Poewe 2017

PD ist eine Störung der Motorik, aber auch nicht-motorischer Aspekte:   
Kognitive Beeinträchtigung, Autonomische Dysfunktion, Schlafstörung, Depression, Hyposmia (beeinträchtigter Geruch).  
Großer Fortschritt in der Forschung haben PD zur ersten neurodegenerativen Krankheit gemacht, mit der gut umgegangen werden kann.  
Die Fortschreitung der Krankheit aufzuhalten und Behinderung zu verzögern wurde noch nicht erreicht.  
Zukunftspotential haben Methoden zur Identifikation von Individuen, die gefährdet sind und frühe Manifestierungen, die die motorischen Symptome vorhersagen können.

**Epidemiologie**5 bis 35 pro 100 000 im Jahr  
Selten unter 50  
Häufigkeit 2:1 mehr MännerInzidenz variiert in Subgruppen, die durch Rasse, Ethnizität, Genotyp und Umwelt definiert ist

# Mechanismen/Pathophysiologie

**Neuropathologie**  
Neuronaler Verlust (pigmented dopaminergic neurons) in spezifischen Bereichen der substantia nigra  
Weitverbreitete intrazellulärer Protein Ansammlung (Alpha-synuclein)  
🡪 sind nicht spezifisch für PD, aber gemeinsam auftretend spezifisch für definitive Diagnose einer idiopathischen Parkinson Erkrankung   
Verlust der Neuronen anfangs vor Allem bei der ventrolateralen substantia nigra, aber später weiter verbreitet. Startet schon vor den motorischen Symptomen.  
Alpha-synucleine im Zytoplasma bestimmter Neuronen vor Allem „Lewy Bodies“ in cholinergic und monoaminergic Hirnstamm-Neuronen und Neuronen des olfaktorischen Systems, aber auch in limbischen und neokortikalen Bereichen später. Bei Alzheimer hauptsächlich im limbischen System.

Es gibt Proteine, die von Genen codiert werden, die im Zusammenhang mit PD stehen und die in molekularen Pfaden sind, die PD-Neuropathologie triggern

*Alpha-Synuclein proteostasis*Hat Neurotoxische Eigenschaften, wenn ein pathogenetischer Prozess stattfindet.  
intrazelluläre Homöostase wird durch das ubiquitin-proteasome System und das lysosomal autophagy system (LAS) aufrecht erhalten. Der Abbau wird mediiert von chaperone-mediated autophagy und macroautopagy.  
Ansammlungen von Alpha-synuclein inhibiert macroautophagy und autophagy.  
Mutationen im Enzym GBA ist der größte Risikofaktor für PD.  
Protein VPS35 spielt eine Rolle beim Sortieren von Lipiden und Proteinen, bei Defizit erhöht sich alpha-synuclein. ATP12A2 spielt auch eine Rolle.  
Initiale a-synuclein Erhöhung in wenigen Zellen führt zur Verbreitung von a-synuclein Aggregation.

*Mitochondrische Dysfunktion*Möglicherweise ausgelöst durch die zu hohe Aggregation von a-synuclein.  
Axonale Degeneration durch Energiemangel oder durch a-synuclein Aggregation als Hindernis für normalen Transport

*Oxidativer Stress*Konsequenz mitochondrischer Dysfunktion  
Führt zur Verringerung von Lysosomen und LAS 🡪 alles miteinander verbunden

*Motorische Verschaltung*Thalamo-cortico-basal Ganglien Verschaltung hat wichtige Funktionen in der Kontrolle von Handlungen und Ziel-gerichtetem Verhalten.  
Parkinson entsteht durch verringerte dopaminerge Übertragung in der Motorregion des Stratium.  
🡪 stereostatische Chirurgie, weil Akinesie als physiologische Konsequenz von erhöhtem Hemmendem Output der Basal Ganglien erkannt wurde (GABA)  
Verschiedene Pfade: der indirekte und der hyperdirekte führen über den subthalamischen Kern (Anti-akinetischer Effekt von subthalamischem Kern DBS)  
Nicht nur Veränderung der Feuerrate: abnormale neurale Synchronisation, kortiko-subkortikale Kupplung in spezifischen Frequenzbändern   
🡪 erhöhte Beta-Aktivität bei 20Hz in LFPs der Basal Ganglien   
🡪 wird unterdrückt durch dopaminerge Medikation und DBS  
🡪 L-Dopa-induzierte Dyskinesie in PD assoziiert mit erhöhter Theta-Aktivität in den selben Strukturen (4-12 Hz) durch Hoch-frequente DBS unterdrückt.  
Veränderungen in zerebraler Aktivität und die Interaktion mit den Basal Ganglien scheint wichtig zu sein für die Pathophysiologie von Tremor bei PD.  
Ein besseres Verständnis für das motorische Netzwerk könnte helfen, alternative Ziele für DBS in PD zu finden und damit spezifische Symptomprofile zu behandeln.

# Diagnose, Screening und Prävention

**Klinische Diagnose und natürliche Historie**

PD definiert durch Bradykinese und mindestens eine weitere kardinale motorische Eigenschaft (Steifigkeit, Ruhetremor).  
Weitere Kriterien:  
Abwesenheit von Ausschlusskriterien; mindestens 2 weitere Unterstützende Kriterien.  
Keine Red-flags

Progression von motorischer Verschlechterung durch den „Unified Parkinson‘s disease Rating Scale“ (UPDRS)

**Diagnostische Tests***Imaging*Visualisierung von Verringerung von Dopamin im Striatum mit F-labelled L-DOPA und PET.  
Ct und MRI  
*Genetik*Liste der Mutationen, die Monogene Typen von PD auslösen, wächst stetig. Liste der Gene, die mit komplexen Phänotypen assoziiert sind, auch. (GBA)  
Nur wenige PD Fälle sind genetisch und Gentests sind keine Routine Untersuchung.   
Es hat außerdem keine Auswirkung auf praktische Behandlungsentscheidungen.  
*Zerebrospinale Flüssigkeit und Bluttests*a-synuclein und andere Proteine, aber Spezifität und Sensitivität ist nicht gut

**Screening und Prävention**Motorische und Nicht-motorische Symptome schon vor der Erkrankung vorhanden.

# Management

**Dopaminerge pharmakologische Ziele**

*L-DOPA*Goldstandard.  
Dopamin-Agonisten (weniger Komplikation, aber auch weniger Effekt)  
Monoamine oxidase type B (MAOB)

**Nicht-Dopaminerge pharmakologische Ziele**Notwendig wegen der Komplikationen von L-DOPA  
Betreffen andere Pfade (z.B. GABA)  
Nicht-motorische Probleme haben mindestens genauso große negative Auswirkung wie motorische (Depression).

**DBS**Hoch-Frequenz elektrische Stimulation von bestimmten Bereichen im Gehirn wirken wie Läsionen ohne Hirngewebe zu zerstören (100-200 Hz). Dafür wird eine Elektrode ins Gehirn implantiert.  
Ist nun die Evidenz-basierte Therapie für motorische Fluktuation und Dyskinesie bei Patienten mit fortgeschrittener PD. Ähnliche Reaktion wie bei L-Dopa: Wenn darauf nicht reagiert wird, hilft vermutlich auch keine DBS (außer Drogenresistenter Tremor). Demenz, Psychosen und Depression sind Ausschlusskriterien. Meist bei jüngeren Patienten.   
Bilaterale DBS des subthalamischen Kerns verringert (also verbessert) den UPDRS II und III um 50-50%. Einnahme von Drogen wird dadurch reduziert. Dyskinesie und hypokinetische Fluktuation wird reduziert.   
Bester Effekt auf QOL, kaum Nebeneffekte, erfordert hohe Expertise, aber der Fortschritt hilft durch Autoadjustierung (closed-loop Neurostimulation), Physiomarker, computer-unterstützung und postoperative Programmierung.

**Sport-basierte Behandlung**

Probleme im Gang, Mobilität, Körperhaltung, Balance, Sprache und Schlucken werden nicht von DBS oder Drogen angesprochen. Verschiedene Übungen können eine positive Wirkung auf motorische Outcomes, spezifische Parameter oder globale Maße haben (Neuroplastizität und epidemiologische Evidenz für Verringerung des Risikos).

**Quality of Life**

Nicht-motorische Symptome haben größeren Einfluss.

Witt 2008

**Einleitung**

Einfluss auf motorische Symptome und QOL ist nachgewiesen.   
Effekte auf kognitive und psychiatrische Symptome sind umstritten, einige behaupten, dass es zu kognitiver Verschlechterung kommt 🡪 verbale Flüssigkeit und verbales Gedächtnis, psychomotorische Geschwindigkeit und visuo-räumliches Gedächtnis.  
Auch einige Verbesserungen wurden berichtet 🡪 mentale Flexibilität, visuo-motorisches Sequenzieren.  
Psychiatrische Symptome sind auch vor der Operation häufig vorhanden, DBS oder Drogen verschärfen diese eventuell.

**Methoden**

Baseline wurde unter Medikation erhoben.  
Maße:   
allgemeines kognitives Funktionieren: Demenz Skala  
spezifische neuropsychologische und psychiatrische Veränderungen und Veränderung der QOL  
🡪 motorische Komponente wurde minimiert  
Verbales Gedächtnis mit Rey’s auditory verbal learning test  
Forward and backward digit span  
revised Benton visual retention test administration   
stroop test  
verbal fluency tests  
BDI; montgomery-asberg depression rating scale  
BAI  
brief psychiatric rating scale (Psychosen)  
Snaith-Hamilton pleasure scale (hedonic tone)  
Bech-Rafaelsen mania scale (Manie)  
Apathy  
Parkinsons disease questionaire (QOL)

**Statistische Analyse**

Differenz zwischen baseline und 6 Monate Follow-Up.  
non-parametrische Tests für die Ergebnisse zwischen den Behandlungen   
DBS-Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: die sich verschlechtert haben und stabile  
RCIs beim Vergleich zwischen den Zeitpunkten und Cohens d beim Vergleich zwischen den Gruppen

**Ergebnisse**

DBS führt zu signifikanter Verbesserung von motorischen Funktionen und QOL im Vergleich zu Medizin.  
Es gab keinen Unterschied für allgemeine Kognition zwischen den Gruppen.  
Aber DBS hatte schlechtere Werte beim Test für verbale Flüssigkeit, schlechtere Lesezeit in der Interferenz Bedingung des Stroop-Tests und höhere Fehlerrate 🡪 war aber alles nicht assoziiert mit Veränderungen in psychiatrischen Skalen (Depression etc.), Aufmerksamkeit und der äquivalenten Dosis von levodopa.   
Veränderungen in Dysarthrie unterscheiden sich nicht zwischen DBS und BMT  
Bei anderen neuropsychologischen Tests auch nicht.

Kein Unterschied in QOL zwischen den DBS Patienten, bei denen verbale Flüssigkeit verschlechterte und DBS ohne Verschlechterung. Auch keine Assoziation mit PDQ und SF.  
Der allgemeine kognitive Unterschied war fast 0, wenn man die verbale Flüssigkeit rausrechnet.  
Angst wurde signifikant reduziert in der DBS Gruppe und hat war relativ unverändert bei der Gruppe mit Medikation. Auch leichte antidepressive Effekte bei DBS.  
Ungefähr gleich viele neu aufgetretene psychiatrische Symptome.

**Diskussion**

Da bei der DBS Gruppe Medikamente reduziert werden hat es Auswirkungen: Depressive Episoden und Apathie nach DBS wegen weniger Dopamin, aber mehr Psychosen durch die Medikation.  
Trotzdem keine signifikante Verschlechterung des Apathie Scores zwischen Baseline und Follow-Up.  
Es sollten sich noch längere Follow-Ups angeguckt werden

Herreras 2016

Intrazerebrale LFP reflektieren die hohe Dynamic mehrerer neuraler Ressourcen. Es gibt jedoch viele Konfundierungen und technische Limitation, die die Interpretation behindern.

Räumliche Faktoren sind sehr schwierig zu interpretieren. Das Paper bezieht sich auf die häufigsten Fehlinterpretationen.

**Zelluläre Basis, Geometrie, Volumen Leitung, Cancelling**

Die Quelle von physikalischen Substraten zu identifizieren ist nicht trivial.  
Problem: irreguläre Geometrie und mikroskopische Natur der Spannungsquellen (Neuronen), die zu unzählige räumliche Konfigurationen kombiniert werden können, wegen ihrer variablen Co-Aktivierung. Obwohl ein einzelnes Neuron eine stabile Geometrie hat, kann es viele verschiedene Quellen von Spannung mit variierender Geometrie operieren (abhängig von der Subgruppe der Co-aktivierten Synapsen zu jedem Zeitpunkt)

Telkes 2020

Das Programmieren von DBS wird immer komplexer und zeitaufwändiger und wird dadurch klinisch weniger nützlich.

Spektrale Eigenschaften der LFPs im STN und ihr Zusammenhang zu motorischen Symptomen bei PD können eine wichtige Rolle für klinische Programmierung spielen.  
In dieser Studie wurden Beta-Band Eigenschaften (13-35 Hz) betrachtet und ihr Zusammenhang zu präoperativen UPDRS-III Scores beurteilt.  
Beta-Power und Peak-Power waren höher in der anterioren Richtung, allerdings nicht signifikant. Es gibt positive Trends mit Bradykinesie/ Rigor in dorsoanteriorer Richtung und mit axialen Scores in der dorsomedialen Richtung.  
🡪 spektrale LFP Eigenschaften von intraoperativen Aufnahmen können als initialer Marker für optimale Positionierung der Elektroden dienen.

Konventionelle DBS hat einige Nebeneffekte auf Verhaltens- und kognitive Variablen durch die Stimulation von nicht-motorischen Bereichen in der Nähe des STN. Multi-Kontakt direktionale Elektroden sind daher besser, da sie die Spannung steuern und das elektrische Feld genauer formen können, wodurch die Spannung reduziert und mit höherer Effizienz gearbeitet werden kann. Direktionale Elektroden ermöglichen also durch flexible Programmierung eine bessere Anpassung an die spezifischen Symptome einzelner Patient\*innen. Dadurch steigen allerdings die Komplexität und der Aufwand der Programmierung immens. Um die den Zeitaufwand der Programmierung zu reduzieren, sollen rechnerische Modelle helfen, die idealen Einstellungen vorherzusagen, sobald die Elektrode positioniert wurde.

Cole 2017

Neuronale Oszillationen spielen eine kritische Rolle in der neuronalen Verarbeitung und Kommunikation. Es gibt neue Hinweise darauf, dass die nicht-sinusförmigen Eigenschaften der oszillatorischen Schwingungen physiologische und pathophysiologische Charakteristiken aufweisen.

Die Eigenschaften der Schwingungen von oszillatorischen Beta Events (13-30Hz; eine prominente motorische Oszillation) reflektieren möglicher Weise fast-synchrone exzitatorische synaptische Inputs auf kortikale Pyramiden-Neuronen.

In dieser Studie werden Daten aus dem M1 ausgewertet bei PD Patienten, die DBS bekamen.  
Hypothese: Beta Schwingungen werden weniger scharf bei DBS. Das könnte bedeuten, dass die Synchronisierung des Inputs verringert ist.

Ergebnis: Bei PD Patienten haben die Beta Oszillationen scharfe, asymmetrische, nicht-sinusförmige Eigenschaften, spezifisch Asymmetrien im Verhältnis zwischen der Schärfe der Beta-peaks im Vergleich zu den Tiefen. Diese Eigenschaft korreliert beinahe perfekt mit der Kopplung von Beta und hohe Gamma Phasen-Amplituden (ein neuraler Index, der PD-bezogene motorische Defizite aufzeigen kann)  
🡪 Beta Schwingungen werden flacher  
🡪 die oft übersehenen Eigenschaften der Zeit-domäne von oszillatorischen Schwingungen können kritischen Informationen über neurale Prozesse und Dynamiken enthalten

Fourier-Methoden werden kritisiert: Verändert oder Entfernt zeitliche Eigenschaften   
PD Patienten haben exzessive Beta-Synchronisation in den Basal-Ganglien und erhöhte phasen-amplituden Kopplung zwischen Beta-Phase und hohem Gamma (50-200Hz). Beides verringert sich während der DBS.

Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie prominenten Tremor hatten oder peak-zu-peak M1 LFP amplitude von weniger als 50 Mikrovolt

Oszillatorische Schärfe wird definiert als   
Bandpassfilter für 13-30 Hz (order = 231 ms)  
Zeitpunkte der steigenden und fallenden Schnittpunkte mit der 0-Linie  
Zeitpunkt der maximalen Spannung zwischen einem steigenden und dem darauf folgenden fallendem Schnittpunkt mit der 0 Linie ist der Peak, das Minimum als Tiefpunkt

Für die Schärfe gibt es dann eine Formel, bei der die Schärfe größer wird, je größer die absolute Spannungsdifferenz zwischen den Extremen und den Zeitpunkten 5 Sekunden davor und danach ist.

Koirala 2020

MEG und MER werden beim DBS genutzt für die optimale Lokalisation des Ziels. Ziel der Studie ist es, das Mapping des STN zu optimieren, indem analytische MER Muster genutzt werden. Es wurden Spikes und Hintergrundaktivität von verschiedenen Parametern und ihre spektralen Schätzungen für verschiedene Frequenzbänder (low, Alpha, low und high beta, gamma) berechnet.

Die optimale Positionierung der Elektrode mit dem größten Verhältnis von klinischem Effekt und Nebeneffekten entsprach in 85% der Implementierung der maximalen Spike-rate. Die durchschnittliche Amplitude der Hintergrundaktivität des low beta Band entsprach der Tiefe auf der rechten Seite zu 85% und auf der linken Seite 94% der Implantierung. Spikes und Hintergrundaktivität im Beta-Band sind die vielversprechendsten unabhängigen Parameter für die Ableitung für vernünftige anatomische Seite.

Thompson 2019

DBS des STN ist Standardmittel bei der chirurgischen Behandlung von PD; MER Daten werden genutzt um die Implantierung zu leiten, was die elektrophysiologische Evaluation eines Experten benötigt.  
In diesem Paper findet eine beobachtende case-control Studie statt, um eine Software zu evaluieren, die bei einem elektrophysiologischen Aufnahmesystem implementiert ist, um online Schätzungen zu machen für das eindringen und austreten aus dem STN. Zusätzlich wird die Genauigkeit der Software evaluiert, den Track und die Tiefe der Elektrode auszuwählen für die Implantierung ins STN, was abhängig war von Veränderungen in der Spektrum Aktivität.

Nicht optimales Zielen innerhalb des STN kann sensomotorische Nebeneffekte verursachen wie Dysarthrie (Störungen des Sprechens), Kontraktionen und Parästhesie, Störungen der Augenbewegung und psychiatrische Symptome.  
  
Der motorische Bereich des STN ist klein und die Konsequenzen, dass sich die Spannung zu direkt anliegenden Strukturen verteilt, benötigt sehr genaue Positionierung / Zielen.  
Neurochirurgen sind angewiesen auf eine Kombination aus Bildgebung, Elektrophysiologie, kinästhetische Reaktionen und Stimulationstesten, um die DBS Elektrode akkurat in den sensomotorischen Bereich des STN zu positionieren.

Goldstandard für die Zielsetzung des sensomotorischen Bereichs basiert auf micro-elektrode recording (MER) von einzelnen und multi-neuron Aktivität, die durch die geplanten chirurgischen Trajektorien laufen. Diese Aufnahmen erleichtern hoch-auflösendes Mapping der dorsalen und ventralen Grenzen des STN, identifizieren oszillatorische Muster, die mit sensomotorischen somatotopischen rezeptiven Feldern und differenzieren zusammenhängende Strukturen entlang der Trajektorien. Die Interpretation von diesen elektrophysiologischen Mustern ist oft abhängig von erfahrenen Neurophysiologen, mit dem einhergehenden Problem der subjektiven Interpretation. Außerdem sind einzel- und multi-neuroanale Aufnahmen sehr anfällig auf Patienten-spezifische neuropathologische Abweichungen, nicht eindeutige Quellen von Rauschen und Flüssigkeiten in den Tracks.

Innovationen, um einige dieser Probleme zu überwinden, die sich auf die Nutzung von MER beziehen, beinhalten die automatische Detektion von STN Grenzen und Vorhersage der optimalen Ziel Lokalisation für therapeutischen Vorteil. Die meisten Lösungen kombinieren MER Informationen mit oszillatorischen Mustern in spezifischen Frequenzbändern der LFPs. Dabei korrelieren Zielbereiche innerhalb des STN, die eine Zunahme der spektralen Power in der Beta-Frequenz aufweisen (13-30 Hz) mit einer Verbesserung des Outcomes.

In diesem Report wird die Genauigkeit von einer halbautomatischen Anwendung bewertet, die hergestellt wurde, um die dorsalen und ventralen Grenzen des STN zu detektieren und die optimale Tiefe der Implantierung vorherzusagen, im Vergleich zu den Beobachtungen eines erfahrenen Neurochirurgen/Neurophysiologen. Es gab eine hohe Übereinstimmung. Die Schätzung der optimalen Tiefe für Kontakt 0 (most ventral) der Elektrode hat in allen Fällen im Bereich übereingestimmt, mit Abweichungen unter einem Millimeter.

HaGuide Tool ist ein Echtzeit Algorithmus, der im Neuro Omega System implementiert ist, um visuell die Grenzen des STN darzustellen. Außerdem gibt das Tool Tiefeninformationen in Bezug auf die Definition des sensomotorischen Bereichs des STN, lokalisiert im dorso-lateralen Bereich und charakterisiert durch hohes Theta (3-7 Hz, wird mit Tremor in Verbindung gebracht) und Beta.

Opri 2020

Die meisten existierenden Neurostimulatoren können nur kontinuierliche Stimulation anwenden (Open Loop DBS). Dabei werden das Verhalten der Patienten und die Umweltfaktoren ignoriert, was regelmäßig zu ineffizienter Therapie führt und das therapeutische Fenster limitiert.

In dieser Studie wird die Durchführbarkeit von selbst-adjustierenden DBS (closed loop DBS), eingebettet in einen chronischen untersuchenden Neurostimulator (Activa PC + S) bei 3 Patienten mit ET in einer Langzeitstudie (6 Monate).

Die meisten Patienten haben unfreiwilligen Tremor in den Gliedmaßen bei zielgerichteten Bewegungen, aber nicht während Ruhe. Deshalb untersucht das vorgeschlagene CL-DBS Paradigma die Wirksamkeit, die Amplitude der Stimulation zu modellieren, basierend auf dem patienten-spezifischen motorischen Verhalten, um den pathologischen Tremor bei Bedarf zu unterdrücken, basierend auf einer kortikalen Elektrode, die die motorische Aktivität der oberen Gliedmaßen detektiert. Ähnliche Wirksamkeit wie OL-DBS, aber mit konsistent niedrigerer Energiezufuhr. Dadurch können Nebenwirkungen und frühzeitiges Austauschen des Geräts vermieden werden.

OL-DBS benötigt arbeitsintensive Adjustierung der Stimulation-Parameter, um die gewünschte Menge an Reduktion des Tremors zu erreichen, während gleichzeitig die Nebenwirkungen minimiert werden. Wenn das nicht mit einer einzigen Parameter-Einstellung erreicht werden kann, müssen Patienten teilweise wechseln zwischen einer Konfiguration, die den Tremor maximal unterdrückt (z.B. beim Schreiben oder Essen) und einer Konfiguration, die weniger aggressiv den Tremor moderat unterdrückt, aber weniger Nebenwirkungen hat (z.B. beim Sprechen)

Definition von ET kommt an dieser Stelle (Seite 1 rechts)

Eine pathologische synchrone Oszillation in einem neuralen Netzwerk, das hauptsächlich den VIM des Thalamus, den PM, den M1 und den Cerebellum enthält, wurde vorgeschlagen. Das üblichste Ziel der DBS ist der VIM Thalamus.