1. Einleitung

Morbus Parkinson ist nicht nur die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, sie hat auch von allen neurologischen Krankheiten den schnellsten Anstieg der Prävalenz, Tode und Krankheitsbelastung aufgezeigt (Feigin et al., 2017; Poewe et al., 2017). In den 25 Jahren von 1990 bis 2015 stieg die Zahl der Tode, die auf Morbus Parkinson zurückzuführen sind, um 149,8%, die Prävalenz um 117,8% und die DALYs (disability-adjusted-life-years), die als Maß für die Krankheitsbelastung verwendet werden, um 111,2% (Feigin et al., 2017). Die DALYSs wurden dabei berechnet als Summe aus der Lebenszeit, die durchschnittlich durch die Erkrankung verloren gegangen ist, und der Lebenszeit, die durchschnittlich mit der Erkrankung gelebt wurde. Der demografische Wandel spielt für diese Entwicklung eine große Rolle, kann sie jedoch nicht vollständig erklären (Dorsey et al., 2018). Aufgrund der weiterhin steigenden Lebenserwartung und älter werdenden Bevölkerung wird für die Zukunft ein weiterer Anstieg der Prävalenz erwartet, der effektivere Präventionen und Behandlungen dringend notwendig macht (Simon, Tanner & Brundin, 2020). Es wird deutlich, dass weiterführende klinische Forschung von Morbus Parkinson relevant ist, um die Entwicklung und Verbesserung der Behandlung zu ermöglichen.

1.1 Symptome von Morbus Parkinson

Morbus Parkinson wird durch mehrere verschiedene motorische sowie auch nicht-motorische Symptome charakterisiert. Die vier wichtigsten motorischen Symptome sind Bradykinesie, Rigor, Instabilität der Körperhaltung und Tremor (Jankovic, 2008). Es gibt aber auch noch einige weitere motorische Symptome wie beispielsweise die Gangart, die bei Patient\*innen mit Morbus Parkinson meistens verändert ist, und eine größere Rolle für die Krankheit spielt, als ursprünglich gedacht (Gomez-Esteban et al., 2007).

Bradykinesie ist die Verlangsamte Bewegung der Betroffenen. Das äußert sich beispielweise in schlechteren Reaktionszeiten oder eingeschränkter Feinmotorik (Jankovic, 2008). Bradykinesie ist allerdings abhängig vom emotionalen Zustand, da Patient\*innen mit Morbus Parkinson trotz Verlangsamung schnelle Bewegungen und Reaktionen zeigen können, wenn sie sich in einem Zustand erhöhter Aufregung befinden.

Der Rigor steht für eine erhöhte Bewegungsresistenz, die am besten durch das „Zahnradphänomen“ dargestellt werden kann (Jankovic, 2008). Dieses wird häufig überprüft, indem die Hände von Patient\*innen mit Rigor festgehalten und im Kreis gedreht werden. Statt einer flüssigen kreisförmigen Bewegung ist ein Widerstand fühlbar. Dass diese stockende Bewegung dem Einrasten von Zahnrädern ähnelt, gibt dem Phänomen seinen Namen. In einigen Fällen ist der Rigor zusätzlich mit Schmerz verbunden.

Die Instabilität der Körperhaltung tritt meistens erst in den letzten Stadien von Morbus Parkinson auf (Jankovic, 2008). Diese wird getestet, indem Patient\*innen an ihren Schultern schnell vor und zurück gezogen werden. Wenn sie mehr als zwei Schritte zurückgehen oder gar keine Reaktion in ihrer Haltung zeigen, deutet das auf eine Einschränkung. Dieses Symptom gehört zu den Hauptursachen von Stürzen und ist daher äußerst gefährlich.

Der Ruhetremor ist das häufigste und am leichtesten zu erkennende Symptom von Morbus Parkinson (Jankovic, 2008). Er muss abgegrenzt werden von dem essentiellen Tremor. Der Ruhetremor betrifft in fast allen Fällen die äußeren Extremitäten. Er kann auch das Gesicht, den Kiefer, die Lippen und das Kinn betreffen, aber nicht den Kopf oder die Stimme, die aber vom essentiellen Tremor betroffen sind. Außerdem verschwindet der Ruhetremor bei Aktivität, wohingegen der essentielle Tremor gerade dann auftritt, und sich bei Ruhe verringert. Morbus Parkinson ist des Weiteren verbunden mit einem wiederkehrenden Haltungstremor, der sich von dem Haltungstremor eines essentiellen Tremors unterscheidet, da letzterer erst mit Verzögerung auftritt, nachdem die Patient\*innen eine gestreckte liegende Haltung eingenommen haben. Obwohl der essentielle Tremor und der Parkinson-Tremor unterschiedliche Krankheitsbilder sind, gibt es Hinweise darauf, dass ein bestehender essentieller Tremor ein Risikofaktor für die Erkrankung an Morbus Parkinson ist.

Die nicht-motorischen Symptome von Morbus Parkinson treten häufig auf, haben allerdings in der Vergangenheit häufig zu wenig Beachtung bekommen, da sie im Vergleich zu den motorischen Symptomen nicht so offensichtlich erkennbar sind (Jankovic, 2008). Es können autonome Funktionsstörungen vorliegen wie orthostatische Hypothonie oder Funktionsstörungen des Schwitzens, des Schließmuskels und der Erektionsfähigkeit. Studien zeigten aber auch, dass bei Patient\*innen mit Morbus Parkinson die kognitive Funktion mit der Zeit deutlich abnimmt und das Risiko für eine Demenz um das sechsfache erhöht ist. Eine solche Demenz, die durch Morbus Parkinson entstanden ist, ist auch stark assoziiert mit weiteren neuropsychologischen Komorbiditäten wie Depression, Apathie, Angststörungen und Halluzinationen. Depressionen sind aber auch eine generell häufige Komorbidität von Morbus Parkinson, die oft nicht berücksichtigt wurde. Ungefähr ein Drittel aller Patient\*innen mit Morbus Parkinson haben eine REM-Schlafverhaltensstörung, bei der die Betroffenen vermehrt gewalttätige Inhalte träumen oder im Schlaf reden, schreien, fluchen, schlagen, treten, springen oder andere motorische Verhaltensweisen zeigen. Mehr als die Hälfte der Patient\*innen mit Morbus Parkinson leiden auch an Insomnie. Teilweise im Zusammenhang mit den Schlafstörungen, aber auch unabhängig von ihnen, tritt eine Fatigue häufig auf. Zu den sensorischen Anomalien, die bei Morbus Parkinson auftreten, gehören Schmerzen, manchmal am Genital- oder Mundbereich, Parästhesien, Akathisie und olfaktorische Funktionsstörungen. Es wird oft nicht erkannt, dass diese Symptome durch Morbus Parkinson bedingt sind.

Da sie lange zu wenig Beachtung bekommen haben, ist in der aktuellen Forschung überwiegend Literatur zu den nicht-motorischen Symptomen zu finden. Früher lag der Fokus auf der Dokumentation der motorischen Symptome, die zum Beispiel durch die United Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) eingeschätzt werden können (Rahman, Griffin, Quinn & Jahanshahi, 2008). Eine lange Zeit wurden mit ihr nur motorische Aspekte von Morbus Parkinson erfasst, um klinische Veränderungen der Symptomatik messbar und vergleichbar zu machen (Gomez-Esteban et al., 2007). Obwohl inzwischen nicht-motorische Aspekte deutlich mehr berücksichtigt werden, machen die motorischen Symptome immer noch einen großen Teil der eingeschränkten Lebensqualität von Patient\*innen mit Morbus Parkinson aus (Rahman et al., 2008). Das liegt vor Allem an der eingeschränkten Mobilität, der Schwierigkeit, sich eigenständig anzuziehen, und der erhöhten Gefahr hinzufallen. Ein Ruhetremor hingegen scheint einen eher niedrigeren Einfluss auf die Lebensqualität zu haben (Gomez-Esteban et al., 2007). Die Verringerung der motorischen Symptome ist daher weiterhin ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von Morbus Parkinson und sollte in der klinischen Forschung tiefgründiger untersucht werden, um Verbesserungen der Methoden zu ermöglichen.

1.2 Pathophysiologie von Morbus Parkinson

Bereits seit 1919 ist es bekannt, dass ein Abbau von Zellen in der Substantia Nigra für die Entstehung von Morbus Parkinson verantwortlich ist (Jankovic, 2008). 1957 wurde erkannt, dass der Neurotransmitter Dopamin dabei eine entscheidende Rolle spielt. Heutzutage gilt der Verlust von pigmentierten dopaminergen Neuronen in bestimmten Bereichen der Substantia Nigra als wichtiger Hinweis auf Morbus Parkinson (Poewe et al., 2017). Tritt dies zusammen mit einer weitverbreiteten intrazellulären Ansammlung des Proteins α-Synuklein in den Neuronen auf, kann eine definitive Diagnose für Morbus Parkinson gestellt werden.

Verschaltungen zwischen den Basalganglien, dem Thalamus und dem motorischen Kortex haben wichtige Funktionen bei der Kontrolle von Handlungen und zielgerichtetem Verhalten (Poewe et al., 2017). Es wurde beschrieben, dass der Verlust von Zellen in der Substantia nigra pars compacta bei Patient\*innen mit Morbus Parkinson zu einer verringerten Ausschüttung von Dopamin im motorischen Bereich des Striatum führt. Bei einer direkten Verbindung zum Globus pallidus internus und der Substantia nigra pars reticulata wird dadurch der hemmende Einfluss des Striatum auf diese beiden Bereiche verringert. Das resultiert in einer verstärkten Hemmung von motorischen Bereichen des Mittelhirns und des Thalamus, der wiederum durch eine Verbindung mit dem motorischen Kortex für die Steuerung von Bewegungen zuständig ist. Die verstärkte Hemmung von motorischen Bereichen durch den Globus pallidus internus und die Substantia nigra pars reticula wird des Weiteren auch durch einen indirekten Weg erreicht. Der Verlust von Zellen in der Substantia nigra pars compacta sorgt auch dafür, dass der Striatum eine verstärkte Hemmung des Globus pallidus externus bewirkt. Dieser hat dadurch eine verringerte hemmende Wirkung auf den Subthalamischen Kern (STK), der dann wiederum eine verstärkende Wirkung auf den Globus pallidus internus und die Substantia nigra pars reticulata hat. Es wurde außerdem eine weitere monosynaptische Verbindung zwischen dem STK und dem motorischen Kortex gefunden, die die Relevanz des STK innerhalb dieser Verschaltung verstärkt hat. All diese Erkenntnisse haben einen wichtigen Beitrag für den Fortschritt in der klinischen Forschung von Parkinson geleistet und dafür gesorgt, dass einige effektive Behandlungsformen bereits seit einiger Zeit angewendet werden.

1.3 Behandlung von Morbus Parkinson

Auch wenn es bis heute nicht endgültig geheilt werden kann, haben die Fortschritte in der Forschung Morbus Parkinson zu der ersten neurodegenerativen Krankheit gemacht, mit der auf eine Weise umgegangen werden kann, bei der die Symptome kontrolliert und die Lebensqualität aufrecht erhalten werden können (Poewe et al., 2017). Der Ursprung der motorischen Symptome liegt in dem Verlust der dopaminergen Neuronen in der Substantia Nigra pars compacta und der daraus resultierenden Verminderung von Dopamin im Striatum. Diese Verminderung wird durch die medikamentöse Zugabe von Levodopa, der Vorstufe von Dopamin, ausgeglichen und kontrolliert. Diese Behandlungsform, die vor über 50 Jahren bahnbrechend war, ist immer noch Teil des Goldstandards zur Behandlung von Morbus Parkinson, sodass nahezu jede erkrankte Person im Laufe der Zeit damit behandelt wird (Poewe et al., zitiert nach). Allerdings löst die Behandlung mit Levodopa langfristig neue Bewegungsstörungen und Dyskinesien aus (Poewe et al., 2017). Die Gründe dafür sind immer noch nicht vollständig aufgeklärt. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Komplikationen von dopaminergen Medikamenten von allen Faktoren den drittgrößten Einfluss auf die Verringerung der Lebensqualität haben (Gomez-Esteban et al., 2007). Auch die Anzahl der Jahre, in denen Levodopa genommen wurde, hatte einen negativen Zusammenhang mit der Lebensqualität, allerdings einen geringeren.

Im Jahr 1993 kam die Tiefe Hirnstimulation (THS) als alternative Behandlungsmöglichkeit zum Vorschein, nachdem der subthalamische Kern (STK) als sinnvolles Ziel der THS festgestellt wurde (Poewe et al., 2017 zitiert nach). Die THS basiert auf dem Befund, dass hochfrequente elektrische Stimulation von 100 bis 200 Hertz auf bestimmte Bereiche des Gehirns den gleichen Effekt hat wie eine Läsion (Poewe et al., 2017). Der Vorteil daran ist, dass dieser Bereich des Gehirns dadurch nicht zerstört wird und der Vorgang somit reversibel ist. Die Behandlung mit THS ist seitdem ausführlich klinisch getestet und untersucht worden. Aufgrund der sehr hohen Wirksamkeit, ist die THS des STK schon seit einiger Zeit eine etablierte und evidenzbasierte Option zur Behandlung von motorischen Symptomen bei fortgeschrittener Erkrankung an Morbus Parkinson (Poewe et al., 2017 zitiert nach). Da die Verringerung der Symptomatik bei der Behandlung mit THS und der Behandlung mit Levodopa auf demselben Mechanismus basiert, sprechen Patient\*innen meistens nicht auf die THS an, wenn die Behandlung mit dopaminerger Medikation bereits keine Wirkung gezeigt hat. Die besten Voraussetzungen sind daher erfüllt, wenn Patient\*innen mit Morbus Parkinson sehr gut auf Levodopa reagieren, aber langfristig neue motorische Symptome durch die Medikation entstanden sind (Poewe et al., 2017 zitiert nach). Es konnte gezeigt werden, dass die bilaterale THS des STK die Aktivitäten im Alltag, die motorischen Symptome und die Lebensqualität erheblich verbessert, selbst im Vergleich zur bestmöglichen medikamentösen Behandlung (Poewe et al., 2017 zitiert nach). Nach der Operation wird die Dosierung der Medikation schrittweise runtergesetzt, allerdings trotzdem nicht vollständig abgesetzt. Der Globus Pallidus Internus ist ein alternativ mögliches Ziel für eine Operation zur Behandlung der motorischen Symptome, erlaubt aber häufig nicht die Reduktion der Medikation (Poewe et al., zitiert nach).

Auch die THS ist jedoch nicht frei von Komplikationen. Wegen der geringen Größe des motorischen Bereichs im STK, muss die Elektrode sehr präzise positioniert werden, da die Spannung sich sonst auf umliegende Bereiche ausbreiten könnte (Thompson et al., 2018). Dabei kann es zu Nebeneffekten kommen wie Sprachstörungen, Kontraktionen, Parästhesien, Störungen der Augenbewegung und psychiatrische Symptome (Thompson et al., 2018 zitiert nach 6 Quellen). Deshalb sind Neurochirurgen auf bildgebende Verfahren, Elektrophysiologie, kinästhetische Reaktionen und dem Testen der Stimulation angewiesen (Thompson et al., 2018 zitiert nach 3 Quellen). Der Goldstandard für die optimale Bestimmung des sensomotorischen Bereichs im STK basiert auf Mikroelektroden-Aufzeichnungen (MEA) der neuronalen Aktivität, die in den geplanten Trajekten der Operation zu finden sind (Thompson et al., 2018 zitiert nach 3 Quellen). Durch diese Aufzeichnungen können hochauflösende Kartierungen der Grenzen des STK vorgenommen werden und oszillatorische Aktivitätsmuster identifiziert werden, die mit sensomotorischen somatotopen rezeptiven Felder übereinstimmen Thompson et al., 2018 zitiert nach 5 Quellen). Die THS ist daher eine komplexe Behandlungsmethode, die ein großes Maß an interdisziplinärischer Expertise verlangt, um die Elektrode sinnvoll zu positionieren, die Stimulation anschließend zu programmieren und die Medikation anzupassen (Poewe et al., 2017 zitiert nach). Um die Elektrode sinnvoll zu positionieren, ist die Interpretation dieser elektrophysiologischen Aktivitätsmuster abhängig von erfahrenen Neuropsychologen weshalb dieses Vorgehen teilweise auch subjektiven Entscheidungen unterliegt (Thompson et al., 2018 zitiert nach 2 Quellen).

Um diesem Umstand entgegenzuwirken und die Durchführung der THS einfacher und effizienter zu machen, gibt es einige rechnerische Modelle, die die beste Position für die Elektrode vorhersagen sollen (Thompson et al., 2018 zitiert nach 5 Quellen). Dabei werden meist oszillatorische Muster in bestimmten Frequenzbändern der Lokalen Feldpotentiale (LFPs) genutzt, die während der Operation aufgezeichnet werden (Thompson et al., 2018 zitiert nach 4 Quellen). Es hat sich gezeigt, dass die Positionierung der Elektrode in Bereichen innerhalb des STK, die in der Beta-Frequenz von 13 bis 30 Hertz eine erhöhte spektrale Power aufweisen, mit einem verbessertem Ergebnis zusammenhängen (Thompson et al., 2018 zitiert nach). Die halbautomatische Software HaGuide Tool wird bei der Operation genutzt, um die Grenzen des STK und die Position zu bestimmen (Thompson et al., 2018). Für die Bestimmung der Grenzen des STK wird das quadratische Mittel des Signals aus der MEA verwendet, da das quadratische Mittel sensibel ist für Veränderungen in der Signaldichte. Sobald die Elektrode sich innerhalb des STK befindet, sind in der Aufzeichnung mehr Spikes zu sehen, deshalb wird das quadratische Mittel deutlich größer, sobald die erste Grenze erreicht ist. Es ist bekannt, dass sich der sensomotorische Bereich des STK im dorsolateralen Bereich befindet und dort ein erhöhtes Powerspektrum im Betaband bei 13 bis 30 Hertz und im Thetaband bei 5 bis 7 Hertz typisch ist (Thompson et al., 2018 zitiert nach 2 Quellen). Die Software war mit Hilfe dieser Informationen dazu in der Lage eine vertrauenswürdige Schätzung für das Eintreten und Austreten der Elektrode in den STK und die optimale Position der Elektrode zu bestimmen mit starkem Zusammenhang zu den Beobachtungen eines erfahrenen Neurochirurgen/Neurophysiologen (Thompson et al., 2018).

1.4 Versuchsidee

Der Nutzen der Spike-Aktivität wurde bereits in vielerlei Hinsicht erforscht und nachgewiesen (Koirala et al., 2020; Thompson et al., 2018). Der funktionale Nutzen von LFPs in direktionaler THS ist jedoch noch nicht gut erforscht. Auch wenn die Relevanz des Betabandes innerhalb des dorsolateralen Bereichs des STK bereits nachgewiesen ist, sind diese Befunde meist nicht einheitlich. Es scheint jedoch übergreifend nachgewiesen zu sein, dass im Frequenzband von 13 bis 30 Hertz für Beta die Power größer wird, wenn die Elektrode sich der Position nähert, die die beste Verringerung der Symptome zur Folge hat (Cole et al., 2017; Koirala et al., 2020; Telkes et al., 2020).

Das UKSH in Kiel ist ein Vorreiter in der Forschung und Behandlung von Parkinson. Wir haben die Möglichkeit für diese Masterarbeit einige Datensätze von Patient\*innen zu bekommen, die an Morbus Parkinson erkrankt sind und mit der THS behandelt wurden. Das Ziel dieser Masterarbeit ist es, die Frage zu beantworten, ob anhand dieser Daten, die während der Operation aufgezeichnet worden sind, ein stabiler Effekt für die bisher gefunden Zusammenhänge zwischen der Position der Elektrode und den elektrophysiologischen Maßen aufgezeigt werden können, und ob noch weitere Zusammenhänge zu finden sind. Besonders interessant sind zum einen die Power im Beta- und im Thetaband, da diese durch den HaGuide bei der Durchführung der Operation bereits zur Positionierung der Elektrode genutzt werden (Thompson et al., 2018). Aufgrund der bisherigen Literatur ergeben sich folgende Annahmen:

Hypothese 1: Die Power im Betaband ist in der Nähe des Zielbereichs größer, als in weiterer Entfernung vom Zielbereich.

Ebenfalls von besonderem Interesse ist die aperiodische Komponente des elektrophysiologischen Signals. Das elektrophysiologische Signal enthält periodische und aperiodische Eigenschaften. In der Forschung wurden bisher in den meisten Bereichen ausschließlich die periodischen Anteile berücksichtigt, während der aperiodische Anteil, der einer 1/f-Verteilung ähnelt, nur als Hintergrundrauschen entfernt und ignoriert wurde (Donoghue et al., 2020). Dass die periodischen Oszillationen mit physiologischen, kognitiven und behavioralen Zuständen sowie mit Krankheitseigenschaften zusammenhängen, konnte in der Vergangenheit nachgewiesen werden. Nun gibt es aber auch Hinweise darauf, dass sich die aperiodische Komponente ebenfalls in Abhängigkeit von Alter, Aufgabenanforderungen und kognitiven Zuständen verändert und somit eher eine physiologisch interpretierbare Eigenschaft darstellt, statt eines zufälligen Hintergrundrauschens. Durch einen neuen Algorithmus (FOOOF) von Donoghue et al. (2020) kann der aperiodische Anteil des Signals von den periodischen Anteilen getrennt werden. Dadurch können wir die reine Power der periodischen Oszillationen in den einzelnen Frequenzbändern errechnen, aber auch die aperiodische Komponente selbst als Faktor untersuchen. Dabei gehen wir davon aus, dass es einen Zusammenhang zwischen der aperiodischen Komponente und der Elektrodenposition gibt.

Hypothese 2: Die aperiodische Komponente des LFP-Signals hängt zusammen mit der Position der Elektrode.

Es soll explorativ überprüft werden, ob die bisherigen Befunde aus der Forschung in dem vorhandenen Datensatz zu finden sind und ob noch weitere Aspekte eine Rolle spielen könnten, die bisher nicht berücksichtigt worden sind. Die Power im Thetaband und im Alphaband wurde beispielsweise mit Tremor in Verbindung gebracht, aber nicht mit der Positionierung der Elektrode im sensomotorischen Bereich des STK (Koirala et al., 2020).

Ein weiteres Ziel ist, am Ende der Masterarbeit ein Skript entwickelt zu haben, das zukünftige Forschung erleichtert und ein automatisiertes Programm zu Verfügung stellt, mit dem andere Datensätze und Fragestellungen verarbeitet und untersucht werden können.

2. Methoden

2.1 Stichprobe/ Daten

Es liegen Daten von 30 Patient\*innen vor, die an Morbus Parkinson erkrankt sind und eine Behandlung durch THS erhalten haben. Pro Patient\*in befinden sich 38 bis 153 Dateien in dem jeweiligen Ordner, wobei jede Datei eine Momentaufnahme von einer bestimmten Elektrodenposition beinhaltet. Der Dateiname enthält dabei alle Informationen über die Position der Elektrode zu diesem Messzeitpunkt. Das erste Zeichen des Dateinamens ist entweder ein L oder ein R und zeigt an, ob sich die Elektrode in der rechten oder linken Hemisphäre befindet. Dahinter steht entweder T1, T2, T3, T4 oder T5. Dadurch wird angeben, in welchem Trajekt sich die Elektrode befindet. Zur Implantation der Elektrode wird sie in eine winkelstabile Vorrichtung eingeführt, die aus 5 Öffnungen besteht. Je nachdem in welche Öffnung die Elektrode eingeführt wird, befindet sich die Elektrode entweder zentral (T1), anterior (T2), medial (T3 auf der linken Seite; T5 auf der rechten Seite), posterior (T4) oder lateral (T5 auf der linken Seite; T3 auf der linken Seite). Als nächstes folgt nach dem Buchstaben D eine Zahl, die für die Tiefe der Elektrode in Relation zu einem Zielpunkt steht. Die Zielposition für die Elektrode wurde zuvor mittels MRT bestimmt und wird im Dateinamen als 0 kodiert. Die Messung des Signals beginnt bei der Operation in der Regel bei einer Tiefe von 10.000, also 10 mm vor der Zielposition. Wird die Elektrode über die Zielposition hinaus bewegt, bekommt die Tiefe ein negatives Vorzeichen. Innerhalb von der Datei selbst befindet sich die Aufzeichnung des elektrischen Signals. Neben den Rohdaten befinden sich in den Datensätzen noch einige weitere Versionen, bei denen das Signal auf unterschiedliche Weise bereits vorverarbeitet oder gefiltert wurde.

2.2 Durchführung

Zur Durchführung der Operation wurde an einer vorher bestimmten Stelle durch eine Bohrung die Schädeldecke geöffnet. Dort wurde zunächst erstmal eine Testelektrode eingeführt, um die Nebenwirkungen der THS durch das Anpassen der Position und der Stromstärke zu minimieren. Dafür wurden die Patient\*innen geweckt, damit sie Fragen beantworten konnten. Ihre Antworten konnten Hinweise auf Sprach- oder Denkstörungen geben, die durch die THS neu entstanden sind. Da die im Voraus berechnete Stelle für die Platzierung der Elektrode häufig bereits ausreichend genau ist, wurde die Elektrode meistens nur in das zentrale Trajekt eingeführt. Falls dieses Trajekt doch nicht zu dem gewünschten Ergebnis führte, wurden in wenigen Fällen andere Trajekte ausprobiert, um die unerwünschten Nebenwirkungen der THS besser zu umgehen und die Verbesserung der Symptomatik zu maximieren. Sobald die Position mit dem besten Ergebnis ausgewählt wurde, konnte anschließend die endgültige Elektrode eingeführt und die Operationsstelle verschlossen werden. Da bilateral stimuliert wird, wurde dieses Vorgehen sowohl für die linke, als auch für die rechte Hemisphäre durchgeführt. Abschließend wurde ein CT durchgeführt, um eventuelle Blutungen oder andere Gefahren zu überprüfen. Die Daten, die für diese Masterarbeit vorliegen, sind die, die von den Testelektroden aufgezeichnet wurden.

2.3 Vorverarbeitung der EEG-Daten

Die Datensätze wurden mit Hilfe von Matlab (R2020b, MathWorks Inc.) eingelesen, verarbeitet und visualisiert. Die Dateien wurden dafür mit einem Converter von dem Dateiformat des Neuro Omega Players (.mpx) in Matlab-Dateien gewandelt (.mat). Um die Daten einzulesen und zu verarbeiten wurde die Matlab-Toolbox Fieldtrip verwendet (Oostenveld, Fries, Maris & Schoffelen, 2011). In einem ersten selbsterstellten Skript wurden durch einen Loop sämtliche Patient\*innen-Ordner geöffnet und durch einen weiteren Loop alle einzelnen Dateien innerhalb eines Patient\*innen-Ordners eingelesen und verarbeitet. Zu Beginn wurden die jeweiligen Informationen über die Position der Elektrode aus dem Dateinamen für alle Dateien eines Patient\*innen-Ordners abgespeichert (Tiefe, Seite, Trajekt). Dann wurde das rohe elektrische Signal eingelesen. Davon wurde der root mean square berechnet und abgespeichert. Als nächstes wurden die LFP-Daten eingelesen und die samplegröße von 44000 Hz auf 512 Hz verringert. Dadurch verkürzt sich die Dauer der Datenverarbeitung von mehreren Tagen auf wenige Stunden. Im nächsten Schritt werden die Daten bereinigt. Um die Vergleichbarkeit der Daten zu ermöglichen, wurden sie normalisiert. Anschließend wurden die LFPs der Kanäle sämtlicher Positionen für alle Patient\*innen grafisch dargestellt. Durch visuelle Inspektion und ausprobieren wurde entschieden, dass alle LFPs in 4 Teile geschnitten werden und dass alle Kanäle, die in einem dieser 4 Abschnitte eine Varianz unter 0.003 oder über 0.055 aufweisen, gelöscht werden. Diese Grenzwerte wurden möglichst konservativ gewählt, da bekannt und ersichtlich war, dass eine Vielzahl der Daten Artefakte enthält. Es handelt sich bei der Operation nicht um ein Forschungsumfeld, sondern um einen klinischen Eingriff. Daher wurde bei der Aufzeichnung der Daten nicht auf die Qualität der Daten oder die Vermeidung von Störsignalen geachtet. Außerdem wurden alle Kanäle gelöscht, die weniger als 1280 Samplepunkte beinhalten und somit weniger als 2.5 Sekunden lang Daten aufgezeichnet wurden.

Im nächsten Schritt wurden die Daten gefiltert, um anschließend eine Zeit-Frequenz-Analyse (TFR) zu rechnen. Ein Demean, der den Mittelwert der Daten von den Daten abzieht, wurde angewendet, um langsame Drifts zu entfernen, die im zeitlichen Verlauf das Signal verzerren. Damit keine Frequenzbereiche betrachtet werden, die für die Fragestellung nicht notwendig sind, wurden mit einem high-pass Filter alle Frequenzen unter 0.5 Hz und mit einem low-pass Filter alle Frequenzen über 45 Hz entfern. Der high-pass Filter war ein onepass-zerophase hamming windowed sinc FIR Filter der 1690. Ordnung mit einem Cut-off bei -6 dB, einer Übergangsweite von 1.0 Hz, einem Stopband von 0 – 0.0 Hz, einem Passband von 1.0 – 256 Hz, einer maximalen Passbandabweichung von 0.22% und einer Stopbanddämpfung von -53 dB. Der low-pass Filter war ein onepass-zerophase hamming windowed sinc FIR Filter der 152. Ordnung mit einem Cut-off bei -6 dB, einer Übergangsweite von 11.3 Hz, einem Stopband von 50.6 – 256 Hz, einem Passband von 0 – 39.4 Hz, einer maximalen Passbandabweichung von 0.22% und einer Stopbanddämpfung von -53 dB.

Für die TFR wurde als Methode die multi-taper-method convol („mtmconvol“) gewählt. Als Output wurde die Power eingestellt, da zur Beantwortung der Fragestellung die Power der jeweiligen Frequenzen über die Zeit notwendig ist. Die Frequenzauflösung war von 2 bis 35 Hz in 0.05er Schritten. Die Zeitauflösung war von 0 bis 5 s in 0.01er Schritten. Als Tapereinstellungen wurden Hanning-Taper mit 5 Zyklen pro Zeitfenster gewählt. Durch adaptive Glättung passt sich die Länge des Zeitfensters der Frequenz an (Quelle Website). Daher wird das Zeitfenster kleiner, je größer die Frequenz ist. Um zu entscheiden, welcher Taper mit welchen Einstellungen den besten Kompromiss zwischen der Auflösung der Frequenzdimension und der Auflösung der Zeitdimension aufweist, wurden zuvor explorativ an einem Beispieldatensatz verschiedene Einstellungen ausprobiert. In Abbildung X ist zu sehen, dass die TFR mit Hanning-Tapern bei 5 Zyklen weniger Informationsverlust in der Zeitdimension aufweist als die TFR mit Hanning-Tapern bei 6 oder 7 Zyklen, aber einen größeren Informationsgehalt in der Frequenzdimension als die TFR mit Hanning-Tapern bei 3 oder 4 Zyklen. Die TFR mit Hanning-Tapern wurde mit einer TFR mit Wavelets verglichen, wobei dort keine adaptive Glättung der Zeitfenster möglich war. In Abbildung X ist zu sehen, dass die TFR mit Wavelets bei 3 bis 7 Zyklen grundsätzlich eine schlechtere Auflösung in der Frequenzdimension aufweisen.

Der letzte größere Schritt des ersten Skripts bestand darin, die Powerspektren, die durch die TFR errechnet wurden als Input für den FOOOF-Algorithmus zu nutzen (Donoghue et al., 2020). Dieser wurde genutzt, um die periodische Komponente der Powerspektren von den aperiodischen Komponenten zu trennen. Der Algorithmus wurde ursprünglich für Python erstellt, es wurde jedoch ein Wrapper (Version 1.0.0) für Matlab genutzt, um nicht die Programmiersprache wechseln zu müssen. Der FOOOF-Algorithmus berechnet bei seinem Vorgehen auch die Peaks der jeweiligen Powerspektren. Für die Suche nach den Peaks wurden die Standardeinstellungen beibehalten: Limits für die Bandbreite der Peaks: 0.5 Hz und 12 Hz; maximale Anzahl an Peaks: unbegrenzt; Mindesthöhe für einen Peak (Power über der aperiodischen Komponente): 0 µV; Peak Schwelle: 2 Standardabweichungen; aperiodischer Modus: fix. Der Frequenzbereich, der für die Anwendung des FOOOF-Algorithmus gewählt wurde, war auf 4 bis 35 Hz festgelegt.

5. 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.

Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdelalim, A. et al. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, *17*(11), 939-953.

Feigin, V. L., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abd-Allah, F., Abdulle, A. M., Abera, S. F. et al. (2017). Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*, *16*(11), 877-897.

Gomez-Esteban, J. C., Zarranz, J. J., Lezcano, E., Tijero, B., Luna, A. & Velasco, F. et al. (2007). Influence of motor symptoms upon the quality of life of patients with Parkinson’s disease. *European Neurology*, *57*(3), 161-165.

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.

Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkmann, J. et al. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, *3*(1), 1-21.

Rahman, S., Griffin, H. J., Quinn, N. P. & Jahanshahi, M. (2008). Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *23*(10), 1428-1434.

Simon, D. K., Tanner, C. M. & Brundin, P. (2020). Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in geriatric medicine*, *36*(1), 1-12.

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.