

Exposé zur Masterarbeit


**Explorative Studie zum Zusammenhang zwischen neuronalen Oszillationen und
Elektrodenposition bei Tiefer Hirnstimulation von Parkinson**

von

Christian Neumann – stu203277@mail.uni-kiel.de
Sörensenstraße 26, 24143 Kiel

Gutachter

1. Gutachter¹: Prof. Dr. Julian Keil


(Unterschrift)

2. Gutachter¹: Dipl.-Psych. Julius Welzel

(Unterschrift)

Abgabe Exposé: 14.06.2021

Genehmigt durch den Vorsitzenden oder
die Vorsitzende des Begleitkolloquiums


(Unterschrift der/des Vorsitzenden)

☐ Ich bestätige, dass ich die **Informationen und Hinweise zur Masterarbeit am Institut für Psychologie der CAU Kiel²** zur Kenntnis genommen zu haben.

(Unterschrift der/des Studierenden)

¹ Mit der Unterschrift wird versichert, dass Ziele und Verfahrensweisen des Vorhabens ethisch vertretbar sind und – sofern erforderlich – ein Ethikvotum vorliegt oder zeitnah eingeholt wird.

² Zu finden unter <http://www.psychologie.uni-kiel.de/de/info-studierende/infos-bachelor/BA> und <https://www.psychologie.uni-kiel.de/de/info-studierende/master/MA>

1. Einleitung

1.1 Herleitung der Fragestellung

Parkinson ist eine neurodegenerative Krankheit, die sich durch viele motorische und nicht-motorische Beeinträchtigungen auszeichnet. Die vier motorischen Hauptsymptome sind Ruhetremor, Rigor, Akinesie bzw. Bradykinesie und Instabilität der Körperhaltung. Bradykinesie ist die Verlangsamung der Bewegung und gilt als typische klinische Eigenschaft von Parkinson. Ruhetremor ist das häufigste und auffälligste Symptom von Parkinson und kann die Lippen, das Kinn, den Kiefer oder die Beine betreffen. In der Regel wirkt sich der Ruhetremor nicht auf den Kopf oder die Stimme aus, da es sich in diesen Fällen meist um einen essentiellen Tremor und damit eine andere Erkrankung handelt. Rigor zeichnet sich durch eine erhöhte Bewegungsresistenz aus und wird oft von dem Zahnradphänomen begleitet. Dabei funktioniert die passive Bewegung von Gliedmaßen nur ruckartig und wird mit dem Gefühl verglichen, ein Zahnrad in Bewegung zu setzen. Ein etabliertes Diagnoseinstrument, mit dem die motorische Einschränkung eingeschätzt wird, ist der UPDRS. Er wird häufig in der Forschung eingesetzt als Maß für eine Veränderung des Krankheitsbildes. Die motorischen Symptome und das äußere Erscheinungsbild der Erkrankung sind bereits gut erforscht (Jankovic, 2008).

Der Ursprung der Krankheit ist assoziiert mit dem Verlust von Zellen in der Substantia Nigra und verminderter Dopamin-Konzentration im Striatum. Die motorischen Symptome sind auf einen erhöhten inhibitorischen Output der Basalganglien zurückzuführen. Der Nucleus subthalamicus (STN) hat eine direkte Verbindung zum motorischen Kortex und löst eine erhöhte Ausschüttung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA im Globus pallidus internus und in der Substantia nigra pars reticularis aus. Dadurch wird die inhibitorische Aktivität in den jeweiligen motorischen Regionen erhöht. Eine häufig eingesetzte Therapieform, die die motorischen Symptome bei Parkinsonpatient*innen nachweislich verringert, ist daher die Tiefe Hirnstimulation (DBS) des STN. Elektrische bilaterale Stimulation von bestimmten Bereichen im Gehirn mit hohen Frequenzen von 100 bis 200 Hz wirkt wie eine Läsion. Im Vergleich zu einer Läsion wird dabei allerdings kein Hirngewebe zerstört, weshalb die Veränderung reversibel ist. Die Behandlung von Parkinson mit DBS zeigt eine ähnliche Reaktion wie die medikamentöse Behandlung. Deswegen reagieren Patient*innen, die nicht auf die medikamentöse Behandlung ansprechen, mit hoher Wahrscheinlichkeit auch nicht auf DBS (Poewe et al., 2017). Der aktuelle Forschungsstand über die pathologischen Prozesse von Parkinson ist nicht vollständig. Dennoch war er ausreichend, um mit der DBS eine Therapiemethode zu entwickeln, die gute Zukunftsaussichten hat.

Konventionelle DBS hat einige Nebeneffekte auf Verhaltens- und kognitive Variablen durch die Stimulation von nicht-motorischen Bereichen in der Nähe des STN. Sensomotorische Nebenwirkungen wie Dysarthrie (Störungen des Sprechens), Kontraktionen, Parästhesie, Störungen der Augenbewegung und psychiatrische Symptome können auftreten. Auf der lateralen Seite des STN befindet sich die Capsula interna, die bei Stimulation durch DBS zu verwaschener Sprache, verzogenen Mundwinkeln oder Taubheit führen kann. Auf der anterioren Seite des STN befindet sich das Okulomotorische Feld. Bei Stimulation durch DBS kann es daher dazu kommen, dass Patient*innen doppelt sehen. (Thompson, 2019). Aus diesen Gründen werden meist direktionale Multi-Kontakt Elektroden verwendet. Dabei hat eine einzelne Elektrode mehrere Kontakte, von denen einige in individuell ansteuerbare Segmente eingeteilt sind. Häufig werden Elektroden mit 4 Kontakten verwendet. Mit den direktionalen Elektroden kann die Spannung gesteuert werden und das elektrische Feld lässt sich genauer formen. Dadurch kann auf effizientere Weise mit niedrigerer Spannung der gleiche Effekt induziert werden, ohne die umliegenden Bereiche ebenfalls zu stimulieren. Direktionale Elektroden ermöglichen also durch flexible Programmierung eine bessere Anpassung an die spezifischen Symptome einzelner Patient*innen.

Dies führt jedoch dazu, dass die Komplexität und der Aufwand der Behandlung steigen. Um den Aufwand zu reduzieren, wurden in der Vergangenheit einige rechnerische Modelle vorgeschlagen, die die idealen Einstellungen für die Elektrode vorhersagen sollen. Es gibt bereits eine halbautomatische Anwendung im Neuro Omega System, das die dorsalen und ventralen Grenzen des STN detektieren und die optimale Tiefe der Implantierung vorhersagen kann (Thompson et al., 2018). Die Vorhersage der Anwendung hat eine hohe Übereinstimmung mit den Beobachtungen von erfahrenen Neurochirurgen und Neuropsychologen mit Abweichungen von unter einem Millimeter. Bisher wird nur kontinuierliche Stimulation angewendet, was als Open-loop DBS bezeichnet wird. Dabei werden jedoch das Verhalten und die Umweltfaktoren ignoriert. Das führt zu einer ineffizienten Therapie. Außerdem benötigt die Open-loop DBS arbeitsintensive Planung und Adjustierung von Parametern, wobei die Verringerung der Symptome immer mit dem Auftreten von Nebenwirkungen abgewogen werden muss. Deswegen wurde bei Patient*innen mit essentiellm Tremor mit Closed-loop DBS experimentiert. Dabei adjustiert sich die Amplitude der Stimulation von selbst, basierend auf dem spezifischen Verhalten von den Patient*innen. Eine kortikale Elektrode ermittelt zu diesem Zweck die Aktivität der oberen Gliedmaßen im Gehirn. Dadurch können eine niedrigere Energiezufuhr ermöglicht und Nebenwirkungen besser vermieden werden (Opri et al., 2020). Diese bisherigen Ansätze zeigen, wie mit mehr Informationen über die Positionierung der Elektrode und die elektrophysiologischen Eigenschaften des Gehirns, Modelle und Programme entwickelt werden können, die den manuellen Aufwand der Therapie verringern und einen effizienteren Nutzen haben.

2. Fragestellung und Ziel

Die Elektroden bei einer DBS sind nicht nur in der Lage, elektrische Signale zu senden, sondern können auch die bereits vorhandenen elektrischen Signale des Gehirns empfangen und messen. Es handelt sich dabei um lokale Feldpotentiale (LFP), wobei der Begriff „lokal“ nicht wörtlich genommen werden kann, da die Herkunft der elektrischen Signale meist nicht eindeutig ist (Herreras, 2016). LFPs sind in der Vergangenheit oft als Informationsquelle verwendet worden. Es konnte zum Beispiel eine erhöhte Beta-Band Aktivität (13-35 Hz) im STN während des Ruhezustands beobachtet werden. Der dorsolaterale Bereich des STN scheint außerdem mit Tremor in Verbindung zu stehen. Der funktionale Nutzen der Eigenschaften von LFPs für direktionale DBS ist noch nicht gut untersucht. Eine Pilot-Studie hat gezeigt, dass spektrale Eigenschaften von intraoperativen Aufnahmen als Marker für die optimale Positionierung von Elektroden dienen kann (Telkes et al., 2020).

Um den optimalen Zielbereich der Elektroden bei einer DBS zu lokalisieren, werden MRTs aber auch Mikroelektroden-Aufzeichnungen (MER) genutzt (Koirala et al., 2017). Die geleitete Implantierung der Elektroden benötigt jedoch die elektrophysiologische Evaluation eines Experten. Der motorische Bereich des STN ist nämlich sehr klein. Um zu vermeiden, dass sich die Spannung zu anliegenden Strukturen verteilt, wird eine sehr genaue Positionierung benötigt. Bereits kleine Abweichungen können zu den zahlreichen genannten Nebenwirkungen führen. Neurochirurgen sind angewiesen auf eine Kombination aus Bildgebung, Elektrophysiologie, kinästhetischen Reaktionen und Stimulationstests, um die Elektrode bei der DBS akkurat in den sensomotorischen Bereich des STN zu positionieren. Der Goldstandard ist zurzeit das MER von einzel- und multi-Neuronen Aktivität. Diese Aufnahmen ermöglichen hoch-auflösende Kartierungen der jeweiligen Bereiche. Die Interpretation ist abhängig von erfahrenen Neuropsychologen. Ein großes Problem neben dem Aufwand sind auch die Subjektivität der Interpretation und die Patienten-spezifischen neuropathologischen Abweichungen. Um die vorliegenden Probleme der DBS zu lösen, gibt es Ansätze, welche die Informationen aus den MER mit Oszillationsmustern in spezifischen Frequenzbändern der LFPs kombinieren. Es wurde bereits nachgewiesen, dass Zielbereiche innerhalb des STN, die eine Zunahme der spektralen Power in der Beta-Frequenz aufweisen mit einer Verbesserung des klinischen Outcomes korrelieren. Automatisierte Programme sollen den Aufwand der Zielbestimmung verringern und eine zuverlässige, neutrale Leitung für die Positionierung der Elektrode sein.

Das UKSH hat eine große Ansammlung von LFP-Daten von mehreren hundert Patient*innen. Wir stellen uns die Frage, ob mit diesem außergewöhnlich großen Datensatz die Tiefe der Elektrode in Abhängigkeit von den Eigenschaften der neuronalen Oszillationen vorhergesagt werden kann. Wir

sehen uns dafür insbesondere die Powerspektren der verschiedenen Frequenzbänder an. Dabei wird ein Zusammenhang zwischen der Beta-Power und der Tiefe der Elektrode erwartet, da es dafür bereits Befunde gibt. Zusätzlich soll explorativ nach weiteren Eigenschaften und Frequenzen gesucht werden, die in zukünftiger Anwendung gemeinsam die beste Vorhersage für die Tiefe und Positionierung der Elektrode und Qualität der Behandlung machen können. Eine Theta-Frequenz wird beispielsweise mit Tremor in Verbindung gebracht und könnte daher ebenfalls eine valide Information sein. (Thompson et al., 2018). Das Ziel dieser Masterarbeit ist ein Beitrag zur zukünftigen Automatisierung der geeignetsten Position und Einstellung für die Elektrode. Durch ein vollständig automatisiertes und objektives Programm könnte die manuelle Positionierung der Elektroden bei DBS ersetzt werden, um viel Aufwand zu sparen bei mindestens gleich bleibender Qualität.

2. Methodisches Vorgehen

2.1 Stichprobe/ Daten

Es werden Daten von Parkinson-Patient*innen verwendet, die eine Therapie durch DBS bekommen haben. Pro Patient*in liegen mehrere Dateien vor und jede Datei ist einer anderen Elektrodenposition während der Implantierung zugeordnet. Jede Datei enthält die Messwerte der Gehirnaktivität für die jeweilige Tiefe, wobei die Tiefe der Elektroden in dem Namen der Datei codiert ist. Dabei ist 0 die anatomische Mitte des STN. Im Namen der Datei ist ebenfalls codiert, ob sich die jeweiligen Elektroden auf der linken oder rechten Hemisphäre befinden und um welches Trajekt es sich handelt. Jede Datei enthält Informationen über die Anzahl, Art und Messeinheit der Kanäle, die Samplerate und die Anzahl der Samples. Die Elektroden werden mit Hilfe von einer winkelstabilen Vorrichtung eingeführt, bei der bis zu 5 Elektroden von verschiedenen Richtungen implantiert werden können. Die Datei enthält daher auch die Information, ob sich die Elektrode zentral, anterior, posterior, medial oder lateral in dieser Vorrichtung befindet. Neben den Rohdaten befinden sich in den Datensätzen auch bereits vorgefilterte Daten, die jedoch nicht in dieser Studie verwendet werden.

2.2 Durchführung

Als Vorbereitung zur Operation, wurde mit Hilfe von MRTs die anatomische Mitte des STN als Zielpunkt bestimmt. Außerdem wurden die beste Stelle und der beste Weg für die Elektrode ermittelt, sodass meistens nur das zentrale Trajekt der Winkelvorrichtung verwendet wird. Nachdem an der vorher bestimmten Stelle durch eine Bohrung die Schädeldecke geöffnet wurde, wurde eine Testelektrode eingeführt, um die Position, die Stromstärke und die Nebenwirkungen zu adjustieren. Dafür wurden die Patient*innen geweckt, damit ihnen Fragen gestellt werden

konnten. In den vorliegenden Datensätzen befinden sich nur Daten von den Testelektroden. Falls die Elektrode im zentralen Trajekt zu starke Nebenwirkungen bei zu niedriger Verbesserung aufwies, wurden weitere Trajekte getestet. Dann wurde die endgültige Elektrode eingeführt und die Operationsstelle verschlossen. Dieses Verfahren wurde sowohl für die linke, als auch für die rechte Hemisphäre durchgeführt. Abschließend wurde ein CT durchgeführt, um eventuelle Blutungen oder andere Gefahren zu überprüfen.

2.3 Vorverarbeitungen der EEG-Daten

Im ersten Schritt muss ein Überblick über die vorliegenden Daten entwickelt werden. Die Datensätze werden per Matlab (R2020b, MathWorks Inc.) eingelesen und betrachtet. Mit der Toolbox Fieldtrip (Oostenveld, Fries, Maris & Schoffelen, 2011) und selbsterstellten Skripten können die Daten sortiert und vorverarbeitet werden. Im nächsten Schritt müssen die genutzten Methoden und die jeweiligen Einstellungen für die Datenverarbeitung optimiert werden. Nach dem Einlesen werden die Daten bereinigt. Das Skript führt eine automatische Artefakt Erkennung durch und entfernt alle Dateien, in denen keine auswertbaren Daten vorhanden sind. Anschließend werden die Daten gefiltert in Abhängigkeit von dem jeweiligen Bereich, der untersucht werden soll. Für die Beta-Frequenz wird beispielsweise wie bereits erwähnt ein Bandpass-Filter von 13 bis 35 Hz angewendet, während zur Extrahierung der Spike-Aktivität ein Bandpass-Filter von 300 bis 3000 angewendet wird (Rey, Pedreira & Quiroga, 2015). Danach sollen Zeit-Frequenz-Analysen gerechnet werden, um die Power der jeweiligen Frequenzen über die Zeit sichtbar zu machen. Dafür wurde im Vorfeld recherchiert und an den Daten eines einzelnen Patienten exploriert, welche Methode den besten Kompromiss zwischen der Auflösung der Frequenz- und der Zeitdimension aufweist. Neben einer FFT mit Hanning-Taper und einer Wavelet-Transformation bei denen unterschiedliche Einstellungen getestet wurden, werden auch alternative neuere Methoden in Erwägung gezogen. Eine Multi-Taper FFT mit Hanning Taper wurde jedoch als effizienteste Lösung eingeschätzt.

Es gibt Befunde, dass nicht-sinusförmige Eigenschaften von Oszillationen physiologische und pathophysiologische Charakteristiken aufweisen (Cole et al., 2017). Nachdem aus den LFPs die jeweiligen Power-Spektren entnommen worden sind, können sie durch neue Algorithmen in ihre periodischen und aperiodischen Komponenten aufgeteilt werden. Es ist bereits gut belegt, dass die periodischen Oszillationen einen Zusammenhang mit physiologischen und kognitiven Aspekten haben. Aber auch die aperiodische $1/f$ -Komponente scheint eine Aussagekraft zu haben, die eventuell übersehen wird, wenn sie vollständig bei der Auswertung rausgerechnet wird. (Donoghue et al., 2020).

2.4 statistische Analysen

Das Ziel ist es, die bisherigen Befunde zu den Zusammenhängen zwischen neuronalen Oszillationen und der Position der Elektroden bei DBS sowie klinischen Outcomes, mit modernen und umfangreichen Methoden zu festigen und zusätzlich durch den äußerst großen Datensatz von hunderten Patient*innen weitere Zusammenhänge zu finden. Mit Hilfe von statistischen Tests sollen Aussagen über die Relevanz verschiedener elektrophysiologischer Eigenschaften getroffen werden, indem untersucht wird, ob sich die Zusammenhänge signifikant von 0 und voneinander unterscheiden.

Abschließend werden die herausgerechneten Eigenschaften mit Hilfe von Regressionsmodellen ausgewertet. Als UV wird die Tiefe der Elektrode verwendet, da ein Zusammenhang mit dem Beta-Band bereits gut nachgewiesen ist. Zusätzlich wird jeder weitere Faktor, der einen Zusammenhang mit elektrophysiologischen Eigenschaften vermuten lässt, als UV verwendet. Es liegen beispielsweise UPDRS Ergebnisse für die Patient*innen vor, mit denen die motorische Verschlechterung durch die Erkrankung an Parkinson bewertet wird. Aber auch individuelle demografische Angaben wie Alter oder das Stadium, in dem sich die Krankheit befindet, könnten potentielle Faktoren sein, falls sie vorliegen. Für jede elektrophysiologische Eigenschaft, die untersucht wird, wird ein einzelnes Regressionsmodell gerechnet. Neben dem Beta-Band können auch Alpha-, Theta- und Gamma-Band auf einen Zusammenhang untersucht werden. Aber auch die aperiodische 1/f-Komponente oder die Spike-Aktivität zeigen eventuell einen Zusammenhang.

3. Zeitplan

Aktivität	Beginn	Dauer (Tage)	Ende
Erstes Literaturstudium	08.03.2021	23	30.03.2021
Generieren einer Fragestellung	22.03.2021	9	30.03.2021
Betrachtung der Daten	31.03.2021	12	13.04.2021
Skript zum Einlesen der Daten + Vorbereitung/ weitere Recherche	13.04.2021	48	31.05.2021
Skript für die Verarbeitung der Daten	31.05.2021	31	01.07.2021
Skript für FOOF	01.07.2021	62	01.09.2021
Auswertung	01.09.2021	122	01.01.2022
Schreiben der Arbeit	01.01.2022	84	25.03.2022
Abgabe	26.03.2022	5	30.03.2022

4. Literatur

- Cole, S. R., van der Meij, R., Peterson, E. J., de Hemptinne, C., Starr, P. A., & Voytek, B. (2017). Nonsinusoidal beta oscillations reflect cortical pathophysiology in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 37(18), 4830-4840.
- Donoghue, T., Haller, M., Peterson, E. J., Varma, P., Sebastian, P., Gao, R. et al. (2020). Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nature neuroscience*, 23(12), 1655-1665.
- Herreras, O. (2016). Local field potentials: myths and misunderstandings. *Frontiers in neural circuits*, 10, 101.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 79(4), 368-376.
- Koirala, N., Serrano, L., Paschen, S., Falk, D., Anwar, A. R., Kuravi, P. et al. (2020). Mapping of subthalamic nucleus using microelectrode recordings during deep brain stimulation. *Scientific reports*, 10(1), 1-12.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J. M. (2011). FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011.
- Opri, E., Cernera, S., Molina, R., Eisinger, R. S., Cagle, J. N., Almeida, L. et al. (2020). Chronic embedded cortico-thalamic closed-loop deep brain stimulation for the treatment of essential tremor. *Science Translational Medicine*, 12(572).
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J. et al. (2017) Parkinson disease. *Nature Reviews. Disease primers*, 3, 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Rey, H. G., Pedreira, C., & Quiroga, R. Q. (2015). Past, present and future of spike sorting techniques. *Brain research bulletin*, 119, 106-117.
- Telkes, I., Sabourin, S., Durphy, J., Adam, O., Sukul, V., Raviv, N. et al. (2020). Functional use of directional local field potentials in the subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Frontiers in human neuroscience*, 14, 145.

Thompson, J. A., Oukal, S., Bergman, H., Ojemann, S., Hebb, A. O., Hanrahan, S. et al. (2018). Semi-automated application for estimating subthalamic nucleus boundaries and optimal target selection for deep brain stimulation implantation surgery. *Journal of neurosurgery*, 1, 1-10.