

**Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Direktor: Herr Prof. Dr. med. Günter Höglinger, FEAN**

**Bewegungsanalyse bei Progressiver Supranukleärer Paralyse  
im Vergleich zu Idiopathischem Parkinsonsyndrom**

**Kumulative Habilitationsschrift  
für das Fach Klinische Neurologie**



**Vorgelegt von**

**Dr. med. Stefan Kammermeier**

**2025**



**The bottom line of a hundred years in basal ganglia research:  
they must be good for something.**

**A hundred years in thalamus research:  
what is it even?**

- **Mahlon R DeLong, MD, 2010**

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>2. WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN ZUR BEWEGUNGSANALYSE BEI PSP UND IPS.....</b>	<b>8</b>
2.1. UNTERSCHIEDE DER RESILIENZ GEGEN NIEDERAMPLITUDIGE STÖRREIZE IM STAND BEI PSP UND IPS.....	8
2.2. NEUROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ZENTRALER VESTIBULÄRER AFFERENZEN.....	22
2.3. STABILISIERUNG DER STANDKONTROLLE UNTER AKTIVER BEWEGUNG BEI PSP UND IPS .....	27
2.4. COMPUTERMODELLIERUNG ZENTRALER DEFEKTE DER STANDSTABILISIERUNG BEI PSP UND IPS.....	36
2.5. EFFEKTE ZENTRALER BASALGANGLIENSTIMULATION AUF DEN ANTERIOREN THALAMUS BEI PRIMATEN.....	38
<b>3. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....</b>	<b>43</b>
<b>4. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>44</b>
<b>5. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>49</b>
<b>6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>50</b>
<b>7. VERZEICHNIS DER ORIGINALARBEITEN .....</b>	<b>51</b>
<b>8. LEBENS LAUF.....</b>	<b>54</b>
<b>9. VERSICHERUNG AN EIDES STATT .....</b>	<b>56</b>
<b>10. DANKSAGUNG.....</b>	<b>57</b>

## 1. Einleitung

Unter den neurodegenerativen Erkrankungen stellen Formen mit Veränderungen der Beweglichkeit eine besondere Herausforderung für Betroffene und deren Zugehörige durch im Verlauf zunehmende Einschränkungen der Selbstversorgungsfähigkeit dar.

Für Prognoseabschätzung und angepasste Therapie im Verlauf der Erkrankung ist eine exakte differenzialdiagnostische Einordnung der Erkrankungsform aus einer Vielzahl pathophysiologisch unterschiedlicher Entitäten essentiell, welche gerade zu Erkrankungsbeginn eine erhebliche Überlappung der klinischen Präsentation bieten können. Pathophysiologisch können hinter sehr ähnlichen klinischen Syndromen Ursachen auf allen möglichen strukturellen Ebenen des Nervensystems liegen: beispielsweise genetische Mutationen mit Auswirkungen auf spezialisierte Nervenzellen, sich aus noch nicht geklärter Ursache in Nervenzellen anhäufende und verklumpende Stoffwechselprodukte wie alpha Synuclein oder Tau, von außen eingebrachte toxische Substanzen oder direkte strukturelle Veränderungen wichtiger Gehirnregionen. Diese Problematik differenzierter Ätiologien betrifft insbesondere neurodegenerative Erkrankungen vom Typ hypokinetisch-rigider Störungen, welche als klinisch als "Parkinson-Syndrome" zusammengefasst werden. (Hoeglinger and Trenkwalder 2023, Rocha et al. 2018, Postuma et al. 2015)

Das Parkinsonsyndrom ist charakterisiert durch die Minderung der Amplitude und Ausprägung von Willkürbewegungen, genannt "Hypokinesie". Zusätzlich erforderlich ist ein erhöhter passiver Muskeltonus unabhängig von der Geschwindigkeit passiver Bewegung, genannt "Rigor", der bei besonders starker Ausprägung in kleinen Inkrementen ruckartig als "Zahnradphänomen" wahrgenommen werden kann. Fakultativ kann in apparenter Bewegungsruhe unter geringer Ruheinnervation ein sogenannter "Ruhetremor" bestehen, betont an distalen oberen Extremitäten und teils am Unterkiefer. Die genannten Kriterien stellen eine rein klinische Diagnose dar.

Unter den Parkinsonsyndromen ist die sogenannte Idiopathische Parkinsonerkrankung IPD die häufigste Entität; nach der Alzheimer-Demenz ist es die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung insgesamt. Pathophysiologisch ist die IPD durch eine fortschreitende zelluläre Anhäufung von alpha-Synuclein in für Bewegungssteuerung wichtigen Regionen des Hirnstamms und Zwischenhirns mit über Jahrzehnte fortschreitender Zellfunktionsstörung und schließlich Zelluntergang charakterisiert. Die genaue Ursache dessen ist nach wie vor nicht abschließend geklärt, es sind jedoch zahlreiche begünstigende erbliche und äußerliche Einflüsse auf Entstehung und Ausprägung der Erkrankung erforscht (Morris et al. 2024, Vidovic and Rikalovic 2022, Rocha et al. 2018). Die Diagnosestellung erfolgt nach wie vor primär durch klinisch-neurologische Untersuchung. Die IPD präsentiert sich in den meisten Fällen als eine über viele Jahre fortschreitende chronische Erkrankung, bei der die Minderung der Willkürbeweglichkeit durch Medikamente in den ersten etwa 5-8 Jahren nach Diagnosestellung mit weitgehend erhaltener Lebensqualität gebessert werden kann. Typischerweise treten erst dann wesentlich die Lebensqualität beeinträchtigende Wirkfluktuationen medikamentöser Therapie hinzu, insbesondere das Medikament Levodopa betreffend. Hierbei tritt Überbeweglichkeit im Sinne einer Bewegungsunruhe, im raschen Wechsel mit einer vor Ende der erwarteten Wirkdauer einsetzenden Unterbeweglichkeit auf. Diese Wirkfluktuationen definieren praktisch das sicherste klinische Kriterium der Diagnose der IPD; sie können jedoch erst nach vielen Jahren zunächst gut ansprechender

medikamentöser Therapie beobachtet werden. Unterstützend zur klinischen Diagnosestellung als IPD zu Beginn der Erkrankung können bestimmte nicht-motorische Beschwerden herangezogen werden, die dem Beginn der Bewegungsstörung teils über Jahre als sogenannte Prodromalsymptome vorausgehen können. In der Anamnese werden hierfür explizit Obstipation, Traumschlafverhaltensstörung mit lebhaftem Ausagieren von Traumgehalten, Hyposmie und depressive Symptome erfragt (Costa et al. 2023, Hoeglinger and Trenkwalder 2023). Ebenso ist ein anfänglich gutes Ansprechen der Symptome auf das Medikament Levodopa ein die Diagnose der IPD untermauerndes Kriterium; dies kann jedoch auch bei manchen Formen Atypischer Parkinsonsyndrome anfänglich der Fall sein. Zusätzliche Unterstützung und Sicherheit zur Abgrenzung gegen andere Krankheitsentitäten liefern die diagnostische Liquorpunktion mit Neurodegenerationsmarkern und bestimmte nuklearmedizinische Untersuchungen (Chopra et al. 2024, Sengupta and Kaye 2022, Katayama et al. 2020), im Sinne der Definition als Erkrankung versus als Syndrom.

Als Atypische Parkinsonsyndrome werden alle anderen mit einem Parkinsonsyndrom einhergehenden Erkrankungen zusammengefasst. Insbesondere können seltener als das IPS auftretende neurodegenerative Erkrankungen mit anderen molekularpathologischen Ursachen wie beispielsweise Progressive Supranukleäre Paralyse PSP, Multisystematrophie MSA, Corticobasale Degeneration CBD und Lewy-Body-Demenz LBD gerade zu Erkrankungsbeginn eine erhebliche klinische Überschneidung mit IPS bieten. Untersuchungen diesbezüglich haben ergeben, dass mit einer bei anfänglichen Fehldiagnose eines Atypischen Parkinsonsyndroms als IPD selbst bei auf Bewegungsstörungen spezialisierten Neurologen in der Größenordnung bis 20% zu rechnen ist (Rizzo et al. 2002). Atypische Parkinsonsyndrome entwickeln sich insgesamt rascher voran als IPD, mit Verlust der Selbstversorgungsfähigkeit und Mobilität innerhalb der ersten Jahre. Zudem bestehen je nach Entität Besonderheiten der Begleitsymptome und hierfür notwendig durchzuführender oder eben zu vermeidender Behandlung, die durch eine Fehldiagnose als IPS erheblich erschwert und verzögert wird.

Detaillierte wissenschaftliche Untersuchungen, darauf aufbauende Konsensempfehlungen und wiederum auf deren Basis geschaffene internationale und nationale Behandlungsleitlinien befassen sich deshalb ausführlich mit der klaren Definition und gegenseitigen Abgrenzung der verschiedenen Atypischen Parkinsonsyndrome zur IPD (Hoeglinger and Trenkwalder 2023, Wenning et al. 2022, Hoeglinger et al. 2017, Postuma et al. 2015).

Im Fokus der hier vorgelegten Habilitationsarbeit steht die Progressive Supranukleäre Paralyse PSP als das häufigste Atypische Parkinsonsyndrom auf Basis einer neuronalen Tau-Protein-Aggregation, einer geschätzten manifesten Prävalenz von 6-17/100.000 und einem durchschnittlichen Erkrankungsbeginn um das 63. Lebensjahr (Coughlin and Litvan 2020). Die Erkrankung zeichnet sich durch ein rasch fortschreitendes hypokinetisch-rigides Syndrom mit Einschränkung besonders der vertikalen Augenbewegungen und häufigen Stürzen bereits zu Beginn der Erkrankung aus. Die hierfür typisch unprovokiert aus dem Stand nach hinten auftretenden Stürze wurden bislang dem besonders betont die Achsenmuskulatur betreffenden Rigor angelastet (Brown et al. 2020). Durch diese Eigenschaften grenzt sich die PSP in ihrer schwereren Morbidität und Mortalität über einen durchschnittlichen Erkrankungsverlauf um circa 6 Jahre bis zum Tod klar vom IPS ab, bei dem beeinträchtigende Stürze typischerweise sehr spät im Verlauf und erst nach über einer Dekade gut behandelbarer motorischer Symptome auftreten.

Die hier beschriebenen wissenschaftlichen Studien befassen sich mit der neurophysiologischen Untersuchung unterschiedlicher Beeinträchtigungen der Bewegungssteuerung von PSP und IPD untereinander und in Abgrenzung zu gesunden Kontrollen. Verwendet werden insbesondere dreidimensionale Bewegungsmessung und die Simulation der betreffenden Defizite in Computernmodellen. Flankiert werden die Bewegungsanalysen durch Studien mit invasiven und nichtinvasiven elektrophysiologischen Ableitungen im Menschen- und Tiermodell zur zentralen Integration multisensorischer Afferenzen im Konzept der Bewegung des Individuums im Raum, speziell im Kontext von Parkinsonsyndromen. In Gesamtschau der dargelegten Ergebnisse werden ergänzende apparative Differenzialdiagnostik von Parkinsonsyndromen, mögliche Verlaufsuntersuchungen bei Interventionsstudien und verbesserte Programmierung zur Bewegungssteuerung in der Robotik umrissen.

## 2. Wissenschaftliche Arbeiten zur Bewegungsanalyse bei PSP und IPS

### 2.1. Unterschiede der Resilienz gegen niederamplitudige Störreize im Stand bei PSP und IPS

#### Themenbeschreibung:

Die Haltungskontrolle im Stand ist eine komplexe Leistung des Nervensystems, bei der in einer multisensorischen Integrationsleistung Sinnesreize aus den Gleichgewichtsorganen (vestibulär), Lagensensoren in Muskeln und Gelenken (propriozeptiv) und den Augen (visuell) zu einem Konzept des Selbst-im-Raum vereinigt werden (Lopez und Blanke 2011; Brandt and Dieterich 2019) und dieses kontinuierlich gegen von außen einwirkende Störreize und durch Willkürbewegungen verursachte Auslenkungen abgeglichen wird. Im gesunden Zustand ist dieses System so robust gegen Störung, dass es bei neutralem Stand ohne äußere Reize selbst größere Spontanschwankungen des Körpers toleriert und erst bei zunehmend herausfordernden Störungen dieses Gleichgewichts mit gezielter Aufmerksamkeit für diese Aufgabe mit engeren Toleranzen das Gleichgewicht aufrechterhält. Bei einer Vielzahl krankhafter Störungen der Gleichgewichtskontrolle (vestibular, propriozeptiv, visuell und/oder bei zentralnervöser Erkrankung) ist im Rahmen der krankhaft eingeschränkten Integrationsleistung bereits eine Gleichgewichtskontrolle mit enger Toleranz in neutralem Stand oder bei geringer sensorischer Anforderung erforderlich. Dieser Zusammenhang ist gut erforscht und wird in der Routine klinischer Posturographie zur Diagnosezuordnung und Beurteilung des Ausmaßes von Schwindelsyndromen seit Jahren verwendet (z.B. Krafczyk et al. 2006, Maurer and Peterka 2005).

Durch die fortschreitenden Defizite der Haltungskontrolle bei neurodegenerativen Parkinsonsyndromen mit Sturzgefahr, bei PSP bereits zu Beginn der Erkrankung, sind zur Patientensicherheit bei der neurophysiologischen Diagnostik Untersuchungen auf Störreize mit geringer Amplitude begrenzt. Aufgrund der eingeschränkten und neurodegenerativ weiter abnehmenden zentralen Kompensationsfähigkeit können sich bereits durch sehr geringe Störreize messbare Defizite zeigen, die möglicherweise je nach Krankheitsentität unterschiedlich und charakteristisch ausgeprägt sein können. So könnten neue ergänzende diagnostische Verfahren für Erstdiagnose, Verlaufsbeurteilung und Effektmessung von Therapieversuchen beschrieben werden.

**Kammermeier S, Maierbeck K, Dietrich L, Plate A, Lorenzl S, Singh A, Boetzel K, Maurer C. Qualitative postural control differences in Idiopathic Parkinson's Disease vs. Progressive Supranuclear Palsy with dynamic-on-static platform tilt. Clin Neurophysiol 2018; 129(6):1137-1147. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.03.002**

#### Einleitung:

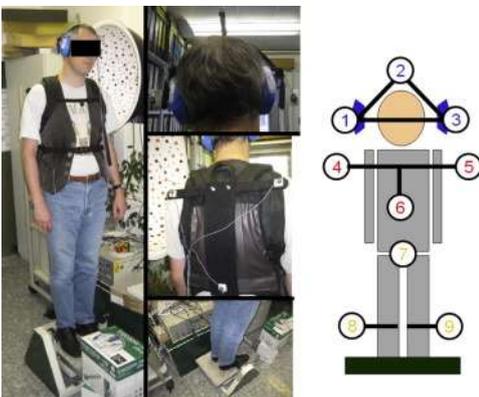
Diese Studie stellte den Beginn der vergleichenden Untersuchungen der Haltungskontrolle bei PSP und IPS relativ zu gesunden Kontrollpersonen in diesem Projekt dar. Es sollten an einem klinisch gut untersuchten Kollektiv um je bis 20 Probanden in dynamischer Posturographie mit einer aktiv beweglichen Plattform detaillierte dreidimensionale Bewegungsdaten erhoben und verglichen werden. Zu diesem Zeitpunkt existierten nur einzelne Studien zur Haltungskontrolle bei PSP (Ondo et al. 2000). Über krankheitsspezifische Defizite im Sinne von Störungen der Gleichgewichtswahrnehmung wurde lediglich spekuliert (Liao et al. 2008). Durch die gewonnenen Daten sollten

schließlich weitergehende Analysen ermöglicht werden, unterstützt durch Computersimulationen der zentralen Haltungskontrolle (Peterka 2002).

### Methoden:

Ein Patientenkollektiv von 17 gemäß den NINDS-SPSP-Kriterien (Respondek et al. 2013) als „klinisch wahrscheinlich“ diagnostizierten, gehfähigen PSP-Patienten aus der PROSPERA-Therapiestudie (Nuebling et al. 2016) wurden im Vergleich zu 11 IPD-Patienten mit häufigen Stürzen (>1/Monat) im langfristigen Verlauf ihrer Erkrankung und 19 gesunden Kontrollen eines in Alter und Geschlecht vergleichbaren Kollektivs untersucht. Die Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt in ihrem besten medikamentös eingestellten „ON“-Zustand. Über einen Verlaufszeitraum von 4 Jahren nach der Untersuchung änderte sich bei keinem der Patienten die Artzuordnung des hypokinetisch-rigiden Syndroms in PSP oder IPD und bei keiner der gesunden Kontrollpersonen trat ein Parkinsonsyndrom neu auf. Mittlerweile gibt es aktualisierte Kriterien der klinischen Diagnosestellung einer PSP (Hoeglinger et al. 2017).

Alle Probanden wurden mit einem dreidimensionalen Bewegungsverfolgungssystem mit Zebris-Ultraschallsensoren ausgestattet (Zebris Medical, Isny, Deutschland; [www.zebris.de](http://www.zebris.de)) und sinusförmigen Störbewegungen niedriger Amplituden ( $0,5^\circ$  und  $1^\circ$ ) mit mehreren überlagerten Frequenzen (0,05-2,2Hz) auf einer in der sagittalen Körperebene um die Achse des Knöchelgelenks rotierende Plattform ausgesetzt. Die Untersuchungen wurden sowohl mit offenen als auch mit geschlossenen Augen durchgeführt, um den differenzierten Einfluss visueller Sinneseindrücke auf die zentrale Störkompensation zu untersuchen.

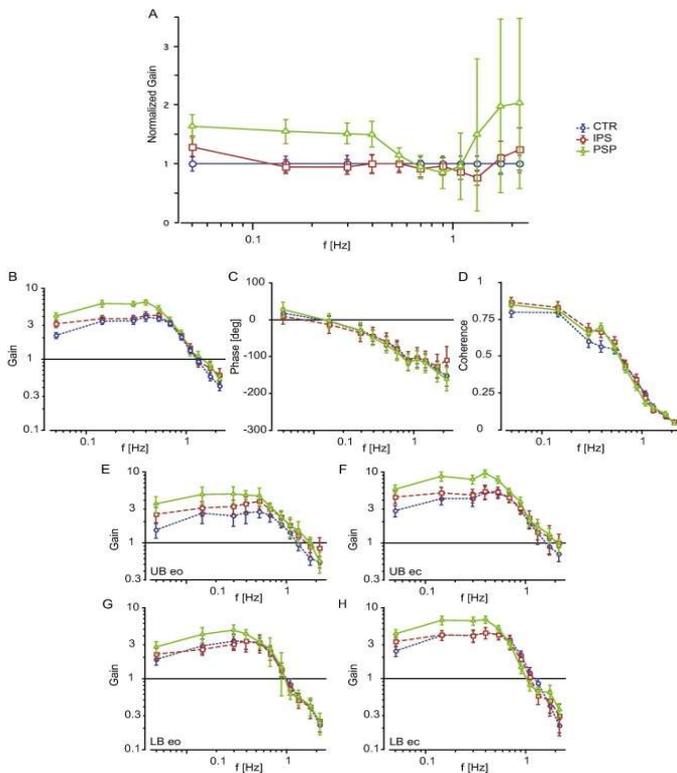


**Abbildung 1:** Experimentelle Anordnung einer Versuchsperson auf der Kippplattform in neutralem Stand mit insgesamt 9 Ultraschallsensoren zur dreidimensionalen Bewegungsauzeichnung. Durch eine geschwärzte Brille konnte bei einzelnen Untersuchungsbedingungen der Visus als Sinnesinformation ausgeschlossen werden.

### Ergebnisse:

Die unterschiedlichen Bewegungsmuster der drei Probandengruppen wurden analog einem zentralen Kontrollmechanismus vom Typ PDI (Proportional – Derivativ – Integral; Kim et al. 2009; Wiesmeier et al. 2015) mit Hinblick auf Amplituden-Verstärkungsfaktor (Gain) und zeitliche Rasterverschiebung (Phase) der Körperkompensation relativ zur Störgröße im Computermodell untersucht. Es wurde hier zunächst ein Körpermodell eines zweigliedrigen invertierten Pendels verwendet, entsprechend dem Körper ober- und unterhalb des Hüftgelenks. Es konnte

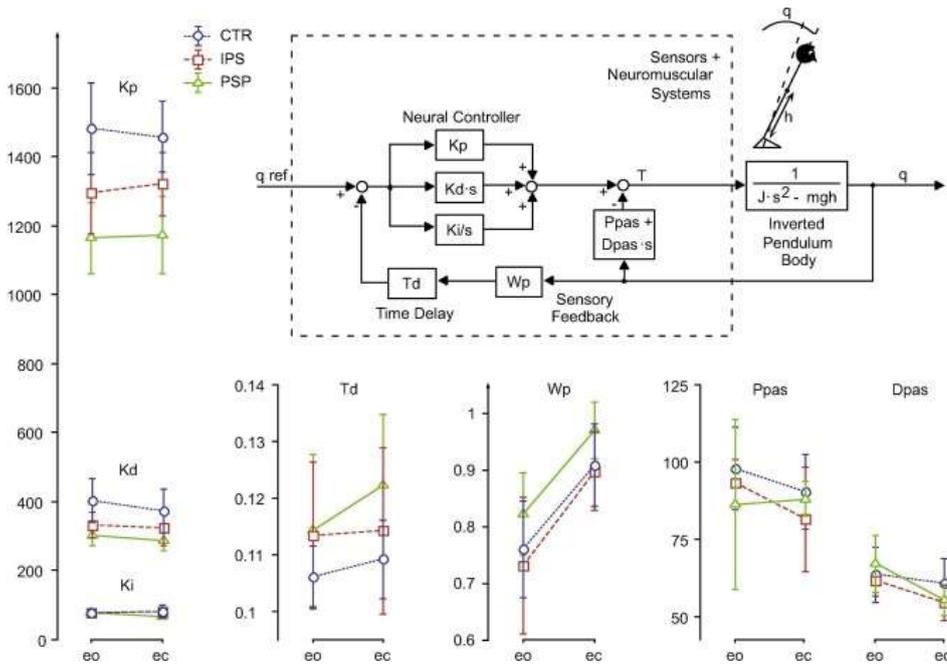
nachgewiesen werden, dass bei PSP-Patienten mit dysproportional hohen Körperbewegungen auf bereits sehr niedrigamplitudige Störreize reagiert wurde, und dies am Stärksten in der oberen Körperhälfte und zweigipflig bei den niedrigsten (0,05Hz) wie auch den höchsten untersuchten Störfrequenzen (2,2Hz) ausgeprägt war. Im mittleren Frequenzbereich war der Verstärkungsfaktor nahe den beiden anderen Probandengruppen.



**Abbildung 2:** Darstellung des zentralen Verstärkungsfaktors (GAIN), mit dem eingehende Störreize als entgegengerichtete Körperbewegung ausgeglichen werden und der Faktor der Zeitverschiebung zwischen Störreiz und Effekt während Sinusstimulation (PHASE). Farbkodiert sind die drei untersuchten Gruppen PSP (grün), IPD (rot, hier: IPS) und gesunden Kontrollpersonen (CTR, blau) abgebildet. In Abbildung A GAIN der 3 Gruppen über das stimulierte Frequenzspektrum hinweg und 95% Konfidenzintervallen normalisiert relativ zur Kontrollgruppe CTR. In Abb. B GAIN, Abb. C Phase und Abb. D Kohärenz absolut über die Stimulationsfrequenzen hinweg. In Abb. E-H werden aufgeschlüsselt die Verteilungen des GAIN der drei Gruppen für die oberen Körpersegmente bis zur Hüfte (upper body UB, Abb. E und F) und die unteren Körpersegmente dargestellt (lower body LB, Abb. G und H), je für die Untersuchungsbedingungen "Augen auf" (eyes open eo, Abb. E und G) und "Augen geschlossen" (eyes closed ec, Abb. F und H).

### Diskussion:

Die Strategie der PSP-Probanden entsprach einem Versuch, die Körperachse vertikal zur sich bewegenden Unterlage mit zentral höherer Gewichtung propriozeptiv sensorischer Information zu halten, während IPD-Patienten und gesunde Probanden versuchten, sich mit besonderer zentraler Gewichtung vestibulärer Gleichgewichtsafferenzen entlang der Schwerkraft zu orientieren. Bei IPS Patienten bestand in den untersuchten Bedingungen ein stärkerer Bewegungsaufwand als bei Gesunden, um eine Kompensation zur Gravitationsachse zu erreichen. Insgesamt deutete diese Studie bei PSP auf eine zentrale Übersteuerung des Verstärkungsfaktors GAIN in der Körperlagekontrolle entlang der anteroposterioren Achse hin. Dies wurde als ein miterklärender Faktor bei PSP für die klinisch zu beobachtenden Stürze nach hinten beschrieben.



**Abbildung 3:** Für die Datenauswertung verwendetes computerbasiertes Grundmodell der Haltungskontrolle mit Parametern der drei untersuchten Gruppen PSP, IPD und gesunden Kontrollpersonen (CTR) in den Untersuchungsbedingungen “Augen auf” (eyes open, eo) und “Augen geschlossen” (eyes closed, ec). Ein eingehender Störreiz der Haltungskontrolle ( $q_{ref}$ ) wird durch ein Kontrollelement mit proportionaler ( $K_p$ ), derivativer ( $K_d \cdot s$ ) und integrativer ( $K_i/s$ ) Eigenschaft insgesamt als “PDI-Controller” verarbeitet und auf das Körpermodell des invertierten Pendels angewendet (mathematisch als  $1/(J \cdot s^2 - mgh)$  dargestellt). Die Efferenz folgt den mechanischen Eigenschaften des Körpers, dargestellt durch die Parameter Elastizität ( $P_{pas}$ ) und passive Dämpfungseigenschaft ( $D_{pas}$ ). Zentral wird eine sensorische Gewichtung ( $W_p$ ) vorgegeben, die zwischen den Absoluten “Orientierung des Körpers zur Vertikale der Standfläche” ( $W_p = 1$ ) und “Orientierung des Körpers entlang der Schwerkraft” ( $W_p = 0$ ) liegt. Das Modell kann in Untersegmente mit entsprechend mehr Freiheitsgraden geteilt werden, z.B. ober- und unterhalb des Hüftgelenks.

Kammermeier S, Dietrich L, Maierbeck K, Plate A, Lorenzl S, Singh A, Boetzel K. Neck Vibration Proprioceptive Postural Response Intact in Progressive Supranuclear Palsy unlike Idiopathic Parkinson’s Disease. Front Neurol 2017; 8. DOI: 10.3389/fneur.2017.00689

Einleitung:

Basierend auf den Ergebnissen der zuvor dargestellten Studie, welche Hinweise auf eine zentrale unterschiedliche Gewichtung der Haltungskompensation nach Körpersegmenten ergab und bei der in der Literatur beschriebenen möglichen zentral-vestibulären Sinnesverarbeitungsstörung bei PSP (Liao et al 2008, Ondo et al. 2000), stellte sich die Frage, in wie weit auch eine möglich gestörte Verarbeitung von Sinnesreizen der Propriozeption bei PSP eine Rolle spielen könnte. Die Stabilisierungs-Strategie bei PSP war auf möglichst geraden Stand auf dem beweglichen Untergrund gerichtet, entsprechend möglichst geringer Bewegung propriozeptiver Afferenzen und gerade deshalb fraglich bei propriozeptiver Verarbeitungsstörung. Bei IPD war bereits eine verminderte zentrale Gewichtung propriozeptiver Reize bekannt (Vagoeyau and Azulay 2011, Valkovic et al. 2006).

Kurzzeitige Vibrationsstimulation der dorsalen Nackenmuskulatur führt bei Gesunden über eine durch propriozeptive Muskelsensoren und spinale Reflexe vermittelte sensorische Illusion zu einer messbaren, dreigipfligen Verlagerung des

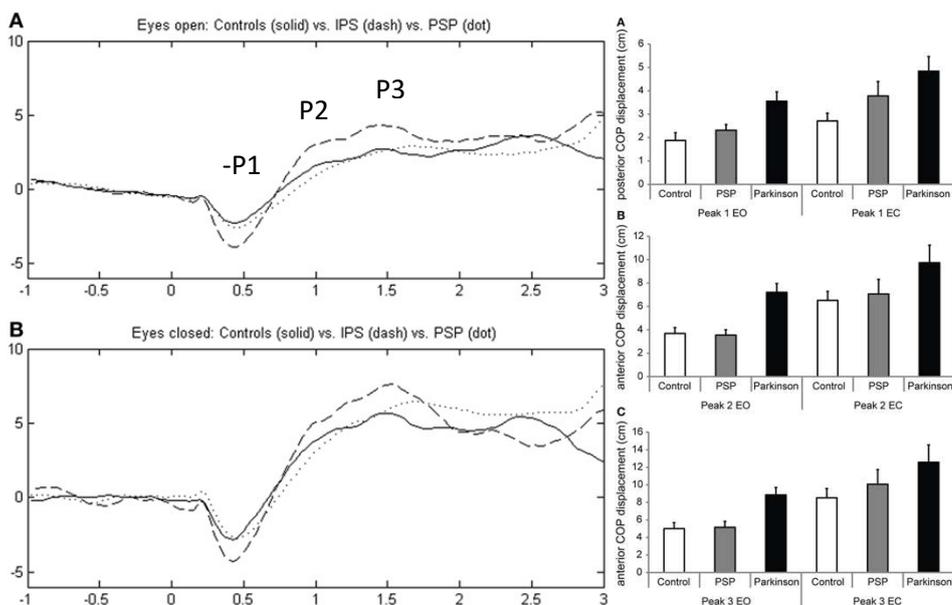
Körpergewichts nach hinten über einen Zeitraum von 3 Sekunden nach Beginn der Vibration. Bei Aufrechterhaltung der Stimulation gleicht sich die Körperhaltung dann über einen längeren Zeitraum wieder der Neutralstellung an.

Methoden:

Aus dem Studienkollektiv der PROSPERA-Studie (Nuebling et al. 2016) wurden hierfür 26 PSP-Patienten eingeschlossen, zudem 20 IPD-Patienten mit regelmäßigen Stürzen (>1/Monat) und 22 gesunde Kontrollpersonen. Das Studienkollektiv und die verwendeten klinischen Untersuchungen überlappen sich mit der zuvor dargestellten Studie. Die Probanden wurden auf einer passiven, immobilen Posturographieplattform mit integrierten Drucksensoren zur Messung von Bewegungen des Körperschwerpunkts im Zeitverlauf untersucht. Zur Vibrationsstimulation wurden durch zwei dorsal im Nacken angebrachte exzentrische Elektromotoren wiederholte Vibrationsreize mit 80Hz über eine randomisierte Dauer von 0,9-3,5 Sekunden gegeben. Auch hier wurde der Einfluss visueller Sinneseindrücke durch Messung wechselnd mit offenen und geschlossenen Augen untersucht.

Ergebnisse:

Bei dem untersuchten IPD-Kollektiv konnte eine übersteigerte Reaktion auf diese Stimulation in allen Peaks analog früheren Studien reproduziert werden (Valkovic et al. 2006), die sich deutlich von gesunden Kontrollpersonen unterschied. PSP-Patienten boten jedoch eine von gesunden Kontrollpersonen nicht signifikant unterschiedliche Reaktion auf diese propriozeptiv vermittelte sensorische Illusion. Zwischen IPD und PSP konnte nur für den 2. Peak ein signifikanter Unterschied ausgemacht werden. Der Einfluss visueller Information auf die Reizantwort durch offene bzw. geschlossene Augen war vernachlässigbar.



**Abbildung 4:** Zusammengesetzte Abbildung der Ergebnisse. In der linken Hälfte wird der posturographisch gemessene Zeitverlauf in Sekunden des Körperschwerpunkts in der anteroposterioren Achse dargestellt (positive Werte in cm vorwärts), in A mit offenen, in B mit geschlossenen Augen; gesunde Kontrollpersonen durchgehende, IPD gestrichelte und PSP gepunktete Linien. Die Benennungen der Spitzenauslenkungen des wurden im Vergleich zur Originalpublikation hier graphisch ergänzt: negativer Peak 1 (-P1) und die positiven Peaks P2 und P3. In der rechten Hälfte werden im Vergleich der Gruppen die Amplituden der drei erkennbaren Spitzenauslenkungen Peak 1 (A), 2(B) und 3(C) dargestellt. Statistisch signifikant waren höhere Peak-Amplituden aller 3 Peaks für IPD im Vergleich zu Gesunden (CTR); PSP unterschied sich durchweg nicht signifikant von Kontrollpersonen. Zwischen PSP und IPD konnte nur für Peak P2 ein Unterschied festgestellt werden.

### Diskussion:

In Zusammenschau mit den in der Vorstudie beschriebenen Ergebnissen einer übersteigerten, propriozeptiv übergewichteten Antwortreaktion auf tatsächliche äußere Störreize bei PSP ließ sich schlussfolgern, dass dieses krankheitsspezifische Verhalten nicht gestörten propriozeptive Reflexen auf vestibulospinalem Niveau, sondern eher einem zentralen, aktiven zentral-multisensorischen Verarbeitungs- und Steuerungsprozess zuzuschreiben sein müsste. Zusätzlich wies die Studie darauf hin, dass eine aktive Intervention über Vibrationsstimulation bei PSP linear skalierbare Therapieeffekte im Sinne einer äußerlich vermittelbaren Lagekorrektur eines drohenden Sturzes haben könnte, im Gegensatz zu krankhaft übersteigerte Vibrationsreaktion bei IPD. Die Studie untermauerte den Ansatz der Verwendung passiver Muskelvibration als Feedback-Physiotherapie bei PSP, möglicherweise zur Verwendung bei gehfähigen Patienten in tragbaren, therapeutischen Sensorikanzügen mit geschlossenen Rückkopplungskreisen.

Bosch TJ, Kammermeier S, ..., Singh A. **Cortical and Cerebellar Oscillatory Responses to Postural Instability in Parkinson's Disease.** *Front Neurol* 2021(752271). DOI: 10.3389/fneur.2021.752271

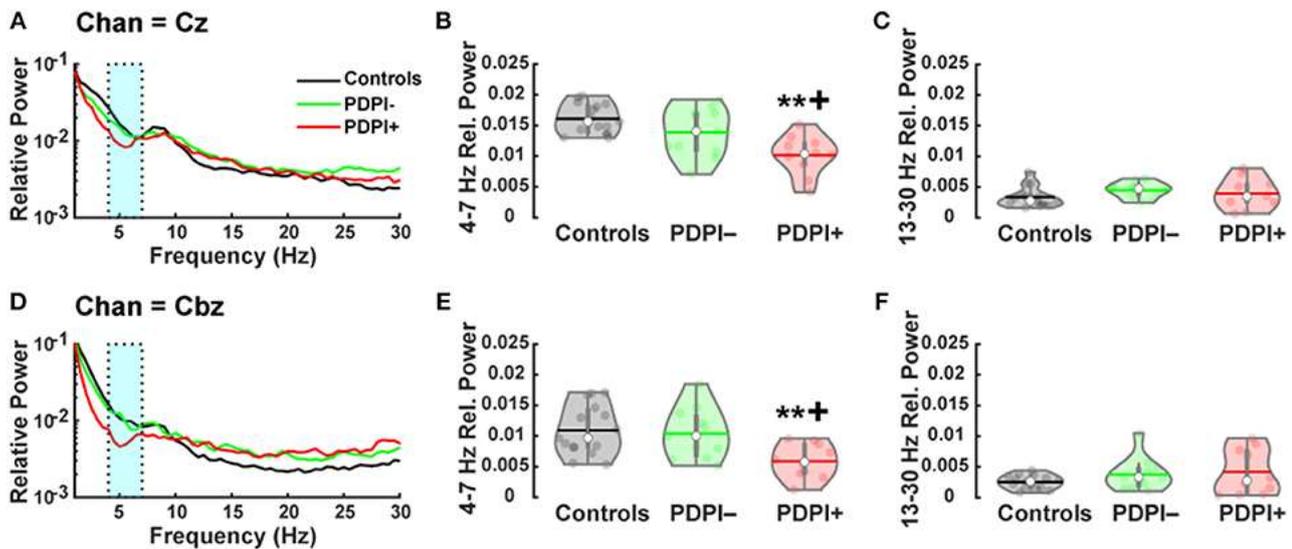
### Einleitung:

Bei dieser Studie stand der Vergleich von IPD mit (PDPI+) und ohne (PDPI-) Haltungsinstabilität (Parkinson's Disease with/without Postural Instability) relativ zu einem Kontrollkollektiv gesunder Probanden im Fokus einer Elektroenzephalographieuntersuchung (EEG) von Groß- und Kleinhirn. Untersuchungen dieser Modalität bei Bewegungsstörungen waren bislang auf die Untersuchung supratentoriell kortikaler Strukturen ausgelegt, wobei das Kleinhirn in der zentralen Verarbeitung multisensorischer Information für die Haltungskontrolle einen wesentlichen Beitrag leistet. EEG-Untersuchungen des Kleinhirns sind jedoch in Datenerfassung und Analyse technisch schwieriger. Eigene Untersuchungen hatten ergeben, dass besonders frontale Cortexstrukturen bei Aktivitäten der Haltungskontrolle im EEG-Frequenzband Theta (4-7Hz) hervorstechende Aktivität zeigen (Singh et al. 2020). Nun war zu klären, ob Aktivität in diesem Frequenzband im Stand mit dem Kleinhirn als Anzeichen synchronisierter Hirnaktivität geteilt wird (Nwogo et al. 2022), und wenn ja, ob dies bei IPS mit Defiziten der Haltungsstabilität (PDPI+) mit Veränderungen der Frequenzaktivität einhergeht. In der Literatur wurde spekuliert, dass die in einem Netzwerk enger Verbindung stehenden Strukturen motorischer Kortex, Kleinhirn, Basalganglien und Thalamus als Teil der Kompensation fortschreitender Neurodegeneration engere Verbindungen eingehen und so auch gemeinsam genutzte Frequenzbänder neuronaler Aktivität in diesem Rahmen stärker ausgeprägt sein könnten (Sen et al. 2010).

### Methoden:

Es erfolgte eine Untersuchung der EEG-Frequenzspektren im Stand auf einer leicht instabilen Schaumstoffunterlage mit Drucksensoren, mit gleichzeitiger Ableitung von am Körper getragenen 3D-Akzelerometern und einer Oberflächenelektromyographie. Untersucht wurden 10 Parkinsonpatienten mit Haltungsinstabilität (PDPI+) und 11 ohne Instabilität (PDPI-), verglichen mit 15 gesunden Kontrollpersonen. Die Einteilung in die Gruppe PDPI+ erfolgte bei Erreichen von mindestens 5 Punkten im Clinical Balance Score für Gleichgewichtsfunktion als Teil des UPDRS-Scores.

Alle IPS-Patienten wurden unter Medikation im klinisch besten "ON" Zustand untersucht. Als Vergleichsbedingung relativ zum Stand diente eine Untersuchung im Sitzen mit EEG. Ergänzend wurde zur Abschätzung kognitiver Leistungsfähigkeit bei IPD ein neuropsychologischer Kartensortier-Test durchgeführt (NIH Dimensional Change Card Sort Test DCCS, Weintraub et al. 2013), welchem auch Aussagekraft über die Fähigkeit der Aufmerksamkeitslenkung zugeschrieben wird.



**Abbildung 5:** Links Darstellung der EEG-Aktivität als relative Powerverteilung über das Frequenzband bis 30Hz für die Gruppen IPD mit Haltungsinstabilität (PDPI+) und ohne (PDPI-) sowie gesunde Kontrollpersonen über der Zentralregion Cz (A) und zerebellär Cbz (D). In der Mitte sind die Powerspektren im Thetaband 4-7Hz mit statistisch signifikanten Unterschieden  $p < 0,01$  für PDPI+ relativ zu Kontrollpersonen und  $p < 0,05$  relativ zu PDPI- dargestellt, jeweils für Cz (B) und Cbz (E). Rechts dargestellt keine signifikanten Unterschiede im Betaband 13-30Hz über Cz (C) und Cbz (F).

### Ergebnisse:

Es wurde exklusiv bei PDPI+ eine Abnahme des Theta-Frequenzspektrums (5-7Hz) mit Fokus über der Zentralregion (Elektrode Cz) und über dem Kleinhirn (Cbz) während der Untersuchung im instabilen Stand beobachtet. Bei instabilem Stand bei PDPI-, bei Gesunden und im Sitzen bei allen drei Gruppen konnte dieses Geschehen nicht beobachtet werden. Zusätzlich wurde bei PDPI+ ein deutlich schlechteres Ergebnis bei dualer Aufgabeninterferenz von Stand und Sortieren von Karten festgestellt (DCCS, Weintraub et al. 2013), wobei eine zusätzliche Reduktion des frontozentralen Theta in der Zentralregion (Cz) beobachtet wurde.

### Diskussion:

Beachtenswert war in dieser Studie insbesondere die gleichermaßen verminderte aufgabenspezifischer Aktivität über frontalen und Kleinhirnregionen bei PDPI+ während des instabilen Standes. In dieser Gruppe fortgeschrittener IPD scheint nicht wie in der Literatur bislang diskutiert eine verstärkte gemeinsame frequenzbezogene Aktivität der Hirnregionen zu bestehen (Sen et al. 2010). Dieser vorgeschlagene Zusammenhang könnte noch für die Gruppe PDPI- diskutiert werden, in der die Haltungskontrolle durch zentrale Ausgleichsmechanismen noch kompensiert wird. Bei

PDPI+ jedoch könnte diese Verbindung durch entweder fortschreitende Degeneration und/oder zentrale Neugewichtung von Prioritäten verloren gegangen sein.

Bei der Gruppe PDPI+ bestand zudem eine Einschränkung neurokognitiver Funktion, was als Assoziation mit motorischer Instabilität bei weit fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom generell bekannt ist (Morris et al. 2019); darüber hinaus geht jedoch deren Testergebnis mit einer Störung gelenkter Aufmerksamkeit einher, was zusätzliche Hinweise auf Beeinträchtigungen zentraler Ressourcenverteilung bei gleichzeitigen Aufgaben (dual task) gibt. Die Störung der gelenkten Aufmerksamkeit durch duale Aufgaben bei Bewegungsstörungen wird weiter in den im Abschnitt 2.3 dargestellten Studien untersucht.

Kammermeier S, Kleine JF, Büttner U. **Vestibular Neck Interaction in Cerebellar Patients**. Ann NY Acad Sci 2009; 1164(1):394-399. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.03861.x

#### Einleitung:

Bei der multisensorischen Integrationsleistung der Haltungskontrolle aus vestibulären, propriozeptiven und visuellen Sinneseindrücken gilt zu bedenken, dass mit dem vestibulären und visuellen System sich zwei von drei Sinnessystemen ausschließlich in dem relativ zum Rest des Körpers sehr mobilen Kopf befinden. Um bei Kopfhaltung außerhalb der Neutralstellung aus dem im Koordinatensystem des Kopfes empfangenen vestibulären und visuellen Sinneseindrücken zielgerichtete Haltungskontrolle des Körpers ausführen zu können, ist eine zentrale Neuberechnung der Informationen auf ein Koordinatensystem des Körpers mit Hilfe propriozeptiver Afferenz aus dem Hals notwendig. Aus tierexperimentellen Studien (Kleine et al. 2004) wurde diese Funktion Strukturen des Kleinhirnwurms (Vermis cerebelli) und den zugehörig darunter gelegenen Kernstrukturen (Nucleus fastigii bilateral) zugeschrieben. Es sollte nun beim Menschen nachgewiesen werden, dass diese Transferfunktion der Koordinatensysteme bei entsprechenden Funktionseinschränkungen des Kleinhirns gestört ist.

Durch beidseitige Gleichstromstimulation äußerlich hinter dem Ohr (galvanisch vestibuläre Stimulation GVS) auf beiden Seiten kann eine vestibuläre Sinnesillusion im Sinne eines Schwankens des Körpers zur Seite der Kathode erzeugt werden, welche durch aktive Körperbewegung in Richtung der anodalen Seite ausgeglichen wird. Bei sinusförmiger Stimulation wechselnder Polarität dieser binauralen Stimulation kann ein ebenso sinusförmiges Schwanken des Körpers ausgelöst und aufgezeichnet werden.

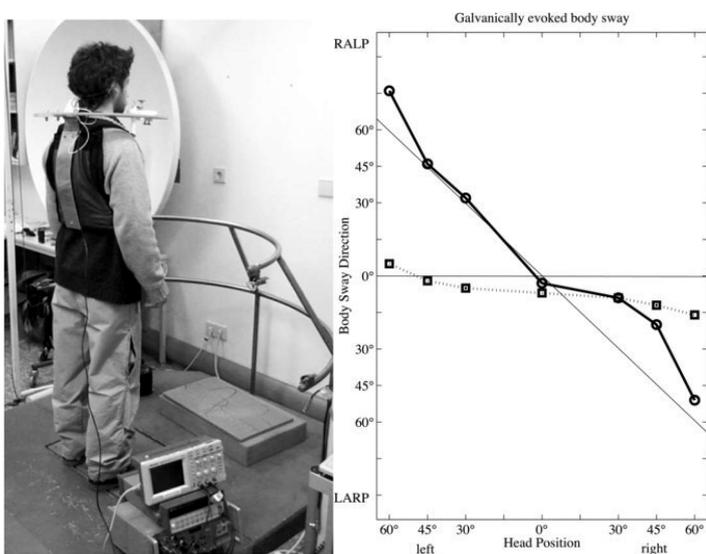
#### Methoden:

Es wurden einzelne Patienten mit Läsionen der mittelliniennahen Kleinhirnstrukturen durch Infarkte oder Blutungen mit gesunden Testpersonen verglichen. Hierbei handelte es sich um eine erste Studie zur Sicherung des Funktionsprinzips. Die Probanden trugen einen Rucksack mit einer horizontal ringförmigen Apparatur, auf der die horizontale Kopfposition gesichert durch eine Halterung mit individuellem Zahnabdruck in Inkrementen 30°, 45° und 60° zur Neutralstellung nach links und rechts fixiert werden konnte. Dann wurde eine bilaterale, sinusförmige

Gleichstromstimulation des Gleichgewichtsorgans mit einer Frequenz von 0,16Hz angewendet und die reaktive Auslenkung des Körperschwerpunkts auf einer Posturographieplattform während stabiler kontinuierlicher Stimulation aufgezeichnet. Aus den Schwankungen wurden für die verschiedenen Kopfpositionen die Richtungen der zweidimensionalen Schwerpunktsverlagerung bestimmt.

### Ergebnisse:

Es konnte bestätigt werden, dass sich die Richtung der Körperschwankung mit der horizontalen Kopfauslenkung bei Gesunden voll kompensatorisch dreht, sodass entsprechend einer Kompensation der sensorischen Illusion durch GVS die sinusförmige Körperschwankung bei gedrehtem Kopf in einer Ebene koronar durch die Ohrenachse bewegt. Bei Patienten mit schwerem zerebellärem Defizit war die Körperschwankung unabhängig von der Kopfposition analog zu dem Stimulationsverhalten bei Neutralstellung des Kopfes.



**Abbildung 6:** Links Darstellung der Versuchsanordnung mit einem mittels Rucksack um die horizontale des Halses gelegenen Halo, an dem der Kopf mittels individueller Zahnabdruckschiene in mehreren horizontalen Auslenkungen fixiert werden kann. Die Versuchsperson steht auf einer Posturographieplattform zur Aufzeichnung von Verlagerungen des Körperschwerpunkts. Daneben stehen die Kontrollgeräte der galvanisch vestibulären Stimulation GVS.

Rechts Darstellung der Richtung sinusförmiger Körperschwankungen auf sinusförmige galvanisch-vestibuläre Stimulation GVS bei verschiedenen horizontalen Kopfpositionen (neutral 0° sowie je 30°, 45° und 60° nach links und rechts). Bei der gesunden Kontrollperson (fett kontinuierliche Linie) ist bei Kopfdrehung die Ebene der sinusförmigen Reizantwort des Körpers kompensatorisch entlang der koronaren Ebene des Kopfes gedreht (Schwankungsrichtung 60° rechts anterior links posterior RALP bei 60° Linksdrehung des Kopfes, Körperschwankung 60% links anterior rechts posterior LARP bei 60° Rechtsdrehung des Kopfes; voll kompensatorische Werte durch graue diagonale Linie angezeigt). Bei dem Patienten mit schwerer Kleinhirnfunktionsstörung ist die Auslenkung der Körperschwankrichtung deutlich schwächer ausgeprägt und nahe der koronaren Ebene des Körpers (und des Kopfes in Neutralstellung).

### Diskussion:

Hier konnte erstmals nachgewiesen werden, dass analog zum Tiermodell bei Menschen mit schwerer Läsion des Kleinhirns die sensorische Integration vestibulärer Information aus dem Koordinatensystem des Kopfes bei horizontaler Auslenkung gestört und nahezu aufgehoben ist. Die resultierende Reaktion auf Gleichgewichtsstimulation bei Drehung entspricht hierbei der in Neutralstellung.

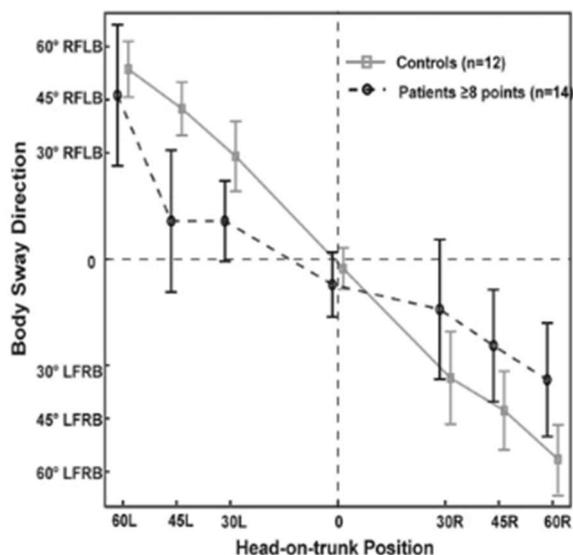
Kammermeier S, Kleine JF, Eggert T, Krafczyk S, Büttner U. **Disturbed vestibular-neck interaction in cerebellar disease.** J Neurol 2013; 260(3):794-804. DOI: 10.1007/s00415-012-6707-z

### Einleitung:

In Erweiterung der zuvor dargestellte Studie sollte nun bei einer größeren Gruppe von Patienten mit Kleinhirnfunktionsstörungen ohne begleitendes Parkinsonsyndrom das Ausmaß gestörter Neuausrichtung des Koordinatensystem des Kopfes untersucht werden. Insbesondere stellte sich die Frage, ob es Graduierungen oder lateralisierte Effekte dieser Störungen abhängig von der Art der Kleinhirnschädigung geben könnte.

### Methodik:

Eine Gruppe von 20 Patienten mit Kleinhirnschädigungen wurden mit 12 gesunden Kontrollpersonen verglichen. 15 Patienten wiesen hierbei eine primär zerebelläre Degeneration unter Ausschluss von spinocerebellärer Ataxie und Multisystematrophie MSA auf; bei 5 Patienten entstand die Läsion durch Kleinhirninfarkte. Klinisch wurde die Schwere des Syndroms durch den Klockgether-Score mit Werten von 4-17 von möglich maximal 35 Punkten bestimmt (Klockgether et al. 1990).



**Abbildung 7:** Darstellung der Ausrichtung kompensatorischer Körperschwankungen unter sinusförmiger bilateraler GVS in der Gruppe gesunder Kontrollen (graue Linie mit Quadraten) und 14 von 20 Kleinhirnpatienten mit einem Klockgether-Score von mindestens 8 von 35 Punkten (dunkle Linie mit Kreisen), jeweils mit 95% Konfidenzintervallen. Bei einer horizontalen Kopfposition von 60° nach links besteht eine vollständige Kompensation der Körperschwankung in der Ebene 60° rechts vorne/links hinten (right forward left backward RFLB), bzw. bei Kopf 60° rechts bei Körperschwankung in der Ebene 60° links vorne / rechts hinten (left forward right backward LFRB).

### Ergebnisse:

Bei Kleinhirndefekten war die Korrektur der koronaren Schwankungsebene von Neutralstellung weg zur Ausrichtung auf die Koronarebene des Kopfes hin eingeschränkt oder gar aufgehoben, proportional zur klinischen Schwere der Kleinhirnschädigung. Bei einem Klockgether-Score von mindestens 8 Punkten war das Ausmaß der Kompensation für Kopfdrehung stark reduziert (Score \* % Kompensation;  $p = 0,008$ ). Für zunehmend größere Kopfauslenkungen war der

Faktor der Abschwächung linear; eine exponentielle Beziehung konnte nicht nachgewiesen werden. Bei vier Patienten mit stark lateralisierten Kleinhirnsymptomen (Differenz der auf Extremitätenfunktion bezogenen Scores mindestens 2 Punkte) zeigte sich bei ipsilateraler Kopfdrehung zur stärker betroffenen Seite eine zusätzlich verminderte Kompensation der Körperschwankungsrichtung.

#### Diskussion:

Diese Studie bestätigte, dass das Kleinhirn als Teil der multisensorischen Integrationsleistung vestibulärer, visueller und propriozeptiver Informationen für die Haltungskontrolle essentiell an der Ausrichtung von Sinnesinformation auf ein Koordinatensystem des Körperkerns beteiligt ist, besonders wenn die eingehenden Gleichgewichtsinformationen durch außerhalb der Neutralposition des Kopfes befindlichen Lage gewonnen werden. Nachdem fast alle Studien eine Untersuchung von Haltungsaufgaben in Neutralstellung des Kopfes vornehmen, sollte gerade in Anbetracht von Studien wie der zuvor beschriebenen Untersuchung von Bosch (Bosch et al. 2021) mit Veränderung aufgabenspezifischer EEG-Frequenzbänder über dem Kleinhirn bei IPD mit posturaler Instabilität (PDPI+) zukünftig Augenmerk auf Untersuchungen in veränderten Kopfpositionen bei PDPI+ und bei PSP gelegt werden.

Niazmand K, Tonn K, Kalaras A, Kammermeier S, Boetzel K, Mehrkens JH, Lueth TC. **A measurement device for motion analysis of patients with Parkinson's disease using sensor based smart clothes.** 2011. 5th International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare, PervasiveHealth 2011, Dublin, Ireland. 23.-26.05.2011 DOI: 10.4108/icst.pervasivehealth.2011.246014

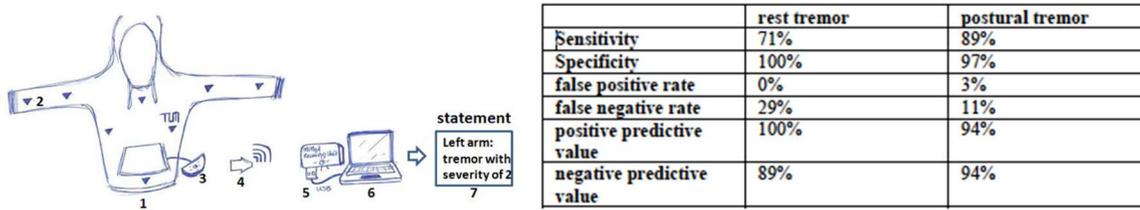
#### Einleitung:

Alle hier im Abschnitts 2.1 vorgestellten Studien befassten sich mit Untersuchungen von Bewegungsleistungen über kurze experimentelle Zeiträume im Minutenbereich in einem dezidierten Bewegungslabor und entsprechender unbeweglicher Messtechnik. Zunehmend werden in Alltagsbekleidung integrierbare Sensoriksysteme durch Miniaturisierung und Verbilligung von Elektronik verfügbar. Diese können für Bewegungsdiagnostik zu Therapiemonitoring und Physiotherapie bei Erkrankungen allgemein (Gordt et al. 2018) und IPD bzw. PSP im Speziellen verwendet werden (Brognara et al. 2019).

#### Methoden:

Es wurde ein waschbarer Pullover mit schnurloser Datenübertragung von insgesamt acht proximalen und distalen 3D-Akzelerometern vorgestellt, der vorrangig zur Objektivierung von Häufigkeit und Dauer von Tremorepisoden bei IPD entwickelt wurde. Maßgeblich wurde die Korrelation der integrierten Algorithmen zur Tremor-Amplitudenmessung bei einem nicht fest auf der Haut sitzenden Akzelerometer mit klinischer und direkter Tremormessung durchgeführt. Es wurden verschiedene Größen entsprechend fest oder lose auf der Haut sitzenden Sensoren an 10 IPD-Patienten und 2 gesunden Kontrollpersonen in verschiedenen Armhaltungen á 15 Sekunden untersucht. Verglichen wurde das System

mit direkt auf der Haut angebrachten Sensoren und schließlich mit einer klinischen Untersuchung mit UPDRS-Score-Erhebung bei Patienten verglichen.



**Abbildung 8:** Übersicht über das tragbare Sensorsystem in einem Pullover kontaktloser Datenübertragungsmöglichkeit auf ein computergestütztes Analysesystem. Daneben tabellarisch Messgenauigkeit des Systems zur Erkennung von Ruhe- und Haltetremor

### Ergebnisse:

Ruhe- und Haltetremor bei IPS-Patienten konnten hoch spezifisch 97-100% objektiviert werden, mit hoher Sensitivität für Haltetremor (89%) und niedrigerer Sensitivität (71%) für Ruhetremor. Für beide Tremorformen konnten hohe positiv bzw. negativ prädiktive Werte der tragbaren Sensormessung objektiviert werden (Ruhetremor PPV 100%, NPV 89%; Haltetremor PPV und NPV je 94%).

### Diskussion:

Eine Anpassung von Systemen wie diesem kann eine längerfristig komfortable, relativ kostengünstige und in den Alltag leicht integrierbare Messung von Tremor verschiedener Bewegungserkrankungen ermöglichen. Hierauf aufbauend sind schließlich auch mit abhängig von den Messergebnissen modulierbare Therapien möglich, z.B. als Feedback für Parameter tiefer Hirnstimulation DBS oder für Anpassung der Medikation. Tragbare Behandlungssysteme mit Effektoren stehen bereits aktuell z.B. für Spastik kommerziell zur Verfügung (Exopulse Mollii Mobility Suit, Otto Bock GmbH, Deutschland, und Exoneural Network AB, Schweden; <https://www.ottobock.com/de-de/product/28XP1000>).

Kuhner A, Wiesmeier IK, Cenciarini M, Maier TL, Kammermeier S, ..., Maurer C. **Motion Biomarkers Showing Maximum Contrast Between Healthy Subjects and Parkinson's Disease Patients Treated With Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus.** Front Neurosci 2020; 13. DOI: 10.3389/fnins.2019.01450

### Einleitung:

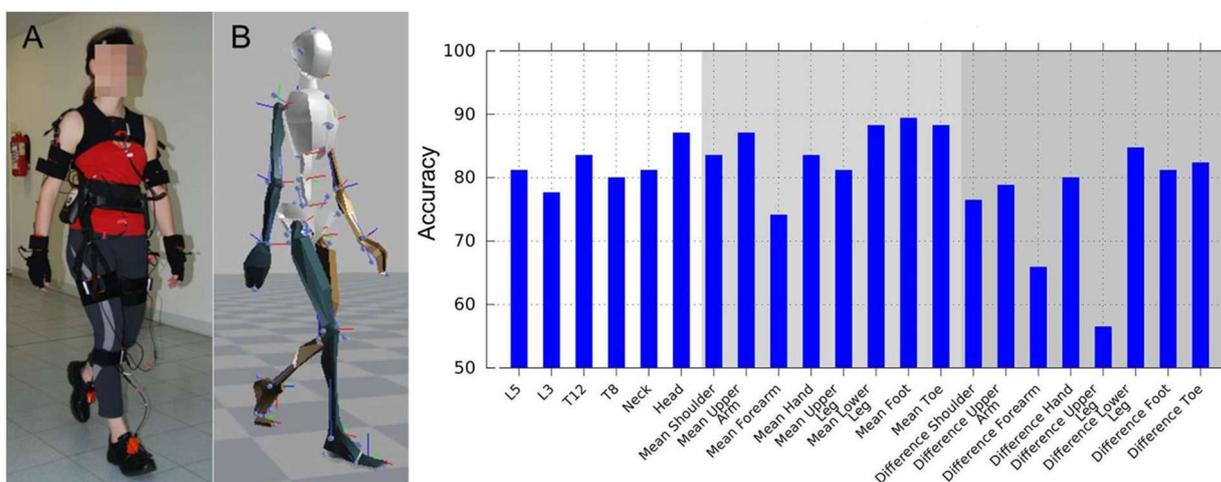
Tiefe Hirnstimulation DBS durch kontinuierliche Modulation von Nervenzellaktivität im Nucleus subthalamicus STN stellt eine wichtige Therapie zur Behandlung von Wirkfluktuationen und zur ergänzenden nichtmedikamentösen Therapie der fortgeschrittenen IPD dar. Aktuell werden die Parameter der Neurostimulation durch den behandelnden Neurologen kontinuierlich auf den besten erreichbaren motorischen Effekt mittels klinischer Untersuchung längerfristig eingestellt. Eine durch Feedback aus aktueller Bewegung des Patienten berechnete Änderung der Stimulationsparameter wird aktuell mit dem Ziel einer „on-demand“-Stimulation intensiv erforscht. Hierdurch wird

erhofft, mögliche unangenehme Nebenwirkungen der Dauerstimulation nur auf Zeiten zu begrenzen, in denen auch ein positiver Effekt auf Beweglichkeit besteht; Zudem soll die Lebensdauer der implantierbaren Stimulatorbatterie verlängert werden. In neuere Stimulatoren integrierte Lage- und Beschleunigungssensoren können hierbei nur Hinweise auf Bewegungen des Rumpfes geben, insbesondere ob der Patient liegt, sich in vertikaler Haltung bewegt oder unbewegt verharrt (Merola et al. 2021, Little and Brown 2020, Cagnan et al. 2019).

Die Herausforderung extern am Körper getragener Messsysteme liegt nicht nur in praktischer und langfristiger Alltagsverwendbarkeit, wie dem zuvor dargestellten waschbaren Pullover mit integrierten Akzelerometern (Niazmand et al. 2011) und dessen sicherer Konnektivität mit dem Effektorsystem der DBS, sondern insbesondere in der Verarbeitung und Extraktion von Kernparametern („feature extraction“; Patel et al. 2009, Hester et al. 2006). Dies soll die Menge zu übertragender Daten entsprechend mit höherem Energieverbrauch und Erfordernissen an Datenübertragungsraten begrenzen. Zudem sind für die Messung bestimmter klinischer Eigenschaften der IPD ideale Lokalisation und Verteilung der Sensoren am Körper zur aussagekräftigen Datenerfassung ungeklärt.

### Methoden:

26 IPS-Patienten nach Implantation von DBS-Elektroden und 25 gesunde Kontrollpersonen wurden während eines 10m-Gehtests in einem Körperanzug mit 17 integrierten Bewegungssensoren bei 120Hz Abtastrate untersucht (pro Sensorpaket: lineares Akzelerometer, 3D-Magnetometer und 3D-Gyroskop). Die 26 IPD-Patienten wurden unter Stimulation im „ON“ und 7 Patienten auch im „OFF“ untersucht (bei 19 IPD-Patienten konnten 10m aufgrund der Erkrankungsschwere nicht mehr sicher ohne DBS zurückgelegt werden). Hierdurch wurde ohne Zuhilfenahme eines externen Bewegungserfassungssystems (motion capture) ein multisegmentales 3D-Körpermodell mit 22 Freiheitsgraden rekonstruiert. Durch ein komplexes mathematisches Verfahren (AdaBoost) als Metaklassifikation wurden Lokalisation und Gewichtung der aussagekräftigsten Parameter zur Trennung der Gruppen IPD mit je ON versus OFF und gesunden Kontrollen bestimmt.



**Abbildung 9:** Versuchsordnung des tragbaren Sensoranzugs mit insgesamt 17 am Körper verteilten Sensorikpaketen und deren einzelne Genauigkeit zur Differenzierung in die drei untersuchten Probandengruppen: IPS mit DBS ON, mit DBS OFF und gesunde Kontrollpersonen.

### Ergebnisse:

Die aussagekräftigsten Variablen mit der genauesten Differenzierung zwischen DBS ON, OFF und gesunden Kontrollen ließ sich an den distalen unteren Extremitäten durch einen kombinierten Wert aus Varianz der Beschleunigung (variance of acceleration), Ruck (jerk, Änderungsrate der Beschleunigung in  $\text{m/s}^3$ ) und Median der Geschwindigkeit (mean of velocity) erzielen. Für das Maß an Seitendifferenz zwischen den Beinen war die Kombination aus Varianz des Rucks (variance of jerk) und Median der Lageauslenkung (mean of displacement) am Genauesten. In Bezug auf das Kopf- und Rumpsegment konnte durch eine Kombination aus Median der Lageauslenkung, Varianz des Rucks und Beschleunigung erzielt werden.

### Diskussion:

In dieser Studie konnte eine Empfehlung für die Verteilung tragbarer Sensoren am Körper an distalen unteren Extremitäten und am unteren Rumpf (z.B. Mobiltelefon in Verbindung mit kleinen anklembaren Sensoren an Schuhen) gegeben werden, ohne unnötig einschränkendes Gewicht und Volumen von Messtechnik. Ebenfalls konnten Empfehlungen für eine innerhalb von tragbaren Sensoren durchzuführende Voranalyse gegeben werden, welche nach aktuellem Stand der Technik mehr durch die nach außen gerichtete Datenübertragungsrate zu einem externen Speicher und/oder weitere Verarbeitungsalgorithmen limitiert sind, als durch die innere Verarbeitung von Sensor-Rohdaten.

## 2.2. Neurophysiologische Untersuchungen zentraler vestibulärer Afferenzen

### Themenbeschreibung:

Wie in den in Abschnitt 2.1 beschriebenen Untersuchungen dargelegt, stellt die zentrale Verarbeitung vestibulärer Reize neben visuellen und propriozeptiven Afferenzen den dritten Teil der Information dar, der im zentralen vestibulären thalamokortikalen Netzwerk zum Konzept von Position und Bewegung im Raum für Haltungs- und Bewegungskontrolle integriert wird (Lopez und Blanke 2011; Brandt und Dieterich 2019). Ein großer Teil diagnostischer und therapeutischer Studien der Haltungs- und Bewegungskontrolle beeinflussen vestibuläre Afferenzen und untersuchen deren Interaktion mit anderen beeinflussbaren und nicht äußerlich beeinflussbaren Parametern. Nachteil dessen ist jedoch, dass viele etablierte passive Stimulationsmodalitäten des Gleichgewichtsorgans (z.B. Bewegungsplattformen oder -Stühle) freie und alltagsähnliche Untersuchungsbedingungen stark einschränken. Hierdurch können insbesondere bei IPD und PSP im Alltag relevante Situationen nur eingeschränkt in Studien simuliert werden. Die folgend dargestellten zwei Studien befassen sich mit technisch am Körper tragbaren Beeinflussungsmöglichkeiten des vestibulären Systems in Verbindung mit Ableitung von Parametern zentraler Sinnesverarbeitung durch Elektroenzephalographie EEG. Hierzu passend sind mittlerweile tragbare kommerzielle EEG-Ableitungssysteme verfügbar (z.B. „actiCAP“, Brain Products GmbH, Deutschland, [www.brainproducts.com](http://www.brainproducts.com)), die durch elektronische Vorverstärker an den Ableitelektroden eine qualitativ hochwertige Untersuchung in freier aufrechter Bewegung der Testperson ermöglichen. Die dargestellten Studien erfolgten bislang bei gesunden Testpersonen.

Kammermeier S, Singh A, Noachtar S, Krotofil I, Boetzel K. **Intermediate latency evoked potentials of cortical multimodal vestibular areas: Acoustic Stimulation.** Clin Neurophys 2015; 126(3):614-625. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.06.036

### Einleitung:

Sehr kurze akustische Pulsreize bei 500Hz und 127dB(A) SPL über 10ms können ohne Beeinträchtigung oder Schädigung der Hörschwelle eine Reizung des im vestibulären Innenohr befindlichen Otolithenorgans Sacculus bewirken, wodurch sich deszendierend über vestibulospinale Reflexbahnen eine elektromyographische Antwort der Halsmuskulatur auslösen lässt. Bislang waren nur auf die Augenmuskeln und Hirnstammniveau ascendierende Potenziale bis zu einem Zeitraum von 20-30ms nach dem Stimulus beschrieben (McNerney et al. 2011). Zeitlich darüber hinausgehende kortikale Reizantworten waren aufgrund der komplexen tief im insulären Operculum befindlichen Lage der empfangenden Kortexregionen bislang nicht beschrieben, aufgrund von Limitationen der EEG-Analysetechnik.

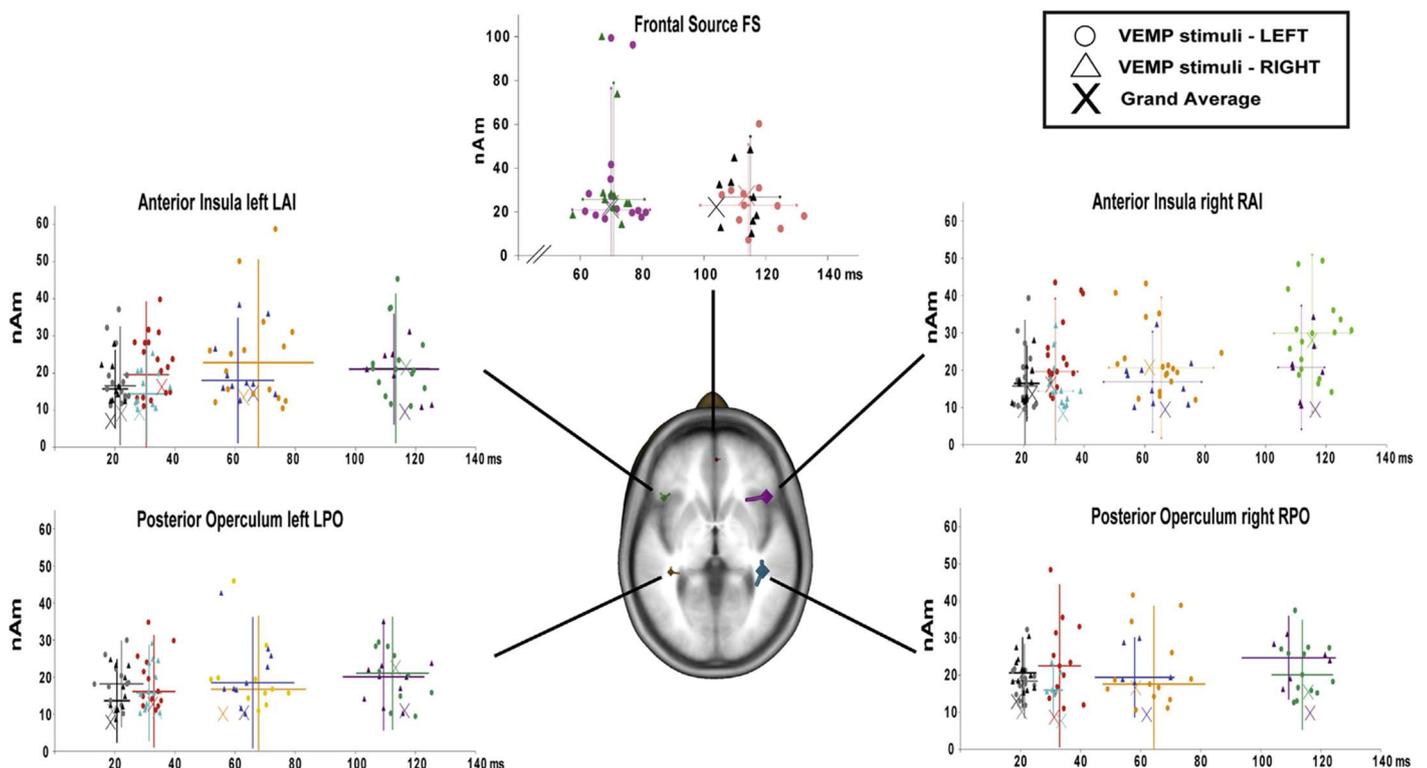
### Methoden:

Diese Studie untersuchte über den bekannten Zeitraum hinausgehende kortikale Potenziale des vestibulären Netzwerks von 25-110ms Latenz mittels computergestützter EEG-Dipolanalyse (Brain Evoked Source Analysis BESA) bei 14 gesunden Kontrollpersonen. Zusätzlich wurde eine Patientin mit struktureller Epilepsie und implantierten

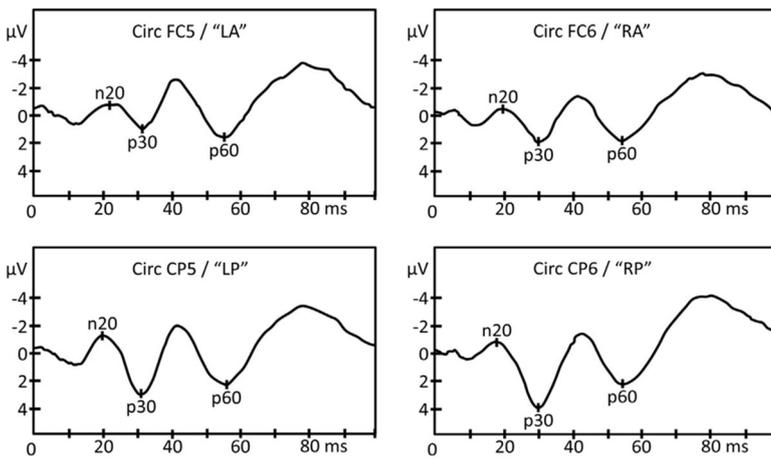
Tiefenhirnelektroden zur diagnostischen Eingrenzung der Anfallsursprungszone unter der gleichen Reizmodalität untersucht. Die vestibulären Stimulationsbedingungen wurden jeweils in ihrer Effektivität durch Ableitung eines gleichzeitigen Halsmuskel-EMGs auf vestibulo-spinale Reflexantworten (Vestibular Evoked Myogenic Potentials VEMP) und gegen Negativkontroll-Stimulationen in veränderter Frequenz (3000Hz in lautstärkeadaptierten 118,5dB(A)SPL) bzw. Amplitude (500Hz bei 85dB(A)SPL) untersucht (Sheykholsami et al. 2001).

### Ergebnisse:

Dipol-Potenziale konnten in den anatomisch bekannt dem vestibulären System zugeordneten Regionen entsprechend bilateraler anteriorer Insula, posteriorem Operculum und den frontalen Augenfeldern im Beta (15-20Hz)- und Mu (8Hz)-Frequenzband nachgewiesen werden. In Insula und Operculum waren je drei Peaks bei 25ms, 60ms und 110ms ausgeprägt, im frontalen Augenfeld bei 70ms und 110ms. Durch Analyse des Oberflächen-EEGs konnte festgestellt werden, dass ein Teil der Potenziale ohne komplexe BESA-Analyse durch Laplace-Montage mit Verschaltung von je FC5/6 für die anteriore Inselregion und CP5/6 referenziell gegen die Summenableitung der jeweils umliegenden Elektroden abgeleitet werden kann: hier sind dann jeweils 3 Potenzialsitzen als n20, p30 und p60 zu erkennen.

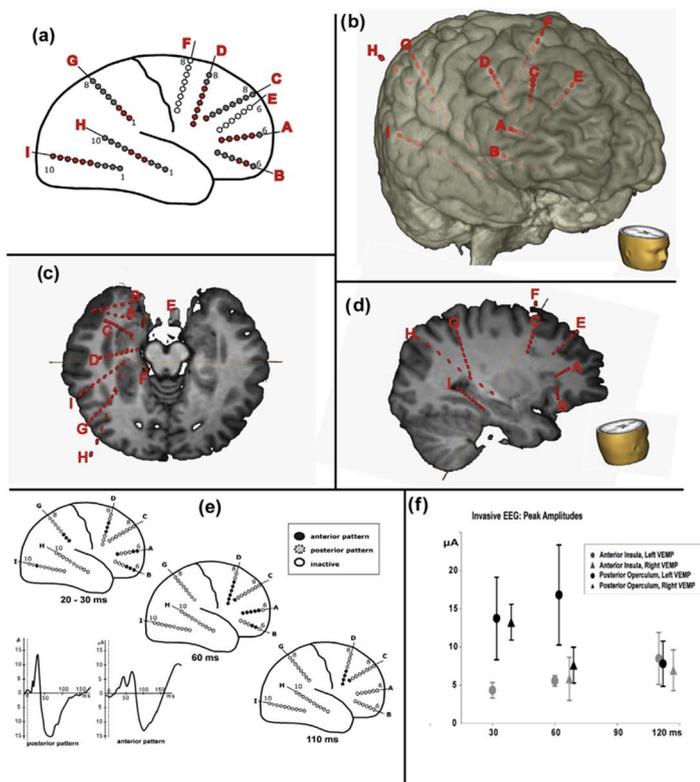


**Abbildung 10:** Lokalisation und Amplituden der bei der Studie untersuchten Probanden aus Oberflächen-EEG rekonstruierten tief im Operculum gelegenen evozierten Dipol-Potenziale in nAm. Es konnten in den bilateral angelegten vestibulären Kortexregionen anteriore Insula und posteriorem Operculum, sowie in dem frontozentral projizierten bilateralen Frontalen Augenfeld definierte Potenziale im Zeitraum von 25-110ms nach Stimulus nachgewiesen werden.



**Abbildung 11:** Vereinfachte Ableitung kortikaler akustisch evozierter vestibulärer Potentiale im Oberflächen-EEG ohne Verwendung einer Dipolanalyse. Hier sind die frühen Potentiale entsprechend der Dipolaktivität um 25 und 60ms indirekt erkennbar als peaks n20, p30 und p60 (benannt gemäß Konvention Evozierter Potentiale nach Polarität und Latenz in ms). Es müssen hierfür die benachbart umliegenden Elektroden der direkt über der Zielregion liegenden Elektrode in einer Laplace-Montage als summative Referenz geschaltet werden. Für die linke bzw. rechte anteriore Insel ist die zentrale Elektrode FC5 bzw. FC6, für das linke bzw. rechte posteriore Operculum CP5 bzw. CP6.

Zusätzlich konnte bei einer Patientin mit intrazerebraler Elektrodenableitung im Epilepsiemonitoring aufgrund eines an anderer Stelle gelegenen epileptogenen Fokus die direkte Lokalisierung der zuvor im Oberflächen-EEG gemessenen Potentiale in den nichtinvasiv beschriebenen Regionen objektiviert werden.



**Abbildung 12:** Dreidimensionale Rekonstruktion der zur Ableitung epileptischer Anfallsursprungszonen implantierter Tiefenhirnelektroden bei einer Patientin. Bei Stimulation mit akustischen Stimuli konnten auch hier die vestibulären Cortexregionen entsprechend den Latenzen bei nichtinvasiver Messung bei gesunden Probanden objektiviert werden.

### Diskussion:

In dieser Arbeit konnte erstmals eine technisch einfache, nichtinvasive Möglichkeit geschaffen werden, das kortikale vestibuläre Netzwerk in seiner Aktivität elektrophysiologisch zu messen und möglich zu beeinflussen. Hierdurch können ergänzend zum ausführlich durch fMRI (Raiser et al. 2020) erforschten vestibulären kortikalen Netzwerk auch funktionell elektrophysiologische Funktionsbeurteilungen erfolgen.

Diese auch experimentell am stehenden oder gehenden Probanden durchführbare vestibuläre Stimulation bietet eine mögliche sensorische Interferenz während anderer Stand- und Ganguntersuchungen, insbesondere wenn eine gleichzeitige auditorische Exklusion durch die getragenen Kopfhörer wünschenswert ist.

**Kammermeier S, Singh A, Boetzel K. Intermediate Latency-Evoked Potentials of Multimodal Cortical Vestibular Areas: Galvanic Stimulation. Front Neurol 2017; 8. DOI: 10.3389/fneur.2017.00587**

### Einleitung:

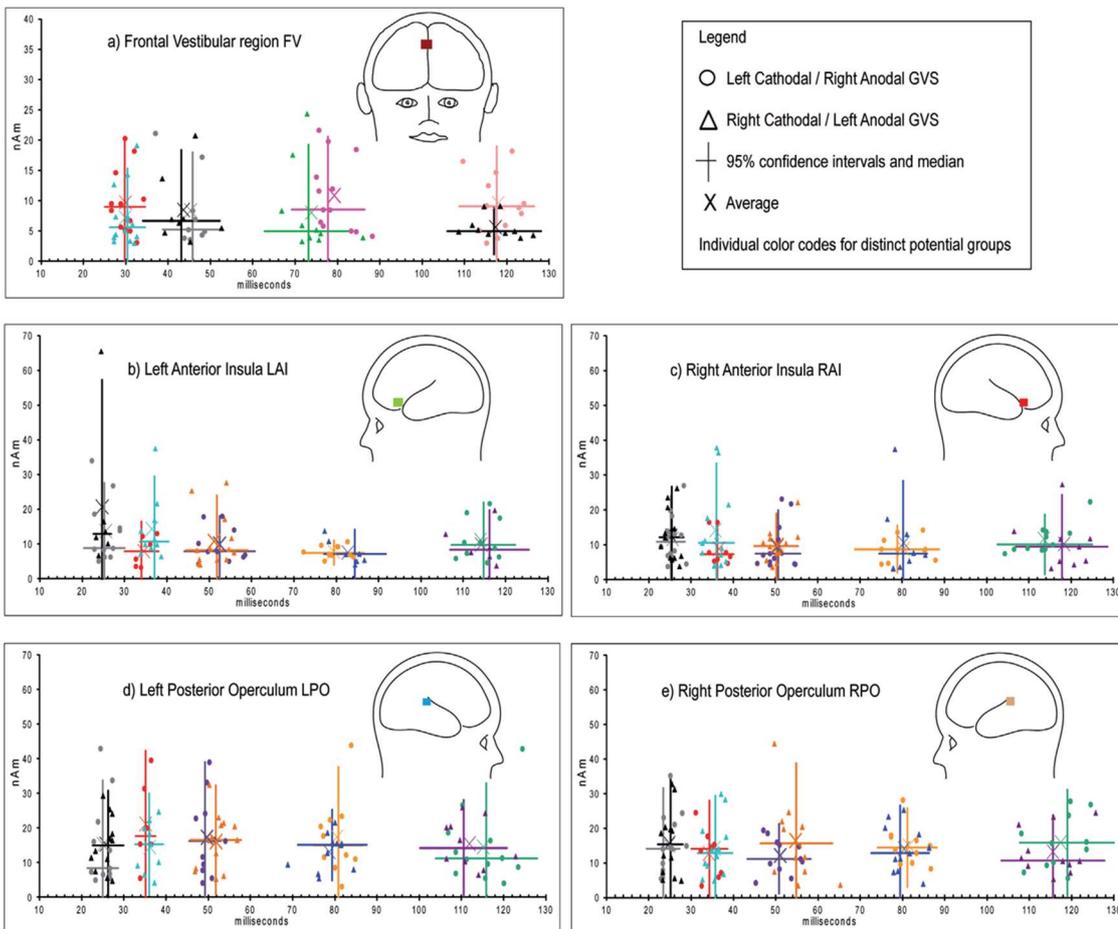
Nachdem in der zuvor vorgestellten Studie kortikale Potenziale durch akustische Stimulation des Sacculus beschrieben werden konnten, sollte nun durch Stimulation der Bogengänge mittels galvanisch vestibulärer Stimulation ein anderer Teil des Vestibularorgans in seiner Verbindung zum vestibulären kortikalen Netzwerk beschrieben werden. Die technische Problematik dieser Stimulationsform stellte bislang die Überlagerung eines ausgeprägten Stimulationsartefakts über sehr niedrig-amplitudige kortikale Potenziale dar, wofür es bislang keine zufriedenstellend praktikable Lösung gab.

### Methoden:

Diese Studie untersuchte die Praktikabilität durch elektrische Gleichstromstimulation am Mastoid auslösbarer kortikaler evozierter vestibulärer Potenziale bei 14 gesunden Kontrollpersonen. Durch chloridfreies Kontaktgel zur Minimierung kapazitiver Effekte und Isolation eines Stimulationsartefakts durch dreidimensionale Dipolanalyse (BESA) konnten kortikale Potenziale in den Regionen des vestibulären Kortex analog der zuvor beschriebenen auditorisch vestibulären Stimulation rekonstruiert werden. Die Wirksamkeit der Stimulation durch 3ms dauernde bipolare bilaterale Rechteckpulse auf das vestibuläre System wurde durch elektromyographische Ableitung vestibulospinaler Reflexe (VEMP) bestätigt.

### Ergebnisse:

Unter galvanischer Stimulation der vestibulären Bogengänge konnte im Gegensatz zur akustischen Stimulation des Sacculus ein unterschiedliches Muster evozierter Potenziale im Zeitraum von 25-130ms Latenz dargestellt werden. Definierte Aktivität konnte in den Regionen der anterioren Insula und des posterioren Operculums bei 25, 35, 50, 80 und 110ms, in der frontalen Region entsprechend den Frontalen Augenfeldern bei 35, 45, 70 und 110ms rekonstruiert werden. Aufgrund der notwendigen komplexen Subtraktion des Stimulationsartefakts konnte keine vereinfachte Laplace-Montage zur Messung mittels Oberflächen-EEG ohne Dipolanalyse gefunden werden.



**Abbildung 13:** Dipol-Rekonstruktion der galvanisch evozierten kortikalen Potenziale in den bilateral angelegten anterioren Insulae und posterioren Opercula, sowie einer frontalen Region entsprechend den frontalen Augenfeldern. Im Vergleich zu den Dipol-Potenzialen akustisch evozierter Sacculus-Stimulation (Abbildung 10 auf Seite 21) imponieren hier mehr und different latente Potenziale.

### Diskussion:

In dieser Studie konnte nun eine andere Modalität vestibulärer Kortexstimulation und Funktionsmessung beschrieben werden, die jedoch technisch deutlich anspruchsvoller ist. Die praktische Anwendung erschien zum damaligen Zeitpunkt ohne Möglichkeiten kommerzieller, portabler GVS-Systeme und technisch spezialisierter Analysensysteme nur bei hoch komplexen Studien anwendbar. Es gilt auch zu bedenken, dass die Technik bei Patienten mit elektrisch-therapeutischen Systemen wie tiefer Hirnstimulation nicht oder nur sehr eingeschränkt verwendet werden kann.

Durch technische Fortschritte in EEG-Aufzeichnungssystemen mit aktiven Vorverstärkern an den Ableitungselektroden (z.B. „actiCap“, [www.brainproducts.com](http://www.brainproducts.com)) ist diese Untersuchungstechnik nun mittlerweile auch während mobiler Bewegungsuntersuchungen möglich.

### 2.3. Stabilisierung der Standkontrolle unter aktiver Bewegung bei PSP und IPD

#### Themenbeschreibung:

Die zuvor beschriebenen Studien befassten sich mit passiv auf den Körper einwirkenden Reizen während des Stehens bei PSP, IPS und Gesunden. Willkürmotorische Bewegungen können selbst eine Verschiebung des Körperschwerpunkts bewirken, welche bei Gesunden adäquat durch Mechanismen der Reafferenz zentral ausgeglichen werden. Ein maßgeblicher Teil dieser Stabilisierung wird über das Netzwerk der Basalganglien und die Koordinationsleistung des Kleinhirns vermittelt. Die zuvor vorgestellten Untersuchungen zur Integration vestibulärer Sinneseindrücke mittels Propriozeption des Halses in ein Koordinatensystem des Körpers (Kammermeier et al 2009 and 2013) sind auch unter dem Aspekt der Standkontrolle bei aktiver Bewegung zu betrachten.

Nwogo RO, Kammermeier S, Singh A. **Abnormal neural oscillations during gait and dual-task in Parkinson's Disease.** *Front Sys Neurosci* 2022; 16:995375. DOI: 10.3389/fnsys.2022.995375

In diesem systematischen Review wurde der aktuelle Kenntnisstand zu Veränderungen in Frequenzspektren von an der Bewegungskontrolle beteiligten Hirnregionen während ablenkenden und gleichzeitig ausgeführten kognitiven und/oder motorischen Aufgaben (dual task) zusammengefasst. Neurodegeneration in einem komplexen, anatomisch weit verteilten Netzwerk macht dieses im Erkrankungsverlauf zunehmend empfänglich für Störung durch Interferenz mit gleichzeitig erforderlichen anderen Aufgaben (Springer et al. 2006; Longo et al. 2018). Durch Testung mittels Dual Task lassen sich zusammen mit der hierdurch beeinträchtigen Stand- oder Gangaufgabe der Probanden Veränderungen bestimmter Frequenzbereiche der Hirnaktivität beobachten, die damit diesem Funktionsbereich zugeschrieben werden. Nach aktuellem Kenntnisstand wird angenommen, dass das Nervensystem für bestimmte Aufgabenbereiche Information in definierten Frequenzbändern oszillierender Aktivität kommuniziert (Herreras 2016). Diese Aktivität kann in verschiedenen Maßstäben von intrazerebral durch Elektroden abgeleitete lokale Feldpotenziale (LFP) im Umkreis weniger Mikrometer bis zum Maßstab zerebraler Lappenebenen durch Skalpelektroden im EEG gemessenen werden. Insgesamt können Schlussfolgerungen mit Konsequenz für Diagnostik und Therapie mit der relativ stärksten Beweiskraft aus Untersuchungen mit gleichzeitigen Messungen in anatomisch stark miteinander verbundenen Regionen gewonnen werden. Hierfür eignen sich besonders Untersuchungen mit repetitiven zyklischen Bewegungen (z.B. Gehen mit entsprechender Synchronisation oder Desynchronisation zu bestimmten Frequenzbereichen) und Hinzufügen von in der Zeitachse klar abgrenzbaren Interferenzen. Hierauf beruhen auch neuere Behandlungsschemata Tiefer Hirnstimulation in geschlossenen Regelkreisen, die ihre Aktivität abhängig vom lokal gemessenen Frequenzspektrum modulieren (z.B. Medtronic Percept DBS; [www.medtronic.com](http://www.medtronic.com)). Quantitative Analyse einer Verstärkung oder Abschwächung bestimmter Frequenzbänder impliziert jedoch nicht notwendigerweise Kausalität oder auch nur Korrelation (Herreras 2016), auch wenn über zahlreiche Studien hinweg das Beta- (15-30Hz) und Theta-Band (4-7Hz) im kortikobasalen Netzwerk und das Theta-Band im Kleinhirn mit der Schwere von Gangstörungen bei IPD assoziiert scheinen.

Singh A, Kammermeier S, Mehrkens JH, Boetzel K. **Movement kinematic after deep brain stimulation associated microlesions.** J Neur Neurosurg Psych 2012; 83(10):1022-1026. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302309

### Einleitung:

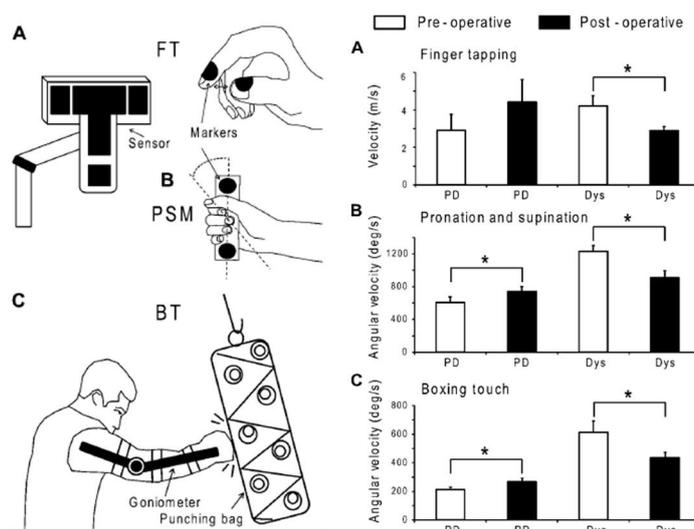
Unmittelbar nach der Implantation von Tiefenhirnstimulationselektroden bei Bewegungsstörungen kann eine als „Setzeffekt“ (micro lesion effect MLE) beschriebene Verbesserung von Bewegungssymptomen beobachtet werden, die der späteren elektrisch durchgeführten Stimulation ähnelt. Durch lokale Ödembildung um die Elektrode bewirkt wohl eine Aktivitätsminderung lokaler Fasern und Nervenzellen (Cersosimo et al. 2009, Maltete et al. 2008). Die Auswirkungen des Setzeffekts auf die kinematischen Eigenschaften von Bewegungen der oberen Extremitäten sollten bei Patienten mit verschiedenen Lokalisationen der DBS-Implantation untersucht werden.

### Methoden:

Es wurden je vor und nach Operation 7 IPS-Patienten nach bilateraler STN-Elektrodenimplantation und 9 Dystonie-Patienten mit bilateraler GPI-Elektrodenimplantation untersucht. Distale Finger- und Handbewegungen wurden mit 3D- Ultraschallpositionsmarkern gemessen (Zebris Ultrasound), proximale Armbewegungen durch Boxen auf einen Boxsack mit angebrachtem Ellenbogen-Goniometer.

### Ergebnisse:

Bei IPD mit STN-Implantation kam es zu einer signifikanten Steigerung der Geschwindigkeit repetitiver Bewegungen, besonders bei distalen Bewegungen der Finger; bei Dystonie mit GPI-Implantation verringerte sich die Geschwindigkeit hingegen im Vergleich zum präoperativen Befund, gleichermaßen bei proximalen und distalen Bewegungen.



**Abbildung 14:** Links Versuchsanordnung der kinematischen Untersuchungen. Die Geschwindigkeit distaler Armbewegungen durch (A) Aufeinandertippen der Finger und (B) Wechselnde Pro- und Supination im Handgelenk wurden durch 3D-Ultraschallpositionsmessung bestimmt, die proximale Armggeschwindigkeit beim (C) Boxen mit Kontakt gegen einen Boxsack wurde mittels Goniometer bestimmt. In der rechten Grafik ist für die Untersuchungsbedingungen A-C die jeweils prä- und postoperative Geschwindigkeit für IPD/STN und Dystonie/GPI aufgezeichnet. Bei Handgelenk- und proximalen Bewegungen verbesserte sich die Geschwindigkeit bei IPS; dagegen verlangsamten sich alle Armbewegungen bei Dystonie.

### Diskussion:

Diese Ergebnisse wurden im Sinne der Theorie der Unterdrückung pathologischer Erregungskreisläufe interpretiert (Brown 2003), analog dem gleichartigen Effekt von in der Vergangenheit verwendeter Elektroablationstherapie der betreffenden Kernregionen. Der verlangsamende Effekt nach GPI-Implantation wurde auf einen Störeffekt in Regionen für Aufrechterhaltung von Muskeltonus im ventralen GPI zurückgeführt (Krack et al. 1998). Pathologisch gesteigerte Aktivierung findet sich dort nicht nur bei Dystonie, sondern auch bei Rigor der Parkinsonerkrankung und Levodopa-induzierten Dyskinesien (Bejjani et al. 1997, Krack et al. 1998). Somit verstärkte sich das Interesse für Studien des ventralen GPI in seiner engen Funktionsbeziehung zum anterioren Thalamus bei aktiver Bewegungsanalyse (siehe 2.5).

Singh A, Plate A, Kammermeier S, Mehrkens JH, Ilmberger JR, Boetzel K. **Freezing of gait-related oscillatory activity in the human subthalamic nucleus.** *Basal Ganglia* 2013; 3(1):25-32. DOI: 10.1016/j.baga.2012.10.002

### Einleitung:

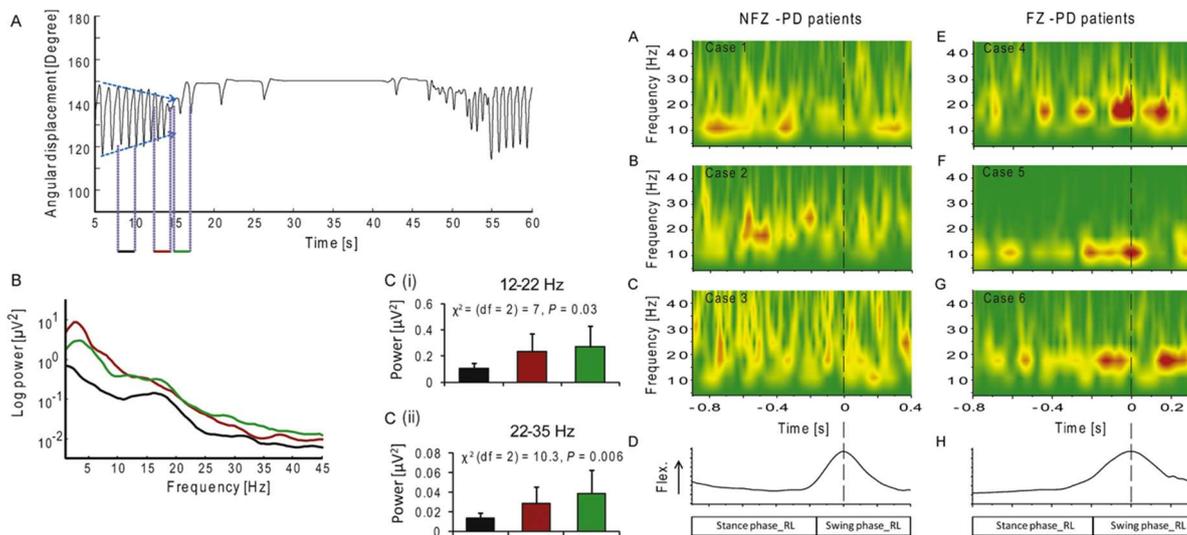
Freezing ist ein schwer beeinträchtigendes und nicht auf dopaminerge Medikation ansprechendes Symptom bei fortgeschrittener IPD, bei dem es während des Gehens eine plötzlich sich verkürzenden Schrittlänge mit Stehenbleiben auftreten kann; hieraus können schwere Stürze nach vorne entstehen. Das neurophysiologische Korrelat wurde Strukturen des Hirnstamms um den pedunkulopontinen Kern PPN zugeschrieben (Lee et al. 2000). Es waren Assoziationen zwischen normalen Gangbewegungen der unteren Extremitäten mit verminderter Betaband-Aktivität (15-25Hz) und relativ erhöhter Aktivität anderer Frequenzbänder in LFP des GPI bei Dystoniepatienten bekannt (Singh et al. 2011). Hier sollten nun LFP bei IPD-Patienten mit kurz zuvor implantierten Subthalamicus-Stimulationselektroden (STN-DBS) über extern ausgeleiteter Elektroden im Gang während Freezing-Episoden gemessen werden.

### Methoden:

Insgesamt wurden 6 Patienten nach Implantation von DBS-Elektroden bilateral im STN im medikamentösen „OFF“ > 10 Stunden während Gang auf einem Laufband untersucht. Die Bewegung der Beine wurde mittels äußerlich angebrachter Goniometer gemessen. LFPs beider STN wurden über zu diesem Zeitpunkt äußerlich ausgeleiteten Elektrodenkabel abgeleitet. 25 Freezing-Episoden wurden über Anhalten des Gangs über die Beingoniometer erfasst bei 3 Patienten (FZ-PD), während bei 3 weiteren IPS-Patienten kein Freezing auftrat (NFZ-PD).

### Ergebnisse:

Während einsetzender Freezing-Episoden während des Gangs bei 3 FZ-PD-Patienten konnten zunehmende Aktivitäten im Beta-Frequenzbereich des STN abgeleitet werden. Allgemein konnte während des Gehens bei FZ-PD eine übermäßige Steigerung von STN-LFP-Aktivität im unteren Betaband (12-22Hz) während der Schwungphase des kontralateral zugeordneten Beins objektiviert werden, nicht jedoch bei NFZ-PD.



**Abbildung 15:** In der linken Hälfte Darstellung einer Freezingepisode beim Gehen mit abnehmender Schrittlänge bis zum Stillstand (A). Während dieser Episode drei repräsentative Zeitabschnitte in STN-LFP hervorgehoben (schwarz -> rot -> grün) mit Aufschlüsselung der relativen Power über den Frequenzraum bis 45Hz (B) und weiter aufgeschlüsselt in Power im niedrigen Betaband 12-22Hz (C) und oberen Betaband (-35Hz) (D).

In der rechten Hälfte Darstellung der Wavelet Spektrogramme der LFP-Frequenzbänder über die Stand- und Schwungphase des kontralateral zugeordneten Beins bei NFZ-PD und außerhalb von Freezingepisoden bei FZ-PD. Hier sticht die ausgeprägte Aktivierung im unteren Betaband in der Schwungphase bei FZ-PD hervor.

Diskussion:

Während beobachteter Freezing-Episoden konnte hier eine charakteristische Zunahme des Powerspektrums im unteren Beta-Frequenzbereich (12-22Hz) objektiviert werden, welche sich während der sich zunehmend verkürzenden Schrittlänge deutlich stärker ausprägte. Auch außerhalb der Freezing-Episoden konnte bei hiervon betroffenen FZ-PD Patienten eine in diesem Frequenzband verstärkte Aktivität in der kinetischen Schwungphase des zugehörigen kontralateralen Beins beobachtet werden. In der Literatur wurde eine Unterdrückung von Aktivität im unteren Betaband mit beginnender oder laufender Bewegung assoziiert (Williams et al. 2005, Kuehn et al. 2004). Der Therapie-Effekt von Levodopa bewirkt ebenfalls eine Abschwächung des Powerspektrums im unteren Beta bei Patienten mit und ohne Freezing (Cassidy et al. 2002, Williams et al. 2002), wohingegen Armbewegungen mit Aktivität im oberen Beta assoziiert waren (22-35Hz; Kilner et al. 1999). Trotz der gleichgerichteter Beziehung des Levodopa-Effekts und Freezing-bezogener Aktivität im unteren Betaband bei STN-LFP kann aus der klinisch wenig Levodopa-responsiven Eigenschaft von Freezing auf hierbei außerhalb des STN gelegene Mechanismen geschlossen werden (z.B. PPN und seine assoziierten Bahnen).

Navid MS, Kammermeier S, ..., Singh A. **Cognitive task-related oscillations in human internal globus pallidus and subthalamic nucleus.** Behav Brain Res 2022; 424(113787). DOI: 10.1016/j.bbr.2022.113787

### Einleitung:

Die Basalganglien sind im Prozess der Entscheidungsfindung und Priorisierung von Aufgaben im eng verbundenen Netzwerk mit Cortex und Thalamus eingebunden. Durch eine sogenannte „hyperdirekte“ Verbindung können präfrontale Kortexareale mit Aufgaben der Exekutivfunktion in Folge STN, GPI und anterioren Thalamus erreichen, von wo Verbindungen zurück zum exekutiven Kortex und weiteren kortikalen Arealen bestehen. Durch Verständnis der Funktion dieses aufgabenbezogenen Funktionskreises beim Menschen lassen sich Studien mit Dual Task und Netzwerkmodelle der Bewegungssteuerung in ihrer Beziehung und Gewichtung zueinander einordnen. Ebenfalls wird ein wesentlicher Teil des Effekts von STN-DBS bei IPD dem Einfluss auf die hyperdirekte Verbindung zugeschrieben (Pujol et al. 2022).

Bei den Basalganglienkernen wurde dem STN eine wesentliche Rolle bei der Regulation von Auswahlhemmung in Konfliktsituationen zwischen verschiedenen Aufgaben zugeschrieben (Brittain et al. 2012). Die Rolle des GPI als letztes Kerngebiet in der Kaskade der Basalganglienverschaltung war diesbezüglich noch wenig untersucht. Hierbei schien vorrangig der Frequenzbereich des unteren Thetabands (4-7Hz) das Übertragungsmittel darzustellen (Smith et al. 1998). Dessen Beteiligung an der Entscheidungsfindung sollte nun bei der Aufzeichnung Lokaler Feldpotenziale beim Menschen während kognitiver Aufgaben mit konfligierenden Entscheidungsmöglichkeiten untersucht werden.

### Methoden:

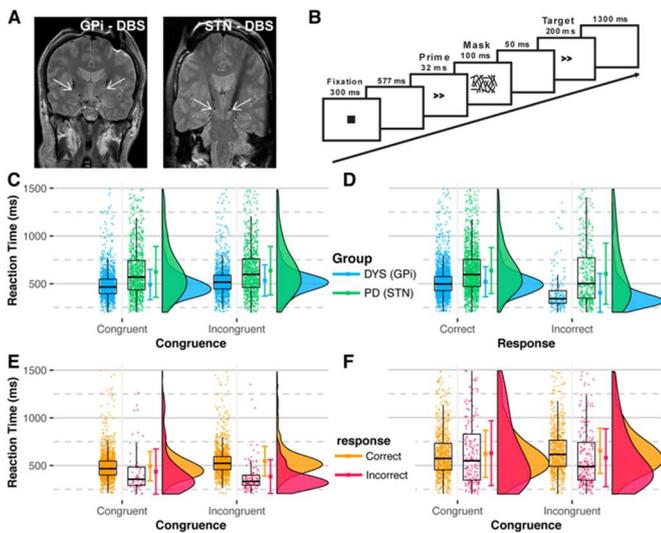
In der postoperativen Phase extern ausgeleiteter DBS-Elektroden bei 9 Dystonie-Patienten für GPI-Stimulation und 8 IPD-Patienten mit STN-Elektroden wurde im medikamentösen „OFF“ sitzend vor einem Computerbildschirm eine Richtungsentscheidung für die Richtungen „links“ oder „rechts“ durch Drücken von Pfeilen auf der Computertastatur mit dem jeweils kongruenten linken oder rechten Zeigefinger abverlangt, während die LFP der jeweiligen Kerne abgeleitet und später analysiert wurden.

Die Entscheidungsaufgabe basierte auf dem Primed Flanker Task von Eriksen und Eriksen (1974). Vor dem eigentlichen Stimulus wurde auf der Position des Entscheidungspfeils ein kurz aufblinkendes Rechteck zum Richten der Aufmerksamkeit dargeboten. Nach kurzer Latenz erschien ein Doppelpfeil „>>“ für 32ms, gefolgt von einer Maskierung durch arbiträre Linien für 100ms. Nach weiteren 50ms wurde der eigentliche Richtungspfeil dargeboten („>>“ in kongruenter Richtung oder „<<“ in inkongruenter Richtung zum vorherigen Ablenkpfeil „>>“). Nach der Darbietung der verschiedenen Stimuli (links und rechts, je kongruent und inkongruent) erfolgte der Tastendruck durch den Probanden. Es wurden sowohl korrekte wie inkorrekte Antworten analysiert.

### Ergebnisse:

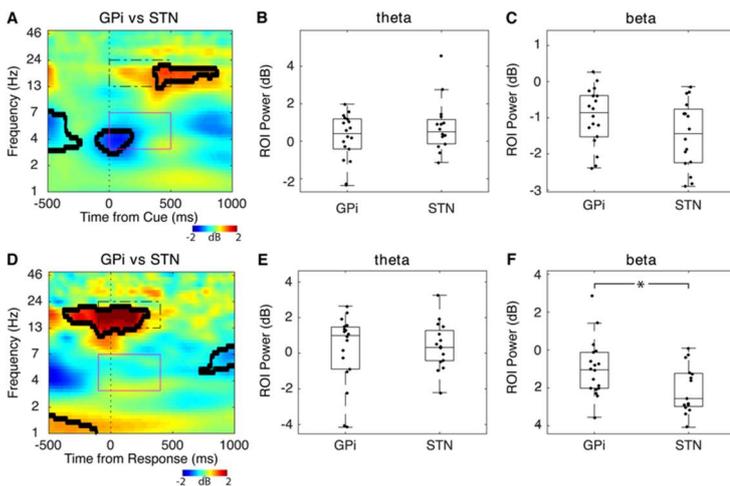
In der Analyse der kongruenten versus inkongruenten und korrekten versus inkorrekten Antworten zwischen den beiden Gruppen IPS mit STN-Elektroden und Dystonie mit GPI-Elektroden ergaben sich bei IPD im „OFF“ erwartet langsamere Reaktionszeiten im Vergleich zu Dystonie unabhängig von der Richtigkeit, und ein größerer Unterschied

zwischen korrekt versus inkorrekt Antwort bei Dystonie. Inkorrekte Antworten erfolgten bei Dystonie signifikant schneller. Die Antwortgenauigkeit bei Dystonie war mit 94% deutlich höher als bei IPD mit 77%.



**Abbildung 16:** Darstellung der Lokalisation von DBS-Elektroden (A) bei Dystonie im GPI, bei IPD im STN. Der Ablauf des „Flanker Tasks“ (B) auf dem Bildschirm mit Fixierungspunkt, Ablenkungspfeilen „Prime“ in kongruent gleicher oder inkongruent entgegengesetzter Richtung zum eigentlichen Richtungspfeil „Target“, dessen Pfeilrichtung mit dem linken bzw. rechten Zeigefinger auf der Tastatur gedrückt werden musste. In C-F Whisker Plots der Reaktionszeiten aufgeschlüsselt nach Gruppenzugehörigkeit (C-D, IPD versus GPI) nach Kongruenz und Antwortgenauigkeit und gepoolt IPD + GPI in E-F.

Bei der Analyse der LFP in STN und GPI ließ sich im Betaband (13-25Hz) des STN im Vergleich zum GPI zum Zeitpunkt der Antwort des Probanden eine signifikant niedrigere Aktivierung objektivieren.



**Abbildung 17:** A und D: Vergleichende Darstellung der der relativen Signalpower in den LFP Frequenzbändern Theta (4-7 Hz) und Beta (12-25Hz) mit umrandetem Analysebereich 500ms nach Präsentation des „Target“-Symbols zur Richtungsentscheidung in A und 500ms um den Moment der Entscheidung (-50 bis +450ms). Nur um den Entscheidungsmoment signifikant höhere Power im GPI als im STN, bzw. hier reduzierte Aktivität.

### Diskussion:

Die pathophysiologisch unterschiedlichen Erkrankungen Dystonie und IPD stellen wesentliche Confounder für die bei jeder Erkrankung unterschiedlich ausgewählten DBS-Zielregionen dar. Hier konnte nun ein Anteil schnellerer inkorrekt er Antwortanteil bei Dystonie beschrieben werden, welcher Anhalt für exekutive Dysinhibition gab. Der Zusammenhang von der bisher als reine Bewegungsstörung wahrgenommenen Dystonie mit Störungen motorischer Aufgaben und auch höherer kognitiver Dysfunktion wurde später näher beschrieben und untersucht (z.B. Jahanshahi et al. 2023; Kupper et al. 2023, Bailey et al. 2022).

Diese Studie befasste sich speziell mit einer Entscheidungsaufgabe, die von Patienten mit beiden Erkrankungen gut bewältigt werden kann, um Hinweise für Erkrankungsentitäten übergreifende allgemeine Funktionsmechanismen in zeitlich engem Bezug zum Entscheidungsmechanismus zu beleuchten. Die Beschreibung der ausgeprägteren Aktivierung des Betabands im GPI bei Dystonie wurde im Sinne des in diesem Frequenzbereich aktiven Belohnungsverhaltens interpretiert (Muenta et al. 2017). Von Bedeutung sind jedoch hier gerade die nicht gegebenen Unterschiede im Thetaband, nachdem der STN in einer exzitatorischen Verbindung zum nachfolgenden GPI steht (Nambu et al. 2000). Somit kann für den GPI in Bezug auf die Theta-assoziierte Entscheidungsfindung in Konfliktsituationen eine ähnlich gerichtete Modulationsmöglichkeit postuliert werden wie für den STN.

Kammermeier S, Dietrich L, Maierbeck K, Plate A, Lorenzl S, Singh A, Ahmadi SA, Boetzel K. **Postural Stabilization Differences in Idiopathic Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy during Self-Triggered Fast Forward Weight Lifting.** *Fron Neurol* 2017; 8. DOI: 10.3389/fneur.2017.00743

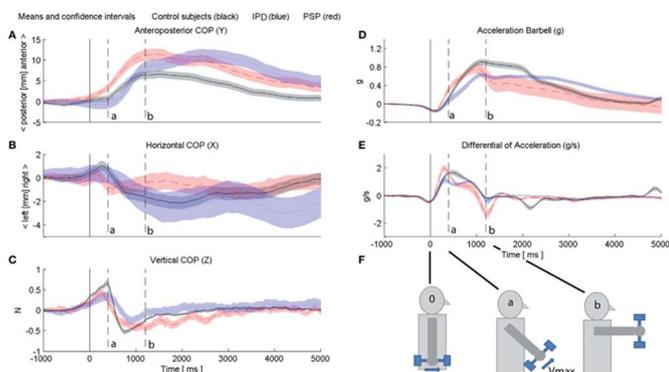
### Einleitung:

Aktive Bewegung des Körpers, insbesondere mit hierdurch bedingter Verschiebung des gesamten Masseschwerpunkts des Körpers erfordert durch Reafferenzmechanismen eine Anpassung der Haltekontrolle. Bei zentralen Erkrankungen der Bewegungssteuerung mit erheblicher Sturzgefährdung wie IPD oder PSP kann aus klinischer Erfahrung bereits eine geringe Veränderung des Masseschwerpunkts Stürze auslösen. Ob sich bei den genannten Erkrankungen jedoch Unterschiede der Reaktionsmuster auf aktive Masseverlagerung zeigen, war bislang nicht bekannt. Zudem musste die Aufgabe in einem Rahmen sicherer Durchführbarkeit und guter Reproduzierbarkeit liegen.

### Methoden:

Das rasche Anheben von Objekten im Bereich bis 1kg mit dem dominanten Arm stellt eine häufige Alltagsaufgabe dar. In dieser Studie wurde ein direkter Vergleich der Auswirkungen dieser Aufgabe auf die Standkontrolle von 17 PSP-Patienten, 15 postural instabilen IPD-Patienten und 16 gesunden Kontrollpersonen durch Verlagerung des Körpergewichts auf einer Unterlage mit Drucksensoren untersucht. In der anzuhebenden Hantel von 0,5kg oder 1kg befand sich ein 3D-Akzelerometer, welches zu einem selbst gewählten Zeitpunkt wiederholt aus dem seitlichen Hängen rasch nach vorne in eine 90° zum Körper ausgestreckte Haltung gebracht werden sollte. Das Patienten- und

Kontrollkollektiv entspricht den in Studien von Abschnitt 2.1 untersuchten Probanden (Nuebling et al. 2016). IPD- und PSP-Patienten wurden je im medikamentös einstellbaren besten „ON“-Zustand untersucht. Die Untersuchung erfolgte auf einer Posturographieplattform zur Aufzeichnung der Bewegungen im Körperschwerpunkt.



**Abbildung 18:** Abbildung zeigt die Verschiebung des Körperschwerpunkts auf der Posturographieplattform in der anteroposterioren Ebene (A), lateral (positiv rechts, B) und vertikal (C, analog der Massebewegung der Hantel; jeweils in Newton N). Zum Zeitpunkt (a) auf der Zeitachse wird die maximale Hantelgeschwindigkeit  $V_{max}$  erreicht, zum Zeitpunkt (b) wird die vordere Halteposition erreicht. Dargestellt werden jeweils Median und 95% Konfidenzintervalle der untersuchten Gruppen IPD (blau), PSP (rot) und gesunde Kontrollpersonen (schwarz)

### Ergebnisse:

Hier zeigte sich bei PSP sofort mit Bewegungsbeginn eine überschießende Verwendung von Kraft auf das angehobene Objekt, überschießende Verlagerung des Körperschwerpunkts nach vorne und ungerichtete oszillierende Bewegungen des Körperschwerpunkts mit hoher Frequenz seitlich zu der zu kompensierenden geringen Masseverlagerung. Bei haltungsinstabilen IPD-Patienten konnte bei anfänglich geringer Beschleunigung des Objekts eine verzögert ausgeprägte Vorwärtsverlagerung des Körperschwerpunkts beobachtet werden, welche disproportional stark ausgeprägt war und zu einer Sturzgefahr nach vorne beitragen könnte.

### Diskussion:

Bei beiden Parkinsonsyndromen konnte ein unterschiedliches, ausgeprägt pathologisches Reaktionsmuster bereits bei sehr geringen aktiven Masseverschiebungen im Rahmen mutmaßlich normaler Stabilitätsgrenzen demaskiert werden. Die unterschiedlich präsentierten Haltungsantworten äußerten sich bei IPD mit einer verzögert eintretenden, aktiven Verschiebung des Masseschwerpunkts nach vorne, was maßgeblich zu Stürzen beitragen kann (Maurer et al. 2004). Es konnte hier erstmals gezeigt werden, dass dieses Verhalten selbst bei sehr kleinen zusätzlichen Gewichtsauslenkungen objektiviert werden kann.

Bei PSP ergab sich ein übermäßiger Krafteinsatz auf das Objekt und eine zentral gehemmte Bewegung nach hinten, selbst wenn diese im Rahmen antizipatorischer Haltungskorrektur sinnvoll wäre. Ähnliche Eigenschaften konnten bei Kindern unter 6 Jahren beobachtet werden (Hay and Redon 2001); somit könnten im Rahmen der PSP-spezifischen Degeneration früher im Rahmen physiologischer Entwicklung ausgeprägte und später aktiv gehemmte Reaktionsmuster wieder auftreten, ähnlich dem Babinski-Fremdreflex.

Diese Studie zeigte insbesondere die Möglichkeit auf, Defizite in sicherem experimentellem Rahmen krankheitsspezifisch für Diagnostik, Verlaufsbeobachtung und zur Effektbeurteilung von Interventionen untersuchen zu können.

## 2.4. Computermodellierung zentraler Defekte der Standstabilisierung bei PSP und IPS

### Themenbeschreibung:

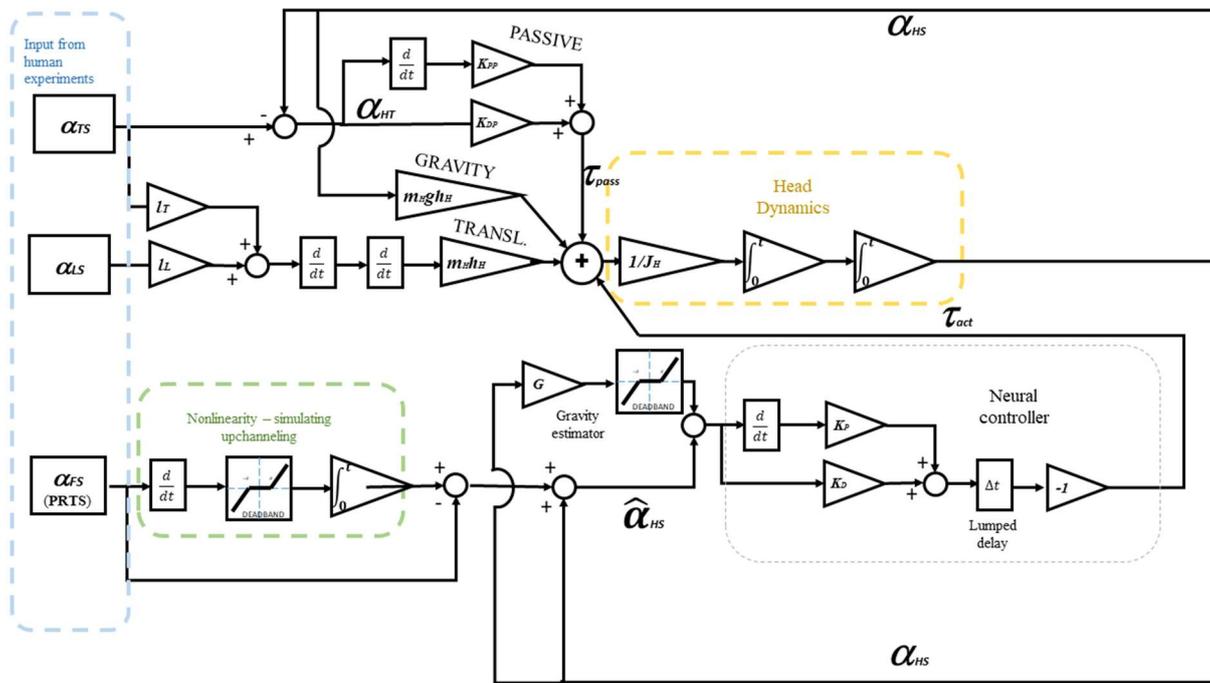
Basierend auf den Ergebnissen der Studien aus Abschnitt 2.1. zu differenzierten Reaktionsmustern auf passive propriozeptive Stimulation zwischen PSP und IPD wurden nun die zuvor rein zur Datenauswertung verwendeten computerbasierten Modelle für Zwecke der Steuerung von Robotikelementen weiterentwickelt.

Im aktuellen Stand der Entwicklung stellt die Bewegungssteuerung frei beweglicher, einem Kopf ähnlicher Sensorikeinheiten auf einem Rumpfelement eine erhebliche Herausforderung der Robotik dar. So sind auch führende unabhängig agierende Menschen- oder tierähnliche Roboter wie z.B. Atlas oder Spot von Boston Dynamics ([www.bostondynamics.com](http://www.bostondynamics.com)) mit im Rumpf installierter Kamera- und Akzelerometersensorik ausgestattet. Nachteilig ist hieran insbesondere eine erhebliche Limitation der Rumpfbeweglichkeit, da sonst das technisch limitiert stabilisierbare Aufnahmespektrum des Sensorenpakets zu stark eingeschränkt wäre. Durch Modellierung der biologisch funktionierenden Bewegungssteuerung des Kopfes bei Gesunden im Vergleich zu spezifischen Defiziten mehrerer komplexer Erkrankungen bzw. Defizitkonstellationen kann versucht werden, ein robustes und ausreichend komplexes Steuerungsprogramm für frei bewegliche Kopfelemente mit entsprechender Sensorik zu erschaffen, möglich additiv zum Rumpf (Pimentel et al. 2021; Pronin et al. 2021; Rojas-Quintero and Rodriguez-Linan 2021).

Lippi V, Maurer C, Kammermeier S. **A Dynamic Computational Model of Head Sway Responses in Human Upright Stance Postural Control During Support Surface Tilt.** Proceedings of the 20th International Conference on Informatics in Control, Automation and Robotics, ICINCO 2023, Rome, Italy. 13-15.11.2023 DOI: 10.5220/0012154300003543

Existierende Modelle der Kopfstabilisierung bauen auf Modellen eines invertierten Pendels mit einem oder mehreren Segmenten auf, in denen regulierend Kraft auf die Segmentgelenke ausgeübt werden kann. Häufiges Ziel der Modelle ist Simulation der Biomechanik (Goodworth and Peterka 2018) und/oder Optimierung sensorischer Fusion im Kopf getragener Messtechnik (Pasma et al. 2018). Die Besonderheit des vorgestellten Modells liegt in der Ausrichtung auf niedrigamplitudige Interferenzen in einem kontinuierlichen Mess- und Aktionszustand (steady state). Die Besonderheit liegt in einer fehlerdurchlässigeren Stabilisierung bei niedrigeren Amplituden bei Gesunden (Hettich et al. 2015), welche bei bei Krankheitszuständen nicht mehr zugelassen wird.

Es wurde die schrittweise Optimierung der Stellgrößen und die Anwendung auf ein erweiterbares Modell mit bis zu 7 Freiheitsgraden der Bewegung beschrieben, welches auf die Datenauswertung von tragbarer und/oder unbeweglicher Messtechnik (Lippi et al 2020), Simulation von Messdaten in Ansteuerung eines robotischen Modells oder Identifikation von Stellgrößen angewendet werden kann. Hieraus könnten im Netzwerk defizitausgleichend wirksame Änderungen identifiziert werden, analog der medikamentösen Therapie des Downbeatnystagmus (Marcelli et al. 2024, Glasauer and Roessert 2008, Marti et al. 2008), welche maßgeblich durch Netzwerkmodellstudien ermöglicht wurde.



**Abbildung 19:** Abbildung zeigt ein dynamisches System der Computermodellierung der Körperkontrolle im Stand, wobei hier die Position des Kopfes  $\alpha_{HS}$  als Zielvariable kontrolliert wird. Ähnlich zu der in Abbildung 3 auf Seite 10 werden passive, durch die mechanischen Eigenschaften des Körpers definierte Eigenschaften durch teils nichtlineare aktive Steuerungsprozesse moduliert, um die Position des Kopfes zu stabilisieren. Eingebettet ist diese Struktur in das größere Modell der Standkontrolle mit bis zu 7 Freiheitsgraden mit Möglichkeit der Querverbindung zu Modellen kognitiver Aufmerksamkeitswichtung bei dualen Aufgaben.

## 2.5. Effekte zentraler Basalganglienstimulation auf den anterioren Thalamus bei Primaten

### Themenbeschreibung:

Die Tiefe Hirnstimulation hat sich als ein wesentlicher Bestandteil der Therapie von Bewegungsstörungen etabliert, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der IPD. Weiterhin sind jedoch grundlegende Mechanismen der Wirkung auf Nervenzellebene und regionaler Feldpotenziale nicht hinreichend geklärt, insbesondere auf der Ebene der dem motorischen anterioren Thalamus vorgeschalteten Efferenzkerne der Basalganglien, Ncl. subthalamicus (STN) und Globus pallidus internus (GPI). Am Yerkes National Primate Research Center wurden im Modell des durch 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP) medikamentös-toxisch induzierten hypokinetisch-rigiden Syndroms bei Rhesusaffen invasive Einzelzelleitungen und lokale Feldpotenziale von Basalganglien und Thalamus zur Klärung grundlegender neurophysiologischer Zusammenhänge und Erprobung präklinischer Therapien untersucht.

Kammermeier S, Pittard D, Hamada I, Wichmann T. **Effects of High Frequency Stimulation of the Internal Pallidal Segment on Neuronal Activity in the Thalamus in Parkinsonian Monkeys.** *J Neurophysiol* 2016; 116(6):2869-2881. DOI: 10.1152/jn.00104.2016

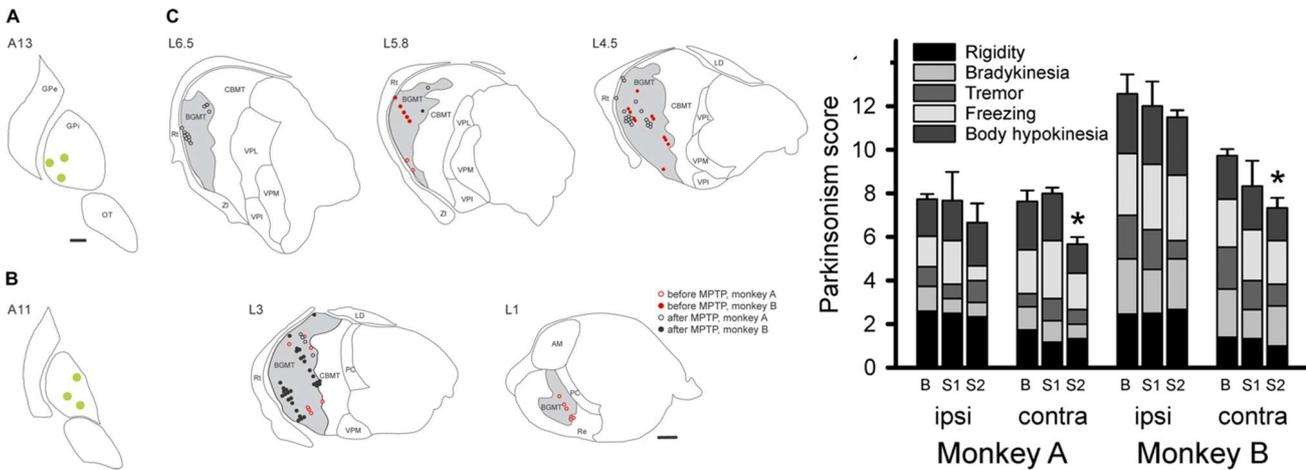
### Einleitung:

Der Thalamus empfängt die die Efferenzen der Basalganglien, wobei die für Bewegungssteuerung zuständige Bereichen der Basalganglienkerne mit dem rostro-ventralen Anteil verbunden sind (Basalganglien empfangender motorischer Thalamus BGMT). Im Regelkreislauf Cortex – Basalganglien – Thalamus – Cortex sind bei IPD im BGMT spezifische Veränderungen der Neuronenaktivität beobachtet worden (Bosch-Bouju et al. 2014). Der GPI stellt den überwiegenden Anteil der Basalganglien-Efferenzen zum BGMT dar und DBS-Stimulation hier (Moro et al 2010) kann auch wie die mittlerweile gebräuchlichere und effektivere STN-Stimulation eine IPD abmildern. Der Effekt der GPI-Stimulation wurde hierbei orthodromen Effekten auf den Thalamus zugeschrieben mit Synchronisierung thalamischer Aktivität mit der Stimulation als „Entrainment“ (McCairn and Turner 2009 and 2015), während bei STN-DBS ein wesentlicher Teil antidromer Modulation von Cortexaktivität zuzuschreiben sein könnte (Li et al. 2012, Devergnas and Wichmann 2011). Lokale Feldpotenziale, welche ein regional begrenztes Zustandsbild der vorherrschend aktiven Neuronenfrequenzen abbilden, zeigt sich bei aktiver Bewegung ein vorherrschendes Theta (4-9Hz) in Korrelation mit dem präfrontalen Cortex (Sarnthein and Jeanmonod 2007). Hier sollten detailliert regionale und Einzelzelleffekte pallidaler Stimulation auf den BGMT untersucht werden.

### Methoden:

Bei zwei Rhesusaffen mit stereotaktischem Zugangsweg zu GPI und ventralem Thalamus wurde zunächst eine Ableitung von Einzelzell- und LFP-Aktivität im BGMT durchgeführt. Anschließend wurden sie mit MPTP bis zu einem Stadium eines mäßig schweren hypokinetisch-rigiden Syndroms behandelt. Hierunter wurden gleichzeitig mit GPI-DBS in äquivalenten Stimulationsparametern zu klinischer Anwendung (120Hz über 10min) versus Placebo-Stimulation (10 Hz) erneut Einzelzellen und LFP des BGMT aufgezeichnet. Währenddessen konnten die Primaten unterhalb des Kopfes

freie Bewegungen ausführen und wurden in der Schwere ihres hypokinetisch-rigiden Syndroms klinisch untersucht. Post mortem wurden die Ableitungsorte in GPI und Thalamus histopathologisch bestätigt und rekonstruiert.

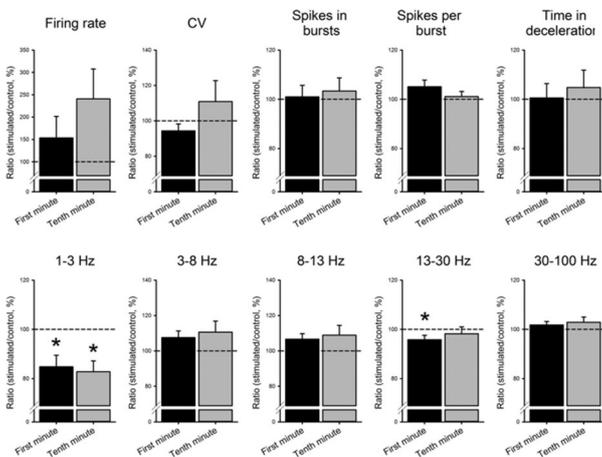


**Abbildung 20:** Links Stimmungsstellen für GPI-Stimulation in koronaren Schichten anterior 13 und 11mm relativ zum AC-PC-Koordinatensystem (A und B). Rekonstruktion der Einzelzell- und LFP-Ableitungen in verschiedenen Schichten des Thalamus beim Rhesusaffen (C, lateral 1mm bis 6,5mm im AC-PC-Koordinatensystem), abgeleitet aus Aufzeichnungen des Stereotaxiejournal zusammen mit postmortaler Histologie.

Rechts Darstellung des Effekts der GPI-Stimulation auf das klinisch hypokinetisch-rigide Syndrom ipsi- und kontralateral. Im Vergleich zum Ausgangsniveau (Baseline B) keine signifikante Änderung des Gesamtscores bei Placebo-Stimulation mit 10 Hz (Stimulation S1), jedoch kontralateral passend zur Seite der Stimulation bei 120Hz (wirksame Stimulation S2) bei beiden Versuchstieren.

Ergebnisse:

In Einzelzelleitungen nach MPTP-Behandlung ohne Stimulation präsentierten sich im BGMT niedrigere Aktivitätsraten mit ausgeprägteren Rebound Bursts nach Inaktivität; das Frequenzspektrum stellte sich mit höherem Theta und Alpha (3-13Hz) und reduziertem Gamma (30-100Hz) dar. Die LFP-Spektren waren eng an die aktiven Frequenzen der Einzelzellaktivitäten gekoppelt



**Abbildung 21:** Effekte der 120Hz-GPI-Stimulation auf (nicht)oszillatorische Eigenschaften von BGMT-Neuronen normalisiert auf die Baseline vor Stimulation. Es zeigt sich eine signifikante Reduktion der Aktivität im Delta (1-3Hz) persistierend ab der ersten Minute nach Stimulationsbeginn und eine Reduktion von Beta (13-30Hz) kurz nach Beginn der Stimulation, nicht jedoch weiter im Verlauf nach 10min.

Die klinisch wirksame 120Hz-Stimulation bewirkte eine Reduktion thalamischer Aktivität im Frequenzbereich Delta (1-3Hz) und kurzfristig im Betaband (13-30Hz), sowie eine Entkopplung der thalamischen Einzelzell-Aktionspotenziale von den simultan aufgezeichneten Oszillationen lokaler Feldpotenzialaktivität LFP, nicht jedoch die Placebo-Stimulation.

#### Diskussion:

Elektrische GPI-Stimulation band die thalamischen Eigenfrequenzen nicht in harmonischer Beziehung an die applizierte Stimulationsfrequenz, sondern veränderte Frequenzbereiche und die Beziehung der Einzelzellaktion zu den lokal vorherrschenden Feldpotenzialen intrathalamisch. Dies stellte sich anders als in Studien mit synchroner Ableitung innerhalb der Basalganglien dar (Agnesi et al 2015), in denen orthodrom stimulierte Kerngebiete sich im Aktivitätsmuster harmonisch der Stimulation anpassten. Bekannt ist, dass im Thalamus eine erhöhte Kopplung der Aktivität benachbarter Nervenzellen bei Parkinsonsyndromen besteht (Pessiglione et al. 2005), die wie hier nachgewiesen durch klinisch wirksame GPI-Stimulation wieder entkoppelt werden konnte. Dies mag durch die inhibitorisch-GABAerge Beziehung GPI-Thalamus im Gegensatz zur exzitatorisch-glutamatergen STN-GPI-Verbindung begünstigt sein (Park et al. 2014). Dieser neu beschriebene Mechanismus kann somit von antidromen subthalamico-corticalen Effekten der STN-DBS-Stimulation abgegrenzt werden (Li et al. 2012, Devergnas and Wichmann 2011). Bei Übertragung auf den Menschen gilt zu bedenken, dass ein höherer Anteil thalamischer modulierender Interneurone besteht, der hier beobachtete Effekte verstärken oder abschwächen kann.

Devergnas A, Chen E, Ma Y, Hamada I, Pittard D, Kammermeier S, ..., Wichmann T. **Anatomical Localization of CaV3.1 Calcium Channels and Electrophysiological Effects of T-type Calcium Channel Blockade in the Thalamus of MPTP-Treated Monkeys.** J Neurophysiol 2015; 115(1):470-485. DOI: 10.1152/jn.00858.2015

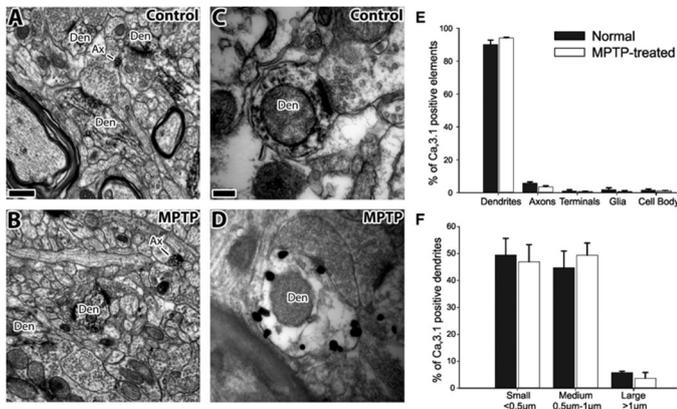
#### Einleitung:

Ergänzend zu den verbreiteten, dopaminerg wirkenden Therapien von Parkinsonsyndromen stellen Inhibitoren zentraler Kalziumkanäle vom T-Typ einen neueren medikamentösen Therapieansatz dar. Eine Therapie für die Vielzahl nicht gut auf dopaminerge Substanzen ansprechende Defizite inklusive der Haltungskontrolle werden erhofft. Die im motorische Thalamus BGMT bei Parkinsonismus veränderten Aktivitätseigenschaften mit erhöhter Burst-Frequenz (Pessiglione et al. 2005) ließen sich auf eine erhöhte Expression von Calciumkanälen vom transienten T-Typ zurückführen (Talley et al. 1999). Bislang verfügbare Substanzen mit diesem Ansatz, meist aus der Klasse der Antiepileptika (z.B. Zonisamid, Bermejo 2007, Handforth et al. 2010), waren wenig spezifisch für diesen Rezeptor und eingeschränkt effektiv bei Parkinson-Tiermodellen und IPS-Patienten. Mit der Beschreibung der Substanz ML218 (Xiang et al. 2011) war nun ein bioverfügbarer spezifischer Hemmstoff erhältlich.

#### Methoden:

In anatomischen Untersuchungen inklusive Elektronenmikroskopie von je 3 gesunden und 3 MPTP-behandelten Rhesusaffen wurden bei beiden Gruppen vergleichbar hohe Konzentrationen von T-Kalziumkanälen an Dendriten

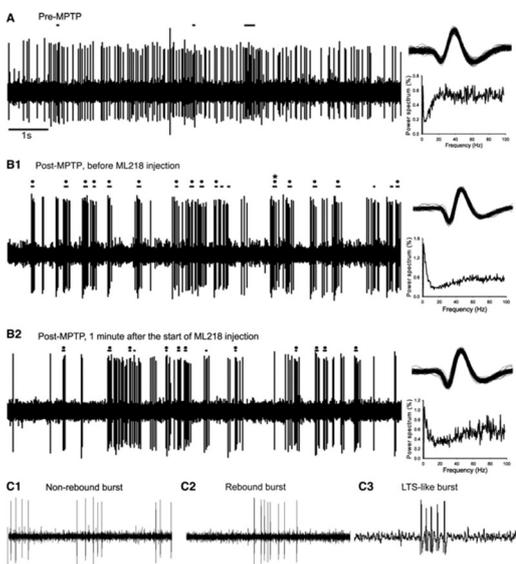
motorischer Neurone des anterioren Thalamus dargestellt. Bei intrazerebraler Mikroinjektion von ML218 in den anterioren Thalamus bei 3 weiteren MPTP-behandelten Rhesusaffen wurden Einzelzelleitungen und Aufzeichnung lokaler Feldpotenziale im BGMT durchgeführt.



**Abbildung 22:** Lokalisation der T-Typ Calciumkanäle an Dendriten bei gesunden und MPTP-behandelten Rhesusaffen im anterioren Thalamus BGMT. Die Dichte der Verteilung war bei beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die T-Typ Kalziumkanäle fanden sich konzentriert in kleinen und mittleren Dendriten bis 1µm Durchmesser.

Ergebnisse:

Ein Teil für hypokinetisch-rigide Symptomatik verantwortlich gemachter Neuronenaktivität konnte durch Mikroinjektion an die Befunde gesunder Vergleichskontrollen angeglichen werden (Reduktion von Rebound Bursts, Erhöhung der Spikerate in Nicht-Rebound Bursts, Abschwächung der erhöhten Oszillationen im Beta-Band (3-13Hz) und Erhöhung der Oszillationen im Gamma-Band (>30Hz), während andere Eigenschaften des Parkinson-ähnlichen Syndroms unbeeinflusst blieben (Spikeraten und Oszillationen im Beta-Frequenzband).



**Abbildung 23:** Einzelzellableitung von anterior thalamischen BGMT-Neuronen. Bei gesunden Rhesusaffen (A) seltene Bursts (-). Bei mittelschwerem MPTP-Parkinsonismus häufige Bursts und Rebound-Bursts (° über -, C2 in Abgrenzung zu C1) mit seltenen Aktivierungen als low threshold spike (\*, LTS, C3). Nach Injektion von ML218 nach einer Minute (B2) deutliche Reduktion der pathologischen Aktivitätsmuster.

Diskussion:

Nachdem dopaminerge Therapie mit Veränderungen bzw. Normalisierung der Aktivität im Beta-Frequenzband in Verbindung gebracht wurde, erschien die hier untersuchte medikamentöse Intervention wirksam für andere MPTP-induzierte Zellfunktionsänderungen auf Thalamusebene, insbesondere pathologisch vermehrter Burstaktivität. Indirekt ließ sich so auf Einzelzellebene eine Verminderung der Aktivität im Betaband (13-30Hz) mit Erhöhung der Aktivität im Gammaband (30-100Hz) erzielen. Im weiteren Verlauf wurden Studien mit systemischer Gabe von ML218 durchgeführt, bei denen jedoch eine stark sedierende Wirkung die spezifisch antihypokinetischen Effekte deutlich überwog (Galvan et al. 2016). Somit schied ML218 für weitere therapeutische Studien aus.

### 3. Zusammenfassung und Ausblick

Insgesamt ließen sich durch die vorgestellten Studien bislang nicht im Detail bekannte Unterschiede der Körperhaltungskontrolle im Stand bei PSP gegen IPD abgrenzen. Die Unterschiede wurden durch computergestützte Modellberechnung und Definition geeigneter apparativer Untersuchungsbedingungen für die weitere Verwendung bei Diagnostik und Therapiestudien herausgearbeitet. Es wurden die analytischen und technischen Grundlagen für einfacher tragbare Messensoren für Untersuchungen am gehenden Menschen geschaffen, die in weiter vereinfachter Ausführung auch für eine langfristig kontinuierliche Erfassung von Parametern außerhalb der Klinik weiterentwickelt werden können. Möglichkeiten der am Körper tragbaren Stimulation von Gleichgewichtsorgan und Körperlagesinn wurden für Diagnostik und therapeutische Intervention untersucht und weiterentwickelt, als Grundlage möglicher alltagskompatibler Therapieansätze mit geschlossenen Regelkreisen bei mobilen Patienten. Untersucht wurde auch die Wirkung Tiefer Hirnstimulation auf den motorischen Thalamus im Parkinson-Tiermodell, woraus Erkenntnisse für die Bewertung lokaler Feldpotenziale bei Untersuchungen am Patienten gewonnen werden konnten. Die computergestützte Modellierung der experimentellen Daten hatte hier bereits einen großen Stellenwert und wird auch für zukünftige Vorhaben eingesetzt.

Aktuelle, bisher noch nicht veröffentlichte Daten aus unseren Untersuchungen weisen auf bisher nicht beschriebene Defizite der Haltungssteuerung des Kopfes bei PSP hin, welche einen aktiven Fehlsteuerungsmechanismus darzustellen scheinen. Diese Ergebnisse sollen die Eigenschaften von PSP in Abgrenzung zu IPD näher definieren und entsprechende Computermodelle spezifisch erweitern.

Mittelfristig sollen auf Basis dieser Untersuchungen mit einer technisch weiterentwickelten Form aktiver Posturographie in einer transportablen Messeinheit deutlich größere Patientenkollektive von PSP und IPD im Vergleich zu Kontrollprobanden an mehreren Universitätsstandorten untersucht und gemessen werden. Hiermit sollen Computermodelle der Haltungskontrolle verfeinert und weiterentwickelt werden, um diese auch in Diagnose-Algorithmien ergänzend zu klinischen Scores (PSPRS und UPDRS) mit objektiven Parametern nutzen zu können. Dies soll insbesondere für im Zentrumsverbund laufende und neu beginnende Therapiestudien eine Möglichkeit zur Beurteilung von Verlauf und Interventionseffekten schaffen. Desweiteren sollen Computermodelle der Haltungskontrolle am robotischen Modell simuliert werden, insbesondere für das Körpersegment von Kopf und Hals, um Weiterentwicklungen der humanoiden Robotik in der robusten Stabilisierung des Kopfsegments voranzutreiben.

Somit zeichnet sich aus der Vielzahl der Studien mit unterschiedlichen Themengewichtung eine Weiterentwicklung klinischer, neurophysiologischer und simulationsbasierter Verfahren zur Diagnostik und Therapie hypokinetisch-rigider Syndrome ab.

#### 4. Literaturverzeichnis

1. Agnesi F, Muralidharan A, Baker KB, Vitek JL, Johnson MD. Fidelity of frequency and phase entrainment of circuit-level spike activity during DBS. *J Neurophysiol* 2015; 114(2):825-834. DOI:10.1152/jn.00259.2015
2. Bailey GA, Martin E, Peall KJ. Cognitive and Neuropsychiatric Impairment in Dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022; 699-708. DOI: 10.1007/s11910-022-01233-3
3. Bejjani B, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Vidailhet M, ..., Agid Y. Pallidal stimulation for Parkinson's disease. Two targets? *Neurology* 1997; 49(6):1564-1569. DOI: 10.1212/wnl.49.6.1564
4. Bermejo PD. Zonisamide in patients with essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(14):2137-2138. DOI: 10.1002/mds.21717
5. Bosch-Bouju C, Smither RA, Hyland BI, Parr-Brownlie LC. Reduced Reach-Related Modulation of Motor Thalamus Neural Activity in a Rat Model of Parkinson's Disease. *J Neurosci* 2014; 34(48):15836-15850. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0893-14.2014
6. Brandt T, Dieterich M. Thalamocortical network: a core structure for integrative multimodal vestibular functions. *Curr Opin Neurol* 2019; 32(1):154-164. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000638
7. Brittain JS, Watkins KE, Joundi RA, Ray NJ, Holland P, ..., Jenkinson N. A Role for the Subthalamic Nucleus in Response Inhibition during Conflict. *J Neurosci* 2012; 32(39):13396-13401. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2259-12.2012
8. Brognara L, Palumbo P, Grimm B, Palmerini L. Assessing Gait in Parkinson's Disease Using Wearable Motion Sensors: A Systematic Review. *Diseases* 2019; 7(1):18 DOI:10.3390/diseases7010018
9. Brown FS, Rowe JB, Passamonti L, Rittman T. Falls in Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord Clin Pract* 2020; 7(1):16-24. DOI: 10.1002/mdc3.12879
10. Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18:357-363. DOI: 10.1002/mds.10358
11. Cagnan H, Denison T, McIntyre C, Brown P. Emerging technologies for improved deep brain stimulation. *Nat Biotechnol* 2019; 37(9):1024-1033. DOI: 10.1038/s41598-019-0244-6
12. Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, Insola A, Tonali P, ..., Brown P. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain* 2002; 125(Pt 6):1235-1246. DOI: 10.1093/brain/awf135
13. Cersosimo MG, Raina GB, Benarroch EE, Piedimonte F, Aleman GG, Micheli FE. Micro lesion effect of the globus pallidus internus and outcome with deep brain stimulation in patients with Parkinson disease and dystonia. *Mov Disord* 2009; 24(10):1488-1493. DOI:10.1002/mds.22641
14. Chopra A, Lang AE, Hoeglinger GU, Outeiro TF. Towards a biological diagnosis of PD. *Park Relat Disord* 2024; 122(2):106078. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2024.106078
15. Costa HN, Esteves AR, Empadinhas N, Morais Cardoso S. Parkinson's Disease: A Multisystem Disorder. *Neurosci Bull* 2023; 39(1):113-124. DOI: 10.1007/s12264-022-00934-6
16. Coughlin DG, Litvan I. Progressive Supranuclear Palsy: Advances in Diagnosis and Management. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 73:105-116. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.04.014
17. Devergnas A, Wichmann T. Cortical Potentials Evoked by Deep Brain Stimulation in the Subthalamic Area. *Front Syst Neurosci* 2011; 5:30. DOI: 10.3389/fnsys.2011.00030
18. Eriksen BA, Eriksen CW. Effects of noise letters upon identification of a target letter in a non-search task. *Percept Psychophys* 1974; 16: 143-149. DOI: 10.3758/bf03203267
19. Galvan A, Devergnas A, Pittard D, Masilamoni G, Vuong, ..., Wichmann T. Lack of Antiparkinsonian Effects of Systemic Injections of the Specific T-Type Calcium Channel Blocker ML218 in MPTP-Treated Monkeys. *ACS Chemical Neuroscience* 2016; 7(11):1543-1551. DOI: 10.1021/acschemneuro.6b00186
20. Glasauer S, Roessert C. Modelling drug modulation of nystagmus. *Prog Brain Res* 2008; 171:527-534. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)00675-4
21. Goodworth AD, Peterka RJ. Identifying mechanisms of stance control: a single stimulus multiple output model-fit approach. *J Neurosci Methods* 2018; 296:44-56. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2017.12.015

22. Gordt K, Gerhardy T, Najafi B, Schwenk M. Effects of Wearable Sensor-Based Balance and Gait Training on Balance, Gait, and Functional Performance in Healthy and Patient Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gerontology* 2018; 64(1):74-89. DOI: 10.1159/000481454
23. Handforth A, Homanics GE, Covey DF, Krishnan K, Lee JY, ..., Quesada A. T-type calcium channel antagonists suppress tremor in two mouse models of essential tremor. *Neuropharmacology* 2010; 59(6):380-387. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.05.012
24. Hay L, Redon C. Development of postural adaptation to arm raising. *Exp Brain Res* 2001; 139:224-232. DOI: 10.1007/s002210100752
25. Herreras O. Local Field Potentials: Myths and Misunderstandings. *Front Neural Circuits* 10: 101. DOI: 10.3389/fncir.2016.00101
26. Hester T, Sherrill DM, Hamel M, Perreault K, Boissy P, Bonato P. Identification of tasks performed by stroke patients using a mobility assistive device. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;1:1501-1504. DOI: 10.1109/IEMBS.2006.259437
27. Hoeglenger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, ..., Litvan I and the Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria. *Mov Dis* 2017; 32(6):853-864. DOI:10.1002/mds.26987
28. Hoeglenger GU, Trenkwalder C, et al. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.) Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)
29. Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R. Cognitive executive function in dystonia. *Mov Disord* 2023; 18(12):1470-1481. DOI:10.1002/mds.10595
30. Katayama T, Sawada J, Kikuchi-Takeguchi S, Kano K, Takahashi K, ..., Hasebe N. Cerebrospinal fluid levels of alpha-synuclein, amyloid beta, tau, phosphorylated tau, and neuron-specific enolase in patients with Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies or other neurological disorders: Their relationships with cognition and nuclear medicine imaging findings. *Neurosci Lett* 2020; 715:134564. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134564
31. Kilner JM, Baker SN, Salenius S, Jousmaki V, Hari R, Lemon RN. Task-dependent modulation of 15-30Hz coherence between rectified EMGs from human hand and forearm muscles. *J Physiol* 1999; 516(2): 559-570. DOI: 10.1111/j.1469-7793.199.0559v.x
32. Kim S, Horak FB, Carlson-Kuhta P, Park S. Postural Feedback Scaling Deficits in Parkinson's Disease. *J Neurophysiol* 2009; 102:2910-20. DOI: 10.1152/jn.00206.2009
33. Kleine JF, Guan Y, Kipiani E, Glonti L, Hoshi M, Buettner U. Trunk position influences vestibular responses of fastigial nucleus neurons in the alert monkey. *J Neurophysiol* 2004; 91(5):2090-2100. DOI:10.1152/jn.00849.2003
34. Klockgether T, Schroth G, Diener HC, Dichgans J. Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *JNNP* 1990; 53(4):297-305. DOI: 10.1136/jnnp.53.4.297
35. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, ..., Benabid AL. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 43(2):180-192. DOI: 10.1002/ana.410430208
36. Krafczyk S, Tietze S, Swoboda W, ..., Brandt T. Artificial neural network: A new diagnostic posturographic tool for disorders of stance. *Clin Neurophys* 2006; 117(8):1692-1698. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.04.022
37. Kupper C, Lochmann H, Wyrobnik M, Steiner O, Klostermann F. Cognitive Theory of Mind Deficit Associated with Executive Dysfunction in Cervical Dystonia. *Acta Neurol Scand* 2023; 1-9. DOI:10.1155/2023/8873653
38. Lee MS, Rinne JO, Marsden CD. The pedunculopontine nucleus: its role in the genesis of movement disorders. *Yonsei Med J* 2000; 41(2):167-184. DOI:10.3349/ymj.2000.41.2.167
39. Li Q, Ke Y, Chan DCW, Quian Zm, Yung KKL, ..., Yung WH. Therapeutic deep brain stimulation in Parkinsonian rats directly influences motor cortex. *Neuron* 2012; 76(5):1030-1041. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.09.032
40. Liao K, Wagner J, Joshi A, Estrovich BS, Walker MF, ..., Leigh RJ. Why do patients with PSP fall? Evidence for abnormal otolith responses. *Neurology* 2008; 70(10): 802-809. DOI: 10.1212/01.wnl.0000304134.33380.1e
41. Lippi V, Mergner T. A challenge: Support of standing balance in assistive robotic devices. *Appl Sci* 2020; 10(15):5240. DOI: 10.3390/APP10155240
42. Little S, Brown P. Debugging Adaptive Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2020; 35(4):555-561. DOI: 10.1002/mds.27996

43. Longo A, Federolf P, Haid T, Meulenbroek R. Effects of a cognitive dual task on variability and local dynamic stability in sustained repetitive arm movements using principal component analysis: A pilot study. *Exp Brain Res* 2018; 236: 1611-1619. DOI: 10.1007/s00221-018-5241-3
44. Lopez C, Blanke O. The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Res Rev* 2011; 67:119-146. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2010.12.002
45. Maltete D, Derrey S, Chastan N, Debono B, Gerardin E, ..., Hannequin D. Microsubthalamotomy: an immediate predictor of long-term subthalamic stimulation efficacy in Parkinson disease. *Mov Disord* 2008; 23(7):1047-1050. DOI: 10.1002/mds.22054
46. Marcelli V, Giannoni B, Volpe G, Faralli M, Fetoni AR, Pettorossi VE. Downbeat nystagmus: a clinical and pathophysiological review. *Front Neurol* 2024; 15:1394859. DOI: 10.3389/fneur.2024.1394859
47. Marti S, Straumann D, Buettner U, Glasauer S. A model-based theory on the origin of downbeat nystagmus. *Exp Brain Res* 2008; 188(4):613-631. DOI:10.1007/s00221-008-1396-7
48. Maurer C, Mergner T, Peterka RJ. Abnormal resonance behavior of the postural control loop in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2004; 157:369-376. DOI: 10.1007/s00221-004-1852-y
49. Maurer C, Peterka RJ. A new interpretation of spontaneous sway measures based on a simple model of human postural control. *J Neurophysiol* 2005; 93(6):189-200. DOI: 10.1152/jn.00221.2004
50. McCairn KW, Turner RS. Deep Brain Stimulation of the Globus Pallidus Internus in the Parkinsonian Primate: Local Entrainment and Suppression of Low-Frequency Oscillations. *J Neurophysiol* 2009; 101(4):1941-1960. DOI: 10.1152/jn.91092.2008
51. McCairn KW, Turner RS. Pallidal Stimulation suppresses pathological dysrhythmia in the parkinsonian motor cortex. *J Neurophysiol* 2015; 113(7):2537-2548. DOI: 10.1152/jn.00701.2014
52. McNerney KM, Lockwood AH, Coad ML, Wack DS, Burkard RF. Use of 64-channel electroencephalography to study neural otolith-evoked responses. *J Am Acad Audiol* 2011; 22(3):143-155. DOI: 10.3766/jaaa.22.3.3
53. Merola A, Singh J, Reeves K, Changizi B, Goetz S, Rossi L, ..., Dalm B. New Frontiers for Deep Brain Stimulation: Directionality, Sensing Technologies, Remote Programming, Robotic Stereotactic Assistance, Asleep Procedures, and Connectomics. *Front Neurol* 2021; 22:12:694747. DOI: 10.3389/fneur.2021.694747
54. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, ..., Lang AE. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(5):578-586. DOI: 10.1002/mds.22735
55. Morris HR, Spillantini MG, Sue CM, Williams-Gray CH. The pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet* 2024; 403(10423):293-304. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01478-2
56. Morris R, Martini DN, Smulders K, Kelly VE, Zabetian CP, ..., Horak F. Cognitive associations with comprehensive gait and static balance measures in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2019; 69:104-110. DOI:10.1016/j.parkreldis.2019.06.014
57. Munte TF, Marco-Pallares J, Bolat S, Heldmann M, Luetjens G, ..., Krauss JK. The human globus pallidus internus is sensitive to rewards – Evidence from intracerebral recordings. *Brain Stimul* 2017; 10(3):657-663. DOI: 10.1016/j.brs.2017.01.004
58. Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, ..., Hasegawa N. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 2000; 84(1):289-300. DOI: 10.1152/jn.2000.84.1.289
59. Nuebling G, Hensler M, Paul S, Zwergal A, Crispin A, Lorenzl S. PROSPERA: a randomized, controlled trial evaluating rasagiline in progressive supranuclear palsy. *J Neurol* 2016; 263(8):1565-1574. DOI: 10.1007/s00415-016-8169-1
60. Ondo W, Warrior D, Overby A. Computerized Posturography Analysis of Progressive Supranuclear Palsy: A Case-Control Comparison With Parkinson's Disease and Healthy Controls. *Arch Neurol* 2000; 57(10):1464-1469. DOI: 10.1001/archneur.57.10.1464
61. Park A, Hoffman K, Keller A. Roles of GABAA and GABAB receptors in regulating thalamic activity by the zona incerta: a computational study. *J Neurophysiol* 2014; 112(10):2580-2596. DOI: 10.1152/jn.00282.2014
62. Pasma JH, Asslaender L, van Kordelaar J, de Kam D, Mergner T, Schouten AC. Evidence in Support of the Independent Channel Model Describing the Sensorimotor Control of Human Stance Using a Humanoid Robot. *Front Comput Neurosci* 2018; 12:13. DOI: 10.3389/fncom.2018.00013

63. Patel S, Lorincz K, Hughes R, Huggins N, Growdon J, ..., Bonato P. Monitoring motor fluctuations in patients with Parkinson's disease using wearable sensors. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2009; 13:864-873. DOI:10.1109/TITB.2009.2033471
64. Pessiglione M, Guehl D, Rolland AS, Francois C, Hirsch EC, ..., Tremblay L. Thalamic neuronal activity in dopamine-depleted primates: evidence for a loss of functional segregation within basal ganglia circuits. *J Neurosci* 2005; 25:1523-1531. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4056-04.2005
65. Peterka RJ. Sensorimotor Integration in Human Postural Control. *J Neurophys* 2002; 88(3):1097-1118. DOI: 10.1152/jn.2002.88.3.1097
66. Pimentel JM, Molioli RC, de Araujo MFP, Ranieri CM, Romero RA, ..., Vargas PA. Neuro4PD: An Initial Neurorobotics Model of Parkinson's Disease. *Front Neurobot* 2021; 15. DOI: 10.3389/fnbot.2021.640449
67. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, ..., Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(12):1591-1601, DOI: 10.1002/mds.26424
68. Pronin S, Wellacott L, Pimentel JM, Molioli RC, Vargas PA. Neurobotic Models of Neurological Disorders: A Mini Review. *Front Neurobot* 2021; 15. DOI: 10.3389/fnbot.2021.634045
69. Pujol S, Cabeen RP, Yelnik J, Francois C, Vidal SF, ..., Kikinis R. Somatotopic Organization of Hyperdirect Pathway Projections From the Primary Motor Cortex in the Human Brain. *Front Neurol* 2022; 13:791092. DOI: 10.3389/fneur.2022.791092
70. Raiser TM, Flanagan VL, Duering M, van Ombergen A, Ruehl RM, Zu Eulenburg P. The human corticocortical vestibular network. *Neuroimage* 2020; 223:117362. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117362
71. Respondek G, Roeber S, Kretschmar H, Troakes C, Al-Sarraj S, ..., Hoeglenger GU. Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke / Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2013; 28(4):504-509. DOI: 10.1002/mds.25327
72. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease. A systematic review and meta analysis. *Neurology* 2002;86(6):566-576. DOI: 10.1212/WNL0000000000002350
73. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2018; 109(Pt B):249-257. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.04.004
74. Rojas-Quintero JA, Rodriguez-Linan MC. A literature review of sensor heads for humanoid robots. *Robotics Auto Sys* 2021; 143(C). DOI: 10.1016/j.robot.2021.103834
75. Sarntheim J, Jeanmonod D. High thalamocortical theta coherence in patients with Parkinson's disease. *J Neurosci* 2007; 27(1):124-131. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2411-06.2007
76. Sen S, Kawaguchi A, Truong Y, Lewis MM, Huang X. Dynamic changes in cerebello-thalamo-cortical motor circuitry during progression of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2010; 215:116817. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.12.036
77. Sengupta U, Kaye R. Amyloid  $\beta$ , Tau and  $\alpha$ -Synuclein aggregates in the pathogenesis, prognosis and therapeutics for neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol* 2022; 214:102270. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2022.102270
78. Sheykholslami K, Habiby KM, Kaga K. Frequency sensitivity range of the saccule to bone-conducted stimuli measured by vestibular evoked myogenic potentials. *Hear Res* 2001; 160(1-2):58-62. DOI: 10.1016/S0378-5955(01)00333-1
79. Singh A, Cole RC, Espinoza AI, Brown D, Cavanagh JF, Narayanan NS. Frontal theta and beta oscillations during lower-limb movement in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2020; 131:694-702. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.12.399
80. Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 1998; 86(2):353-87. DOI: 10.1016/S0306-4522(98)00004-9
81. Springer S, Giladi N, Peretz C, Yogev G, Simon ES, Hausdorff JM. Dual-tasking effects on gait variability: The role of aging, falls, and executive function. *Mov Disord* 2006; 21:950-957. DOI: 10.1002/mds.20848
82. Talley EM, Cribbs LL, Lee JH, Daud A, Perez-Reyes E, Bayliss DA. Differential distribution of three members of a gene family encoding low voltage-activated (T-type) calcium channels. *J Neurosci* 1999; 19(6):1895-1911. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-06-01895.1999

83. Vagoiseau M, Azulay JP. Proprioceptive impairment and postural orientation control in Parkinson's disease. *Hum Mov Sci* 2011; 30: 405-414. DOI: 10.1016/j.humov.2010.10.006
84. Valkovic P, Krafczyk S, Saling M, Benetin J, Boetzel K. Postural reactions to neck vibration in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2006; 20(4):410-415. DOI: 10.1002/mds.20679
85. Vidovic M, Rikalovic MG. Alpha-Synuclein Aggregation Pathway in Parkinson's Disease: Current Status and Novel Therapeutic Approaches. *Cells* 2022; 11(11):1732. DOI: 10.3390/cells11111732
86. Weintraub S, Dikmen SS, Heaton RK, Tulskey DS, Zelazo P, ..., Gershon RC. Cognition assessment using the NIH Toolbox. *Neurology* 2013; 80(11S3):S54-S64. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182872ded
87. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, ..., Kaufmann H. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord* 2022; 37(6):1131-1148. DOI: 10.1002/mds.29005
88. Whitney SL, Roche JL, Marchetti GF, Lin CC, Steed DP, ..., Redfern MS. A comparison of accelerometry and center of pressure measures during computerized dynamic posturography: a measure of balance. *Gait Posture* 2011; 33:597-599. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2011.01.015
89. Wiesmeier IK, Dalin D, Maurer C. Elderly Use Proprioception Rather than Visual and Vestibular Cues for Postural Motor Control. *Front Aging Neurosci* 2015; 23:7-97. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00097
90. Williams D, Tijssen M, Van Bruggen G, Bosch A, Insola A, ..., Brown P. Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain* 2002; 125(Pt 7):1558-1569. DOI: 10.1093/brain/awf156
91. Xiang Z, Thompson AD, Brogan JT, Schulte ML, Melancon BJ ..., Lindsley CW. The Discovery and Characterization of ML218: A Novel, Centrally Active T-Type Calcium Channel Inhibitor with Robust Effects in STN Neurons and in a Rodent Model of Parkinson's Disease. *ACS Chem Neurosci* 2011; 2(12):730-742. DOI: 10.1021/cn200090z

## 5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, S. 8:	Figure 1 aus Kammermeier et al. 2018; DOI: 10.1016/j.clinph.2018.03.002
Abbildung 2, S. 9:	Figure 4 aus Kammermeier et al. 2018; DOI: 10.1016/j.clinph.2018.03.002
Abbildung 3, S. 10:	Figure 5 aus Kammermeier et al. 2018; DOI: 10.1016/j.clinph.2018.03.002
Abbildung 4, S. 11:	Links Figure 1A-B ergänzt um Peak-Nummerierung P1-P3, rechts Figure 2A-C aus Kammermeier et al. 2017; DOI: 10.3389/fneur.2017.00689
Abbildung 5, S. 13:	Figure 1 aus Bosch et al. 2021; DOI: 10.3389/fneur.2021.752271
Abbildung 6, S. 15:	Links Figure 2, rechts Figure 4 aus Kammermeier et al. 2009; DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.03861.x
Abbildung 7, S. 16:	Figure 3b aus Kammermeier et al. 2013; DOI: 10.1007/s00415-012-6707-z
Abbildung 8, S. 18:	Links Figure 1, rechts Table IV aus Niazmand et al. 2011; DOI: 10.4108/icst.pervasivehealth.2011.246014
Abbildung 9, S. 19:	Links Figure 1, rechts Figure 4 aus Kuhner et al. 2020; DOI: 10.3389/fnins.2019.01450
Abbildung 10, S. 22:	Figure 4 aus Kammermeier et al. 2015; DOI: 10.1016/j.clinph.2014.06.036
Abbildung 11, S. 23:	Figure 6 aus Kammermeier et al. 2015; DOI: 10.1016/j.clinph.2014.06.036
Abbildung 12, S. 23:	Figure 1 aus Kammermeier et al. 2015; DOI: 10.1016/j.clinph.2014.06.036
Abbildung 13, S. 25:	Figure 2 aus Kammermeier et al. 2017; DOI: 10.3389/fneur.2017.00587
Abbildung 14, S. 27:	Figure 1 aus Singh et al. 2015; DOI: 10.1136/jnnp-2012-302309
Abbildung 15, S. 29:	Links Figure 3, rechts Figure 4 aus Singh et al. 2013; DOI: 10.1016/j.baga.2012.10.002
Abbildung 16, S. 31:	Figure 1 aus Navid et al. 2022; DOI: 10.1016/j.bbr.2022.113787
Abbildung 17, S. 31:	Figure 2 aus Navid et al. 2022; DOI: 10.1016/j.bbr.2022.113787
Abbildung 18, S. 33:	Figure 1 aus Kammermeier et al. 2017; DOI: 10.3389/fneur.00743
Abbildung 19, S. 36:	Figure 2 aus Lippi et al. 2024; DOI: 10.5220/0012154300003543
Abbildung 20, S. 38:	Links Figure 2, rechts Figure 3C aus Kammermeier et al. 2016; DOI: 10.1152/jn.00104.2016
Abbildung 21, S. 38:	Figure 4 aus Kammermeier et al. 2016; DOI: 10.1152/jn.00104.2016
Abbildung 22, S. 40:	Figure 3 aus Devergnas et al. 2016; DOI: 10.1152/jn.00858.2015
Abbildung 23, S. 40:	Figure 5 aus Devergnas et al. 2016; DOI: 10.1152/jn.00858.2015

## 6. Abkürzungsverzeichnis

AC-PC	Anteriore Commissur – Posteriore Commissur, stereotaktisches Koordinatensystem
BESA	EEG- Dipolanalyse / Brain Evoked Source Analysis
BGMT	Basalganglien empfangender motorischer Thalamus / basal ganglia motor thalamus
CBD	Corticobasale Degeneration
CTR	Gesunde Kontrollprobanden / controls
DBS	Tiefe Hirnstimulation / Deep Brain Stimulation
DCCS	Kartensortiertest / Dimensional Change Card Sorting
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EP	Evozierte Potenziale / Evoked Potentials
fMRI	funktionale Kernspintomographie / functional Magnetic Resonance Imaging
GPI	Globus pallidus internus
GVS	Galvanisch Vestibuläre Stimulation
IPD	Idiopathic Parkinson's Disease, im Kontext hier gleichbedeutend mit IPS
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
LBD	Lewy-Body Demenz
LFP	Lokale Feldpotenziale / Local Field Potentials
MLE	Setzeffekt / Micro Lesion Effect
MPTP	1-Methyl-4 -Phenyl- 1,2,3,6-Tetrahydropyridin
MSA	Multisystematrophie
PDI	Propriozeptiv, Derivativ, Integral
PDPI+	Parkinson's Disease with Postural Instability
PDPI-	Parkinson's Disease without Postural Instability
PPN	Pedunkulopontiner Nucleus
PSP	Progressive Supranukleäre Paralyse (oder Blicklähmung) / Progressive Supranuclear Palsy
PSPRS	Progressive Supranukleäre Paralyse Rating Scale
STN	Nucleus subthalamicus
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VEMP	Vestibulär Evozierte Myogene Potenziale

Angaben aller Daten in SI- Einheiten, EEG-Elektrodenangaben nach 10-20-System.

## 7. Verzeichnis der Originalarbeiten

Die im Abschnitt 2 detailliert beschriebenen Originalarbeiten sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Übersicht: 79,9 kumulativer Impact, 466 Zitierungen; 11 H-Index; Stand 14.07.2024

<https://orcid.org/0000-0003-0158-889X>

Kategorie	Anzahl	Kumulativer IF	Zitierungen
Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor	8	33,3	125
Originalarbeiten als Koautor	11	43,6	296
Übersichtsarbeiten als Koautor	1	3	6
Bücher und Buchkapitel	4	-	-
Engineering Conference Papers als Ko- oder Letztautor	2	-	39

### Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

	Publikation	IF 2022	Zitierungen
1	<b>Kammermeier S, Kleine JF, Büttner U. Vestibular Neck Interaction in Cerebellar Patients. Ann NY Acad Sci 2009; 1164(1):394-399. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.03861.x</b>	5,2	24
2	<b>Kammermeier S, Kleine JF, Eggert T, Krafczyk S, Büttner U. Disturbed vestibular-neck interaction in cerebellar disease. J Neurol 2013; 260(3):794-804. DOI: 10.1007/s00415-012-6707-z</b>	6,0	18
3	<b>Kammermeier S, Singh A, Noachtar S, Krotofil I, Boetzel K. Intermediate latency evoked potentials of cortical multimodal vestibular areas: Acoustic Stimulation. Clin Neurophys 2015; 126(3):614-625. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.06.036</b>	4,7	18
4	<b>Kammermeier S, Pittard D, Hamada I, Wichmann T. Effects of High Frequency Stimulation of the Internal Pallidal Segment on Neuronal Activity in the Thalamus in Parkinsonian Monkeys. J Neurophysiol 2016; 116(6):2869-2881. DOI: 10.1152/jn.00104.2016</b>	2,5	21
5	<b>Kammermeier S, Singh A, Boetzel K. Intermediate Latency-Evoked Potentials of Multimodal Cortical Vestibular Areas: Galvanic Stimulation. Front Neurol 2017; 8. DOI: 10.3389/fneur.2017.00587</b>	3,4	8
6	<b>Kammermeier S, Dietrich L, Maierbeck K, Plate A, Lorenzl S, Singh A, Boetzel K. Neck Vibration Proprioceptive Postural Response Intact in Progressive Supranuclear Palsy unlike Idiopathic Parkinson's Disease. Front Neurol 2017; 8. DOI: 10.3389/fneur.2017.00689</b>	3,4	9
7	<b>Kammermeier S, Dietrich L, Maierbeck K, Plate A, Lorenzl S, Singh A, Ahmadi SA, Boetzel K. Postural Stabilization Differences in Idiopathic Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy during Self-Triggered Fast Forward Weight Lifting. Front Neurol 2017; 8. DOI: 10.3389/fneur.2017.00743</b>	3,4	7
8	<b>Kammermeier S, Maierbeck K, Dietrich L, Plate A, Lorenzl S, Singh A, Boetzel K, Maurer C. Qualitative postural control differences in Idiopathic Parkinson's Disease vs. Progressive Supranuclear Palsy with dynamic-on-static platform tilt. Clin Neurophysiol 2018; 129(6):1137-1147. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.03.002</b>	4,7	20
	<u>Summe</u>	33,3	125

## Originalarbeiten als Koautor

	Publikation	IF 2022	Zitierungen
1	Singh A, Kammermeier S, Plate A, Mehrkens JH, Ilmberger JR, Boetzel K. Pattern of local field potential activity in the globus pallidus internum of dystonic patients during waking on a treadmill. <i>Exp Neurol</i> 2011; 232(2):162-167. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.08.019	5,3	43
2	<b>Singh A, Kammermeier S, Mehrkens JH, Boetzel K. Movement kinematic after deep brain stimulation associated microlesions. <i>J Neur Neurosurg Psych</i> 2012; 83(10):1022-1026. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302309</b>	11,1	20
3	<b>Singh A, Plate A, Kammermeier S, Mehrkens JH, Ilmberger JR, Boetzel K. Freezing of gait-related oscillatory activity in the human subthalamic nucleus. <i>Basal Ganglia</i> 2013; 3(1):25-32. DOI: 10.1016/j.baga.2012.10.002</b>	0	76
4	<b>Devergnas A, Chen E, Ma Y, Hamada I, Pittard D, Kammermeier S, ..., Wichmann T. Anatomical Localization of CaV3.1 Calcium Channels and Electrophysiological Effects of T-type Calcium Channel Blockade in the Thalamus of MPTP-Treated Monkeys. <i>J Neurophysiol</i> 2015; 115(1):470-485. DOI: 10.1152/jn.00858.2015</b>	2,5	20
5	Rozanski V, Wick F, Moreira da Silva N, Ahmadi A, Kammermeier S, ..., Vollmar C. A connectivity-based approach to the pathophysiology of hemiballism. <i>Basal Ganglia</i> 2016; 6(2):107-113. DOI: 10.1016/j.baga.2016.02.002	0	31
6	<b>Kuhner A, Wiesmeier IK, Cenciarini M, Maier TL, Kammermeier S, ..., Maurer C. Motion Biomarkers Showing Maximum Contrast Between Healthy Subjects and Parkinson's Disease Patients Treated With Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus. <i>Front Neurosci</i> 2020; 13. DOI: 10.3389/fnins.2019.01450</b>	4,3	6
7	Pritsch M, ..., Kammermeier S, Wieser A. Rapid prototyping vaccine approach in mice against multi-drug resistant Gram-negative organisms from clinical isolates based on outer membrane vesicles. <i>Microbiol Immunol</i> 2021; 65(5):214-227. DOI: 10.1111/1348-0421.12882	2,6	4
8	<b>Bosch TJ, Kammermeier S, ..., Singh A. Cortical and Cerebellar Oscillatory Responses to Postural Instability in Parkinson's Disease. <i>Front Neurol</i> 2021(752271). DOI: 10.3389/fneur.2021.752271</b>	3,4	10
9	Thaler FS, Zimmermann L, Kammermeier S, ..., Kümpfel T. Rituximab Treatment and Long-term Outcome of Patients With Autoimmune Encephalitis: Real-world Evidence From the GENERATE Registry. <i>Neurol Neuroimm Neuroinf</i> 2021; 8(6):e1088. DOI: 10.1212/NXI0000000000001088	8,8	82
10	<b>Navid MS, Kammermeier S, ..., Singh A. Cognitive task-related oscillations in human internal globus pallidus and subthalamic nucleus. <i>Behav Brain Res</i> 2022; 424(113787). DOI: 10.1016/j.bbr.2022.113787</b>	2,7	4
11	Walz ID, Waibel S, Lippi V, Kammermeier S, Lollhofer A, Maurer C. „PNP slows down“ – linearly-reduced whole body joint velocities and altered gait patterns in polyneuropathy. <i>Front Hum Neurosci</i> 2023; 17:1229440. DOI: 10.3389/fnhum.2023.1229440	2,9	0
	<u>Summe</u>	43,6	296

## Übersichtsartikel/Review

	Publikation	IF 2022	Zitierungen
1	<b>Nwogo RO, Kammermeier S, Singh A. Abnormal neural oscillations during gait and dual-task in Parkinson's Disease. <i>Front Sys Neurosci</i> 2022; 16:995375. DOI: 10.3389/fnsys.2022.995375</b>	3	6

Bücher und Buchkapitel

	Publikation	ISBN-13
1	Kammermeier S. Last Minute Neurologie. Fit fürs Examen in 6 Tagen! Elsevier Verlag, 20.04.2012	978-3-437-43014-5
2	Bender A, Feddersen B, Kammermeier S. Kapitel 1 – Neurologische Untersuchung und wichtige neurologische Symptome In: Bender A, Rémi J, Feddersen B, Fesl G. mediscript Kurzlehrbuch Neurologie. Elsevier Verlag, 26.09.2012, Originalauflage	978-3-437-41154-0
3	Bender A, Feddersen B, Kammermeier S. Kapitel 1 – Neurologische Untersuchung und wichtige neurologische Symptome In: Bender A, Rémi J, Feddersen B, Fesl G. Kurzlehrbuch Neurologie. Elsevier Verlag, 16.03.2015, 2. Auflage	978-3-437-41155-7
4	Bender A, Feddersen B, Kammermeier S. Kapitel 1 – Neurologische Untersuchung und wichtige neurologische Symptome In: Bender A, Rémi J, Feddersen B, Fesl G. Kurzlehrbuch Neurologie. Elsevier Verlag, 14.08.2018, 3. Auflage	978-3-437-41165-6
5	Bender A, Feddersen B, Kammermeier S. Kapitel 1 – Neurologische Untersuchung und wichtige neurologische Symptome In: Bender A, Rémi J, Feddersen B, Fesl G. Kurzlehrbuch Neurologie. Elsevier Verlag, 16.03.2015, 4. Auflage	978-3-437-41175-5

Sonstige Veröffentlichungen (Engineering Conference Papers)

	Publikation	Zitierungen
1	Niazmand K, Tonn K, Kalaras A, Kammermeier S, Boetzel K, Mehrkens JH, Lueth TC. A measurement device for motion analysis of patients with Parkinson's disease using sensor based smart clothes. 2011. 5th International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare, PervasiveHealth 2011, Dublin, Ireland. 23.-26.05.2011 DOI: 10.4108/icst.pervasivehealth.2011.246014	39
2	Lippi V, Maurer C, Kammermeier S. A Dynamic Computational Model of Head Sway Responses in Human Upright Stance Postural Control During Support Surface Tilt. Proceedings of the 20th International Conference on Informatics in Control, Automation and Robotics, ICINCO 2023, Rome, Italy. 13-15.11.2023 DOI: 10.5220/0012154300003543	0
	<u>Summe</u>	39

## 8. Lebenslauf

Geburtsdatum: [REDACTED]  
 Geburtsort: [REDACTED]  
 Nationalität: [REDACTED]  
 Familienstand: [REDACTED]  
 [REDACTED]

---

### Ausbildung:

2002 Chiemgau-Gymnasium Traunstein  
 Abitur Note 1,4  
 2002-2009 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-  
 Universität München, Gesamtnote 1,5

---

### Klinischer Werdegang

05/2009 Approbation als Arzt (Reg. v. Oberbayern)  
 Seit 05/2009 Assistenzarzt der Neurologischen Klinik und Poliklinik am LMU  
 Klinikum (Prof. Dr. G. Höglinger)  
 05/2011-03/2013 Visiting Clinician an der Emory University Clinic,  
 Atlanta, GA, USA (Prof. M.R. DeLong, MD; Prof. S. Factor, MD)  
 10-11/2012 Zertifizierung Tactical Emergency Casualty Care TECC  
 (ISTM Palm Springs, CA, USA; L. Heiskell, MD)  
 01/2019 Anerkennung Zusatzbezeichnung Notfallmedizin  
 10/2019 Zertifizierung Intensivtransport (DIVI)  
 12/2020 Facharzt für Neurologie  
 05/2022 Zertifizierung Bronchoskopie (BDI)  
 11/2022 Anerkennung Zusatzbezeichnung Palliativmedizin  
 03/2024 Qualifikation zum Transfusionsbeauftragten

---

### Wissenschaftlicher Werdegang

Seit 05/2009 Neurophysiologische Forschung in der Arbeitsgruppe  
 Prof. Dr. med. K. Bötzel  
 07/2010 Promotion am Institut für Klinische Neurowissenschaften der  
 Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Betreuung durch Prof. Dr. med. U. Büttner  
Titel: Impaired Vestibulo-Spinal Interaction in Cerebellar  
 Patients  
 01/2011 Stipendium der Jahrestagung der DGKN 2011 für  
 Junge Wissenschaftler  
 01-03/2011 Klinische Stipendienreise an die Emory University Clinic,  
 Atlanta, GA, USA  
 05/2011-03/2013 Postdoctoral Fellow am Yerkes National Primate Research Center,  
 Atlanta, GA, USA (Prof. T. Wichmann, MD;  
 Prof Y. Smith, PhD) mit Finanzierung durch NIH und Udall Centers  
 of Excellence in Parkinson's Research  
 R01-NS054976, R25-NS080688, P50-NS071669, R01-GM077569,  
 P51 OD011132 [NIH/NINDS, NIH/NIGMS, NIH/ORIP, Udall Center]

- Seit 03/2013 Kooperation mit der Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. C. Maurer  
Universitätsklinik Freiburg)
- Seit 06/2021 Kooperation mit der Arbeitsgruppe Prof. A. Singh, PhD  
(Sanford Medical School, University of South Dakota)
- Seit 10/2023 Topic Editor für Frontiers of Neurology „Clinical and  
Neurophysiological Features of Progressive Supranuclear  
Palsy and Other Parkinsonism Syndromes“

## 9. Versicherung an Eides Statt

Hiermit versichere ich, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst habe und das verwendete und zitierte Material ordnungsgemäß kenntlich gemacht worden ist.

Ich erkläre weiterhin, dass ich nicht schon einmal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe, mir kein akademischer Grad entzogen worden ist und auch kein Verfahren gegen mich anhängig ist, dass die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 15.07.2024

Dr. med. Stefan Kammermeier

## 10. Danksagung

Ich danke meinem Mentor, fachlichen und menschlichen Vorbild, Herrn Prof. Dr. Kai Bötzel, der mich zu Beginn des langen Weges zu Habilitation und Facharzt in seine Arbeitsgruppe aufgenommen hat, für die Möglichkeit mich unter seiner Leitung zu entwickeln. Unschätzbaren Wert hatten seine gelebte Begeisterung für Wissenschaft und Technik, sein Ideenreichtum, die große klinische Erfahrung mit Bewegungsstörungen und seine Gabe für Datenanalyse und Interpretation.

Meinen Kooperationspartnern auf beiden Seiten des Atlantiks danke ich für die großartige Zusammenarbeit über die Jahre. Meinem wissenschaftlichen Begleiter und Freund Arun Singh danke ich für den Weg von München nach Atlanta und darüber hinaus, für die großartige Zeit im Labor und außerhalb des Campus, alle tollen Ideen für Projekte und die Zeit vor einem Bildschirm, um aus Daten mit Kopfschmerzen Erkenntnisse zu gewinnen. Danke für fast 15 tolle Jahre und hoffentlich viele mehr zwischen Dakota und Bayern.

Ein großes Dankeschön gilt Thomas Wichmann und seiner Arbeitsgruppe in Atlanta, die für mich über mehr als 2 Jahre ein Zuhause auf der anderen Seite des Atlantiks war. Mit viel Herzlichkeit und Geduld bei allen Verzögerungen und Rückschlägen halfen sie mir, ein sehr anspruchsvolles Projekt zu einem guten Ausgang zu bringen. Ikuma Hamada, Adriana Galvan und Annaelle Devergnas danke ich für die vielen Stunden mit Fortschritt um Mikrometer, Damien Pittard, Yuxian Ma und Cindy Chen danke ich für die große Hilfe mit Training und Pflege im Primatengehege und Yoland Smith für den mikroskopischen Blick auf unsere Arbeit.

Mahlon DeLong und Klaus Mewes, die wesentlich an der Entwicklung moderner DBS-Verfahren beteiligt waren, und dem Team der Movement Disorder Clinic am Emory University Hospital in Atlanta mit Stuart Factor danke ich für das Teilen ihres unermesslichen Schatzes an klinischer und neurophysiologischer Erfahrung. Die Aussicht auf der Schulter von Riesen reicht an den Horizont. Danke für dieses Geschenk.

Herrn Prof. Dr. Christoph Maurer und Vittorio Lippi in Freiburg danke ich für die herausragende Zusammenarbeit bei der Untersuchung von PSP und IPS. Über die Jahre konnten wir mit viel Aufwand und unterschiedlichen Ansätzen spannende neue Erkenntnisse in einem unentdeckten Gebiet der Bewegungsstörungen gewinnen, und hoffentlich viele weitere.

Allen weiteren Kooperationspartnern danke ich für die Möglichkeit, kleine und interessante Projekte mit viel Freude bei der Forschung umzusetzen, besonders Stefan Lorenzl, Jan Mehrkens, Johannes Levin, Andreas Wieser, Annika Eißner, Franziska Thaler und Ahmad Ahmadi.

Mein Dank gilt auch den Direktoren der Neurologischen Klinik und Poliklinik in den Jahren meiner klinischen und wissenschaftlichen Weiterbildung, Herrn Prof. Dr. Thomas Brandt, Frau Prof. Dr. Marianne Dieterich für die Begleitung meiner klinischen Laufbahn und insbesondere Herrn Prof. Dr. Günter Höglinger, dem aktuellen Leiter der Neurologischen Klinik, für die Annahme als Habilitand und die unkomplizierte und rasche Unterstützung meiner Forschungsvorhaben. Ich danke besonders den Fachmentoren Prof. Dres. Johannes Levin und Jan Mehrkens.

Besonderer Dank gilt allen Patienten und Probanden, auf deren großzügiger Mitwirkung und großen Geduld die hier dargelegten Forschungsarbeiten aufbauen. Ebenso bin ich den drei von mir über zwei Jahre betreuten Rhesusaffen Napoleon, Ramses und Peter großem Dank verpflichtet, in deren Leben die Ergebnisse der stereotaktischen Elektrophysiologie gewonnen wurden.

Zuletzt großer Dank an meine Familie für die Unterstützung auf den langen Durststrecken der Forschung.