalen Instabilität und Gangstörung (PIGD) [27]), die Medikation (LEDD), die präoperativen MDS-UPDRS-III-Scores sowie die Altersklasse (drei Klassen: erste Altersklasse 60 Jahre; zweite Altersklasse >60-67 Jahre, dritte Altersklasse > 67 Jahre) wurden als kategoriale Variablen mit fixem Effekt, die Probanden als zufällige Effekte und die verschiedenen axialen Subscores als abhängige Variablen betrachtet. Die ungefähren Freiheitsgrade (df) wurden nach der Satterthwaite-Methode berechnet. Ausgehend von einem Anfangsmodell, das alle fixen Effekte enthält, wurden nicht signifikante unabhängige Variablen nach einem hierarchischen Backward-Eliminationsverfahren auf der Grundlage der Maximum-Likelihood-Schätzung schrittweise ausgeschlossen [28]. Die endgültigen Modelle enthielten die signifikanten Effekte der verbliebenen unabhängigen Variablen. Die verallgemeinerten linearen gemischten Modelle schätzten marginale Mittelwerte und ihre 95%-Konfidenzintervalle (CIs) wurden für alle abhängigen Variablen berechnet. Als Post-hoc-Tests wurden im Falle signifikanter Variablen mit fixem Effekt, wie z. B. der THS-Elektrodenasymmetrie, deren Werte mit den postoperativen Veränderungen der verschiedenen Scores durch nicht-parametrische Spearman-Tests korreliert. Da es sich um eine explorative Pilotstudie handelte, wurden keine Anpassungen für multiples Testen vorgenommen [29]. Anpassungen für Mehrfachvergleiche reduzieren Fehler vom Typ I auf Kosten einer Erhöhung der Fehler vom Typ II. Die Erhöhung der Typ-II-Fehler-Rate in unserer Studie könnte zur Folge haben, dass nachteilige Effekte nach einer STN-THS-Behandlung als nicht signifikant eingestuft werden: das heißt, Parkinsonpatienten könnten in Wirklichkeit aufgrund einer Elektrodenasymmetrie eine schlechtere Gangqualität aufweisen, wir würden diese Ergebnisse aufgrund von Korrekturen der multiplen Vergleiche für andere Faktoren wie das Alter, die präoperative Symptomschwere und das Levodopa-Antwortverhalten [30; 31; 32; 33] jedoch ignorieren. Dies wäre problematischer zu werten als der Typ-I-Fehler als solcher, bei dem keine Veränderungen bei den behandelten Patienten auf Zufallsbasis entdeckt wurden [30]. Daher berichten wir die unkorrigierten Ergebnisse, wie ebenfalls von einer Reihe von Statistikern vorgeschlagen [29; 30; 31; 32; 34; 35].

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Postoperative klinische Verbesserung der motorischen Leistung und axialer Symptome

In Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien wurde nach STN-THS eine geringere motorische Symptomlast sowie eine niedrigere LEDD registriert.

Die präoperative LEDD ($1170 \pm 500\text{mg}$) wurde um durchschnittlich 26% auf $776 \pm 415\text{ mg}$ reduziert ($p < 0.001$). Der präoperative MDS-UPDRS III Score wurde durch THS und die Parkinson-Medikation ebenfalls signifikant verbessert ($F= 62.23$, $p < 0.001$).

Levodopa verbesserte allgemeine motorische Symptome präoperativ (Med OFF 36.27 ± 14.24 , Med ON 15.35 ± 9.94 , $p < 0.001$) und postoperativ in Kombination mit aktiver Elektrodenstimulation (Stim ON Med OFF 25.28 ± 11.92 , Stim ON Med ON 17.63 ± 10.59 , < 0.001).

Die Tiefe Hirnstimulation verbesserte die allgemeine motorische Leistungsfähigkeit, objektiviert mittels MDS-UPDRS III, ohne simultane medikamentöse Therapie im Vergleich zum präoperativen Zustand signifikant um 30% ($p < 0.001$). Im Kontrast zu gleichzeitiger Pharmakotherapie ergab sich keine statistisch relevante Verbesserung. Präoperativ beeinflusste Levodopa die mit Hilfe der lateralisierten UPDRS-Items abgebildete Symptomasymmetrie signifikant (Med OFF 0.36 ± 0.22 , Med ON 0.49 ± 0.33 ; $p = 0.001$), während die postoperative, alleinige Elektrodenstimulation keinen nennenswerten Effekt zeigte (Med OFF 0.36 ± 0.29).

Präoperativ gaben 42 IPS-Patienten (63.6%) auf ihrer linken und 21 IPS-Patienten (31.8%) auf ihrer rechten Körperhälfte eine stärkere Symptomlast an, während die übrigen 3 Patienten (4.5%) eine spiegelbildliche Verteilung motorischer Symptome zeigten. Diese Verteilung deckte sich weitestgehend mit der anamnestisch berichteten Seite des Symptombeginns. Die postoperative allgemeine Symptomasymmetrie korrelierte nicht mit der THS-Elektrodenasymmetrie in der x-, y- oder z-Achse ($F = 1.28$, $p = 0.289$).

Die *Berg Balance Skala* wurde jeweils durch die THS sowie die dopaminerge Medikation positiv beeinflusst (GLM ANOVA $F = 17.18$, $p < 0.001$). Es zeigte sich präoperativ im medikamentös-naiven Zustand eine Einschränkung des Gleichgewichts (22.56 ± 4.48), die durch eine präoperative L-Dopa-Applikation verbessert werden konnte (Med ON 25.95 ± 3.07 , $p < 0.001$). Postoperativ verbesserte die STN-THS das Gleichgewicht signifikant um 6.9% hin zu 24.36 ± 4.5 im Med OFF Stim ON- Zustand. Eine darüber hinaus reichende Verbesserung des postoperativen Gleichgewichts konnte unter Hinzunahme der medikamentösen Therapie beobachtet werden (Stim ON Med ON 25.95 ± 2.68 , $p < 0.001$). Durch einen Vergleich der prä- und postoperativen Med ON Scores demaskierte sich jedoch ein fehlender zusätzlicher signifikanter Einfluss der THS auf das Gleichgewicht.

Das Phänomen des *FoG* wurde sowohl prä- als auch postoperativ signifikant durch Pharmakotherapie und STN-THS beeinflusst ($F= 19.02$, $p < 0.001$). Alle in die Studie eingeschlossenen Parkinsonpatienten berichteten über die subjektive Empfindung des „Freezings“, angegeben im Giladi GFQ mit einem präoperativem Score von 21.21 ± 13.57 und einer postoperativen Verbesserung auf 14.62 ± 13.82 ($p = 0.009$).

Der untersucherbasierte *FoG-Score* offenbarte präoperative Freezingphänomene bei 84% der untersuchten Parkinsonpatienten, die sich nach überschweiliger Gabe von L-Dopa signifikant verbesserten (Med OFF 11.84 ± 11.18 , Med ON 2.94 ± 5.72 , $p < 0.001$). Innerhalb der gesamten Patientenkohorte bot sich bezüglich der L-Dopa-Empfindlichkeit eine große Variabilität, im Rahmen derer sich bei 26 Parkinsonpatienten ein vollständiges Sistieren des *FoG*, bei 2 Patienten allerdings eine Verschlechterung nach L-Dopa-Einnahme zeigte (mittlere Verbesserung um $70.94 \pm 65.35\%$).

STN-THS verbesserte den *FoG*-Score im postoperativen Med OFF- Zustand (8.64 ± 9.68 , $p = 0.025$), interessanterweise war jedoch im Med ON-Zustand eine Verschlechterung von 2.37 ± 4.23 präoperativ hin zu 4.67 ± 7.7 postoperativ zu beobachten. Wir bewerteten den Einfluss der prä- und postoperativen LEDD sowie die relative Veränderung der LEDD nach THS auf die verschiedenen motorischen Scores (MDS-UPDRS, Berg Balance Skala, Giladis GFQ und *FoG*-Score) mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse. Es zeigten sich keine signifikanten Wechselbeziehungen zwischen der dopaminergen Medikation und den einzelnen Scores.

Zusammenfassend verbessert STN-THS alle motorischen-, Gleichgewichts- und *FoG*-Scores im postoperativen Med OFF-Zustand, wohingegen im Med ON-Zustand kein zusätzlicher Effekt auf die Verbesserung von Motorik und Gleichgewicht, sondern gar eine leichte Verschlechterung des *FoG* durch STN-THS festzustellen war.

2.3.2 Der Effekt der THS-Elektrodenlokalisierung sowie des VTA auf das postoperative Gangbild

Die rekonstruierten Elektrodenkoordinaten befanden sich in dem präoperativ definierten Zielbereich (rechte Hemisphäre: $x = 12.08 \pm 1.51$, $y = -0.5 \pm 1.5$, $z = -1.83 \pm 1.8$; linke Hemisphäre: $x = 12.54 \pm 1.07$, $y = -0.25 \pm 1.57$, $z = -2.05 \pm 1.67$). Das VTA unterschied sich zwischen der rechten (39.82 ± 17.87) und der linken Hemisphäre (43.57 ± 19.45) nicht signifikant. Summierte man das VTA aller Elektrodenkontakte und korrelierte es mit den STN-THS-induzierten Veränderungen oben genannter Scores im postoperativen Zustand, zeigten sich durchgängig nicht signifikante Korrelationen, sodass davon auszugehen ist, dass die Größe des VTA allein nicht ausschlaggebend für das postoperative klinische Ergebnis ist.

Die Patienten wurden je nach Ansprechen auf die STN-THS in Bezug auf *FoG* und Gleichgewicht im Med OFF-Zustand in zwei Kohorten unterteilt. Solche Patienten, die sich unter STN-THS hinsichtlich ihres *FoG*-Scores verbesserten (35 THS-responsive Patienten, präoperativer Score 16.14 ± 11.73 , postoperativer Score 5.66 ± 6.19 ; 64% Verbesserung) wiesen im Vergleich zu den Patienten, bei denen keine Verbesserung oder gar eine Verschlechterung registriert wurde (31 nicht-responsive Patienten, präoperativer Score 6.66 ± 7.95 , postoperativer Score 13.00 ± 12.09 , Verschlechterung um durchschnittlich 94.71%), geringfügig andere Elektrodenkoordinaten auf. Die rekonstruierten Koordinaten der mediolateralen x-Achse (rechter STN 12.11 ± 1.3 , linker STN 12.25 ± 0.96) lagen bei den THS-responsiven Patienten in der linken Hemisphäre geringfügig weiter medial als bei den nicht-responsiven Patienten (rechter STN 12.04 ± 1.74 , linker STN 12.87 ± 1.11 , $F = 5.8$, $p = 0.019$). Es zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine weiteren Unterschiede in Bezug auf die Elektrodenkoordinaten der y- und z-Achse, respektive der Größe des VTA.

Parkinsonpatienten, die sich durch STN-THS mit Blick auf den Berg Balance Score verbesserten (42 THS-responsive Patienten, präoperativer Score 21.64 ± 4.87 , postoperativer Score 25.83 ± 2.0 , 19% Verbesserung) zeigten im Vergleich zu den nicht-responsiven Patienten keine signifikanten Unterschiede in den rekonstruierten Elektrodenkoordinaten (24 nicht-responsive Patienten, präoperativer Score 24.32 ± 2.97 , postoperativer Score 21.35 ± 6.28 , 12% Verschlechterung). Lediglich die Elektrodenkoordinate auf der mediolateralen x-Achse kam in der linken Hemisphäre der THS-responsiven Patienten (rechter STN 11.99 ± 1.45 , linker STN 12.37 ± 1.06) medialer zu liegen als bei den nicht-responsiven Patienten (rechter STN 12.23 ± 1.64 , linker STN 12.85 ± 1.05), allerdings ohne einen signifikanten Unterschied aufzuweisen ($F 3.2$, $p = 0.080$). Erneut boten sich zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede hinsichtlich der Elektrodenkoordinaten der y- oder z-Achse, respektive mit Blick auf das VTA.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Parkinsonpatienten, die in Bezug auf *FoG* und Gleichgewicht auf die STN-THS ansprechen, weiter medial lokalisierte STN-Elektroden zu registrieren sind.

2.3.3 Effekte räumlicher Elektrodenasymmetrie auf das postoperative Gangbild

Um die Auswirkungen der räumlichen Asymmetrie der bilateralen THS-Elektroden auf die postoperative axiale Symptomverbesserung zu bewerten, nutzte man eine Binomialverteilung in den verallgemeinerten linearen gemischten Modellen mit den Faktoren Elektrodenasymmetrie in der mediolateralen (x), anterior-posterioren (y) und dorso-ventralen (z) Achse sowie Parkinson-Subtyp, Medikation, Alter und präoperativer Schweregrad der jeweiligen Skala, d.h. des MDS-UPDRS Teil III, des Giladi's GFQ-Scores, des *FoG*-Scores und des Berg Balance-Scores.

Die postoperative Veränderung der allgemeinen motorischen Symptome, erhoben durch den MDS-UPDRS, war nur mit dem präoperativen MDS-UPDRS-Score assoziiert, wie durch verallgemeinerte lineare gemischte Modelle dargelegt (Tabelle 1 in [26]). Ein hoher präoperativer MDS-UPDRS-Score war mit einer größeren postoperativen Verbesserung verbunden ($p < 0.001$; Tabelle 1 in [26]). Weder der Grad der Elektrodenasymmetrie, noch der Parkinson-Subtyp, die Medikation oder das Alter beeinflussten die postoperativen Veränderungen.

Die postoperative Veränderung des Gleichgewichts, bewertet mit dem Berg Balance Score, wurde durch das präoperative Ausmaß der Gleichgewichtsstörung ($p < 0.001$; Abbildung 2 und Tabelle 1 in [26]) und die relative Elektrodenasymmetrie auf der x-Achse (Tabelle 1 in [26]) signifikant beeinflusst. Die Asymmetrie der Elektroden auf der anterior-posterioren (y) und dorso-ventralen (z) Achse hatte keinen Einfluss auf das postoperative Gleichgewicht sondern die Asymmetrie der Elektroden auf der medio-lateralen (x) Achse ($p = 0.02$; Tabelle 1 in [26]). Bei größerer räumlicher Asymmetrie auf der medio-lateralen Achse war die Wahrscheinlichkeit höher, dass nach der STN-THS-Behandlung keine Verbesserung oder sogar eine Verschlechterung des Gleichgewichts auftrat (Tabelle 1 und Abbildung 3 in [26]). Die gleichen Faktoren waren prädiktiv für das postoperative Ergebnis des *FoG*, gemessen anhand des *FoG*-Scores. Verallgemeinerte lineare gemischte Modelle definierten zwei prädiktive Faktoren, die die postoperative Veränderung des *FoG* beeinflussten, erstens den präoperativen Schweregrad des *FoG* (Abbildung 2 in [26]) und zweitens die relative Elektrodenasymmetrie auf der x-Achse (Tabelle 1 und Abbildung 3 in [26]). Je höher der präoperative *FoG*-Score war, desto größer fiel die relative postoperative Veränderung aus ($p < 0.001$; Tabelle 1 in [26]). Die Asymmetrie der Elektroden auf der mediolateralen (x)-Achse wirkte sich auf die *FoG*-Verbesserung aus ($p = 0.026$; Tabelle 1 in [26]), denn je höher die räumliche Asymmetrie auf der mediolateralen Achse, desto geringer war die postoperative *FoG*-Veränderung (Abbildung 3 in [26]).

Es fanden sich keine prädiktiven Faktoren für den Giladi's GFQ.

Zusammenfassend fanden wir zwei Faktoren, die das Ansprechen auf die STN-THS in Bezug auf Gleichgewicht und *FoG* beeinflussten: die präoperative Symptomschwere und das Ausmaß der medio-lateralen Asymmetrie der Elektrodenlokalisierung im Vergleich beider Hemisphären.

2.4 Diskussion

Diese retrospektive, monozentrische Analyse legte dar, dass die STN-THS motorische-, Gleichgewichts- und *FoG*-Scores im MED OFF Zustand verbesserte, jedoch zeigte sich postoperativ unter Levodopa-Medikation mit gleichzeitiger STN-THS eine Verschlechterung des Freezings. Die rekonstruierten Elektrodenkoordinaten beeinflussten das Ansprechen der Gleichgewichts- und *FoG*-Symptome bei IPS-Patienten. IPS-Patienten, die auf die STN-THS in Bezug auf *FoG* und Gleichgewicht ansprachen, zeigten medialer gelegene STN-Elektroden und eine verminderte medio-laterale Asymmetrie der Elektrodenkoordinaten zwischen den Hemisphären.

Die Studie weist Limitationen auf. Erstens handelte es sich um monozentrische, retrospektive, statistisch explorative Analysen von klinischen Routinedaten einer kleineren

Kohorte von Parkinsonpatienten, deren Ergebnisse durch eine prospektive, multizentrische Studie bestätigt werden sollten. Zweitens wurden die Elektrodenkoordinaten in der x-, y- und z-Ebene auf CT- und MR-fusionierten Bildern analysiert, was mit methodischen Einschränkungen verbunden sein könnte. Die bildbasierte Rekonstruktionsmethode stellt aufgrund der engen anatomischen Lagebeziehungen der subkortikalen Kerne und Faserbahnen eine grobe Methode ohne exakte subkortikale Ausrichtung dar. Die Asymmetrie der einzelnen Hirnstrukturen zwischen den Hemisphären und deren postoperative, durch Liquorverlust verursachte Verschiebung kann die vergleichende Beobachtung von Elektrodenpositionen zwischen rechter und linker Hemisphäre erschweren. Drittens wurden die Elektrodenkoordinaten nicht mit einzelnen Faserbahnen in Verbindung gebracht. Aktuelle Fortschritte in der Neuroradiologie wie die Diffusionstraktographie und die funktionelle Konnektivität ermöglichen die Untersuchung normativer und individueller Konnektome, die an der Vermittlung positiver Effekte der STN-THS mitwirken [36; 37], da der therapeutische Nutzen der THS von der Modulation entfernter gelegener Hirnregionen abhängen kann, die mit dem eigentlichen Stimulationsort verbunden sind [38]. Kürzlich wurden die MR-basierte Lokalisierung der Elektrodenkontakte sowie die THS-Programmierung sogar durch Algorithmen des maschinellen Lernens in Abhängigkeit von den charakteristischen Reaktionsmustern des Gehirns auf THS optimiert [39]. Allerdings sind diese fortschrittlichen Bildgebungsverfahren nicht in allen Zentren für Bewegungsstörungen, die THS anbieten, verfügbar, ebenso wenig wie sie in dem Zentrum obiger Studie zum Standardverfahren gehören. In dieser Studie wurde sich auf die stereotaktischen Routinemessungen klinischer Verfahren fokussiert, die in jedem Zentrum leicht verfügbar sind.

Wir untersuchten eine Kohorte von 66 Parkinsonpatienten und fanden keinen Zusammenhang zwischen den rekonstruierten Koordinaten der THS-Elektroden in der x-, y- und z-Ebene und den allgemeinen motorischen Symptomen, die sich im MDS-UPDRS widerspiegeln. Dies könnte auf die geringe Größe der Patientengruppe zurückzuführen sein.

Weitere Einschränkungen könnten in der Variabilität des L-Dopa-Ansprechens der Parkinson-assoziierten Gangstörung, dem unterschiedlichen Ausmaß der postoperativen Dosisreduktion des L-Dopas und in dem Einsatz akuter, einmaliger L-Dopa-Applikationen vor und nach der Operation begründet liegen, die möglicherweise nicht den Alltagszustand mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme widerspiegeln und die Auswirkungen von Müdigkeit in den nicht-randomisierten MED OFF- und MED ON-Zuständen zum Untersuchungszeitpunkt nicht auszuschließen vermögen. Dennoch fanden wir in dieser Kohorte keinen Einfluss der LEDD oder des Ausmaßes der postoperativen LEDD-Reduktion auf die relativen Veränderungen der motorischen Scores, was darauf hindeutet, dass die THS die Hauptursache für die beobachteten motorischen und gangassoziierten Veränderungen ist. In früheren Studien wies man jedoch eine überlappende Wirkung von dopaminergen Medikamenten und STN-THS auf die verschiedenen Teilbereiche der Gleichgewichts- und Gangadaptation nach [40];[41]; [42], sodass offenbar beide Behandlungsmodalitäten das dysfunktionale neuronale Netzwerk der Parkinsonerkrankung mit partieller Redundanz instand zu setzen vermögen.

Der STN ist in verschiedene Territorien wie das dorsale sensomotorische Gebiet, den assoziativen ventrolateralen Bereich und den medio-ventralen limbischen Teil unterteilt [43]. Während die dorsolateralen Regionen des STN afferenten Input durch primär-motorische Areale erhalten, werden mediale Subterritorien von supplementär-motorischen Arealen (SMA) innerviert. Wie durch intraoperative subthalamische Mikroelektroden-Aufzeichnungen nachgewiesen wurde, enthält der STN eine gesonderte somatotopische Karte innerhalb des sensomotorischen Bereichs [44]. Die subthalamischen Zellen mit Repräsentation der unteren Extremitäten sind im Vergleich zu den Zellen, die eine Responsivität auf Bewegungen der oberen Extremität aufweisen, im medialen STN lokalisiert [45]. Diese topografische Organisation könnte den Befund eines besseren Gleichgewichts- und Gangprofils der

medialen THS-Elektroden erklären- das Areal, in dem die Zellen mit Repräsentation der Beine lokalisiert sind. Außerdem könnten die medialen STN-Bereiche, die SMA-Afferenzen erhalten, eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der Gangstörung und des *FoG* spielen [46; 47].

Ein interessantes Ergebnis war die Auswirkung der THS- Elektrodenasymmetrie zwischen rechter und linker Hemisphäre auf das Gleichgewicht und den Gang. Obwohl individuelle, anatomische, hemisphärische Asymmetrien des STN berücksichtigt werden müssen, wäre eine Hypothese, dass unterschiedliche THS-Elektrodenkoordinaten innerhalb des STN mit einer unterschiedlichen Ansteuerung oder Wirksamkeit diverser, subthalamischer, efferenter Projektionen verbunden sind. Die Asymmetrie der Schrittlänge oder Schrittzeit ist eng mit Freezing-Episoden und Stürzen verbunden [48; 49]. Eine Verringerung der Gangasymmetrie durch dopaminerge Medikamente [48] oder durch Anpassung der THS-Stimulationsstärke, entsprechend der klinisch besseren und schlechteren Körperseite, verbessert das *FoG* [50]. Die neuronale Aktivität der stärker betroffenen Hemisphäre war mit einer spezifischen kortikosubthalamischen Synchronisation im niedrigen Frequenzspektrum während des Gehens und mit einer asymmetrischen Entkopplung und einem Zusammenbruch während des *FoG* in der Hemisphäre mit dem geringeren Ausmaß striataler dopaminergener Innervation assoziiert [51]. Daher ist die THS-Elektrodensymmetrie für einen beidseitigen, adäquaten Antrieb des Bewegungsapparats hinsichtlich der postoperativen Verbesserung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen ein entscheidender Faktor.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das postoperative Ergebnis des Gangbildes von Parkinsonpatienten von der präoperativen Symptomlast und den rekonstruierten Elektrodenkoordinaten respektive der Elektrodenasymmetrie auf der medio-lateralen Achse abhängig ist.

3. Zusammenfassung

3.1 Deutsche Zusammenfassung

Die Elektroden für die Tiefe Hirnstimulation sind vorzugsweise im dorsolateralen Nucleus subthalamicus (STN) zu platzieren, um die allgemeine motorische Leistung bestmöglich zu verbessern. Die optimale THS-Elektrodenlokalisierung für die postoperative Verbesserung des Gleichgewichts und des Gangs ist hingegen nicht bekannt. In dieser retrospektiven Analyse wurden 66 Parkinson-Patienten (davon 24 weiblich, Alter 63 ± 7 Jahre) prä- und postoperativ (8.45 ± 4.2 Monate nach der Operation) anhand des MDS UPDRS, des *FoG*- und Giladi-Scores sowie der Berg Balance-Skala untersucht. Die Klinik der Patienten wurde mit den THS-Elektrodenkoordinaten in der x-, y- und z-Ebene in Beziehung gesetzt, die durch bildbasierte Rekonstruktion (SureTune™) ermittelt werden konnten. Es wurden binomiale verallgemeinerte lineare gemischte Modelle mit fixen Effektvariablen für Elektrodenasymmetrie, Parkinson-Subtyp, Medikation, Altersklasse und klinische, THS-induzierte Veränderungen analysiert. Die Tiefe Hirnstimulation des subthalamischen Nucleus verbesserte alle motorischen, Gleichgewichts- und *FoG*-Scores im MED OFF-Zustand, jedoch gab es heterogene Ergebnisse im MED ON-Zustand. Die rekonstruierten THS-Elektrodenkoordinaten hatten einen Einfluss auf die Ansprechrate der axialen Symptome. Die mit Blick auf *FoG* und Gleichgewicht THS-responsiven Patienten zeigten im Vergleich zu den nicht-responsiven Patienten weiter medial gelegene STN-Elektrodenkoordinaten und eine geringere medio-laterale Asymmetrie der rekonstruierten Elektrodenkoordinaten zwischen den Hemisphären. Die Schlussfolgerung ist, dass die rekonstruierten Elektrodenkoordinaten der Tiefen Hirnstimulation, insbesondere die Asymmetrie der Elektroden auf der medio-lateralen Achse, die postoperative Ansprechrate der Gleichgewichts- und *FoG*-Symptome bei Parkinsonpatienten beeinflussen.

3.2 Englische Zusammenfassung

The preferable position of Deep Brain Stimulation (DBS) electrodes is proposed to be located in the dorsolateral subthalamic nucleus (STN) to improve general motor performance. The optimal DBS electrode localization for the post-operative improvement of balance and gait is unknown. In this single-center, retrospective analyses, 66 Parkinson's disease (PD) patients (24 female, age 63 ± 7 years) were assessed pre- and post-operatively (8.45 ± 4.2 months after surgery) by using MDS-UPDRS, freezing of gait (*FoG*) score, Giladi's gait and falls questionnaire and Berg balance scale. The clinical outcome was related to the DBS electrode coordinates in x, y, z plane as revealed by image-based reconstruction (SureTune™). Binomial generalized linear mixed models with fixed-effect variables electrode asymmetry, parkinsonian subtype, medication, age class and clinical DBS induced changes were analyzed. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation improved all motor, balance and *FoG* scores in MED OFF condition, however there were heterogeneous results in MED ON condition. DBS electrode reconstructed coordinates impacted the responsiveness of axial symptoms. *FoG* and balance responders showed slightly more medially located STN electrode coordinates and less medio-lateral asymmetry of the electrode reconstructed coordinates across hemispheres compared to non-responders. The conclusion is that deep brain stimulation electrode reconstructed coordinates, particularly electrode asymmetry on the medio-lateral axis affected the post-operative responsiveness of balance and *FoG* symptoms in PD patients.

4. Abkürzungsverzeichnis

- AC= vordere Kommissur
- CI= 95%-Konfidenzintervall
- DBS= Deep Brain Stimulation
- FoG= Freezing of Gait
- IP= Indifferenztyp
- IPS= idiopathisches Parkinsonsyndrom, Morbus Parkinson
- LEDD= Levodopa-äquivalente-Tagesdosis
- MDS-UPDRS= Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale
- MED OFF= ohne zusätzliche dopaminerge Medikation
- MED ON= mit zusätzlicher dopaminergem Medikation
- MER= Ableitung mit Mikroelektroden
- PC= hintere Kommissur
- PD= Parkinson's Disease
- PIGD= posturale Instabilität und Gangstörung
- SD= Standardabweichung
- SMA= supplementär-motorisches Areal
- STN= Nucleus subthalamicus
- TD= Tremor-Dominanz-Typ
- THS=Tiefe Hirnstimulation
- VTA= Gewebevolumen, welches nach Modellierung der Stimulationparameter durch die Stimulation erregt wird

5. Literaturverzeichnis

- [1] O. Moore, C. Peretz, and N. Giladi, Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Movement Disorders* 22 (2007) 2192-2195.
- [2] Y. Okuma, Freezing of gait and falls in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease* 4 (2014) 255-60.
- [3] N. Giladi, and A. Nieuwboer, Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 Suppl 2 (2008) S423-5.
- [4] J. Nonnekes, A.H. Snijders, J.G. Nutt, G. Deuschl, N. Giladi, and B.R. Bloem, Freezing of gait: a practical approach to management. *The Lancet. Neurology* 14 (2015) 768-78.
- [5] M. Pötter-Nerger, and J. Volkmann, Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28 (2013) 1609-15.
- [6] K. Sato, N. Aita, Y. Hokari, E. Kitahara, M. Tani, N. Izawa, K. Hatori, R. Nakamura, F. Sasaki, S. Sekimoto, T. Jo, G. Oyama, T. Hatano, Y. Shimo, H. Iwamuro, A. Umemura, N. Hattori, and T. Fujiwara, Balance and Gait Improvements of Postoperative Rehabilitation in Patients with Parkinson's Disease Treated with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN-DBS). *Parkinson's disease* 2019 (2019) 7104071.
- [7] H. Li, S. Liang, Y. Yu, Y. Wang, Y. Cheng, H. Yang, and X. Tong, Effect of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN-DBS) on balance performance in Parkinson's disease. *PloS one* 15 (2020) e0238936.
- [8] C. Schlenstedt, A. Shalash, M. Muthuraman, D. Falk, K. Witt, and G. Deuschl, Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *European journal of neurology* 24 (2017) 18-26.
- [9] M.T. Barbe, L. Tonder, P. Krack, B. Debu, M. Schupbach, S. Paschen, T.A. Dembek, A.A. Kuhn, V. Fraix, C. Brefel-Courbon, L. Wojtecki, D. Maltete, P. Damier, F. Sixel-Doring, D. Weiss, M. Pinsker, T. Witjas, S. Thobois, C. Schade-Brittinger, J. Rau, J.L. Houeto, A. Hartmann, L. Timmermann, A. Schnitzler, V. Stoker, M. Vidailhet, and G. Deuschl, Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 35 (2020) 82-90.
- [10] B.F. van Nuenen, R.A. Esselink, M. Munneke, J.D. Speelman, T. van Laar, and B.R. Bloem, Postoperative gait deterioration after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 (2008) 2404-6.
- [11] P. Krack, A. Batir, N. Van Blercom, S. Chabardes, V. Fraix, C. Ardouin, A. Koudsie, P.D. Limousin, A. Benazzouz, J.F. LeBas, A.L. Benabid, and P. Pollak, Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 349 (2003) 1925-34.
- [12] J.M. Hausdorff, L. Gruendlinger, L. Scollins, S. O'Herron, and D. Tarsy, Deep brain stimulation effects on gait variability in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 24 (2009) 1688-92.
- [13] H. Stolze, S. Klebe, M. Poepping, D. Lorenz, J. Herzog, W. Hamel, B. Schrader, J. Raethjen, R. Wenzelburger, H.M. Mehdorn, G. Deuschl, and P. Krack, Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology* 57 (2001) 144-6.

- [14] S. Mei, R.S. Eisinger, W. Hu, T. Tsuboi, K.D. Foote, C.J. Hass, M.S. Okun, P. Chan, and A. Ramirez-Zamora, Three-Year Gait and Axial Outcomes of Bilateral STN and GPI Parkinson's Disease Deep Brain Stimulation. *Frontiers in human neuroscience* 14 (2020) 1.
- [15] H. Russmann, J. Ghika, J.G. Villemure, B. Robert, J. Bogousslavsky, P.R. Burkhard, and F.J. Vingerhoets, Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 63 (2004) 1952-4.
- [16] M. Bakker, R.A. Esselink, M. Munneke, P. Limousin-Dowsey, H.D. Speelman, and B.R. Bloem, Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 19 (2004) 1092-9.
- [17] E.L. Johnsen, N. Sunde, P.H. Mogensen, and K. Ostergaard, MRI verified STN stimulation site--gait improvement and clinical outcome. *European journal of neurology* 17 (2010) 746-53.
- [18] E.L. Johnsen, Gait and postural instability in Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Danish medical bulletin* 58 (2011) B4334.
- [19] W. Hamel, U. Fietzek, A. Morsnowski, B. Schrader, J. Herzog, D. Weinert, G. Pfister, D. Muller, J. Volkmann, G. Deuschl, and H.M. Mehdorn, Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrode contacts. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 74 (2003) 1036-46.
- [20] J. Herzog, U. Fietzek, W. Hamel, A. Morsnowski, F. Steigerwald, B. Schrader, D. Weinert, G. Pfister, D. Muller, H.M. Mehdorn, G. Deuschl, and J. Volkmann, Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 19 (2004) 1050-4.
- [21] F. Wodarg, J. Herzog, R. Reese, D. Falk, M.O. Pinski, F. Steigerwald, O. Jansen, G. Deuschl, H.M. Mehdorn, and J. Volkmann, Stimulation site within the MRI-defined STN predicts postoperative motor outcome. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27 (2012) 874-9.
- [22] G.L. Defer, H. Widner, R.M. Marie, P. Remy, and M. Levivier, Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 14 (1999) 572-84.
- [23] K. Ziegler, F. Schroeteler, A.O. Ceballos-Baumann, and U.M. Fietzek, A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25 (2010) 1012-8.
- [24] N. Giladi, J. Tal, T. Azulay, O. Rascol, D.J. Brooks, E. Melamed, W. Oertel, W.H. Poewe, F. Stocchi, and E. Tolosa, Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 24 (2009) 655-61.
- [25] C.Y. Chou, C.W. Chien, I.P. Hsueh, C.F. Sheu, C.H. Wang, and C.L. Hsieh, Developing a short form of the Berg Balance Scale for people with stroke. *Physical therapy* 86 (2006) 195-204.
- [26] F.P. Schott, A. Gulberti, H.O. Pinnschmidt, C. Gerloff, C.K.E. Moll, M. Schaper, J.A. Koeppe, W. Hamel, and M. Pötter-Nerger, Subthalamic Deep Brain Stimulation Lead Asymmetry Impacts the Parkinsonian Gait Disorder. *Frontiers in human neuroscience* 16 (2022) 788200.
- [27] G.T. Stebbins, C.G. Goetz, D.J. Burn, J. Jankovic, T.K. Khoo, and B.C. Tilley, How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with

- the unified Parkinson's disease rating scale. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28 (2013) 668-70.
- [28] D.G. Kleinbaum, and M. Klein, Analysis of matched data using logistic regression. *Logistic regression: A self-learning text* (2002) 227-265.
- [29] R. Bender, and S. Lange, Adjusting for multiple testing--when and how? *Journal of clinical epidemiology* 54 (2001) 343-9.
- [30] K.J. Rothman, No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 1 (1990) 43-6.
- [31] K.J. Rothman, Six persistent research misconceptions. *Journal of general internal medicine* 29 (2014) 1060-4.
- [32] T.V. Perneger, What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ (Clinical research ed.)* 316 (1998) 1236-8.
- [33] A. Field, *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. Los Angeles, CA: Sage Publications (2009)
- [34] D.J. Saville, Multiple Comparison Procedures: The Practical Solution. *The American Statistician* 44 (1990) 174-180.
- [35] D.A. Savitz, and A.F. Olshan, Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data. *American journal of epidemiology* 142 (1995) 904-8.
- [36] A. Horn, M. Reich, J. Vorwerk, N. Li, G. Wenzel, Q. Fang, T. Schmitz-Hübsch, R. Nickl, A. Kupsch, J. Volkmann, A.A. Kühn, and M.D. Fox, Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Annals of neurology* 82 (2017) 67-78.
- [37] M.D. Fox, Mapping Symptoms to Brain Networks with the Human Connectome. *The New England journal of medicine* 379 (2018) 2237-2245.
- [38] A. Horn, G. Wenzel, F. Irmen, J. Huebl, N. Li, W.J. Neumann, P. Krause, G. Böhner, M. Scheel, and A.A. Kühn, Deep brain stimulation induced normalization of the human functional connectome in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 142 (2019) 3129-3143.
- [39] A. Boutet, R. Madhavan, G.J.B. Elias, S.E. Joel, R. Gramer, M. Ranjan, V. Paramanandam, D. Xu, J. Germann, A. Loh, S.K. Kalia, M. Hodaie, B. Li, S. Prasad, A. Coblenz, R.P. Munhoz, J. Ashe, W. Kucharczyk, A. Fasano, and A.M. Lozano, Predicting optimal deep brain stimulation parameters for Parkinson's disease using functional MRI and machine learning. *Nature communications* 12 (2021) 3043.
- [40] B.P. Bejjani, D. Gervais, I. Arnulf, S. Papadopoulos, S. Demeret, A.M. Bonnet, P. Cornu, P. Damier, and Y. Agid, Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 68 (2000) 595-600.
- [41] B. Haslinger, K. Kalteis, H. Boecker, F. Alesch, and A.O. Ceballos-Baumann, Frequency-correlated decreases of motor cortex activity associated with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *NeuroImage* 28 (2005) 598-606.
- [42] I. Valálik, M. Emri, Z. Lengyel, P. Mikecz, L. Trón, A. Csókay, and T. Márián, Pallidal deep brain stimulation and L-dopa effect on PET motor activation in advanced Parkinson's disease. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 19 (2009) 253-8.
- [43] E.E. Benarroch, Subthalamic nucleus and its connections: Anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation. *Neurology* 70 (2008) 1991-5.
- [44] P. Romanelli, H. Bronte-Stewart, G. Heit, D.W. Schaal, and V. Esposito, The functional organization of the sensorimotor region of the subthalamic nucleus. *Stereotactic and functional neurosurgery* 82 (2004) 222-9.

- [45] P. Romanelli, G. Heit, B.C. Hill, A. Kraus, T. Hastie, and H.M. Brontë-Stewart, Microelectrode recording revealing a somatotopic body map in the subthalamic nucleus in humans with Parkinson disease. *Journal of neurosurgery* 100 (2004) 611-8.
- [46] A.L. Bartels, B.M. de Jong, N. Giladi, J.D. Schaafsma, R.P. Maguire, L. Veenma, J. Pruijm, Y. Balash, M.B. Youdim, and K.L. Leenders, Striatal dopa and glucose metabolism in PD patients with freezing of gait. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21 (2006) 1326-32.
- [47] A.H. Snijders, I. Leunissen, M. Bakker, S. Overeem, R.C. Helmich, B.R. Bloem, and I. Toni, Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain : a journal of neurology* 134 (2011) 59-72.
- [48] M. Plotnik, N. Giladi, Y. Balash, C. Peretz, and J.M. Hausdorff, Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? *Annals of neurology* 57 (2005) 656-63.
- [49] G. Frazzitta, G. Pezzoli, G. Bertotti, and R. Maestri, Asymmetry and freezing of gait in parkinsonian patients. *Journal of neurology* 260 (2013) 71-6.
- [50] A. Fasano, J. Herzog, E. Seifert, H. Stolze, D. Falk, R. Reese, J. Volkmann, and G. Deuschl, Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26 (2011) 844-51.
- [51] N.G. Pozzi, A. Canessa, C. Palmisano, J. Brumberg, F. Steigerwald, M.M. Reich, B. Minafra, C. Pacchetti, G. Pezzoli, J. Volkmann, and I.U. Isaias, Freezing of gait in Parkinson's disease reflects a sudden derangement of locomotor network dynamics. *Brain : a journal of neurology* 142 (2019) 2037-2050.

6. Anhang

6.1 MDS-UPDRS Teil III

3.1. SPRACHE	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Beurteilen Sie die spontane Sprachproduktion des Patienten und beginnen Sie, falls erforderlich, ein Gespräch. Mögliche Themenvorschläge: Fragen Sie nach der Arbeit des Patienten, Hobbys, Sport oder danach, wie er in die Arztpraxis gekommen ist. Beurteilen Sie Umfang, Modulation (Prosodie) und Deutlichkeit, einschließlich undeutlicher Artikulation, Palilalie (Silbenwiederholung) und Tachyphemie (Sprachbeschleunigung, Zusammenfassen von Silben).</p> <p>0: normal: Keine Sprachprobleme.</p> <p>1: angedeutet vorhanden: Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke, alle Wörter sind aber noch leicht zu verstehen.</p> <p>2: leicht ausgeprägt: Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke mit einigen unklaren Wörtern, aber insgesamt leicht verständlichen Sätzen.</p> <p>3: mäßig ausgeprägt: Sprache ist schwer zu verstehen, da einige, jedoch nicht die meisten Sätze schlecht zu verstehen sind.</p> <p>4: schwer ausgeprägt: Der Großteil des Gesprochenen ist schwer zu verstehen oder unverständlich.</p>	<input type="checkbox"/>

3.2. GESICHTSAUSDRUCK	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Beobachten Sie den in Ruhe sitzenden Patienten für 10 Sekunden sowohl wenn er nicht spricht als auch im Gespräch. Beobachten Sie die Frequenz seines Augenblinzeln, maskenhafter Gesichtsausdruck oder den Verlust der mimischen Expression, spontanes Lächeln und offenstehenden Mund.</p> <p>0: Normal: Normaler Gesichtsausdruck</p> <p>1: angedeutet vorhanden: Minimaler maskenhafter Gesichtsausdruck, das sich nur durch die reduzierte Frequenz des Augenblinzeln manifestiert.</p> <p>2: leicht ausgeprägt: Zusätzlich zu der reduzierten Frequenz des Augenblinzeln zeigt sich ein maskenhafter Gesichtsausdruck auch im unteren Teil des Gesichts mit spärlichen Bewegungen im Mundbereich, wie etwa weniger spontanes Lächeln. Der Mund steht jedoch nicht offen.</p> <p>3: mäßig ausgeprägt: Maskenhafter Gesichtsausdruck mit zeitweise geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.</p> <p>4: schwer ausgeprägt: Maskenhafter Gesichtsausdruck t mit überwiegend geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.</p>	<input type="checkbox"/>

3.3. RIGOR	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Rigor wird bei langsamer passiver Bewegung der großen Gelenke geprüft, während sich der Patient in entspannter Position befindet und der Untersucher dabei Extremitäten und Nacken bewegt. Zu Beginn wird ohne ein Bahnungsmanöver geprüft. Prüfen und bewerten Sie Nacken und jede Extremität gesondert. An den Armen prüfen Sie gleichzeitig Hand- und Ellenbogengelenke. An den Beinen prüfen Sie gleichzeitig Hüft- und Kniegelenke. Falls Sie keinen Rigor feststellen, benutzen Sie ein Bahnungsmanöver wie Fingertippen, Faustöffnen/-schließen oder Fersentippen in der kontralateralen Extremität. Bitten Sie den Patienten, sich während der Rigorprüfung so gut wie möglich zu entspannen.</p>	<input type="checkbox"/> Nacken
<p>0: Normal: Kein Rigor.</p>	<input type="checkbox"/> ROE
<p>1: angedeutet vorhanden: Rigor lässt sich nur durch ein Bahnungsmanöver feststellen.</p>	<input type="checkbox"/> LOE
<p>2: leicht ausgeprägt: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, der volle Bewegungsumfang ist jedoch erhalten.</p>	<input type="checkbox"/> RUE
<p>3: mäßig ausgeprägt: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, voller Bewegungsumfang wird nur durch Anstrengung erreicht.</p>	<input type="checkbox"/> LUE
<p>4: schwer ausgeprägt: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar und ein voller Bewegungsumfang wird nicht erreicht.</p>	

3.4. FINGERTIPPEN	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Jede Hand wird einzeln geprüft. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, dass er seinen Zeigefinger schnellstmöglich UND mit der größtmöglichen Amplitude 10 Mal gegen dem Daumen führen soll. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.</p>	<input type="checkbox"/> R
<p>0: Normal: Keine Probleme.</p>	<input type="checkbox"/> L
<p>1: angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Verzögerungen während des Fingertippens; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement kurz vor dem 10ten Tippen.</p>	
<p>2: leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Unterbrechungen beim Fingertippen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der 10er Tippsequenz.</p>	
<p>3: mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Unterbrechungen beim Fingertippen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der Ausführung; b) mässige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement bereits nach dem ersten Tippen.</p>	
<p>4: schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.</p>	

3.5 HANDBEWEGUNGEN

Instruktionen für den Untersucher: Jede Hand wird einzeln geprüft. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, dass er seine Faust fest schließen muss, während sein Arm im Ellenbogen gebeugt ist, so dass die Handfläche zum Untersucher gerichtet ist. Fordern Sie den Patienten auf, die Hand 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude UND schnellstmöglich zu öffnen. Falls der Patient die Faust nicht richtig ballt oder die Hand nicht vollständig öffnet, erinnern Sie ihn/sie an die korrekte Ausführung. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.

WERT

 R L

0: Normal: Keine Probleme.

1: angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe.

2: leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Durchführung.

3: mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mässige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach der erster „Öffnen und Schließen“ - Sequenz.

4: schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.

3.6 PRONATIONS-, SUPINATIONSBEWEGUNGEN DER HÄNDE

Instruktionen für den Untersucher: Jede Hand wird einzeln geprüft. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, seinen Arm vor dem Körper mit der Handfläche nach unten auszustrecken und dann die Handfläche schnellstmöglich und mit größtmöglicher Amplitude alternierend 10 Mal nach oben und nach unten zu wenden. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.

WERT

 R L

0: Normal: Keine Probleme.

1: angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe.

2: leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung.

3: mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mässige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach erster „Supination-Pronation“ Sequenz.

4: schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.

3.7 VORFUSSTIPPEN		Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Der Patient sitzt auf einem Stuhl mit gerader Rückenlehne, beide Füße stehen auf dem Boden. Prüfen Sie jeden Fuß gesondert. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, die Ferse in bequemer Position auf den Boden zu stellen und dann mit den Zehen 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude und schnellstmöglich auf den Boden zu tippen. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.</p>		<input type="checkbox"/> R
		<input type="checkbox"/> L
0: Normal:	Keine Probleme.	
1: angedeutet vorhanden:	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Verzögerungen der Tippbewegungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement kurz vor dem 10ten Tippen.	
2: leicht ausgeprägt:	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung.	
3: mäßig ausgeprägt:	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mässige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach dem erstem Tippen.	
4: schwer ausgeprägt:	Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.	

3.8 BEWEGLICHKEIT DER BEINE		Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Der Patient sitzt auf einem Stuhl mit gerader Rückenlehne und Armlehnen. Die Füße des Patienten stehen bequem auf dem Boden. Prüfen Sie jedes Bein gesondert. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, den Fuß in bequemer Position auf den Boden zu stellen und dann den Fuß 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude und schnellstmöglich zu heben und auf den Boden zu stampfen. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.</p>		<input type="checkbox"/> R
		<input type="checkbox"/> L
0: Normal:	Keine Probleme.	
1: angedeutet vorhanden:	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe.	
2: leicht ausgeprägt:	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung.	
3: mäßig ausgeprägt:	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) moderate Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach dem erstem Aufstampfen.	
4: schwer ausgeprägt:	Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.	

3.9 AUFSTEHEN VOM STUHL		Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Der Patient sitzt auf einem Stuhl mit gerader Rückenlehne und Armlehnen, beide Füße stehen auf dem Boden und der Rücken berührt die Stuhllehne (Letzteres nur falls der Patient nicht zu klein ist). Fordern Sie den Patienten auf, seine/ihre Arme vor der Brust zu verschränken und aufzustehen. Falls es dem Patienten nicht gelingt, wird der Versuch maximal zweimal wiederholt. Gelingt es dem Patienten immer noch nicht, bitten Sie den Patienten, sich auf die Stuhlkante zu setzen und mit vor der Brust verschränkten Armen aufzustehen. In diesem Fall erlauben Sie nur einen Versuch. Bleibt der Patient weiterhin erfolglos, erlauben Sie dem Patienten, sich an den Armlehnen aufzustützen. Dabei sind maximal drei Versuche erlaubt. Bleibt auch dieser Versuch erfolglos, helfen Sie dem Patienten aufzustehen. Nachdem der Patient aufgestanden ist, beobachten Sie die Körperhaltung für das Item 3.13</p>		<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
0: Normal:	Keine Schwierigkeiten. Patient kann schnell und ohne Verzögerung aufstehen.	
1: angedeutet vorhanden	Das Aufstehen erfolgt langsamer als normal oder es wird mehr als ein Versuch dazu benötigt; oder eine Bewegung zum Stuhlrand ist erforderlich, um aufstehen zu können. Benutzung der Armlehnen ist jedoch nicht nötig.	
2: leicht ausgeprägt:	Patient drückt sich mit Hilfe der Armlehnen ohne Schwierigkeiten hoch.	
3: mäßig ausgeprägt:	Patient drückt sich hoch, aber neigt zum Zurückfallen; oder er muss es mehrmals unter Benutzung der Armlehnen versucht werden; Aufstehen ist jedoch ohne fremde Hilfe möglich.	
4: schwer ausgeprägt:	Kann nicht ohne Hilfe aufstehen.	

3.10 GEHEN/GANGBILD		Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Die Überprüfung des Gangs führt man am besten durch, indem man den Patienten vom Untersucher zuerst weg und dann wieder auf ihn/sie zu gehen lässt, so dass die rechte und linke Körperseite des Patienten gleichzeitig beobachtet werden können. Der Patient soll mindestens 10 Meter gehen, dann sich umdrehen und zum Untersucher zurückkehren. In diesem Item werden unterschiedliche Gangeigenschaften bewertet: Schrittlamplitude, Schrittgeschwindigkeit, Höhe der Fußhebung, Schlurfen beim Gehen, Umdrehen, Mitschwingen der Arme, jedoch nicht ein „Freezing“. Bewerten Sie das „Freezing“ beim Gehen für die nächste Frage 3.11. Beobachten Sie die Körperhaltung für das Item 3.13</p>		<input type="checkbox"/>
0: Normal:	Keine Probleme.	
1: angedeutet vorhanden:	Patient geht ohne Hilfe mit leichter Gangstörung.	
2: leicht ausgeprägt:	Patient geht ohne Hilfe, jedoch mit erheblicher Gangstörung.	
3: mäßig ausgeprägt:	Patient benötigt eine Gehhilfe für sicheres Gehen (Gehstock, Gehwagen). Ist aber in der Lage, ohne fremde Hilfe zu gehen.	
4: schwer ausgeprägt:	Patient kann gar nicht gehen oder nur mit fremder Hilfe.	

3.11 BLOCKADEN BEIM GEHEN	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Während der Überprüfung des Gangbildes beurteilen Sie parallel das Auftreten von „Blockaden beim Gehen“-Episoden beim Gehen. Achten Sie auf das Auftreten von Starthemmung und Trippelschritte, insbesondere beim Umdrehen und am Ende der Prüfung. Soweit es die Sicherheit zulässt, dürfen die Patienten KEINE sensorischen Hilfestellungen bei der Untersuchung anwenden.</p> <p>0: Normal: Keine Blockade beim Gehen.</p> <p>1: angedeutet vorhanden: Eine Blockade beim Gehen tritt entweder beim Starten, Umdrehen oder Gehen durch den Türeingang auf und zeigt sich als nur eine Bewegungsunterbrechung bei einer dieser Bewegungsabläufe; danach werden fortlaufende fließende Bewegungen ohne Blockade beim Geradeausgehen ausgeführt.</p> <p>2: leicht ausgeprägt: Eine Blockade beim Gehen tritt beim Starten, Umdrehen oder Gehen durch den Türeingang auf, hierbei kommt es zu mehr als einer Bewegungsunterbrechung bei diesen Bewegungsabläufen, danach werden fortlaufende fließende Bewegungen ohne Blockaden beim Geradeausgehen ausgeführt.</p> <p>3: mäßig ausgeprägt: Eine Blockade tritt einmal beim Geradeausgehen auf.</p> <p>4: schwer ausgeprägt: Eine Blockade tritt mehrfach beim Geradeausgehen auf.</p>	<input type="checkbox"/>

3.12 POSTURALE STABILITÄT	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Es wird die Reaktion auf ein plötzliches Verlagern des Körpers durch ein <u>schnelles, kräftiges</u> Ziehen an den Schultern des Patienten geprüft. Der Patient steht dabei aufrecht mit geöffneten Augen und bequem leicht gespreizten und parallel ausgerichteten Beinen. Untersuchen Sie auch die Retropulsion. Stellen Sie sich hinter den Patienten und erklären Sie ihm, was passieren wird. Erklären Sie, dass er/sie einen Schritt nach hinten machen darf, um einen Sturz zu vermeiden. Hinter dem Untersucher soll sich in mindestens 1-2 Meter Entfernung eine feste Wand befinden, um die Schritte rückwärts bei Retropulsion zu beobachten. Das erste Ziehen soll als eine beispielhafte Vorführung dienen und wird absichtlich schwächer ausgeführt und wird nicht bewertet. Beim zweiten Mal zieht man schnell und kräftig an den Schultern zum Untersucher hin, die Kraft muss ausreichen, um den Körperschwerpunkt so zu verlagern, dass der Patient einen Schritt nach hinten machen MUSS. Der Untersucher sollte bereit sein, den Patienten aufzufangen, muss jedoch weit genug hinten stehen, damit der Patient ausreichend Platz hat, um einige Schritte zu machen und das Gleichgewicht selbst wiederzuerlangen. Lassen Sie den Patienten seinen Körper nicht absichtlich nach vorne beugen, in Vorbereitung auf den Zug. Beobachten Sie die Anzahl der Schritte oder die Fallneigung. Bis zu zwei Schritte rückwärts als Ausgleich werden als normal betrachtet, so dass die Bewertung als „nicht normal“ ab dem dritten Schritt beginnt. Wenn der Patient die Aufgabe nicht verstanden hat, kann der Untersucher den Versuch wiederholen, so dass die Bewertung auf demjenigen Eindruck des Untersuchers basiert, der die Einschränkungen des Patienten und nicht eine missverständliche oder unzureichende Vorbereitung als Ursache dafür darstellt. Beobachten Sie die Körperhaltung für das Item 3.13</p> <p>0: Normal: Keine Probleme: Patient fängt sich nach einem oder zwei Schritten auf.</p> <p>1: angedeutet vorhanden: 3-5 Schritte, Patient fängt sich jedoch ohne Hilfe auf.</p> <p>2: leicht ausgeprägt: Mehr als 5 Schritte, Patient fängt sich jedoch ohne Hilfe auf.</p> <p>3: mäßig ausgeprägt: Sicherer Stand, posturale Antwort ist jedoch nicht vorhanden; fällt, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen wird.</p> <p>4: schwer ausgeprägt: Sehr instabil; neigt dazu, das Gleichgewicht spontan bzw. auf ein leichtes Ziehen an den Schultern hin zu verlieren.</p>	<input type="checkbox"/>

3.13 Körperhaltung	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Die Haltung wird an dem aufrecht stehenden Patienten beurteilt, nachdem er von einem Stuhl aufgestanden ist sowie beim Gehen und ebenso während der Untersuchung der posturalen Reflexe. Wenn Sie eine schlechte Körperhaltung bemerken, fordern Sie den Patienten auf, gerade zu stehen und beobachten Sie, ob sich die Körperhaltung bessert (siehe Punkt 2 unten). Bewerten Sie die schlechteste Körperhaltung, die Sie während dieser drei Beobachtungspunkte sehen. Beobachten Sie die Flexion und die Seitenneigung.</p> <p>0: Normal: Keine Probleme.</p> <p>1: Leicht: Nicht ganz aufrechte Haltung; die Körperhaltung könnte jedoch für eine ältere Person normal sein</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Eindeutige Flexion, Skoliose oder Seitenneigung, aber der Patient kann die Haltung nach Aufforderung korrigieren</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Gebückte Haltung, Skoliose oder Seitenneigung, die vom Patienten willentlich zu einer aufrechten Haltung nicht korrigiert werden kann.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Flexion, Skoliose oder Seitenneigung mit ausgeprägter Haltungsstörung.</p>	<input data-bbox="1358 398 1390 443" type="checkbox"/>

3.14 GLOBALE SPONTANITÄT DER BEWEGUNG (BRADYKINESIE DES KÖRPERS)	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Diese globale Bewertung kombiniert alle Beobachtungen von Langsamkeit, Verzögerungen, geringer Amplitude und allgemeiner Bewegungsarmut, einschließlich der Reduktion von Körpergestik und Überkreuzen der Beine. Die Beurteilung basiert auf dem Gesamteindruck des Untersuchers nach Beobachtung der spontanen Körpergestik beim Sitzen und wie der Patient aufsteht und läuft.</p> <p>0: Normal: Keine Probleme.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Angedeutete globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Leichte globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Mässige globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Schwere globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.</p>	<input data-bbox="1358 1301 1390 1346" type="checkbox"/>

3.15 HALTETREMOR DER HÄNDE	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Alle Tremorarten, <u>einschließlich des wieder auftretenden Ruhetremors</u>, der nach einer Pause beim Hochnehmen der Arme mit Latenz auftritt werden in der Bewertung berücksichtigt. Beurteilen Sie jede Hand gesondert. Bewerten Sie die größte auftretende Amplitude. Fordern Sie den Patienten auf, die Arme vor seinem Körper mit den Handflächen nach unten auszustrecken. Die Handgelenke sollten dabei gerade ausgerichtet sein und die Finger bequem voneinander getrennt sein, so dass sie einander nicht berühren. Beobachten Sie diese Haltung für 10 Sekunden.</p>	<input type="checkbox"/> R
<p>0: Normal: Kein Tremor.</p>	<input type="checkbox"/> L
<p>1: Angedeutet vorhanden: Tremor ist vorhanden, die Amplitude ist jedoch geringer als 1 cm.</p>	
<p>2: Leicht ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mehr als 1 cm, aber geringer als 3 cm.</p>	
<p>3: Mäßig ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mindestens 3 cm, jedoch geringer als 10 cm.</p>	
<p>4: Schwer ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mindestens 10 cm.</p>	

3.16 BEWEGUNGSTREMOR DER HÄNDE	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Die Prüfung erfolgt als Finger-Nase-Versuch. Der Patient beginnt den Versuch mit ausgestreckten Armen und führt den Finger- Nase-Versuch mit jeder Hand mindestens dreimal durch. Hierbei soll jede Hand so weit wie möglich gestreckt werden, um den Finger des Untersuchers zu berühren. Der Finger-Nase-Versuch soll langsam durchgeführt werden, um einen möglichen Tremor nicht durch zu schnelle Armbewegungen zu unterdrücken. Wiederholen Sie den Versuch mit der anderen Hand und beurteilen Sie jede Hand gesondert. Der Tremor kann durchgehend während der Bewegung vorhanden sein oder bei der Berührung des Ziels (Nase oder Finger) auftreten. Bewerten Sie die größte Amplitude.</p>	<input type="checkbox"/> R
<p>0: Normal: Kein Tremor.</p>	<input type="checkbox"/> L
<p>1: Angedeutet vorhanden: Tremor ist vorhanden, die Amplitude ist jedoch kleiner als 1 cm.</p>	
<p>2: Mild: Tremor mit einer Amplitude von mehr als 1 cm, aber geringer als 3 cm.</p>	
<p>3: Mäßig ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mindestens 3 cm, jedoch kleiner als 10 cm.</p>	
<p>4: Schwer ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mindestens 10 cm.</p>	

3.17 AMPLITUDE DES RUHETREMORS

Instruktion für den Untersucher: Dieses und das folgende Item wurden absichtlich an das Ende der Untersuchung gestellt, um dem Untersucher die Möglichkeit zu geben, die Beobachtungen zum Ruhetremor zu sammeln, die jederzeit während der Untersuchung auftreten können, wie etwa beim ruhigen Sitzen, beim Gehen und bei Aktivitäten, bei denen sich nur bestimmte Körperteile bewegen, während andere hingegen in Ruhe bleiben. Bewerten Sie die maximale Amplitude, die während der Untersuchung aufgetreten ist, als Endwert. Bewerten Sie nur die Amplitude und nicht die Persistenz bzw. die Periodizität des Tremors.

Als Teil der Bewertung soll der Patient ruhig auf einem Stuhl sitzen mit den Händen auf den Armlehnen (nicht auf dem Schoß) und bequem auf dem Boden stehenden Füßen für 10 Sekunden ohne weitere Anweisungen. Der Ruhetremor wird gesondert an allen vier Extremitäten und an den Lippen/am Kiefer beurteilt. Bewerten Sie als Endwert nur die maximale Amplitude, die gesehen wurde.

Bewertung der Extremitäten

- | | |
|--------------------------|---|
| 0: Normal: | Kein Tremor. |
| 1: Angedeutet vorhanden: | < 1 cm maximale Amplitude. |
| 2: Leicht ausgeprägt: | > 1 cm, aber < 3 cm maximale Amplitude. |
| 3: Mäßig ausgeprägt: | 3-10 cm maximale Amplitude. |
| 4: Schwer ausgeprägt: | > 10 cm maximale Amplitude. |

Bewertung der Lippen/des Kiefers

- | | |
|--------------------------|---|
| 0: Normal: | Kein Tremor. |
| 1: Angedeutet vorhanden: | < 1 cm maximale Amplitude. |
| 2: Leicht ausgeprägt: | > 1 cm, aber < 2cm maximale Amplitude. |
| 3: Mäßig ausgeprägt: | > 2 cm, aber < 3 cm maximale Amplitude. |
| 4: Schwer ausgeprägt: | > 3 cm maximale Amplitude. |

Wert

ROE

LOE

RUE

LUE

Lippe/
Kiefer

3.18 KONSTANZ DES RUHETREMORS

Instruktionen für den Untersucher: In diesem Item wird der gesamte Ruhetremor mit nur einem Wert versehen. Der Fokus liegt hierbei auf der Konstanz des Ruhetremors während der Untersuchungszeit, in der sich unterschiedliche Körperteile abwechselnd in Ruhelage befinden. Diese Bewertung erfolgt absichtlich am Ende der Untersuchung, so dass verschiedene Informationen in die Bewertung einfließen können.

- | | |
|--------------------------|---|
| 0: Normal: | Kein Tremor. |
| 1: Angedeutet vorhanden: | Ruhetremor ist bei < 25% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden. |
| 2: Leicht ausgeprägt: | Ruhetremor ist bei 26-50% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden. |
| 3: Mäßig ausgeprägt: | Ruhetremor ist bei 51-75% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden. |
| 4: Schwer ausgeprägt: | Ruhetremor ist bei > 75% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden. |

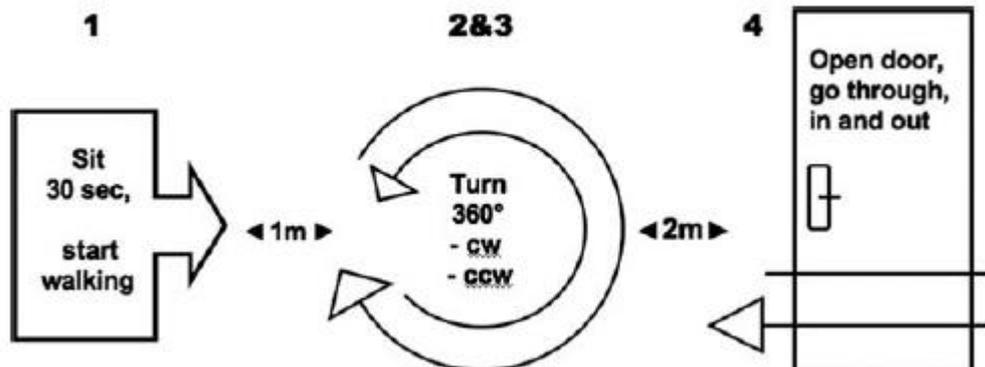
Wert

6.2 FOG-Score

Item #	Aufgabe	Situation	Score
1	Gehen	Start	
2		Im Uhrzeigersinn 360° Drehen	
3		Gegen Uhrzeiger 360° Drehen	
4		Engstelle Tür (Hin und zurück)	
5	Tragen eines Tellers mit Wasserbecher	Start	
6		Im Uhrzeigersinn 360° Drehen	
7		Gegen Uhrzeiger 360° Drehen	
8		Engstelle Tür (Hin und zurück)	
9	Tragen+ Zusätzlich Kopfrechnen	Start	
10		Im Uhrzeigersinn 360° Drehen	
11		Gegen Uhrzeiger 360° Drehen	
12		Engstelle Tür (Hin und zurück)	
Für jedes Item Score 0=normal, 1=Festination, 2= Akinetisches Freezing, 3=Hilfe notwendig, Abbruch Aufgabe			
Gesamtscore (Summe 1-12 (Maximalscore 36 Punkte))			

Legende

Score	0	1	2	3
Beobachtete Fussbewegung	Keine Festination, kein Freezing	Festination, hastening, shuffling	Trembling-in-place, akinetisches Freezing	Abbruch, externe Hilfe / Cue nötig
Weggewinn	Ja	Ja	Nein	Nein
Hilfestellung/Cue	Nein	Nein	Nein	Ja



6.3 Giladi-Score

Fragebogen zum Gang, Stürzen und Festination des Patienten (FGSF)¹

Bitte kreuzen Sie die zutreffende Antwort auf die folgenden Fragen an:

1. In Ihrem besten Zustand gehen Sie:

- ① Normal
- ① Weitgehend normal —etwas langsam
- ② Langsam aber ohne Hilfe
- ③ Mit Unterstützung oder Gehhilfen
- ④ Unfähig zu gehen

2. In Ihrem schlechtesten Zustand gehen Sie:

- ① Normal
- ① Weitgehend normal —etwas langsam
- ② Langsam aber ohne Hilfe
- ③ Mit Unterstützung oder Gehhilfen
- ④ Unfähig zu gehen

3. Beeinträchtigen Ihre Gehschwierigkeiten Ihren Tagesablauf und Ihre Unabhängigkeit?

- ① Gar nicht
- ① Wenig
- ② Mittelmäßig
- ③ Schwer
- ④ Unfähig zu gehen

4. Haben Sie das Gefühl, dass Ihre Füße wie festgeklebt am Boden sind, wenn Sie gehen, sich umdrehen oder losgehen möchten (Freezing)?

- ① Nie
- ① Sehr selten —etwa einmal im Monat
- ② Selten —etwa einmal pro Woche
- ③ Oft —etwa einmal am Tag
- ④ Immer beim Gehen

5. *Wie lange hält Ihre längste „Freezing“-Phase an?*

- ① Dies ist noch nicht vorgekommen
- ① 1–2 Sekunden
- ② 3–10 Sekunden
- ③ 11–30 Sekunden
- ④ Unfähig zu gehen für mehr als 30 Sekunden

6. *Wie lange hält eine typische Start-Verzögerung („Freezing“-Phase) an, bevor Sie los gehen können?*

- ① Es kommt nie vor
- ① Es dauert länger als 1 Sekunde, um losgehen zu können
- ② Es dauert länger als 3 Sekunden, um losgehen zu können
- ③ Es dauert länger als 10 Sekunden, um losgehen zu können
- ④ Es dauert länger als 30 Sekunden, um losgehen zu können

7. *Wie lange dauert eine typische „Freezing“-Phase, wenn Sie sich umdrehen möchten?*

- ① Es kommt nie vor
- ① Es dauert 1–2 Sekunden, um das Drehen fortzusetzen
- ② Es dauert 3–10 Sekunden, um das Drehen fortzusetzen
- ③ Es dauert 11–30 Sekunden, um das Drehen fortzusetzen
- ④ Es dauert länger als 30 Sekunden, um das Drehen fortzusetzen

8. *Wie lange dauert eine typische „Freezing“-Phase, wenn Sie ein Ziel erreichen wollen (z.B. wenn Sie eine Stufe steigen wollen oder sich einem Stuhl annähern, um sich hinzusetzen)?*

- ① Es kommt nie vor
- ① Es dauert 1–2 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen
- ② Es dauert 3–10 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen
- ③ Es dauert 11–30 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen
- ④ Es dauert länger als 30 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen

9. *Wie lange dauert eine typische „Freezing“-Phase, wenn Sie durch einen Engpass (z.B. durch einen Türeinang) zu gehen versuchen?*

- ① Es kommt nie vor
- ① Es dauert 1–2 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen
- ② Es dauert 3–10 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen
- ③ Es dauert 11–30 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen
- ④ Es dauert länger als 30 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen

10. *Wie lange dauert eine typische „Freezing“-Phase, wenn Sie geradeaus gehen?*

- ① Es kommt nie vor
- ① Es dauert 1–2 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen
- ② Es dauert 3–10 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen
- ③ Es dauert 11–30 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen
- ④ Es dauert länger als 30 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen

11. *Wie lange dauert eine typische „Freezing“-Phase, wenn Sie sich in stressigen Situationen unter Zeitdruck befinden, wie z.B. wenn das Telefon klingelt oder wenn Sie an einer Ampel stehen?*

- ① Es kommt nie vor
- ① Es dauert 1–2 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen
- ② Es dauert 3–10 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen
- ③ Es dauert 11–30 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen
- ④ Es dauert länger als 30 Sekunden, um das Gehen fortzusetzen

12. *Wie oft fallen Sie hin?*

- ① Nie
- ① Sehr selten —etwa einmal im Jahr
- ② Selten —etwa einmal im Monat
- ③ Oft —etwa einmal pro Woche
- ④ Sehr oft —einmal am Tag oder mehr

13. *Wie oft fallen Sie aus dem Stand hin?*

- ① Nie
- ① Es ist 1–2 mal passiert
- ② 3–12 mal in den letzten 6 Monaten
- ③ Mehr als einmal pro Woche
- ④ Jedes mal, wenn ich alleine zu gehen versuche

14. *Wie oft fallen Sie wegen „Freezingepisoden“ hin?*

- ① Nie
- ① Es ist 1–2 mal passiert
- ② 3–12 mal in den letzten 6 Monaten
- ③ Mehr als einmal pro Woche
- ④ Jedes mal, wenn ich alleine zu gehen versuche

15. *Haben Sie das Phänomen der „Festination“ erlebt? (Festination = unwillkürlich beschleunigte, kurze Schritte)*

- ① Nie
- ① Es ist 1–2 mal passiert
- ② 3–12 mal in den letzten 6 Monaten
- ③ Mehr als einmal pro Woche
- ④ Jedes mal, wenn ich gehe

16. *Wie oft fallen Sie deswegen (Festination) hin?*

- ① Nie
- ① Es ist 1–2 mal passiert
- ② 3–12 mal in den letzten 6 Monaten
- ③ Mehr als einmal pro Woche
- ④ Jedes mal, wenn ich alleine zu gehen versuche

Punkte /64

17. Wie oft erleben Sie eine „Festination“ (unwillkürliche Beschleunigung bis evtl. zur Unverständlichkeit) der Sprache?

- ① Nie
- ② Selten —etwa einmal im Monat
- ③ Manchmal—etwa einmal pro Woche (z.B. wenn ich aufgeregt bin)
- ④ Oft —etwa einmal am Tag (z.B. wenn ich aufgeregt bin)
- ⑤ Immer wenn ich spreche

18. Wie oft stottern Sie beim Sprechen?

- ① Nie
- ② Selten —etwa einmal im Monat
- ③ Manchmal—etwa einmal pro Woche (z.B. wenn ich aufgeregt bin)
- ④ Oft —etwa einmal am Tag (z.B. wenn ich aufgeregt bin)
- ⑤ Immer wenn ich spreche

19. Wie oft erleben Sie Start-Schwierigkeiten beim Sprechen?

- ① Nie
- ② Selten —etwa einmal im Monat
- ③ Manchmal—etwa einmal pro Woche (z.B. wenn ich aufgeregt bin)
- ④ Oft —etwa einmal am Tag (z.B. wenn ich aufgeregt bin)
- ⑤ Immer wenn ich spreche

20. Haben Sie schon das Phänomen der „Mikrographie“ (Verkleinerung der Handschrift bis evtl. zur Unleserlichkeit) bei Ihnen festgestellt?

- ① Nie
- ② Nur wenn ich einen längeren Text schreibe
- ③ Nur am Ende eines längeren Satzes
- ④ Am Ende jedes Wortes
- ⑤ Immer wenn ich schreibe

Total Punkte /80

6.4 Berg Balance Score (kurze Version)

		MED OFF	MED ON
8	Mit ausgestrecktem Arm nach vorne langen		
6	Stehen mit geschlossenen Augen		
13	Stehen mit einem Fuss vor dem anderen (Tandemstand)		
10	Sich umdrehen, um nach hinten zu schauen		
9	Gegenstand vom Boden aufheben		
14	Stehen auf einem Bein (Einbeinstand)		
1	Transfer Sitzen zu Stehen (ohne Hände zu benutzen)		

8. Im Stehen mit ausgestrecktem Arm nach vorne reichen/langen

4	kann <i>sicher</i> mehr als 25 cm nach vorne langen/reichen
3	kann sicher mehr als 12,5 cm nach vorne langen/reichen
2	kann sicher mehr als 5 cm nach vorne reichen
1	reicht nach vorne braucht aber Supervision
0	verliert das Gleichgewicht beim Versuch/ braucht externe Unterstützung

6. Stehen mit geschlossenen Augen ohne Unterstützung

4	kann zehn Sekunden sicher stehen
3	kann zehn Sekunden unter Supervision stehen
2	kann drei Sekunden stehen
1	kann nicht die Augen drei Sekunden geschlossen halten, steht aber stabil
0	braucht Hilfe, um nicht zu fallen

13. Stehen ohne Unterstützung mit einem Fuß vor dem anderen (Tandemstand)

4	kann selbständig die Füße in den Tandemstand bringen und 30 Sekunden halten
3	kann selbständig einen Fuß vor den anderen stellen und diese Position 30 Sekunden halten
2	kann selbständig einen kleinen Schritt nach vorne machen und diese Position 30 Sekunden halten
1	braucht Hilfe für den Schritt, kann aber

	Position 15 Sekunden beibehalten
0	verliert Gleichgewicht während des Schritts oder des Stehens

10. Sich im Stehen umdrehen, um nach hinten über die rechte und die linke Schulter zu schauen

4	schaut hinter sich über beide Seiten bei guter Gewichtsverlagerung
3	schaut nur über eine Seite nach hinten, und zeigt weniger Gewichtsverlagerung auf der anderen Seite
2	dreht sich nur zur Seite aber bewahrt das Gleichgewicht
1	braucht Supervision beim Umdrehen
0	braucht Hilfe um das Gleichgewicht nicht zu

9. Aus dem Stand Gegenstand vom Boden aufheben

4	kann den Schuh sicher und mit Leichtigkeit aufheben
3	kann den Schuh aufheben, braucht aber Supervision
2	kann den Schuh nicht aufheben, reicht aber bis auf 2-5 cm an den Schuh heran und hält selbständig das Gleichgewicht
1	kann den Schuh nicht aufheben und braucht bei dem Versuch Supervision
0	schon der Versuch scheitert/ braucht Hilfe um das Gleichgewicht nicht zu verlieren bzw. nicht zu fallen

14. Auf einem Bein stehen (Einbeinstand)

4	kann ein Bein selbständig anheben und Position länger als 10 Sekunden halten
3	kann ein Bein selbständig anheben und Position für 5 bis 10 Sekunden halten
2	kann ein Bein selbständig anheben und die Position drei Sekunden oder länger halten
1	versucht ein Bein anzuheben, kann Position nicht drei Sekunden lang beibehalten, bleibt aber selbständig stehen
0	schon der Versuch scheitert oder Proband braucht Hilfe, um nicht zu fallen

1. Vom Sitzen zum Stehen

4	kann aufstehen ohne die Hände
---	-------------------------------

	einzusetzen und sich selbstständig stabilisieren
3	kann selbstständig mit Einsatz der Hände aufstehen
2	kann nach einigen Versuchen mit Einsatz der Hände aufstehen
1	braucht minimale Hilfe zum Aufstehen oder zum Stabilisieren
0	braucht mäßige bis maximale Hilfe um aufzustehen

7. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

Hiermit bestätige ich, Frederik Paul Schott, dass ich folgende Anteile für die Erstellung einer Publikationspromotion mit dem Titel „Beeinflussung der Gangstörung in der Parkinson-Krankheit durch eine Elektrodenasymmetrie im Rahmen der Tiefen Hirnstimulation“ in eigenständiger Regie erarbeitet habe:

- Literaturrecherche und –auswertung
- Datenerhebung und –aufbereitung
- deskriptive Datenauswertung
- Erstentwurf und Bearbeitung des Manuskripts
- statistische Datenauswertung in Zusammenarbeit mit PD Dr. Monika Poetter-Nerger und Dr. Alessandro Gulberti

Ich versichere, das Manuskript unter Anleitung von Frau PD Dr. Monika Poetter-Nerger selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

8. Danksagung

Zuallererst möchte ich meiner Doktormutter PD Dr. Monika Poetter-Nerger danken. Vielen Dank liebe Monika für deine stets geduldige und optimistische Art mit der du unser gemeinsames Projekt durch Höhen wie auch Tiefen navigiert hast. Du hast dem Ganzen immer eine Perspektive aufgeboten und mich mit deiner Passion für wissenschaftliches Arbeiten und im Speziellen für die Tätigkeit im Fachbereich der Neurowissenschaften immer wieder aufs Neue inspiriert. Gleicher Dank gilt Dr. rer. nat. Alessandro Gulberti, dem ich abseits jedweder wissenschaftlicher Tätigkeiten auf dem Fußballplatz das ein oder andere Bein stellen durfte, der mich mit Blick auf obige Promotion aber vor vielen Stolperfallen bewahrte und mit seinen exzellenten statistischen Kenntnissen eben jenen Teil der Arbeit unterstützte.

Eine solche wissenschaftlich-kompetente und zugleich menschlich-sympathische Betreuung ist jeder Nachfolgerin/jedem Nachfolger zu wünschen.

Ich danke darüber hinaus dem gesamten Institut für Neurowissenschaften des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf für kritisches Feedback, Korrekturvorschläge und die Mitbeurteilung meiner Arbeit.

Schließlich danke ich meiner Familie und meiner Freundin- Dr. Annabel Hildebrandt- dafür, stets an mich und die Fertigstellung meiner Arbeit geglaubt zu haben und meine Launen allzeit ertragen zu haben.

Es ist vollbracht- und dafür danke ich allen Unterstützerinnen und Unterstützern von ganzem Herzen.

9. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

10. Eidesstattliche Versicherung *[als letztes Blatt in die Dissertation einzubinden]*

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: