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 und der Fortschritt der Methoden, mit denen diese Daten ermittelt werden, spielen für diese Entwicklung eine große Rolle, kann sie jedoch nicht vollständig erklären (Dorsey et al., 2018). Aufgrund der weiterhin steigenden Lebenserwartung und der 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 zitiert nach). 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 zitiert nach). 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 (Jankovic, 2008).

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 spürbar. 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 zurückgezogen werden. Wenn sie mehr als zwei Schritte zurückgehen oder gar keine Reaktion in ihrer Haltung zeigen, deutet das auf eine Einschränkung hin. Dieses Symptom gehört zu den Hauptursachen von Stürzen und kann daher besonders gefährliche Folgen für die Betroffenen haben (Jankovic, 2008 zitiert nach).

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 sein können. 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 (Jankovic, 2008 zitiert nach).

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 weniger offensichtlich erkennbar sind (Jankovic, 2008). Es können autonome Funktionsstörungen vorliegen wie orthostatische Hypothonie oder Funktionsstörungen des Schwitzens, des Schließmuskels und der Erektionsfähigkeit (Jankovic, 2008 zitiert nach). 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 (Jankovic, 2008 zitiert nach). Eine solche Demenz, die durch Morbus Parkinson entstanden ist, ist auch stark assoziiert mit weiteren neuropsychologischen Komorbiditäten wie Depression, Apathie, Angststörungen und Halluzinationen (Jankovic, 2008). Depressionen sind aber auch eine generell häufige Komorbidität von Morbus Parkinson, die oft nicht berücksichtigt wurde (Jankovic, 2008 zitiert nach). 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 (Jankovic, 2008 zitiert nach). Mehr als die Hälfte der Patient\*innen mit Morbus Parkinson leiden auch an Insomnie (Jankovic, 2008 zitiert nach). Teilweise im Zusammenhang mit den Schlafstörungen, aber auch unabhängig von ihnen, tritt eine Fatigue häufig auf (Jankovic, 2008 zitiert nach). Zu den sensorischen Anomalien, die bei Morbus Parkinson auftreten, gehören Schmerzen, manchmal am Genital- oder Mundbereich, Parästhesien, Akathisie und olfaktorische Funktionsstörungen (Jankovic, 2008 zitiert nach). Es wird oft nicht erkannt, dass diese Symptome durch Morbus Parkinson bedingt sind.

Da sie eine Zeit lang 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 zitiert nach). 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 zitiert nach). Obwohl inzwischen nicht-motorische Aspekte deutlich mehr berücksichtigt werden als früher, 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). Insgesamt ist die Verringerung der motorischen Symptome weiterhin ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von Morbus Parkinson und sollte in der klinischen Forschung immer noch 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 zitiert nach). 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 das 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, welche die Relevanz des STK innerhalb dieser Verschaltung hervorgehoben 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 für Morbus Parkinson zum Vorschein, nachdem der 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 – 200 Hz 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 basieren, 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 sensomotorischen 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 der neuronalen Aktivität, die in den geplanten Trajekten der Implantation der Elektroden 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 interdisziplinärer 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 Aktivitätsmuster in bestimmten Frequenzbändern der Lokalen Feldpotentiale (LFP) genutzt, die aus den Mikroelektroden-Aufzeichnungen abgeleitet werden, die während der Implantierung einer Elektrode 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 – 30 Hz eine erhöhte spektrale Power aufweisen, mit einem verbessertem Ergebnis zusammenhängen (Thompson et al., 2018 zitiert nach). Die halbautomatische Software HaGuide Tool wird bei der Implantierung der Elektroden genutzt, um die Grenzen des STK und die optimale Zielposition für die Elektrode zu bestimmen (Thompson et al., 2018). Für die Bestimmung der Grenzen des STK wird die Spike-Aktivität als Maß verwendet. Sobald die Elektrode sich innerhalb des STK befindet, sind in der Mikroelektroden-Aufzeichnung mehr Spikes zu sehen. Deshalb wird das quadratische Mittel des Signals aus der Mikroelektroden-Aufzeichnung verwendet, da es sensibel ist für Veränderungen in der Signaldichte und deutlich größer wird, sobald die erste Grenze erreicht ist.

Es ist bekannt, dass sich der sensomotorische Bereich des STK im dorsolateralen Bereich befindet und dort im LFP ein erhöhtes Powerspektrum im Betaband bei 13 – 30 Hz zu finden 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 Ein- und Austreten der Elektrode in Bezug auf den STK und die optimale Position der Elektrode mit starkem Zusammenhang zu den Beobachtungen eines erfahrenen Neurochirurgen/Neurophysiologen zu bestimmen (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). Allerdings ist die Spike-Aktivität kein eindeutiges und physiologisches Maß. Es ist unklar, durch welche unterschiedlichen Faktoren die Spike-Aktivität beeinflusst wird, da auch Artefakte von elektrischen Geräten oder andere Störvariablen darin abgebildet sein könnten. Der funktionale Nutzen von LFP in direktionaler THS ist jedoch noch nicht gut erforscht. Auch wenn die Relevanz der Power 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 – 30 Hz 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).

Eine tiefgründige Aufschlüsselung der einzelnen Faktoren, mit denen die Position der Elektrode im Gehirn bestimmt werden kann, ermöglicht potenziell ein genaueres und effizienteres Vorgehen bei der Vorbereitung der Implantation der Elektrode. Außerdem wird mit den aktuellen Methoden lediglich kontinuierliche Stimulation angewandt, die Therapie dazu wird open-loop THS genannt (Opri et al., 2020). Das bedeutet, dass das Verhalten der Patient\*innen und ihre Umweltfaktoren ignoriert werden, da darüber nicht genug Informationen vorliegen. Dies führt zu einer weniger effizienten Therapie, als es möglich sein könnte. Ein langfristiges Ziel in der Forschung der THS ist es, eine closed-loop THS zu entwickeln, bei der die Stimulation sich von selbst an die Gegebenheiten anpasst. Opri et al. (2020) haben beispielsweise mit closed-loop THS bei Patient\*innen mit essentiellem Tremor experimentiert. Dafür konnte eine kortikale Elektrode erkennen, ob motorische Aktivität in den oberen Extremitäten vorhanden ist, durch die Veränderung des oszillatorischen Aktivitätsmusters in dem jeweiligen Bereich des Gehirns. Da der essentielle Tremor genau dann auftritt, wenn eine motorische Handlung durchgeführt wird, konnte die closed-loop THS so eingestellt werden, dass die Stimulation nur in solchen Situationen angewandt wird, in denen der Tremor auch auftreten würde. Es werden also erste Schritte gemacht, dass die Stimulation bei der THS nur stattfindet, wenn sie notwendig ist, und auf eine Art und Weise, bei der Energie gespart, Nebenwirkungen vollständig vermieden und Aufwand minimiert werden kann. Dafür ist es notwendig, so viele detaillierte Informationen über die Zusammenhänge zwischen den oszillatorischen Aktivitätsmustern des Gehirns und der jeweiligen Zielposition zu erforschen, wie es möglich ist.

Das UKSH in Kiel ist ein Vorreiter in der Forschung und Behandlung von Morbus 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 Datensätze ein stabiler Effekt für die bisher gefunden Zusammenhänge aufgezeigt werden kann und ob noch weitere Zusammenhänge zu finden sind. Im Fokus stehen dabei die Zusammenhänge zwischen den oszillatorischen Aktivitätsmustern des Gehirns und der jeweiligen Zielposition. Die Zielposition im Falle der THS ist der sensomotorische Bereich des STK. Besonders interessant ist zum einen die Power im Betaband des LFP, da diese Information durch den HaGuide bei der Implantation der Elektrode bereits zur Positionierung der Elektrode und zur Bestimmung des sensomotorischen Bereichs des STK genutzt wird (Thompson et al., 2018). Ebenfalls interessant ist die Spike-Aktivität im elektrischen Signal, da auch das im HaGuide genutzt wird, um die Grenzen des STK zu bestimmen. Damit wir diese Zusammenhänge überprüfen können, sehen wir uns die jeweiligen oszillatorischen Aktivitätsmuster in der Zielposition an, in der die Elektroden implantiert wurden. Dort sollte sich der sensomotorische Bereich des STK befinden. Aus der bisherigen Literatur ergibt sich die folgende Annahme:

Hypothese 1.1: Die Power im Betaband des LFP ist in der Nähe der Zielposition größer als in weiter Entfernung von der Zielposition.

Hypothese 1.2: Die Spike-Aktivität im elektrischen Signal ist in der Nähe der Zielposition größer als in weiter Entfernung von der Zielposition.

Ebenfalls von besonderem Interesse ist die aperiodische Komponente des LFP. Das LFP 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 entspricht, 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 ohne aperiodischen Anteil für die einzelnen Frequenzbänder errechnen, aber auch die aperiodische Komponente selbst als Faktor untersuchen. Dabei gehen wir davon aus, dass es auch einen Zusammenhang zwischen der aperiodischen Komponente und der Zielposition gibt, in dem die Elektrode implantiert wurde.

Hypothese 2: Die aperiodische Komponente des LFP hängt zusammen mit der Entfernung der Elektrode zu der Zielposition.

Es soll zusätzlich 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 direkt 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 zu diesem Bereich 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 die 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 steht für die Seite, auf der die Elektrode eingeführt wurde. Der jeweilige Buchstabe zeigt an, ob sich die Elektrode in der rechten (R) oder linken Hemisphäre (L) 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 einer Zielposition 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 Implantation der Elektrode 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

Bevor die Operation zur Implantation der Elektroden stattfindet, wird durch ein MRT des Gehirns die Position des STK bestimmt, um festzulegen, an welcher Stelle die Elektrode eingesetzt werden soll. Da die STK selbst im MRT oft nicht ausreichend erkennbar sind, muss die Position durch die umliegenden Strukturen geschätzt werden. Zur Durchführung der Operation wurde an der 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 meistens bereits ausreichend genau ist, wurde die Elektrode in der Regel 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. Pro Datei konnten daher die Aufzeichnungen von eins bis fünf Kanälen enthalten sein, wobei dies lediglich die Verwendung eines anderen Trajekts bedeutete. Bei insgesamt 3738 Dateien (*M* = 124.6, *SD* = 26.6) über die 30 Patient\*innen, gab es 3971 Kanäle, wobei bei 8 Patient\*innen mehr als ein Kanal vorhanden war. Bei den Patient\*innen, bei denen mehr als ein Kanal zu finden war, traf das auf sämtliche Dateien zu, und die höchste Anzahl an Kanälen war 3. In dem Ordner mit den wenigsten Dateien, befanden sich 38 Dateien. In dem Ordner mit den meisten Dateien befanden sich 153 Dateien. Sobald die Position der Elektrode ausgewählt wurde, die das beste Ergebnis aufwies, 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 aktuelle Position der Elektrode aus dem Dateinamen für alle Dateien eines Patient\*innen-Ordners abgespeichert (Tiefe, Seite, Trajekt). Dann wurde das unverarbeitete elektrische Signal eingelesen. Davon wurde das quadratische Mittel 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 wurden die LFP-Daten bereinigt. Um die Vergleichbarkeit der LFP-Daten zu ermöglichen, wurden sie dafür normalisiert. Anschließend wurden die normalisierten LFP-Daten der Kanäle sämtlicher Positionen für alle Patient\*innen grafisch dargestellt. Durch visuelle Inspektion wurde entschieden, dass alle LFP in 4 Teile geschnitten werden und alle Kanäle, die in einem dieser 4 Abschnitte eine Varianz kleiner gleich 0.003 oder größer als 0.075 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 oder die Vermeidung von Störsignalen geachtet. Außerdem wurden alle Kanäle gelöscht, die weniger als 1280 Samplepunkte beinhalten und somit Daten aufgezeichnet wurden, die weniger als 2.5 Sekunden lang sind. In diesem ersten Schritt der Datenbereinigung sind bereits 924 von 3971 Kanälen entfernt worden. In der Abbildung 1 ist zu sehen, dass ein unverhältnismäßig großer Anteil aller Varianzen sich in dem Bereich unter 0.003 befindet, wobei alle Varianzen von exakt 0, die also nichts gemessen haben, nicht in diesem Histogramm mit abgebildet sind. Dies zeigt, dass in vielen Kanälen keine aussagekräftigen Daten gemessen wurden, da es sich dabei um eine sehr kleine Varianz handelt.

Im nächsten Schritt wurden die LFP-Daten gefiltert, um anschließend eine Zeit-Frequenz-Analyse (TFR) zu rechnen. Ein Demean, der den Mittelwert der LFP-Daten von sich selbst abzieht, wurde angewendet, um langsame Drifts zu entfernen, die im zeitlichen Verlauf das Signal verzerren. Damit keine Frequenzbereiche eingeschlossen 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 festgelegt, 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 (Oostenveld, 2018). 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 2 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 3 ist zu sehen, dass die TFR mit Wavelets bei 3 bis 7 Zyklen grundsätzlich eine schlechtere Auflösung in der Frequenzdimension aufweisen als die TFR mit Hanning-Tapern in Abbildung 2.

Der letzte größere Schritt des ersten Skripts bestand darin, die über die Zeit gemittelten Powerspektren, die durch die TFR errechnet wurden als Input für den FOOOF-Algorithmus zu nutzen (Donoghue et al., 2020). Dieser wurde genutzt, um die periodischen Komponenten 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 – 30 Hz festgelegt. Abschließend wurden alle relevanten Daten abgespeichert und in einem zweiten Skript weiterverarbeitet. Dazu gehören die Ergebnisse des FOOOF-Algorithmus sowie die Informationen über die aktuelle Position der Elektrode.

In dem zweiten Skript wurden die Ergebnisse aus dem FOOOF-Algorithmus weiter bereinigt und in neue tabellarische Strukturen umformatiert, die sich für die statistische Auswertung besser eignen. Als erstes wurden im Vorfeld alle Kanäle rausgeworfen, bei denen zwei Bedingungen gleichzeitig auftraten. Zum einen durfte die Differenz zwischen dem ersten Powerwert des originalen Powerspektrums und dem ersten Powerwert der geschätzten aperiodischen Komponente nicht größer als 0.3 µV sein. Zum anderen wurde beim gesamten Datensatz aller Kanäle vom originalen Powerspektrum die Power der geschätzten aperiodischen Komponente abgezogen, um das reine periodische Signal zu erhalten. Der Mittelwert aller Werte, bei denen ein negativer Wert auftrat, durfte nicht größer als -0.15 µV sein. Bei 138 Kanälen, die aus dem Datensatz entfernt wurden, trafen beide Bedingen zu. Dann wurde eine neue Tabelle erstellt, bei der pro Zeile alle Informationen eines Kanals abgebildet waren. In den Spalten waren die Identifikationsnummer der Versuchsperson, zu der die Elektrode gehörte, die Seite, Tiefe und das Trajekt der Elektrode, die Anzahl der Samples, der aperiodische Exponent, die Power im Theta-, Alpha- und Betaband des Powerspektrums im LFP sowie das quadratische Mittel des elektrischen Signals abgespeichert. Für die Grenzen des Betabandes wurden 13 Hz und 30 Hz gewählt, da dies wie in der Einleitung beschrieben der Bereich ist, in dem in der früheren Forschung eine erhöhte Aktivität im STK gefunden wurde. Das Thetaband wird meistens im Bereich von 4 – 8 Hz und das Alphaband im Bereich von 8 – 12 Hz definiert (Cohen, 2021). Wir übernehmen diese Definition, nur dass das Alphaband auf 8 – 13 Hz angepasst wird, damit ein fließender Übergang zwischen den Frequenzbändern entsteht. Laut Cohen (2021) ist auch dieses Frequenzband eine häufig genutzte Definition für Alpha. Die untere Grenze der definierten Frequenzbänder zählt dabei immer mit in das jeweilige Band, die obere Grenze nicht. Es wurde der Mittelwert der Power in diesem Frequenzbereich berechnet, um die Power im Theta-, Alpha- und Betaband für den jeweiligen Kanal in die Tabelle hinzuzufügen. Jeder Kanal bei dem sich für mindestens einer dieser Frequenzbänder eine negative Power ergeben hat, wurde ebenfalls rausgeworfen. Dies lässt darauf schließen, dass die aperiodische Komponente größer geschätzt wurde als das originale Signal, was für eine schlechte Schätzung spricht. Dabei sind weitere 377 Kanäle aus dem Datensatz entfernt worden. Als letzte Bereinigungsschritte wurden alle Daten, die eine Tiefe von größer gleich 10 oder kleiner -3 hatten, aus dem Datensatz entfernt, da es sich dabei um den Start und das Ende der Aufzeichnung handelt und hier Aufgrund von Kalibrierungen keine sinnvollen Daten enthalten sind. Noch weitere 357 Kanäle sind hierbei entfernt worden. Abschließend wurde ein Kanal entfernt der ein auffällig großes quadratisches Mittel aufwies, das den nächstgrößten um das 300-fache überstieg. Es sind letztendlich 2168 von den ursprünglichen 3971 Kanälen übrig geblieben. Nun da alle Schritte zur Bereinigung der Daten durchgeführt wurden, wurden der aperiodische Exponent, das quadratische Mittel und die Theta-, Alpha- und Betapower innerhalb der jeweiligen Patient\*innen z-standardisiert, um die Abweichungen von der Normalverteilung zu korrigieren. Abschließend wurde eine weitere Tabelle erstellt, die für die eben genannten Variablen für alle Patient\*innen den jeweiligen Wert aus dem Datensatz abspeicherte, der der Zielposition am nächsten war, und den jeweiligen Wert aus dem Datensatz, der den größten Abstand zur Zielposition hatte. Die Werte aus den Datensätzen, die der Zielposition am nächsten sind und somit eine Tiefe haben, die möglichst nah an 0 liegen, werden im weiteren Verlauf als die Bedingung „nah“ bezeichnet. Die Werte aus den Datensätzen, welche die größte Entfernung von der Zielposition haben und somit eine Tiefe haben, die möglichst nah an 10 liegen, werden im weiteren Verlauf als die Bedingung „fern“ bezeichnet.

2.5 statistische Auswertung

Mit Hilfe der Programmiersprache R (Version 4.1.2) werden die Daten, die aus den ersten beiden Skripts ausgegeben wurden, ausgewertet. Für die Überprüfung der ersten Hypothese, dass die Power im Betaband des LFP und die Spike-Aktivität des elektrischen Signals in der Nähe der Zielposition größer sind als in weiter Entfernung von der Zielposition, werden Betapower und quadratisches Mittel der Bedingung „nah“ mit den jeweiligen Werten der Bedingung „fern“ von allen Patient\*innen verglichen. Dafür muss geprüft werden, ob die Differenzen zwischen den Werten beider Bedingungen normalverteilt sind. Da es sich hierbei nur um 30 Werte pro Gruppe handelt, kann hierfür der Shapiro-Wilk-Test genutzt werden. Bei großen Stichproben würde der Shapiro-Wilk-Test automatisch signifikant werden und es wäre keine vernünftige Aussage über die Verletzung der Normalverteilung möglich. Wenn der Test nicht signifikant wird, kann keine Verletzung der Normalverteilung angenommen werden. In diesem Fall werden rechtsseitige *t*-Tests für abhängige Stichproben auf 5% Signifikanzniveau gerechnet. Ist der Shapiro-Wilk-Test signifikant, muss von einer Verletzung der Normalverteilung ausgegangen werden. In diesem Fall werden rechtsseitige Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests auf 5% Signifikanzniveau gerechnet. Der Erwartungswert der Werte in der Bedingung „nah“ sollte größer sein als der Erwartungswert der Werte in der Bedingung „fern“, damit die Alternativhypothese angenommen werden kann.

H1.10: µ(Betapowernah) ≤ µ(Betapowerfern)  
H1.11: µ(Betapowernah) > µ(Betapowerfern)

H1.20: µ(Quadratisches Mittelnah) ≤ µ(Quadratisches Mittelfern)  
H1.21: µ(Quadratisches Mittelnah) > µ(Quadratisches Mittelfern)

Um die zweite Hypothese zu überprüfen, dass der aperiodische Exponent einen Zusammenhang mit der Entfernung der Elektrode zu der Zielposition (Tiefe) aufzeigt, werden einerseits ebenfalls die Werte der Bedingung „nah“ mit den Werten der Bedingung „fern“ verglichen. Auch in diesem Fall wird daher ein Shapiro-Wilk-Test angewendet, um die Differenzen beider Bedingungen auf Normalverteilung zu testen. Auch hier wird bei nicht signifikantem Ergebnis ein *t*-Test für abhängige Stichproben, und bei signifikantem Ergebnis ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests auf 5% Signifikanzniveau gerechnet. Da es sich jedoch nicht um eine gerichtete Hypothese handelt, wird der jeweilige Test zweiseitig durchgeführt. Die aperiodischen Exponenten in der Bedingung „nah“ sollten sich von den aperiodischen Exponenten in der Bedingung „fern“ unterscheiden, damit die Alternativhypothese angenommen werden kann. Zusätzlich wird ein Korrelationstest gerechnet, um zu überprüfen, ob zwischen der Tiefe und dem aperiodischen Exponenten ein linearer Zusammenhang existiert. Da der Shapiro-Wilk-Test bei der großen Stichprobenzahl von 1975 automatisch signifikant wird, kann mit ihm in diesem Fall keine Aussagen über eine Verletzung der Normalverteilung gemacht werden. Stattdessen wird die Verletzung der Normalverteilung durch visuelle Darstellung mit Histogrammen, Q-Q-Diagrammen und Dichtediagrammen überprüft. Wenn sowohl die Tiefe als auch der aperiodische Exponent keine auffällige Verletzung der Normalverteilung aufweisen, wird ein zweiseitiger Korrelationstest auf 5% Signifikanzniveau gerechnet, der auf der Pearson-Korrelation basiert. In dem Fall, dass mindestens eine der beiden Variablen eine deutliche Verletzung der Normalverteilung aufweist, wird ein zweiseitiger Korrelationstest auf 5% Signifikanzniveau gerechnet, der auf der Kendall-Korrelation basiert. Die Tiefe und der aperiodische Exponent sollten einen linearen Zusammenhang aufweisen, der größer ist als 0, damit die Alternativhypothese angenommen werden kann.

H2.10: µ(aperiodischer Exponentnah) = µ(aperiodischer Exponentfern)  
H2.11: µ(aperiodischer Exponentnah) ≠ µ(aperiodischer Exponentfern)

H2.20: ρ(aperiodischer Exponent, Tiefe) = 0  
H2.21: ρ(aperiodischer Exponent, Tiefe) ≠ 0

Zusätzlich soll explorativ auch für die Theta- und Alphapower ein Vergleich zwischen der Bedingung „nah“ und der Bedingung „fern“ gerechnet werden. Außerdem wird eine Korrelationstabelle mit allen Korrelationen zwischen dem aperiodischen Exponenten, dem quadratischen Mittel, der Theta-, Alpha- und Betapower und der Tiefe erstellt, um einen Überblick für bereits bekannte und möglicher Weise noch unbekannte Zusammenhänge zu bekommen.

3. Ergebnisse

In der Abbildung 4 ist anhand der Dichtediagramme zu erkennen, dass die z-Transformation innerhalb der Patient\*innen eine sichtbare Annäherung an die Normalverteilung bewirkt hat im Vergleich zu den Dichtediagrammen vor der z-Transformation in Abbildung 5. Daher gehen wir lediglich bei dem quadratischen Mittel von einer Verletzung der Normalverteilung aus, wo sich die Daten auch nach der z-Transformation noch deutlich von der Normalverteilung unterscheiden. Da bei neuronalen Oszillationen häufig log-Transformationen verwendet werden, um für die Verletzung der Normalverteilung zu korrigieren, wurde auch dieses Vorgehen an der Theta-, Alpha- und Betapower getestet. Wie jedoch in Abbildung 6 zu sehen ist, stellt diese Transformation der Daten keine Annäherung an die Normalverteilung dar.

Der Shapiro-Wilk-Test für die Differenzen zwischen der Betapower in der Bedingung „nah“ und der Betapower in der Bedingung „fern“ ist nicht signifikant auf 5% Signifikanzniveau (*W* = 0.98; *p* = 0.69). Um den ersten Teil der ersten Hypothese zu überprüfen, dass die Power im Betaband in der Nähe der Zielposition größer ist als in weiter Entfernung von der Zielposition, wurde daher ein rechtsseitiger *t*-Test für abhängige Stichproben auf 5% Signifikanzniveau gerechnet. Der Mittelwert der Differenzen beträgt -0.02. Der entsprechende *t*-Test ergab, dass der Mittelwert der Betapower in der Bedingung „nah“ auf 5% Signifikanzniveau nicht signifikant größer ist als der Mittelwert der Betapower in der Bedingung „fern“ (*t*(29) = -0.13; *p* = 0.55).

Der Shapiro-Wilk-Test für die Differenzen zwischen dem quadratischen Mittel in der Bedingung „nah“ und dem quadratischen Mittel in der Bedingung „fern“ ist ebenfalls nicht signifikant auf 5% Signifikanzniveau (*W* = 0.98; *p* = 0.91). Um den zweiten Teil der ersten Hypothese zu überprüfen, dass die Spike-Aktivität des elektrischen in der Nähe der Zielposition größer ist als in weiter Entfernung von der Zielposition, wurde also auch ein rechtsseitiger *t*-Test für abhängige Stichproben auf 5% Signifikanzniveau gerechnet. Der Mittelwert der Differenzen beträgt 1.21. Der entsprechende *t*-Test ergab, dass der Mittelwert des quadratischen Mittels in der Bedingung „nah“ auf dem Signifikanzniveau von 5% signifikant größer ist als der Mittelwert des quadratischen Mittels in der Bedingung „fern“ (*t*(29) = 6.48; *p* < 0.01).

Der Shapiro-Wilk-Test für die Differenzen zwischen dem aperiodischen Exponenten in der Bedingung „nah“ und dem aperiodischen Exponenten in der Bedingung „fern“ ist nicht signifikant auf 5% Signifikanzniveau (*W* = 0.98; *p* = 0.75). Um den ersten Teil der zweiten Hypothese zu überprüfen, dass der aperiodische Exponent in der Nähe der Zielposition größer ist als in weiter Entfernung von der Zielposition, wurde ein zweiseitiger *t*-Test für abhängige Stichproben auf 5% Signifikanzniveau gerechnet. Der Mittelwert der Differenzen beträgt 0.12. Der entsprechende *t*-Test ergab, dass der Mittelwert des aperiodischen Exponenten in der Bedingung „nah“ sich auf 5% Signifikanzniveau nicht signifikant von dem Mittelwert des aperiodischen Exponenten in der Bedingung „fern“ unterscheidet (*t*(29) = 0.56; *p* = 0.56).

Anhand des Dichtediagramms (Abbildung 7) ist zu erkennen, dass die Tiefe der Elektrode nicht normalverteilt ist. Für den zweiten Teil der zweiten Hypothese, dass zwischen der Entfernung der Elektrode von der Zielposition und dem aperiodischen Exponenten ein linearer Zusammen existiert, wurde deshalb ein zweiseitiger Korrelationstest auf 5% Signifikanzniveau gerechnet, der auf der Kendall-Korrelation basiert. Kendalls Tau weist mit 0.034 einen geringen positiven Zusammenhang auf. Der Korrelationstest hat ergeben, dass sich der lineare Zusammenhang zwischen der Tiefe und dem aperiodischen Exponenten signifikant von 0 unterscheidet (*z* = 2.37; *p* = 0.018), da der *p*-Wert kleiner ist als das halbe Signifikanzniveau. Abbildung 8

Tabelle 1 zeigt die Korrelationstabelle für die Zusammenhänge zwischen der Tiefe, dem aperiodischen Exponenten, der Theta-, Alpha und Betapower und dem quadratischen Mittel. Der Zusammenhang zwischen der Thetapower und der Tiefe ist mit -0.038 größer als der Zusammenhang zwischen dem aperiodischen Exponenten und der Tiefe. Dasselbe gilt für den Zusammenhang zwischen der alphapower und der Tiefe, der 0.041 beträgt. Der Zusammenhang zwischen der Betapower und der Tiefe ist mit -0.0042 deutlich kleiner, während der Zusammenhang zwischen der Tiefe und dem quadratischen Mittel deutlich größer ist mit -0.35. Die gefundenen Korrelationen werden in der Abbildung 9, 10 und 11 dargestellt. Bei einer multiplen linearen Regression, bei der die Tiefe als abhängige Variable, das quadratische Mittel, der aperiodische Exponent, die Theta- und Alphapower als unabhängige Variable, und die Versuchsperson als Zufallsfaktor angegeben wurden, war jedoch nur das quadratische Mittel ein signifikanter Prädiktor für die Tiefe (siehe Tabelle).

Abschließend wurden zwei weitere *t*-tests für abhängige Stichproben durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Thetapower und die Alphapower in der Nähe der Zielposition größer oder kleiner sind als in weiter Entfernung von der Zielposition. Die Shapiro-Wilk-Tests waren sowohl für die Differenzen zwischen der Bedingung „nah“ und der Bedingung „fern“ der Thetapower (*W* = 0.97; *p* = 0.45) als auch der Alphapower (*W* = 0.98; *p* = 0.90) nicht signifikant. Daher konnte die Normalverteilung angenommen werden. Aufgrund der negativen Korrelation zwischen Thetapower und Tiefe, wurde für die Thetapower ein rechtsseitiger *t*-test für abhängigen Stichproben auf 5% Signifikanzniveau gerechnet. Der Mittelwert der Differenzen beträgt -0.04. Der entsprechende *t*-Test ergab, dass der Mittelwert der Thetapower in der Bedingung „nah“ auf 5% Signifikanzniveau nicht signifikant größer ist als der Mittelwert der Thetapower in der Bedingung „fern“ (*t*(29) = -0.22; *p* = 0.59). Aufgrund der positiven Korrelation zwischen Alphapower und Tiefe, wurde für die Alphapower ein linksseitiger *t*-test für abhängigen Stichproben auf 5% Signifikanzniveau gerechnet. Der Mittelwert der Differenzen beträgt -0.25. Der entsprechende *t*-Test ergab, dass der Mittelwert der Thetapower in der Bedingung „nah“ auf 5% Signifikanzniveau nicht signifikant kleiner ist als der Mittelwert der Thetapower in der Bedingung „fern“ unterscheidet (*t*(29) = -0.22; *p* = 0.59).

4. Diskussion

Bei der Behandlung der neurodegenerativen Krankheit Morbus Parkinson sind durch immense Fortschritte in der Forschung der letzten Jahrzehnte gute Therapiemöglichkeiten entwickelt und etabliert worden, mit denen die Symptome und der Leidensdruck zu einem gewissen Maß kontrolliert und eingeschränkt werden können. Die THS des STK war die letzte innovative Therapie, die einen Durchbruch in der Behandlung von Morbus Parkinson ermöglicht hat. Dabei werden operativ Elektroden in die STK eingeführt und elektrisch stimuliert, wodurch der Bereich des STK, der stimuliert wird, deaktiviert wird. Die Zielposition wird vor der Operation ermittelt, indem durch ein MRT geschätzt wird, wo sich der dorsolaterale Bereich des STK befindet, wo sich nach aktuellem Kenntnisstand das senomotorische Zentrum befindet. Um potentielle Nebenwirkungen zu vermeiden, die durch Stimulation von Bereichen ausgelöst werden, die sich um den STK herum befinden, erfordert die Operation jedoch eine enorme Menge an Planung und Vorbereitung. Bildgebende Verfahren helfen, die Position des STK und somit die Operationsstelle zu schätzen, allerdings sind die STK teilweise nicht gut oder gar nicht direkt sichtbar, sondern wird durch umliegende Strukturen geschätzt. Durch die Erkenntnis, dass sich das oszillatorische Aktivitätsmuster im Gehirn verändert, je nachdem wo sich die Elektrode befindet, konnten mit Hilfe von rechnerischen Modellen Programme entwickelt werden, die bei der Bestimmung der Position der Elektrode im Gehirn helfen können. Gut nachgewiesene Zusammenhänge, die für solche Programme bereits verwendet werden, sind die erhöhte Spike-Aktivität und Betapower im STK. Um eine Weiterentwicklung dieser Therapie zu unterstützen, beschäftigt sich diese Masterarbeit mit der Frage, ob in den Mikroelektroden-Aufzeichnungen der Testelektroden, die während der Operation elektrophysiologische Daten aufgezeichnet haben, über alle Patient\*innen Zusammenhänge zwischen den oszillatorischen Aktivitätsmuster und der Position der Elektrode gefunden werden können. Das quadratische Mittel des elektrischen Signals wird bereits genutzt, um das Ein- und Austreten der Elektrode in Bezug auf den STK zu bestimmen, da die Spike-Aktivität sichtlich größer wird, sobald die Elektrode sich im STK befindet. Die Betapower wird genutzt, um die Nähe zum dorsolateralen Bereich des STK zu schätzen. Wenn diese Annahmen mit Hilfe der vorliegenden Daten bestätigt werden können, sollten diejenigen Datensätze, die in der Nähe der Zielposition aufgezeichnet wurden, ein größeres quadratisches Mittel und eine größere Betapower aufweisen als die Datensätze, die in weiter Entfernung von der Zielposition und außerhalb des STK aufgezeichnet wurden. Die Betapower war in der Nähe der Zielposition nicht signifikant größer als in weiter Entfernung von der Zielposition, das quadratische Mittel hingegen war in der Nähe der Zielposition signifikant größer als in weiter Entfernung. Bei der ersten Hypothese, dass die Power im Betaband des LFP und die Spike-Aktivität des elektrischen Signals in der Nähe der Zielposition größer sind als in weiter Entfernung von der Zielposition, kann daher nur der zweite Teile angenommen werden. Ein neuer Forschungszweig im Bereich der oszillatorischen Aktivitätsmuster des Gehirns ist die aperiodische Komponente, die sich im Hintergrund der periodischen Oszillationen befindet. Dass sie existiert ist lange bekannt, bislang wurde sie jedoch als Hintergrundrauschen ohne Informationsgehalt abgetan und ignoriert. In der aktuellen Forschung wird nun vermutet, dass die aperiodische Komponente ebenfalls einen Zusammenhang mit menschlichem Verhalten und kognitiven Zuständen hat. Dies könnte potentiell ein neuer Faktor sein, der ebenfalls zu der Bestimmung der Position der Elektrode im Gehirn beiträgt. Falls diese Vermutung zutrifft, sollte sich die aperiodischen Exponenten von den Datensätzen, die in der Nähe der Zielposition aufgenommen wurden, von den aperiodischen Exponenten in den Datensätzen, die in weiter Entfernung von der Zielposition aufgezeichnet wurden, unterscheiden. Außerdem sollte ein linearer Zusammenhang zwischen dem aperiodischen Exponenten und der Tiefe der Elektrode aufzufinden sein. Der aperiodische Exponent in der Nähe der Zielposition unterscheidet sich nicht signifikant von dem aperiodischen Exponent in weiter Entfernung von der Zielposition. Der lineare Zusammenhang zwischen dem aperiodischen Exponenten und der Tiefe der Elektrode unterscheidet sich jedoch signifikant von 0. Bei der zweiten Hypothese, dass die aperiodische Komponente des LFP-Signals mit der Entfernung der Elektrode zu der Zielposition zusammenhängt, kann daher ebenfalls nur der zweite Teil der Hypothese angenommen werden. In der Korrelationstabelle mit allen Korrelationen zwischen dem aperiodischen Exponenten, dem quadratischen Mittel, der Theta-, Alpha- und Betapower und der Tiefe zeigte sich, dass der Zusammenhang zwischen Thetapower und Tiefe sowie zwischen Alphapower und Tiefe ähnlich groß ist wie der Zusammenhang zwischen Tiefe und aperiodischem Exponenten. Bei einer multiplen linearen Regression war jedoch nur das quadratische Mittel ein signifkanter Prädiktor für die Tiefe. Die Betapower wurde hierbei gar nicht erst als Prädiktor verwendet, da der Zusammenhang zwischen der Betapower und der Tiefe nahe 0 war. Auch haben sich die Theta- und Alphapower in der Nähe der Zielposition nicht von der Theta- und Alphapower in weiter Entfernung von der Zielposition unterschieden. Die Theorie, dass in den elektrophysiologischen Daten, die während der Operation durch Mikroelektroden-Aufzeichnungen der Testelektroden aufgezeichnet wurden, über alle Patient\*innen Zusammenhänge zwischen den oszillatorischen Aktivitätsmustern und der Position der Elektrode zu finden sind, kann daher nur teilweise angenommen werden.

Die Tatsache, dass das quadratische Mittel in der Nähe des Zielposition signifikant größer ist als in weiter Entfernung von der Zielposition, war zu erwarten, da diese Information während der Operation genutzt wird, um zu bestimmen, ob sich die Elektrode im STK befindet. Es konnte zusätzlich ein hoher linearer Zusammenhang von -0.35 zwischen der Tiefe der Elektrode und dem quadratischen Mittel gezeigt werden. Im Streudiagramm ist ein kleiner Sprung in den Daten zu sehen, dass bei Datenpunkten, deren Tiefe kleiner als 4 ist, das quadratische Mittel sichtbar steigt. An dieser Stelle liegt vermutlich der Eintritt der Elektrode in den STK. Dieser Sprung trägt sicherlich zu der hohen gefundenen Korrelation bei, die Daten deuten dennoch auf einen vorhandenen linearen Zusammenhang, auch außerhalb und innerhalb des STK. Dass die Betapower in der Nähe der Zielposition nicht signifikant größer ist als in weiter Entfernung von der Zielposition, ist unerwartet, da diese Information bereits gut nachgewiesen werden konnte und ebenfalls während der Operation genutzt wird, um die Nähe zum dorsolateralen Bereich zu schätzen. Der Zusammenhang zwischen der Betapower und der Tiefe der Elektrode war von allen Korrelationen sogar die deutlich kleinste. Es besteht die Möglichkeit, dass die Methoden zur Untersuchung dieses Zusammenhangs nicht passend gewählt wurden. Sowohl der Vergleich zwischen der Betapower in der Nähe der Zielposition und der Betapower in weiter Entfernung von der Zielposition als auch die lineare Korrelation zwischen der Betapower und der Tiefe der Elektrode könnten ungeeignet gewesen sein, um den gesuchten Zusammenhang darzustellen. Falls die Betapower nur innerhalb des STK größer wird, je näher die Elektrode zu der Zielposition kommt, dann würden beide Methoden keinen Zusammenhang finden. Die Korrelation zwischen der Betapower und der Tiefe der Elektrode nach Kendalls-Tau für diejenigen Datensätze, deren Tiefe kleiner als 4 ist, ist mit -0.0079 jedoch nur marginal größer als zuvor und spricht gegen diese Vermutung. Da Telkes et al. (2020) Unterschiede zwischen der Power im low-betaband und im high-betaband gefunden haben, wurde das Betaband nachträglich in 13 – 20 Hz für low-beta und 20 – 30 Hz für high-beta eingeteilt. Um zu überprüfen, ob in einem dieser Teilbereiche des Betabands ein Zusammenhang zu der Position der Elektrode besteht, wurden sämtliche statistischen Analysen mit den neuen Kategorien wiederholt. Als erstes wurden dafür rechtsseitige *t*-tests für abhängige Stichproben durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Power im low-betaband oder im high-betaband in der Bedingung „nah“ größer ist als in der Bedingung „fern“. Sowohl für die low-betapower (*t* = 0.09; *p* = 0.47) als auch für die high-betapower (*t* = -0.43; *p* = 0.67) trifft diese Annahme ebenfalls nicht zu. Die Korrelation nach Kendalls-Tau zwischen der low-betapower und der Tiefe der Elektrode ist mit 0.029 größer als zuvor, aber in die falsche Richtung. Die Korrelation nach Kendalls-Tau zwischen der high-betapower und der Tiefe der Elektrode ist mit -0.013 nur minimal größer als zuvor, zeigt aber in die richtige Richtung. Werden nur die Datensätze genommen mit einer Tiefe, die kleiner als 4 ist, wird die Korrelation nach Kendalls-Tau zwischen low-betapower und Tiefe der Elektrode negativ (-0.029). Ein Korrelationstest für diesen Zusammenhang ergibt, dass er sich dennoch nicht signifikant von 0 Unterscheidet (*z* = -1.458; *p* = 0.07). Die Korrelation nach Kendalls Tau zwischen der high-betapower und der Tiefe der Elektrode für die Datensätze mit einer Tiefe, die kleiner als 4 ist, ist mit 0.007 ebenfalls genauso niedrig wie zuvor.

Eine anderer möglicher Fehler ist, dass der FOOOF-Algorithmus nicht so funktioniert hat, wie es erwartet war, oder es sind relevante Datensätze bei der Datenbereinigung entfernt worden. Um zu überprüfen, ob durch den FOOOF-Algorithmus dieses unerwartete Ergebnis entstanden ist, wurde in einem weiteren selbsterstellten Matlab-Skript ein neuer Datensatz erstellt, bei dem nicht vom originalen Powerspektrum die geschätzte aperiodische Komponente abgezogen wurde. Die Betapower wurde folglich mit dem originalen Powerspektrum nochmal berechnet, um damit die Hypothese 1.1 erneut zu testen. Da hierbei keine Daten verwendet werden, die der FOOOF-Algorithmus berechnet hat, mussten auch keine Daten aussortiert werden, die vom FOOOF-Algorithmus schlecht geschätzt waren. Die Kanäle, die eine Tiefe von größer gleich 10 oder kleiner -3 haben, wurden wieder entfernt. Dabei sind diesmal 466 Kanäle gelöscht worden, sodass noch 2575 Kanäle übrig geblieben sind. Der Shapiro-Wilk-Test für die Differenzen zwischen der Betapower in der Bedingung „nah“ und der Betapower in der Bedingung „fern“ ist auch für die Werte des originalen Powerspektrums nicht signifikant auf 5% Signifikanzniveau (*W* = 0.99; *p* = 0.94). Um den ersten Teil der ersten Hypothese zu überprüfen, dass die Power im Betaband des LFP in der Nähe der Zielposition größer ist als in weiter Entfernung von der Zielposition, wurde daher erneut ein rechtsseitiger *t*-Test für abhängige Stichproben auf 5% Signifikanzniveau gerechnet. Der Mittelwert der Differenzen beträgt in diesem Fall 0.43. Der entsprechende *t*-Test ergab, dass der Mittelwert der Betapower in der Bedingung „nah“ auf 5% Signifikanzniveau signifikant größer ist als der Mittelwert der Betapower in der Bedingung „fern“ (*t*(29) = 2.04; *p* = 0.03). Der bereits gut nachgewiesene Befund, dass die Betapower in der Nähe der Zielposition größer ist als in weiter Entfernung von der Zielposition, hätte demnach mit dem originalen Powerspektrum gefunden werden können. Das bedeutet, dass durch einen Prozess bei der Benutzung des FOOOF-Algorithmus, die Daten auf eine Weise verändert wurden, die nicht erwartet war. Entweder die Betapower wurde kleiner gemacht als sie es im originalen Powerspektrum ist oder die Kanäle, die wegen einer schlechten Schätzung des FOOOF-Algorithmus entfernt worden sind, hatten eine besonders große Betapower. Letzteres lässt sich überprüfen, indem die 30 Kanäle verglichen werden, die für den Vergleich zwischen der Bedingung „nah“ und der Bedingung „fern“ zum einen für das originale Powerspektrum und zum anderen für das Powerspektrum, von dem die geschätzte aperiodische Komponente abgezogen wurde, gewählt worden sind. Wie in der Abbildung 10 sichtbar ist, unterscheiden sich die Kanäle, die im Falle des originalen Powerspektrums für die Bedingungen „nah“ und fern“ ausgewählt wurden, von den Kanälen, die für diese Bedingungen ausgewählt wurden, nachdem der FOOOF-Algorithmus angewendet wurde. Das bedeutet, dass bei der Bereinigung von denjenigen Daten, die vom FOOOF-Algorithmus schlecht geschätzt worden sind, Kanäle dabei waren, die besonders nah an der Zielposition waren oder besonders weit davon entfernt. Der Mittelwert der Betapower in der Bedingung „nah“ für das originale Powerspektrum ist 0.06, während er für die Betapower in der Bedingung „nah“ nach Anwendung des FOOOF-Algorithmus -0.05 beträgt. Für die Betapower in der Bedingung „fern“ beträgt der Mittelwert für das originale Spektrum -0.37 und für das Powerspektrum nach Anwendung des FOOOF-Algorithmus -0.028. Es wurden demnach ausgerechnet die Kanäle aussortiert, die in der Nähe der Zielposition eine größere und in weiter Entfernung von der Zielposition eine kleinere Betapower aufweisen. Wir führen denselben Test noch ein weiteres Mal durch, nur dass der FOOOF-Algorithmus angewendet wird und die Kanäle, die wir aussortiert haben, diesmal drin bleiben. Damit bekommen wir einen Eindruck dafür, ob der gleiche Effekt auch dann noch gefunden werden könnte, wenn dieselben Kanäle genutzt werden wie die, die beim originalen Spektrum genutzt wurden, der FOOOF-Algorithmus aber trotzdem angewendet wird. Der Shapiro-Wilk-Test für die Differenzen zwischen der Betapower in der Bedingung „nah“ und der Betapower in der Bedingung „fern“ für die Werte des unbereinigten Powerspektrums ohne aperiodische Komponente wurde nicht signifikant auf 5% Signifikanzniveau (*W* = 0.98; *p* = 0.81). Es wurde erneut ein rechtsseitiger *t*-Test für abhängige Stichproben auf 5% Signifikanzniveau gerechnet. Der Mittelwert der Differenzen beträgt in diesem Fall 0.18. Der entsprechende *t*-Test ergab, dass der Mittelwert der Betapower in der Bedingung „nah“ auf 5% Signifikanzniveau nicht signifikant größer ist als der Mittelwert der Betapower in der Bedingung „fern“ (*t*(29) = 0.76; *p* = 0.23). Der Zusammenhang zwischen der Position der Elektrode und der Betapower zeigt in die erwartete Richtung, ist aber deutlich kleiner geworden, nachdem die geschätzte aperiodische Komponente vom originalen Powerspektrum abgezogen wurde. Dies spricht dafür, dass der FOOOF-Algorithmus durch einen systematischen Fehler die Betapower, die in Abhängigkeit von der Betapower innerhalb der jeweiligen Patient\*innen z-standardisiert wurde, in der Bedingung „nah“ kleiner gemacht hat in Relation zu der Bedingung „fern“. Daher wurden zwei weitere Abbildungen erstellt, in denen die 30 Datensätze in der Bedingung „nah“ und in der Bedingung „fern“ dargestellt werden. In den Abbildungen 11 und 12 werden dabei das originale Powerspektrum und die geschätzte aperiodische Komponente der Kanäle gezeigt, die ausgewählt werden, wenn vorher nicht die Kanäle entfernt werden, die eine schlechte Passung haben. Es wird deutlich, dass in diesen spezifischen Kanälen, die für den Vergleich mittels *t*-test ausgewählt wurden, insbesondere in der Bedingung „nah“ durch eine schlechte Passung zwischen dem originalen Powerspektrum und der geschätzten aperiodischen Komponente die aperiodische Komponente die Betapower „abgeschnitten“ hat. Da in der Bedingung „fern“ in der Regel keine größeren Peaks in der Power des Betabands existieren, wurde dort weniger Betapower „abgeschnitten“, sodass der Abstand zwischen der Betapower in der Bedingung „nah“ und der Bedingung „fern“ kleiner wurde. Daraus lässt sich schließen, dass die aperiodische Komponente oft nicht so berechnet wurde, wie es der tatsächlichen aperiodischen Komponente vermutlich entsprechen würde. Die Untersuchungen, die durchgeführt worden sind, um den Zusammenhang zwischen der aperiodischen Komponente und der Position der Elektrode zu überprüfen, sind daher wenig aussagekräftig. In zukünftiger Forschung sollte dieser Frage erneut nachgegangen werden, nur mit einem besser funktionierenden FOOOF-Algorithmus.

5. Literatur

Cohen, M. X. (2021). A data-driven method to identify frequency boundaries in multichannel electrophysiology data. *Journal of Neuroscience Methods*, *347*, 108949.

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. (2018). *Time-frequency analysis using Hanning window, multitapers and wavelets.* Verfügbar unter: https://www.fieldtriptoolbox.org/tutorial/timefrequencyanalysis/

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), 7680.

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.