

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie

**Objektive Quantifizierung von Rigor bei Morbus
Parkinson und tiefer Hirnstimulation mit
Schwerwellenelastographie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Oppold, Julia Lena
2024**

Für meinen an Parkinson erkrankten Opa und alle weiteren an Parkinson erkrankten Patienten, die der Grund unserer Forschung sein sollten.

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Grimm

2. Berichterstatter: Prof. Dr. B. Bender

Tag der Disputation: 12.12.2024

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Publikation:

Oppold J, Breu M-S, Gharabaghi A, Grimm A, Del Grosso NA, Hormozi M, Kleiser B, Klocke P, Kronlage C, Weiß D, et al. Ultrasound of the Biceps Muscle in Idiopathic Parkinson's Disease with Deep Brain Stimulation: Rigidity Can Be Quantified by Shear Wave Elastography. *Diagnostics*. 2023; 13(2):213. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020213>.

Vorträge:

95. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2022). „Muscle ultrasound in idiopathic Parkinson's disease with deep brain stimulation: Rigidity can be quantified by shear wave elastography.” *Posterpräsentation*.

1. Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Kongress für Klinische Neurowissenschaften mit Fortbildungsakademie (2022). „Muscle Ultrasound in Idiopathic Parkinson's Disease with Deep Brain Stimulation: Rigidity can be Quantified by Shear Wave Elastography.” *Posterpräsentation*.

	Abkürzungsverzeichnis	1
1	Einleitung	1
1.1	Morbus Parkinson	1
1.1.1	Definition, Prävalenz und Inzidenz	1
1.1.2	Ätiologie, Pathogenese und -physiologie	1
1.1.3	Klinik	2
1.1.4	Diagnostik	3
1.1.5	Therapie	4
1.1.5.1	Konservativ: Levodopa	5
1.1.5.2	Invasiv: Tiefe Hirnstimulation	6
1.2	Methoden zur Quantifizierung von Rigor	7
1.2.1	Unified Parkinson's Disease Rating Scale	7
1.2.2	Innovative Alternativen	7
1.3	Scherwellenultraschall	8
1.3.1	Funktionsweise	8
1.3.2	Limitationen und Störfaktoren	8
1.3.1	Klinische Anwendung in der Inneren Medizin	11
1.3.1	Klinische Studien in der Neurologie	11
1.3.2	Einsatz beim Morbus Parkinson	13
1.4	Proof-of-principle Studie	13
1.5	Fragestellung	13
2	Patienten und Methoden	15
2.1	Patientenkollektiv	15
2.2	Studienprotokoll	16
2.2.1	Studienaufbau	16
2.2.2	Studienablauf	18
2.2.3	Scherwellenelastographie	19
2.2.4	Gruppe von Patienten mit tiefer Hirnstimulation	20
2.2.5	Gruppe von medikamentös behandelten Patienten	20
2.2.6	Gesunde Kontrollgruppe	21

2.3	Datenanalyse und statistische Auswertung	22
3	Ergebnisse	24
3.1	Patienten- und Probandencharakteristika	24
3.2	Scherwellenelastographie-Daten im Querschnitt	25
3.3	Gelenkstellung: Flexion vs. Extension	28
3.4	Muskel: Biceps brachii vs. Flexor digitorum profundus	29
3.5	Seitenvergleich	30
3.6	Korrelation von Scherwellengeschwindigkeit und UPDRS	32
3.7	Scherwellengeschwindigkeit im zeitlichen Verlauf am Musculus biceps brachii in Extension	34
	3.7.1 Gruppenniveau	34
	3.7.2 Individuum	36
4	Diskussion	38
4.1	Hypothesendiskussion	38
	4.1.1 Hypothese 1: Bei Parkinsonpatienten mit Rigor findet sich eine höhere Scherwellengeschwindigkeit als bei gesunden Kontrollen.	38
	4.1.2 Hypothese 2: Bei Parkinsonpatienten korreliert das Ausmaß des Rigors mit der Scherwellengeschwindigkeit. Der Biceps brachii in Extension zeigt die höchste Korrelation zum UPDRS.	38
	4.1.3 Hypothese 3: Manche Untersuchungsbedingungen (u.a. ausgewählter Muskel und Gelenkstellung) beeinflussen Scherwellengeschwindigkeits-Messungen und speziell die Quantifizierung von Rigor.	39
	4.1.4 Hypothese 4: Kurzzeitige Therapieeffekte von dopaminergem Medikation und tiefer Hirnstimulation schlagen sich in Veränderungen der Scherwellengeschwindigkeit nieder.	41
4.2	Vergleich mit anderen Methoden zur Quantifizierung von Rigor	43
4.3	Stärken und Limitationen	46
4.4	Ausblick	50
5	Zusammenfassung	52

6	Literaturverzeichnis	54
7	Erklärung zum Eigenanteil	63
8	Abbildungsverzeichnis	64
9	Tabellenverzeichnis	65
10	Danksagung	66
11	Veröffentlichungen	67

Abkürzungsverzeichnis

BB	Musculus biceps brachii
DBS	Deep brain stimulation, Tiefe Hirnstimulation
FDP	Musculus flexor digitorum profundus
HC	Gesunde Kontrolle
MED OFF	Nachlassen der Wirkung dopaminergen Medikation gegen Ende des Dosisintervalls
MED ON	Anfluten der dopaminergen Medikation
PD	Parkinson's Disease, idiopathisches Parkinson-Syndrom
STIM-OFF / DBS OFF	Tiefe Hirnstimulation ausgeschaltet
STIM-ON / DBS ON	Tiefe Hirnstimulation eingeschaltet
SWE	Shear Wave Elastographie, Scherwellenelastographie
SWV	Shear Wave Velocity, Scherwellengeschwindigkeit
UPDRS	Unified Parkinson's disease Rating Scale

1 Einleitung

1.1 Morbus Parkinson

1.1.1 Definition, Prävalenz und Inzidenz

Der idiopathische PD ist eine neurodegenerative Erkrankung, die mit einem Dopaminmangel in der Substantia nigra in Verbindung steht. Neurodegenerative Erkrankungen sind definiert durch einen progredienten Untergang von Nervenzellen. Diagnosekriterien für PD der UK Brain Bank beinhalten Bradykinesie und zusätzlich mindestens ein weiteres der folgenden Kriterien: Rigor, 4-6 Herz Ruhetremor oder posturale Instabilität (A. J. Hughes et al., 1992). Bei 89,3 % der Patienten tritt Rigor als klinisches Symptom auf (Mutch et al., 1986). Rigor ist definiert als eine Unbeweglichkeit oder ein Widerstand gegenüber passiver Bewegung.

Epidemiologisch betrachtet ist PD auf Rang zwei der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. Die häufigste ist der Morbus Alzheimer und die dritthäufigste ist die Chorea Huntington (Carvalho et al., 2015). Das Lebenszeitrisko an PD zu erkranken beträgt 2 % für Männer und 1,3 % für Frauen (Carvalho et al., 2015). PD tritt selten vor Beginn des 50. Lebensjahrs auf (Lau and Breteler, 2006), in Industriestaaten beträgt die Prävalenz bei über 60-Jährigen 1 % (Nussbaum and Ellis, 2003), Männer haben ein höheres Risiko, zu erkranken, von 2:1, m:w. (Baldereschi et al., 2000; Benito-León et al., 2004). Die Inzidenz beträgt 14,2 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Güler et al., 2021).

1.1.2 Ätiologie, Pathogenese und -physiologie

Die Ursache der PD bleibt ungeklärt. Lediglich in 10 % liegt eine monogenetische Mutation vor (Lau and Breteler, 2006). Als nicht genetische Risikofaktoren sind Pestizide und Schwermetalle bekannt (Lau and Breteler, 2006).

Seit ca. 1960 ist als pathophysiologischer Mechanismus für die motorische Dysfunktion bei PD ein Mangel des Neurotransmitters Dopamin bekannt. Untermauert wird diese Erkenntnis durch den Erfolg der Levodopa-Substitutionstherapie in der klinischen Praxis (Hornykiewicz, 1998). Die klinisch-motorischen Symptome setzen ab einem nigralen Zelluntergang von 60 bis 80 %

Einleitung

ein (Hornykiewicz, 1998). Der Zelluntergang wird durch Ablagerungen bzw. Einschlüsse bestimmter Proteine wie Amyloid oder α -Synuclein ausgelöst (Dunkel et al., 2012). Die dopaminergen Zellen befinden sich in der Pars compacta, in denen sich Lewy-Körperchen und α -Synuclein ablagern (di Biase et al., 2018; Fahn, 2003). Dadurch sinkt der Dopaminspiegel, was für die klinischen Symptome auslöst. Pathophysiologisch steigen der Rigor und die Bradykinesie antiproportional zur Dopamin-Konzentration (Fahn, 2003). Die Folgen des Dopaminmangels sind ein gestörter Regelkreislauf von Agonisten und Antagonisten (Middleton and Strick, 2000).

Es wird davon ausgegangen, dass die Neurodegeneration bereits 10-25 Jahre vor dem klinischen Krankheitsbeginn der PD beginnt (Meissner, 2012). In dieser prodromalen Phase können Hyposmie, autonome Dysfunktion und Schlafstörungen in der REM-Phase (Rapid Eye Movement) auftreten (Meissner, 2012). Mit der Ätiologie der Prodromalphase beschäftigte sich der deutsche Anatom Heiko Braak, welcher 2023 für sein Lebenswerk von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ausgezeichnet wurde. Er entwickelte das „Braak-Schema“ und beschrieb sogenannte „Spreading“ (Braak et al., 2003). Nach diesem Konzept ähnelt der Pathomechanismus der PD dem der Prionenerkrankung: Ursächlich ist ein missgefaltetes α -Synuclein welches sich kaudal über den Hirnstamm, das Mittelhirn, den Mesocortex bis ins Frontalhirn von selbst ausbreitet (Braak et al., 2003). Über eine externe Ursache, beispielsweise eine Virusinfektion in der Nase (N. olfactorius) oder dem Verdauungstrakt (N. vagus), in Übereinstimmung mit Hyposmie und Obstipation als häufigen prodromalen Symptomen, wird spekuliert (Braak et al., 2003).

1.1.3 Klinik

PD zeichnet sich durch motorische und nicht-motorische Symptome aus. Schleichend beginnende und langsam fortschreitende motorische Symptome sind der sogenannte Pillendreher-Tremor, die Abnahme des Bewegungsumfanges repetitiver Bewegungen wie Fingertippen, eine gebeugte Körperhaltung, ein kleinschrittiges Gangbild und das „Einfrieren“, auch „Freezing of gait“ genannt (Abdo et al., 2010; Capriotti and Terzakis, 2016; Crawford and

Einleitung

Zimmerman, 2011; Fahn, 2003). Freezing of gait bezeichnet eine einige Sekunden andauernde Gehstörung, bei der der Patient wie am Boden festgeklebt oder eingefroren ist, und dadurch unfähig ist, einen Schritt zu machen. Ein weiteres Symptom des PD ist das Zahnradphänomen. Dieses entspringt einer Kombination aus Rigor und Tremor und zeigt sich bei passiver Bewegung: Wird der Arm locker gehalten und durchbewegt, gelingt dies nicht gleichmäßig, sondern sakkadenartig mit deutlich spürbarem Widerstand (McGregor and Nelson, 2019).

Prodromale nicht-motorische Symptome beinhalten Hyposmie, Obstipation und REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (Chaudhuri et al., 2006). Im Spätstadium sind kognitive Störungen bei PD-Patienten häufig. Über 80 % der Patienten entwickeln eine Demenz und ein Drittel entwickelt Psychosen (Hely et al., 2008; Pollock and Hornabrook, 1966). Als weitere psychiatrische Symptome können Depressionen, Angst und Fatigue auftreten (Chaudhuri et al., 2006).

1.1.4 Diagnostik

Diagnosekriterien der UK Brain Bank eines PD beinhalten Bradykinesie und zusätzlich mindestens eines der Kardinalsymptome Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität, sofern sich keine Hinweise auf mögliche Differenzialdiagnosen ergeben (Schrag, 2018).

In der klinischen Untersuchung kann das sogenannte Froment-Manöver eingesetzt werden, wenn sich initial kein Rigor zeigt. Beim Froment-Manöver wird der Patient gebeten die kontralaterale Extremität zu bewegen, während die andere untersucht wird. Es wurde beobachtet, dass dadurch der Rigor auf der untersuchten Seite zunimmt. Speziell im Frühstadium oder milder Symptomatik unterstützt das Froment-Manöver die Diagnose PD. (Broussolle et al., 2007). Weitere Kriterien für ein idiopathisches PD sind ein einseitiger Beginn und ein initial gutes Ansprechen auf dopaminerge Medikation: Verbessern sich die Symptome nach Levodopa-Gabe, kann ex juvantibus die Diagnose gestellt werden (Ball et al., 2019; Postuma et al., 2015).

Zur Diagnostik gehören neben der ausführlichen neurologischen Untersuchung eine Schädel-Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie, um

Einleitung

sekundäre Ursachen, die Parkinsonismus auslösen, auszuschließen. Sekundäre Ursachen beinhalten ein atypisches Parkinson-Syndrom. Dazu zählen Multisystematrophie, progressive supranukleäre Blickparese, Lewy-Körperchen-Demenz und kortikobasale Degeneration. Alle gemeinsam grenzen sich vor allem durch ein fehlendes Ansprechen auf Levodopa und eine rasche Progression ab (Luschnig, 2021). Ein normales MRT wäre vereinbar mit der PD, während strukturelle Auffälligkeiten in den Basalganglien, eine Atrophie des Putamen oder Mittelhirns, ein erweiterter dritter Ventrikel oder eine asymmetrische Atrophie Anzeichen für ein sekundäres Parkinson-Syndrom sind (Tolosa et al., 2021). Weitere Ursachen für ein sekundäres Parkinsonsyndrom können Medikation und vaskuläre Schädigung sein. Unumgänglich ist die kraniale Magnetresonanztomografie, um differenzialdiagnostisch eine Neoplasie, eine infektiöse Ätiologie oder einen Normaldruckhydrozephalus auszuschließen (Heim et al., 2017).

Eine Liquorpunktion zur Untersuchung von Biomarkern wie α -Synuclein und Tau-Protein, die mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert sind, kann diagnostisch hilfreich sein, um eine entzündliche, toxische oder autoimmune Genese abgrenzen (Tolosa et al., 2021). Eine genetische Testung kann monogenetische Subtypen diagnostizieren, insbesondere die autosomal dominant vererbten Gene PARK 1, PARK 4, PARK 8, PARK 17, PARK 22 (Tolosa et al., 2021).

Bis heute gibt es kein etabliertes apparatives diagnostisches Testverfahren für PD in-vivo. Vor Kurzem erreichte eine Arbeitsgruppe aus Kiel einen Fortschritt: Es gelang der Nachweis pathologischer α -Synuclein-Konformer aus extrazellulären Vesikeln in Blutplasmaproben (Kluge et al., 2022). Diese können in Zukunft ein potenzieller Labor-Biomarker des PD sein (Kluge et al., 2022).

1.1.5 Therapie

Eine kurative Therapie der PD existiert nicht. Symptomatische Linderung kann u. a. mit dopaminerger Medikation, DBS und Physiotherapie erzielt werden (Cova and Priori, 2018).

Einleitung

1.1.5.1 Konservativ: Levodopa

Eine Substitutionstherapie mit Levodopa kann die motorischen Ausfälle, welche mit der progressiven Degeneration der nigrostriatalen Neuronen einhergehen, lindern (Fahn, 2003). Regelmäßig kombiniert wird die Levodopa Medikation mit Carbidopa oder Benserazid, einem in der Peripherie wirkenden DOPA-Decarboxylase-Hemmer. In der Peripherie verhindert dieser den Abbau von Levodopa und führt zu einer erhöhten oralen Bioverfügbarkeit, wodurch sich die Gesamtdosis reduzieren lässt (Contin and Martinelli, 2010). Dies wirkt sich positiv auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen durch hohe Levodopa-Dosen wie Dyskinesien, gastrointestinale und psychiatrische Nebenwirkungen aus.

Neben Levodopa stellen Dopaminagonisten wie Apomorphin, Piribedil, Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin weitere Behandlungsmöglichkeiten dar. Ihre pharmakologische Wirkung entfalten sie am postsynaptischen Dopaminrezeptor (Stocchi et al., 2015). Bei älteren Patienten wird jedoch primär Levodopa anstelle von Dopaminagonisten benutzt (Borovac, 2016). Gründe hierfür sind, dass Levodopa das wirksamste Medikament zur Behandlung der motorischen PD-Symptome ist. Weitere Gründe sind, dass Dopaminagonisten zu Nebenwirkungen, wie Verwirrtheit, Delir, Halluzinationen, orthostatische Hypotonie und Schwindel führen können und damit die Sturzgefahr erhöhen (Borovac, 2016). Impulskontrollstörungen treten bei einer Monotherapie mit Dopaminagonisten häufig auf, während bei Levodopa zwanghaftes Verhalten beobachtet wird (Weiss and Marsh, 2012). Die Kombinationstherapie von Levodopa und Dopaminagonisten birgt das größte Risiko für das Auftreten von Impulskontrollstörungen (Weiss and Marsh, 2012). Ältere Menschen sind eine potenziell vulnerablere Gruppe, der diese Nebenwirkungen spät auffallen. Können die Symptome nicht ausreichend gelindert werden, können in späteren Krankheitsphasen auf weitere Medikamente wie MAO- und COMT-Hemmer oder Amantadin zurückgegriffen werden (Jankovic and Stacy, 2007).

Unter längerer Levodopa-Therapie tritt oft ein Wirkungsverlust gegen Ende des Dosisintervalls, sog. „Wearing-off“ oder „End-of-dose-Akinese“, auf (Reichmann, 2016). Dabei fluktuiert die Wirkung der dopaminergen Medikation. Sowohl Hypo-

Einleitung

als auch Hyperkinesen oder Dyskinesien treten auf, die „On“ Phasen werden kürzer. Maßnahmen beinhalten engere Dosierungsintervalle bei geringeren Einzeldosen und lang wirksame Retard-Präparate (Turcano et al., 2018). Wenn die therapeutische Schwelle erreicht ist, kann in geeigneten Patienten die DBS eine sinnvollere Therapieergänzung darstellen (1.1.5.2).

1.1.5.2 Invasiv: Tiefe Hirnstimulation

Die DBS bietet komplementär zur dopaminergen Medikation eine bewährte Therapie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium bei Therapieversagen oder bei großem Leidensdruck unter der „End-of-dose-Akinesie“ (Oertel and Schulz, 2016). Vorteile der DBS sind, dass die nebenwirkungsreiche dopaminerge Medikation um bis zu 50 % reduziert werden kann (Bove et al., 2021). In einigen Fällen kann zu Beginn sogar vorerst auf die Medikation verzichtet werden (Bove et al., 2021).

Für die Implantation erfolgt eine strenge Indikationsstellung unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs, des psychischen und physischen Status sowie des Ausschöpfens der bisherigen medikamentösen Therapie (Krack et al., 2019). Die Implantation der intrakraniellen Elektroden erfolgt in der Regel in einer neurochirurgischen Wachoperation über zwei Bohrlochtrepantationen unter CT- oder MRT-Kontrolle in vorher bestimmten Winkeln und Vektoren in den Nucleus subthalamicus und/oder Globus pallidus (Olanow et al., 2009). Die Lage wird von manchen Zentren radiologisch kontrolliert, während andere lokale Feldpotenziale bestimmen (Mishra et al., 2022). Der Sensor/Stimulator wird subkutan platziert (Krauss et al., 2021).

Während der Operation ist der Patient wach, das ermöglicht es dem Neurochirurgen in der Operation mit dem Patienten zu interagieren, um mögliche motorisch oder nicht-motorische unerwünschte Nebenwirkungen der DBS frühzeitig zu erkennen und die Lage der Elektrode dementsprechend anzupassen (Lee and Richardson, 2017). Häufig treten zum Beispiel Dysarthrien oder eine Apraxie auf, auch kann es zu Parästhesien kommen (King et al., 2016).

1.2 Methoden zur Quantifizierung von Rigor

1.2.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale

In der Neurologie dient der UPDRS unter anderem zur standardisierten klinischen Erfassung des Rigors. Dabei spricht man korrekterweise vom MDS-UPDRS (Ramaker et al., 2002). Die erste Version des UPDRS stammt aus dem Jahr 1980 (Holden et al., 2017). 2007 wurde dieser von der Movement Disorder Society (MDS) zum MDS-UPDRS überarbeitet (Goetz et al., 2007). Er besteht aus 4 Teilen mit insgesamt 50 Fragen, welche üblicherweise innerhalb von 30 Minuten zu beantworten sind: (I) Nicht-motorische Aspekte des alltäglichen Lebens, (II) motorische Aspekte des täglichen Lebens, (III) motorische Untersuchung und (IV) motorische Komplikationen (Goetz et al., 2007).

Der MDS-UPDRS-III evaluiert die motorischen Symptome und beinhaltet Bewertungen von Sprache, Gesichtsausdruck, Rigor, Fingertippen, Handbewegungen, Beweglichkeit der Beine und Vorfußstippen, Gangbild, Aufstehen von einem Stuhl, Körperhaltung, posturaler Instabilität und Tremor. In kontrollierten Studien hat der MDS-UPDRS-III bei Facharztstandard eine hohe ICC (0,749, $p < 0,0001$) und eine hohe Retest-Reliabilität gezeigt, was für eine gute Inter-Rater Vergleichbarkeit spricht (de Deus Fonticoba et al., 2019; A. J. Hughes et al., 1992). Allerdings liefert er eine grobe Einschätzung auf einer ganzzahligen Ordinalskala von 0 bis 4 (Oppold et al., 2023). Außerdem ist die vollständige Erhebung des UPDRS-III mit 30 Minuten im klinischen Alltag zeitaufwendig, insbesondere wenn der Score mehrmals, z.B. mit und ohne Medikation, erhoben werden soll (Goetz et al., 2007).

1.2.2 Innovative Alternativen

Ein objektiver, vergleichbarer und feiner aufgelöster Biomarker könnte die Versorgung, Diagnostik und Therapieeinstellung von Patienten mit PD verbessern. In einem Review untersuchte Ferreira-Sánchez 36 Studien mit neuen Methoden zur Quantifizierung von Rigor im Rahmen der PD, beinhaltend: Servomotoren, Inertialsensoren, biomechanische und neurophysiologische Ansätze (vgl. 4.2) (Ferreira-Sánchez et al., 2020). Alle Methoden, speziell die Myotonometrie und die Elastographie zeigten eine gute ICC und Retest-

Einleitung

Reliabilität, jedoch hat sich keine im klinischen Alltag durchgesetzt (Ferreira-Sánchez et al., 2020).

1.3 Scherwellenultraschall

1.3.1 Funktionsweise

Scherwellenelastographie (SWE) ist eine innovative bildgebende Ultraschallmodalität, bei der die Ausbreitung von transversal durch das Gewebe wandernden Wellen erfasst wird (Abb. 1) (Gennisson et al., 2013). Die SWE bestimmt die sogenannte Scherwellengeschwindigkeit (SWV, shear wave velocity) und wird in der Einheit Meter pro Sekunde (m/sek) angegeben. Eine Umrechnung in das Youngsche Elastizitätsmodul in Pascal (kPa) ist möglich. Die SWV gibt Auskunft über die Elastizität eines Gewebes. Mit zunehmender Steifigkeit des Gewebes breiten sich Scherwellen schneller aus, was zu höheren Messwerten in m/s führt (Oppold et al., 2023; Taljanovic et al., 2017).

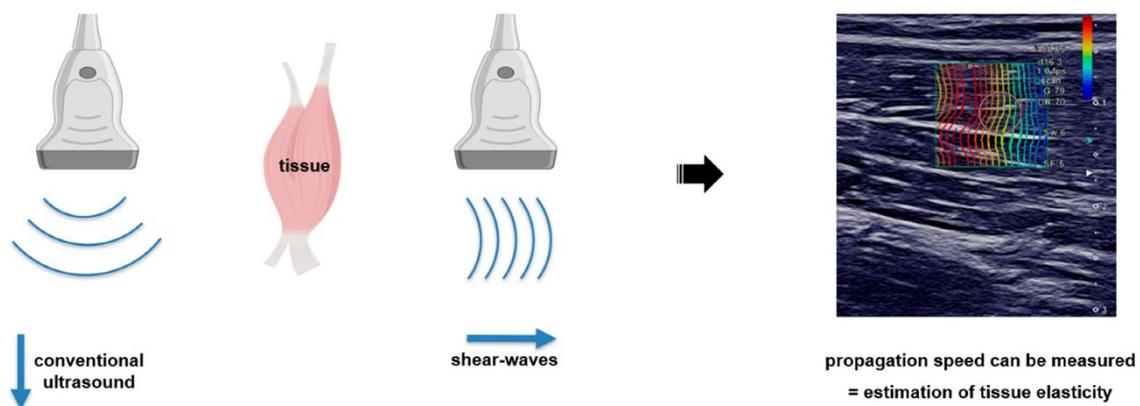


Abbildung 1: Physikalisches Hintergrundwissen zur Scherwellenelastographie. Die Abbildung wurde mit BioRender erstellt (<http://biorender.com/>, aufgerufen am 23.02.2022). Abbildung aus Oppold et al., 2023, CC BY.

1.3.2 Limitationen und Störfaktoren

Versehentlich gemessene Sehnen und Faszien im Messfenster (ROI, Region of interest) stören die SWV, da sie eine andere Histologie und Gewebesteifigkeit als Muskelgewebe haben – deshalb sollte der Muskel in einem homogenen Abschnitt geschallt werden (Romano et al., 2021). Ein weiteres anatomisches Kriterium ist der Fiederungswinkel des Muskels (Romano et al., 2021). Ebenfalls entscheidend ist die Platzierung des ROI. Dieser sollte in einer Tiefe von 2 bis

Einleitung

maximal 4 Zentimetern platziert werden, da in einer Tiefe größer als 4 Zentimeter eine zunehmende Varianz der Messwerte auffällt.

Um die Störfaktoren der SWE an verschiedenen Muskeln weiter zu untersuchen, wurde eine Studie an 52 HCs durchgeführt (Romano et al., 2021). Dabei wurden zwei unterschiedliche Protokolle entwickelt, eines mit definierter Lagerung der Patienten je nach untersuchtem Muskel und ein weniger zeitaufwendiges, orientiert am klinischen Alltag. Es wurden oberflächliche und tiefer gelegene Muskeln (Deltoid, BB (Musculus biceps brachii), Musculus extensor carpi radialis, FDP, Musculus triceps brachii, Musculus vastus lateralis, Musculus biceps femoris, Musculus tibialis anterior und Musculus gastrocnemius) untersucht (Romano et al., 2021). In der tief gelegenen autochthonen Rückenmuskulatur zeigte sich die größte Varianz der Messwerte (Romano et al., 2021). Insgesamt wurde geschlussfolgert, dass ein Protokoll mit möglichst definierten Gelenkstellungen je nach untersuchtem Muskel überlegen ist (Romano et al., 2021). So wurde in weiteren Studien am BB die Gelenkposition des Oberarmes in einer Halterung fixiert und die SWV anschließend in verschiedenen Winkeln erhoben (Zimmer et al., 2022).

Zusammenfassend wurden zahlreiche beeinflussbare und nicht beeinflussbare biophysikalische Störfaktoren identifiziert, die bei SWE-Messungen zu berücksichtigen sind (Tabelle 1).

Einleitung

Tabelle 1: Biophysikalische Störfaktoren auf den Scherwellenultraschall gegliedert in beeinflussbare und nicht/bedingt-beeinflussbare Faktoren.

	beeinflussbar	nicht/bedingt beeinflussbar
biologisch	<ul style="list-style-type: none"> • Relaxationszustand • Gelenkstellung 	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Trainingszustand • Muskelmasse • Alter • BMI • Anisotropie • Fiederungswinkel • Anomalien • Compliance • Orthopädische Einschränkung • Begleitmedikation, Erkrankungen
physikalisch	<p>Anwender:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiefe der Messung • Messpunkt • Menge an Gel • Applizierter Druck • Winkel <p>Gerät:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Software • Hardware • Time Smoothing • Schallkopf • ROI-Size 	

Abkürzungen: ROI = Region of interest. DBS = Deep brain stimulation, tiefe Hirnstimulation.

1.3.1 Klinische Anwendung in der Inneren Medizin

Von der Anwendung ist SWE ähnlich zu herkömmlichem B-Mode-Ultraschall, wie er alltäglich in der Klinik verwendet wird und damit benutzerfreundlich. SWE etablierte sich klinisch im Staging der Leberfibrose, da mit Progression der Erkrankung die Gewebesteifigkeit zunimmt (Barr, 2018). In spezialisierten Zentren ist die SWE etabliert in der klinischen Diagnostik von Leberzirrhose (Golatta et al., 2021; Monpeyssen et al., 2013; Oppold et al., 2023). Mittlerweile gibt es innerhalb von Studien auch erfolgreiche Anwendungen bei Schilddrüsen- oder Brusttumoren (Liu et al., 2020).

1.3.1 Klinische Studien in der Neurologie

In der Neurologie wurde die SWE innerhalb von Studien an zahlreichen Nerven- und Muskelerkrankungen angewandt, jedoch noch nicht in den klinischen Alltag etabliert. Nachfolgend sind einige Anwendungsgebiete in der Neurofibromatose 1, der Myotonie, der Myasthenia gravis und Spastik aufgezeigt.

Bei Neurofibromatose Typ 1, die durch Tumore des peripheren Nervensystems, genannt Neurofibrome, gekennzeichnet wird, wurde die SWE an den Neurofibromen und deren Einfluss auf den Medianusnerv erprobt (Staber et al., 2022). Die SWV der Neurofibrome ($2,8 \pm 0,8$ m/s) korrelierte mit der Weite und dem Volumen der Neurofibrome. Zur Länge oder Höhe ließ sich kein korrelativer Zusammenhang nachweisen. Zudem wurde in einem Abschnitt des Medianusnerves, welcher nicht von Neurofibromatose Typ 1 betroffen war, die SWV erhoben. Diese lag niedriger als die der HC ($p < 0,05$), sodass sich ein Einfluss der Nerventumore auf den gesamten Nerven und ein biomechanischer Einfluss mutmaßen lässt (Staber et al., 2022).

Ein systematisches Review zur SWE und Biomechanik peripherer Nerven wertete 17 Studien zum gesunden Nervus ischiadicus und tibialis aus (Neto et al., 2024). Dabei zeigte sich trotz guter Reliabilität eine große Varianz, für den Nervus ischiadicus 1,9-9,9 m/s und für den Nervus tibialis 2,3-9,1 m/s (Neto et al., 2024). Begründet wurde die Varianz durch Körperhaltung, Messpunkt und technische Herangehensweise. Im Review wird auf ein standardisiertes Protokoll

Einleitung

verwiesen, um das Potenzial der SWE bei peripheren Nervenerkrankungen zu nutzen (Neto et al., 2024).

Eine Pilotstudie wurde zur SWE bei Myotonie (d.h. krankhaft steiferen Muskeln) am Musculus flexor digitorum profundus (FDP) an 6 Patienten durchgeführt und die Muskelelastizität nach einem Faustschluss aufgezeichnet (Kronlage et al., 2021). Bei Myotoniepatienten war die SWV mit 7,38 m/s deutlich höher als bei der gesunden Kontrolle (HC) mit 1,36 m/s und kommt damit zur Diagnostik und Überwachung der Therapie in Betracht ($p < 0,05$) (Kronlage et al., 2021).

Eine weitere Erkrankung mit pathologisch erhöhtem Muskeltonus ist die pyramidale Spastik, die nach einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall auftritt. Die Spastik ist gekennzeichnet durch einen pathologisch erhöhten Muskeltonus, speziell durch das Klappmesserphänomen. Beim Klappmesserphänomen besteht in der passiven Bewegung eines Gelenks ein anfänglich hoher Widerstand in der Initialbewegung. Im Gegensatz zum Rigor kann diese jedoch überwunden werden, ist unidirektional und lässt plötzlich nach, ähnlich wie beim Aufklappen eines Taschenmessers. In einer Studie am BB verglichen Wu et al. im selben Individuum die vom Schlaganfall betroffene Seite mit der gesunden Seite (Wu et al., 2017). Wie in dieser Studie wurde der BB in 90° Flexion (Paretisch: $2,23 \pm 0,15$ m/s, HC: $1,88 \pm 0,8$ m/s) und in Extension (Paretisch: $3,28 \pm 0,11$ m/s, HC: $2,93 \pm 0,06$ m/s) untersucht. Es fand sich eine Erhöhung der SWV auf der Seite mit der spastischen Parese ($p < 0,05$).

Ein systematisches Review zur Anwendung von SWE bei Muskeln, Nerven und Sehnen wertete 375 Studien aus (Cipriano et al., 2022). Die SWV variierte zwischen den Studien, was die Wichtigkeit der Standardisierung untermauert (Cipriano et al., 2022). Das Review kam zu dem Schluss, dass mit einer gelungenen Standardisierung die SWE potenziell reproduzierbar und zuverlässig den Krankheitsverlauf oder pathologische Veränderungen der Muskeln und Nerven darstellen und so den klinischen Alltag unterstützen (Cipriano et al., 2022).

1.3.2 Einsatz beim Morbus Parkinson

Bei PD wurde die SWE erstmalig in einer Studie von Du et al. am BB angewandt und konnte eine erhöhte Steifigkeit im Vergleich von PD-Patienten und HC feststellen (Du et al., 2016). Eine weitere Studie von Ding et al. erfasste die SWE ebenfalls an der oberen Extremität, am BB und BR (Ding et al., 2021). Gleichzeitig wurde der UPDRS-III erfasst und es zeigte sich eine positive Korrelation zur SWV (BR $r=0,344$, $p=0,22$; BB $r=0,419$, $p=0,005$) (Ding et al., 2021; Oppold et al., 2023).

Diese Doktorarbeit baut auf den genannten Studien auf, indem sie ebenfalls eine SWE-Messung am BB und eine Erhebung des UPDRS-III umfasst. Ferner ist sie nach unserem Wissensstand die Erste, welche den Effekt von DBS (Oppold et al., 2023) und Änderungen über einen längeren Zeitraum von 80 Minuten erfasst. Dies dient zur Erforschung eines möglichen Einsatzes der SWE im klinischen Alltag bei DBS Patienten, um etwa Parametereinstellungen zu erleichtern (Oppold et al., 2023).

1.4 Proof-of-principle Studie

Proof-of-principle Studien werden in frühen Phasen der klinischen Forschung an einer kleinen Fallzahl angewandt, um wie in diesem Fall einen potenziellen Biomarker zu testen (Schmidt, 2006). Da die spätere SWE-Diagnostik bei einzelnen Patienten angewendet wird, ist eine Proof-of-principle Studie mit 10 Patienten in diesem Fall geeignet.

1.5 Fragestellung

Die Hypothese dieser Studie ist, dass (1) SWE bei PD, mit und ohne DBS, Rigor objektiv quantifizieren kann. Als Goldstandard wird der MDS-UPDRS-III, item 22 b-c herangezogen und mit diesem eine Korrelation berechnet. In dieser Studie werden erstmals DBS-Patienten mit SWE untersucht. Diese Studie zielt darauf ab, kurzfristige Veränderungen des Rigors in verschiedenen therapeutischen Zuständen darzustellen; angesichts dessen wurde ein Messzeitraum von 80 Minuten gewählt.

Sekundär wurden folgende weitere Fragestellungen untersucht:

Einleitung

(2) Welcher Muskel (BB oder FDP) und welche Gelenkstellung (Flexion oder Extension) eignen sich am besten für die SWV-Messungen?

(3) Welchen Einfluss haben die eingesetzten therapeutischen Interventionen?

2 Patienten und Methoden

In dieser Studie wurden insgesamt 20 Teilnehmer untersucht: 10 HC und 10 PD-Patienten vom Rigor- oder Äquivalenztyp (Abb. 2). Alle Probanden unterzogen sich einer Ultraschall-SWE-Untersuchung. Die Tests wurden bilateral an den Armen, am BB und am FDP erhoben. Die SWV im STIM-ON und STIM-OFF bzw. im MED-ON und MED-OFF wurden in Beziehung mit dem MDS-UPDRS-III 22 b-c analysiert.

Die Rekrutierung der Patienten fand von Mai bis September 2021 aus der stationären Versorgung der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Tübingen statt. Die Daten wurden prospektiv erhoben.

Mit den Patienten in stationärer Behandlung wurde Kontakt aufgenommen, der Studienverlauf und das Studienziel beschrieben. Die potenziellen Teilnehmer gefragt wurden gefragt, ob sie Interesse daran haben, an der Studie teilzunehmen. Demografische Daten wurden erhoben und die Einwilligungserklärung unterschrieben. Alle Teilnehmer waren über 18 Jahre alt. Die Untersuchungen wurden gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das Ethikkomitee der Universität Tübingen stimmte dieser Studie zu (Projektnummer 770/2020BO2).

2.1 Patientenkollektiv

Zehn Patienten mit PD wurden aus der stationären Versorgung rekrutiert, fünf davon waren mit dopaminergem Medikation und fünf zusätzlich mit DBS behandelt (Oppold et al., 2023). Den Patienten wurde ein Pseudonym (z.B. DBS 1, MED 1 etc.) zugeordnet und Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht, Hoehn & Yahr Stadium, MDS-UPDRS, Levodopa-Äquivalenzdosis, Erkrankungs- und (bei DBS-Patienten) Stimulationsdauer erhoben. Des Weiteren wurde das Vorliegen eines akinetisch-rigiden vs. eines Äquivalenztyps sowie die stärker betroffene Seite (rechts/links) erfasst (Tab. 3). Die PD-Diagnose wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank von Fachärzten anhand der klinisch neurologischen Untersuchung, der Anamnese, Bildgebung und Testungen gestellt (A. J. Hughes et al., 1992; Oppold et al., 2023; Zaidel et

al., 2009). Es wurden Patienten vom Rigid- und Äquivalenztyp ausgewählt und Patienten vom Tremor-dominante-Typ ausgeschlossen, da sich in explorativen Testmessungen mit Tremor-dominanten PD-Patienten der Tremor als ein limitierender Störfaktor in der Anwendung der SWE dargestellt hatte. Die End-of-dose-Akinesie wurde genutzt, um die Messung im sog. „Wearing-off“ mit erhöhtem Rigor durchzuführen.

2.2 Studienprotokoll

2.2.1 Studienaufbau

Für die sonographische Untersuchung wurden Aufnahmen des BB und FDP parallel der Muskelfasern gewählt. Zur Standardisierung wurden im Vorfeld Messstellen im proximalen Drittel des Unterarms und im distalen Drittel des Oberarms mittels Pflasterstreifen markiert. Hierdurch wurde angestrebt, die Messungen reproduzierbar zu gestalten, da z. B. Sehnen und Faszien die SWV stark beeinflussen. Eine ausreichende Menge an hypoallergenem Ultraschallgel wurde vor und zwischen den Messungen appliziert. Der Ultraschallkopf wurde per Hand senkrecht mit minimalem Druck positioniert.

Die Patienten wurden auf einem bequemen Stuhl sitzend (Abb. 2 A) an beiden Armen in 5-Minuten-Abständen untersucht. Dabei wurden beide Muskeln (BB und FDP) und beide Gelenkstellungen (Extension und Flexion) bilateral gemessen (Abb. 2 B).

- Flexion: Zuerst wurde der rechte Arm in Flexion mit ca. 90 Grad Ellbogenflexion und Handflächen-Pronation am BB und FDP gemessen.
- Extension: Im zweiten Schritt wurde der Arm passiv vollständig extendiert, der Unterarm supiniert, der dorsale Ellenbogen zeigte nach unten und es wurde erneut der BB und FDP gemessen. Anschließend wiederholte sich das Prozedere auf der linken Seite.

Patienten und Methoden

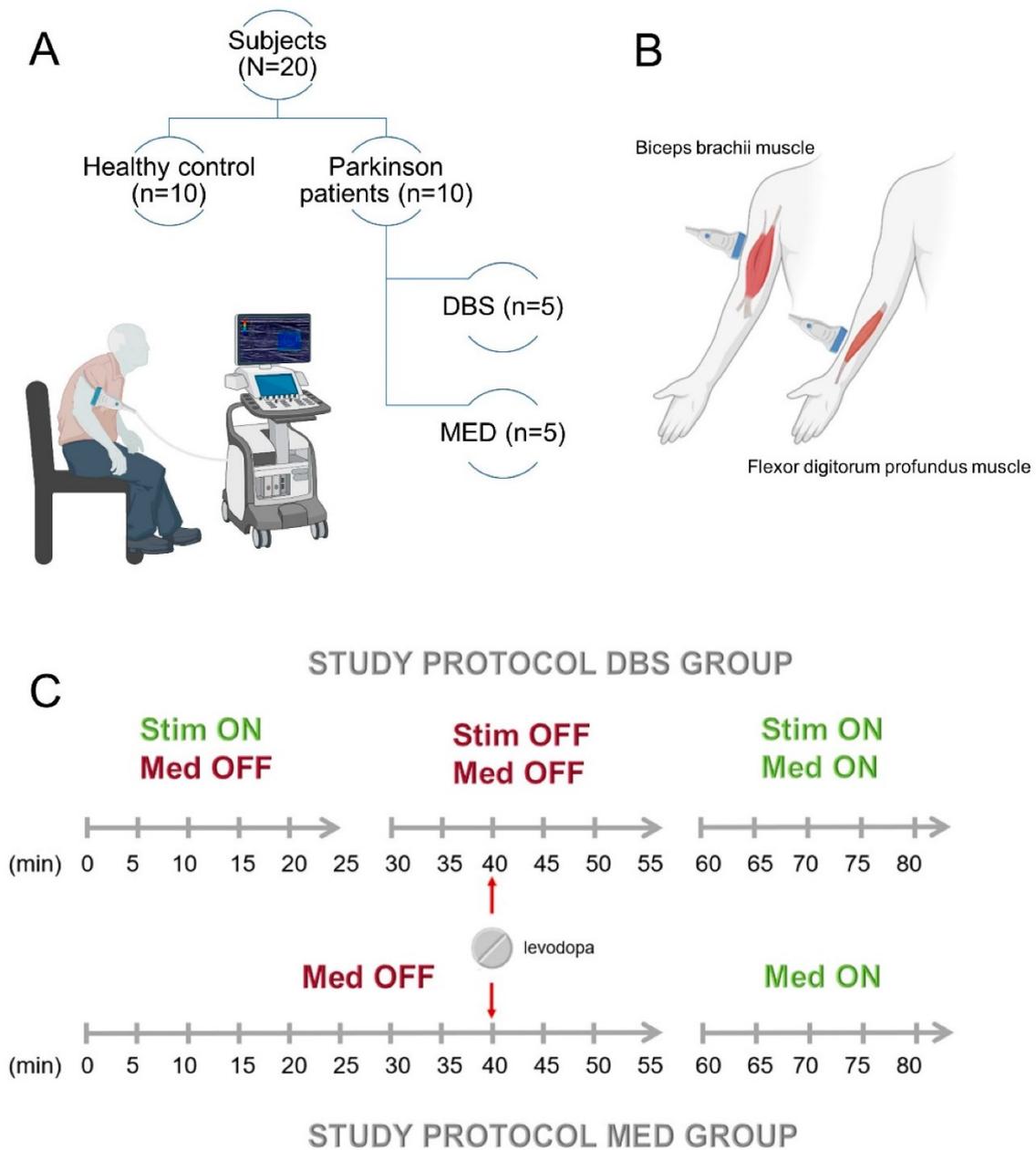


Abbildung 2: Messprotokoll, graphisch dargestellt. 10 Parkinson-Patienten, 5 mit tiefer Hirnstimulation (DBS) und 5 medikamentös behandelte (MED) wurden eingeschlossen. Zuerst wurden 5 Ausgangswerte von Minute 0 bis 25 ermittelt. Im STIM-OFF wurde die tiefe Hirnstimulation (DBS, Deep brain stimulation) für 30 Minuten (Minute 30-60) abgestellt. Im STIM-ON war die Stimulation wieder eingeschaltet (Minute 60-80). Die reguläre dopaminerge Medikation wurde in Minute 40 integriert (MED OFF, MED ON). Der M. biceps brachii (BB) und der M. flexor digitorum profundus (FDP) wurden erst in 90° Ellenbogenflexion und Pronation, anschließend in 180° passiver Extension und Supination mittels Shear-Wave-Elastographie (SWE) gemessen. Die Abbildung wurde mit BioRender erstellt (<http://biorender.com/>, aufgerufen am 23.02.2022). Abbildung aus Oppold et al., 2023, CC BY.

2.2.2 Studienablauf

Über insgesamt 80 Minuten (Abb. 2 C) wurden in 5-Minuten-Intervallen auf der rechten und der linken oberen Extremität die SWV und der MDS-UPDRS-III 22 b-c gemessen. Daraus resultierten 15 Messpunkte. Der MDS-UPDRS-III Teil 22 b-c wurde durch passive Bewegung des Ellenbogen- und Handgelenks von der Doktorandin nach Einweisung eines Facharztes für Neurologie erhoben: „Rigidität der oberen rechten und linken Extremität durch passive Bewegung des Ellenbogen- und Handgelenks auf einer Skala von 0 bis 4“ (Tab. 2).

Tabelle 2: MDS-UPDRS-III 22 b-c, Bestimmung von Rigidität in der oberen Extremität. Tabelle aus Goetz et al., 2007, deutsche Version.

MDS-UPDRS-III 22 b-c: Motorische Untersuchung: 22. Rigidität (obere Extremität)

- 0 Kein Rigor.
 - 1 Rigor lässt sich nur durch ein Bahnungsmanöver feststellen.
 - 2 Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, der volle Bewegungsumfang ist jedoch erhalten.
 - 3 Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, voller Bewegungsumfang wird nur durch Anstrengung erreicht.
 - 4 Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar und ein voller Bewegungsumfang wird nicht erreicht.
-

Abkürzungen: UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Alle Messungen wurden vom selben Untersucher durchgeführt. Eine Verblindung war aufgrund des offensichtlichen klinischen Erscheinungsbilds der PD-Patienten im Vergleich zu HC nicht möglich. Aufgrund des zeitlichen Ablaufs der Messungen und der klinisch offensichtlichen Effekte nach Ausschalten der DBS-Stimulation war auch eine Verblindung hinsichtlich der Therapie (medikamentös behandelte vs. DBS-Gruppe) nicht praktikabel.

Im Studiendesign ergaben sich drei Blöcke (Abb. 2 C): (1) Zuerst wurden fünf Ausgangswerte im DBS-ON und „Wearing Off“ der Medikamente (MED OFF) erhoben. (2) Im zweiten Abschnitt wurde zu Beginn die DBS ausgeschaltet (DBS OFF). Die reguläre Medikamenteneinnahme (Levodopa, 50-200 mg mit

Benserazid, 12,5 – 50 mg oder Carbidopa, 25 mg) wurde auf die 40. Minute gelegt. Die Patienten befanden sich im zweiten Abschnitt noch im MED OFF, da mit einem Wirkungseintritt der dopaminergen Medikation nach ca. 20-50 Minuten zu rechnen ist (Ahlskog, 2015; Csoti, 2011). (3) Im dritten Block setzte voraussichtlich die Wirkung des Levodopa ein (MED ON). Zudem wurde die DBS wieder eingeschaltet (DBS ON/ STIM ON).

2.2.3 Scherwellenelastographie

Zur Durchführung der Messungen kam das Canon Aplio i800 Ultraschallgerät zum Einsatz (Oppold et al., 2023). Es wurde ein 14 MHz linearer Schallkopf verwendet (i14LX5/PLI-120BX, Canon Medical System, Neuss, Deutschland) (Oppold et al., 2023). Aus einer vorangegangenen Studie von Kronlage et al. wurde sich an folgende Einstellungen orientiert: Kleinstmögliches Messfenster (ROI, Region of interest), Frame Rate: 2 (Maximale Einstellung, führt zu einem Bild pro Sekunde), Time Smoothing: 0 (keine Zeitmittelwertbildung) und Einheit: Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit in Meter pro Sekunde (Kronlage et al., 2021). Lediglich die Einstellungen „Smoothing“ und „Time Smoothing“ wurden verändert: Aus Messungen bei Kontrollprobanden zeigte sich eine geringere Varianz der SWV bei maximalem Smoothing, sodass diese Studie unter Smoothing 4, Time Smoothing 5 durchgeführt wurde. Wie in der Studie von Kronlage et al. wurde die SWV Aufnahme in Einzelfällen bei offensichtlichen Artefakten oder Bildaufnahmen in niedriger Qualität wiederholt, die beispielsweise durch Bewegungen des Patienten verursacht wurden (siehe Tab. 1) (Kronlage et al., 2021).

Zuerst wurde mithilfe der Ultraschallsonde der Muskel (BB oder FDP) im B-Mode identifiziert. Zur sicheren Identifikation des FDP wurde der Patient aufgefordert, eine Flexion der Finger II-V im Grund- und Mittelgelenk durchzuführen, um den Kennmuskel FDP zu bestätigen. Die Messstellen lagen im proximalen Drittel des Unterarms und im distalen Drittel des Oberarms. Für die Messungen wurde eine möglichst homogene Muskelpartie ausgewählt, da Sehnen und Gefäße eine andere Gewebeelastizität aufweisen. Diese Messstelle am Arm wurde mit Pflasterstreifen markiert, sodass Vergleichbarkeit gewährleistet war. Es wurde

eine Ultraschall-Schnittebene parallel zum Verlauf des jeweiligen Muskels gewählt. Wie in der Literatur empfohlen, wurde während der Messungen so wenig Druck wie möglich auf das Gewebe appliziert und eine großzügige Menge an Ultraschallgel verwendet (Wang et al., 2022).

2.2.4 Gruppe von Patienten mit tiefer Hirnstimulation

Die DBS wurde bilateral aus- und eingeschaltet. Für das Aus-/und Einschalten wurden durchschnittlich 5 Minuten im Messprotokoll berücksichtigt. Zu Beginn wurden fünf SWV-Messungen (Minute: 0-25) als Ausgangswerte im STIM ON erhoben. Anschließend wurde der DBS-Stimulator von Medtronic Physician Programmer (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN), bilateral ausgeschaltet. Nun wurde für 30 Minuten (Minute: 30-60) die Steifigkeit am BB und FDP beidseits in 5-Minuten-Abständen gemessen (STIM OFF). Bei Minute 60 wurde die DBS wieder eingeschaltet (STIM ON) und der Rigor weitere 20 Minuten (Minute: 60-80) erhoben.

Für die DBS-Patienten ergaben sich auf diese Weise drei Zeitintervalle:

I: DBS ON/MED OFF – mittlerer Rigor

II: DBS OFF/MED OFF – maximaler Rigor

III: DBS ON/MED ON – minimaler Rigor

2.2.5 Gruppe von medikamentös behandelten Patienten

Ergänzend wurden ausschließlich medikamentös behandelte PD-Patienten, also ohne DBS, vom Rigor- oder Äquivalenztyp gemessen. Das Studiendesign blieb ähnlich. Die Patienten erhielten in Minute 40 ihre reguläre Levodopa Medikation (Levodopa, 50-200 mg mit Benserazid, 12,5 – 50 mg oder Carbidopa, 25 mg). Das bedeutet konkret, wenn der PD-Patient regulär um 18.00 Uhr seine Medikation einnahm, begannen die Messungen um 17.20 Uhr, sodass der Patient 40 Minuten später pünktlich die Tabletteneinnahme erhielt. Dadurch, dass das Therapieschema nicht verändert wurde, wurde SWE in einer Situation ähnlich des klinischen Alltags erprobt.

Hierdurch lässt sich von zwei Blöcken (MED ON/MED OFF) sprechen:

I: MED OFF – maximaler Rigor

II MED ON – minimaler Rigor

2.2.6 **Gesunde Kontrollgruppe**

Als Referenz wurden zehn HC untersucht. Die Probanden hatten keine anamnestischen oder klinischen Anzeichen einer neuromuskulären oder degenerativen Erkrankung. Die HC wurde über einen Messzeitraum von 30 Minuten nach demselben Messschema wie die PD-Patienten gemessen, also in Flexion und Extension des BB und FDP. Zur deskriptiven Statistik wurden Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und BMI erhoben (Tab. 4).

Die Studienlage zum Einfluss von Alter und Geschlecht auf SWE-Messungen von Muskeln ist uneindeutig (Alfuraih et al., 2019; Eby et al., 2015; Liu et al., 2021). In dieser Studie erfolgte keine paarweise Zuordnung von PD- und HC-Studienteilnehmern nach Alter und Geschlecht.

2.3 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die Datenanalyse wurde mithilfe von SPSS Statistics Premium (Version 28, IBM, Armonk, NY, USA) und JMP (SAS, Cary, NC, USA) durchgeführt. Abbildungen wurden mit BioRender (<http://biorender.com/>, aufgerufen am 23.02.2022) und GraphPad Prism (Version 10, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) erstellt (Oppold et al., 2023).

Für klinische Daten (Alter, BMI, Erkrankungsdauer etc.) wurde deskriptive Statistik berechnet und sind in Median, Standardabweichung und Spannweite dargestellt.

Die SWV-Daten waren metrisch skaliert. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und weil der Kolmogorow-Smirnow-Test und der Shapiro-Wilk-Test für mehrere Gruppen nicht die Annahme einer Normalverteilung unterstützten, wurden für Gruppenvergleiche jeweils nicht-parametrische statistische Tests eingesetzt.

Für die SWV-Messungen wurden zunächst alle Messwerte unabhängig von therapeutischen Änderungen im zeitlichen Verlauf (MED ON/OFF, DBS ON/OFF) betrachtet und abhängig von den verschiedenen Variablen verglichen: Probandengruppe (HC, MED, DBS), Muskel (BB, FDP) und Position (Flexion, Extension).

In einem zweiten Schritt wurde die Korrelation zwischen den zwei Variablen SWV und MDS-UPDRS-III 22 b-c berechnet. Da eine Variable metrisch und die andere ordinal skaliert war, wurde die bivariate zweiseitige Spearman-Rho Korrelation gewählt.

Im dritten Schritt wurde die Variable mit der höchsten signifikanten Korrelation zwischen der SWV und dem UPDRS ausgewählt und näher betrachtet. An dem ausgewählten Muskel und der Gelenkstellung wurde der Effekt von therapeutischen Änderungen der Medikation und der DBS-Einstellung untersucht: Es wurden Messwerte im MED ON mit der Phase MED OFF bzw. DBS ON und DBS OFF verglichen.

Patienten und Methoden

Zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen (MED, DBS und HC) wurde der Kruskal-Wallis Test verwendet. Für den Vergleich von zwei Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für gepaarte Vergleiche (etwa der Vergleich MED ON vs. MED OFF) wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Die drei Zeitintervalle (I: DBS ON/MED OFF, II: DBS OFF/MED OFF, III: DBS ON/MED ON) wurden mit dem Friedman-Test für >2 abhängige Stichproben untersucht, da es sich um wiederholte Messungen derselben Studienpatienten handelte (Oppold et al., 2023). Die Voraussetzungen für den Friedman-Test sind, dass die Daten nicht parametrisch sein müssen, aber ordinal oder metrisch skaliert sind. Bei einem p-Wert <0.05 wurde ein paarweiser Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Test durchgeführt.

Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten- und Probandencharakteristika

Zehn Patienten mit der Diagnose eines PD vom akinetisch-rigiden oder gemischten Typ PD wurden aus der stationären Versorgung rekrutiert. Das Durchschnittsalter lag bei $72,1 \pm 7,7$ [54-78] Jahren, der durchschnittliche BMI lag bei $23,1 \pm 5,3$ [18,8-33,2], drei der Patienten waren weiblich und sieben männlich. Fünf der PD-Patienten wurden mit dopaminergem Medikation behandelt und fünf zusätzlich mit DBS (Oppold et al., 2023). Die erhobenen klinischen Daten sind in Tabelle 3 wiedergegeben; zusammenfassend lag bei 4 Patienten ein akinetisch rigider und bei 6 ein Äquivalenztyp vor. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug $12,2 \pm 5,3$ [2-21] Jahre und die Stimulationsdauer betrug bei den DBS-Patienten (n=5) $4 \pm 4,9$ [1-13] Jahre.

Tabelle 3: Patientencharakteristika. Tabelle aus Oppold et al., 2023, CC BY.

Patienten ID	Alter, Jahre	Geschlecht	BMI, kg/m ²	Höhe und Jahr	MDS-UPDRS-III		LEDD, mg	Typ	mehr betroffene Körperseite	Erkrankungsdauer, Jahre	Stimulation seit, Jahre
					On	Off					
DBS1	73	F	23,7	3	39	52	963	ET	L	21	13
DBS2	73	F	33,2	2,5	12	34	595	AR	E	10	1
DBS3	71	F	22,5	2,5	16	40	415	ET	L	16	1
DBS4	66	M	22,8	3	39	53	979	AR	L	12	4
DBS5	78	M	21,7	4	32	83	1650	AR	R	17	4
MED1	75	M	32,7	2	10	41	1200	AR	R	11	n/a
MED2	58	M	23,4	3	n/a	n/a	730	ET	L	13	n/a
MED3	74	M	22,1	4	43	68	325	ET	R	2	n/a
MED4	69	M	18,8	2	25	47	563	ET	R	13	n/a
MED5	54	M	32,1	3	11	24	1656	ET	L	7	n/a

Abkürzungen: F = female, weiblich. M= männlich. DBS = deep brain stimulation, tiefe Hirnstimulation. MED = medikamentös behandelte Patienten. UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale. LEDD =

Ergebnisse

levodopa equivalent dose, Levodopa Äquivalenzdosis. n/a = nicht anwendbar. ET = equivalent type, Äquivalenztyp. AR = akinetic-rigid Type, Rigortyp. L = links. R = rechts.

Die Gruppe der HC bestand aus 10 Personen. Das Alter $24 \pm 2,9$ [20-29] Jahre, das Geschlecht (M:F), 6:4, die Körpergröße $1,8 \pm 0,1$ [1,7-1,9] Meter, das Körpergewicht $68 \pm 9,3$ [51-79] Kilogramm und der BMI $22 \pm 1,9$ [17,9-24,4] kg/m^2 wurden deskriptiv erhoben. Detaillierte Daten sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Probandencharakteristika.

Probanden ID	Alter, Jahre	Geschlecht	Körpergröße, m	Körpergewicht, kg	BMI, kg/m^2
HC1	24	M	1,70	71	24,6
HC2	25	M	1,78	73	23
HC3	29	F	1,65	60	22
HC4	23	F	1,76	67	21,6
HC5	24	F	1,67	63	22,6
HC6	24	M	1,83	79	23,6
HC7	24	M	1,78	68	21,5
HC8	28	M	1,88	75	21,2
HC9	20	F	1,69	51	17,9
HC10	21	M	1,80	79	24,4

Abkürzungen: HC = healthy control, gesunde Kontrolle. M = männlich. F = female, weiblich.

3.2 Scherwellenelastographie-Daten im Querschnitt

In einem ersten Schritt wurden alle SWV-Messwerte, ohne Berücksichtigung der jeweiligen therapeutischen Bedingungen im zeitlichen Verlauf (MED ON/OFF, DBS ON/OFF), verglichen. Anschließend wurden die Subgruppen (HC vs. MED/DBS) miteinander verglichen und der Effekt von Position und Muskelgruppe analysiert. Der BB und der FDP wurden jeweils in Flexion und Extension deskriptiv beschrieben und verglichen.

Ergebnisse

Betrachtet man zunächst die HC fällt auf, dass bereits im Durchschnitt aller SWE-Daten die PD-Patienten ($2,4 \pm 0,8$ (1,2-6,4) m/s) signifikant höher (Mann-Whitney-U-Test $p < 0,001$) lagen als die HC ($2,2 \pm 0,5$ (1,4-3,8) m/s) (Tab. 5). Im Gesamtvergleich war die Flexion ($1,8 \pm 0,5$ (1,2-4,6) m/s) signifikant niedriger als die Extension ($2,8 \pm 0,6$ (1,8-6,4) m/s) ($p < 0,001$). Im nächsten Schritt wurden die einzelnen Muskeln und Positionen zwischen HC und PD-Patienten verglichen: Zwischen BB in Flexion und Extension gab es jeweils einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$), nicht jedoch beim FDP in Flexion ($p = 0,078$) oder in Extension ($p = 0,083$).

Die PD-Patienten wurden zudem einzeln betrachtet, unterteilt in die MED ($2,2 \pm 0,9$ (1,3-6,4) m/s) und die DBS ($2,6 \pm 0,7$ (1,2-4,9) m/s) Gruppe. In Abbildung 3 sind die Werte für die einzelnen Muskeln und Positionen nach Subgruppen (HC, MED, DBS, DBS+MED) dargestellt. Er zeigt sich, dass zwischen HC und PD-Patienten im BB jeweils in Extension und Flexion ($p < 0,001$), nicht jedoch im FDP ($p = 0,078$, $p = 0,083$), ein erkennbarer Unterschied besteht. Des Weiteren zeigen sich die höchsten gemessenen SWV-Werte für die PD-Patienten beim BB in Extension (MED: $3 \pm 1,1$ (1,8-6,4), DBS: $2,9 \pm 0,5$ (2,2-4,9), MED+DBS: $2,9 \pm 0,9$ (1,8-6,4)) (Tab. 5, Abb. 3).

Scherwellengeschwindigkeit nach Subgruppen für Muskeln und Gelenkstellungen

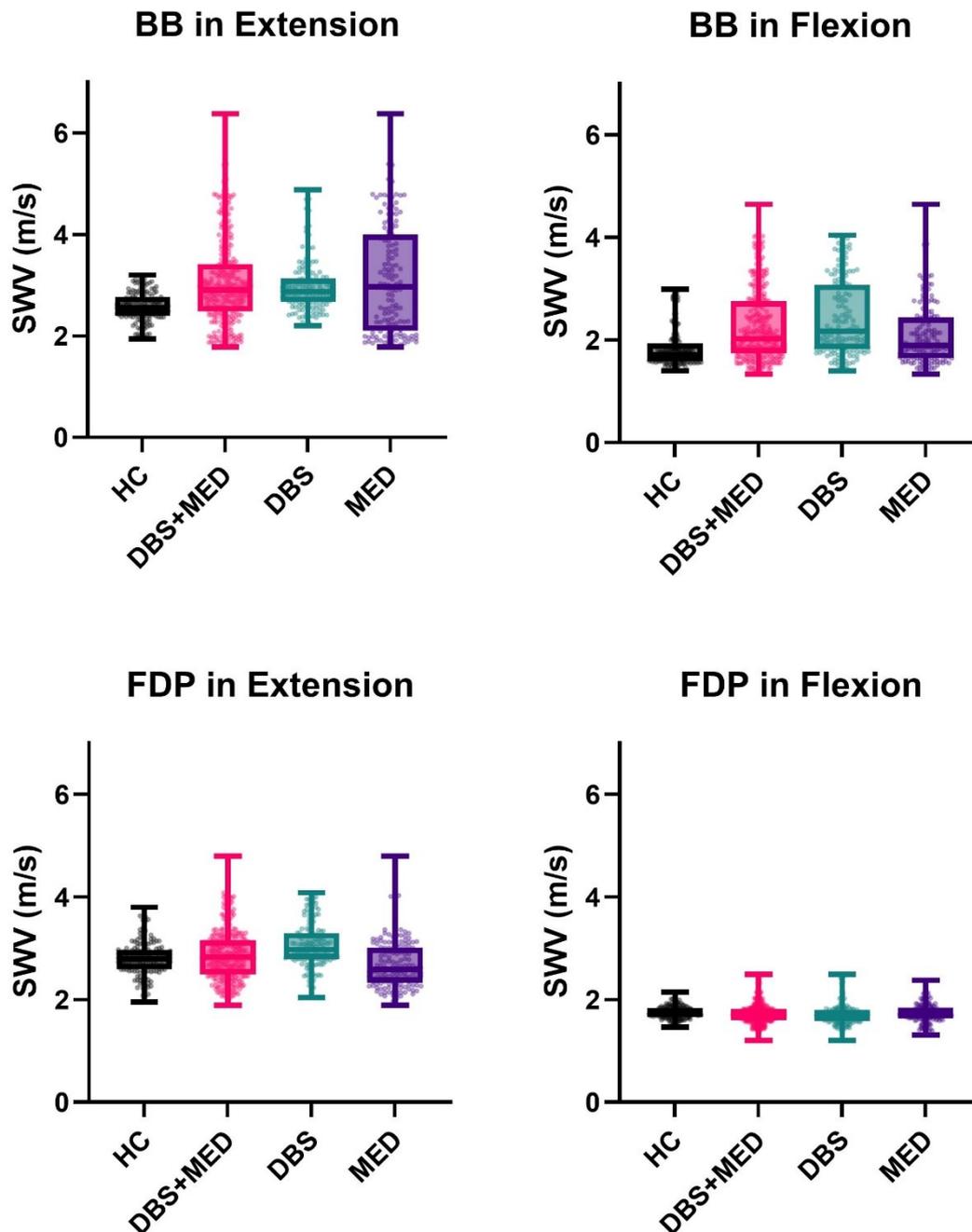


Abbildung 3: Vergleich aller gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten (SWV) – unabhängig von therapeutischen Bedingungen im zeitlichen Verlauf – aus den vier Subgruppen: Gesunde Kontrollen (HC), medikamentös behandelte Parkinson-Patienten (MED), mit tiefer Hirnstimulation behandelte Patienten (DBS), sowie MED und DBS gemeinsam. Gegliedert wurden die Ergebnisse nach Muskel (Musculus biceps brachii, BB bzw. Musculus flexor digitorum profundus, FDP) und Gelenkstellung (Flexion bzw. Extension). Für den Vergleich der SWV zwischen den Gruppen HC und DBS+MED wurde jeweils ein Mann-Whitney-U-Test berechnet. Beim BB in Extension/Flexion bestand ein signifikanter Unterschied

Ergebnisse

($p < 0,001$), nicht jedoch beim FDP ($p = 0,078$, $p = 0,083$). Die SWV für die PD-Patienten war im BB in Extension am höchsten, während die SWV für die HC im FDP in Extension am höchsten lag.

Ergänzend zu Abbildung 3 sind die Ergebnisse in Tabelle 5 in Zahlen mit Nachkommastellen aufgeführt, um es zu ermöglichen, die Ergebnisse mit anderen Studien zu vergleichen. Zusätzlich sind in der Tabelle der Median, die Standardabweichung, die Spanne und die Quartile angegeben.

Tabelle 5: Die durchschnittliche Scherwellengeschwindigkeit (SWV) über 80 Minuten einschließlich Median, Standardabweichung, Minimum bis Maximum und erstem und dritten Quartilen. Untersucht wurden die gesunde Kontrolle (HC), die Medikamenten-behandelte Gruppe (MED) und die DBS-behandelte Gruppe (DBS). Alle Werte wurden in Meter pro Sekunde für den Musculus biceps brachii (BB) und den Musculus flexor digitorum profundus (FDP) angegeben. Die Messungen fanden in Extension und Flexion des Armes statt. Veränderte Tabelle aus Oppold et al., 2023, CC BY.

	HC	MED + DBS	HC vs. MED+DBS	MED	DBS
Ø SWV (m/s)	2,2±0,5 (1,4-3,8) 1,7 / 2,7	2,4±0,8 (1,2-6,4) 1,8 / 3	$p < 0,001$	2,2±0,9 (1,3-6,4) 1,8 / 2,9	2,6±0,7 (1,2-4,9) 1,8 / 3
Ø SWV BB in Flexion (m/s)	1,7±0,4 (1,4-3,0) 1,6 / 1,9	2±0,7 (1,3-4,7) 1,7 / 2,7	$p < 0,001$	1,9±0,6 (1,3-4,6) 1,6 / 2,4	2,2±0,7 (1,4-4,0) 1,8 / 3,1
Ø SWV BB in Extension (m/s)	2,5±0,3 (1,9-3,2) 2,4 / 2,7	2,9±0,9 (1,8-6,4) 2,5 / 3,4	$p < 0,001$	3±1,1 (1,8-6,4) 2,1 / 4	2,9±0,5 (2,2-4,9) 2,7 / 3,1
Ø SWV FDP in Flexion (m/s)	1,7±0,1 (1,5-2,2) 1,7 / 1,8	1,7±0,2 (1,2-2,5) 1,6 / 1,8	$p = 0,078$	1,7±0,2 (1,3-2,4) 1,6 / 1,8	1,7±0,2 (1,2-2,5) 1,6 / 1,8
Ø SWV FDP in Extension (m/s)	2,8±0,3 (2,0-3,8) 2,6 / 3	2,8±0,5 (1,9-4,8) 2,5 / 3,1	$p = 0,083$	2,6±0,5 (1,9-4,8) 2,3 / 3	3,0±0,4 (2,0-4,1) 2,8 / 3,3

3.3 Gelenkstellung: Flexion vs. Extension

Vergleicht man alle SWV-Werte und unterteilt sie in die Gelenkposition (maximale passive Extension vs. 90° Flexion des Arms im Ellenbogen) ohne Berücksichtigung der anderen Variablen wie therapeutische Bedingung bzw. Muskel, zeigte sich in Extension (2,8±0,6 (1,8-6,4) m/s) eine signifikant höhere SWV als in Flexion (1,8±0,5 (1,2-4,6) m/s) ($p < 0,001$). In der HC war die SWV der Extension (2,7±0,3 (1,9-3,8) m/s) signifikant höher als in der Flexion (1,7±0,3 (1,4-3) m/s) ($p < 0,001$). Für die PD-Patienten lag die Extension (2,9±0,7 (1,8-6,4) m/s) signifikant höher als die Flexion (1,8±0,6 (1,2-4,6) m/s) ($p < 0,001$) (Abb. 4).

Vergleich Gelenkstellung - Extension und Flexion

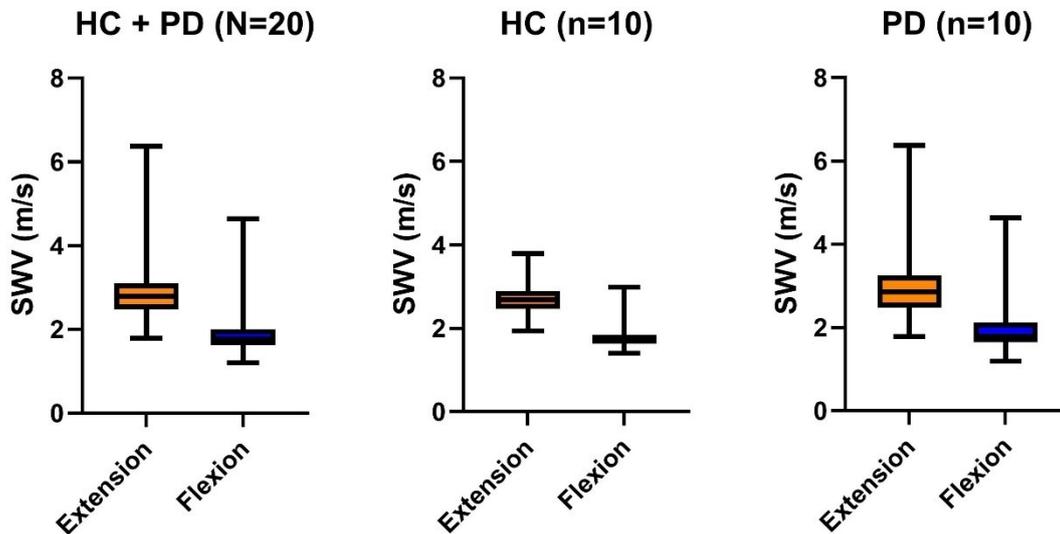


Abbildung 4: Scherwellengeschwindigkeit (SWV), die an den Studienteilnehmern am Musculus biceps brachii und am Musculus flexor digitorum profundus erhoben wurde. Aufgezeigt sind die gesunde Kontrollgruppe (HC) und die Parkinson-Patienten (PD). Verglichen werden zwei Gelenkpositionen: Arm in 180° Extension (orange) und Arm in 90° Flexion (blau). Die SWV-Werte für HC und PD, isoliert und gemeinsam betrachtet, sind in Extension signifikant höher als in Flexion ($p < 0,001$).

3.4 Muskel: Biceps brachii vs. Flexor digitorum profundus

Betrachtet man die SWV aller Studienteilnehmer für beide Gelenkstellungen gemeinsam, war die SWV des BB ($2,4 \pm 0,8$ (1,3-6,4) m/s) signifikant höher als die des FDP ($2,1 \pm 0,7$ (1,2-4,8) m/s) ($p < 0,001$). Für die HC lag die SWV des BB bei $2,2 \pm 0,5$ (1,4-3,2) m/s und für den FDP bei $2,1 \pm 0,6$ (1,5-3,8) m/s ($p < 0,001$). Der BB der PD-Patienten lag mit der SWV bei ($2,6 \pm 0,9$ (1,3-6,4) m/s) und war damit signifikant höher als der FDP ($2,1 \pm 0,7$ (1,2-4,8) m/s) ($p < 0,001$) (Abb. 5).

Vergleich Muskeln - Biceps brachii (BB) und Flexor digitorum profundus (FDP)

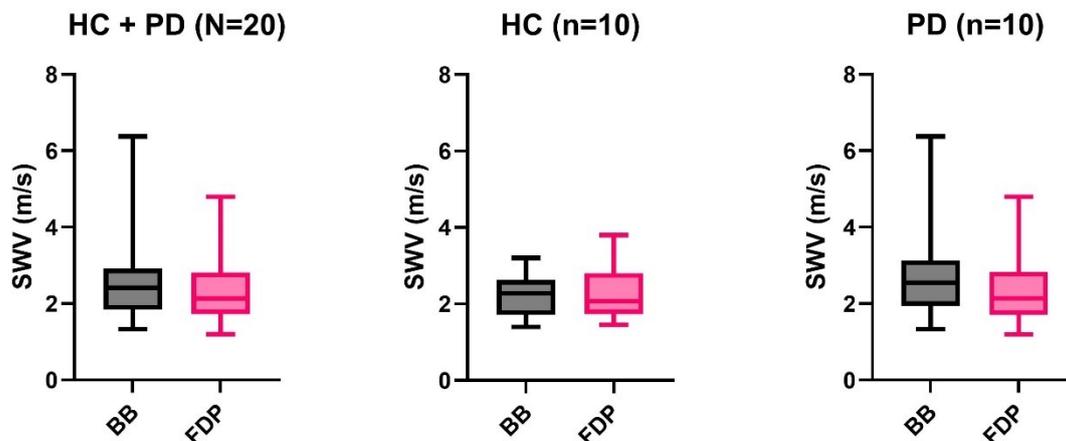


Abbildung 5: Scherwellengeschwindigkeit (SWV) aufgezeigt für Musculus biceps brachii und Musculus flexor digitorum profundus. Einbezogen wurden alle Studienteilnehmer, die gesunde Kontrolle (HC) und die Parkinson-Patienten (PD). Sie wurden gemeinsam und isoliert betrachtet. Die SWV des BB (schwarz) war für HC und PD-Patienten sowohl gemeinsam als auch isoliert betrachtet höher als die des FDP (rosa). Zwischen BB und FDP lag jeweils ein signifikanter Unterschied vor ($p < 0,001$).

3.5 Seitenvergleich

Aus den gewonnenen Daten wurde ein Vergleich zwischen der rechten und linken oberen Extremität durchgeführt. Betrachtet alle Daten der Subgruppen, für beide Positionen und Muskeln gemeinsam, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen rechts ($2,3 \pm 0,7$ (1,3-6,4) m/s) und links ($2,3 \pm 0,8$ (1,2-5,6) m/s) ($p < 0,05$) (Abb. 6). Die Violinendiagramme in Abbildung 6 zeigen augenscheinlich kaum einen Unterschied, dieser besteht jedoch statistisch durch den Wilcoxon-Test und liegt vermutlich der großen Stichprobe und zugrunde.

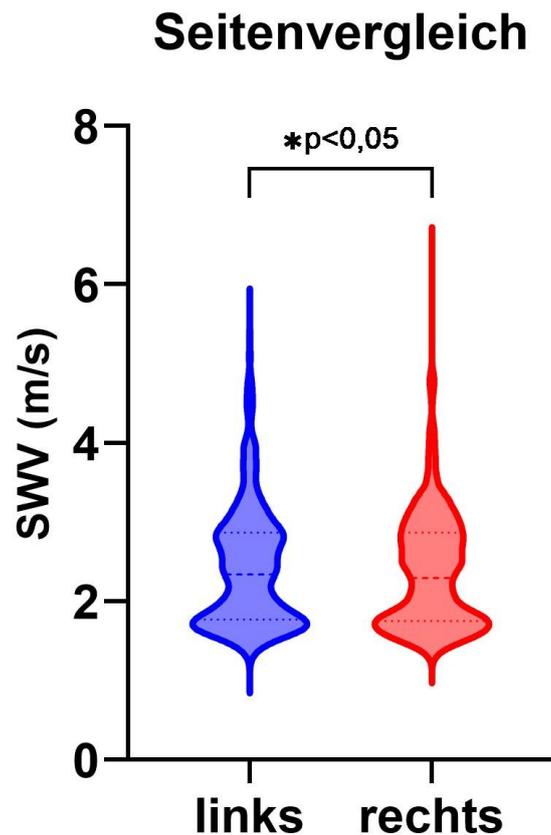


Abbildung 6: Seitenvergleich der linken (blau) und rechten (rot) Körperseite. Die Scherwellengeschwindigkeit (SWV) ist für die Parkinsonpatienten und die gesunde Kontrolle (N=20) gemeinsam angegeben. Die beiden Muskeln und Gelenkpositionen wurden zusammengezählt. Im Wilcoxon-Test liegt ein errechneter signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Seiten, rechts und links, vor ($p<0,05$).

In Abbildung 7 wurde die stärker betroffene Körperseite der PD-Patienten bewertet (vgl. Tab. 3). Es wurde wie folgt vorgegangen: DBS-Patient 1 war auf der linken Körperseite stärker betroffen, also wurden die SWV-Daten des linken BB und FDP in Extension und Flexion der Variable „stärker betroffen“ zugeordnet. DBS-Patient 2 wurde ausgeschlossen, da sie nach dem derzeitigen Stand keine stärker betroffene Seite aufwies. Die stärker betroffene Körperseite ($2,4\pm 0,8$ (1,2-6,4) m/s) war signifikant höher als die schwächer betroffene Seite ($2,3\pm 0,8$ (1,4-5,6) m/s) ($p<0,0001$).

PD Patienten - stärker bzw. schwächer betroffene Körperseite

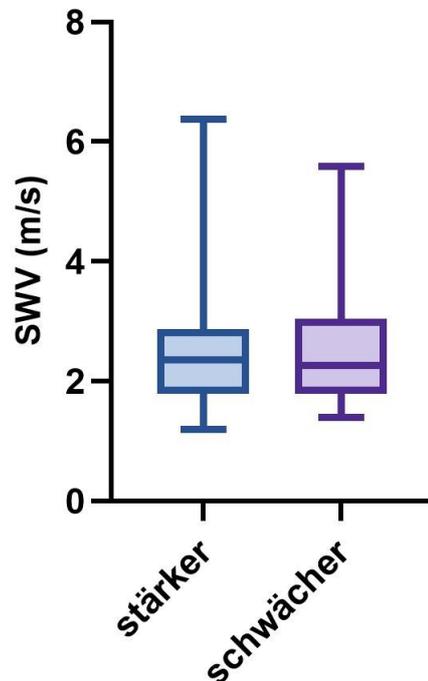


Abbildung 7: Seitenvergleich der stärker betroffenen Körperseite der Parkinsonpatienten (PD-Patienten) (n=9) beider Muskeln, Musculus biceps brachii und Musculus flexor digitorum, in Extension und Flexion. DBS-Patient 2 zeigte zum Untersuchungszeitpunkt keine stärker betroffene Seite und wurde ausgeschlossen. Die stärker betroffene Seite einen höheren Median ($2,4 \pm 0,8$ (1,2-6,4) m/s) als die schwächer betroffene Seite ($2,3 \pm 0,8$ (1,4-5,6) m/s) aufweist, im Wilcoxon-Test ist dieser Unterschied signifikant ($p < 0,0001$).

3.6 Korrelation von Scherwellengeschwindigkeit und UPDRS

Tabelle 6 und Abbildung 8 zeigen, dass ein positiver Zusammenhang zwischen SWV und MDS-UPDRS-III 22 b-c besteht. Werden Messwerte von allen Muskeln und Gelenkpositionen betrachtet, ist der Korrelationskoeffizient niedrig, aber signifikant ($r=0,101$, $p < 0,001$). Werden einzelne Muskeln und Gelenkpositionen betrachtet, zeigt sich die höchste Korrelation im BB in Extension ($r=0,494$, $p < 0,001$). Deswegen wurde anschließend der Einfluss der verschiedenen Medikamenten- und DBS-Einstellungen im zeitlichen Verlauf am BB in Extension untersucht.

Tabelle 6: Die Spearman-Rho-Korrelation zwischen den über 80 Minuten erhobenen SWV und dem MDS-UPDRS-III 22 b-c, aufgeteilt nach Muskel und Position. Die medikamentös behandelten (MED) und durch

Ergebnisse

tiefe Hirnstimulation therapierten (DBS) Parkinson-Patienten (PD-Patienten) wurden gemeinsam und separat aufgelistet. Es zeigen sich überwiegend positive Korrelationskoeffizienten, der größte für den Musculus biceps brachii (BB) in Extension. Tabelle aus Oppold et al., 2023, CC BY.

	PD-Patienten (MED + DBS)	MED	DBS
BB in Flexion	$r=0,293$; $p<0,001$	$r=0,199$; $p=1,47$	$r=0,294$; $p<0,01$
BB in Extension	$r=0,494$; $p<0,001$	$r=0,416$; $p<0,001$	$r=0,494$; $p<0,001$
FDP in Flexion	$r=0,297$; $p<0,001$	$r=-0,217$; $p<0,008$	$r=-0,297$; $p<0,001$
FDP in Extension	$r=0,009$; $p=0,91$	$r=0,304$; $p<0,001$	$r=0,009$; $p=0,91$

Abkürzungen: BB = Musculus biceps brachii, FDP = Musculus flexor digitorum profundus.

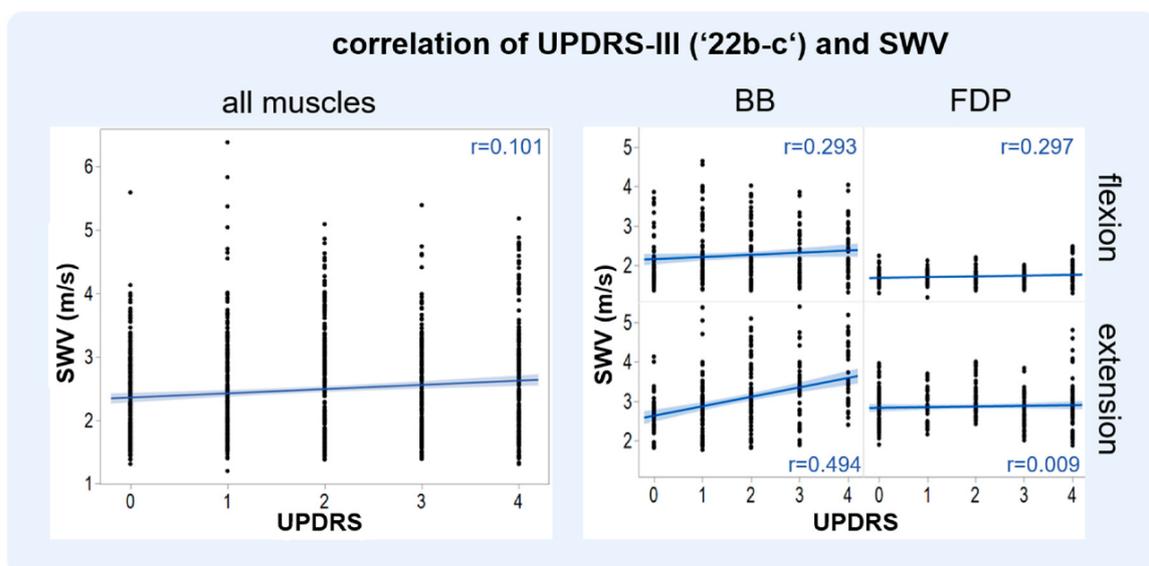


Abbildung 8: Die Korrelation zwischen dem klinischen Rigor, quantifiziert anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), und der Scherwellengeschwindigkeit (SWV, Shear wave velocity). Links zeigt sich für alle Muskeln eine schwache, aber signifikante Korrelation ($r=0,101$, $p<0,001$). Betrachtet man rechts die einzelnen Muskeln, den Musculus biceps brachii (BB) und den Musculus flexor digitorum profundus (FDP), in Extension und Flexion, zeigt sich die stärkste Korrelation beim BB in Extension ($r=0,494$, $p<0,001$). Abbildung aus Oppold et al., 2023, CC BY.

3.7 Scherwellengeschwindigkeit im zeitlichen Verlauf am Musculus biceps brachii in Extension

3.7.1 Gruppenniveau

Die höchste Korrelation wurde im BB in Extension beobachtet. Deswegen erfolgte eine erweiterte Analyse speziell dieses Muskels in genannter Position. Für den BB in Extension der MED-Gruppe betrug die durchschnittliche SWV im MED OFF $3,3 \pm 1,1$ (1,8-6,4) m/s und im MED ON $2,5 \pm 0,9$ (1,8-5,6) m/s; die SWV war im MED ON signifikant niedriger ($p < 0,05$). Bei der DBS-Gruppe war die SWV in der DBS ON Phase ($2,8 \pm 0,4$ (2,2-4,5) m/s) signifikant niedriger als im DBS OFF ($3,1 \pm 0,6$ (2,4-4,9) m/s) ($p < 0,001$). Zur Veranschaulichung werden auch Messwerte eines einzelnen PD-Patienten gezeigt (Abb. 9, 10).

Ergebnisse

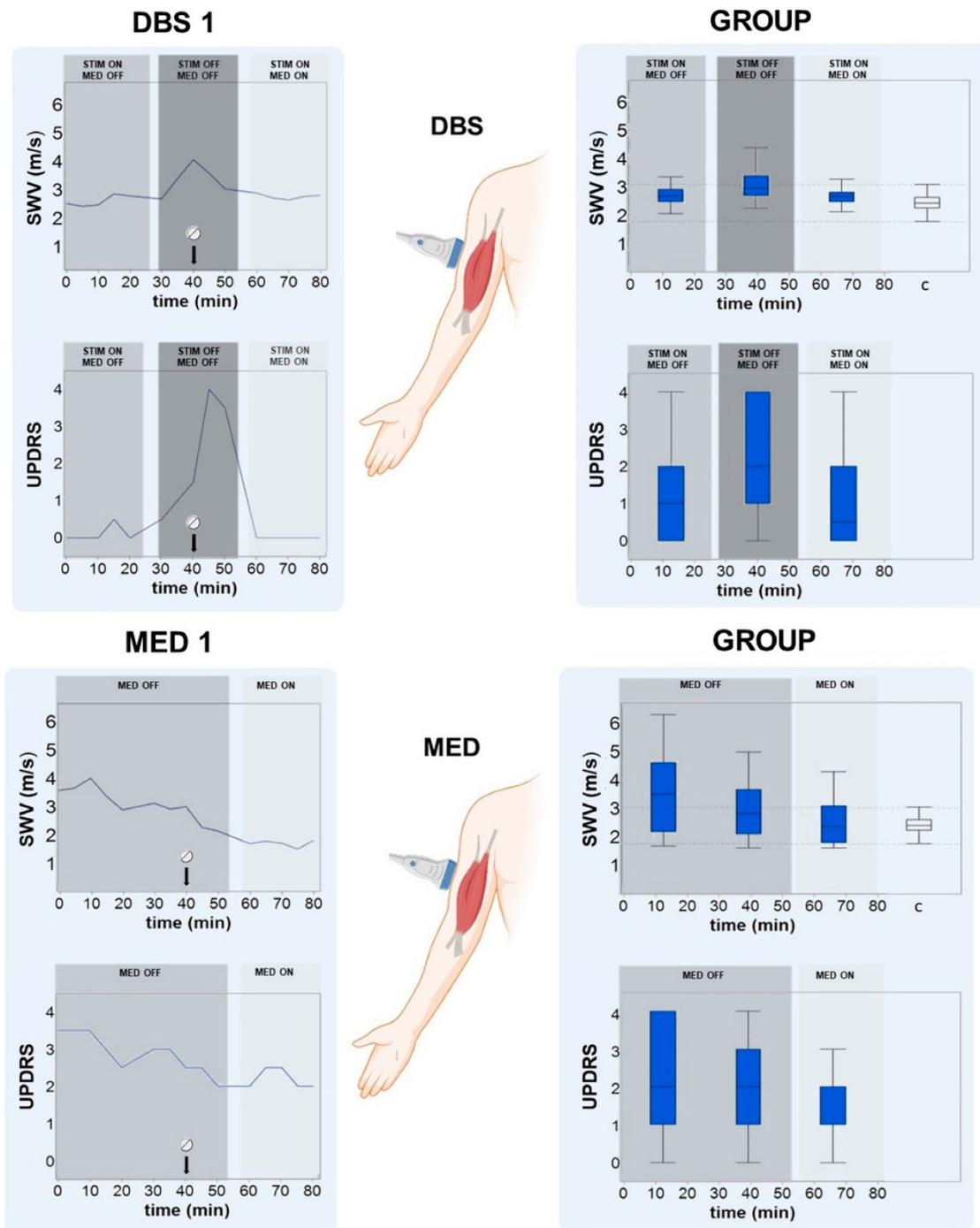


Abbildung 9: Die Darstellung zeigt die gemessene Scherwellengeschwindigkeit (SWV, shear wave velocity) und den klinisch erhobenen Rigor (anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) über einen 80-Minuten Messzeitraum bei Patienten, die medikamentös (MED) und mittels tiefer Hirnstimulation (DBS) behandelt wurden. Links exemplarisch am Individuum (DBS 1, MED 1) und rechts die Ergebnisse auf Gruppenniveau (Group). In 5-Minuten-Intervallen wurden beide Variablen erhoben, die SWV und der UPDRS. Der Rigor wurde beeinflusst durch (1) die reguläre Levodopa/Benserazid-Einnahme in Minute 40. (2) Zusätzlich wurde in der DBS-Gruppe die DBS von Minute 30 bis 55 ausgeschaltet. Eine positive Korrelation zwischen MDS-UPDRS-III 22 b-c und SWV ist erkennbar. Sowohl SWV als auch MDS-UPDRS-III 22 b-c steigen im MED OFF/ DBS OFF und fallen im MED ON/ DBS ON. Boxplot „c“ zeigt die Werte der gesunden Kontrolle für den BB in Extension im Vergleich. Die Abbildung wurde mit BioRender (<http://biorender.com/>, aufgerufen am 23.02.2022) erstellt. Abbildung aus Oppold et al., 2023, CC BY.

Ergebnisse

3.7.2 Individuum

Ergänzend sind in Abbildung 10 die Messungen des BB in Extension für die 10 Patienten einzeln zur besseren Vergleichbarkeit dargestellt. Der Korrelationskoeffizient ist in Tabelle 7 für jeden einzelnen Probanden für den BB in Extension aufgeführt.

Tabelle 7: Spearman-Rho Korrelation wurde für individuelle Patienten berechnet. Korreliert wurde der Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 22 b-c mit der Scherwellengeschwindigkeit.

ID	Spearman-Rho-Korrelation	ID	Spearman-Rho-Korrelation
DBS 1	$r=0,744$; $p<0,001$	MED 1	$r=0,639$; $p<0,001$
DBS 2	$r=0,088$; $p=0,645$	MED 2	$r=0,437$; $p<0,05$
DBS 3	$r=0,136$; $p=0,472$	MED 3	$r=0,069$; $p=0,069$
DBS 4	$r=0,344$; $p=0,063$	MED 4	$r=-0,073$; $p=0,702$
DBS 5	$r=0,203$; $p=0,282$	MED 5	$r=0,216$; $p=0,252$

Abkürzungen: DBS = deep brain stimulation, tiefe Hirnstimulation. MED = medikamentös behandelte Parkinson Patienten.

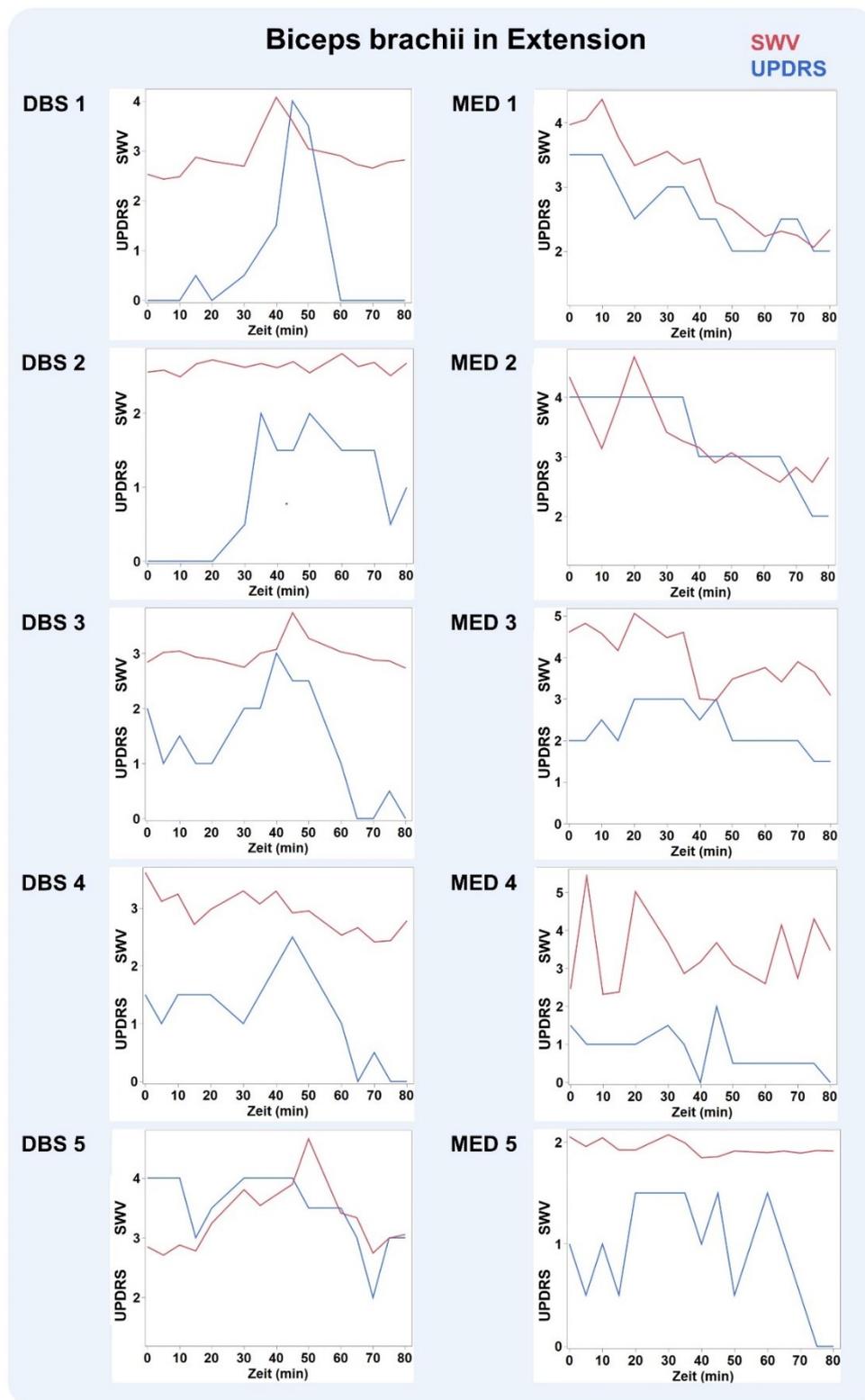


Abbildung 10: Einzelergebnisse des Musculus biceps brachii in Extension für die 10 Patienten. DBS = deep brain stimulation, tiefe Hirnstimulation. MED = medikamentös behandelte Parkinson Patienten. SWV = shear wave velocity, Scherwellengeschwindigkeit. UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

4 Diskussion

4.1 Hypothesendiskussion

Diese Studie hatte die Zielsetzung, zu überprüfen, ob sich SWE zur Objektivierung von Rigor bei PD eignet. Im Folgenden werden die Hypothesen, die in der Einleitung aufgestellt wurden, in einen kritischen Rahmen gestellt, nachdem die Ergebnisse vorliegen.

4.1.1 Hypothese 1: Bei Parkinsonpatienten mit Rigor findet sich eine höhere Scherwellengeschwindigkeit als bei gesunden Kontrollen.

Vergleicht man die HC mit den PD-Patienten, zunächst ohne Berücksichtigung von therapeutischen Bedingungen, Muskel oder Gelenkstellung, zeigt sich im Durchschnitt eine signifikant niedrigere SWV für die HC ($2,2 \pm 0,5$ (1,4-3,8)) als für die PD-Patienten ($2,4 \pm 0,8$ (1,2-6,4)) ($p < 0,001$) (Abb. 3, Tab. 5).

Die erste uns bekannte Anwendung von SWE bei PD war die Studie von Du et al. Diese untersuchte in 46 PD-Patienten vom akinetisch-rigiden Typ und 31 HC den BB (Du et al., 2016). Zusätzlich wurden, wie in dieser Studie, der MDS-UPDRS-III und weitere klinische Merkmale erhoben. Die SWV war in den PD-Patienten mit $59,94 \pm 20,91$ kPa höher als in der HC mit $24,44 \pm 5,09$ ($p < 0,05$) (Du et al., 2016). Des Weiteren wurden in der Studie von Du et al. die ICC zur Beurteilung mehrerer Untersucher der SWV berechnet. In der Studie gab es zwei Untersucher mit mehr als fünf Jahren Erfahrung in Muskel-Ultraschall: Die ICC lag für den BB bei 0,75 (95 % Konfidenzintervall (0,68-0,78)) und 0,78 (95 % Konfidenzintervall (0,75-0,82)) (Du et al., 2016). Dieses Ergebnis lässt auf eine sehr gute Interrater-Übereinstimmung schließen (Koo and Li, 2016).

4.1.2 Hypothese 2: Bei Parkinsonpatienten korreliert das Ausmaß des Rigors mit der Scherwellengeschwindigkeit. Der Biceps brachii in Extension zeigt die höchste Korrelation zum UPDRS.

Zwischen SWV und MDS-UPDRS-III 22 b-c gab es einen positiven Zusammenhang. Dieser war in der Gesamtbetrachtung (alle Muskeln und Gelenkpositionen) niedrig, aber signifikant ($r=0,101$; $p < 0,001$) (Abb. 8). Im weiteren Verlauf wurde die höchste Korrelation beim BB in Extension beobachtet

Diskussion

($r=0,494$; $p<0,001$) (Tab. 6). In dieser Studie eignete sich schlussfolgend der BB in Extension am besten, um den Rigor mittels SWE zu erheben.

Die Vorstudien kommen zu ähnlichen Schlussfolgerungen wie diese Studie, dass sich SWE bei PD am BB, vorzugsweise in Extension, aber auch an anderen Muskelgruppen bei PD anwenden lässt (Du et al., 2016; Yin et al., 2021). Du et al. erhob ebenso den UPDRS-III und beobachtete eine hohe Korrelation zum BB ($r=0,646$; $p<0,000$) (Du et al., 2016). In Tabelle 8 sind bereits veröffentlichte Studien, die sich ebenfalls mit der Anwendung von SWE am BB in Extension bei PD beschäftigten, vergleichsweise herangezogen. Die Ergebnisse sind bis zu 1 m/s höher als die Ergebnisse dieser Studie; eine mögliche Erklärung ist das Patientenkollektiv: Die Erkrankung kann weiter fortgeschritten oder die Patienten können medikamentös schlechter eingestellt sein. Weitere mögliche Ursachen liegen im Messaufbau, wie der Applikation des Drucks auf das Gewebe und der Gelenkstellung (Tab. 8).

Tabelle 8: Vergleichsstudien. Veränderte Tabelle aus Oppold et al., 2023, CC BY. Die Werte dieser Studie sind in Median und Standardabweichung angegeben, während bei Ding et al. und Du et al. der Mittelwert verwendet wurde.

	diese Studie	Ding et al., 2021	Du et al., 2016
Therapeutische Bedingungen	Off / On	On	Off
Kohorte	N=10	N=63	N=46
SWV: BB in Extension (m/s)	DBS: $2,9\pm 0,5$	$3,65\pm 0,46$	$3,99\pm 2,83$
	MED: $3\pm 1,1$		$4,28\pm 2,64$

Abkürzungen: SWV = shear wave velocity, Scherwellengeschwindigkeit.

4.1.3 Hypothese 3: Manche Untersuchungsbedingungen (u.a. ausgewählter Muskel und Gelenkstellung) beeinflussen Scherwellengeschwindigkeits-Messungen und speziell die Quantifizierung von Rigor.

In der Analyse der Untersuchungsbedingungen gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Muskelgruppen und Gelenkstellungen (vgl. 3.3

Diskussion

und 3.4). Die Flexion ($1,8 \pm 0,5$ (1,2-4,6) m/s) war signifikant niedriger als die Extension ($2,8 \pm 0,6$ (1,8-6,4) m/s) ($p < 0,001$). Dieser Effekt war ebenso in den Subgruppen HC ($p < 0,001$) und den PD-Patienten zu beobachten ($p < 0,001$). Bezüglich der Wahl des Muskels, lag die SWV des BB mit $2,4 \pm 0,8$ (1,3-6,4) m/s signifikant höher als der FDP mit $2,1 \pm 0,7$ (1,2-4,8) m/s ($p < 0,001$). Die Körperseite der oberen Extremität zeigte in dieser Studie einen signifikanten Unterschied, rechts ($2,3 \pm 0,7$ (1,3-6,4) m/s) war niedriger als links ($2,3 \pm 0,8$ (1,2-5,6) m/s) ($p < 0,05$). Die Werte zur Körperseite weisen vermutlich aufgrund der großen Stichprobe einen signifikanten Unterschied auf, auch wenn dieser augenscheinlich wenig zu erkennen ist. Mögliche Erklärungen könnten die Position des Untersuchers links neben dem Patienten sein oder dass eine Körperseite stärker von PD betroffen ist.

Nach Betrachtung der Korrelationsergebnisse empfiehlt sich wie in Vorstudien die Anwendung der SWE am BB in Extension, da eine höhere Korrelation zum UPDRS besteht ($r = 0,494$, $p < 0,001$) (Ding et al., 2021; Du et al., 2016). Ähnliche Studien bevorzugten den BB aufgrund seiner oberflächlichen Lage und des geringen Fiederungswinkels (Ding et al., 2021; Du et al., 2016). Zudem sind die leichte Zugänglichkeit und die leicht standardisierte Gelenkstellung in Extension ein Vorteil, der für den BB spricht.

Romano et al. betonten die Wichtigkeit eines standardisierten Studiendesigns im Rahmen der SWV-Messungen (Romano et al., 2021). So verglichen sie ein vorläufiges und ein optimiertes Studiendesign mit kontrollierter Gelenkposition: Es zeigte sich, eine geringere Varianz für den BB im optimierten Studiendesign ($1,95 \pm 0,3$ m/s) als im vorläufigen ($4,14 \pm 0,97$ m/s). Dasselbe galt für den FDP mit dem optimierten ($2,3 \pm 0,37$ m/s) und dem vorläufigen Modell ($3,07 \pm 1,57$ m/s) (Romano et al., 2021). Die Erkenntnisse von Romano et al. decken sich mit denen dieser Studie (Romano et al., 2021).

4.1.4 **Hypothese 4:** Kurzzeitige Therapieeffekte von dopaminerger Medikation und tiefer Hirnstimulation schlagen sich in Veränderungen der Scherwellengeschwindigkeit nieder.

Der BB in Extension wurde aufgrund seiner höchsten Korrelation zwischen der SWV und dem MDS-UPDRS für die weitere Analyse ausgewählt. Im weiteren Schritt wurde der Effekt der Therapie, DBS oder medikamentös (Levodopa, 50-200 mg mit Benserazid, 12,5 – 50 mg oder Carbidopa, 25 mg) untersucht. Vergleicht man den BB in Extension der fünf medikamentös behandelten PD-Patienten, zeigt sich im MED OFF ($3,3 \pm 1,1$ (1,8-6,4) m/s) gegenüber MED ON ($2,5 \pm 0,9$ (1,8-5,6) m/s) ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). Dasselbe galt für die DBS-Gruppe, zwischen DBS ON ($2,8 \pm 0,4$ (2,2-4,5) m/s) und DBS OFF ($3,1 \pm 0,6$ (2,4-4,9) m/s) bestand ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Dieser Effekt existierte sowohl auf Gruppenebene als auch in der Beurteilung einzelner Patienten. Betrachtet man Abbildung 10, kann man einen Zusammenhang bei einzelnen Patienten (DBS 1, DBS 3, DBS 5, MED 1, MED 2 und MED 3) vermuten, jedoch weniger für (DBS 2, DBS 4, MED 4 und MED 5). Vergleicht man die errechneten Korrelationen, besteht nur für einzelne Patienten ein signifikanter Zusammenhang (Tab. 7).

Ähnlich dem Aufbau dieser Studie wurde im Tiermodell bei drei weiblichen Rhesusaffen, bei denen Parkinsonismus ausgelöst wurde, der Rigor unter DBS und medikamentöser Therapie an der oberen Extremität erhoben (Mera et al., 2009). Bei den Primaten wurde vorher durch 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,4-Tetrahydropyridin Parkinsonismus ausgelöst (Mera et al., 2009). Dabei handelt es sich um ein Neurotoxin, welches selektiv in dopaminerge Zellen aufgenommen wird und zum Zelltod führt. Affe eins wurde eine Apomorphin-Pumpe implantiert. Zunächst wurden fünf bis zehn Minuten Ausgangswerte erhoben, äquivalent zum MED OFF dieser Studie. Danach erfolgte die Apomorphin-Applikation und es wurden für 60 Minuten Werte im MED ON erhoben. Affe zwei und drei wurde eine DBS implantiert. Nach anfänglichen Parametereinstellungen wurden im Experiment kontinuierliche Daten gemessen, fünf Minuten vor Einschalten der DBS und zwei Minuten danach. Die Messungen fanden beidseits am Arm in Extension und Flexion statt (Mera et al., 2009). Statt

Diskussion

der SWE kam hier ein automatisiertes Arm-Rigor-Messinstrument, das für diesen Zweck entwickelt wurde und aus einem tragbarem Oberflächen-Elektromyografie (EMG), einer Kraftmessung und einem Armrotationsmotor bestand, zum Einsatz (Mera et al., 2009). Nachdem die DBS angeschaltet wurde, nahm der Rigor um 70 % ab, nach Apomorphin-Injektion sogar um 90,5 % (Mera et al., 2009). Ähnlichkeiten zu dieser Studie bestehen darin, dass ebenfalls kurzzeitige Veränderungen des Rigors objektiv aufgezeichnet werden konnten und ein deutlicher Effekt der therapeutischen Interventionen gemessen wurde. Für Anschlussstudien an PD-Patienten wäre eine Ergänzung der SWE mit EMG und Kraftmessung empfehlenswert, um mehr Messdaten zu erheben und die SWE damit zu validieren.

Somit eignen sich die eingesetzten therapeutischen Interventionen, DBS oder Levodopa, um den Rigor zu modulieren und die SWE auf einem breiten Spektrum, von UPDRS-III b-c Wert „0 (kein Rigor)“ bis „4 (stärkste Ausprägung)“ zu erproben. Besonders deutlich war der Effekt der DBS im MED OFF und im STIM OFF. Retrospektiv war der Zeitpunkt für die Medikamentengabe nicht optimal gewählt, da Levodopa erst nach 20-60 Minuten seine Wirkung erzielt und von vielen Faktoren wie der Proteinkonzentration des Mageninhaltes abhängig ist (Hauser et al., 2018). Geeignet wäre das lösliche Levodopa, welches morgens nach dem Aufwachen als Suspension gegeben wird, um die Beweglichkeit zu verbessern (Jansson et al., 1998). In dieser Pilotstudie war die Nutzen-Risiko-Abwägung zugunsten des etablierten Therapieplans, da eine Änderung der Levodopa-Medikation mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie einer akinetischen Krise oder Halluzinationen einhergehen kann. Es besteht zudem ein möglicher Placebo-Effekt des Levodopa, da sich umgekehrt Parkinson-Symptome unter Stress verschlechtern (Zach et al., 2017). In künftigen Studien kann sich auf eine von beiden Interventionen, medikamentös oder DBS, beschränkt werden, um die Durchführung zu vereinfachen.

Resümiert man die 4 Hypothesen, lässt sich zusammenfassen, dass SWE potenziell zur Objektivierung des Rigors im Rahmen des PD eingesetzt werden kann. Die bevorzugte Messstelle hierfür ist der BB in Extension. Sowohl auf

Gruppen- als auch auf Einzelniveau lassen sich Schwankungen des Rigors durch die SWE darstellen. Die Ergebnisse dieser Studie sind im Einklang mit vorhergegangenen Studien. Was diese Studie auszeichnet, ist, dass SWE zum ersten Mal über einen längeren Zeitraum mit paralleler Erhebung des UPDRS durchgeführt wurde, sodass potenziell diagnostisch wertvolle kurzfristige Veränderungen des Rigors dargestellt werden können. Da die SWE im Muskelultraschall bisher keine etablierte Methode ist, sind neue Studien, die die Anwendbarkeit der SWE bei PD belegen, vor der klinischen Anwendungen unerlässlich.

4.2 Vergleich mit anderen Methoden zur Quantifizierung von Rigor

Rigor objektiv im klinischen Alltag zu erfassen, ist bisher eine nicht zufriedenstellend gelöste Lücke. Deswegen wurden Versuche mit EMG, Bewegungssensoren und weiteren Methoden im Tiermodell (vgl. 4.1.4) oder bei Menschen erprobt. Rigor liegt von Natur aus auf einer kontinuierlichen Skala mit fließenden Übergängen. Der ordinal skalierte MDS-UPDRS, welcher Rigor in ganzen Zahlen erfasst, ist somit eher grobkörnig. SWE kann, wie biomechanische Sensoren, einen exakten Messwert liefern und ist dabei standardisiert, reproduzierbar und präzise. Die technische Erfassung von Rigor bringt weitere Vorteile. Einerseits können feine Schwankungen des Rigors, die vom Menschen nicht wahrgenommen werden, erfasst werden. Andererseits wird eine große Menge an Daten erfasst, die in der Forschung verwendet werden können.

Ein systematisches Review beschäftigte sich mit den verschiedenen Möglichkeiten Rigor bei PD objektiv zu messen, und untersuchte dabei Servomotoren und andere biomechanische Messmethoden: Es wurde eine gute Validität und Korrelation zum klinischen Bild festgestellt, im Alltag hat sich bisher jedoch keine Methode etabliert (Ferreira-Sánchez et al., 2020). Im Detail wurden unter anderem EMG, Myometrie, Bewegungssensoren, Magnetometer, Ultraschall (auch SWE), Servomotoren; einzeln oder in Kombination untersucht (Ferreira-Sánchez et al., 2020).

Diskussion

Als Kritikpunkt für alle technischen Unterstützungen zur Erfassung des Rigors ist, dass einige dieser Geräte, außerhalb von Studien, in Kliniken nicht großflächig vorhanden sind. Etwas besser sieht es für das EMG und die SWE aus, doch letzteres ist außerhalb von Zentren selten vorzufinden. Zwar ist die Benutzung von Ultraschall in Kliniken weitverbreitet, zur Durchführung einer SWE benötigt es jedoch spezielle Ausstattung inklusive Schallköpfen. Zusätzlich gilt für alle technischen Geräte zur Erfassung von Rigor, dass das Personal eingewiesen und geschult werden muss. Das macht diese Geräte im Alltag weniger praktikabel, verglichen mit dem UPDRS.

Das EMG beispielsweise kann indirekt Rückschlüsse über den Rigor, aber nicht die Gewebselastizität geben. Es funktioniert, indem Elektroden auf die Hautoberfläche aufgeklebt oder aber Nadeln in den Muskeln platziert werden. Letzteres ist zwar wesentlich genauer und seltener durch Artefakten verzerrt als das Oberflächen-EMG, allerdings ist die Methode schmerzhaft und birgt unter anderem ein Infektionsrisiko. Das Nadel-EMG ist also für die routinemäßige Erfassung von Rigor gegenüber dem UPDRS nachteilig. Das Oberflächen-EMG ist störanfällig für Bewegungen des Patienten und oft müssen die Daten aufwendig ausgewertet werden.

Dasselbe gilt für Bewegungssensoren, hier ist das anschließende Herausfiltern von Artefakten und Störfaktoren ebenso aufwendig. Bewegungssensoren werden meist an den Extremitäten des Probanden angebracht und liefern so indirekte Rückschlüsse über den Rigor. Weitere Methoden beinhalten Servomotoren und Kraftmessung. Dabei wird ein mechanischer Widerstand erzeugt, der vom Probanden überwunden werden muss, dieser gibt daraufhin Aufschluss über den Rigor. Diese Methode arbeitet teilweise mit Maximalkraft, was für die älteren PD-Patienten nicht nur anstrengend, sondern aufgrund von Vorerkrankungen, wie der Osteoporose, potenziell gefährlich ist. SWE ist im Gegensatz dazu nicht-invasiv und eine weitestgehend sichere Methode für den Patienten.

In einer anderen Studie wurde bei neun PD-Patienten mithilfe von Oberflächen-EMG und Beschleunigungssensoren die optimale Lage der DBS-Sonden

Diskussion

intraoperativ assistiert. Dadurch wurden statt 144 ohne technische Hilfsmittel, 188 mögliche Implantationsstellen gefunden (Shah et al., 2017). In einer früheren intraoperativen Studie zur Erleichterung der DBS-Implantation wurden Beschleunigungssensoren gegenüber dem Oberflächen-EMG aufgrund geringeren Signalrauschens präferiert (Journee et al., 2007). SWE wurde in diesem Bezug nach unserem Kenntnisstand noch nicht eingesetzt. Dass der Einsatz grundsätzlich möglich ist, beweist eine Studie zur Operation von Lebertumoren bei der SWE intraoperativ genutzt und mit Kontrastmittel-Ultraschall verglichen wurde. Zwar war die SWE in Sensitivität und Spezifität unterlegen, jedoch liefert die Studie den Beleg, dass SWE grundsätzlich intraoperativ eingesetzt werden kann (Silva et al., 2018).

Die SWE geht mit technischen und methodischen Voraussetzungen einher. So eignete sich zur Erfassung der SWE in dieser und Vorläuferstudien der BB besonders gut (Ding et al., 2021; Du et al., 2016; Oppold et al., 2023). Gründe, warum sich der BB besser eignet als etwa der Musculus deltoideus, könnten die bessere Positionierungsmöglichkeit des Armes im Ellbogengelenk sein, um ihn wie in diesem Aufbau kontrolliert in 90° zu halten. In einer Studie zur Anwendung der SWE am Musculus gastrocnemius bei PD-Patienten wurde, um diesen Bias zu kontrollieren, der Fuß in eine Schiene mit fixer Winkelkontrolle eingespannt, bevor SWE-Werte erhoben wurden (Yin et al., 2021). Ferner spielen praktische Gründe der Ultraschalluntersuchung eine tragende Rolle. So lässt sich der oberflächlich gelegene BB leichter im B-Mode identifizieren als der tiefer gelegene FDP. Unterstützt wird diese Begründung dadurch, dass die Varianz der ermittelten SWE-Ergebnisse mit der Messtiefe steigt, weshalb in dieser Studie das Messfenster in einer Tiefe von 2 bis maximal 4 cm platziert wurde (Alfuraih et al., 2018; Oppold et al., 2023). Der Fiederungswinkel, also die Anordnung der Muskelfasern im Raum, zeigte ebenfalls Einfluss auf die SWV-Messungen: Muskeln mit geringerem Fiederungswinkel, wie der BB, wiesen eine geringere Varianz auf und eigneten sich dementsprechend besser (Romano et al., 2021).

Weitere kontrollierbare Einflussfaktoren sind der applizierte Druck der Ultraschallsonde auf das Gewebe. Deshalb wurde wie in vorherigen Studien der

geringstmögliche Druck bei der Platzierung der Sonde angewandt (Du et al., 2016). Die Gelenkposition wurde durch ein Kissen auf dem Schoß des Patienten bestmöglich standardisiert, orientiert am klinischen Alltag, wie von Romano et al. empfohlen (Romano et al., 2021). Es wurde eine großzügige Menge an Ultraschallgel verwendet, da auch dieses Einfluss auf die SWV haben kann (Romano et al., 2021).

In dieser Studie bestand auf Gruppenebene ein signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen SWV-Werten der rechten und linken Extremität (vgl. 3.5).

4.3 Stärken und Limitationen

Die Stärken dieser Studie sind, dass SWE zur Quantifizierung des Rigors nach unserem Stand erstmalig in einer longitudinalen Messung über 80 Minuten eingesetzt wurde und dass DBS-Patienten eingeschlossen wurden.

Diese Arbeit liefert folgende neue Erkenntnisse zur SWE bei PD:

(1) Patienten wurden in dieser Studie im Längsschnitt über einen Zeitraum von 80 Minuten gemessen. Die Messungen erfolgten engmaschig in 5 Minuten-Intervallen, so ergaben sich nach Abzug fürs Ein- und Ausschalten der DBS 15 Messpunkte pro Person. Diese wurden an zwei Muskeln und in zwei Positionen je Körperseite erhoben. Pro Teilnehmer ergeben sich so 120 Messpunkte, bei zehn Parkinsonpatienten waren dies 1200 erhobene SWV-Werte. Vorläuferstudien haben die SWE einmal, zweimal oder dreimal hintereinander oder in Zwei-Minuten-Abständen erhoben und hatten damit einen deutlich kleineren Datensatz (Ding et al., 2021; Du et al., 2016; Gao et al., 2016). Zudem liefert diese Studie neue Erkenntnisse zur longitudinalen Anwendung von SWE bei PD.

(2) Die gemessene SWV wurden mit dem MDS-UPDRS-III 22 b-c korreliert und es ergab sich für den am BB in Extension eine hohe Korrelation ($r=0,494$, $p<0,001$). Ding et al. korrelierten ebenfalls den UPDRS-III 22 b-c und es zeigte sich eine mittlere Korrelation ($r=0,419$, $p=0,005$) (Ding et al., 2021). In einer weiteren Studie zur SWE am PD wurde der gesamte UPDRS-III einschließlich

Diskussion

Sprache, Gesichtsausdruck, Tremor, Rigor, Fingertippen, Diadochokinese, Haltung etc. erhoben und zeigte einen hohen positiven Zusammenhang mit den SWE-Daten ($r=0,646$, $p=0,000$) (Du et al., 2016). Die Ergebnisse der drei Studien stimmen darin überein, dass ein mittlerer bis hoher korrelativer Zusammenhang von SWE und dem UPDRS-III besteht. Da in allen Studien die SWE am BB angewandt wurde und der MDS-UPDRS-III 22 b-c gezielt die obere Extremität untersucht, eignet sich dieser potenziell besser als den gesamten UPDRS-III zu korrelieren.

(3) In dieser Studie wurde der Rigor durch verschiedene therapeutische Interventionen wie Medikamenteneinnahme und DBS gezielt beeinflusst. Die Patienten wurden sowohl im MED/DBS ON als auch im OFF gemessen, während andere Studien nur im ON oder im OFF stattfanden (Ding et al., 2021; Du et al., 2016). Dadurch wurden Erkenntnisse gewonnen, dass dynamische Veränderungen des Rigors sich auf die SWV reflektieren aufzeichnen können.

Die Studie hat die nachfolgend aufgelisteten Limitationen.

Das Patientenkollektiv sollte bezüglich Alter, Geschlecht, BMI und Krankheitsstadium strenger charakterisiert und selektiert werden. In einer umfangreicheren Studie sollte gegebenenfalls eine paarweise Zuordnung zur HC vorgenommen werden. In dieser Proof of Principle Studie wurde auf eine paarweise Zuordnung verzichtet, da die Studienlage bezüglich des Einflusses von Alter und Geschlecht unklar ist. Das Alter wird in einigen Studien als ein erhöhender Störfaktor auf die SWE beschrieben, in anderen als verringernd (Akagi et al., 2015; Alfuraih et al., 2018; Eby et al., 2015; Liu et al., 2021; Şendur et al., 2020). Da mehrere Studien den Effekt von Alter und Geschlecht als vernachlässigbar und innerhalb der Standardabweichung beschreiben, wurde die Erfassung in dieser Studie nicht berücksichtigt (Romano et al., 2021; Wu et al., 2017). In einer breiter angelegten Studie sollten diese möglichen Störfaktoren untersucht und kontrolliert werden.

Nach Abschalten der DBS zeigten einige Patienten sofort Symptome, bei anderen traten diese später oder spärlich ein. Es liegen unterschiedliche Daten zur Latenz des Effekts der DBS vor: Von 5 Minuten bis zu 2 Stunden (Lopiano et

Diskussion

al., 2003). Da diese Studie für die routinemäßige klinische Anwendung der SWE bei PD mit DBS gedacht ist, wurde bewusst dieses Studiendesign nah am klinischen Alltag gewählt. So konnte ein möglicher Vorteil bei der Parametereinstellung der DBS untersucht werden (Oppold et al., 2023).

Dasselbe gilt für die reguläre Levodopa Therapie (Levodopa, 50-200 mg mit Benserazid, 12,5 – 50 mg oder Carbidopa, 25 mg), die im Medikamentenplan verordnet war. Da die medikamentöse Einstellung der Patienten sehr aufwendig ist, wurde die reguläre Medikamenteneinnahme in Messminute 40 geplant. Es wurden also keine zusätzlichen Medikamente gegeben oder vom Therapieplan abgewichen. Die reguläre Levodopa-Medikation wirkt nach ca. 20-50 Minuten. Eine noch raschere Wirkung könnte mit einer in Wasser aufgelösten schnell wirksamen Tablette erzielt werden (Ahlskog, 2015; Csoti, 2011). Aufgrund möglicher schwerer Nebenwirkungen von Levodopa wie Halluzinationen, Schwindel, Depressionen und Dyskinesien wurde in dieser Studie darauf verzichtet vom etablierten Therapieplan abzuweichen. Nicht berücksichtigt wurden pharmakologische Aspekte wie die Absorption, die Gastroparese und die Proteinkonzentration der Nahrung im Magen, welche ebenfalls eine Rolle spielen. Auch Begleitmedikation wie MAO-Hemmer und Dopamin-Agonisten wurden der Einfachheit halber vernachlässigt. Für künftige Studien kann das Absetzen der Medikamente über Nacht nach Abwägen der Risiken einen noch stärkeren Effekte liefern, um die Patienten am nächsten Tag im MED OFF zu messen (Oppold et al., 2023).

Zu den technischen Herausforderungen zählt, dass die SWE multiple Störfaktoren hat. Dazu zählen applizierter Druck oder BMI – besonders aber die Gelenkposition (Romano et al., 2021). Durch eine Unterarmorthese mit strenger Winkelkontrolle kann dieses Problem künftig besser gelöst werden. Auch empfiehlt sich eine Halterung für die Schallsonde - zwar wurde die Messstelle in dieser Studie mit Pflasterstreifen markiert, doch könnte eine Optimierung eine bessere Reliabilität und geringere Varianz bieten (Oppold et al., 2023).

Die Wahl des Messgeräts kann ein wichtiger Faktor für die Reliabilität der Werte sein, da Unterschiede zwischen Herstellern möglich sind. Es gibt eine Studie von

Diskussion

Iijima et al., welche dies untersucht; dazu wurden verschiedene SWE-Herstellermodelle zur Diagnostik der Leberzirrhose verglichen (Iijima et al., 2019). Sie kamen zu dem Schluss, dass die gemessene SWV zwischen den Geräten zwar schwankte, sich aber ähnlich gut zum Staging der Leberzirrhose eignete (Iijima et al., 2019). Für mögliche multizentrische Folgestudien sollte das SWE-Gerät vom selben Hersteller sein, idealerweise dasselbe Modell, und kalibriert werden.

Die Verteilung der SWE für die rechte und linke Körperseite beziehungsweise der stärker und schwächer betroffenen Seite ist aufgrund der beiden unterschiedlichen Gelenkstellungen und der beiden untersuchten Muskeln zweigipflig. Das in dieser Studie gewählte statistische Vorgehen alle Daten der rechten und linken Körperseite mithilfe des Wilcoxon-Tests miteinander zu vergleichen ist eine einfache und direkte Möglichkeit und bietet gleichzeitig eine große Stichprobe. Der Wilcoxon-Test vergleicht den Median zweier Stichproben miteinander, augenscheinlich besteht kein großer Unterschied zwischen der rechten und linken bzw. stärker und schwächer betroffenen Körperseite. Wegen der großen Stichprobe kann der Wilcoxon-Test trotzdem signifikant ausfallen. Dieses Vorgehen hat aufgrund der zweigipfligen Verteilung der Daten auch Nachteile und erklärt die große Spanne. Ein lineares gemischtes Modell kann den Einfluss aller Variablen gleichzeitig modellieren und könnte in diesem Fall verwendet werden. Da jedoch das lineare gemischte Modell aufgrund seiner Komplexität Sorgfalt und Expertise bei der Durchführung erfordert wurde davon abgesehen. Stattdessen wurde sich für eine Analyse der gesamten Variablen, ähnlich wie in Vorstudien, die von der Doktorandin eigenständig durchgeführt werden konnte, entschieden.

Aus Vorstudien liegt eine sehr gute ICC in der Anwendung der SWE bei PD vor, doch sollten folgende größer angelegte Studien mit mehreren Untersuchern erfolgen und die Varianz verglichen werden, bevor sich SWE im klinischen Alltag etabliert (Ding et al., 2021; Oppold et al., 2023). Eine Verblindung wäre wünschenswert, gestaltet sich aber schwierig, da erstens die PD-Patienten wissen, ob sie an PD erkrankt sind oder nicht. Zweitens ist die Erkrankung durch

Kardinalsymptome wie Rigor und Tremor für den Untersucher klinisch oft sofort ersichtlich.

4.4 Ausblick

Diese Studie eröffnet zahlreiche Perspektiven und Anwendungsbereiche, in denen die SWE zur Quantifizierung des Rigors Einzug finden kann. Da PD weltweit eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen mit erhöhter Prävalenz in der Altersgruppe über 60 Jahren ist, ist eine rechtzeitige und präzise Diagnose sowohl für die Patienten als auch für die Ärzte entscheidend (Choo et al., 2020; Ding et al., 2021).

Diese Studie liefert nach unserem Kenntnisstand den ersten Nachweis für die Anwendbarkeit der SWE bei Patienten, die mit DBS behandelt werden. Die wissenschaftliche Rationale für die Einbeziehung von DBS-Patienten neben rein medikamentös behandelten Patienten ist, dass bei Routinebesuchen in DBS-Ambulanzen häufig Schwierigkeiten auftreten. Diese bestehen darin, dass die Versuche zur Optimierung der Stimulationsparameter immer noch auf empirisch gewählten Stimulationsanpassungen oder auf der Erfahrung des Arztes und der Beobachtung unmittelbarer klinischer Veränderungen basieren (Bočková and Rektor, 2019; Kehnemouyi et al., 2021). Während dieser Besuche werden den DBS-Patienten in der Regel keine Medikamente vorenthalten. Daher sollte jede klinische Veränderung als das Ergebnis von Parameteranpassungen betrachtet werden. Obwohl größere Parameteränderungen zu deutlicheren klinischen Veränderungen führen können, sind subtilere Veränderungen der Amplitude oder der Pulsbreite möglicherweise nicht automatisch erkennbar. Die SWE kann als Kontrollmaßnahme genutzt werden, um objektive und sofortige Gewissheit über die klinische Wirksamkeit der derzeit eingestellten DBS-Parameter zu erhalten.

Klinisch tätigen Neurologen kann die Fähigkeit durch SWE die Gewebesteifigkeit zu bestimmen zur Optimierung der DBS dienen, wie der Feinjustierung der Impedanzen und Stimulationsparameter. Neurochirurgen könnten intraoperativ die Implantierung der DBS-Elektroden optimieren, indem Ihnen ein feineres Messinstrument als der MDS-UPDRS zur Verfügung steht. Forschenden Kollegen werden mannigfaltige neue Optionen geöffnet, Rigor objektiv zu

Diskussion

quantifizieren und SWE in Studien zu integrieren (Oppold et al., 2023). Die prodromale PD-Phase, welche sich über 10-25 Jahre erstreckt, könnte durch sensible Veränderungen der SWE früher entdeckt und noch unzureichend erforschte neuroprotektive Therapeutika eingesetzt werden.

Der in dieser Studie gezeigte Zusammenhang sollte in diesen genannten Situationen näher erforscht werden, sodass SWE Einzug in den klinischen Alltag und weitere Forschung erfahren kann. Es empfiehlt sich die parallele Erhebung weiterer Modalitäten, statt die SWE lediglich mit dem MDS-UPDRS-III 22 b-c zu korrelieren. Eine erweiterte Auswertung mit Beschleunigungssensoren, EMG-Daten, Kraftmessung etc. bietet ein breiteres Spektrum erhobener Variablen (Oppold et al., 2023).

Für Folgestudien kann abgeleitet werden:

- Für die Erhebung der SWV eignen sich manche Muskeln und Positionen besser als andere. In dieser Studie eignete sich der BB in Extension zur Quantifizierung am besten.
- Die SWE-Messungen können in einem longitudinalen Studiendesign erhoben werden und in dieser Studie zeigten sich Fluktuationen des Rigors im zeitlichen Verlauf.
- Der Rigor konnte durch unterschiedliche therapeutische Interventionen beeinflusst werden, die Veränderungen reflektierten sich in der SWV.

Nach den Ergebnissen dieser Studie birgt SWE das Potenzial, als neue innovative Messmethode Rigor zu quantifizieren, da die Werte mit der herkömmlichen Methode, dem UPDRS, korrelieren. Bevor SWE in der klinischen Praxis etabliert wird, bedarf es optimalerweise multizentrischen, randomisierten Validierungsstudien mit einem größeren und diversen Patientenkollektiv und mehreren Untersuchern. Konkret denkbar für einen standardisierten Aufbau ist eine Sondenhalterung, um konstanten Druck auszuüben und mögliche Störfaktoren zu minimieren. Zusammenfassend kann SWE Therapieerfolge potenziell feiner messen, da Rigor ein Spektrum ist und die ganzzahlige UPDRS-Skala Lücken lässt. Neben dem klinischen Alltag eignet sich SWE als Ultraschallmethode für explorative und experimentelle PD-Forschung.

5 Zusammenfassung

Aus dieser Studie lässt sich schlussfolgern, dass SWE in PD mit oder ohne DBS einen neuen potenziellen bildgebenden Marker zur objektiven Quantifizierung von Rigor darstellt. Eine Bereicherung für den klinischen Alltag ist in der Medikamenten- oder DBS-Einstellung denkbar, besonders da kurzfristige Schwankungen des Rigors nach Ein-/Ausschalten der DBS oder nach Applikation der Medikation dargestellt werden können (Oppold et al., 2023).

Das Ziel dieser Studie war es, die Anwendung von SWE bei PD zu untersuchen und mit dem klinischen UPDRS zu vergleichen. Im Zeitraum von 03/2021 bis 09/2021 wurden 10 Patienten mit oder ohne DBS rekrutiert, welche sich zu diesem Zeitpunkt in stationärer Behandlung in der Abteilung für neurodegenerative Erkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen befanden. Über eine Messdauer von 80 Minuten wurden in 5-Minuten-Intervallen jeweils die SWV am BB und FDP in Flexion und maximaler Extension bilateral erhoben. Die Hälfte der Patienten wurde medikamentös mit Levodopa (Levodopa, 50-200 mg mit Benserazid, 12,5 – 50 mg oder Carbidopa, 25 mg) behandelt und die andere Hälfte zusätzlich invasiv mit tiefer Hirnstimulation (DBS). Bei allen Patienten wurde neben der SWV der MDS-UPDRS-III 22 b-c erhoben. Um eine Veränderung der Muskelsteifigkeit zu provozieren, wurde die DBS ein- und ausgeschaltet und Levodopa nach einem festen Protokoll verabreicht (Oppold et al., 2023). Das Untersuchungsprotokoll beinhaltete Ausgangswerten und verschiedenen therapeutischen Bedingungen (STIM-ON, STIM-OFF, MED ON, MED OFF). Die gemessene SWV wurde mit dem MDS-UPDRS-III 22 b-c korreliert. Außerdem wurden als Referenz zehn HC über 30 Minuten ohne therapeutische Modulationen untersucht.

Das Ergebnis der sonographischen Messungen wurde statistisch ausgewertet. Es fand sich eine erhöhte SWV bei PD-Patienten im Vergleich zur HC ($p < 0,001$). Bei den Parkinsonpatienten korrelierte der mit dem UPDRS gemessene Rigor mit der SWV. Auf Gruppenebene korrelierte die gesamte SWV der vier untersuchten Muskeln nur schwach mit dem MDS-UPDRS-III 22 b-c ($r = 0,1$, $p < 0,001$), aber eine spezifische Analyse einzelner Muskeln (z. B. BB in passiver

Zusammenfassung

Streckung) zeigte eine signifikante hohe Korrelation ($r=0,494$, $p<0,001$) (Oppold et al., 2023). Die Untersuchungsbedingungen wie die Wahl des Muskels (BB oder FDP) und der Gelenkstellung (Flexion und Extension) beeinflussten die SWV. Bezüglich des Muskels war die SWV im BB höher als im FDP ($p<0,001$). Bei der Gelenkstellung war die SWV in Extension höher als in Flexion ($p<0,001$). Kurzzeitige Therapieeffekte dopaminerger Medikation und DBS haben sich in Veränderungen der SWV ausgedrückt: Im STIM-OFF/MED OFF zeigt sich ein ansteigender Trend des UPDRS und der SWV, im STIM-ON/MED ON nahmen der UPDRS und die SWV ab (Oppold et al., 2023).

Die Muskel-Ultraschall-SWE, hier als Proof-of-Principle gezeigt, bietet die Möglichkeit einer nicht-invasiven quantitativen Bewertung der Steifigkeit bei PD (mit und ohne DBS). Um SWE in den klinischen Alltag einzuführen, benötigt es weitere Studien. In der Durchführung der Studien sollten weitere Modalitäten wie Oberflächen-EMG und Beschleunigungssensor zur Gewinnung weiterer Daten verwendet werden, um SWE zu etablieren (Oppold et al., 2023).

6 Literaturverzeichnis

- Abdo, W.F., van de Warrenburg, B.P.C., Burn, D.J., Quinn, N.P., Bloem, B.R., 2010. The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol* 6, 29–37. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.196>
- Ahlskog, J.E., 2015. *The New Parkinson's Disease Treatment Book: Partnering with Your Doctor to Get the Most from Your Medications*. Oxford University Press.
- Akagi, R., Yamashita, Y., Ueyasu, Y., 2015. Age-Related Differences in Muscle Shear Moduli in the Lower Extremity. *Ultrasound Med Biol* 41, 2906–2912. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.07.011>
- Alfuraih, A.M., O'Connor, P., Hensor, E., Tan, A.L., Emery, P., Wakefield, R.J., 2018. The effect of unit, depth, and probe load on the reliability of muscle shear wave elastography: Variables affecting reliability of SWE. *Journal of Clinical Ultrasound* 46, 108–115. <https://doi.org/10.1002/jcu.22534>
- Alfuraih, A.M., Tan, A.L., O'Connor, P., Emery, P., Wakefield, R.J., 2019. The effect of ageing on shear wave elastography muscle stiffness in adults. *Aging Clin Exp Res* 31, 1755–1763. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01139-0>
- Baldereschi, M., Di Carlo, A., Rocca, W.A., Vanni, P., Maggi, S., Perissinotto, E., Grigoletto, F., Amaducci, L., Inzitari, D., 2000. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 55, 1358–1363. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.9.1358>
- Ball, N., Teo, W.-P., Chandra, S., Chapman, J., 2019. Parkinson's Disease and the Environment. *Front Neurol* 10, 218. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00218>
- Barr, R.G., 2018. Shear wave liver elastography. *Abdom Radiol (NY)* 43, 800–807. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1375-1>
- Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Morales-González, J.M., Porta-Etessam, J., Trincado, R., Vega, S., Louis, E.D., Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group, 2004. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 62, 734–741. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000113727.73153.68>
- Bočková, M., Rektor, I., 2019. Impairment of brain functions in Parkinson's disease reflected by alterations in neural connectivity in EEG studies: A viewpoint. *Clin Neurophysiol* 130, 239–247. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.11.013>
- Borovac, J.A., 2016. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med* 89, 37–47.
- Bove, F., Mulas, D., Cavallieri, F., Castrioto, A., Chabardès, S., Meoni, S., Schmitt, E., Bichon, A., Di Stasio, E., Kistner, A., Pélissier, P., Chevrier, E., Seigneuret, E., Krack, P., Fraix, V., Moro, E., 2021. Long-term Outcomes (15 Years) After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson Disease. *Neurology*

- 10.1212/WNL.0000000000012246.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012246>
- Braak, H., Tredici, K.D., Rüb, U., de Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H., Braak, E., 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 24, 197–211.
[https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Broussolle, E., Krack, P., Thobois, S., Xie-Brustolin, J., Pollak, P., Goetz, C.G., 2007. Contribution of Jules Froment to the study of Parkinsonian rigidity. *Movement Disorders* 22, 909–914. <https://doi.org/10.1002/mds.21484>
- Capriotti, T., Terzakis, K., 2016. Parkinson Disease. *Home Healthc Now* 34, 300–307. <https://doi.org/10.1097/NHH.0000000000000398>
- Carvalho, C., Correia, S.C., Cardoso, S., Plácido, A.I., Candeias, E., Duarte, A.I., Moreira, P.I., 2015. The role of mitochondrial disturbances in Alzheimer, Parkinson and Huntington diseases. *Expert Review of Neurotherapeutics* 15, 867–884.
<https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1058160>
- Chaudhuri, K.R., Healy, D.G., Schapira, A.H., 2006. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology* 5, 235–245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)
- Choo, X.Y., Lim, S.-Y., Chinna, K., Tan, Y.J., Yong, V.W., Lim, J.L., Lau, K.F., Chung, J.Y., Em, J.M., Tan, H.T., Lim, J.H., Tan, S.B., Tan, C.T., Tan, A.H., 2020. Understanding patients' and caregivers' perspectives and educational needs in Parkinson's disease: a multi-ethnic Asian study. *Neurol Sci* 41, 2831–2842. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04396-4>
- Cipriano, K.J., Wickstrom, J., Glicksman, M., Hirth, L., Farrell, M., Livinski, A.A., Esfahani, S.A., Maldonado, R.J., Astrow, J., Berrigan, W.A., Piergies, A.M.H., Hobson-Webb, L.D., Alter, K.E., 2022. A scoping review of methods used in musculoskeletal soft tissue and nerve shear wave elastography studies. *Clinical Neurophysiology* 140, 181–195.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.04.013>
- Contin, M., Martinelli, P., 2010. Pharmacokinetics of levodopa. *J Neurol* 257, 253–261. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5728-8>
- Cova, I., Priori, A., 2018. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we? *J Neural Transm (Vienna)* 125, 1417–1432.
<https://doi.org/10.1007/s00702-018-1910-4>
- Crawford, P., Zimmerman, E.E., 2011. Differentiation and diagnosis of tremor. *Am Fam Physician* 83, 697–702.
- Csoti, I., 2011. Investigation on the solubility of a Levodopa/Carbidopa tablet (isicom®) – Overcome early morning Akinesia more rapidly.
www.NeuroNews.eu.
- de Deus Fonticoba, T., Santos García, D., Macías Arribí, M., 2019. Inter-rater variability in motor function assessment in Parkinson's disease between experts in movement disorders and nurses specialising in PD management. *Neurologia (Engl Ed)* 34, 520–526.
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.03.005>
- di Biase, L., Summa, S., Tosi, J., Taffoni, F., Marano, M., Cascio Rizzo, A., Vecchio, F., Formica, D., Di Lazzaro, V., Di Pino, G., Tombini, M., 2018.

- Quantitative Analysis of Bradykinesia and Rigidity in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 9, 121. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00121>
- Ding, C.W., Song, X., Fu, X.Y., Zhang, Y.C., Mao, P., Sheng, Y.J., Yang, M., Wang, C.S., Zhang, Y., Chen, X.F., Mao, C.J., Luo, W.F., Liu, C.F., 2021a. Shear wave elastography characteristics of upper limb muscle in rigidity-dominant Parkinson's disease. *Neurol Sci* 42, 4155–4162. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05088-3>
- Ding, C.W., Song, X., Fu, X.Y., Zhang, Y.C., Mao, P., Sheng, Y.J., Yang, M., Wang, C.S., Zhang, Y., Chen, X.F., Mao, C.J., Luo, W.F., Liu, C.F., 2021b. Shear wave elastography characteristics of upper limb muscle in rigidity-dominant Parkinson's disease. *Neurol Sci*. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05088-3>
- Du, L., He, W., Cheng, L., Li, S., Pan, Y., Gao, J., 2016a. Ultrasound shear wave elastography in assessment of muscle stiffness in patients with Parkinson's disease: a primary observation. *Clinical Imaging* 40, 1075–1080. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.05.008>
- Dunkel, P., Chai, C.L., Sperlágh, B., Huleatt, P.B., Mátyus, P., 2012. Clinical utility of neuroprotective agents in neurodegenerative diseases: current status of drug development for Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, and amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 21, 1267–1308. <https://doi.org/10.1517/13543784.2012.703178>
- Eby, S.F., Cloud, B.A., Brandenburg, J.E., Giambini, H., Song, P., Chen, S., LeBrasseur, N.K., An, K.-N., 2015. Shear wave elastography of passive skeletal muscle stiffness: influences of sex and age throughout adulthood. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 30, 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2014.11.011>
- Fahn, S., 2003. Description of Parkinson's Disease as a Clinical Syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 991, 1–14. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07458.x>
- Ferreira-Sánchez, M. del R., Moreno-Verdú, M., Cano-de-la-Cuerda, R., 2020. Quantitative Measurement of Rigidity in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Sensors (Basel)* 20, 880. <https://doi.org/10.3390/s20030880>
- Gao, J., He, W., Du, L.-J., Li, S., Cheng, L.-G., Shih, G., Rubin, J., 2016. Ultrasound strain elastography in assessment of resting biceps brachii muscle stiffness in patients with Parkinson's disease: a primary observation. *Clin Imaging* 40, 440–444. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2015.12.008>
- Gennisson, J.-L., Deffieux, T., Fink, M., Tanter, M., 2013. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging* 94, 487–495. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.022>
- Goetz, C.G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Stern, M.B., Tilley, B.C., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J.A., Hilten, J.J.V., LaPelle, N., 2007. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS):

- Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement Disorders* 22, 41–47. <https://doi.org/10.1002/mds.21198>
- Golatta, M., Pfob, A., Büsch, C., Bruckner, T., Alwafai, Z., Balleyguier, C., Clevert, D.-A., Duda, V., Goncalo, M., Gruber, I., Hahn, M., Kapetas, P., Ohlinger, R., Rutten, M., Tozaki, M., Wojcinski, S., Rauch, G., Heil, J., Barr, R.G., 2021. The Potential of Shear Wave Elastography to Reduce Unnecessary Biopsies in Breast Cancer Diagnosis: An International, Diagnostic, Multicenter Trial. *Ultraschall Med.* <https://doi.org/10.1055/a-1543-6156>
- Güler, S., CAYLAN, A., TURAN, F.N., DAĞDEVİREN, N., 2021. Prevalence and Clinical Features of Idiopathic Parkinson's Disease in Western Turkey. *Noro Psikiyatr Ars* 59, 98–104. <https://doi.org/10.29399/npa.27486>
- Hauser, R.A., Ellenbogen, A., Khanna, S., Gupta, S., Modi, N.B., 2018. Onset and duration of effect of extended-release carbidopa-levodopa in advanced Parkinson's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 14, 839–845. <https://doi.org/10.2147/NDT.S153321>
- Heim, B., Krismer, F., De Marzi, R., Seppi, K., 2017. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 124, 915–964. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1717-8>
- Hely, M.A., Reid, W.G.J., Adena, M.A., Halliday, G.M., Morris, J.G.L., 2008. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders* 23, 837–844. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>
- Holden, S.K., Finseth, T., Sillau, S.H., Berman, B.D., 2017. Progression of MDS-UPDRS Scores Over Five Years in De Novo Parkinson Disease from the Parkinson's Progression Markers Initiative Cohort. *Mov Disord Clin Pract* 5, 47–53. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12553>
- Hornykiewicz, O., 1998. Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 51, S2–S9. https://doi.org/10.1212/WNL.51.2_Suppl_2.S2
- Hughes, A. J., Daniel, S.E., Kilford, L., Lees, A.J., 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55, 181–184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- Hughes, A J, Daniel, S.E., Kilford, L., Lees, A.J., 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 55, 181–184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- Iijima, H., Tada, T., Kumada, T., Kobayashi, N., Yoshida, M., Aoki, T., Nishimura, T., Nakano, C., Ishii, A., Takashima, T., Sakai, Y., Aizawa, N., Nishikawa, H., Ikeda, N., Iwata, Y., Enomoto, H., Ide, Y.-H., Hirota, S., Fujimoto, J., Nishiguchi, S., 2019. Comparison of liver stiffness assessment by transient elastography and shear wave elastography using six ultrasound devices. *Hepatology Research* 49, 676–686. <https://doi.org/10.1111/hepr.13319>
- Jankovic, J., Stacy, M., 2007. Medical Management of Levodopa-Associated Motor Complications in Patients with Parkinson's Disease. *CNS Drugs* 21, 677–692. <https://doi.org/10.2165/00023210-200721080-00005>

- Jansson, Y., Eriksson, B., Johnels, B., 1998. Dispersible levodopa has a fast and more reproducible onset of action than the conventional preparation in Parkinson's disease. A study with optoelectronic movement analysis. *Parkinsonism & Related Disorders* 4, 201–206. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(98\)00036-4](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(98)00036-4)
- Journee, H.L., Postma, A.A., Staal, M.J., 2007. Intraoperative neurophysiological assessment of disabling symptoms in DBS surgery. *Neurophysiol Clin* 37, 467–475. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2007.10.006>
- Kehnemouyi, Y.M., Wilkins, K.B., Anidi, C.M., Anderson, R.W., Afzal, M.F., Bronte-Stewart, H.M., 2021. Modulation of beta bursts in subthalamic sensorimotor circuits predicts improvement in bradykinesia. *Brain* 144, 473–486. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa394>
- King, N.O., Anderson, C.J., Dorval, A.D., 2016. Deep Brain Stimulation Exacerbates Hypokinetic Dysarthria in a Rat Model of Parkinson's Disease. *J Neurosci Res* 94, 128–138. <https://doi.org/10.1002/jnr.23679>
- Kluge, A., Bunk, J., Schaeffer, E., Drobny, A., Xiang, W., Knacke, H., Bub, S., Lückstädt, W., Arnold, P., Lucius, R., Berg, D., Zunke, F., 2022. Detection of neuron-derived pathological α -synuclein in blood. *Brain* 145, 3058–3071. <https://doi.org/10.1093/brain/awac115>
- Koo, T.K., Li, M.Y., 2016. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine* 15, 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- Krack, P., Volkmann, J., Tinkhauser, G., Deuschl, G., 2019. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Mov Disord* 34, 1795–1810. <https://doi.org/10.1002/mds.27860>
- Krauss, J.K., Lipsman, N., Aziz, T., Boutet, A., Brown, P., Chang, J.W., Davidson, B., Grill, W.M., Hariz, M.I., Horn, A., Schulder, M., Mammis, A., Tass, P.A., Volkmann, J., Lozano, A.M., 2021. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nat Rev Neurol* 17, 75–87. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00426-z>
- Kronlage, C., Grimm, A., Romano, A., Stahl, J.-H., Martin, P., Winter, N., Marquetand, J., 2021. Muscle Ultrasound Shear Wave Elastography as a Non-Invasive Biomarker in Myotonia. *Diagnostics* 11, 163. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020163>
- Lau, L.M. de, Breteler, M.M., 2006. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 5, 525–535. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)
- Liu, B., Zheng, Y., Huang, G., Lin, M., Shan, Q., Lu, Y., Tian, W., Xie, X., 2016. Breast Lesions: Quantitative Diagnosis Using Ultrasound Shear Wave Elastography—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultrasound in Medicine & Biology* 42, 835–847. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.10.024>
- Liu, J., Pan, H., Bao, Y., Zhao, Y., Huang, L., Zhan, W., 2020. The Value of Real-Time Shear Wave Elastography before and after Rehabilitation of Upper Limb Spasm in Stroke Patients. *Biomed Res Int* 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6472456>

- Liu, X., Yu, H.-K., Sheng, S.-Y., Liang, S.-M., Lu, H., Chen, R.-Y., Pan, M., Wen, Z.-B., 2021. Quantitative evaluation of passive muscle stiffness by shear wave elastography in healthy individuals of different ages. *Eur Radiol* 31, 3187–3194. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07367-7>
- Lopiano, L., Torre, E., Benedetti, F., Bergamasco, B., Perozzo, P., Pollo, A., Rizzone, M., Tavella, A., Lanotte, M., 2003. Temporal Changes in Movement Time during the Switch of the Stimulators in Parkinson's Disease Patients Treated by Subthalamic Nucleus Stimulation. *ENE* 50, 94–99. <https://doi.org/10.1159/000072506>
- Luschnig, M., 2021. Parkinson-Krankheit und atypische Parkinson-Syndrome. *Psychopraxis, Neuropraxis* 24, 184–191. <https://doi.org/10.1007/s00739-021-00717-0>
- McGregor, M.M., Nelson, A.B., 2019. Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. *Neuron* 101, 1042–1056. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.004>
- Meissner, W.G., 2012. When does Parkinson's disease begin? From prodromal disease to motor signs. *Rev Neurol (Paris)* 168, 809–814. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.07.004>
- Mera, T.O., Johnson, M.D., Rothe, D., Zhang, J., Xu, W., Ghosh, D., Vitek, J., Alberts, J.L., 2009. Objective quantification of arm rigidity in MPTP-treated primates. *J Neurosci Methods* 177, 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.09.017>
- Middleton, F.A., Strick, P.L., 2000. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 42, 183–200. <https://doi.org/10.1006/brcg.1999.1099>
- Mishra, A., Shah, H.A., McBriar, J.D., Zamor, C., Mammis, A., 2022. Local Field Potentials in Deep Brain Stimulation: Investigation of the Most Cited Articles. *World Neurosurg X* 17, 100140. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2022.100140>
- Monpeyssen, H., Tramalloni, J., Poirée, S., Hélénon, O., Correas, J.-M., 2013. Elastography of the thyroid. *Diagn Interv Imaging* 94, 535–544. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.023>
- Mutch, W.J., Strudwick, A., Roy, S.K., Downie, A.W., 1986. Parkinson's disease: disability, review, and management. *Br Med J (Clin Res Ed)* 293, 675–677. <https://doi.org/10.1136/bmj.293.6548.675>
- Neto, T., Johannsson, J., Andrade, R.J., 2024. Using ultrasound shear wave elastography to characterize peripheral nerve mechanics: a systematic review on the normative reference values in healthy individuals. *Ultrasonography* 43, 169–178. <https://doi.org/10.14366/usg.23211>
- Nussbaum, R.L., Ellis, C.E., 2003. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 348, 1356–1364. <https://doi.org/10.1056/NEJM2003ra020003>
- Oertel, W., Schulz, J.B., 2016. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *Journal of Neurochemistry* 139, 325–337. <https://doi.org/10.1111/jnc.13750>
- Oppold, J., Breu, M.-S., Gharabaghi, A., Grimm, A., Del Grosso, N.A., Hormozi, M., Kleiser, B., Klocke, P., Kronlage, C., Weiß, D., Marquetand, J., 2023. Ultrasound of the Biceps Muscle in Idiopathic Parkinson's Disease with

- Deep Brain Stimulation: Rigidity Can Be Quantified by Shear Wave Elastography. *Diagnostics (Basel)* 13, 213.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13020213>
- Pollock, M., Hornabrook, R.W., 1966. The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. *Brain* 89, 429–448.
<https://doi.org/10.1093/brain/89.3.429>
- Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A.E., Halliday, G., Goetz, C.G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B.R., Adler, C.H., Deuschl, G., 2015. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 30, 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Ramaker, C., Marinus, J., Stiggelbout, A.M., Van Hilten, B.J., 2002. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17, 867–876. <https://doi.org/10.1002/mds.10248>
- Reichmann, H., 2016. Modern treatment in Parkinson's disease, a personal approach. *J Neural Transm (Vienna)* 123, 73–80.
<https://doi.org/10.1007/s00702-015-1441-1>
- Romano, A., Staber, D., Grimm, A., Kronlage, C., Marquetand, J., 2021a. Limitations of Muscle Ultrasound Shear Wave Elastography for Clinical Routine—Positioning and Muscle Selection. *Sensors (Basel)* 21, 8490.
<https://doi.org/10.3390/s21248490>
- Schmidt, B., 2006. Proof of principle studies. *Epilepsy Research* 68, 48–52.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.09.019>
- Schrag, A., 2018. Testing the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 33, 1518–1520.
<https://doi.org/10.1002/mds.27543>
- Şendur, H.N., Cindil, E., Cerit, M.N., Kılıç, P., Gültekin, I.İ., Oktar, S.Ö., 2020. Evaluation of effects of aging on skeletal muscle elasticity using shear wave elastography. *Eur J Radiol* 128, 109038.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109038>
- Shah, A., J, C., Jj, L., E, S., E, T., R, G., P, D., S, H., 2017. A novel assistive method for rigidity evaluation during deep brain stimulation surgery using acceleration sensors. *Journal of neurosurgery* 127.
<https://doi.org/10.3171/2016.8.JNS152770>
- Silva, N.P.B. da, Hornung, M., Beyer, L.P., Hackl, C., Brunner, S., Schlitt, H.J., Wiggermann, P., Jung, E.M., 2018. Intraoperative Shear Wave Elastography vs. Contrast-Enhanced Ultrasound for the Characterization and Differentiation of Focal Liver Lesions to Optimize Liver Tumor Surgery. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound* 40, 205–211. <https://doi.org/10.1055/a-0649-1000>
- Staber, D., Oppold, J., Grimm, A., Schuhmann, M.U., Romano, A., Marquetand, J., Kleiser, B., 2022. Shear-Wave-Elastography in Neurofibromatosis Type I. *Diagnostics (Basel)* 12, 360.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics12020360>
- Stocchi, L., Banelis, M., Wright, M., 2015. A New Measure of Consideration Set Size: The Average Number of Salient Brands. *International Journal of Market Research*. <https://doi.org/10.2501/IJMR-2015-027>

- Taljanovic, M.S., Gimber, L.H., Becker, G.W., Latt, L.D., Klauser, A.S., Melville, D.M., Gao, L., Witte, R.S., 2017. Shear-Wave Elastography: Basic Physics and Musculoskeletal Applications. *Radiographics* 37, 855–870. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160116>
- Toker, C., Marquetand, J., Symmank, J., Wahl, E., Huettig, F., Grimm, A., Kleiser, B., Jacobs, C., Hennig, C.-L., 2023. Shear Wave Elastography in Bruxism-Not Yet Ready for Clinical Routine. *Diagnostics* 13. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020276>
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S.W., Poewe, W., 2021. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 20, 385–397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2)
- Turcano, P., Mielke, M.M., Bower, J.H., Parisi, J.E., Cutsforth-Gregory, J.K., Ahlskog, J.E., Savica, R., 2018. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: A population-based cohort study. *Neurology* 91, e2238–e2243. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006643>
- Wang, X., Zhu, J., Gao, J., Hu, Y., Liu, Y., Li, W., Chen, S., Liu, F., 2022. Assessment of ultrasound shear wave elastography within muscles using different region of interest sizes, manufacturers, probes and acquisition angles: an ex vivo study. *Quant Imaging Med Surg* 12, 3227–3237. <https://doi.org/10.21037/qims-21-1072>
- Weiss, H.D., Marsh, L., 2012. Impulse control disorders and compulsive behaviors associated with dopaminergic therapies in Parkinson disease. *Neurol Clin Pract* 2, 267–274. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0b013e318278be9b>
- Wu, C.-H., Ho, Y.-C., Hsiao, M.-Y., Chen, W.-S., Wang, T.-G., 2017. Evaluation of Post-Stroke Spastic Muscle Stiffness Using Shear Wave Ultrasound Elastography. *Ultrasound in Medicine & Biology* 43, 1105–1111. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.12.008>
- Yin, L., Du, L., Li, Y., Xiao, Y., Zhang, S., Ma, H., He, W., 2021a. Quantitative Evaluation of Gastrocnemius Medialis Stiffness During Passive Stretching Using Shear Wave Elastography in Patients with Parkinson's Disease: A Prospective Preliminary Study. *Korean J Radiol* 22, 1841–1849. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.1338>
- Zach, H., Dirx, M., Pasman, J.W., Bloem, B.R., Helmich, R.C., 2017. The patient's perspective: The effect of levodopa on Parkinson symptoms. *Parkinsonism & Related Disorders* 35, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.11.015>
- Zaidel, A., Arkadir, D., Israel, Z., Bergman, H., 2009. Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism. *Current Opinion in Neurology* 22, 387. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832d9d67>
- Zimmer, M., Kleiser, B., Marquetand, J., Ates, F., 2023. Characterization of Muscle Weakness Due to Myasthenia Gravis Using Shear Wave Elastography. *Diagnostics* 13, 1108. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061108>
- Zimmer, M., Kleiser, B., Marquetand, J., Ates, F., 2022. Shear Wave Elastography Characterizes Passive and Active Mechanical Properties of Biceps Brachii Muscle in Vivo (SSRN Scholarly Paper No. 4101072).

Social Science Research Network, Rochester, NY.
<https://doi.org/10.2139/ssrn.4101072>

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Universitätsklinikum Tübingen in der Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie unter Betreuung von Prof. Dr. Alexander Grimm (Stellv. Ärztlicher Direktor) durchgeführt. Kooperationen bestand zur Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegeneration, zum Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung und zum MEG-Zentrum.

Konzipiert wurde die Studie von Dr. Justus Marquetand (Funktionsoberarzt der Neurologie) in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Daniel Weiss (Oberarzt der Neurologie). Das Studienprotokoll wurde von mir überarbeitet.

Die Versuche und Datenrecherchen wurden von mir eigenständig durchgeführt. Maria-Sophie Breu (Assistenzärztin der Neurologie) und Mohammed Hormozi (Assistenzarzt der Neurologie) haben geholfen Patienten zu rekrutieren.

Die statistische Auswertung erfolgte (nach Anleitung durch Dr. Justus Marquetand und Nicholas del Grosso (Data Scientist)) durch mich.

Betreut wurde die Doktorarbeit von Prof. Dr. Alexander Grimm, Dr. Cornelius Kronlage (Assistenzarzt der Neurologie), Dr. Justus Marquetand und Dr. Benedict Kleiser (Assistenzarzt der Neurologie).

Die Abbildungen 1, 2, 8, 9 und Tabelle 3, 5, 6, 8 dieser Arbeit stammen aus dem bereits veröffentlichten Fachartikel „Ultrasound of the Biceps Muscle in Idiopathic Parkinson’s Disease with Deep Brain Stimulation: Rigidity Can Be Quantified by Shear Wave Elastography.“ (Oppold et al., 2023). Die Abbildungen wurden von mir selbstständig erstellt.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 24.07.2024

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physikalisches Hintergrundwissen zur Scherwellenelastographie	8
Abbildung 2: Messprotokoll, graphisch dargestellt	17
Abbildung 3: Scherwellengeschwindigkeit nach Subgruppe	27
Abbildung 4: Auswirkungen der Gelenkposition	29
Abbildung 5: Auswirkungen der Muskelgruppe	30
Abbildung 6: Seitenvergleich: Rechte und linke Körperseite	31
Abbildung 7: Seitenvergleich: Stärker betroffene Körperseite	32
Abbildung 8: Korrelation zwischen der Unified Parkinson's Disease Rating Scale und der Scherwellengeschwindigkeit	33
Abbildung 9: Visualisierung der Scherwellengeschwindigkeit und der Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Individuum und Gruppe	35
Abbildung 10: Einzelergebnisse des Musculus biceps brachii in Extension	37

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Störfaktoren auf Scherwellenultraschall	10
Tabelle 2: MDS-UPDRS-III 22 b-c	18
Tabelle 3: Patientencharakteristika	24
Tabelle 4: Probandencharakteristika	25
Tabelle 5: Durchschnittliche Scherwellengeschwindigkeit	28
Tabelle 6: Spearman-Rho-Korrelation: SWV und MDS-UPDRS-III 22 b-c	32
Tabelle 7: Spearman-Rho-Korrelation für individuelle Patienten	36
Tabelle 8: Vergleichsstudien	39

10 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Alexander Grimm für seine gute Betreuung und schnelle Erreichbarkeit. Für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Laufbahn durch Kongressvorträge und Posterpräsentationen möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken.

Meine Betreuer, Herr Dr. Benedict Kleiser und Herr Dr. Cornelius Kronlage, haben mich bestens unterstützt und ich möchte mich bei den beiden für die Hilfe in der Erstellung der Publikation und für das Korrekturlesen bedanken.

Die Parkinsonpatienten, welche die Strapazen dieser langwierigen Messungen auf sich genommen haben, gebührt ein außerordentlicher Dank und ich hoffe, dass meine Studie einen Beitrag zur Parkinsonforschung leisten kann.

Meinen engen Freunden und meiner Familie danke ich für den emotionalen Rückhalt während der Doktorarbeit und des Studiums.

11 Veröffentlichungen

Publikationen in Fachzeitschriften:

Oppold, J., Breu, M.-S., Gharabaghi, A., Grimm, A., Del Grosso, N.A., Hormozi, M., Kleiser, B., Klocke, P., Kronlage, C., Weiß, D., Marquetand, J., 2023. Ultrasound of the Biceps Muscle in Idiopathic Parkinson's Disease with Deep Brain Stimulation: Rigidity Can Be Quantified by Shear Wave Elastography. *Diagnostics (Basel)* 13, 213. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020213>

Poster:

Oppold, J., Hormozi, M., Breu, M.S., Weiss, D., Grimm, A., Marquetand, J., 2022. P 40 Muscle ultrasound in idiopathic Parkinson's disease with deep brain stimulation: Rigidity can be quantified by shear wave elastography. *Clinical Neurophysiology* 137, e38. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.01.071>

Oppold, J., Grimm, A., Klocke, P., Hormozi, M., Breu, M.-S., Weiß, D., Grosso, D.N.A., Marquetand, J., 2022. Muscle ultrasound in idiopathic Parkinson's disease with deep brain stimulation: Rigidity can be quantified by shear wave elastography., in: *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*. Presented at the Interdisziplinärer Kongress | Ultraschall 2022, Georg Thieme Verlag, p. 12. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1749497>