

Ein neues Verfahren zur Quantifizierung von Parkinsonsymptomen für die Tiefenhirnstimulation - Verfahren, Gerät und klinische Bewertung

Johannes Alexander Coy

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Maschinenwesen der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktor-Ingenieurs

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. phil. Klaus Bengler

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. rer. nat. Tim C. Lüth
2. Prof. Dr. rer. nat. Oliver Lieleg

Die Dissertation wurde am 16.01.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Maschinenwesen am 24.04.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Problemstellung	1
1.1	Pathologie des Morbus Parkinson	1
1.2	Diagnose und Therapie von Morbus Parkinson	1
2	Stand der Technik	3
2.1	Verfügbare Geräte zum Messen der Hirnströme	4
2.2	Verfügbare Geräte/Verfahren zum Messen von Parkinsonsymptomen	5
2.2.1	Rating Verfahren	5
2.2.2	Ambulante Messsysteme	5
2.3	Stand der Forschung - Intraoperative Systeme	6
2.4	Stand der Forschung - Schwere-Algorithmen	6
2.4.1	Tremor	7
2.4.2	Akinese	7
2.4.3	Rigor	7
2.5	Stand der Forschung - Darstellung	7
3	Nachteile des Stand der Technik	8
3.1	Wirksamkeit als Defizit:	8
3.2	Positionierung als Herausforderung	8
3.3	Beurteilung der Symptome als Herausforderung	8
4	Aufgabenstellung	9
5	Erwartete Funktionen und Vorteile der Lösung	10
6	Beschreibung der Lösungsstruktur	11
6.1	Gesamtkonzept	11
6.2	Diagnoseübungen - Identifikation zu messender physikalischer Größen	11
6.3	Komponenten	13
6.3.1	Die Sensormanschette	13
6.3.2	Auswerteeinheit	14
6.4	Mechanik und Gehäuse	14
6.4.1	Kraftsensoren	14
6.4.2	Manschette	15
6.4.3	Oberflächen und Materialien	16
6.5	Elektronik	16
6.5.1	Sensormodule	17
6.5.2	Recheneinheit und Kommunikation mit der Anzeige	18
6.5.3	Patienten- und Bedienersicherheit	18
6.6	Software	19
6.6.1	Firmware	19

6.6.2	Anzeigesoftware und Hilfsprogramme	20
6.6.3	Symptombrowser	21
7	Beschreibung der Lösungsprozesse	23
7.1	Benutzung während der Operation	23
7.2	Definitionen, Namenskonventionen	24
7.3	Analysealgorithmen und Datenaufbereitung	25
7.3.1	Regressionsanalyse	25
7.3.2	Untersuchung der Datenqualität	26
7.4	Schwere-Algorithmen	27
7.4.1	Tremoralgorithmen	27
7.4.2	Rigor	27
7.4.3	Akinese	30
8	Unterscheidungsmerkmale der Lösung	32
8.1	Abgrenzung gegenüber den Vorarbeiten der Münchener Gruppe (MiMed (Dai, 2014))	32
8.2	Abgrenzung gegenüber der Gruppe Düsseldorf (Fischer, I. et al. 2014)	32
8.3	Abgrenzung gegenüber der Gruppe Seoul, Korea (Kwon et al. 2014)	33
9	Labor- und Geräteaufbau	34
9.1	Prototypen	34
9.1.1	Mechanik	35
9.1.2	Elektronik	36
9.1.3	Software	36
9.2	Dokumentation und Vorbereitung zur klinischen Evaluierung	38
9.2.1	Risikoanalyse	39
9.2.2	Bedienungsanleitung	39
9.2.3	Technische Unbedenklichkeitserklärung	40
9.2.4	CE-Zertifizierung	40
10	Algorithmenableitung aus ambulant aufgenommenen Messdaten	41
10.1	Datenerfassung	42
10.2	Auswertung Rigor	42
10.2.1	Messung vorbereiten	42
10.2.2	Erkennen von Fehlern	44
10.2.3	Erkennen der Wiederholungen	46
10.2.4	A priori-Schwere-Kennwerte	50
10.2.5	Kennwerte	53
10.2.6	Regression	62
10.3	Auswertung Akinese	63
10.3.1	Messungen vorbereiten	64
10.3.2	Erkennen von Wiederholungen	64
10.3.3	A-priori-Schwere-Kennwerte	65
10.3.4	Kennwerte	66
10.3.5	Regression	71
10.4	Tremor	72
10.5	Auswahl der Kennwerte	72

11 Verifikation	74
11.1 Einzuhaltende Grenzwerte der Sensoren	74
11.2 Verifikation der Taktfrequenz	75
11.2.1 Fragestellung	75
11.2.2 Aufbau	76
11.2.3 Durchführung	77
11.2.4 Methoden	77
11.2.5 Ergebnisse und Auswertung	77
11.3 Verifikation der Winkelgeschwindigkeiten	77
11.3.1 Fragestellung	77
11.3.2 Aufbau - Akinese Phantom	78
11.3.3 Durchführung	79
11.3.4 Methoden	79
11.3.5 Ergebnisse und Auswertung	79
11.4 Verifikation der Kraftsensoren	80
11.5 Sicherheit der Benutzung	82
11.5.1 Abrüstzeiten	82
11.5.2 Eindeutigkeit der Steckverbindungen	83
11.5.3 Entriegelung der Steckverbindungen	83
11.6 Elektrische Sicherheit	83
11.7 Elektromagnetische Sicherheit	84
11.8 Mechanische Sicherheit	84
11.9 Biologische Sicherheit	85
12 Validierung - Klinischer Einsatz des Systems	88
12.1 Fragestellung	88
12.2 Hypothese	88
12.3 Methoden	88
12.4 Parameter	89
12.5 Durchführung	89
12.6 Ergebnisse	90
12.7 Diskussion	94
13 Zusammenfassung	96
14 Ausblick	97
Literaturverzeichnis	102

1 Problemstellung

Im Jahre 2012 wurden in deutschen Krankenhäusern über 40.000 Parkinson Neuerkrankungen diagnostiziert (Statistisches Bundesamt 2013). Parkinsonkranke leiden unter anderem an den vier motorischen Kardinalsymptomen Ruhetremor (Zittern), Bradykinese (Verlangsamung der gewollten Bewegung), Rigidität (ungewollte Versteifung der Muskeln) und Störung der Haltereфлекse (Schwarz & Storch 2007, S. 49-50).

1.1 Pathologie des Morbus Parkinson

Morbus Parkinson entsteht durch den Zerfall der dopaminproduzierenden Hirnregion Substantia nigra und einem daraus resultierenden Dopaminmangel (Ehringer & Hornykiewicz 1960, Huppelsberg & Walter 2009, S. 292). Dopamin ist ein Neurotransmitter im Gehirn, der die anregenden direkten und hemmenden indirekten Pfade in den Funktionsschleifen zur Bewegungsplanung in den Basalganglien moduliert. Das Fehlen des Dopamins führt also dazu, dass Bewegungen sowohl gehemmt als auch angeregt werden.

In den Basalganglien wird zwischen dem indirekten und dem direkten Pfad unterschieden, wobei der direkte Pfad von den Rezeptoren über das Striatum direkt zum Globus pallidus internus (GPi) und von dort zum Thalamus führt. Der Dopaminmangel an dem anregenden Rezeptor D1 führt zu einer mangelnden Hemmung des GPi, der eine hemmende Wirkung auf den Thalamus ausübt und dadurch zu einer Hemmung der Selbstinitiierung (Akinese) führt. Der indirekte Pfad führt über den Nucleus subthalamicus, der eine anregende Wirkung auf den Globus pallidus hat. Durch den Mangel an Dopamin an dem hemmenden Rezeptor D2 wird der Nucleus subthalamicus weniger gehemmt. Diese Überaktivität des Nucleus subthalamicus führt zu einer Muskeltonuserhöhung (Rigor) und zum Tremor. Der Nucleus subthalamicus wirkt zusätzlich noch anregend auf den GPi, was die Hemmung des Thalamus noch verstärkt (Lehmann-Horn 2010, S. 148-151).

Wesentlich zum Verständnis dieser Arbeit ist die Abhängigkeit der Parkinson Motorsymptome von der Überreaktion des Nucleus subthalamicus (STN).

1.2 Diagnose und Therapie von Morbus Parkinson

Die Diagnose von Morbus Parkinson geschieht klinisch durch die Analyse der Motorsymptome. Eine Diagnose durch CT/MRT ist nicht möglich. Moderne bildgebende Verfahren wie PET und SPEC können bei der Diagnose eingesetzt werden, sind aber aufgrund ihrer mangelnden Verbreitung nicht der Diagnose Standard (Ceballos-Baumann et al. 2011, S. 966). Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (gültig bis 2017) empfehlen eine orale medikamentöse Therapie, die Implantation von Medikamentenpumpen und die Tiefenhirnstimulation (Eggert et al. 2012). Die Implantation von Tiefenhirnstimulationselektroden ist bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf indiziert, insbesondere wenn eine starke Wirkungsfluktuation bei der medikamentösen Behandlung vorliegt.

Neben der medikamentösen Behandlung, die in dieser Arbeit nicht von Bedeutung ist und daher nicht weiter behandelt wird, können die Symptome durch elektrische Stimulation von Hirnarealen (z.B. des Nucleus subthalamicus) behandelt werden. Hierdurch wird der indirekte Pfad der Funktionsschleife gestört und somit die Überaktivität des Nucleus subthalamicus gehemmt. Hierzu müssen Elektroden in das Gehirn implantiert werden (Lehmann-Horn 2010, S. 150), die durch eine dauerhafte Stimulation des Nukleus dessen Überaktivität hemmen. Die Position dieser Elektroden ist entscheidend für die Wirksamkeit der Behandlung und die Häufigkeit der Nebenwirkungen (Anheim, M. et al. 2008, Benabid 2009).

Diese Arbeit behandelt eine Möglichkeit zur Verbesserung der Positionierung dieser Elektroden. Daher wird im Anschluss nur noch die Tiefenhirnstimulation als Therapie betrachtet.

2 Stand der Technik

Parkinsonsymptome können durch das Stimulieren des Nucleus subthalamicus therapiert werden (Kapitel 1). Die Implantation von Tiefenhirnstimulationselektroden wird anhand von präoperativen Bilddaten geplant. Diese Bilddaten werden mit Hilfe von Landmarken fusioniert. Mit Atlanten kann dann der Zielpunkt, der Nucleus subthalamicus (siehe Abschnitt 1.1), identifiziert werden und eine Trajektorie unter Vermeidung von Risikostrukturen geplant werden (Benabid 2009, Hemm & Wårdell 2010).

Der chirurgische Eingriff wird meist unter lokaler Anästhesie durchgeführt, da intraoperative Tests die Kooperation des Patienten erfordern (Hemm & Wårdell 2010). Die Elektrode wird entlang der geplanten Trajektorie stereotaktisch eingeführt. Hierbei werden mit einem Gestell die Winkel der Elektrode präzise eingestellt. Je nach Zentrum wird im Anschluss oder in einer weiteren Operation der Schrittmacher, der die dauerhaft verbleibende Elektrode mit Strom versorgt, implantiert (Benabid 2009).

Das Problem des intraoperativen Finden und Verifizieren des Implantationsortes wird derzeit mit zwei Strategien gelöst. Einige Zentren stützen sich bei ihrer Verifikation auf intraoperative MRTs. Hierbei kann der Patient in Vollnarkose operiert werden. Die meisten Zentren (über 90% der Eingriffe (Ondo & Bronte-Stewart 2005)) leiten während der Operation die Hirnaktivitäten ab und stimulieren den Patienten intraoperativ um Nebenwirkungen und Effektivität der Elektrodenposition zu verifizieren. Um gute Ergebnisse der Ableitung zu erzielen und die Motorsymptome unter Mitwirkung des Patienten zu evaluieren, werden die Patienten hierbei nur lokal betäubt und sind während der Operation bei Bewusstsein.

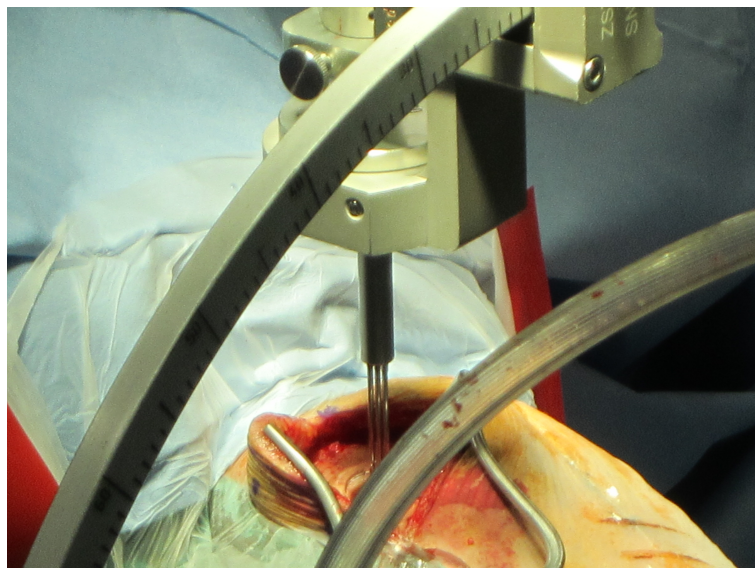


Abbildung 2.1: Stereotaktisches Einführen von drei Ableitelektroden.

Zur Ableitung der Hirnstürme werden bis zu fünf Ableitelektroden parallel in das Gehirn eingeführt (Houeto, J et al. 2003) (Abbildung 2.1). Vor dem Erreichen des geplanten Zielpunktes

werden Messungen durchgeführt. Sobald die Elektrode das Zielareal, den Nucleus subthalamicus, erreicht ist das Ableitsignal charakteristisch durch regelmäßige Spitzen geprägt (Bour et al. 2010).

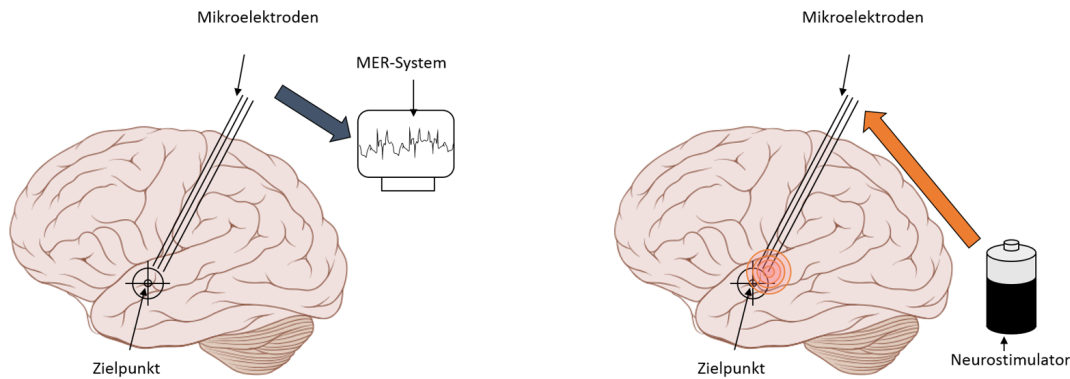


Abbildung 2.2: Schema der intraoperativen Suche des optimalen Implantationsortes. Ableitung der Hirnaktivität (links); Stimulation (rechts). (Basierend auf einer Abbildung von: Patrick J. Lynch, medical illustrator; C. Carl Jaffe, MD, cardiologist. <http://creativecommons.org/licenses/by/2.5/>)

Ist die Ableitung vielversprechend, testet der Neurologe zusätzlich die Effektivität der Stimulation (Abbildung 2.2). Die Elektrode wird bestromt und der Patient wird aufgefordert Bewegungsübungen durchzuführen. Diese werden dann vom Neurologen manuell beurteilt (Benabid et al. 2009, Houeto, J et al. 2003) (Abbildung 2.3). Es werden die Symptomreduktion und Nebeneffekte notiert. Dieser Vorgang wird mehrfach mit verschiedenen Stromstärken und an den unterschiedlichen Elektroden wiederholt (Gross et al. 2006).

Nach der Beurteilung einer Elektrodentiefe werden die Elektroden weiter vorgeschoben und die Evaluation wiederholt. Dieser Vorgang wird mehrfach wiederholt bis anhand der Ableitströme erkennbar ist, dass der Nucleus subthalamicus durchquert wurde. Nun wird anhand der Aufzeichnungen die beste Position ausgewählt und die dauerhafte Stimulationselektrode an dem subjektiv besten Punkt implantiert (Hemm & Wårdell 2010).

2.1 Verfügbare Geräte zum Messen der Hirnströme

Geräte zur Ableitung von Hirnströmen und intraoperativen Stimulation werden von verschiedenen Herstellern (inomed, Fhc Inc., Alpha Omega) komplett angeboten (FDA 2014, Israel & Burchiel 2004). Mit ihnen können die Aktivität der Hirnzellen gemessen werden und in verschiedenen Tiefen mit unterschiedlichen Spannungen die Hirnareale stimuliert werden. Eine objektive Erfassung der Symptome geschieht dabei nicht. Auch eine Aufbereitung der Stimulationsparameter zu den Positionen wird nicht zusammengefasst, sondern geschieht durch den Neurologen "virtuell" (Hemm & Wårdell 2010). Einige Systeme bieten eine Protokollfunktion mit der sowohl die Stimulationsdaten als auch die Ableitströme gespeichert werden können.



Abbildung 2.3: Testen des Rigors während einer Operation zur Implantation von Tiefenhirnstimulationselektroden ©IEEE 2014

2.2 Verfügbare Geräte/Verfahren zum Messen von Parkinsonsymptomen

Ein entscheidender Schritt zur Bestimmung des Implantationsortes ist die Evaluation der Symptomstärke. Hierbei kann zwischen Verfahren und mechatronischen Geräten unterschieden werden.

2.2.1 Rating Verfahren

Das am häufigsten verwendete Verfahren zur Evaluierung von Parkinsonsymptomen ist die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Goetz 2003), die verschiedene Bereiche der Parkinsonsymptome abdeckt. Während der Implantation der Tiefenhirnstimulationselektroden werden die motorischen Symptome untersucht, die in Sektion III der Skala aufgeführt sind. Die Skala bewertet jede Übung mit einer Zahl von 0-4, wobei 0 für keine abnormalen Symptome und 4 für maximale Symptome steht. Die UPDRS wurde 2008 durch die MDS-UPDRS von der Movement Disorder Society modifiziert und erweitert (Goetz et al. 2008). Insbesondere die Vergleichbarkeit von Diagnosen zwischen Ärzten wurde verbessert (Palmer et al. 2010).

Zusätzlich gibt es den Hoehn & Yahr Score, der die gesamte Konstitution des Patienten in 8 Schritten bewertet und die Webster-Skala, die wie die UPDRS die Motorik bewertet in Skalen von 0-3, jedoch nicht mit qualitativen Grenzen sondern klaren Zahlenwerten wie (z.B. Tremor Amplitude > 10mm Bewertung =3).

2.2.2 Ambulante Messsysteme

Es gibt bereits Systeme, die Motorsymptome von Parkinsonpatienten quantitativ messen, wie das Kinesa-System der Firma Great Lakes NeuroTechnologies (Valley View, USA) (Giuffrida et al. 2009) oder Forschungssysteme der EPFL-Lausanne (Salarian et al. 2007), der Portland State University in Oregon (Hoffman & McNames 2011) oder dem University Collage Los

Mikroelektrodenableitung re/li
 Name: [REDACTED] OP: STN li Datum: [REDACTED]

Tiefe	Zellen	Test	Zellen	Test	Zellen	Test
[...]						
-5	3mA	Rig 1	2mA	Rig 1	Dist. Fuß	
-4			STN	+		
-3.5	STN	++	Rig 1	STN	+	
-3			Rig 1	Dist. Fuß	2mA	Rig 1
-2.5	STN	++		STN?	Rig 1	Dist. Fuß

Abbildung 2.4: Ausschnitt aus einem intraoperativen Protokoll mit Symptomen in UPDRS bewertet

Angeles (LeMoyne et al. 2009). Diese Systeme haben aber alle als Ziel, die Symptome zu Diagnosezwecken zu quantifizieren oder die Stimulationsparameter zu optimieren. Alle genannten Systeme werden ausschließlich ambulant eingesetzt.

Technisch basieren die Systeme auf der Aufzeichnung von Beschleunigungen und Winkelgeschwindigkeiten durch Accelerometer oder Gyroskopen. Häufig sind die Systeme zur einfacheren Nutzung kabellos ausgeführt.

2.3 Stand der Forschung - Intraoperative Systeme

Verschiedene Systeme wurden in der Forschung schon intraoperativ eingesetzt um die optimale Elektrodenposition zu bestimmen. Hierbei wurden der Tremor oder die Akinese mit Beschleunigungssensoren gemessen, häufig in Verbindung mit Muskelstrom-Ableitungen (Fischer, I. et al. 2014, Journee et al. 2007, Rissanen et al. 2011, Shah et al. 2013). Die Systeme arbeiten ohne Anbindung an ein Neuromonitoringsystem und konzentrieren sich immer nur auf ein Symptom. Kwon et al. untersuchten die intraoperative Messung der Rigidity (Kwon et al. 2014) indem das Handgelenk in einem speziellen Messaufbau eingespannt und gebeugt wird (Park et al. 2011).

An diesem Lehrstuhl wurden bereits zwei Systeme entwickelt. Eines das Tremor und Akinese und eines das Rigor messen kann und für einen intraoperativen Einsatz vorgesehen war, es ist jedoch nicht intraoperativ eingesetzt worden. Technische Schwierigkeiten verhinderten einen intraoperativen Einsatz. Daten wurden nur für die Tremoranwendung erhoben. Eine Integration in ein Neuromonitoringsystem bestand nicht (Dai 2014).

2.4 Stand der Forschung - Schwere-Algorithmen

Im Stand der Forschung gibt es ebenfalls schon Ansätze wie Parkinsonsymptome mit Algorithmen eingestuft werden können. Hier beziehen sich die Algorithmen zum großen Teil auf ambulante Messungen. Sie dienen vor Allem der absoluten Einschätzung der Symptome. Hinzu kommen Algorithmen zur Optimierung der postoperativen Stimulationseinstellungen.

2.4.1 Tremor

Häufig wird hierbei der Tremor als Indikator genutzt, da er mit Accelerometern leicht zu messen ist. Als Kennwert verwenden Mera et al. (2011) und Giuffrida et al. (2009) nach einem Bandpassfilter den Logarithmus der höchsten Leistungsdichte des Sensorkanals mit der höchsten durchschnittlichen Leistungsdichte.

Shah et al. (2013) extrahieren aus den Baseline-Daten Standardabweichung, Signal-Energie, Signal-Entropy und mit Hilfe einer Fourieranalyse die Peakfrequenz und deren Amplitude. Die „besten“ Merkmale der Basis-Messung werden identifiziert und bei allen folgenden Messungen die Merkmale auf diese „besten“ Merkmale normalisiert. Wieviele Merkmale verwendet werden und wie sie gewichtet werden, geht aus der Literatur nicht hervor.

Auch Fischer, I. et al. (2014) analysieren den Tremor mit Hilfe einer Fourieranalyse der Beschleunigungen. Abweichend vergleichen sie aber nur die Amplitude der Dominanten Frequenzen, da sich diese nicht ändert.

2.4.2 Akinese

Auch das Symptom Akinese wird zur Analyse herangezogen, da auch hier mit Accelerometern gearbeitet werden kann. Es werden jedoch verschiedene Übungen verwendet. Mera et al. (2011) verwendet das Fingertapping, das mit einer Kombination aus dem Logarithmus der höchsten Leistungsdichte der Winkelgeschwindigkeit um die Gelenkachse und dem Logarithmus der höchsten Leistungsdichte der integrierten Winkelgeschwindigkeit zur Bestimmung des Öffnungswinkels.

2.4.3 Rigor

Prochazka et al. (1997) untersuchten ambulant den Rigor, indem Kräfte am Arm und dessen Winkel gemessen wurden. Es wurden daraufhin die Kräfte in Momente umgerechnet und diese mit der Funktion $T = (K + j\omega)x + C$ über die kleinsten Fehlerquadrate gefittet.

Park et al. untersuchen die Schwere des Rigors durch das Fitten des Widerstandsmoments an ein Feder-Dämpfer-Modell. Die wesentliche Größe des Modells ist die Viskosität des Dämpfers (Park et al. 2011, Kwon et al. 2014).

2.5 Stand der Forschung - Darstellung

Giuffrida et al. (2009) nutzt zur Darstellung eine „Tuning Map“, eine farbcodierte Darstellung der Symptome, aufgetragen über dem Stimulationskontakt und der Spannung. Diese Darstellung dient zum Finden des optimalen Kontakts und der optimalen Stromstärke bei optimalem Symptomverhältnis und Batterielebensdauer.

Das System von Shah et al. (2013) wird zur Positionierung der Elektroden verwendet. Hierzu wird eine Darstellung eines Spannungsgrenzwertes für eine Symptomverbesserung von 25, 50 und 75% im Vergleich zu den Baselinesymptomen aufgetragen über den Abstand zum errechneten Ziel verwendet. Eine Codierung der Elektrode oder eine Darstellung von Zwischensymptomstufen findet nicht statt.

Bei Fischer, I. et al. (2014) erfolgte die Tremordarstellung in der Zeit und dem Frequenzbereich. Es werden jeweils die letzten 10s angezeigt.

3 Nachteile des Stand der Technik

3.1 Wirksamkeit als Defizit:

Die Stimulation reduziert bei über 90% der Patienten die Symptome verglichen zum unbehandelten Zustand und in über 50% der Fälle auch gegenüber der medikamentösen Behandlung (Medtronic 2013). Trotzdem weisen mehr als 70% der Patienten trotz Tiefenhirnstimulation noch moderate bis schwere Motorsymptome auf (Schuepbach et al. 2013). Studien zur Reimplantierung von Elektroden haben bereits ergeben, dass sich die Wirksamkeit der Stimulation durch die Versetzung der Elektroden steigern lässt (Anheim, M. et al. 2008). Daher ergibt sich ein Bedarf zur besseren Elektrodenpositionierung.

3.2 Positionierung als Herausforderung

Da das Zielareal sehr klein ist, kann es trotz präoperativer Bildgebung und Planung und intraoperativer stereotaktischen Navigation nicht immer direkt getroffen werden (Coenen et al. 2004). Auch durch Ableiten der Hirnstöme kann die effektivste Elektrodenposition nicht sicher bestimmt werden, da die genaue Position innerhalb des Nucleus subthalamicus nicht bestimmt werden kann, sondern nur dessen Grenzen (Houeto, J et al. 2003). Auch die subjektive Beurteilung der Symptome durch intraoperative Stimulation führt nicht eindeutig zu besseren klinischen Ergebnissen (Rezai et al. 2006).

3.3 Beurteilung der Symptome als Herausforderung

Die Beurteilung der Symptome durch intraoperative Stimulation findet subjektiv durch den Neurologen oder das anwesende Team statt und ist nur schwer dokumentierbar, Tremor und Akinese sind schwer zu interpretieren (Pollak et al. 2002).

4 Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, ob durch eine technische Unterstützung der intraoperativen Parkinsonsymptom-Beurteilung der Arzt eine bessere Elektrodenpositionierung vornehmen kann. Hiermit sollen die in Kapitel 3 erläuterten Nachteile behoben werden. Zum Nachweis dieser Annahmen muss/müssen:

- ein System entwickelt werden, das physikalische Größen während der Symptombeurteilung zuverlässig erfasst. Die physikalischen Größen sollen es ermöglichen die Symptome Rigor, Akinese und Tremor zu beurteilen. Die Symptombeurteilung soll sich an den Übungen des Symptombeurteilungsstandard UPDRS orientieren.
- dieses System technisch unbedenklich sein, sodass die Sicherheit des Patienten ambulant und intraoperativ gewährleistet ist. Zur Gewährleistung der Sicherheit des Patienten und des Arztes muss/müssen:
 - sämtliche zutreffende Richtlinien zur Entwicklung medizinischer Geräte während der Elektronik- und Mechanikentwicklung eingehalten werden.
 - die Entwicklung dokumentiert werden.
 - mögliche Fehlerszenarien in einer Risikoanalyse betrachtet und Vorgaben zur weiteren Entwicklung abgeleitet werden.
 - Sicherheitsvorkehrungen und garantierte Funktionen des Systems verifiziert werden.
- eine Softwareumgebung entwickelt werden, die es den Ärzten erlaubt Daten zu speichern. Die Daten müssen inklusive der manuell bestimmten Schweregrade abgespeichert werden, um eine weitere Algorithmusentwicklung zu ermöglichen.
- Algorithmen zur Schwerebestimmung gefunden und validiert werden. Diese Algorithmen können:
 - auf theoretisches Fachwissen aus einschlägiger Literatur,
 - auf spezifisches Fachwissen der Ärzte und
 - auf aufgenommene und annotierte Messwerte und deren statistische Auswertung aufbauen.

Die Algorithmen sollen es dem Arzt ermöglichen die Schwere einfach zu erkennen. Wenn möglich soll eine objektive Schwere skala errechnet werden können.

- eine Software zur Darstellung der ermittelten Schwere in Verbindung mit den Elektrodenplatzierungen und den Stimulationsstärken entworfen werden. Der Arzt soll möglichst einfach anhand der Darstellung die optimale Position erkennen können.
- intraoperative Daten aufgenommen und analysiert werden. Diese Daten können einen Hinweis auf den Nutzen einer solchen Technik liefern.

5 Erwartete Funktionen und Vorteile der Lösung

Ein funktionierendes Parkinsonmesssystem kann intraoperativ, ohne die jetzigen Operationsabläufe negativ zu beeinflussen oder den Patient oder Arzt zu gefährden:

- physikalische Daten zur Beurteilung von Parkinsonsymptomen aufzeichnen.
- diese Daten analysieren im Bezug auf die Schwere der Symptome.
- die Symptomschwere mit Stimulationsstärke und Elektrodenposition verknüpfen.
- dem Arzt diese Daten übersichtlich darstellen.

Bei einem funktionierenden System werden folgende Vorteile erwartet:

- Die übersichtliche Anzeige der Schweredaten in Abhängigkeit von Stimulationsort und Stimulationsstärke soll dem Arzt eine bessere Auswahl des Implantationsortes ermöglichen. Eine bessere Platzierung könnte eine stärkere Symptomreduzierung erzielen und somit die Lebensqualität der Patienten verbessern. Weiterhin können niedrigere Stromstärken eine höhere Lebensdauer der Stimulatoren und geringere Nebenwirkungen zur Folge haben. Auch die Anzahl an Revisionsoperationen zur Neupositionierung der Elektroden könnte sinken.
- Eine automatische Erfassung der Schweredaten während einer Operation erleichtert deren Dokumentation. Eine umfangreichere Dokumentation würde, ohne Mehraufwand für den Arzt, eine bessere retrospektive Analyse ermöglichen und somit zur ständigen Verbesserung der Eingriffe beitragen. Auch können sich die Ärzte mit einer lückenlosen Dokumentation der Eingriffe besser gegen Regressansprüche zur Wehr setzen.
- Die Quantifizierung von Parkinsonsymptomen kann auch bei der ambulanten Evaluierung von Parkinsonsymptomen genutzt werden. Multizentrische Studien könnten so vergleichbare Symptomschweren bestimmen, wodurch die Aussagekraft dieser Studien erhöht werden könnte.
- Zusätzlich zu der Quantifizierung von Parkinsonsymptomen könnte das System auch zur Analyse anderer Bewegungsstörungen, wie beispielsweise essentiellen Tremor, verwendet werden. Die Möglichkeit intraoperativ Daten sicher aufzuzeichnen kann zum Verständnis neuronaler Strukturen und zur Optimierung der Behandlung herangezogen werden.

6 Beschreibung der Lösungsstruktur

6.1 Gesamtkonzept

Das Parkinsonmesssystem soll Übungen zur Symptomevaluierung, die derzeit subjektiv vom Neurologen bewertet werden, mithilfe von Messwerten quantifizieren. Hierzu müssen die Messwerte am Patienten erfasst werden. Dies geschieht am Handgelenk (Abbildung 6.1). Eine Messmanschette soll sämtliche Sensoren zum Messen relevanter Größen und die dazu notwendige Elektronik beinhalten. Das Gewicht am Handgelenk wird so gering wie möglich gehalten, um eine Verfälschung der Messungen zu vermeiden. Alle Komponenten, die nicht am Handgelenk erforderlich sind, werden in der Auswerteeinheit verbaut. Die Anzeige der Daten erfolgt am Neuromonitoringsystem.

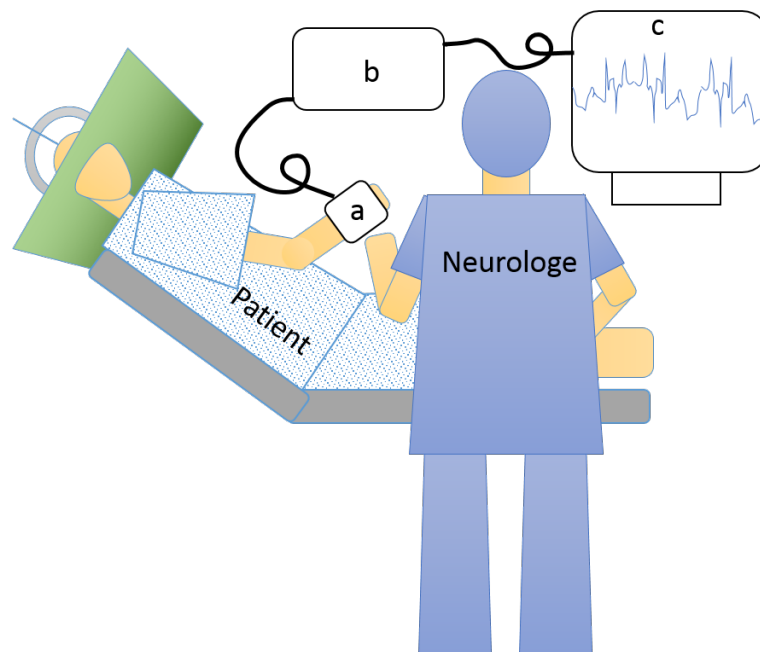


Abbildung 6.1: Gesamtkonzept des Systems. Messmanschette zum Aufnehmen der Messwerte (a), Auswerteeinheit (b) und Neuromonitoringsystem zur Anzeige der Daten(c)

6.2 Diagnoseübungen - Identifikation zu messender physikalischer Größen

Die Evaluation der Symptome soll wie in den Diagnoseübungen nach Abschnitt III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Goetz et al. 2008) vom Neurologen mit dem Patienten durchgeführt werden. Hierbei wurde ein Kompromiss gefunden zwischen technischem

Aufwand, Komfort für den Arzt und Patienten, Sicherheit und Datenqualität. Die Sicherheit des Systems wird gewährleistet, indem alle Übungen neben der technischen Analyse auch immer die manuelle herkömmliche Analyse der Symptome zulassen. Hierdurch kann der Arzt ein Versagen des Systems erkennen und die händisch ermittelten Evaluationsdaten weiterverwenden.

Im folgenden sind die Symptome, deren Diagnoseübungen und die daraus resultierenden zu messenden physikalischen Größen erläutert:

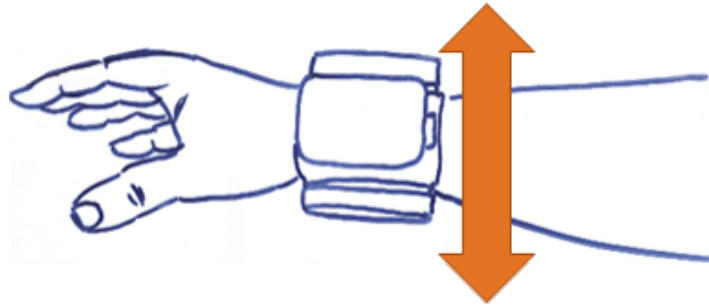


Abbildung 6.2: Übung zur Bestimmung des Tremors

Der Tremor wird evaluiert, indem der Patient versucht seine Hand still vor sich auszustrecken. Der Arzt evaluierte bisher subjektiv die Amplitude und die Frequenz des Tremor. Dies geschieht nun mechatronisch durch Beschleunigungssensoren, die Beschleunigungen am Handgelenk messen können. Diese Übung entspricht der Übung zur Bestimmung des Haltetremors der UPDRS (Abschnitt 3.15 (Goetz et al. 2008)).

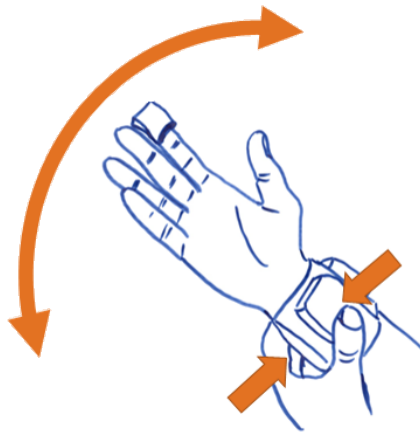


Abbildung 6.3: Übung zur Bestimmung des Rigors

Die Rigidität wird durch das Beugen eines Gelenks bestimmt. Zur Zeit bestimmt der Arzt den Widerstand des Gelenkes durch Vergleich der aufbrachten Kraft und der Bewegung. Dies kann am Handgelenk oder in unserem Fall am Ellenbogen geschehen. In diesem Konzept wird die Bewegung mit einem Winkelbeschleunigungsmesser (Gyroskop) und die aufbrachte Kraft mit Kraftsensoren am Handgelenk gemessen. Diese Übung entspricht der Übung zur Bestimmung des Rigors der UPDRS (Abschnitt 3.3 (Goetz et al. 2008)).



Abbildung 6.4: Übung zur Bestimmung der Akinese

Die Akinese wird durch das Drehen der Hand gemessen. Der Patient wird aufgefordert virtuell eine Glühbirne einzuschrauben (Pronations-/Supinationsbewegung). Hierbei werden der Drehwinkel und die Frequenz bestimmt. Der Drehwinkel wird durch die Integration der Winkelgeschwindigkeiten errechnet. Die Winkelgeschwindigkeiten werden durch die Gyroskope in der Manschette ermittelt. Diese Übung entspricht der Übung zur Bestimmung des Akinese der UPDRS (Abschnitt 3.6 (Goetz et al. 2008)).

6.3 Komponenten

Wie in Abschnitt 6.1 bereits erläutert muss die Manschette möglichst klein und leicht gehalten werden, um eine Verfälschung der Messwerte zu vermeiden. Zusätzlich ist eine Aufteilung der Komponenten in Anwendungsteile und Teile, die nicht mit dem Patienten in Berührung kommen, sicherheitstechnisch vorteilhaft.

Aus diesen Gründen ist das System in eine Manschette und eine Auswerteeinheit unterteilt. Die Manschette beinhaltet die Sensoren und die Auswerteeinheit die weiteren Komponenten (siehe Abschnitt 6.3.2). Eine Verbindung wird durch ein Kabel und medizinische, eindeutige Steckverbindungen hergestellt.

6.3.1 Die Sensormanschette

Laut Abschnitt 6.2 muss die Manschette Kräfte auf den Arm, Beschleunigungen und Winkelgeschwindigkeiten messen können. Daher besteht die Manschette aus einem Kraftsensor und einem Inertialmesssystem bestehend aus einem 3Achsen Beschleunigungs- und einem 3 Achsen Winkelgeschwindigkeitssensor.

Zur Messung des Rigors greift der Arzt im Zangengriff die Manschette und bewegt den Arm des Patienten. Um die Kräfte, die der Arzt auf den Arm ausübt, von den Greifkräften zu unterscheiden, sind zwei Kraftsensoren gegenüber angeordnet. Durch die Anordnung der Sensoren kann die Haltekraft des Arztes von der Kraft, die der Arzt zur Beugung des Arms aufbringen muss, unterschieden werden.

Die Krafteinleitung in die Kraftsensoren geschieht über zwei große Pads an der Manschette, da die Sensoren nur eine sensitive Fläche von ca. 1mm^2 haben. Die Pads, deren Lagerung und die weitere Krafteinleitung wird in Abschnitt 6.4.1 weiter beschrieben.

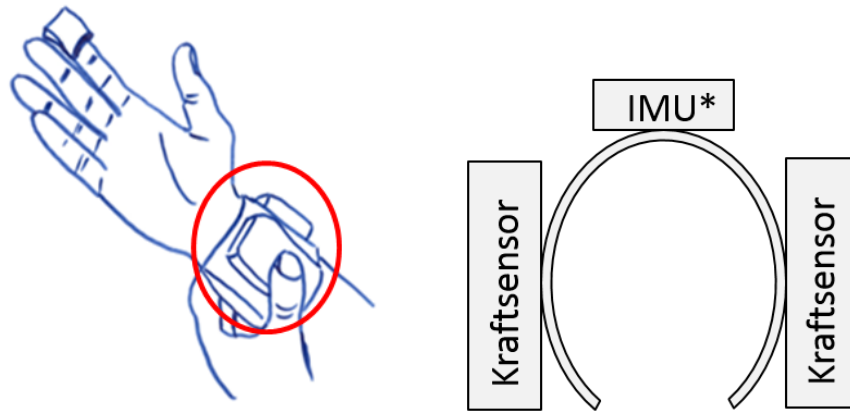


Abbildung 6.5: Struktur der Sensormanschette.

6.3.2 Auswerteeinheit

Die Auswerteeinheit beinhaltet die Recheneinheit, die Sicherheitsvorkehrungen und die Stromversorgung, da diese nicht unbedingt in der Nähe der Sensoren notwendig sind. Auch die Kompatibilität zum Neuromonitoringsystem wird hier sichergestellt. Neben einer einfachen Auswerteeinheit besteht auch die Möglichkeit eine Auswerteeinheit mit Anzeige zu verwenden, die ohne Neuromonitoringsystem die Verwendung ermöglicht.

Wie in Abschnitt 6.3 bereits beschrieben ist der Kontakt der Auswerteeinheit auf den Arzt begrenzt. Sie hat keinen direkten Patientenkontakt. Hierdurch sind weniger Sicherheitsvorkehrungen notwendig.

6.4 Mechanik und Gehäuse

Die Hauptfunktion der Mechanik der Sensormanschette ist die Befestigung der Sensoren am Handgelenk des Patienten und das Leiten der zu messenden Kräfte an die Sensoren.

Alle Teile des Systems werden mit dem Rapid Manufacturing Verfahren Selektives Lasersintern (SLS) hergestellt und sollen aus möglichst wenig Einzelteilen bestehen. Dies ist besonders vorteilhaft, wenn das System schnell angepasst werden soll. Zum Anderen wurden in diesem Projekt auch Methoden und Prozesse entwickelt und erprobt die für eine schnelle Entwicklung und Produktion von patientenindividuellen Medizinprodukten notwendig sind. Da diese Bereiche für die Funktion des Systems jedoch keine Rolle spielen, sind sie nur als zusätzliche Anforderung zu verstehen. Nähere Informationen sind in Publikationen neben dieser Arbeit zu finden (Coy et al. 2012, 2013, Roppenecker, Grazek, Coy, Irlinger & Lueth 2013, Roppenecker, Pfaff, Coy & Lueth 2013).

6.4.1 Kraftsensoren

Die Krafteinleitung in die Kraftsensoren geschieht über zwei große gegenüberliegende Pads an der Manschette. Zur Messung des Rigors greift der Arzt im Zangengriff die Manschette an den beiden Pads und bewegt den Arm des Patienten.

Die Krafteinleitung auf die Pads geschieht nicht immer mittig. Daher ist eine Momenten-Kompensation in der Lagerung der Pads notwendig. Zusätzlich ist eine Skalierung der Kraft

nötig, um mit den verfügbaren Sensoren die aufgebrachten Kräfte zuverlässig messen zu können. Diese Kompensation und Skalierung soll monolithisch konstruiert werden um in einem Stück mit SLS hergestellt werden zu können. Daher wird auf eine Schublagerung verzichtet, die neben der Gefahr des Verklemmens schlechter definierte Reibungsverluste hätte (Roppenecker, Grazek, Coy, Irlinger & Lueth 2013).

Die Momentenkompensation und die Skalierung der gemessenen Kraft werden durch eine Parallel-Kinematik erzielt, da diese Lösung Filmgelenke ermöglicht, die keine Reibung aufweisen und monolithisch herstellbar sind.

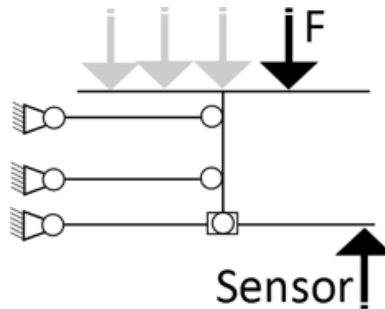


Abbildung 6.6: Kinematik der Kraftsensormodule zur Momentenkompensierung bei einem Kraftangriff außerhalb des Schwerpunktes und Skalierung der eingeleiteten Kraft F auf den Sensor. ©IEEE 2014

Die Kinematik leitet Momente über ein Parallelogramm in das Gestell ab und skaliert die Kräfte durch einen Hebel auf den gewünschten Kraftbereich. Da nur sehr kleine Bewegungen auftreten, kann die seitliche Bewegung des Parallelogramms, die eine Verschiebung des Übersetzungsverhältnisses zur Folge hätte, vernachlässigt werden.

Aufgrund der Herstellung mit SLS sind die Gelenke jedoch nicht formstabil. Zur Minimierung dieses Effekts wurden verschiedene Geometrien hergestellt und getestet.

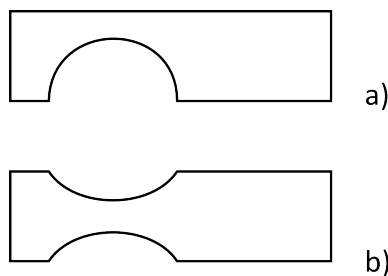


Abbildung 6.7: Verschiedene Gelenkquerschnitte zur Lagerung des Kraftpads mittels eines Parallelogramms. ©IEEE 2014

6.4.2 Manschette

Die Manschette fixiert die Sensoren am Handgelenk. Ein wichtiger Aspekt für die Auswahl einer Befestigungsmöglichkeit ist die schnelle und sichere Möglichkeit das System vom Handgelenk zu entfernen.

In einer Notsituation muss es schnell möglich sein, das System vom Patienten zu entfernen um eine mögliche Behinderung des Arztes auszuschließen. Daher wurde eine C-förmige

Kunststoffmanschette als Befestigung gewählt, die jederzeit mit einem Handgriff vom Handgelenk des Patienten gezogen werden kann, ohne das vorher das Öffnen eines Verschlusses oder Ähnlichem nötig ist.

An den beiden Seiten sind Aufnahmen für die beiden Kraftsensoren vorgesehen. Das Inertialsensormodul ist in der Mitte verbaut. Auch die Buchsen für die Kabel zur Auswerteeinheit und zum optionalen Fingersenor sind in der Box in der Mitte der Manschette befestigt. Die Kraftsensoren sind mit innenliegenden Kabelkanälen mit der mittleren Box verbunden. Dies ist wichtig, da so ein Kontakt des Kabels mit der Haut vermieden wird. Dieser Kanal schränkt allerdings die Gestaltung von Steckern zur Verbindung der Kraftsensoren ein, da diese durch den Kabelkanal führen müssen.

6.4.3 Oberflächen und Materialien

Die Auswahl der Materialien und Oberflächenbehandlungen des Systems orientieren sich an den gesetzlichen Forderungen für Medizinprodukte. Die verwendeten Kabel, die mit dem Patienten in Berührung kommen, müssen biokompatibel sein, ebenso wie die Oberflächenbehandlung der Manschette. Das Kabel muss zusätzlich noch den elektronischen Anforderungen des Bussignals genügen und flexibel sein um die Bewegung des Patienten nicht einzuschränken und damit die Messung zu beeinflussen. Daraus ergab sich der Bedarf nach einem 6 adrigen mehrfachgeschirmten Kabel mit Silikonmantel.

Die aufwendigen Formen der Manschette erfordern das Herstellen durch Selektives Lasersintern. Da hierbei eine poröse Oberfläche entsteht, die schwer zu reinigen ist, soll dieses System mit biokompatiblen Lacken versiegelt werden.

6.5 Elektronik

Die Elektronik des Systems ist modular gestaltet. Die vorausgegangenen Projekte haben gezeigt, dass eine eventuelle Erweiterung des Sensorspektrums nicht ausgeschlossen werden kann. Dies wird durch eine modulare Bauweise begünstigt. Zusätzlich ermöglicht eine modulare Bauweise eine schnelle Entwicklung und Verifikation der einzelnen Bausteine.

Die Module werden über standardisierte Steckverbindungen und einen I^2C -Bus verbunden. Der I^2C -Bus vereinfacht das Einbinden von vielen verschiedenen Sensoren und elektronischen Bauteilen. Da die Verbindung etwa zwei Meter weit ist, muss eine Verstärkung an beiden Enden des Systems vorgesehen werden. Auch der Schutz vor Störungen wird hierdurch sichergestellt.

Da die Manschetten austauschbar sind, müssen die Kalibrierwerte und die Version der Manschette auf der Manschette untrennbar gespeichert werden. Hierzu ist ein Speicher vorgesehen, der in der Manschette verbaut ist.

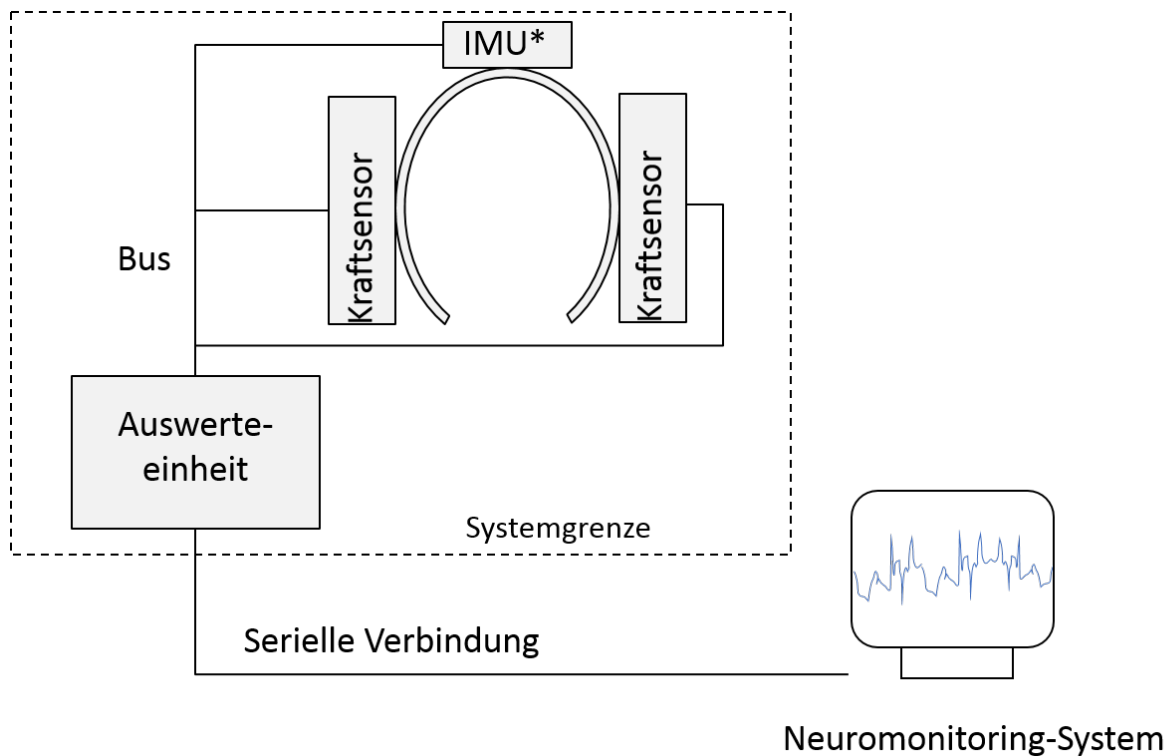


Abbildung 6.8: Struktur der Elektronik des Systems ©IEEE 2016

6.5.1 Sensormodule

Die Sensormodule sollen möglichst eigenständig sein. Die Kraftsensoren, basieren auf dem piezoelektrischen Effekt, da dieser linear zur Kraft ist. Hierzu muss eine Widerstandsänderung gemessen werden. Die hierzu erforderlichen Spannungen werden in dem Modul selbst geregelt und die Spannungsänderungen schon vor Ort mit einem Analog-Digitalwandler in digitale Werte umgewandelt. So können die anfälligen analogen Leitungen kurz und geschützt konstruiert werden und ein externer Einfluss auf die Messungen verhindert werden.

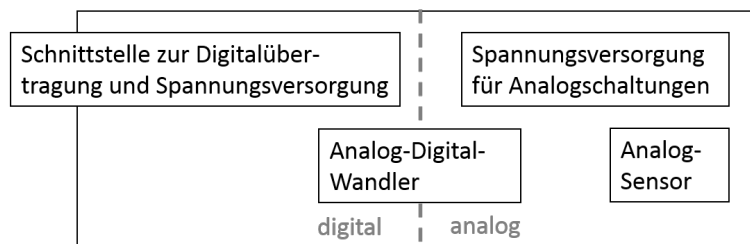


Abbildung 6.9: Struktur des Kraftsensor-Moduls

Durch einen gemeinsamen Stecker für Kraft und Inertialsensormodule können diese auch getauscht und bei Bedarf gewechselt werden. Dies vereinfacht das Finden von Produktionsfehlern. Um trotz Austauschbarkeit eine eindeutige Identifizierung zu ermöglichen, werden die Adressen im I^2C -Bus mit Jumpers bei jedem Modul kurz vor dem Einbau eingestellt.

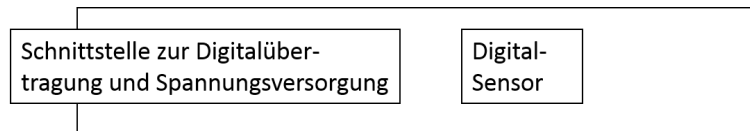


Abbildung 6.10: Struktur des Inertialsensor-Moduls

6.5.2 Recheneinheit und Kommunikation mit der Anzeige

Die Recheneinheit besteht aus einem Mini-PC, der in der Lage ist die Sensoren auszulesen, aber auch genug Ressourcen zur Verfügung hat, um die gemessenen Daten zu analysieren.

Auch hier ist die Elektronik modular, es wird ein Mini-PC und eine dazu passende Erweiterungsplatine verwendet. Die Kommunikation mit dem Neuromonitoringsystem wird über eine serielle Schnittstelle hergestellt. Hierzu wird ein UART/USB Konverter verwendet, der die serielle Kommunikation mit den Schnittstellen des Neuromonitoringsystems ermöglicht. Der Schutz vor Spannungspitzen durch die angeschlossenen externen Kabel wird mit Dioden sichergestellt.

6.5.3 Patienten- und Bediener-sicherheit

Die Sicherheit des Patienten und des Arztes werden schon bei der Konzeption und der Struktur des Systems berücksichtigt, um im weiteren Verlauf des Projekts eine klinische Evaluation und eine Validierung zu ermöglichen.

Grundsätzlich muss der Patient durch zwei Schutzmaßnahmen (2xMOPP) vor einem elektrischen Schlag geschützt werden.

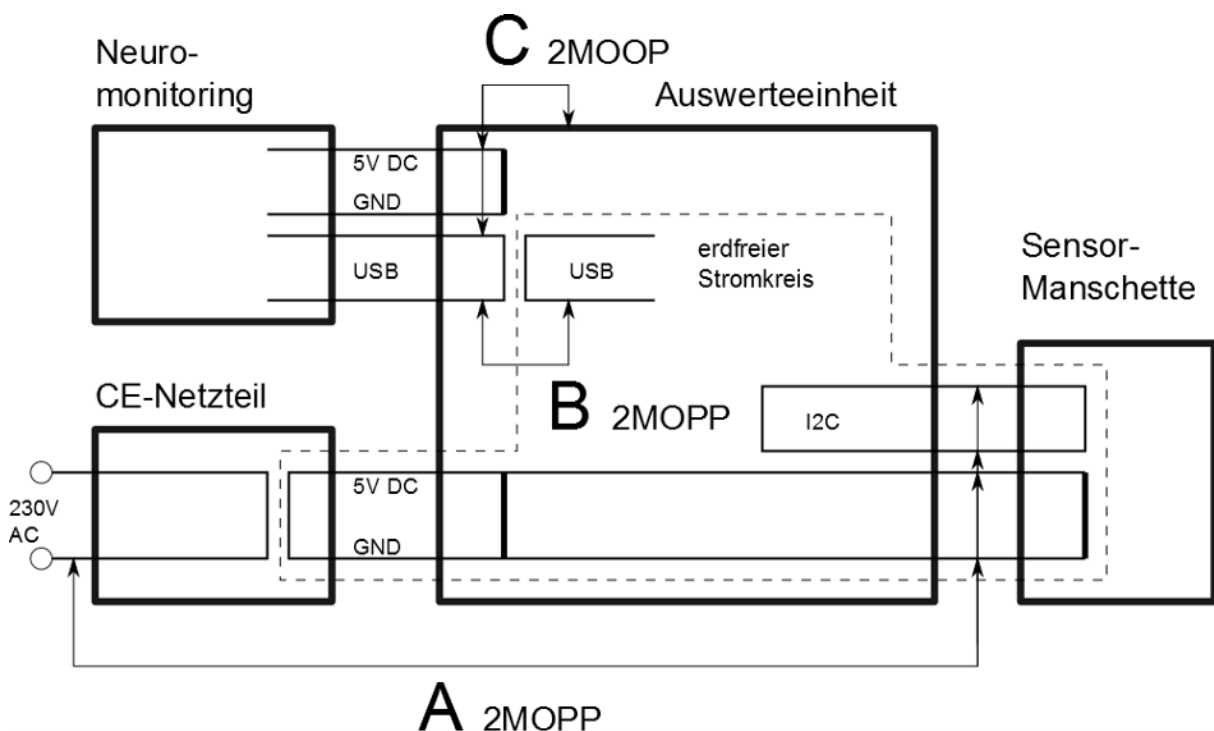


Abbildung 6.11: Isolationsdiagramm des Systems

In Abbildung 6.11 sind die Netzversorgung und mögliche Berührungspunkte zum Patienten und Bediener abgebildet. Zusätzlich wird das Neuromonitoringsystem als ungeschütztes System betrachtet, da keine Abhängigkeit vom Neuromonitoringsystem Hersteller erzeugt werden soll und ein Missbrauch des Systems durch den Anschluss an einen gewöhnlichen PC nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Strategie der Absicherung beruht auf zugekauften, bereits getesteten Komponenten. Die Absicherung des Patienten gegen das Stromnetz wird durch ein zugelassenes Netzteil erzeugt (Abbildung 6.11, A). Die Absicherung gegen das Neuromonitoringsystem ist leider nicht ohne weiteres durch Zukaufteile zu realisieren. Daher wird hierzu ein eigens entworfenes Modul verwendet, das einen Chip beinhaltet, der die USB-Verbindung trennt (Abbildung 6.11, B).

Als letzte Absicherung zu den offenliegenden Kontakten dieses Moduls dient eine Isolations-schicht um diese Kontakte und das Gehäuse der Auswerteeinheit (Abbildung 6.11, C). Dies ist, da das Gehäuse nicht als Anwendungsteil mit dem Patienten in Berührung kommt, nur als Bediener-sicherheit (2xMOOP) ausgeführt.

6.6 Software

Die Software des Systems kann in drei Gruppen unterteilt werden: Zum Einen die echtzeitfähige Software, die Firmware, die für die Aufnahme der Sensordaten zuständig ist. In dieser Softwaregruppe ist die Auslastung und die Leistung entscheidend. Sie ist speziell für die Hardware entwickelt.

Die zweite Gruppe sind Softwareteile (Anzeigesoftware, Hilfsprogramme), die zur Verarbeitung der gewonnenen Daten entwickelt wurden. Diese Gruppe ist besonders flexibel, um eine einfache Entwicklung von Algorithmen und die Aufnahme von Daten zu erleichtern.

Die dritte Gruppe ist die Anzeige und Analysesoftware (Symptombrowser), die als Schnittstelle zum Arzt und als Ergebnis dieser Entwicklung gesehen werden kann.

Insgesamt ist die Software als eine Software der Sicherheitsklasse A eingestuft nach der IEC 62304:2013, da auch ein Versagen der Software bei einer Operation nicht zu Schäden führen kann. Das Konzept des Systems zwingt den Arzt immer noch dazu die Symptome manuell zu beurteilen (siehe Abschnitt 6.2). Es werden die gleichen Übungen, die von der UPDRS-Skala gefordert werden, durchgeführt. Ein Versagen des Systems muss der Arzt also erkennen können.

6.6.1 Firmware

Die Firmware stützt sich auf ein Echtzeit Betriebssystem, das für sicherheitskritische Aufgaben geeignet ist. Dies ermöglicht es, eine Recheneinheit mit großer Rechenkapazität zu nutzen ohne den großen Aufwand einer kompletten Eigenentwicklung aller Funktionen vorzunehmen.

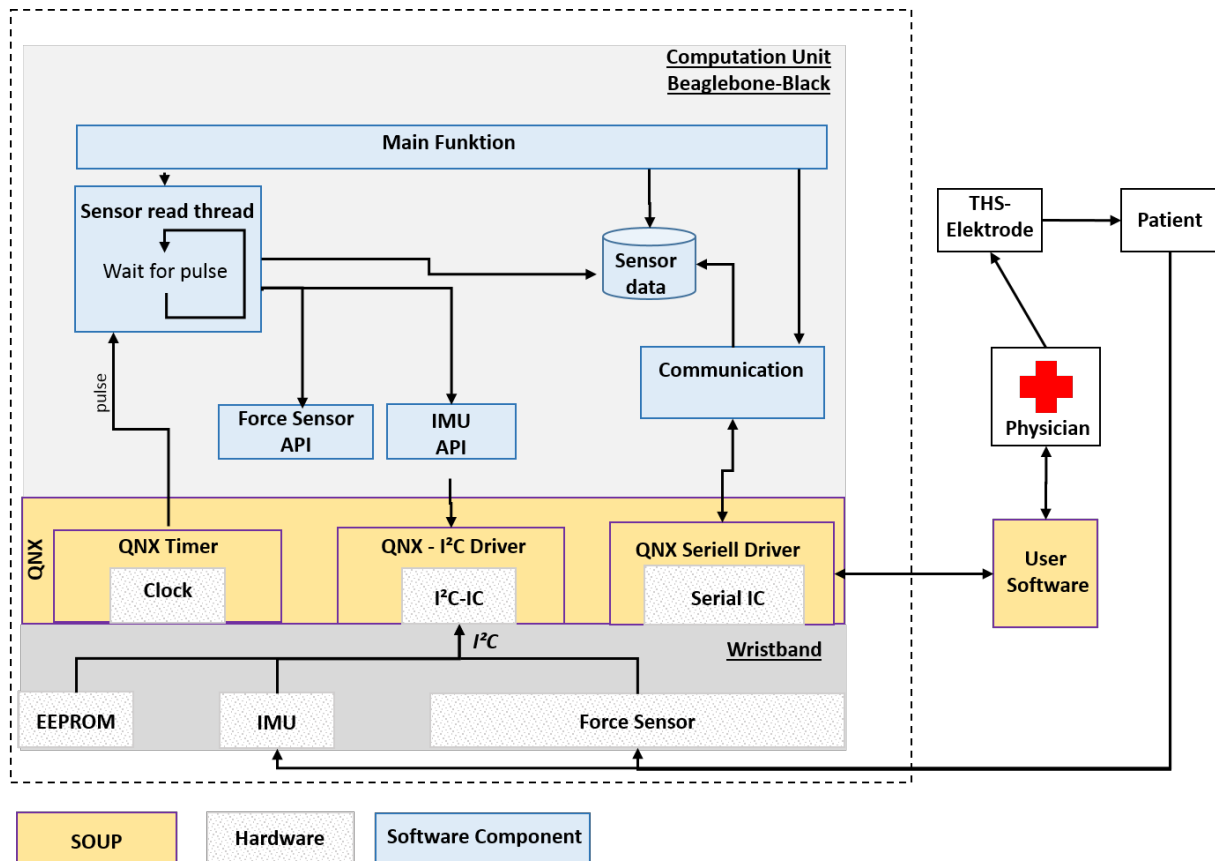


Abbildung 6.12: Architektur der Firmware ©IEEE 2016

Die Hauptanforderung an die Firmware ist, dass sie in regelmäßigen Abständen die Sensordaten einliest. Zusätzlich sollen die Daten an die Anzeige versendet werden. Auch eine Analyse der Daten auf der Auswerteeinheit soll möglich sein. Hierzu müssen mehrere Prozesse gleichzeitig stattfinden. Um die Taktfrequenz einzuhalten, werden die Sensoren in einem hochpriorisierten Thread abgerufen und in einen gemeinsamen Speicher gelegt.

Die zweitwichtigste Aufgabe ist die Übermittlung der Daten. Sie findet in einem zweiten etwas niedriger priorisierten Thread statt. Die Analyse der Daten kann in einem weiteren niedripriorisierten Thread ablaufen. Die Analyse muss nicht innerhalb einer Sekunde vorliegen.

Die Kommunikation mit der Anzeige und mit den Sensoren werden jeweils in eigenen APIs implementiert, um eine Wiederverwendung der Sensoren und getrennte Tests der Kommunikation zu ermöglichen (siehe Abbildung 6.12 Software Components).

Die Verwendung des Betriebssystems erlaubt es vorgefertigte Treiber, wie einen seriellen- und I²C-Treiber oder Dateisystemtreiber, und Timer zu verwenden (siehe Abbildung 6.12 SOUP).

6.6.2 Anzeigesoftware und Hilfsprogramme

Die Anzeigesoftware ist die Schnittstelle zum Arzt, da sich das Messsystem jedoch noch in einer frühen Phase befindet, agiert der Arzt auch mit als Berater in der Entwicklung. Daher werden nicht die endgültigen Werte angezeigt, sondern auch Wertverläufe, die in einer endgültigen Version der Software den behandelnden Arzt ablenken würden.

Die Anwendersoftware beinhaltet auch zur Entwicklung die Möglichkeit Algorithmen zu implementieren und ist daher in der agilen MATLAB Umgebung implementiert.

Der Symptombrowser kann die vorher aufgenommenen Daten mit den Stimulationsparametern verknüpfen und somit dem Arzt die Abhängigkeit der Symptome von der Stimulation darstellen.

Die Daten werden nach der Erfassung und Anzeige mit der Software des Neuromonitoringsystem Herstellers eingelesen und dann mit den Analysealgorithmen untersucht. Die Stimulationsparameter werden aus der Protokolldatei des Neuromonitoringsystems ausgelesen (siehe Abbildung 6.13).

Die Daten werden in einem zentralen Speicher abgelegt und dann, je nach Bedarf, analysiert und angezeigt. Die gesamte Anwendung muss nicht echtzeitfähig sein. Wichtiger ist die Kapselung der Software von anderen Prozessen, die auf dem Neuromonitoringsystem ablaufen, wie zum Beispiel die Stimulation. Daher ist nur eine Verbindung zum Neuromonitoring-Prozess vorhanden, ein nicht blockierender Lesezugriff auf die Protokolldatei (siehe Abbildung 6.13).

Diese zeitliche Trennung von Aufnahme und Auswertung erlaubt es die Messungen durchzuführen ohne dem Arzt die Analysedaten während der Operation anzuzeigen. Hierdurch kann in der Algorithmestestphase verhindert werden, dass der Arzt in seiner Entscheidung von falschen Algorithmen beeinflusst wird. Falls gewünscht, kann der Arzt sich die Daten anzeigen lassen und seine Entscheidung auf diese Messungen stützen.

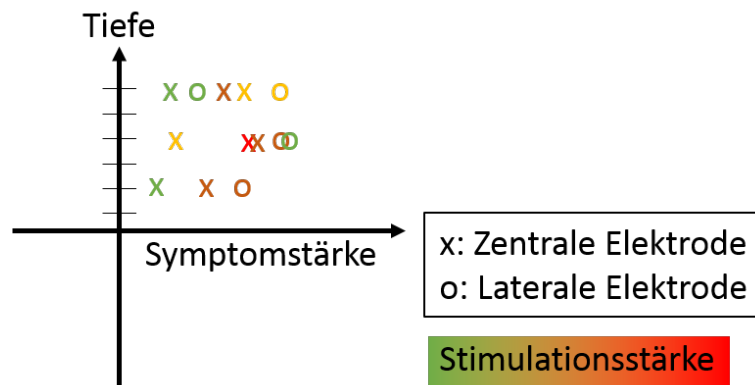


Abbildung 6.14: Skizze der Darstellung. Die Stimmulationsstärke ist farblich gekennzeichnet. Die unterschiedlichen Symbole markieren unterschiedliche Elektroden. Die Symptomstärke ist relativ auf der x-Achse aufgetragen.

Die wichtigen darzustellenden Parameter sind Position und die Tiefe der Elektrode, die Stromstärke der Stimulation und die analysierte Symptomschwere (siehe Abbildung 6.14). Da bis zu drei Symptome gemessen werden können, müssen die Informationen für alle Symptome bereitgestellt werden.

Weitere Parameter, wie die Pulsbreite der Stimulation, werden nicht angezeigt, da sie während der Operation nicht verändert werden.

7 Beschreibung der Lösungsprozesse

7.1 Benutzung während der Operation

Das Parkinsonmesssystem wird während der Implantation von Tiefenhirnstimulationselektroden verwendet. Die Operation wird nach dem Stand der Technik vorbereitet (siehe Kapitel 2). Während dem Operationsablauf wird das Messsystem bei den wiederholten Teststimulationen eingesetzt um die positiven Effekte der Stimulation zu ermitteln.

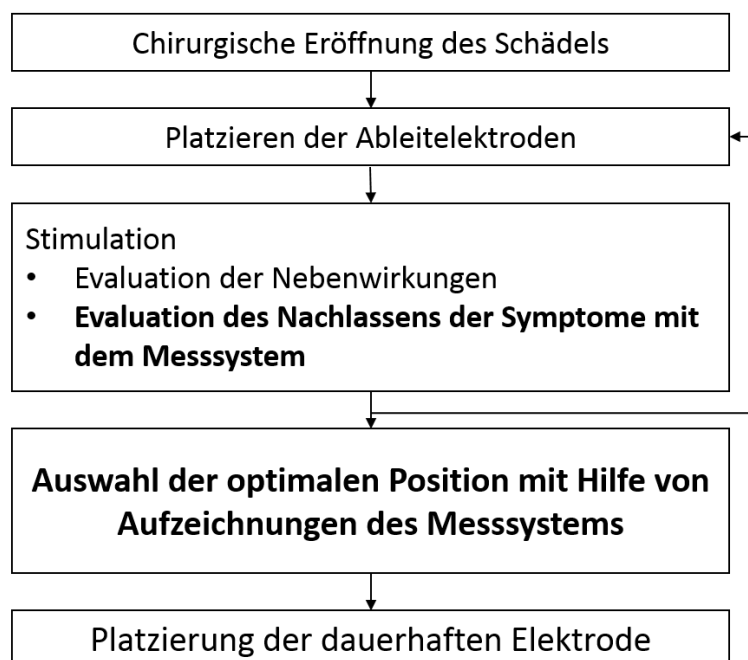


Abbildung 7.1: Ablauf einer Implantation von Tiefenhirnstimulationselektroden mit Hilfe des Messsystems. (Arbeitsschritte die das Messsystem betreffen in fett)

Während der Teststimulation laufen drei Prozesse gleichzeitig ab (Abbildung 7.2): das Neuromonitoringsystem bestromt die Elektroden und stimuliert so den Nucleus subthalamicus (siehe Abschnitt 1.1), der Arzt führt die Übungen mit dem Patienten durch (siehe Abschnitt 6.2) und das Messsystem misst die physikalischen Größen (siehe Abschnitt 6.1). Nach der Stimulation bricht der Arzt die Übungen ab und das Messsystem versendet die verarbeiteten Sensordaten an das Neuromonitoringsystem. Hier wird die Interpretation der Messswerte zusammen mit den Stimulationsparametern abgespeichert, um sie dem Arzt bei der Entscheidung welche Elektrodenplatzierung optimal ist, anzuzeigen (Abbildung 7.1).

Die erhobenen Daten werden zunächst einzelnen Übungen zugeordnet. Daraufhin werden die Übungen identifiziert. Rigormessungen sind die einzigen Übungen, in denen Kräfte auf den Sensor wirken. Werden Kräfte gemessen, handelt es sich also um eine Rigormessung.

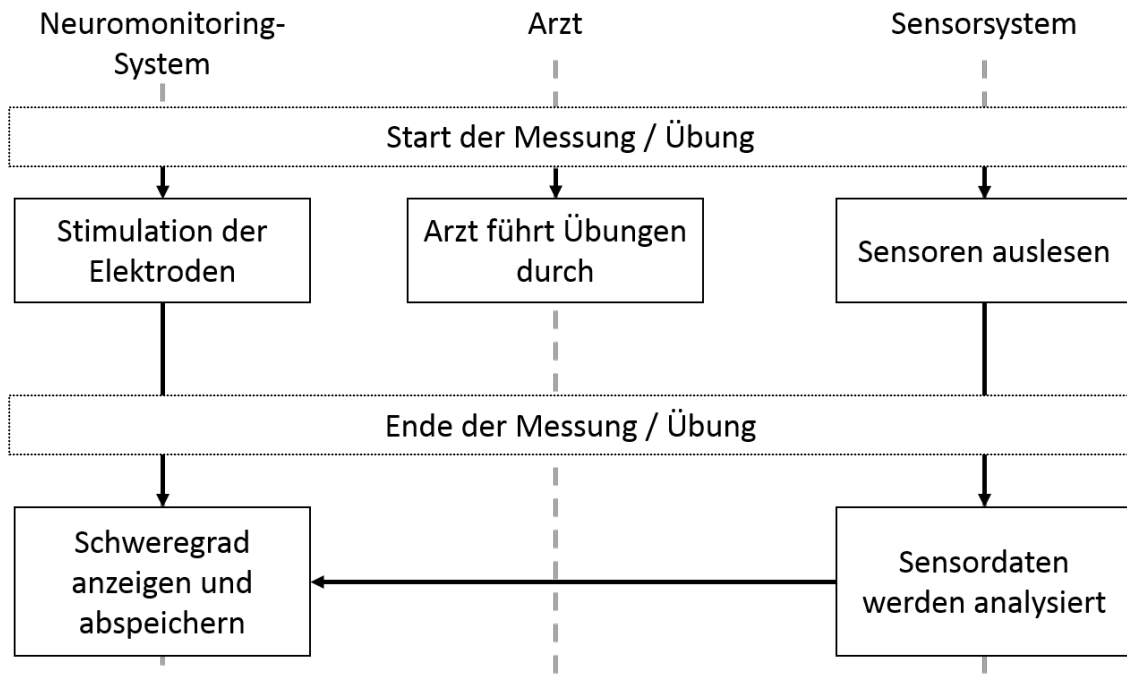


Abbildung 7.2: Ablauf der Stimulation und der Aufnahme der Messung.

Akinesemessungen erfordern eine große Winkelbeschleunigung um die x-Achse. Diese lässt sich ebenfalls ermitteln. Tremorübungen werden per Ausschlußverfahren erkannt.

Die aufgezeichneten Daten werden dann analysiert und dargestellt (siehe Abschnitt 7.3).

7.2 Definitionen, Namenskonventionen

Zum besseren Verständnis der Algorithmenentwicklung werden die aufgenommenen und errechneten Datenkategorien definiert. Sie sind nach absteigenden Informationsgehalt geordnet.

Messung Eine Messung sind die Kräfte, Geschwindigkeiten und Beschleunigungen einer kompletten Übung in zeitlicher Auflösung.

Wiederholung Eine Wiederholung sind die Kräfte, Geschwindigkeiten und Beschleunigungen einer bewertenden Bewegung während einer Übung in zeitlicher Auflösung. Eine Übung besteht meistens aus mehreren Wiederholungen.

Kennwert Ein Kennwert ist ein einzelner Wert, der einer Messung oder einer Wiederholung zugeordnet werden kann. Beispielsweise der Mittelwert der Kraft oder die Varianz der maximalen Geschwindigkeit. Kennwerte können auch aus komplexen Modellen wie einem Feder-Dämpfer-Modell resultieren.

Schwere-Kennwert Ein Schwere-Kennwert ist die Interpretation einer kompletten Messung bezüglich der Symptomschwere. Es ist ein Wert zwischen 0-4.

Manueller-Schwere-Kennwert Der Manuelle-Schwere-Kennwert ist die vom Untersucher subjektiv einer kompletten Messung zugeordnete Symptomschwere nach UPDRS auf einer Skala von 0-4.

7.3 Analysealgorithmen und Datenaufbereitung

Bislang war die Erfahrung des Arztes die Grundlage für seine Entscheidung zur Platzierung der Elektrode (Kapitel 2). Diese erfolgte durch den subjektiven Eindruck der Ärzte. Mit dem Parkinsonmesssystem kann jetzt nach der Aufnahme von physikalischen Messdaten mit Hilfe von Analysealgorithmen diese subjektive Entscheidung mit objektiven Messdaten unterstützt werden.

Um dem Arzt eine sinnvolle Interpretation der Messdaten zu ermöglichen, müssen diese auf Schwere-Kennwerte reduziert werden. Dies geschieht mit den Analysealgorithmen. Zunächst werden die Algorithmen a priori theoretisch festgelegt. Nach Erhebung ambulanter Daten kann eine flexible Kennwertentwicklung angeschlossen werden. Nach der vollständigen Entwicklung der Hard- und Software können mit Garantie der Patientensicherheit die erforderlichen Bewegungsdaten der Parkinson Patienten in der notwendigen Qualität aufgezeichnet werden. Diese Datensätze werden von den Ärzten annotiert, sodass, wie in Kapitel 10 ausführlicher beschrieben, Schwere-Kennwerte abgeleitet werden können.

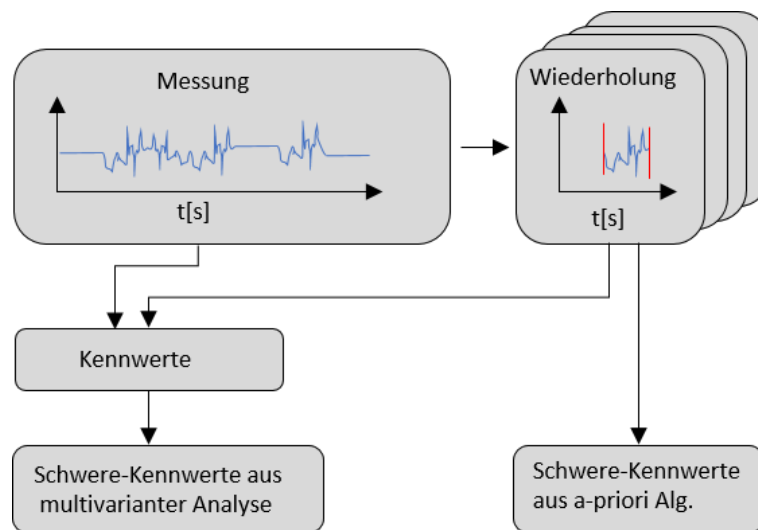


Abbildung 7.3: Ablauf der Algorithmenentwicklung

Zur Ableitung von Algorithmen werden zunächst die Datenreihen auf einzelne Kennwerte hin reduziert. Diese Kennwerte werden mithilfe von Multivariaten Analyseverfahren auf Abhängigkeiten hin untersucht.

7.3.1 Regressionsanalyse

Die Kennwerte werden mit der multiplen Regression zu einer Gleichung zusammengefasst. In (Backhaus 2011, S.14) werden verschiedene Verfahren vorgestellt, die geeignet sind aus großen Datenmengen eine Gleichung abzuleiten. Es wird zwischen exploratorischen und strukturprüfenden Verfahren unterschieden. In unserem Fall ist ein Verzicht auf exploratorische Verfahren

gerechtfertigt, da aus der medizinischen Literatur ein begründeter Zusammenhang zwischen den Messwerten und der Symptomstärke abgeleitet werden kann.

Wichtig für die Auswahl der strukturprüfenden Verfahren ist die Form, in der die Daten vorliegen. Die Messwerte und die Manuellen-Schwere-Kennwerte liegen beide in einer metrischen Intervallskala vor. Daher bieten sich laut Backhaus Regressions- oder Zeitreihenanalyse an. Eine Untersuchung mithilfe der Zeitreihenanalyse ist in diesem Fall jedoch nicht zweckdienlich, da keine zeitliche Prognose vorgenommen werden muss.

Regressionsanalyse beruht auf dem Prinzip die Fehler (S) von der Schätzfunktion zu den Messwerten zu minimieren. Die Schätzfunktion kann sowohl linear sein als auch eine andere Form haben. Bei einer Verwendung der Minimierung der Kleinstquadratmethode (Backhaus 2011, S. 114 ff) ergibt sich:

$$S = \sum_{k=1}^K e_k^2 \rightarrow \min! \quad (7.1)$$

Wobei e_k die Abweichung des k -ten Messwerts vom Schätzwert ist. Übertragen auf die Ableitung der Analysealgorithmen entspricht e_k der Abweichung des Manuellen-Schwere-Kennwerts vom errechneten Schwere-Kennwert.

Bei einer linearen Schätzfunktionen ergibt sich daraus:

$$S = \sum_{k=1}^K (MSKW_k - b_0 - b_1 KW_k)^2 \rightarrow \min! \quad (7.2)$$

Die Kennwerte (KW_k) dienen hier als abhängige und die Manuellen-Schwere-Kennwerte ($MSKW_k$) als unabhängige Variable. b_0 und b_1 sind die Faktoren, die mit der Regressionsanalyse bestimmt werden und die zur Errechnung des Schwere-Kennwerts herangezogen werden (Gleichung 7.3).

$$SKW = b_0 + b_1 KW \quad (7.3)$$

Wobei SKW für den errechneten Schwere-Kennwert und KW für den Kennwert stehen.

Da wir nicht nur einen Kennwert verwenden sondern einen Vektor, wird die Funktion entsprechend komplexer:

$$Y = b_0 + Xb + e \quad (7.4)$$

$$S = (\dot{Y} - \dot{X}b)'(\dot{Y} - \dot{X}b) \rightarrow \min! \quad (7.5)$$

Die Datenlage nach der Durchführung ambulanter Messungen entscheidet letztendlich wie viele abhängige Variablen untersucht werden. Backhaus empfiehlt, mindestens doppelt so viele Untersuchungen wie Gleichungen zu verwenden (Backhaus 2011, S. 113).

7.3.2 Untersuchung der Datenqualität

Eine Untersuchung der Qualität der Messungen ist mit Regression nicht ohne weiteres möglich, da die Variable Qualität nicht metrisch sondern nominell ausgedrückt wird. Daher können diese Analysen nur mit einer Varianzanalyse oder durch das Einführen von Dummy-Daten in der Regressionsanalyse untersucht werden.

7.4 Schwere-Algorithmen

7.4.1 Tremoralgorithmen

Eine Annahme aus der Literatur ist, dass der Tremor mit Hilfe einer Fourieranalyse auf die zwei stärksten Frequenzen reduziert werden und klassifiziert werden kann. Sie werden in Amplitude und Frequenz angegeben. Nach weiterem Feedback der Neurologen können diese beiden Parameter zu einem Parameter zusammengefasst werden.

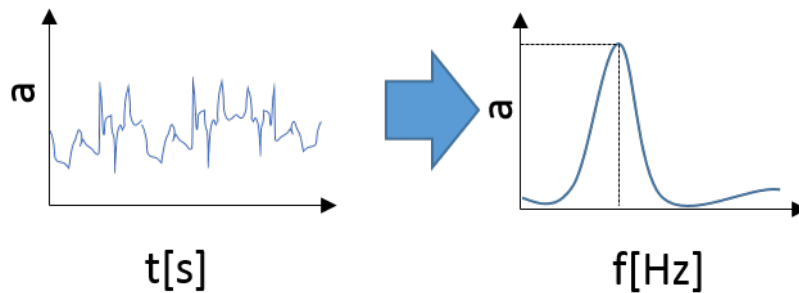


Abbildung 7.4: Schema der Tremoranalyse. Links das zeitliche Signal und rechts der Frequenzgang nach der Fourieranalyse.

7.4.2 Rigor

Das Erkennen des Rigors ist komplexer, da die Mitarbeit des Patienten nötig ist. Der Patient darf nicht "Mitmachen". Daher wird pro Symptombestimmung der Ellenbogen mehrfach gebeugt. Jede dieser Wiederholungen wird einzeln untersucht und eine repräsentative Wiederholung dargestellt. Hierzu wird der Datensatz anhand der Winkelgeschwindigkeiten in einzelne Wiederholungen unterteilt. Nicht plausible Verläufe können herausgefiltert werden, wie beispielsweise Wiederholungen ohne Krafteinwirkung. Wie die einzelnen Wiederholungen zusammengefasst werden, soll in der weiteren Benutzung des Systems kontinuierlich optimiert werden können. Zunächst wird der Median der Messungen angenommen. Auch die Varianz der Messungen wird als ein möglicher Kennwert angenommen.

Zuätzlich kann vor den ersten Messungen angenommen werden, dass die maximal nötige Kraft für die Streckung und die benötigte Energie aussagekräftig sein können (Abbildung 7.5).

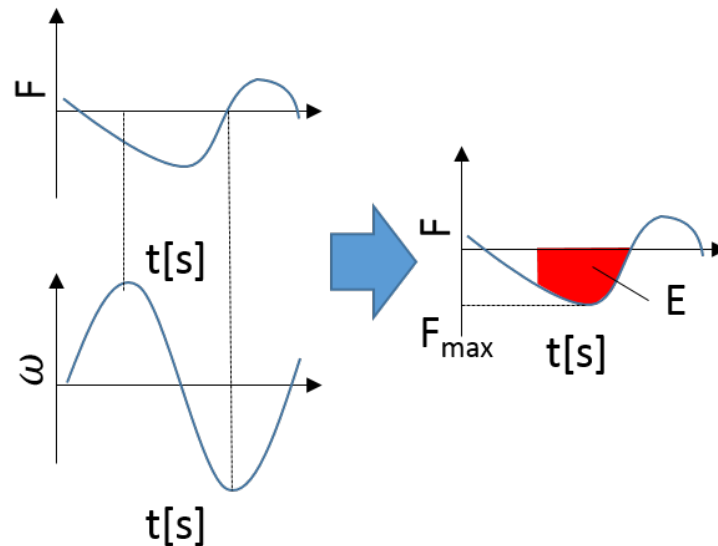


Abbildung 7.5: Bestimmung des Rigors mithilfe von Kraft- und Winkelgeschwindigkeitsverlauf.

In der Literatur findet sich auch die Viskosität, die durch das Fitten eines Feder-Dämpfer-Systems ermittelt wird, als Kennwert (Park et al. 2011). Auch dieser Kennwert wird untersucht.

Erkennen von Fehlern

Die erfassten Daten sind leider nicht immer fehlerfrei. Im Rahmen der Risikobetrachtung für das Gesamtsystem ist eine falsche Aussage wesentlich schlechter als keine Aussage. Daher sollten Messdaten eher aussortiert als falsch interpretiert werden. Falls Fehler mit mathematischen Mitteln zu beheben sind, werden die Messdaten optimiert. Bei der Erkennung eines Fehlers soll der Arzt gewarnt werden.

Falsche Manschettenposition

Aus der Benutzung durch den Arzt und den Patienten können sich Fehler ergeben. Die Manschette sollte laut Bedienungsanleitung immer mit dem Daumen nach außen von außen angesteckt werden, sodass das Kabel in Körperrichtung zeigt. Die Rigorübung sollte mit nach oben zeigenden Handflächen geschehen. Falls dies nicht der Fall ist, können die Messwerte immer noch verwendet werden, sie müssen lediglich transformiert werden.

Die richtige Benutzung kann durch den Mittelwert der Beschleunigungen in x und z Richtung bestimmt werden. Am rechten Arm, sollte dieser Mittelwert im ersten, am linken im vierten Quadranten liegen (Abbildung 7.6).

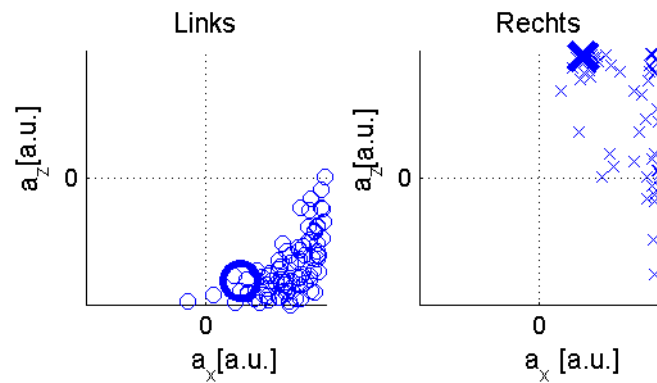


Abbildung 7.6: Orientierung des Beschleunigungsvektors bei eindeutig links und rechts gemessenen Rigorübungen (fett: Durchschnittliche Orientierung)

Fehlerhafter Zangengriff des Arztes

Ein häufiger Bedienfehler ist der falsche Griff des Arztes. Wenn der Arzt nur einen Kraftsensor anfasst und zum Beispiel seinen Daumen direkt auf das Handgelenk des Patienten legt, können die so übertragenen Kräfte nicht gemessen werden.

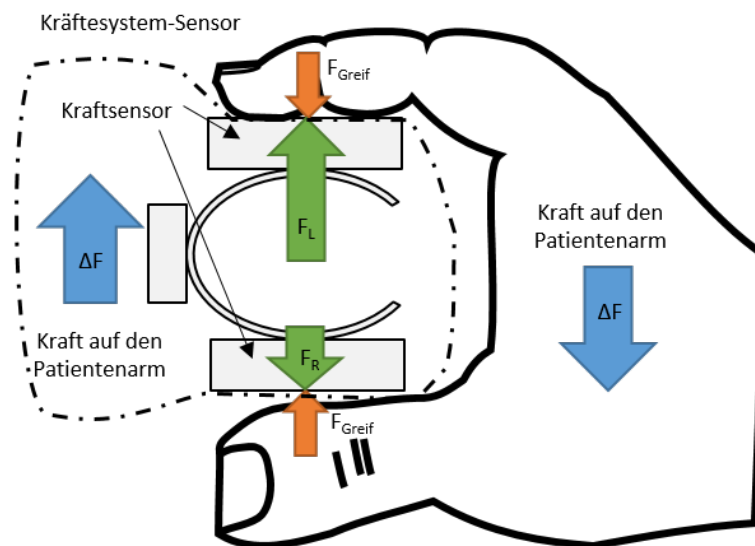


Abbildung 7.7: Kräfte, die auf das Sensorsystem, den Patienten und den Arzt wirken.

Da die Kraftsensoren parallel gegenüberliegend angeordnet sind, kann nur eine Kraft in dieser Achse ermittelt werden, die auf das Handgelenk des Patienten wirkt (Abbildung 7.7 ΔF). Die Greifkräfte (F_{Greif}) sind immer im Betrag gleich groß und haben ein gegengerichtetes Vorzeichen.

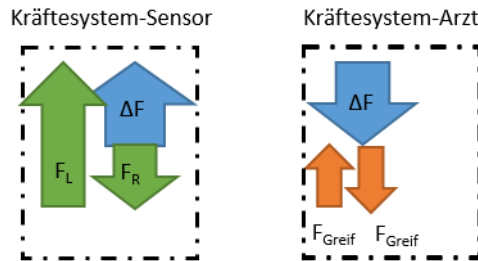


Abbildung 7.8: Kräfte- und Greifkraftdiagramme.

In Abbildung 7.8 sind die Kräfte zu Kraftschleifen zusammengefasst. Es ist zu erkennen, dass die kleinere der beiden Sensorkräfte (F_L, F_R) jeweils mit der Greifkraft übereinstimmt (Gleichung 7.6). Die Kraft, die zur Bewegung des Armes notwendig ist, kann aus der Differenz der Sensorkräfte ermittelt werden.

$$F_{Greif} = \min(F_L, F_R) \quad (7.6)$$

Aufnahmefehler

Zur Identifikation von Systemfehlern wird die Datendichte verwendet. Die Datendichte wird durch die Datenpunkte pro Sekunde bestimmt.

$$q_1 = \frac{n}{t} \quad (7.7)$$

Sie sollte bei normalem Betrieb bei etwa 200Hz liegen (siehe Abschnitt 11.1). Falls die Datendichte unter 190 fällt, ist das aufnehmende System zu langsam und fordert nicht alle Daten rechtzeitig an. Die Messung kann nicht mehr verwendet werden.

7.4.3 Akinese

Die Akinese ist vor allem durch die Frequenz und den Öffnungswinkel der Pronations-/ Supinationsbewegung charakterisiert. Der Öffnungswinkel kann über numerische Integration der Winkelgeschwindigkeit bestimmt werden.

Auch im Fall der Akinese werden wieder einzelne Wiederholungen unterschieden, die anhand der Winkelgeschwindigkeit separiert werden.

A priori wurde hier die logarithmische Abnahme der Amplitude und die Frequenz als Kriterium definiert (Abbildung 7.9).

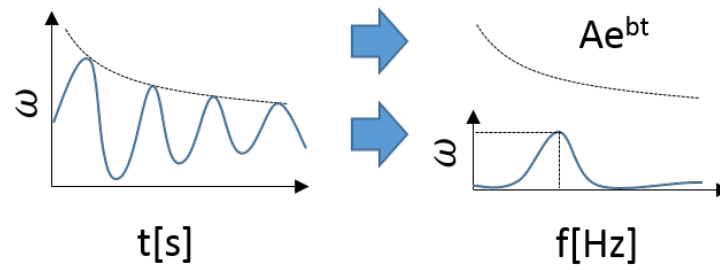


Abbildung 7.9: Extraktion der Abnahme des Öffnungswinkels und der Frequenz der Handdrehung zur Akinesebestimmung.

8 Unterscheidungsmerkmale der Lösung

Die meisten in Kapitel 2 beschriebenen Geräte und Verfahren unterscheiden sich vom hier präsentierten Ansatz schon in der Problemstellung und der Anwendung. Sie konzentrieren sich auf die Diagnose der Symptome zur besseren Überwachung des Patienten und zur postoperativen Optimierung der Stimulationsparameter (Giuffrida et al. 2009, Salarian et al. 2007, Hoffman & McNames 2011, LeMoynes et al. 2009). Im Folgenden werden daher nur die Vorarbeiten, die am MiMed in München zu Beginn dieser Arbeit standen, und die Systeme, die zur intraoperativen Messung vorgesehen sind, näher betrachtet.

8.1 Abgrenzung gegenüber den Vorarbeiten der Münchener Gruppe (MiMed (Dai, 2014))

Die Vorarbeiten von Dai haben wichtige Grundsteine für die Entwicklung dieses Systems gelegt, jedoch ist es vor dieser hier vorgelegten Arbeit nicht gelungen, Daten intraoperativ zu messen. Daher konnte zwar rein ambulant nachgewiesen werden, dass Parkinsonsymptome gemessen werden können, eine Auswirkung auf die Implantation konnte jedoch ambulant nicht nachgewiesen werden und das System konnte dies auch aufgrund seines Aufbaus nicht tun. Das System von Dai war noch nicht an die Anforderungen der intraoperativen Messung angepasst. Der Aufbau des Systems war nicht reproduzierbar möglich, die Kraftsensoren zur Rigormessung unzuverlässig und die Übung zur Bestimmung der Akinese aufwendig. Es fand auch keine Integration in den Workflow der Ärzte statt und es konnten daher keine Erkenntnisse über den Nutzen für den Arzt ermittelt werden.

Das hier beschriebene System und die verwendeten Algorithmen basieren technisch nicht mehr auf diesen Vorarbeiten. So wurde zur Garantie der Sicherheit des Systems die Architektur der Elektronik komplett neu entworfen, die gesamte Software auf einem geeigneten Rechensystem neu entworfen und entwickelt und die Algorithmenentwicklung mit ambulanten Daten mit anderen Methoden und Ergebnissen angeschlossen. Auch das Konzept mit einer Integration der gesamten Messungen in ein Gerät und die Kombination mit dem Neuromonitoringsystem sind, auch wenn sie die konsequente Fortführung der Arbeiten Dais sind, neu.

Dais Ergebnisse wurden in dieser Arbeit mit berücksichtigt und sie waren ein wichtiger Wegbereiter für die hier vorgestellte Technologie.

8.2 Abgrenzung gegenüber der Gruppe Düsseldorf (Fischer, I. et al. 2014)

Die Düsseldorfer Gruppe hat bereits intraoperativ Beschleunigungen zur Tremor-Quantifizierung gemessen. Diese Messungen wurden mit einem Smartphone durchgeführt. Eine Beurteilung des Rigors oder der Akinese fand nicht statt. Auch kann das System nicht in den Workflow eingebunden werden.

8.3 Abgrenzung gegenüber der Gruppe Seoul, Korea (Kwon et al. 2014)

Die Gruppe um Kwon hat ein System entwickelt, das den Ablauf der Operation stark einschränkt, da die Hand des Patienten in einem starren Messsystem einspannt wird. Auch in dieser Gruppe wurde nur ein Symptom gemessen und auch keine Integration in den OP-Ablauf vorgenommen. Daher ist auch hier keine Aussage über den Nutzen für den Arzt möglich.

9 Labor- und Geräteaufbau

9.1 Prototypen

Im Laufe dieser Arbeit sind mehrere Prototypen in verschiedenen Versionen entstanden. Der letzte Prototyp Version 10 ist nicht mehr produziert worden. Dieser Prototyp ist die Weiterentwicklung der bestehenden Prototypen mit der Möglichkeit der Kleinserienfertigung.

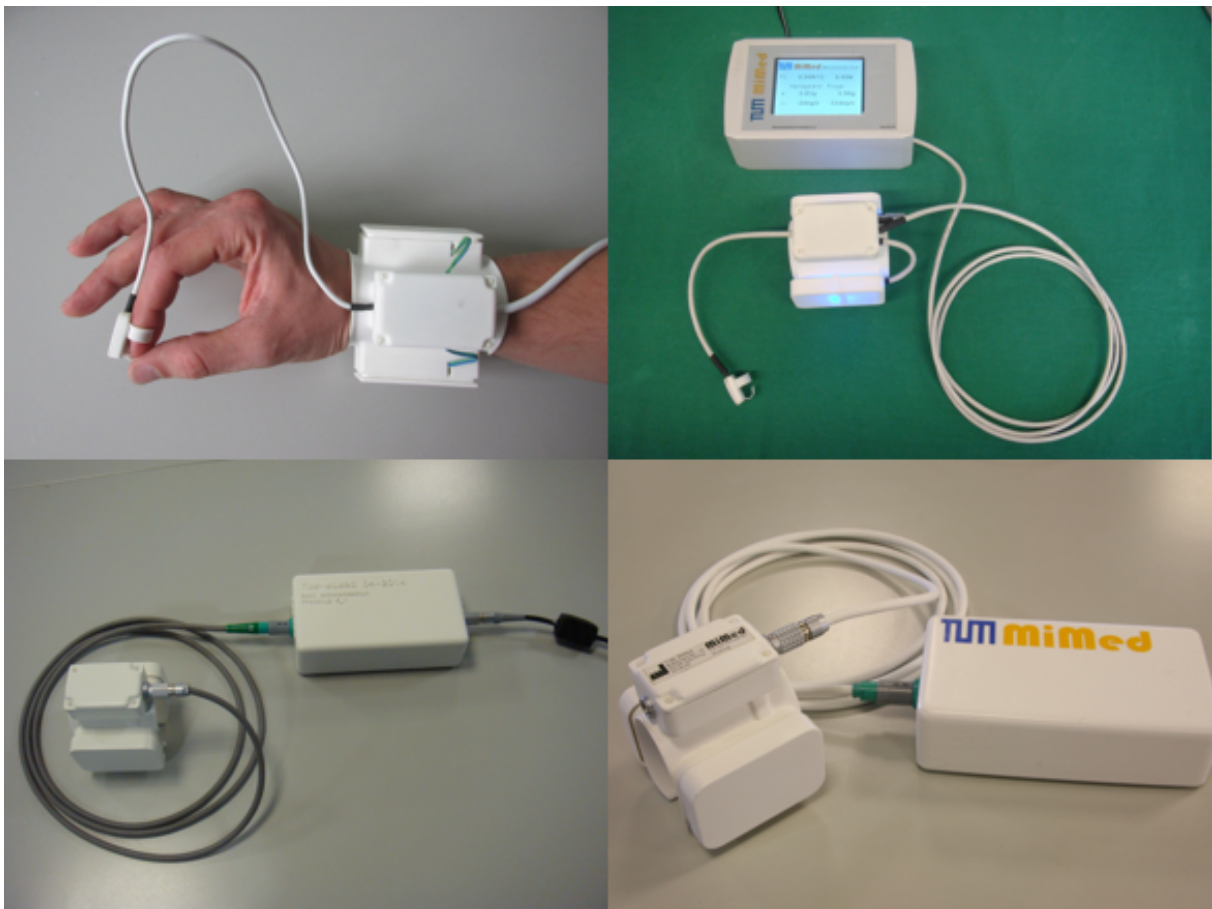


Abbildung 9.1: Entwicklungsschritte des Messsystems vom ersten Prototypen (oben links) bis zum letzten gebauten Prototyp (unten rechts).

Der erste Prototyp basierte noch auf den Vorarbeiten von Dai. Wesentliche Neuerung war die Mechanik. In den weiteren Prototypen wurden jedoch die Grundlagen von Dai zu Gunsten von sicheren, robusteren und leistungsfähigeren elektronischen Komponenten ersetzt. Die Umsetzung dieser Prototypen basiert von der Architektur und der Ausgestaltung nicht mehr auf Vorarbeiten Dais.

9.1.1 Mechanik

Die mechanischen Teile des neuesten Prototypen bestehen aus der in Abschnitt 6.4.1 beschriebenen Kinematik zur Kraftübertragung und der C-förmigen Klammer zur Befestigung am Handgelenk.

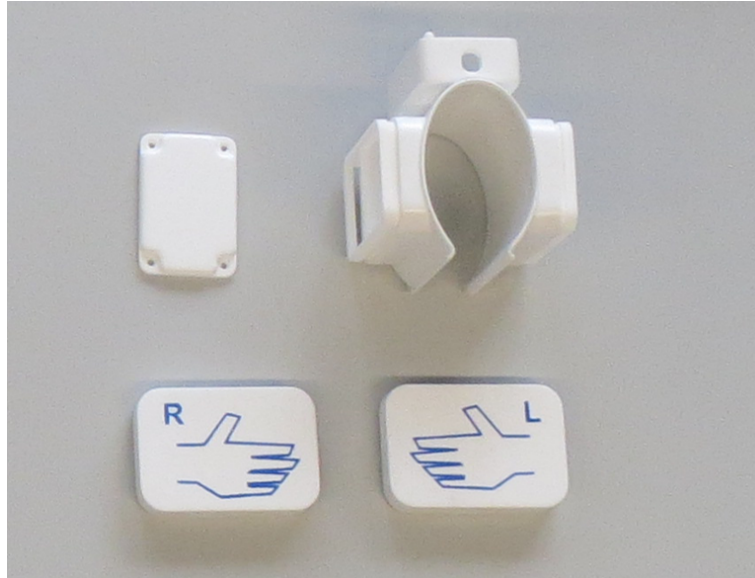


Abbildung 9.2: Mechanische Bauteile der Manschette

Alle Bauteile wurden mit Selektivem Lasersintern hergestellt und anschließend lackiert. Die Piktogramme der Hände zur korrekten Ausrichtung des Systems sind mit Schablonen ebenfalls auflackiert.

Die Ausgestaltung der Kraftkinematik ist in Coy et al. (2014) ausführlicher beschrieben. Die endgültige Kinematik wurde mit symmetrischen zirkularen Festkörpergelenken umgesetzt und in die Manschette integriert.



Abbildung 9.3: Komplettes Kraftsensormodul. ©IEEE 2014

9.1.2 Elektronik

Die Elektronik wurde während dieser Arbeit mehrfach optimiert. Beginnend mit den Vorarbeiten von Dai wurde früh die Elektronik komplett überarbeitet. Die Basis bildet der Mini-PC Beagle Bone Black. Er bietet viele Möglichkeiten auf Hardwareschnittstellen zuzugreifen und stellt genügend Ressourcen zur Verfügung um komplexe Berechnungen durchzuführen.

Das Messsystem wird mit einer Seriellen Schnittstelle an das Neuromonitoring System angeschlossen. Dies sollte nach Anforderungen des Herstellers des Neuromonitoringsystems über einen USB-UART-Konverter geschehen. Dieser kann mit der vorhandenen Software und Hardware des Neuromonitoringsystems kommunizieren.

Diese Schnittstelle wurde auf einer Erweiterungsplatine für den Mini-PC umgesetzt. Zusätzlich stellte sich heraus, dass für eine sichere Übertragung vom Mini-PC zu den Sensoren an der Manschette eine Verstärkung des I²C Kommunikationsbusses notwendig ist. Diese ist ebenfalls auf der Erweiterungsplatine verbaut.

Die Sensormodule wurden einzeln so gestaltet, dass sie über eine gemeinsame Schnittstelle verfügen. Zu Beginn wurden die Module noch komplett manuell am Lehrstuhl geätzt und bestückt. Die Module in Abbildung 9.4 wurden bereits extern geätzt und mit einer Schablone bestückt und in einem Reflow-Ofen gelötet. Die fertigungsbedingten Ausfälle der ersten Prototypen konnten so minimiert werden.

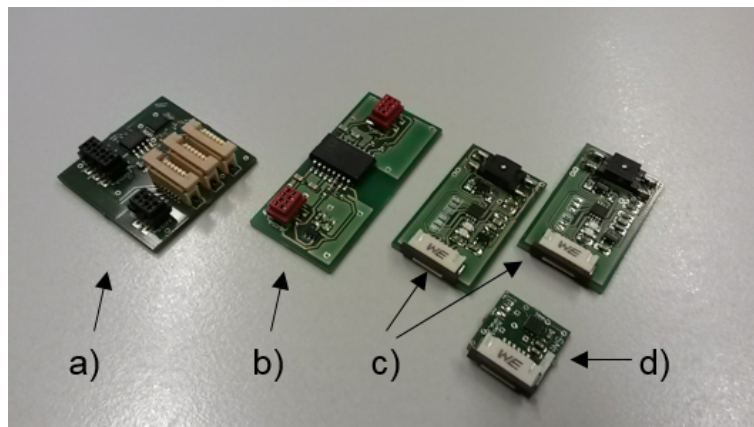


Abbildung 9.4: Elektronikmodule in ihrem letzten Ausbaustadium. Verteilerplatine mit integriertem Speicherchip (a); galvanische Trennung der Datenverbindung zum Neuromonitoringsystem (b); Kraftsensormodule(c) und ein Inertialsensormodul (d). ©IEEE 2016

9.1.3 Software

Die verwendete Software besteht aus mehreren Teilen: Aus einer Firmware, die für das Betriebssystem QNX in C programmiert wurde und aus den Anzeigen, die in MATLAB implementiert wurden.

Die Anzeigesoftware musste in mehreren Programmen implementiert werden. Eine Aufnahmesoftware, die aus Sicherheitsgründen vom Industriepartner erstellt wurde, Software zum Bearbeiten der aufgenommenen Daten (Schneiden und Annotieren), Software zum Auswerten der ambulanten Messungen und zum Finden geeigneter Kennwerte und eine Software zum Einlesen der Messdaten, der Stimulationsdaten und zur Anzeige der Ergebnisse. Diese Software ist

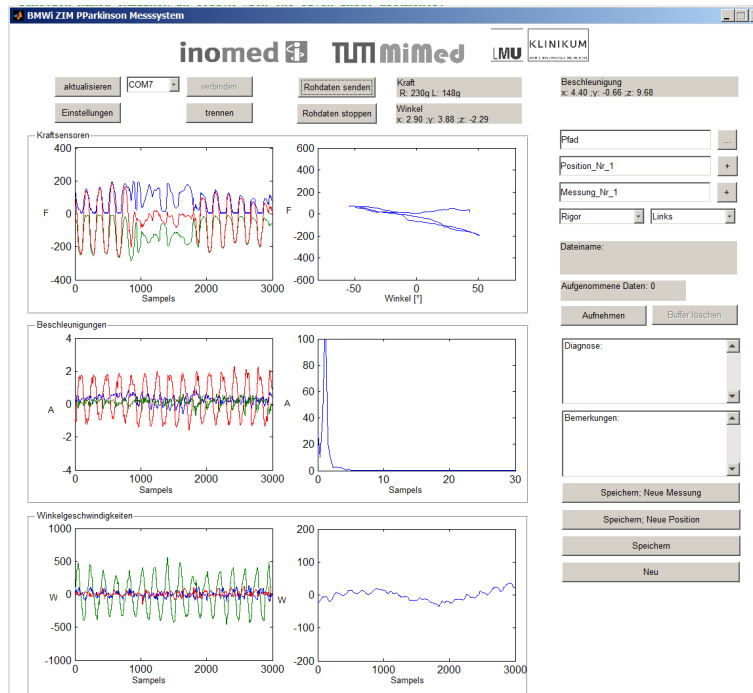


Abbildung 9.5: Screenshot der Anzeigesoftware ©IEEE 2016

die eigentliche Schnittstelle zum Arzt und soll während der Entscheidungsfindung eingesetzt werden.

In Abbildung 9.5 kann der Aufbau der Anzeige erkannt werden. Auf der linken Seite sind drei Graphen mit den drei verschiedenen Sensordaten: Kraft, Beschleunigung und Winkelgeschwindigkeit. In der Mitte sind die Rohdaten bereits teilweise verarbeitet dargestellt. Die Kraft wird über den Winkel des Arms dargestellt, wodurch eine Ellipse entsteht, die sich je nach Widerstand verformt.

Die Beschleunigung wird direkt mit einer Fourieranalyse in ihre Frequenzen zerlegt. Die Winkelgeschwindigkeiten werden integriert und im unteren Graphen abgebildet.

Die rechte Seite dient der Annotation und Aufnahme der Daten. Der Arzt kann direkt Kommentare und Diagnosen anfügen, um so eine Auswertung der Daten nach der Aufnahme zu erleichtern. Auch das Speichern unter automatisch generierten Dateinamen kann in diesem Bereich gesteuert werden.

Der obere Bereich dient der Steuerung des System und der Software. Einstellungen bezüglich der Protokollversion und Kalibrierung der Sensoren kann in einem separaten Dialogfenster vorgenommen werden.

Symptombrowser

Der Symptombrowser wurde ebenfalls in MATLAB realisiert, da er auch schnell an neue Methoden angepasst werden können soll. Der Symptombrowser zeigt die gewonnenen Kennwerte an und verknüpft diese mit den Stimulationsdaten, die aus der ISIS-MER-Protokolldatei ausgelesen wurden.

In Abbildung 9.6 ist die Aufteilung des Symptombrowsers erkennbar. Es werden dem Arzt für jedes Symptom ein Scatter-Plot dargestellt. Die Stärke ist auf der x-Ordinate aufgetragen und die Entfernung zum Zielpunkt auf der y-Ordinate. Die Farbe des Markers repräsentiert die

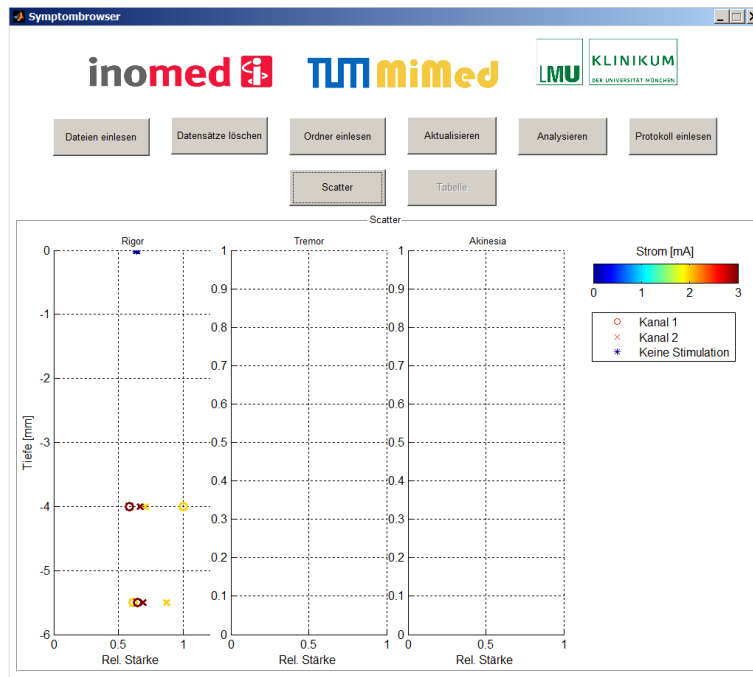


Abbildung 9.6: Screenshot des Symptombrowsers

Stimulationsstärke und die Form die gewählte Elektrode. Im linken Graphen ist der Rigor, in der Mitte der Tremor und rechts die Akinesie angezeigt. Die Form des Markers kennzeichnet den benutzten Kanal. Der obere Teil der Software dient, wie in der Aufnahmesoftware auch, dem Einlesen und Konfigurieren der Daten.

Bei der Entscheidung, bei welcher Entfernung zum Zielpunkt und in welchem Kanal die permanente Elektrode implantiert werden soll, kann der Neurologe alle Messungen eines Ordners automatisch einlesen und mit den Protokolldaten verknüpfen. Nach der Bestimmung der Kennwerte werden sie ihm dann im Plot dargestellt und die Entscheidung, welcher Punkt gewählt wird wird erleichtert.

Die derzeitige Version des Symptombrowsers ist zur nachträglichen Analyse der intraoperativen Messungen vorgesehen. Die Daten werden erst auf eine Useraufforderung hin eingelesen. Ein automatisches Einlesen zur Echtzeit findet nicht statt, wäre aber technisch möglich.

9.2 Dokumentation und Vorbereitung zur klinischen Evaluierung

Um eine klinische Prüfung durchführen zu können, muss sichergestellt werden, dass keine Gefahr für den Patienten ausgehen kann. Hierzu wurde während dieses Projekts die Dokumentation nach dem MPG für den Prototypen und dessen Entwicklung erstellt. Insbesondere wurden Funktionsbeschreibung, Grenzparameter, klinischer Bedarf, Systembeschreibung, Risikomanagement und Tests dokumentiert.

9.2.1 Risikoanalyse

Ein Kernelement der Dokumentation ist die Risikoanalyse. Aus der Funktion und der Benutzung des Systems lassen sich schon früh Risiken ableiten, deren Vermeidung Anforderungen an die weitere Entwicklung stellen. So leitet sich das Design des Systems, die Befestigung am Handgelenk und die Durchführung der Standard-UPDRS-Übungen, aus dem Risiko der Funktion des Systems ab. Sollte das System in seiner Beurteilung der Symptome versagen, kann der Arzt dies direkt erkennen, da er die Standard-Übungen durchgeführt hat.

Es wurde eine ausführliche Risikoanalyse durchgeführt. Insgesamt wurden 45 Risiken erkannt, für 37 Risiken wurden Maßnahmen eingeleitet, sodass das Gesamtrisiko akzeptabel ist.

Parkinson Messhandschuh MH
9.1 Risikobeherrschung

Hinweis: Die hier hinterlegte Vorgehensweise entspricht dem Vorgehen beim Risikomanagement nach DIN EN ISO 14971:2012)

Risiko Nr.: Risiko Bezeichnung:

Kategorisierung der Gefährdung: Kategorie 1 Kategorie 2 Kategorie 3 Kategorie 4

Beschreibung:

Voraussetzung:

Trigger:

Folge:

Risikobewertung:

Risikobewertung:	Risiko vor Maßnahme:					Risiko nach Maßnahme(n):				
	Vermindert	Gering	Ernst	Kritisch	Katastroph	Vermindert	Gering	Ernst	Kritisch	Katastroph
Häufig										
Wahrscheinlich										
Gelegentlich										
Selten										
Unwahrscheinlich										

Maßnahmen

Nr.	Vorgehensweise	Maßnahme	Ergebnis
1	direkte Sicherheit	Alle Steckverbindungen können gelöst werden.	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; background-color: red; color: white;">P312</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; background-color: red; color: white;">P312</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; background-color: red; color: white;">P312</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; background-color: red; color: white;">P312</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; background-color: red; color: white;">P312</div>

Technische Universität München • Lehrstuhl für Mikrotechnik und Medizingerätechnik (Leitung: o. Prof. Dr. Tim C. Lüscher) Seite: 9 / 45
 Boltzmannstraße 15 • D-85748 Garching bei München • Tel: 089-289-15191 • Fax: 089-289-15192 • www.tum.de
 Sekretariat: Renate Heuser (Tel: 089-289-15190)

Abbildung 9.7: Abschnitt der Risikoanalyse.

Neben dem schon erwähnten Risiko der Fehlbedienung wurden auch Risiken, wie die Notwendigkeit einer weiteren medizinische Eskalation der Situation und einem damit verbundenen Notfall betrachtet. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit alle Kabelverbindungen lösbar zu gestalten, sodass das System schnell entfernt werden kann. Die Maßnahmen wurden auf ihre Wirksamkeit getestet (siehe Kap 11).

9.2.2 Bedienungsanleitung

Neben der Risikoanalyse ist die Bedienungsanleitung ein wesentlicher Bestandteil der Dokumentation. Neben der Beschreibung der einzelnen Schritte sind auch alle wesentlichen Informationen zur Aufbereitung und zahlreiche Sicherheitshinweise enthalten (siehe Anhang).

Parkinson Messhandschuh MH Gebrauchsanweisung 6.4 Inbetriebnahme der Auswerteeinheit

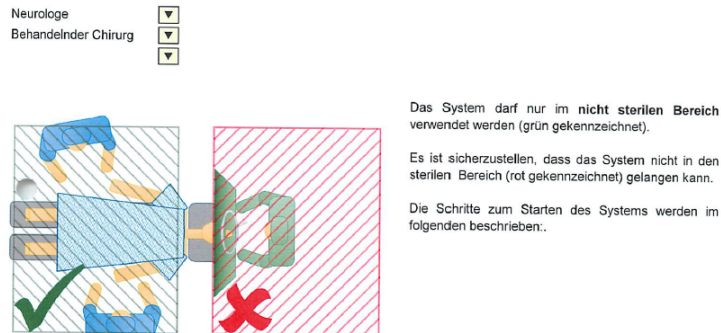


Abbildung 9.8: Ausschnitt aus der Bedienungsanleitung. Anweisung zur Benutzung im unsterilen Bereich.

9.2.3 Technische Unbedenklichkeitserklärung

Nach ausführlichen Tests und der Dokumentation des Entwicklungs- und Produktionsprozesses konnte für das Gerät eine technische Unbedenklichkeitserklärung ausgestellt werden. Dieses Dokument versichert dem Arzt, dass die Gefahren die von dem System ausgehen bis auf ein vertretbares Restrisiko minimiert wurden.

9.2.4 CE-Zertifizierung

Eine CE-Zertifizierung des Systems erfolgte leider nicht mehr während des Projekts. Es waren zwar die meisten Dokumente und Tests bereits erfolgt, eine CE-Zertifizierung wäre aber nur für einen weiteren Vertrieb nötig gewesen.

10 Algorithmenableitung aus ambulant aufgenommenen Messdaten

Zur besseren Darstellung der Daten und der Möglichkeit Symptome hiermit zu beurteilen, müssen die gemessenen Daten auf Schwere-Kennwerte reduziert werden. Diese Schwere-Kennwerte müssen nicht mit der Diagnoseeinheit UPDRS übereinstimmen, sondern lediglich eine Abhängigkeit zwischen Schwere-Kennwert und Manuellem-Schwere-Kennwert aufweisen. Auch leichtes Verständnis der Schwere-Kennwerte durch den diagnostizierenden Arzt ist von Vorteil.

In Abschnitt 7.3 ist bereits beschrieben, dass sich die Suche nach Algorithmen in drei Teile gliedert. Zunächst werden die Messdaten in Wiederholungen untergliedert, die wie die gesamten Messungen zu Kennwerten reduziert werden. In einem zweiten Schritt werden die Wiederholungen mit den a priori festgelegten Algorithmen in Schwere-Kennwerte transformiert.

Zusätzlich soll in einem dritten Schritt mit Hilfe multivariater Analysemethoden ein Modell gefunden werden, das die Analyse der Symptome erleichtert.



Abbildung 10.1: Prototyp bei dem klinischen Partner auf dem Versuchssystem des Industriepartners.

Zur Datenaufnahme wurde ein Prototyp entwickelt, der den technischen Standards genügt (siehe Kapitel 9) getestet (siehe Kapitel 11) und an den klinischen Partner übergeben. Zusätzlich stellte der Industriepartner des Projekts ein Versuchssystem des Neuromonitoringsystems zur

Verfügung auf dem eine Aufnahmesoftware installiert ist und das geeignet ist, schnell angepasst zu werden.

10.1 Datenerfassung

Insgesamt wurden drei Patienten in ambulanten Sprechstunden erfasst mit 23 verwertbaren Rigor- und 10 Akinesemessungen. Die erfassten Daten wurden zunächst aufgrund handschriftlicher Mitschriften annotiert, eingelesen und zugeschnitten. Die so entstandenen Datensätze werden dann nach ihren Symptomen sortiert.

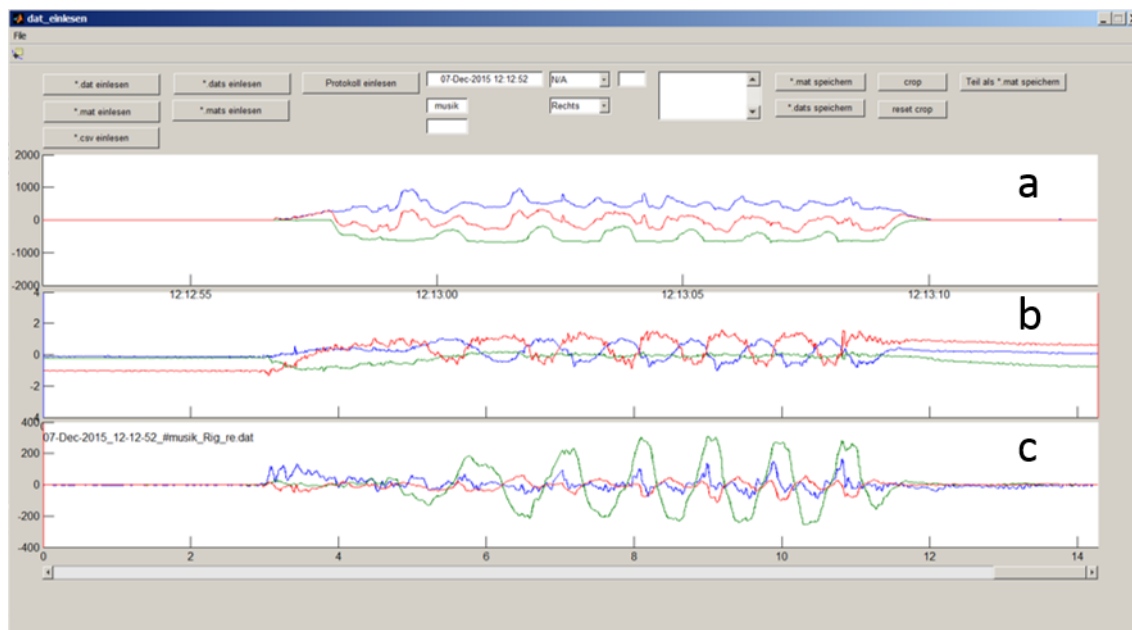


Abbildung 10.2: Screenshot des Zuschneidens und Annotierens. (a: Kraftverlauf, b: Beschleunigung, c: Winkelgeschwindigkeit)

10.2 Auswertung Rigor

Der Rigor wird manuell mit der Beugung eines Gelenks evaluiert. Hierbei achtet der Untersucher auf die benötigten Kräfte und deren Verlauf. Der Untersucher führt diesen Vorgang mehrfach aus und evaluiert am Ende den Rigor.

10.2.1 Messung vorbereiten

Ein gesamter Datensatz für die Rigoranalyse ist in Abbildung 10.3 dargestellt. Die mehrfache Wiederholung des Beugens ist gut in der Winkelgeschwindigkeit (ω) um die x-Achse (grüner Graph) zu erkennen. Die beiden Kraftverläufe (F) und deren resultierende Differenz ergibt ebenfalls einen periodischen Verlauf (siehe Abbildung 10.3).

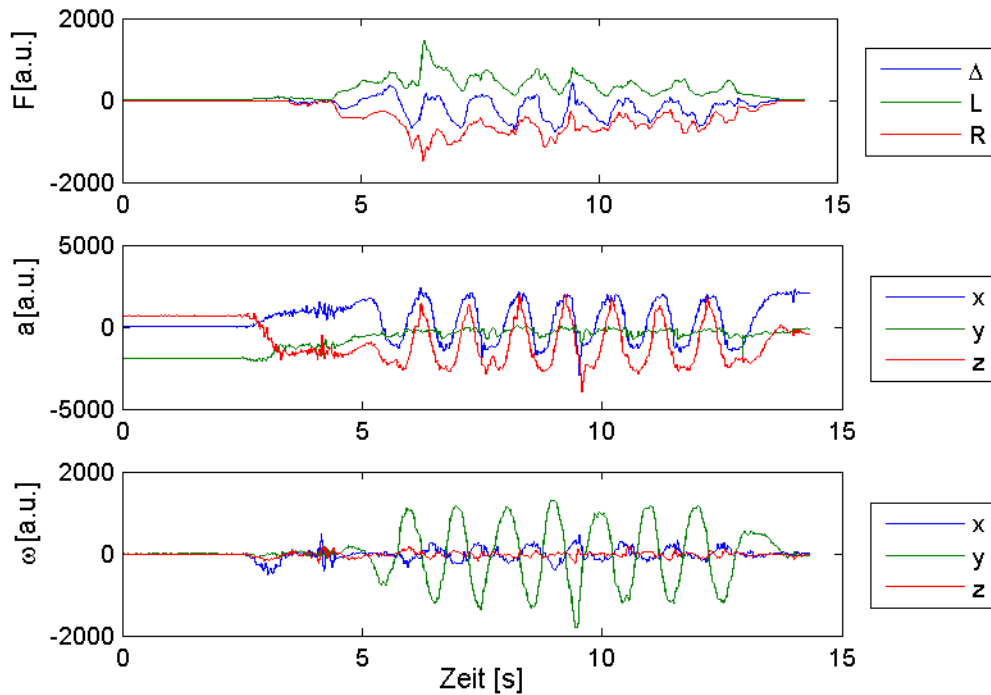


Abbildung 10.3: Sensorwerte einer Rigormessung. F: Kraft, a: Beschleunigung, ω : Winkelgeschwindigkeit

Zuschneiden der Messung

Da die Sensorwerte einen unterschiedlich langen Nullverlauf vor dem Beginn der Messung haben, werden die Messwerte zunächst zugeschnitten. Hierbei wird eine Kraftschwelle definiert, die das Zugreifen des Arztes erkennt.

$$F_L + F_R \geq 100 \quad (10.1)$$

Äquivalent zu Gleichung 10.1 wird der Endpunkt der Messung gesucht mit:

$$F_L + F_R \leq 100 \quad (10.2)$$

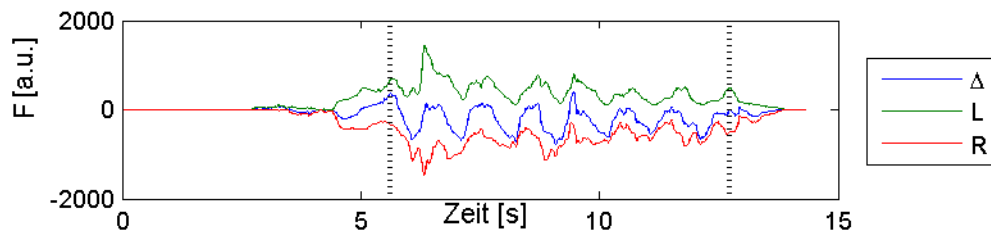


Abbildung 10.4: Kraftverlauf mit den ermittelten Start- und Endpunkten der Messung

Transformieren der Orientierung

Neben dem Zuschneiden der Datensätze müssen die Datensätze in ein gemeinsames Koordinatensystem transformiert werden. Bei diesen Datensätzen handelt es sich um Messungen am

linken und rechten Arm. Grundsätzlich sollten die Algorithmen gleich sein, das System ist während der Messung jedoch um 180° gedreht. Daher müssen, wenn alle Datensätze zur Bestimmung der Algorithmen verwendet werden sollen, alle Messdaten auf ein gemeinsames Koordinatensystem gedreht werden.



Abbildung 10.5: Skizze der unterschiedlichen Messpositionen des Sensors und der Koordinaten.

Da das System um 180° um die x Achse gedreht wird, müssen die Winkelgeschwindigkeiten und die Beschleunigungen ebenfalls gedreht werden. Die Kräfte werden entlang der z-Achse erfasst, daher drehen sich diese um.

$$R_{x180} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} \quad (10.3)$$

$$F_{links} = -1 * F_{rechts} \quad (10.4)$$

$$a_{links} = R_{x180} * a_{rechts} \quad (10.5)$$

$$\omega_{links} = R_{x180} * \omega_{rechts} \quad (10.6)$$

10.2.2 Erkennen von Fehlern

Manschettenposition

Eine Auswertung der ambulanten Messungen ergab, dass die durchschnittlichen Beschleunigungen am linken Arm immer im vierten Quadranten liegen, die Beschleunigungen am rechten Arm liegen jedoch verteilt im ersten und vierten Quadranten (Abbildung 10.6). Eine Messung ergab einen Beschleunigungsvektor im zweiten Quadranten.

Hieraus kann geschlossen werden, dass bei einigen Messungen die Manschette am rechten Arm gedreht angebracht wurde, oder, dass in Wirklichkeit der linke Arm gemessen wurde. Beide Möglichkeiten haben keinen negativen Einfluss auf die Messung, solange die Messwerte wieder in ein Koordinatensystem gedreht werden.

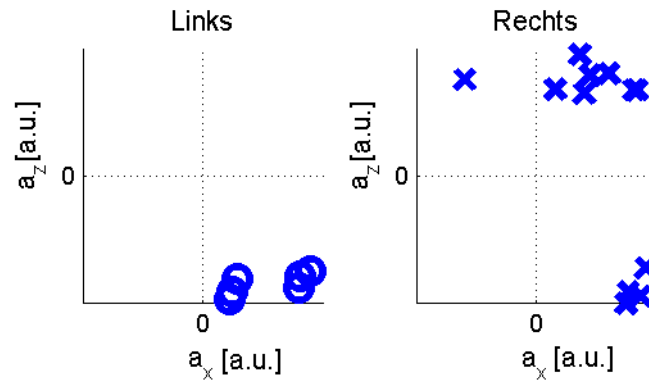


Abbildung 10.6: Orientierung der Beschleunigungsvektoren der ambulanten Messungen

Zangengriff des Arztes

Zur Erkennung dieser Fehler wurden Referenzdatensätze aufgenommen, in denen dieses Verhalten simuliert wird. Insbesondere wurde die Greifkraft untersucht. Die Analyse der Greifkraft dieser Datensätze ermöglicht ein Erkennen der Fehlbedienung.

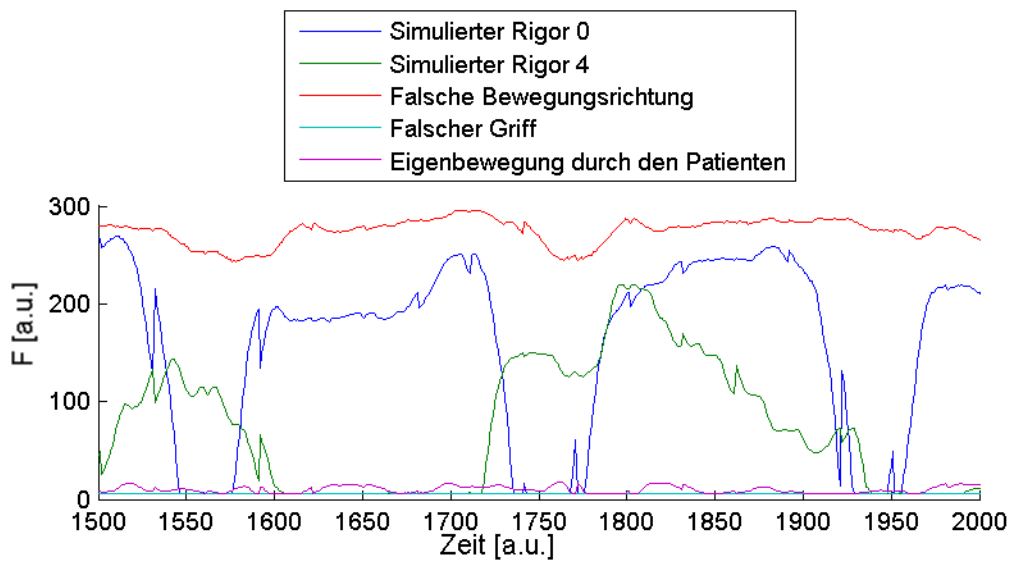


Abbildung 10.7: Verlauf der Greifkraft verschiedener Referenzmessungen

Deutlich kann in Abbildung 10.7 der falsche Griff erkannt werden. Falls ein Kraftsensor nicht benutzt wird, ist die Greifkraft immer Null (Graph „Falscher Griff“).

Die Bewegung in die falsche Richtung resultiert darin, dass die Greifkraft nicht oszilliert, wie das bei einer normalen Benutzung der Fall ist.

Die beiden korrekten Benutzungen („Simulierter Rigor 0 und 4“) sind deutlich an ihrer Oszillation zu erkennen.

10.2.3 Erkennen der Wiederholungen

Die aufgenommenen Daten beinhalten immer mehrere Wiederholungen einer Rigorübung, dem Beugen des Ellenbogens. Der Arzt wiederholt diese Übung mehrmals und ermittelt aus den Wiederholungen den Manuellen-Schwere-Kennwert für die ganze Messung.

Um mit Algorithmen diesen Entscheidungsprozess abzubilden, müssen zunächst die Wiederholungen identifiziert und einzeln betrachtet werden. Eine Wiederholung, das Strecken und das anschließende Beugen des Ellenbogens, und die dazugehörigen Sensorverläufe sind in Abbildung 10.8 dargestellt. Anschließend müssen die Kennwerte der Wiederholungen zu einem Schwere-Kennwert zusammengefasst werden.

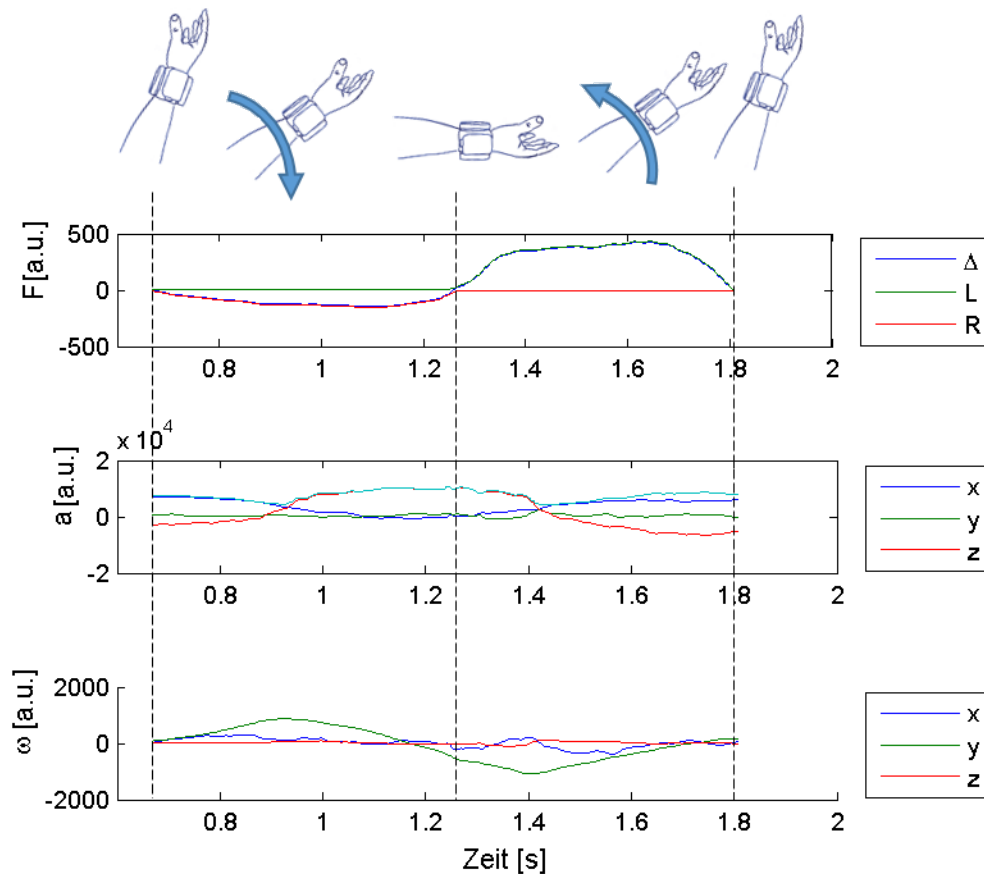


Abbildung 10.8: Sensorverläufe einer Rigorübungswiederholung. Die Position und Bewegung des Patientenarms ist schematisch dargestellt.

In Abbildung 10.8 ist der Beginn der Wiederholung deutlich zu erkennen. Es sind keine Winkelgeschwindigkeit ω_y und keine Kraftdifferenz vorhanden. Die Beschleunigung a_x ist die Erdbeschleunigung in X-Richtung der Manschette.

Mit Beginn der Wiederholung steigen die Kräfte, die zum Strecken des Arms notwendig sind. Die Winkelgeschwindigkeit steigt an. Auch die Beschleunigung verändert sich, bis schließlich die Erdbeschleunigung in der Strecklage von der X in die Z-Achse gedreht ist. Zusätzlich wirkt auch die Zentripetal-Beschleunigung, die aus der Drehung resultiert in Z-Richtung, und die Tangential-Beschleunigung, die durch die Änderung der Winkelgeschwindigkeit entsteht in X-Richtung (Gleichung 10.7, 10.8, 10.9).

$$\vec{a} = \vec{a}_g + a_{tang} \vec{a}_{tang} + a_{zent} \vec{a}_{zent} \quad (10.7)$$

$$|a_{tang}| = l_{arm} \dot{\omega}_y \quad (10.8)$$

$$|a_{zent}| = l_{arm} \omega_y^2 \quad (10.9)$$

In der Strecklage sind wieder keine Kräfte und keine Winkelgeschwindigkeit vorhanden. Die Sensorverläufe der Beugung sind analog zur Streckung.

Messungsvereinzlung

Zur Identifikation einer Wiederholung wurde bei der Rigormessung die Winkelgeschwindigkeit um die Y-Achse genutzt. Die Winkelgeschwindigkeit ist periodisch und zu Beginn einer Wiederholung null. Durch Bestimmen der Nulldurchgänge und dem Vorzeichenwechsel von negativ auf positiv, können so die Wiederholungen identifiziert werden.

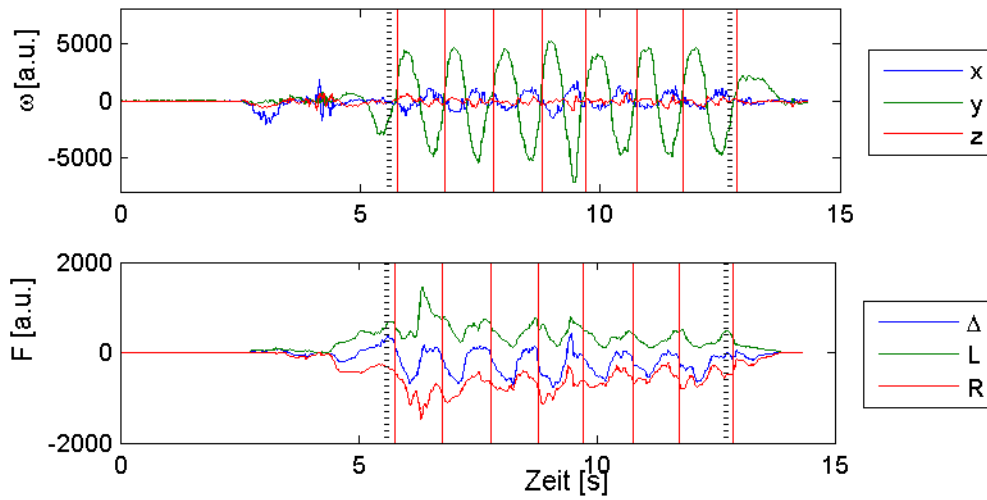


Abbildung 10.9: Messung mit erkannten Wiederholungen

Um eine größere Robustheit des Algorithmus zu erlangen, werden die Nulldurchgänge nicht durch das Suchen der Nullstellen detektiert, sondern durch das Finden aller Werte im Betrag über 60% des Mittelwertes. bei einem Vorzeichenwechsel muss dann ein Nulldurchgang vorliegen, der in der Mitte zwischen den beiden Werten liegt.

$$|\omega_y| > 0.6 \times |\bar{\omega}_y| \wedge sig(\omega_{y,i} \times \omega_{y,i+1}) = -1 \rightarrow t_{null} = \frac{t_i + t_{i+1}}{2} \quad (10.10)$$

In Abbildung 10.9 ist im oberen Diagramm die Winkelgeschwindigkeit dargestellt und im unteren die Kräfte. Die Nulldurchgänge werden sicher erkannt und somit kann auch die Kraftkurve in die verschiedenen Wiederholungen untergliedert werden.

Zusammenfassung mehrerer Wiederholungen zu einem Kennwert

Wie der Arzt die einzelnen Messungen zusammenfasst ist nicht bekannt. Die einfachste Variante ist es, den Median der einzelnen Wiederholungen zu verwenden. So haben Ausreißer einen niedrigeren Einfluss.

Weiterhin ist anzunehmen, dass die einzelnen Wiederholungen auf die Aussagekraft hin bewertet werden und nur die Aussagekräftigen in die Bewertung mit einfließen. Die erste und die letzte Wiederholung werden wahrscheinlich nur geringer gewichtet.

In Abbildung 10.10 ist erkennbar, dass sich die einzelnen Kraftverläufe dieser Messung nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Diese Messung ist also relativ homogen.

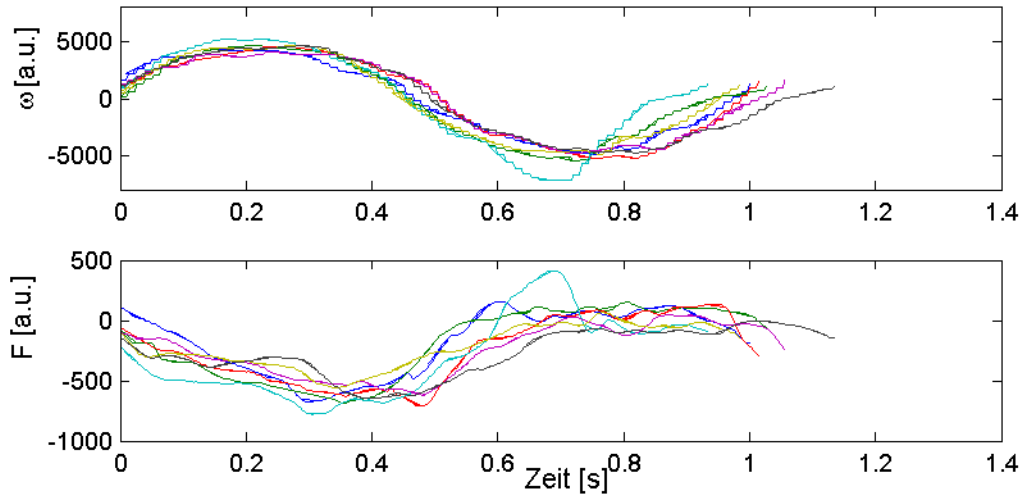


Abbildung 10.10: Winkelgeschwindigkeiten und Kräfte erkannter Wiederholungen einer Messung.

Meistens sind die Daten jeder Wiederholung jedoch unterschiedlich. In manchen Wiederholungen sind im Sensorverlauf Unregelmäßigkeiten zu erkennen wie in Abbildung 10.11.

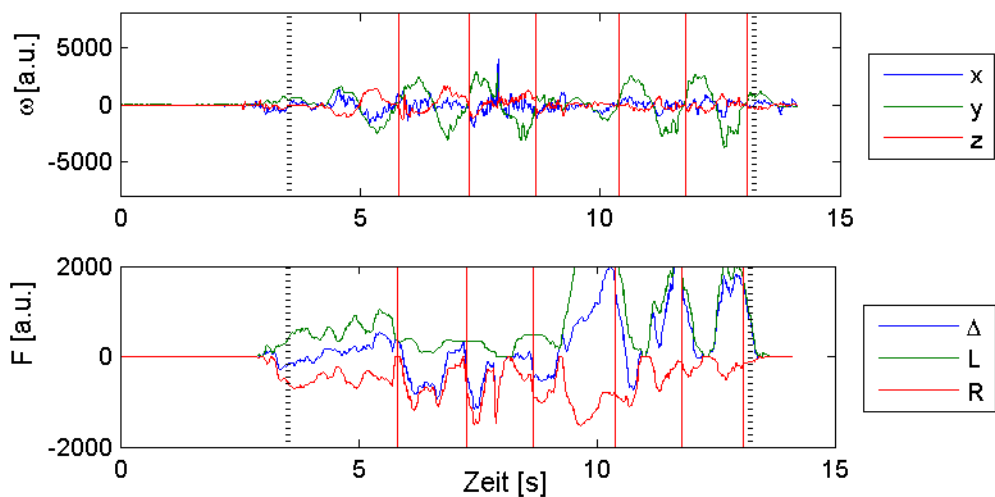


Abbildung 10.11: Messung mit sehr unterschiedlichen Wiederholungen

Nach der Vereinzelung ist in Abbildung 10.12 zu erkennen, wie die einzelnen Kraftverläufe voneinander abweichen.

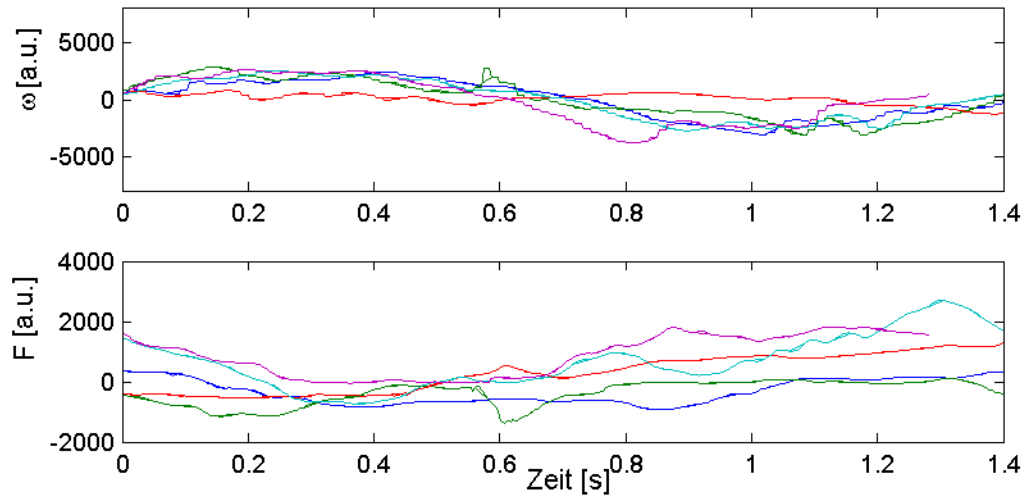
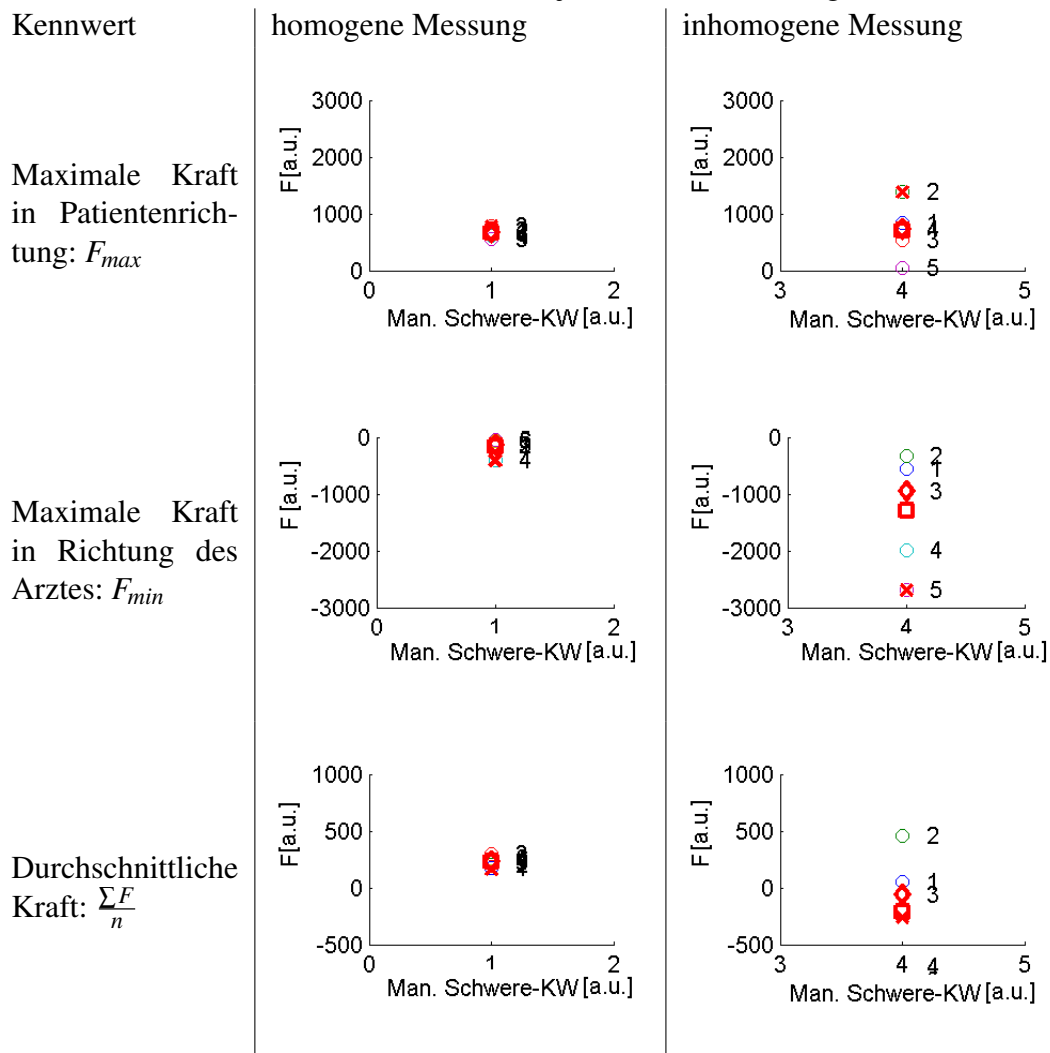


Abbildung 10.12: Vereinzelung der unterschiedlichen Wiederholungen

In einer solchen Messung weichen auch die Kennwerte voneinander ab. In Tabelle 10.1 sind drei Kennwerte der homogenen und der inhomogenen Messung aufgetragen. Die Nummern kennzeichnen die Abfolge der jeweiligen Wiederholung und die Kreuz-, Rechteck- und Diamant-Marker zeigen den Kennwert der nicht vereinzelt Messung, den Mittelwert und den Median der Wiederholungen.

Tabelle 10.1: Kennwerte je einer Wiederholung



Zu erkennen ist, dass die Kreuze, die den Kennwert der gesamten Messung wiedergeben, deutlich von den einzelnen Werten abweichen, die Mediane und die Mittelwerte sind nahe beieinander. Im Vergleich zu der homogenen Messung, die einen niedrigen Score beschreibt, kann auch der Trend beobachtet werden. Die Mittelwerte der Maximale Kraft in Patientenrichtung des Scores 4 und 1 sind fast gleich, in Richtung des Arztes scheint ein Trend erkennbar. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich die Auswahl des Mittelwerts zur Zusammenfassung.

10.2.4 A priori-Schwere-Kennwerte

Viskosität nach Park et al.

In der Literatur wird bereits ein Symptom-Bewertungs-Verfahren von Park et al. (2011) beschrieben. Hierbei wird das Moment (in unserem Fall die Kraft) und der Winkel (in unserem Fall die Winkelgeschwindigkeit) mit einem Feder-Dämpfer-Modell beschrieben (Gleichung 10.11) und die Kennwerte für die Viskosität des Dämpfers ermittelt (Park et al. 2011). Hierbei wurde eine Korrelation festgestellt.

$$I\alpha = \tau - B\omega - K\Theta + C \tag{10.11}$$

Wobei I für das Trägheitsmoment des Sensorsystems Parks steht, α für die Winkelbeschleunigung, τ für das Moment, B für die Viskosität, den späteren Kennwert, ω für die Winkelgeschwindigkeit, K für die Steifigkeit, Θ für den Winkel und C für eine Integrationskonstante.

In unserem Fall muss das Modell angepasst werden, da wir einen anderen Messaufbau verwenden. So ist in unserem Fall die Trägheit des Systems vernachlässigbar, da wir mit unserer Sensormanschette eine kleine Masse im Verhältnis zur Masse des Armes haben. Momente lassen sich aus den Kräften ableiten durch die Multiplikation der Kräfte mit der Armlänge des Patienten. Da es sich hierbei jedoch um eine Konstante handelt, kann dies vernachlässigt werden.

Wesentliche Probleme erzeugt unter diesen Umständen der relative Winkel Θ da mit unserem System keine Winkel gemessen werden können. Park et al. hatten ähnliche Probleme mit der Winkelgeschwindigkeit, da in ihrem System nur die absoluten Winkel gemessen wurden. Wie bei Park et al. (2011) wurde auch hier das Problem numerisch gelöst. Der Winkel wird mit dem numerischen Integral gebildet (Gleichung 10.12).

$$\Theta(t) = \int_0^t \omega(t) dt \approx \frac{1}{2} \sum_{n=1}^N (t_{n+1} - t_n) [\omega(t_n) + \omega(t_{n+1})], t_N \leq t \quad (10.12)$$

Die einzelnen Wiederholungen wurde daraufhin mit dem Verfahren der kleinsten Fehlerquadrate an dieses Modell angepasst.

Kraftspitzen

Auf Hinweis des klinischen Partners wurden ein bestimmter Bereich der Wiederholung genauer auf die aufzuwendenden Kräfte hin untersucht. Charakteristisch ist bei der Analyse des Rigors die Kraft, die für den letzten Teil des Streckvorgangs notwendig ist. Nach Zerlegung der Messung in einzelne Wiederholungen ist dies nun möglich.

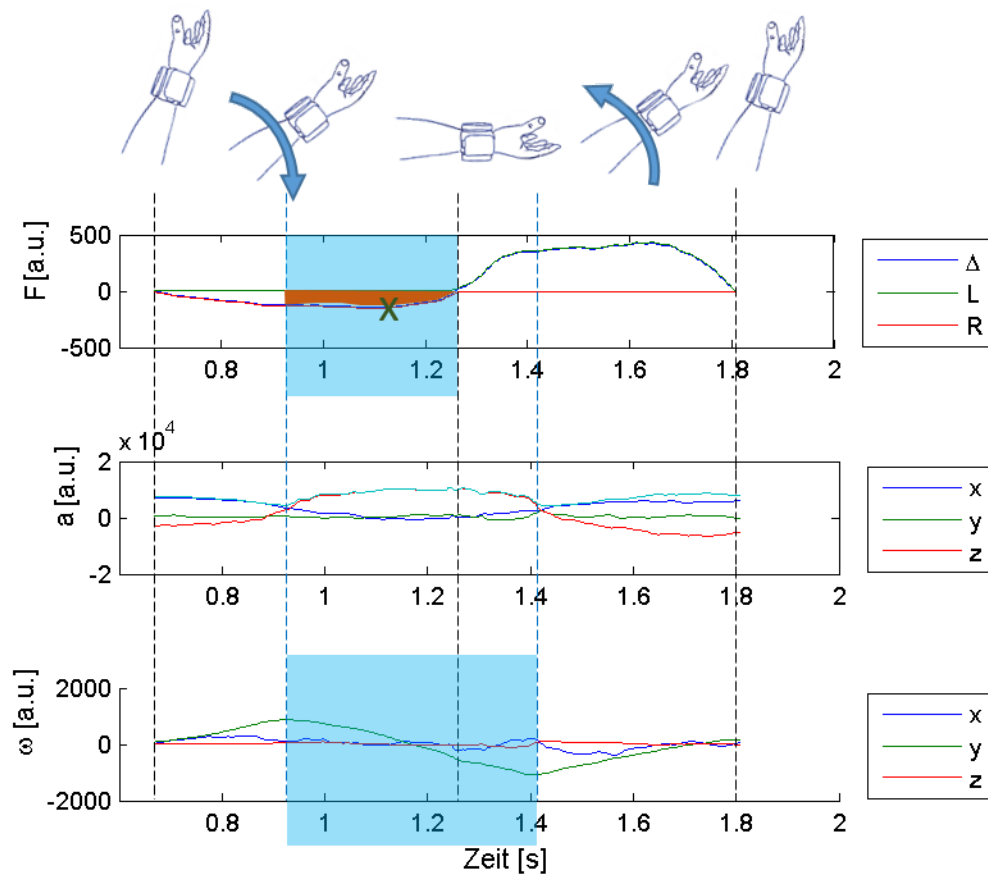
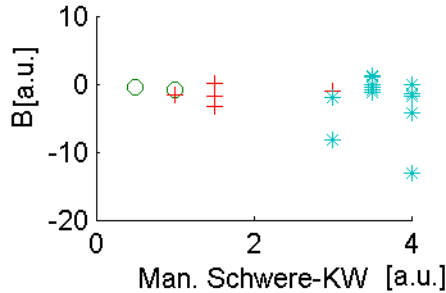
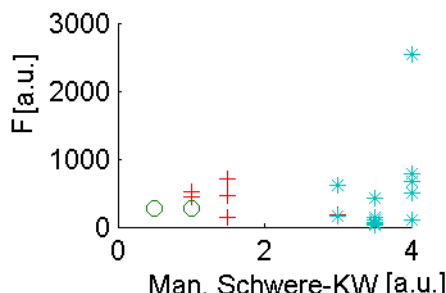
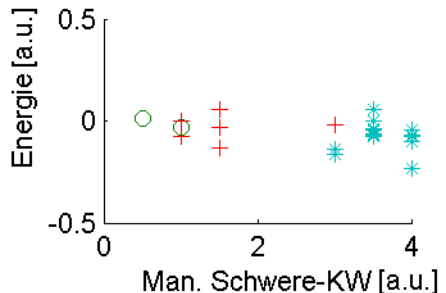


Abbildung 10.13: Sensorverlauf einer Wiederholung. (Suchbereich blau markiert)

Zwischen den Extremwerten der Winkelgeschwindigkeit wird die Strecklage vermutet. In diesem Bereich (blauer Bereich der Winkelgeschwindigkeit in Abbildung 10.13) wird dann das Minimum der Kräfte gesucht. Zwischen der maximalen Streckgeschwindigkeit und dem „Null-durchgang“ der Kräfte wird dann das Minimum (Maximale Kraft in Streckrichtung, grünes Kreuz in Abbildung 10.13) und die Energie (Summe der Kräfte, braune Fläche in Abbildung 10.13) ermittelt.

Tabelle 10.2: Untersuchte A priori-Schwere-Kennwerte

Viskosität nach Park		<p>$p=-0.16$ Keine Korrelation erkennbar</p>
Kraftspitze		<p>$p=0.13$ Keine Korrelation erkennbar</p>
Energie der letzten Streckung		<p>$p=-0.32$ Schwache Korrelation erkennbar</p>

○, *, + : Patient 1,2,3

Diskussion a priori-Schwere-Kennwerte

Die a priori festgelegten Kennwerte korrelieren schlecht mit den Manuellen-Schwere-Kennwerten. Lediglich die Energie korreliert mit 0,32. Daraus folgt, dass der zweite Ansatz, die Ableitung von Algorithmen aus den Kennwerten der Messungen, notwendig ist.

10.2.5 Kennwerte

Im ersten Analyseschritt werden die Datensätze als Ganzes untersucht. Die Vermutung ist, dass über die gesamte Dauer einer Untersuchung relevante Kennwerte gefunden werden können, die mit den Manuellen-Schwere-Kennwerten korrelieren. Anschließend werden die Messungen wie in Abschnitt 10.2.3 gezeigt, vereinzelt und einzeln untersucht.

Kennwerte aus gesamter Messung

Die untersuchten Kennwerte dürfen nicht von der Länge des Datensatzes abhängen, da die Länge der Messungen nur von dem Untersucher abhängt. Es werden also Maxima, Minima, Durchschnitte und zeitbezogene Größen wie Leistung ermittelt.

Tabelle 10.3: Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Geschwindigkeiten

<p>Maximale Streck-Geschwindigkeit: $\omega_{y,max}$</p>	<p>$\max((w(:,2)))$</p>		<p>$p=-0.84$ Korrelation erkennbar</p>
<p>Maximale Beuge-Geschwindigkeit: $\omega_{y,min}$</p>	<p>$\min((w(:,2)))$</p>		<p>$p=0.92$ Korrelation erkennbar</p>
<p>Durchschnittliche Geschwindigkeit: $\frac{\sum \omega_y}{n}$</p>	<p>$\text{mean}(w(:,2))$</p>		<p>$p=-0.41$ Schwache Korrelation erkennbar</p>
<p>Durchschnittliche absolute Geschwindigkeit: $\frac{\sum \omega_y }{n}$</p>	<p>$\text{mean}(\text{abs}(w(:,2)))$</p>		<p>$p=-0.94$ Korrelation erkennbar</p>

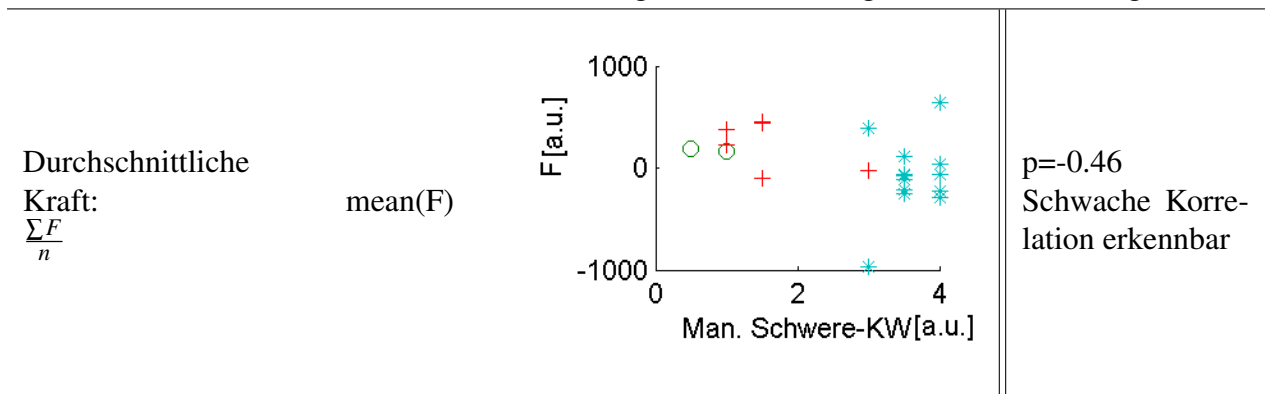
○, *, + : Patient 1,2,3

Tabelle 10.4: Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Kräfte

<p>Maximale absolute Kraft: $\max(F)$</p>	<p>$\max(\text{abs}(F))$</p>		<p>$p=0.35$ Schwache Korrelation erkennbar</p>
<p>Durchschnittliche absolute Kraft: $\frac{\sum F }{n}$</p>	<p>$\text{mean}(\text{abs}(F))$</p>		<p>$p=0.17$ keine Korrelation erkennbar</p>
<p>Maximale Kraft in Patientenrichtung: F_{\max}</p>	<p>$\max(F)$</p>		<p>$p=-0.18$ keine Korrelation erkennbar</p>
<p>Maximale Kraft in Richtung des Arztes: F_{\min}</p>	<p>$\min(F)$</p>		<p>$p=-0.42$ Schwache Korrelation erkennbar</p>

○, *, + : Patient 1,2,3

Tabelle 10.5: Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Kräfte Fortsetzung



○, *, + : Patient 1,2,3

Die Auswertung der Beugegeschwindigkeiten Tabelle 10.3, also der Winkelgeschwindigkeit um die y-Achse ergab, dass die Geschwindigkeit bei der Streckung eine Korrelation zu den Manuellen-Schwere-Kennwerten hat. Der Pearson-Koeffizient von 0,92 bzw. $p = -0,94$ für die Maximale Beugegeschwindigkeit und die durchschnittliche absolute Geschwindigkeit sind schon sehr gut.

Die Auswertung der Kraftsensoren Tabelle 10.4 ergab zunächst keine eindeutige Korrelation. Der Pearson-Koeffizient liegt immer unter $p < 0,5$.

In der Literatur wird von einer Abhängigkeit der Kräfte von den Beugegeschwindigkeiten berichtet. Hierdurch könnte die gefundene Korrelation der Geschwindigkeiten noch verbessert und ein untersucherunabhängiges Maß gefunden werden. Es werden die Kraft und die Geschwindigkeiten kombiniert.

Tabelle 10.6: Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Kombination

<p>Mittelwert der Leistung: $\bar{P} = \bar{M}\bar{\omega}$ $\rightarrow P = Fl_{arm}\omega_y$</p>	<p>w(:,2).*F</p>		<p>p=0.13 Korrelation Patienten intern Streuung ist zu groß</p>
<p>Impuls: $P = m\vec{v}[Ns]$</p>	<p>sum(F)</p>		<p>p=-0.48 Schwache Korrelation erkennbar Streuung zu groß</p>

○, *, + : Patient 1,2,3

In der in Tabelle 10.4 kann man erkennen, dass die Kraftkennwerte keine Korrelation zulassen. Die Geschwindigkeitskennwerte in Tabelle 10.3 sind hingegen schon aussagekräftiger. Die kombinierten Kennwerte in Tabelle 10.6 sind leider auch nicht aussagekräftig.

Der Kennwert Impuls wird hier nicht in seinem physikalischen Sinne verwendet,

$$P = m\vec{v} \tag{10.13}$$

sondern als Integral der Kraft über der Zeit. Impuls wird lediglich aufgrund der Einheit als Bezeichnung verwendet.

$$P = \int F dt \tag{10.14}$$

Kennwerte aus Wiederholungen

Anders als in 10.2.5 können bei den einzelnen Wiederholungen auch zeitabhängige Werte ermittelt werden, da hier immer nur eine Wiederholung betrachtet wird. Die Kennwerte einer Wiederholung werden dann mit dem Mittelwert für eine Messung zusammengefasst. Hier sind auch andere Methoden denkbar, wie eine Auswahl an Messwerten, deren Qualitätsmerkmale hoch sind (siehe Abschnitt 10.2.3).

Tabelle 10.7: Kennwerte aus dem Mittelwert der KW der Wiederholung - Kraft absolut

<p>Maximale Kraft abs: $\frac{\sum_{i=0}^k F_i _{max}}{k}$</p>		<p>p=0.33</p>
<p>Durchschnittliche Kraft abs: $\frac{\sum_{i=0}^k F_i }{k}$</p>		<p>p=0.12</p>

○, *, + : Patient 1,2,3

Erkennbar ist in Tabelle 10.7, dass die Korrelationen nicht besser sind als in Tabelle 10.4. Die Korrelationskoeffizienten sind sogar niedriger. Die Zusammenfassung der zu bewertenden Wiederholungen erbringt nicht den erwünschten Erfolg.

Tabelle 10.8: Kennwerte aus dem Mittelwert der KW der Wiederholung - Kraft

<p>Maximale Kraft: $\frac{\sum_{i=0}^k F_{i,max}}{k}$</p>		<p>p=-0.15</p>
<p>Minimale Kraft: $\frac{\sum_{i=0}^k F_{i,min}}{k}$</p>		<p>p=-0.44</p>
<p>Durchschnittliche Kraft: $\frac{\sum_{i=0}^k \bar{F}_i}{k}$</p>		<p>p=-0.39</p>

○, *, + : Patient 1,2,3

Auch die Korrelationen in Tabelle 10.8 sind kaum besser als in Tabelle 10.4.

Tabelle 10.9: Kennwerte aus dem Mittelwert der KW der Wiederholung - Geschwindigkeit

<p>Periode: $\frac{\sum_{i=0}^{k-1} t_{i+1,min} - t_{i,min}}{k-1}$</p>		<p>p=0.69</p>
<p>Maximale Beu- gegeschwindigkeit: $\frac{\sum_{i=0}^k \omega_{i,y,min}}{k}$</p>		<p>p=0.91</p>
<p>Durchschnittliche Geschwindigkeit absolut: $\frac{\sum_{i=0}^k \omega_{i,y} }{k}$</p>		<p>p=-0.93</p>

○, *, + : Patient 1,2,3

Auch bei den Geschwindigkeiten ergibt sich keine positive Verbesserung durch die Auswertung der einzelnen Wiederholungen. Die Korrelation zur durchschnittlichen absoluten Geschwindigkeit ist immer noch am ausgeprägtesten.

Tabelle 10.10: Kennwerte aus dem Mittelwert der KW der Wiederholung - Kombination

<p>Impuls: $\frac{\sum_{i=0}^k P_i}{k}$</p>		<p>p=-0.30</p>
<p>Leistung: $\frac{\sum_{i=0}^k \bar{P}_i}{k}$</p>		<p>p=0.19</p>

○, *, + : Patient 1,2,3

Impuls und Leistung zeigen wie bisher ebenfalls keine Korrelation.

10.2.6 Regression

Wie in Kapitel 7 in Abbildung 7.3 beschrieben wurden alle Messungen in Wiederholungen unterteilt und die gesamten Messungen und die Wiederholungen auf Kennwerte reduziert. Nun wird mit der multivariaten Regression eine Gleichung aus den Kennwerten und den Manuellen-Schwere-Kennwerten abgeleitet, die automatisch Schwere-Kennwerte aus den Messungen berechnen kann. Hierzu werden zunächst Kennwerte zur Verwendung in der Regression ausgewählt:

Backhaus empfiehlt mindestens doppelt so viele Beobachtungen (Messungen) wie Gleichungen zur Regression zu verwenden. Da ambulant 22 Messungen vorliegen, können maximal 11 Kennwerte zur Regression herangezogen werden. Vor der Regression werden die Kennwerte auf eine Skala von 0-1 normiert. Es wurden Kennwerte, die Geschwindigkeiten, Kräfte, Handkräfte und Kombinationen von Kraft und Geschwindigkeit repräsentieren, ausgewählt.

Mit der Regressionsanalyse wird dann der Parametervektor b der Gleichung 7.5 ermittelt. Durch Einsetzen der Parameter ergibt sich dann folgende Gleichung zur Berechnung des SKW aus den einzelnen Kennwerten einer Messung:

$$\begin{aligned}
 SKW = & +0.262x_1 - 0.085x_2 - 0.584x_3 + 0.916x_4 + 0.405x_5 + 5.155x_6 \\
 & - 0.198x_7 - 1.594x_8 + 0.848x_9 + 0.758x_{10} - 0.236x_{11}
 \end{aligned}
 \tag{10.15}$$

mit den Kennwerten Durchschnittliche absolute Kraft als x_1 , Maximale Kraft in Patientenrichtung als x_2 , Maximale Kraft in Richtung des Arztes als x_3 , Impuls als x_4 , Maximale Streck-Geschwindigkeit als x_5 , Maximale Beuge-Geschwindigkeit als x_6 , Energie einer Wiederholung

als x_7 , Maximale Handkraft als x_8 , Minimale Handkraft als x_9 , Durchschnittliche absolute Geschwindigkeit als x_{10} und Verhältnis Kraft in Patientenrichtung durch Absolute Geschwindigkeit als x_{11} .

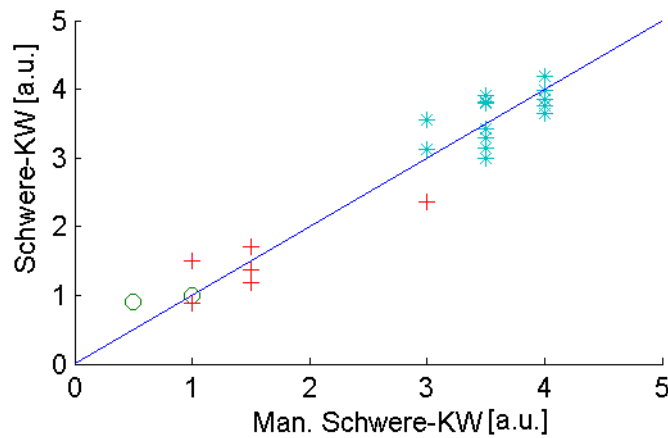


Abbildung 10.14: Manuelle und berechnete Schwere-Kennwerte. (\circ , $*$, $+$: Patient 1,2,3)

In Abbildung 10.14 sind die Manuellen Einschätzungen und die errechneten Schwere-Kennwerte zur sehen. Die errechneten Schwere-Kennwerte basieren auf Gleichung 10.15, somit ist eine gute Abbildung zu erwarten. Die maximale Abweichung eines errechneten zu einem manuellen Schwere-Kennwert liegt bei 0.65. Laut UPDRS wird die Einteilung nur in Ganzschritten vorgenommen, die Abweichung liegt also unter der Auflösung der Manuellen-Schwere-Kennwerte.

Diese Berechnungen sind noch keine Bestätigung, dass dieses Modell gültig ist. Durch die Regression ist immer ein Modell erzeugbar. Eine Überprüfung des Modells erfolgt erst in Kapitel 12.

10.3 Auswertung Akinese

Neben dem Rigor wurden auch Daten für die Akineseanalyse ambulant ermittelt, annotiert und verarbeitet. Insgesamt wurden zehn Akinesemessungen an zwei Patienten durchgeführt. In Abbildung 10.15 kann deutlich die Pronations-/Supinationsbewegung in der Winkelgeschwindigkeit identifiziert werden. Wie erwartet ist die Bewegung in der Drehung um die X-Achse zu erkennen, während keine nennenswerten Kräfte auftreten und die Beschleunigungen in tangentialer Richtung in Phase mit den Winkelgeschwindigkeiten mitschwingen. Die Zentripetalbeschleunigung in z-Richtung ist nicht zu erkennen, da der Sensor nahe der Drehachse befestigt ist.

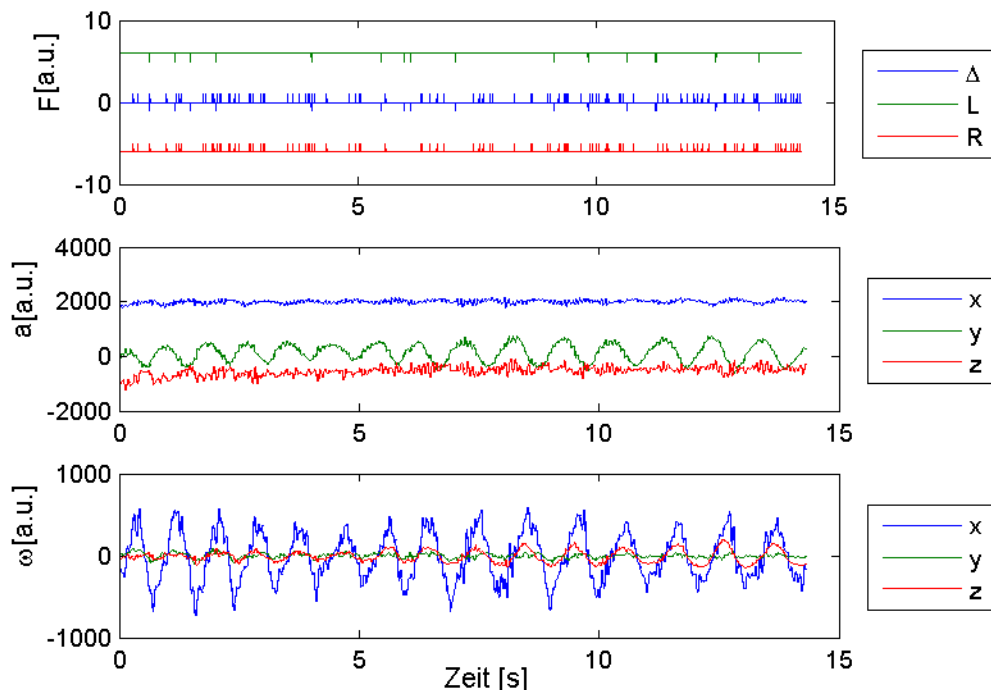


Abbildung 10.15: Sensorverlauf einer Akinesemessung.

10.3.1 Messungen vorbereiten

Die Messungen haben kein so eindeutiges Merkmal wie den Anstieg der Handkraft bei der Rigormessung. Daher werden sie nicht zugeschnitten.

10.3.2 Erkennen von Wiederholungen

Wie bei der Analyse des Rigors werden auch die Akinesebestimmungen als Kombination mehrerer Wiederholungen analysiert. Daher ist es erforderlich die Messwerte ebenfalls zu vereinzeln.

Messungsvereinzlung

Mithilfe der Winkelgeschwindigkeit kann eine Wiederholung der Pronations-/Supinationsbewegung isoliert werden (Abbildung 10.16). Wie bei der Vereinzlung des Beugens (siehe Abschnitt 10.2.3) wird auch hier ein „Nulldurchgang ermittelt“.

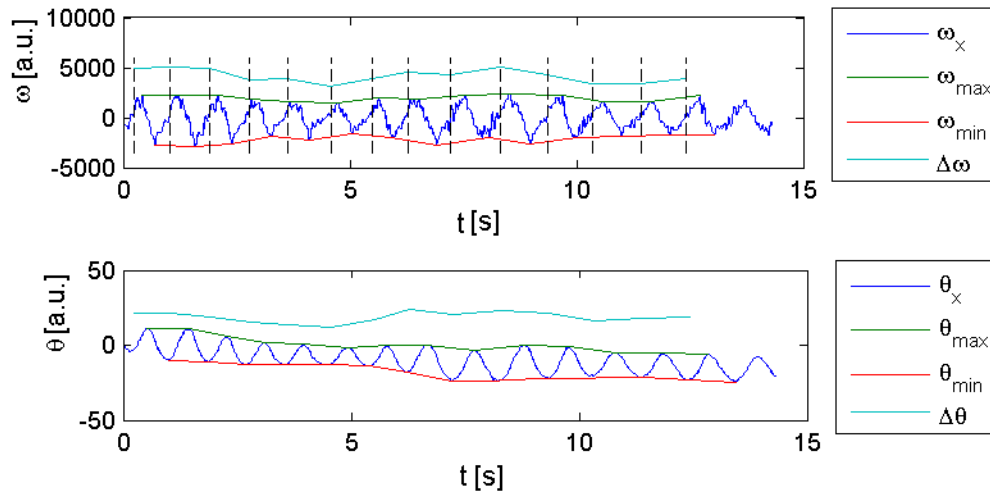


Abbildung 10.16: Messung in Pronations-/Supinationswiederholungen unterteilt. Darstellung der durch numerische Integration erhaltenen Winkel.

Zusammenfassung mehrerer Wiederholungen zu einem Kennwert

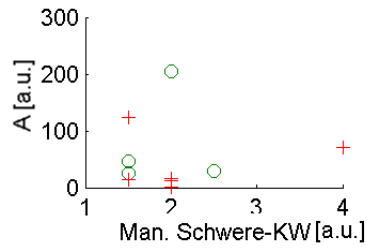
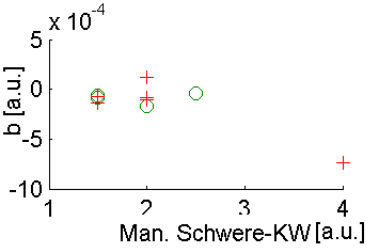
Bei der Akinese wird eine Wiederholung selten alleine betrachtet. Die Veränderung der Kennwerte ist ebenfalls von Bedeutung. Daher wird auch die Streuung innerhalb einer Messung als Kennwert neben den Mittelwerten mit betrachtet.

10.3.3 A-priori-Schwere-Kennwerte

In Abschnitt 7.4.3 wird bereits beschrieben, dass ein Kriterium für die Akinese die Abnahme der Amplitude der Bewegung sein kann. Hierzu werden die vereinzelt Wiederholungen nach maximaler Winkelgeschwindigkeitsdifferenz hin untersucht und diese Kennwerte dann auf eine Abnahme hin untersucht. Um dies zu erreichen, muss ein Zyklus aus mehreren Wiederholungen identifiziert werden. In Abbildung 10.16 sind die identifizierten Wiederholungen und deren Winkelgeschwindigkeitsdifferenzen aufgetragen. Man erkennt, dass während der ersten 6 Wiederholungen die Winkelgeschwindigkeit abnimmt. Danach steigt sie an um dann wieder abzustiegen.

Zur Analyse müssen nun diese beiden Zyklen identifiziert werden. Dies geschieht, indem ein Zyklus abgebrochen wird, sobald mehr als 2 aufeinanderfolgende Werte steigen.

Tabelle 10.11: Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Winkelgeschwindigkeit

Anfangsgeschwindigkeit A	$\omega = Ae^{bn}$		p=0,06
Abnahme b	$\omega = Ae^{bn}$		p=-0,81 Gute Korrelation

○, + : Patient 1,2

In Tabelle 10.11 ist zu erkennen, dass die Anfangsgeschwindigkeit keine Beurteilung zulässt, die Abnahme je Wiederholung mit $p = 0,81$ stark mit der Symptomstärke korreliert.

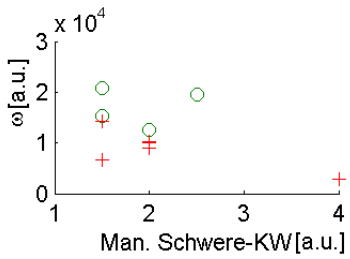
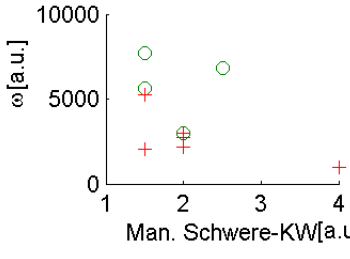
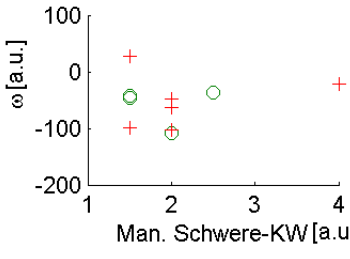
10.3.4 Kennwerte

Untersucht werden zunächst wie in 10.2.5 die Kennwerte, die direkt aus den Datensätzen ermittelt werden können.

Kennwerte aus gesamter Messung

Zeitunabhängig sind der Durchschnitt und die Maxima der Absoluten Winkelgeschwindigkeit oder Tangentialen Beschleunigung.

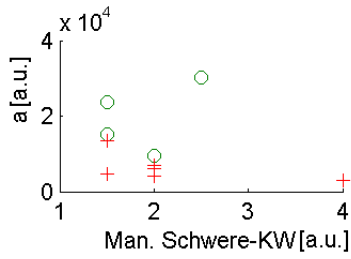
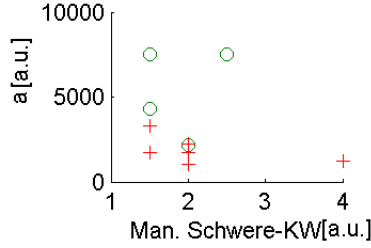
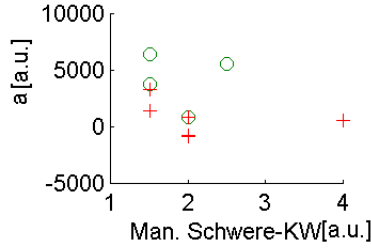
Tabelle 10.12: Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Winkelgeschwindigkeit

<p>Maximale absolute Geschwindigkeit: $\max(w_x)$</p>	<p>$\max(\text{abs}(w(1)))$</p>		<p>$p=-0.5$</p>
<p>Durchschnittliche absolute Geschwindigkeit: $\frac{\sum w_x }{n}$</p>	<p>$\text{mean}(\text{abs}(w(1)))$</p>		<p>$p=-0.44$</p>
<p>Durchschnittliche Geschwindigkeit: $\frac{\sum w_x}{n}$</p>	<p>$\text{mean}(w(1))$</p>		<p>$p=0.15$</p>

○, + : Patient 1,2

Die Geschwindigkeiten lassen noch keinen eindeutigen Schluss zu. Zu erwarten wäre ein Abflachen der Kurve, da die Geschwindigkeit bei zunehmender Parkinson Krankheit eingeschränkt ist. Die Maximale absolute Geschwindigkeit nimmt auch mit einer Korrelation von $p = 0,5$ ab. Zu erkennen ist jedoch eine sehr große Streuung, die eine Zuordnung nicht ermöglicht.

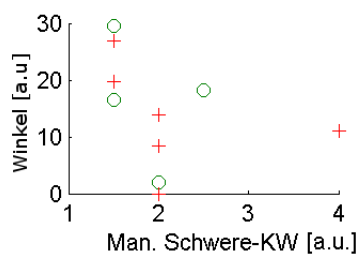
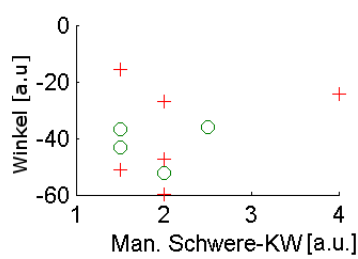
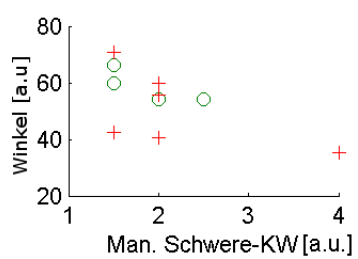
Tabelle 10.13: Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Tangentiale Beschleunigung

<p>Maximale absolute tangentielle Beschleunigung: $a_y _{max}$</p>	<p>$\max(\text{abs}(a(2)))$</p>		<p>p=-0.21</p>
<p>Durchschnittliche absolute tangentielle Beschleunigung: $\frac{\sum a_y }{n}$</p>	<p>$\text{mean}(\text{abs}(a(2)))$</p>		<p>p=-0.23</p>
<p>Durchschnittliche tangentielle Beschleunigung: $\frac{\sum a_y}{n}$</p>	<p>$\text{mean}(a(2))$</p>		<p>p=-0.27</p>

○, + : Patient 1,2

In der Literatur wird meist, im Gegensatz zu Tabelle 10.12 der Öffnungswinkel betrachtet. Die Winkel in Tabelle 10.14 wurden analog zu der Winkelbestimmung in Abschnitt 10.2.4 mit der Gleichung 10.12 durchgeführt.

Tabelle 10.14: Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Drehwinkel

<p>Maximaler Winkel: $\theta_x _{max}$</p> <p>$\max(t(1))$</p>		<p>$p=-0.34$</p>
<p>Minimaler Winkel: $\theta_x _{min}$</p> <p>$\min(t(1))$</p>		<p>$p=0.28$</p>
<p>Öffnungswinkel: $\theta_x _{max} - \theta_x _{min}$</p> <p>$\max(t(1)) - \min(t(1))$</p>		<p>Gute Korrelation $p=-0.63$</p>

○, + : Patient 1,2

Die beiden Extremwerte des gesamten Winkels haben wie zu erwarten keine Aussagekraft. Die Differenz, also der Öffnungswinkel hingegen schon. Hier ist eine klare Abnahme mit dem Parkinsonfortschritt zu erkennen. Die Daten von Patient 1 sind noch wesentlich besser verteilt als die von Patient 2.

Kennwerte aus Wiederholungen

Die Identifikation der einzelnen Wiederholungen erlaubt es nun, zusätzlich die Dauer einer Wiederholung (Periode der Bewegung) zu bestimmen. Auch die Regelmäßigkeit der Bewegung über die gesamte Messung kann nun zur Analyse herangezogen werden. Auch die bereits in 10.14, 10.13 und 10.12 bestimmten Kennwerte können besser bestimmt werden, da durch das Bilden des Medians über die Wiederholungen einer Messung driften der Sensoren, Ausreißer durch Fehlbedienung und nicht relevante Bewegungen herausfallen.

Tabelle 10.15: Kennwerte aus mehreren Wiederholungen - Zusammengefasst

<p>Maximale abs. Winkelgeschwindigkeit: $\frac{\sum_{i=0}^k \omega_{i,x} _{max}}{k}$</p>		<p>p=-0.49</p>
<p>maximale absolute tang. Beschleunigung: $\frac{\sum_{i=0}^k a_{i,y} _{max}}{k}$</p>		<p>p=-0.24</p>
<p>Öffnungswinkel: $\frac{\sum_{i=0}^k \theta_x _{max} - \theta_x _{min}}{k}$</p>		<p>p=-0.58</p>

In Tabelle 10.15 sind die Ergebnisse der durch Vereinzlung bestimmten Kennwerte dargestellt. Sie korrelieren jedoch alle schlechter mit den Manuellen-Schwere-Kennwerten als die Kennwerte aus den gesamten Messungen.

Tabelle 10.16: Kennwerte aus mehreren Wiederholungen - Zusammengefasst per Standardabweichung

Maximale abs. Winkelgeschwindigkeit	<p>A scatter plot showing the relationship between 'Man. Schwere-KW [a.u.]' on the x-axis (values 1, 2, 3, 4) and 'ω [a.u.]' on the y-axis (values 0, 1000, 2000, 3000). There are two data series: green circles and red crosses. For x=1, ω is approximately 2600 (green) and 1500 (red). For x=2, ω is approximately 1900 (green) and 1300 (red). For x=3, ω is approximately 2400 (green). For x=4, ω is approximately 400 (red).</p>	p=-0.49
maximale absolute tang. Beschleunigung	<p>A scatter plot showing the relationship between 'Man. Schwere-KW [a.u.]' on the x-axis (values 1, 2, 3, 4) and 'a [a.u.]' on the y-axis (values 0, 2000, 4000, 6000). There are two data series: green circles and red crosses. For x=1, a is approximately 3800 (green) and 2200 (red). For x=2, a is approximately 1600 (green) and 1000 (red). For x=3, a is approximately 4500 (green). For x=4, a is approximately 500 (red).</p>	p=-0.24
Öffnungswinkel	<p>A scatter plot showing the relationship between 'Man. Schwere-KW [a.u.]' on the x-axis (values 1, 2, 3, 4) and 'Winkel [a.u.]' on the y-axis (values 0, 5, 10, 15). There are two data series: green circles and red crosses. For x=1, Winkel is approximately 10 (green) and 3 (red). For x=2, Winkel is approximately 6 (green) and 7 (red). For x=3, Winkel is approximately 6 (green). For x=4, Winkel is approximately 4 (red).</p>	p=-0.58

In Tabelle 10.16 ist zu erkennen, dass die Streuung nicht wie erwartet mit Zunahme der Symptome steigt. Sie sinkt in allen untersuchten Fällen.

10.3.5 Regression

Wie auch schon bei der Rigorbestimmung wird per Regression ein Schwere-Kennwert aus den einzelnen Kennwerten ermittelt. Da jedoch nur 10 Messungen zur Verfügung stehen, setzt sich der Term aus 5 Kennwerten zusammen. Diese werden wieder skaliert und dann mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gefittet. Es ergibt sich folgende Gleichung:

$$KW_{schwere} = +2.548x_1 + 9.993x_2 + 0.859x_3 - 11.788x_4 + 1.938x_5 \quad (10.16)$$

mit Maximale absolute Winkelgeschwindigkeit der gesamten Messung als x_1 , Maximale absolute tangentialen Beschleunigung der gesamten Messung als x_2 , Öffnungswinkel der ge-

samten Messung als x_3 , Standardabweichung der maximalen absoluten tangentialen Beschleunigungen als x_4 und Standardabweichung der Öffnungswinkel als x_5 .

Die auf Basis von Gleichung 10.16 berechneten Kennwerte weichen mit bis zu 3 Schritten von den Manuellen-Schwere-Kennwerten ab. Dies ist nicht verwertbar. Die ambulanten Daten sind leider nicht ausreichend um Algorithmen daraus abzuleiten.

10.4 Tremor

Leider wurden ambulant nur zwei Tremordatensätze aufgenommen. Daher konnten hieraus keine Kennwerte abgeleitet werden. Die Literatur verwendet hier meist Frequenz und Amplitude des Tremors als Kennwert.

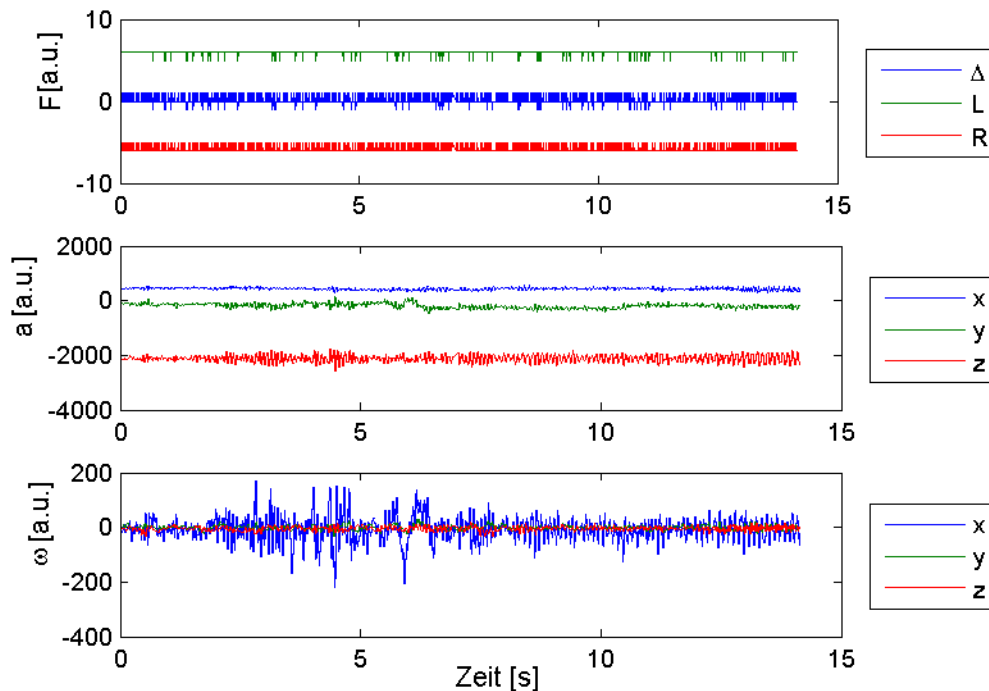


Abbildung 10.17: Tremordatensatz

Das System bietet bereits jetzt die Möglichkeit Beschleunigungen und Winkelgeschwindigkeiten zu messen. Zu deren Analyse können sie bereits mit einer Fourier-Analyse in die Frequenzdomäne transformiert werden. Auch eine vorherige Glättung der Messwerte durch einen Tiefpassfilter und die Filterung der Tiefenfrequenzen, resultierend durch die gewollte Bewegung mit einem Hochpassfilter, ist mit Hilfe von MATLAB möglich.

10.5 Auswahl der Kennwerte

Die Kennwerte, die aus den ambulanten Messungen ermittelt werden konnten, sind leider nicht eindeutig. Die Aufnahmen entstanden jedoch, anders als im vorgesehenen intraoperativem Setting, an verschiedenen Tagen und wurden in größeren Intervallen aufgenommen. Eine intraoperative Messung kann also noch wesentlich von den hier präsentierten Ergebnissen abweichen.

Die ambulanten Untersuchungen haben aber gezeigt, wie die Messungen analysiert werden können. Insbesondere die Fehlererkennung und die Vereinzelnung der einzelnen Wiederholungen werden im weiteren Verlauf auch in der intraoperativen Messung eingesetzt.

Die Kennwerte, die weiterhin untersucht werden, sind im Rigor die schon erprobte Viskosität und die Maximale Kraft kurz vor Erreichen der Strecklage. Die Akinese wird mit dem Öffnungswinkel und der Maximalen absoluten Beschleunigung analysiert.

Zur Auswahl der besten Kennwerte wurde der Pearson Koeffizient herangezogen. Hierbei wurde untersucht, ob der Kennwert zu der subjektiven Bewertung korreliert.

Der Rigor wird mit der Methode der Kraftspitzen und der mit Regression gefundenen Gleichung, die Akinese mit der Abnahme der Winkelgeschwindigkeit und der Tremor mit Hilfe eine Fourieranalyse analysiert.

11 Verifikation

Bevor eine Validierung des Systems mit Patienten stattfinden kann, müssen die Funktionen verifiziert werden. Hiermit wird sichergestellt, dass das System technisch in der Lage ist die Fragestellung zu klären. Ob die Fragestellung positiv zu beantworten ist, kann erst in der Validierung geklärt werden. Zunächst müssen die Anforderungen technisch formuliert werden und medizinisch als ausreichend begründet werden (Abschnitt 11.1). Daraufhin werden die Anforderungen an die Sensoren in Experimenten getestet. Die zu überprüfenden Funktionen sind: die Taktfrequenz der Sensorauslesung, die Messgenauigkeit der Kraftsensoren und der Inertialmodule (Abschnitt 11.2-11.4).

Neben den Funktionen, die unmittelbar zur Prüfung der These dieser Arbeit notwendig sind, wurde die Sicherheit in verschiedenen Bereichen getestet (siehe Abschnitt 11.5). Dies ist notwendig, um einen bedenkenlosen Einsatz des Systems vom Arzt am Patienten aus technischer Sicht zu ermöglichen. Insbesondere wurde die elektrische Sicherheit bezüglich Ableitströme und Störaussendung und die biologische Verträglichkeit der verwendeten Materialien geprüft.

Auch die Möglichkeit Fehler zu verhindern und die Reaktion auf Notzustände müssen vor einer klinischen Validierung verifiziert werden.

11.1 Einzuhaltende Grenzwerte der Sensoren

Die Grenzwerte, die in der Verifikation überprüft werden, müssen sich aus den medizinischen Anforderungen ableiten. Sie müssen so formuliert sein, dass eine technische Überprüfung möglich ist.

Die Grenzwerte beziehen sich auf die Funktionen des Systems Kräfte, Beschleunigungen und Geschwindigkeiten zu messen.

Grenzwerte resultierend aus den Rigor-Anforderungen

Zur Unterstützung des Arztes bei der Bestimmung des Rigors muss das System die Viskosität des Ellenbogens mindestens so gut wie der Mensch bestimmen können. Diese kann mit dem Weber-Koeffizient der Viskosität (34% (Jones & Hunter 1993)) berechnet werden. Da sich die Viskosität sowohl aus der Geschwindigkeit als auch aus der Kraft berechnet, müssen sowohl der Kraft- als auch der Winkelgeschwindigkeitssensor betrachtet werden.

$$\Delta\eta \leq 34\% \quad (11.1)$$

Die Viskosität ist als Verhältnis der Kraft (F) zur (Winkel-)Geschwindigkeit (ω) definiert.

$$\eta \sim \frac{F}{\omega} \quad (11.2)$$

Der Einfachheit halber soll die Toleranz (τ) auf beide Messwerte gleichmäßig verteilt werden.

$$1,34\eta = \frac{F(1 + \tau)}{\omega(1 - \tau)} \quad (11.3)$$

$$\Rightarrow 1,34 = \frac{1 + \tau}{1 - \tau} \quad (11.4)$$

$$\Leftrightarrow 1,34 - 1,34\tau = 1 + \tau \Leftrightarrow \tau = \frac{0,34}{2,34} = 14,5\% \quad (11.5)$$

Verifikation Tremor

Zur Bestimmung des Tremors, der gewöhnlich um die 8Hz beträgt (Oppel & Umbach 1977), und zur Aufnahme der ersten Oberschwingung bei 16Hz muss das Messsystem nach dem Nyquistkriterium mindestens mit 32Hz Daten aufnehmen.

$$f_T > 32Hz \quad (11.6)$$

Verifikation Akinese

Zur Bestimmung der Akinese müssen maximal die Winkelgeschwindigkeiten der Pronations-/Supinationsbewegung von gesunden Patienten gemessen werden können. Diese beträgt maximal 450°/s bei gesunden Menschen (Rahman et al. 2014).

$$\omega_{max} > 450^\circ/s \quad (11.7)$$

Zusammenfassung der Grenzwerte

Es müssen also zur Freigabe des Prototypen folgende Parameter erfüllt werden:

- Taktfrequenz >32Hz,
- Geschwindigkeiten bis 450°/s messbar,
- Geschwindigkeit mit mindestens 14,5% Genauigkeit messbar,
- Kraft mit mindestens 14,5% Genauigkeit messbar.

11.2 Verifikation der Taktfrequenz

Zur Analyse des Tremors müssen die Sensoren in einem regelmäßigen Intervall schnell genug eingelesen werden.

11.2.1 Fragestellung

Kann das System schnell genug Daten aufnehmen um den Tremor zu quantifizieren?

Die zu garantierende Taktfrequenz ist mindestens 32Hz. Angestrebt wird mit der Software eine Frequenz von 200Hz. Hierdurch können auch Oberschwingungen gemessen werden. Das Intervall sollte dementsprechend $T = 1/200Hz = 5ms$ sein. Die Hypothese für eine stabile Abtastfrequenz ist, dass die Intervalle um maximal 1% von der Periodendauer von 5ms abweicht.

11.2.2 Aufbau

Die Taktfrequenz wird mit einem Logicanalyser gemessen. Hierzu kann an die Schnittstelle für den optionalen Fingersensor ein Logicanalyser angeschlossen werden, der die Kommunikation zwischen den Sensoren und der Auswerteeinheit abhört.

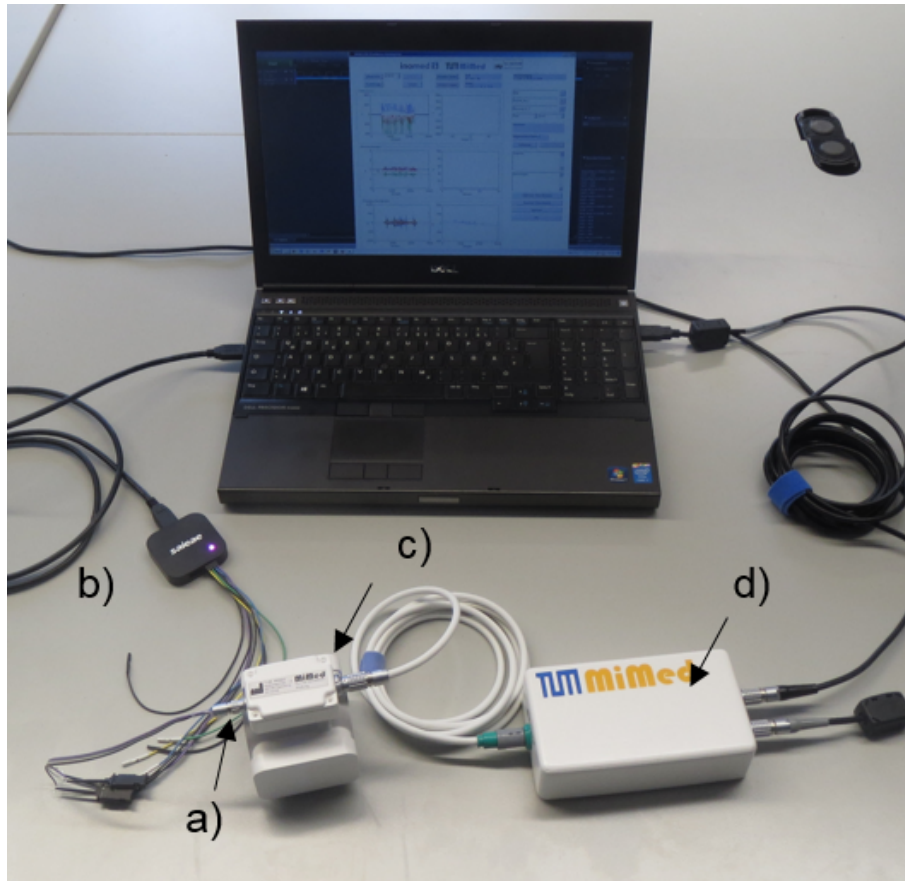


Abbildung 11.1: Versuchsaufbau zur Taktfrequenzmessung. Schnittstelle für den optionalen Fingersensor (a), Logic Analyser (b), Manschette (c) und Auswerteeinheit (d). ©IEEE 2016

Aus diesen Daten wird dann der erste Befehl der Kommunikation mit den Sensoren gesucht und die Abstände zwischen diesen Befehlen ermittelt.

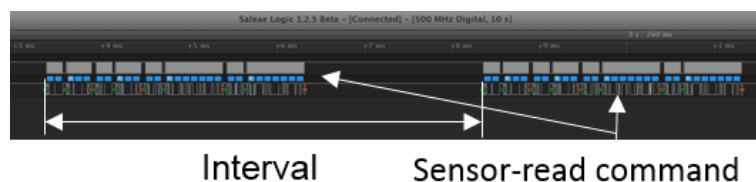


Abbildung 11.2: Mitschnitt des Logic-Analysers ©IEEE 2016

11.2.3 Durchführung

Es wurden nun bei normaler Nutzung des Systems über 10s die Kommunikation mitgelesen und die Intervalle bestimmt.

11.2.4 Methoden

Von einer stochastischen Betrachtung der Ergebnisse wird in diesem Falle abgesehen, da es sich bei Softwarefehlern nicht um stochastische sondern um deterministische Fehler handelt. Die Verzögerungen können auf diskrete Arbeitsschritte zurückgeführt werden. Daher werden in dem Szenario nur die Maximal- und Minimalwerte betrachtet.

11.2.5 Ergebnisse und Auswertung

Die maximale Abweichung vom Intervall war während der 10s $24,5\mu s$ und damit mit 0,45% weit unter den geforderten 1%. Es kann also davon ausgegangen werden, dass mindestens mit einer Taktfrequenz von 199Hz gemessen wird.

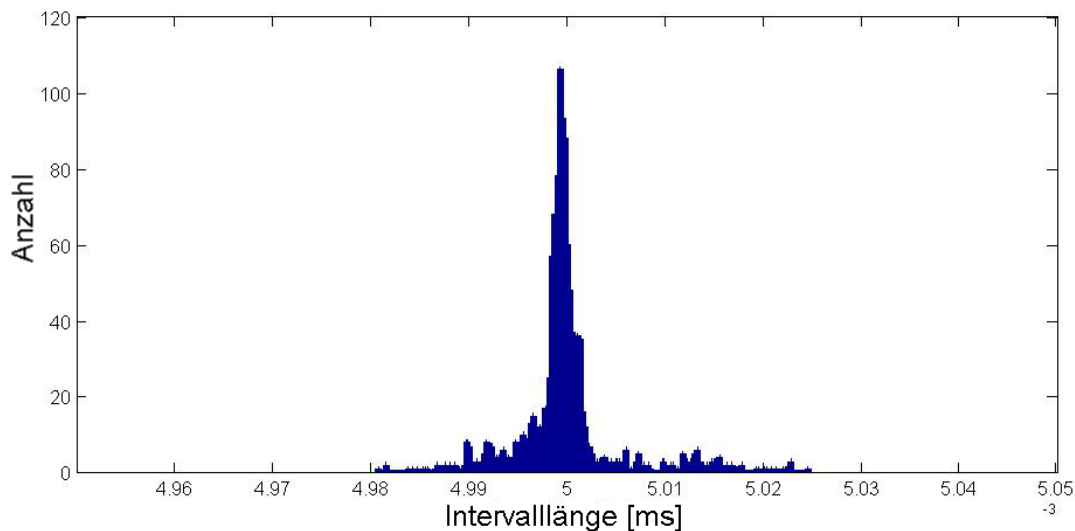


Abbildung 11.3: Histogramm der Intervalllänge von 120s Kommunikation. ©IEEE 2016

11.3 Verifikation der Winkelgeschwindigkeiten

Zur Sicherstellung der Funktion der Inertialmodule wird die Genauigkeit der Winkelgeschwindigkeit bestimmt.

11.3.1 Fragestellung

Kann das Messsystem die Winkelgeschwindigkeiten genau genug messen, um die Akinese zu quantifizieren?

Als Grenzwert wird die in Abschnitt 11.1 festgelegte Größe von $14,5^\circ/s$ verwendet.

11.3.2 Aufbau - Akinese Phantom

Zur Messung der Winkelgeschwindigkeiten müssen Winkelgeschwindigkeiten reproduzierbar erzeugt werden. Hierzu wurde ein Akinese-Phantom entwickelt, das die Hand einer Schaufensterpuppe um die Längsachse drehen kann, um die Pronations-/Supinationsbewegung zu simulieren. Die Hand wird mit einem Schrittmotor angetrieben um eine variable Einstellung der Geschwindigkeiten zu ermöglichen. Zur elektrischen Ansteuerung wurde eine Erweiterungsplatine mit einem Schrittmotortreiber entwickelt, die mit einem Mini-PC BeagleBone Black verbunden werden kann. Die Hand muss auch mechanisch gelagert werden. Lagerung und Übersetzung des Motors sind in einem Gehäuse verbaut. Das Getriebe wurde automatisiert in einem Forschungsprojekt des Lehrstuhls erzeugt (Traeger et al. 2013).

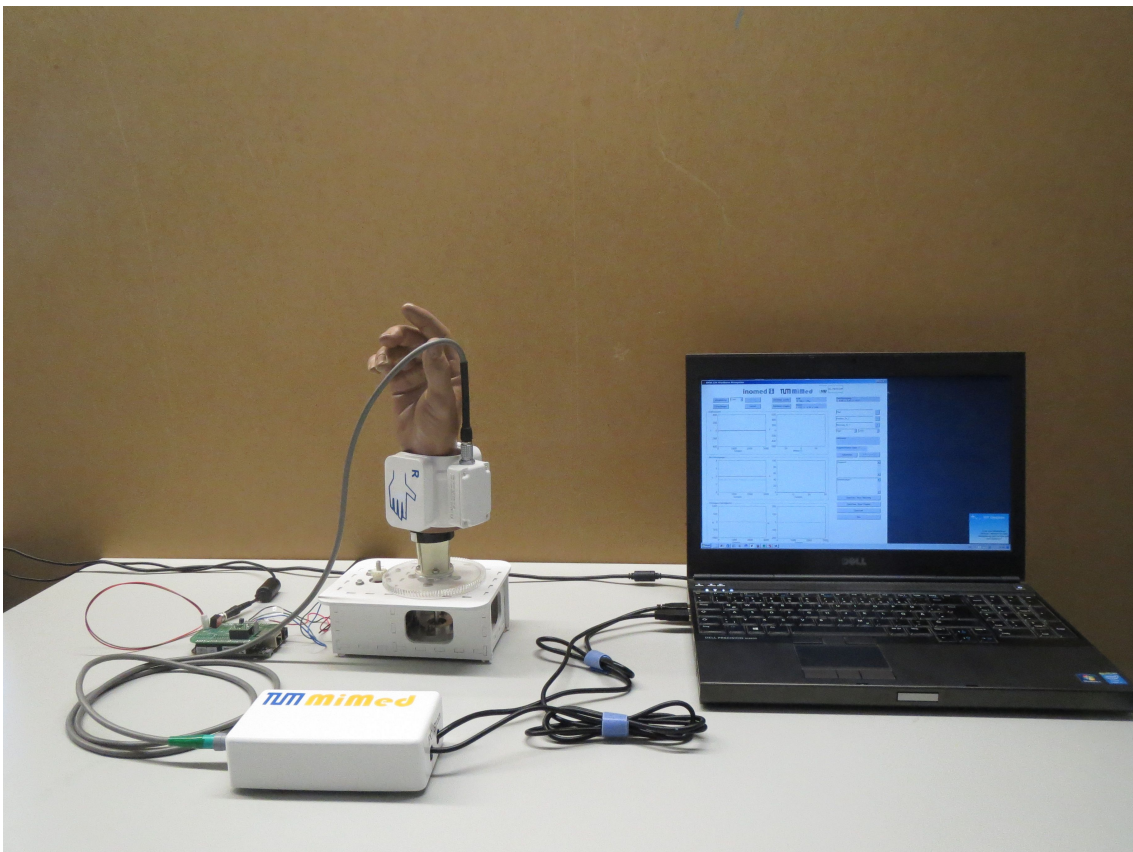


Abbildung 11.4: Messaufbau zur Bestimmung der Winkelgeschwindigkeit bestehend aus dem Akinese-Phantom, einem Auswerte-PC und dem Messsystem

Die Firmware des Phantoms basiert, wie die Firmware des Messsystems, auf dem Betriebssystem QNX. Zur Verwendung der Schrittmotoren wurde ein API entwickelt und ein Tool zur Benutzung in der Eingabeaufforderung. Das Phantom ist in der Lage Winkelgeschwindigkeiten, die in einer csv-Datei abgelegt sind, abzufahren. Dadurch können mit dem Messsystem Pronations-/Supinationsbewegungen aufgenommen und mit dem Phantom abgespielt werden. Es können auch Profile vorgegeben werden.

Vor der Verwendung des Phantoms wurde dessen Funktion getestet. Die Drehgeschwindigkeit wurde mit einem Laser-Drehzahlmesser verifiziert (Voltcraft DT-10L) und durch das Zählen der Umdrehungen in einer Minute bei einer Drehzahl von 49 U/min bestätigt.

11.3.3 Durchführung

Während den Messungen wurde ein Geschwindigkeitsprofil abgefahren, das je drei Geschwindigkeiten in jede Richtung anfährt. Die Geschwindigkeiten sind $200^\circ/\text{s}$, $400^\circ/\text{s}$ und $455^\circ/\text{s}$. Sie wurden zwischen 0.5 und 0.8 Sekunden lang angefahren. Das Profil wurde so entworfen, dass das Akinesephantom die Geschwindigkeiten anfahren kann und die Grenzen des notwendigen Sensorbereichs ($-400^\circ/\text{s}$ bis $400^\circ/\text{s}$) abgedeckt werden.

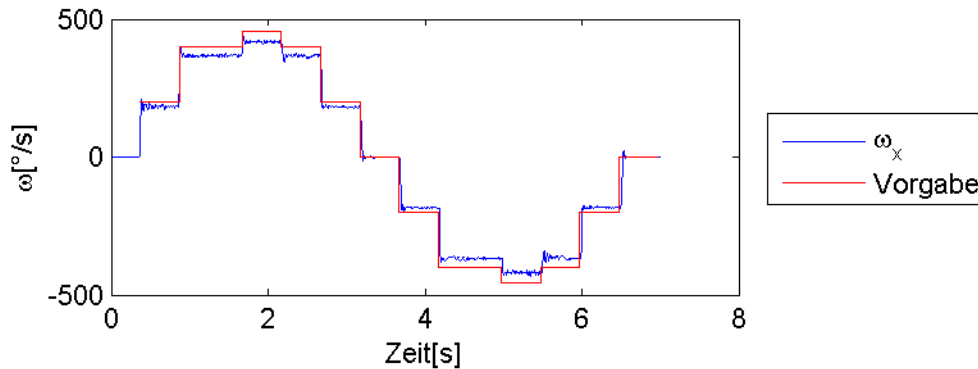


Abbildung 11.5: Gemessenes und vorgegebenes Geschwindigkeitsprofil

11.3.4 Methoden

Die Genauigkeit wird mit einem einseitigen t-Test getestet. Hierzu werden zunächst Mittelwert und Streuung der Messung ermittelt und dann mit dem statistischen t-Wert für eine 95% Signifikanz verglichen.

Mittelwert:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (11.8)$$

Streuung der Messung:

$$s_x = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (11.9)$$

Referenz:

$$x_{ref} \leq \bar{x} + t * s_x \quad (11.10)$$

11.3.5 Ergebnisse und Auswertung

Es wurden insgesamt 10 Messungen durchgeführt. Je Messung können 10 Geschwindigkeiten gemessen werden. Daher ergeben sich 100 Datenpunkte. Je Datenpunkt wird die Abweichung des Messwerts von der theoretischen Geschwindigkeit in Prozent ermittelt.

Aus den Messwerten ergibt sich eine mittlere Abweichung von $\bar{x} = 8,47\%$ und eine Standardabweichung $s_x = 0,46\%$. Mithilfe der Formeln 11.10 und dem kritischen t-Wert ($n > 60$) $t_{60} = 1,674$ (Walpole 2007) ergibt sich eine Referenzabweichung von:

$$x_{ref} = 8,47\% + 1,674 * 0,46\% = 9,24\% \quad (11.11)$$

$$x_{ref} = 9,24\% \leq 15,4\% \quad (11.12)$$

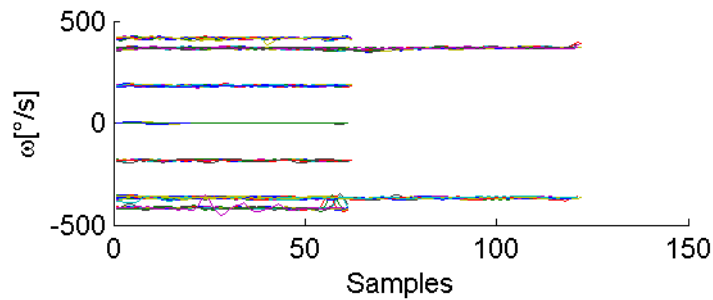


Abbildung 11.6: Ausgewertete Geschwindigkeits-Aufzeichnungen.

Der Sensor erfüllt die gestellten Anforderungen. Auffällig bei der Analyse der Daten war eine konstante Verschiebung, die durch eine nachträgliche Kalibrierung der Sensoren noch weiter reduziert werden konnte.

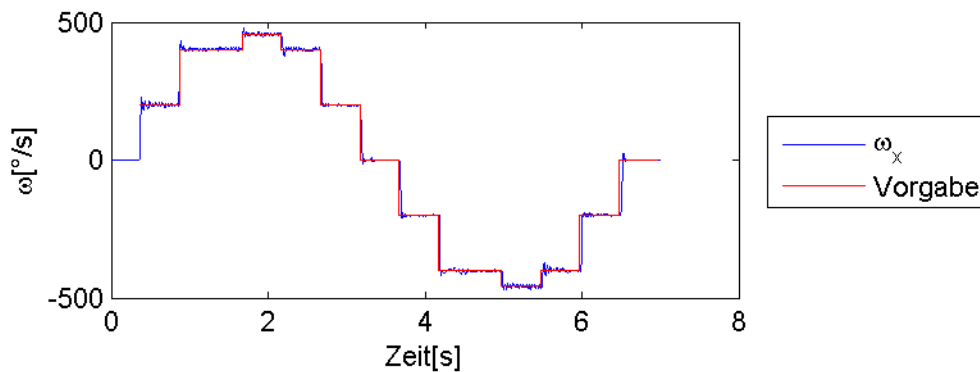


Abbildung 11.7: Gemessenes und vorgegebenes Geschwindigkeitsprofil mit kalibrierten Sensoren

Mit nachkalibriertem Sensor konnte sogar eine Genauigkeit von $x_{ref} = 0,77\%$ nachgewiesen werden.

11.4 Verifikation der Kraftsensoren

Zur Analyse des Rigors muss auch der Kraftsensor verifiziert werden. Hierbei ist auch auf die Kraftübertragung und Krafteinleitung zu achten. Näheres zur Kraftübertragung ist in Coy et al. (2014) beschrieben. In diesem Experiment werden aber anders als in Coy et al. (2014) nicht gezielt ungünstige Krafteinleitungen getestet, sondern typische Krafteinleitungen.

Fragestellung

Kann das Messsystem die Kräfte genau genug messen um den Rigor zu quantifizieren?
Hierzu werden die Grenzwerte aus Abschnitt 11.1 überprüft.

Aufbau

Die Manschette wird mit einer Schraubzwinde fixiert und die Kraftpads waagrecht ausgerichtet. Das Ausrichten ist entscheidend, da Kräfte mit Gewichten erzeugt werden und nur so eine orthogonale Krafteinleitung garantiert werden kann.

Es wird ein Messsystem Version 7_1 mit der Firmware 3_3 verwendet. Zur Aufzeichnung wird ein normaler PC mit MATLAB und der Aufnahmesoftware 9_1 verwendet.



Abbildung 11.8: Versuchsaufbau zur Verifikation der Kraftsensoren. (links oben: Messmanschette, links Mitte: Auswerteeinheit, links unten Gewichte, rechts: Auswerte PC)

Durchführung

Vor der Verifikation wird der Kraftsensor mit fünf Messpunkten kalibriert, sodass die Messungen die kleinste Fehlerquadrate ergeben.

Die Kraftpads werden mit Gewichten zwischen 100g und 900g in 50g Schritten belastet. Jedes Gewicht wird fünf mal gemessen. Zur Vermeidung von systematischen Fehlern wird nach jeder Messung das Gewicht entfernt und ein neues Gewicht wieder aufgelegt. Die Reihenfolge der Gewichte wird mit einem Zufallsgenerator festgelegt.

Methoden

Auch in diesem Fall werden die Ergebnisse wieder mit dem T-Test und einem Signifikanzniveau von 5% untersucht. Dazu werden die Gleichungen (11.8), (11.9) und (11.10) verwendet.

Ergebnisse und Auswertung

Die Aufnahme der Daten war ohne Probleme möglich. Die Werte konnten in einer Excel-Datei zur weiteren Verwendung abgespeichert werden. In Abbildung 11.9 sind die Messwerte und die Gewichte aufgetragen.

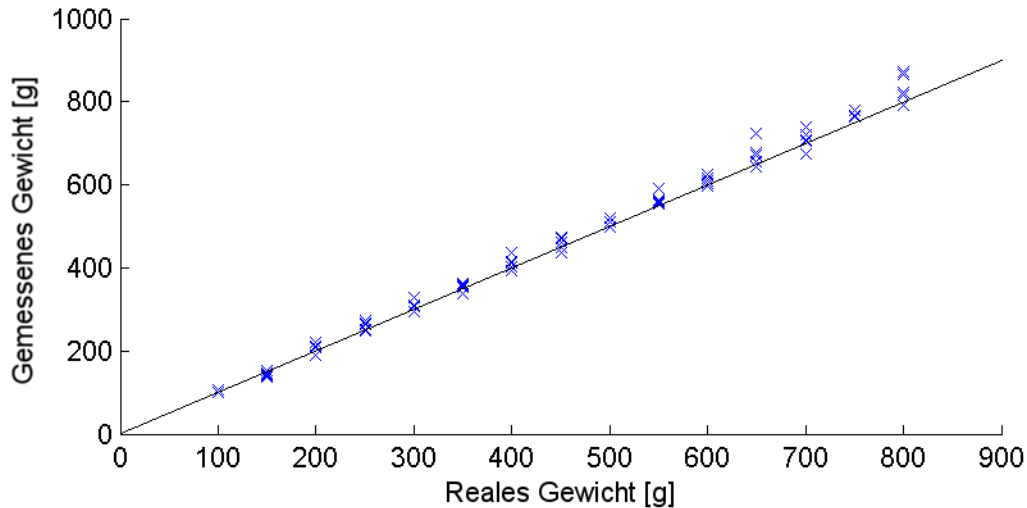


Abbildung 11.9: Ergebnisse der Kraftversuche.

Insgesamt wurden 75 Punkte vermessen. Daraus ergibt sich nach Walpole (2007) der t-Wert $t_{60} = 1,671$. Der Mittelwert der proportionalen Abweichung ist $\bar{x} = 2,4\%$, mit einer Standardabweichung der Stichprobe von $s_x = 3,8\%$ mit Gleichung 11.10 ergibt sich eine Referenzabweichung von:

$$x_{ref} = 2,4\% + 1,671 * 3,8\% = 8,7\% \quad (11.13)$$

Die Abweichung ist kleiner als der geforderte Wert in Abschnitt 11.1.

$$x_{ref} = 8,7\% \leq 14,5\% \quad (11.14)$$

Die Abweichung kann sogar mit einem 0,25% Signifikanzniveau nachgewiesen werden. Der zugehörige t-Wert von $t_{60,0,0025} = 2,913$ wird auch erfüllt.

$$t = \frac{14,5\% - 2,4\%}{3,8\%} = 3,18 \geq 2,913 \quad (11.15)$$

Die Kraftsensoren erfüllen die Anforderungen die notwendig sind, um Viskositäten genauer zu messen als es dem Menschen möglich ist.

11.5 Sicherheit der Benutzung

11.5.1 Abrüstzeiten

Um in Notsituationen das System schnell vom Patienten entfernen zu können und somit eine Behinderung der Hilfsmaßnahmen auszuschließen, muss das System innerhalb von 10s vom Patienten entfernt werden können und alle Kabelverbindungen gelöst werden.

Zwölf Probanden haben das System links und rechts je zwei mal unter Zeitdruck abgerüstet und die benötigten Zeiten wurden gemessen. Alle 48 Messungen waren unter den geforderten 10s. Der Mittelwert der Stichprobe ist 3,6 s und die Standardabweichung 1,8 s. Daraus ergibt sich mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit unter 1% eine Abrüstzeit von unter 8s.

Die Abrüstzeiten können nicht im Mittel verglichen werden, da ausgeschlossen werden muss, dass eine einzige Abrüstung zu lange dauert und der Patient verletzt wird. Daher wird abweichend von den vorhergegangenen Auswertungen nicht mit dem T-Test die Hypothese geprüft sondern mit Toleranzintervallen (Walpole 2007). Hierbei wird die Wahrscheinlichkeit geprüft, dass 99% aller zukünftigen Abrüstvorgänge unter 10s brauchen. Diese Aussage wird dann auf ihr Signifikanzniveau von 1% geprüft. Der Faktor k zur Bestimmung der Toleranzwerte ist also sowohl von der Vorhersage als auch von der Fehlerwahrscheinlichkeit abhängig. Aus Lieberman (1957) ergibt sich bei 48 Messungen und den Wahrscheinlichkeiten zu 99% und 1% ein k -Wert von $k_{n=48;\gamma=0,99;\alpha=0,01} = 3,124$. Daraus ergibt sich eine Toleranzgrenze t_{tol} von:

$$t_{tol} = \bar{t} + ks_t \quad (11.16)$$

$$t_{tol} = 3,6s + 3,124 * 1,35s = 7,87s \leq 10s \quad (11.17)$$

Es kann davon ausgegangen werden, dass das System jederzeit schnell genug vom Patienten entfernt werden kann und keine Behinderung im Notfall entsteht. Somit besteht keine Gefährdung für den Patienten.

Während der Tests wurde das System intensiv und ruppig verwendet. Es entstanden jedoch keine Beschädigungen am Gerät und die Probanden empfanden das schnelle Abrüsten nicht als störend.

11.5.2 Eindeutigkeit der Steckverbindungen

Um Bedienfehlern vorzubeugen darf das System keine zweideutigen Steckverbindungen aufweisen, die einen falschen Aufbau des Systems ermöglichen. Durch einen falschen Aufbau könnte die Funktionalität beeinträchtigt werden und im schlimmsten Fall Sicherheitsvorkehrungen überbrückt werden, die zu einer Gefährdung des Patienten oder Nutzers führen könnten. Die verwendeten Steckverbindungen werden daher auf Eindeutigkeit getestet.

Fünf Probanden versuchten alle möglichen Varianten das System anzuschließen. Es konnten keine unzulässige Konfiguration oder Schäden erzeugt werden.

11.5.3 Entriegelung der Steckverbindungen

Um ungewolltes Lösen der Steckverbindungen zu vermeiden müssen die Steckverbindungen einer Mindestzugbelastung von 10N für 10s standhalten. Hierzu wurden die Steckverbindungen mit einer Federwaage belastet (Abbildung 11.10).

Alle Verbindungen hielten den geforderten 10N stand.

11.6 Elektrische Sicherheit

Um die elektrische Sicherheit des Systems sicherzustellen wurde es nach der IEC Norm 60601-1 entwickelt und geprüft. Hierbei wird insbesondere der elektrische Schlag verhindert durch die Messung der Ableitströme (Abbildung 11.11).



Abbildung 11.10: Prüfen der Steckverbindungen auf unfreiwilliges Lösen mit einer Belastung von 10N

Zusätzlich wurden wie in der Struktur in Abbildung 6.11 gezeigt die Stromkreise analysiert und galvanische Trennbausteine zum Neuromonitoringsystems und zum Versorgungsnetz verbaut. Hierzu wurde eine spezielle USB-Trennplatine entwickelt, um eine einfachere Wiederverwendung der Trennung bei sich ändernder Hardware zu erlauben.

11.7 Elektromagnetische Sicherheit

Neben der elektrischen Sicherheit muss auch die elektromagnetische Sicherheit gewährleistet sein. Hier steht nicht der Patient im Mittelpunkt sondern andere Systeme, die durch den Prototypen gestört werden könnten und dadurch ein Schaden am Patienten zwischen dem entstehen könnte. Insbesondere die Aussendung von Störungen in das Stromnetz und das Aussenden von Radiowellen muss getestet werden.

Die Grenzwerte sind für Medizingeräte in der Norm IEC-60601-1-2 festgelegt. Der Prototyp musste nach den ersten Tests mit einem externen Netzteil versehen werden, da der ursprünglich vorgesehene Spannungswandler zu stark ins Netz zurückstrahlte. Die Aussendung von Radiowellen war immer unterhalb des Grenzwertes .

Zusätzlich muss sichergestellt werden, dass fremde Radiowellen den Prototypen nicht so stark stören, dass eine Gefahr für den Patienten entsteht. Leider koppelt der Prototyp derzeit über das Kabel zwischen Manschette und Auswerteeinheit noch Störungen ein, die zwar zu einer Beeinträchtigung der Funktion führen, aber nach einer Risikoabschätzung keine Gefährdung für den Patienten ergeben.

Diese Einkopplung kann wahrscheinlich mit einer Reduzierung der Pullup-Widerstände und der einhergehenden Erhöhung des Stroms gelöst werden. Die notwendigen Veränderungen wurden bereits vorgenommen, jedoch nicht ein weiteres mal getestet.

11.8 Mechanische Sicherheit

Neben dem elektrischen Schlag müssen auch die Gehäuse mechanisch getestet werden, um ein gefährliches Offenliegen der stromführenden Komponenten zu verhindern (Abbildung 11.12).

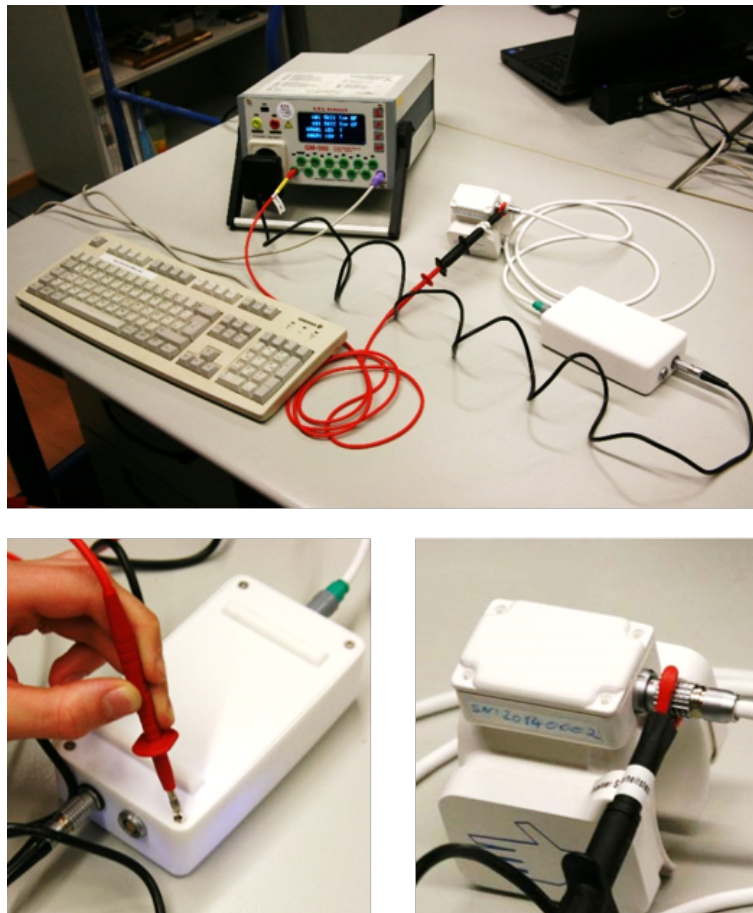


Abbildung 11.11: Messen der Ableitströme an allen leitenden Oberflächen eines Prototypen gemäß IEC-60601-1 (oben: Gesamtaufbau, unten: Prüfpunkte)

Hierzu wurde mit einem genormten Stempel mit 30mm Durchmesser bis zu 300N über eine Zeit von 5s Kraft auf das Gehäuse der Auswerteeinheit ausgeübt, ohne dass es versagte und stromführende Teile zugänglich wurden.

Ebenso wurde die Schlagresistenz der Gehäuse getestet, indem eine 510g schwere Eisenkugel aus 1,3m auf Auswerteeinheit und Manschette fallen gelassen wurde. Das Gehäuse der Auswerteeinheit übersteht diesen Test ohne Probleme. Die Manschette wird bei der Schlagprüfung beschädigt, es entstehen aber weder scharfe Kanten, noch liegen elektrisch gefährliche Kontakte frei.

Auch der Sturz aus 1m Höhe auf eine Norm-Holzplatte wurde sowohl von Auswerteeinheit als auch von Manschette schadensfrei überstanden.

11.9 Biologische Sicherheit

Neben der elektrischen Sicherheit wurde auch die Toxizität und die Hautverträglichkeit des Systems getestet. Hierzu war es nötig das gesamte System mit einem wischdesinfizierbaren Lack zu überziehen, der keine Hautirritationen hervorruft und biokompatibel ist.

Testteile wurden mehrfarbig lackiert, eine Schadstelle mit dem Skalpell eingebracht und anschließend mit dem empfohlenen Desinfektionsmittel gereinigt. Diese Proben wurden von einem externen Testlabor auf Zytotoxizität (Zelltötung) und auf Hautirritation untersucht. Die



Abbildung 11.12: Mechanische Tests (oben: Stoßprüfung mit einem 30mm Druckstempel; unten: Fallprüfung)

Tests wurden ohne Tierversuche durchgeführt.

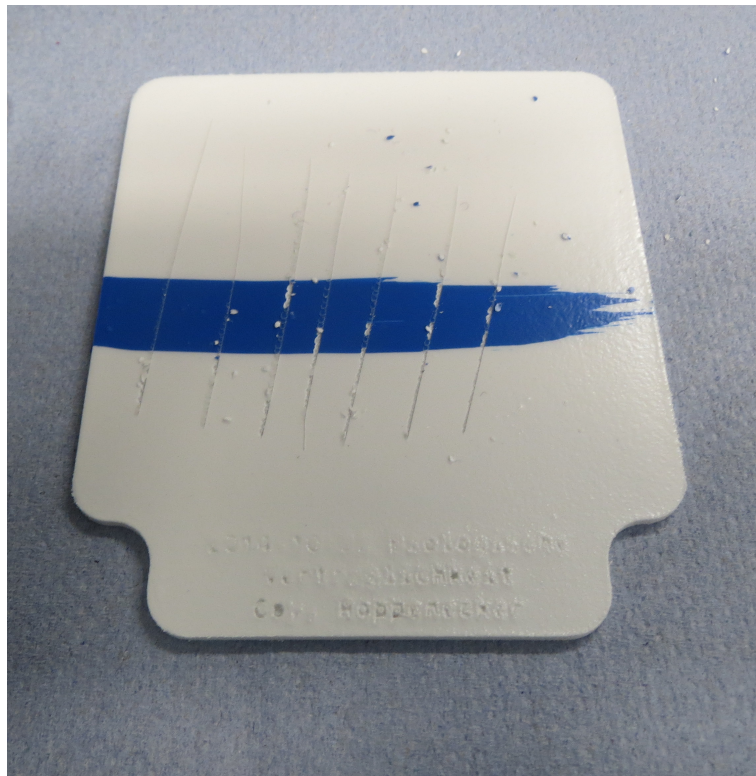


Abbildung 11.13: Angeritzter Probekörper für die Zytotoxizitätstests

Beide Tests wurden bestanden. Daher kann nach ISO 10993 angenommen werden, dass keine Gefahr durch Berührung ausgeht, da es sich um ein System handelt, das nur mit unverletzter Haut in kurzzeitigen Kontakt kommt.

12 Validierung - Klinischer Einsatz des Systems

Als Höhepunkt dieser Arbeit kann der klinische Einsatz gewertet werden. Die Vorarbeiten in den vorangegangenen Kapiteln, insbesondere die Zulassung des Prototypen (Kapitel 9) und die Konformitätsbestrebungen (Kapitel 11), sind essentiell für die sichere Benutzung des Systems in einem klinischen Umfeld.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte keine vollständige klinische Studie durchgeführt werden, da dies vom Fördergeber ausdrücklich ausgeschlossen wurde. Eine solche breitere Untersuchung der Wirksamkeit des Systems kann jedoch basierend auf der entwickelten Technik und aufbauend auf den hier präsentierten Daten im Nachgang durchgeführt werden.

12.1 Fragestellung

Die primäre Fragestellung des klinischen Einsatzes ist zunächst: Wird der Arzt in seinem normalen Ablauf gestört und kann er das System benutzen? Zusätzlich wird anhand der aufgenommenen Daten die Auswahl des Stimulations-Ortes nach dem Eingriff rekonstruiert und somit der mögliche Nutzen des Systems evaluiert.

12.2 Hypothese

Die Hypothese ist, dass keine negativen Effekte beobachtet werden können und der Neurologe subjektiv nicht behindert wird.

Die Hypothese zur Klärung der Wirksamkeit ist, dass mit Hilfe der Messdaten nachträglich der gleiche Implantations-Ort ausgewählt wird wie intraoperativ durch den Neurologen.

12.3 Methoden

Zur Evaluierung der Beeinträchtigung wurde ein Fragebogen eingesetzt. Der operierende Arzt bewertet in diesem Fragebogen, ob ihn das System gestört hat. Zusätzlich wird der gewählte Implantations-Ort vermerkt. Die ausgewerteten Daten werden dem Arzt nach der Operation präsentiert und er soll erneut den besten Punkt auswählen.

Falls der Arzt den gleichen Punkt aussucht ist dies als Erfolg zu werten. Da in dem Experiment auch ermittelt werden soll, ob eine sensorunterstützte Auswahl des Punktes bessere Ergebnisse erzielt, werden jeweils die besten drei Punkte ermittelt. Sollte die Reihenfolge dieser Punkte vertauscht sein, wäre dies immer noch als Erfolg zu werten.

12.4 Paramter

Es wurden zwei Elektroden implantiert, je eine pro Hirnseite. Das einzige untersuchte Symptom ist die Rigidität, da der Patient keine anderen Symptome aufwies.

Es wurde ein Messsystem mit der Hardwareversion 7_1 und der Softwareversion 3_3 verwendet. Zur Stimulation und Aufzeichnung der Daten wurde ein ISIS-MER-Testsystem der Firma inomed (Emmendingen) verwendet. Die Aufzeichnung erfolgte mit der inomed Software (Stand 10.02.2016).

Die aufgezeichneten Daten wurden mit dem Symptombrowser Version 0.0.5.0 ausgewertet und dem Neurologen postoperativ präsentiert. Die präsentierten Kennwerte sind der Mittelwert der Kraftspitze der letzten 30° der Streckbewegung.

12.5 Durchführung

Das System wurde am 10.02.2016 vom klinischen Partner in Großhadern intraoperativ eingesetzt.



Abbildung 12.1: Nutzung des Systems zur intraoperativen Rigormessung

Die Implantation wurde von einem Neurochirurgen geleitet, die Symptome wurden von einem erfahrenen Neurologen evaluiert. Das ISIS-MER Testsystem wurde von dem Neurologen bedient, ein Mitarbeiter der Firma inomed stand zur Unterstützung bereit.

12.6 Ergebnisse

Die Operation verlief normal, es wurde keine Beeinträchtigung durch das System festgestellt.

Es konnten während der Implantation der linken Elektrode zur Behandlung der Symptome der rechten Körperhälfte etwa 280.000 Sensorwerte in vier Dateien aufgezeichnet werden. Es wurden etwa 20 Minuten der Testung gespeichert. In dieser Zeit wurden 11 verschiedene Stimulationen erkannt. Leider wurde nicht pro Stimulation eine Aufnahme gestartet, da die Aufnahme noch nicht automatisch gestartet wird. Das Manuelle starten der Messung ist in der derzeitigen Software noch aufwendig und wurde daher nicht bei jeder Messung durchgeführt.

Dies führte dazu, dass die Datensätze nachträglich geschnitten werden mussten. In Abbildung 12.2 ist ein Screenshot der nachträglichen Bearbeitung abgebildet. Die Stimationsparameter, die aus der Protokolldatei der Stimulationssoftware ausgelesen wurden, sind in dem oberen Graphen zu erkennen. Die einzelnen Messungen und die Ruhezeiten dazwischen sind deutlich erkennbar.

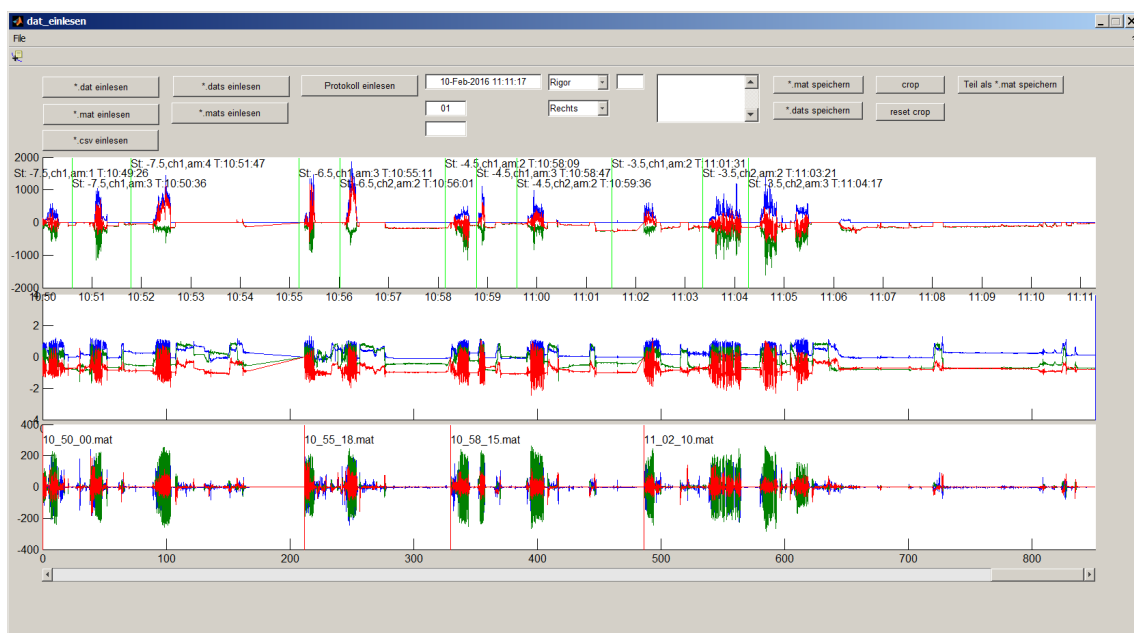


Abbildung 12.2: Screenshot des Tools zum Schneiden der Messdaten. Die abgebildeten Daten sind die Messwerte der Implantation zur Therapie der rechten Körperhälfte.

Während der Implantation der rechten Elektrode für die linke Körperhälfte wurden nur noch acht Stimulationen durchgeführt in etwa acht Minuten. Es wurden inklusive einer Baselinemessung ohne Stimulation etwa 130.000 Sensorwerte aufgezeichnet in vier Dateien. Anders als bei der Implantation links wurden pro Elektrodentiefe eine neue Datei angelegt, was die Auswertung erleichterte. Die Daten sind in Abbildung 12.3 abgebildet.

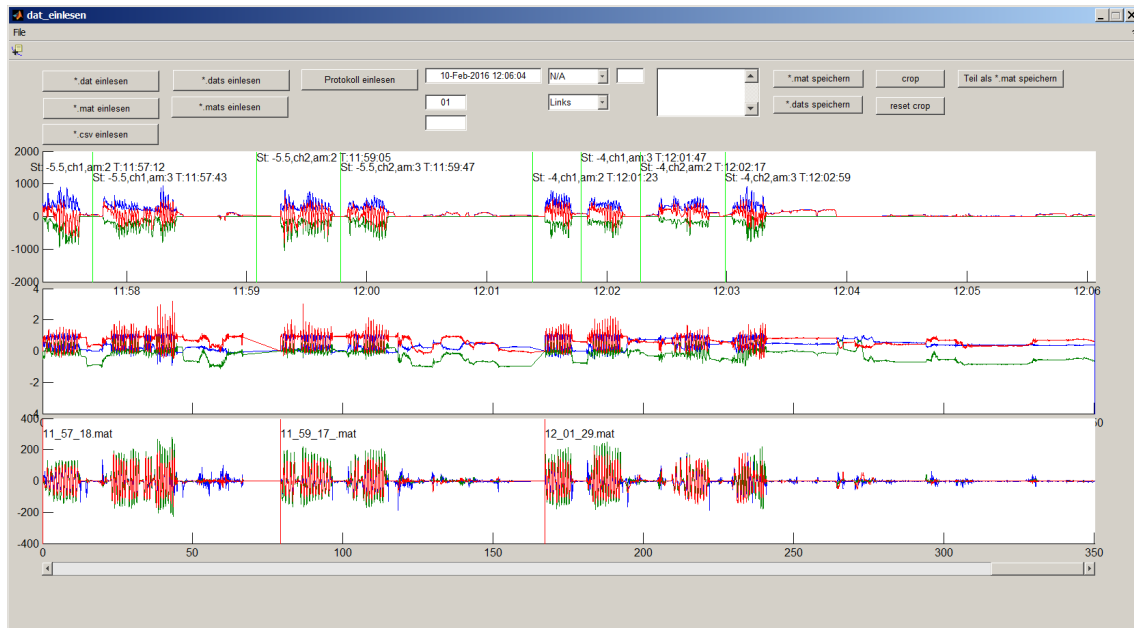


Abbildung 12.3: Screenshot des Tools zum Schneiden der Messdaten. Die abgebildeten Daten sind die Messwerte der Implantation zur Therapie der linken Körperhälfte.

Die Messwerte zur Therapie der linken Körperhälfte wurden analysiert und dem Neurologen zur Auswahl des optimalen Stimulationsortes präsentiert. Der ursprüngliche Plan, die drei besten Punkte zu bestimmen, konnte nicht durchgeführt werden, da zu wenige Punkte untersucht wurden um mehrere Punkte auszuwählen.

Die Messungen wurden wie in Abschnitt 10.2.4 beschrieben analysiert und dem Arzt in einem Diagramm in Abhängigkeit des Stimulationsortes, des Kanals und der Stimulationsstärke dargestellt (Abbildung 12.4). Als Kennwert wurde die Maximale Kraft in der Streckbewegung gewählt.

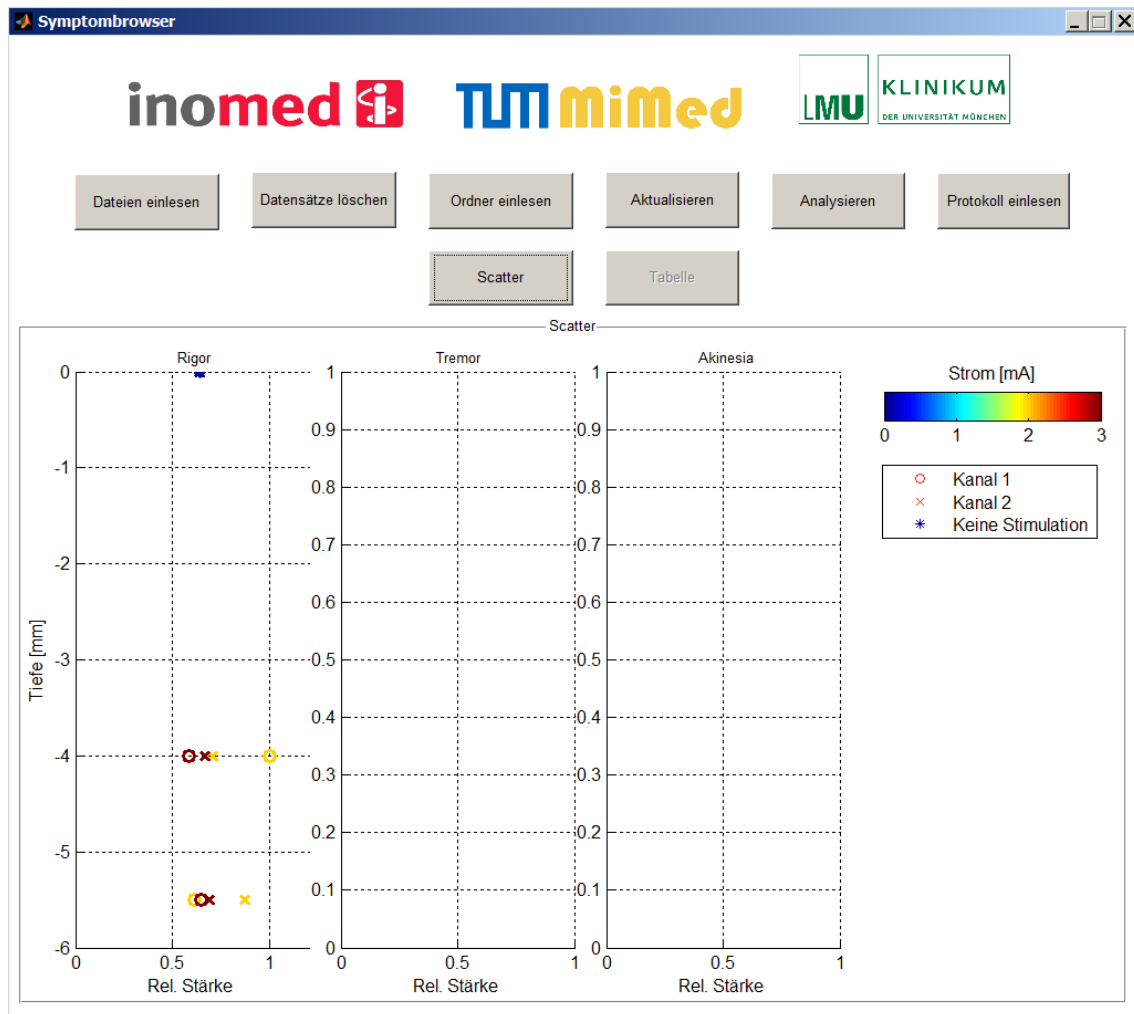


Abbildung 12.4: Screenshot des Systembrowsers. Die abgebildeten Daten sind die Messwerte der Implantation zur Therapie der rechten Körperhälfte.

Für die rechte Elektrode wurde nach der Operation anhand der Darstellung in Abbildung 12.4 der Kanal 1 in einer Tiefe von -4mm gewählt. Dies stimmt mit der intraoperativ bestimmten Position überein.

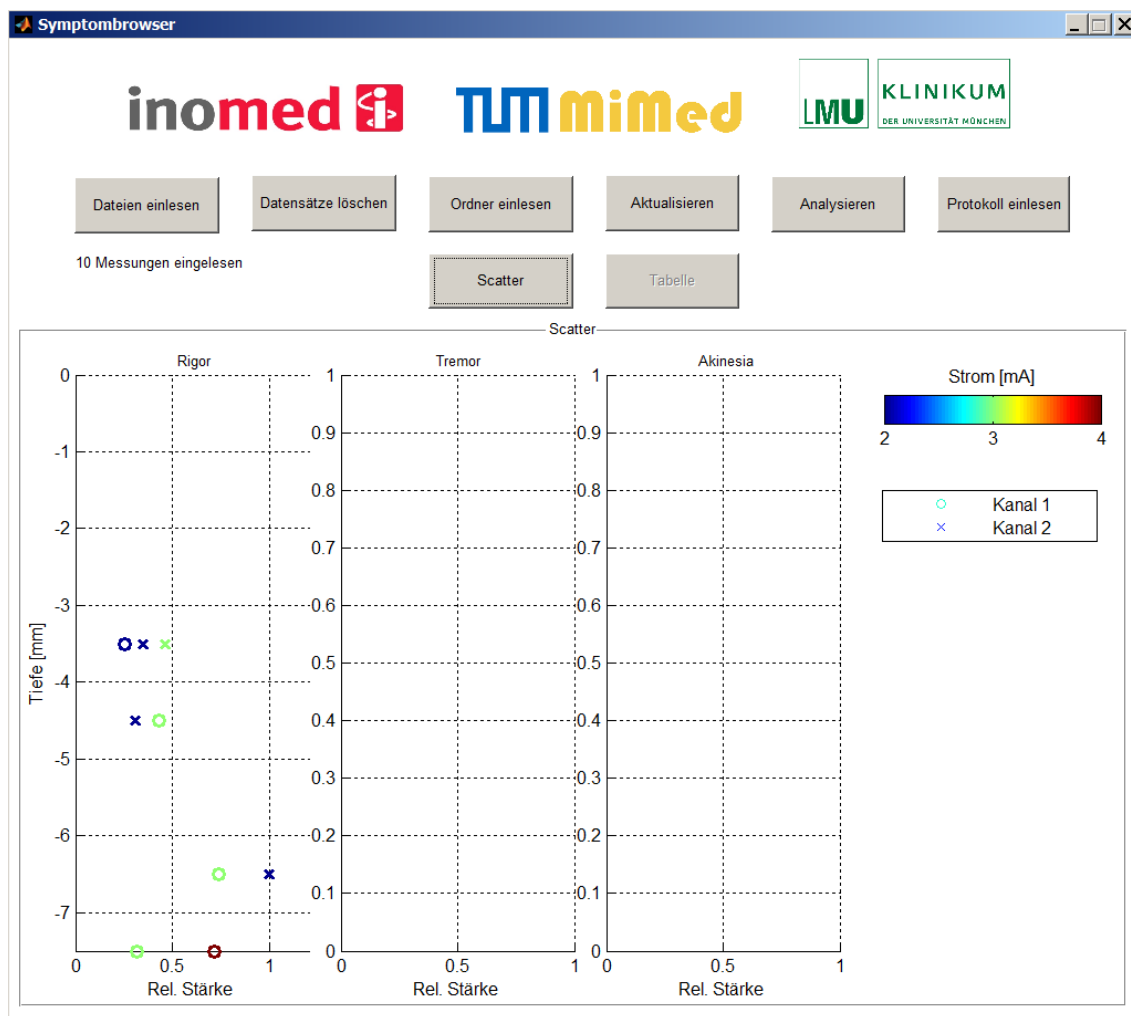


Abbildung 12.5: Screenshot des Systembrowsers. Die abgebildeten Daten sind die Messwerte der Implantation zur Therapie der linken Körperhälfte.

Die Daten der linken Elektrode konnten aufgrund der Vermischung der Daten nicht direkt angezeigt werden und wurden daher nicht direkt nach der Operation betrachtet. Eine nachträgliche Analyse ist in Abbildung 12.5 dargestellt. Da die Analyse den Ärzten nicht vorgelegt werden konnte, kann keine sichere Zuordnung des realen Stimulationsortes vorgenommen werden. Vermerkt wurde die Tiefe -3mm und Kanal 2, jedoch sind keine Messwerte für diese Tiefe aufgezeichnet worden.

In der Abbildung ist zu erkennen, dass die Werte bei -3,5mm relativ niedrig sind. Eine Bestätigung der These, kann aber nicht vorgenommen werden.

Vergleich der Kennwerte mit den ambulant gewonnenen Kennwerten

Neben dem Anzeigen des a priori entwickelten Schwere-Kennwerts können die Messungen auch mit den in Abschnitt 10.2.6 mit multivariaten Analysemethoden gefundenen Algorithmen untersucht werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12.1 dargestellt. Auch hier ist wieder zu erkennen, dass der ausgewählte Stimulationsort mit den Algorithmen wieder getroffen werden kann.

Zeit	Tiefe	Elektrode (Kanal)	Strom	Man. Diagnose	<i>Schwere – KW</i>
12:01:29	-4,0	1	2	1	4.118
12:01:51	-4,0	1	3	0,5	4.616
12:02:30	-4,0	2	2	0,5	5.653
12:03:02	-4,0	2	3	0	4.988
11:57:18	-5,5	1	2	3	4.636
11:57:50	-5,5	1	3	0	4.238
11:59:17	-5,5	2	2	2	4.708
11:59:50	-5,5	2	3	1	4.487

Tabelle 12.1: Ergebnisse der intraoperativen Teststimulation Links

Bei der Stimulation der linken Körperhälfte ist wie schon bei der Analyse mithilfe des Symptombrowsers die Auswertung schwierig, da der reale Stimulationsort nicht bekannt ist. Zu erkennen ist jedoch, dass in Tabelle 12.1 die Minima der Manuellen-Schwere-Kennwerte als auch des Schwere-KW beide bei der Position -3,5mm Kanal 2 zu finden sind.

Zeit	Tiefe	Elektrode (Kanal)	Strom	Man. Diagnose	<i>Schwere – KW</i>
11:02:10	-3,5	1	2	0,75	3.074
11:03:25	-3,5	2	2	2	3.231
11:04:28	-3,5	2	3	0	2.197
10:58:22	-4,5	1	2	1	2.847
10:58:47	-4,5	1	3	1	2.405
10:59:48	-4,5	2	3	0,75	2.592
10:55:19	-6,5	1	3	1	2.699
10:56:06	-6,5	2	3	0,75	3.468
10:50:53	-7,5	1	3	2	2.741
10:52:08	-7,5	1	4	1	2.686

Tabelle 12.2: Ergebnisse der intraoperativen Teststimulation Rechts

12.7 Diskussion

Die Ergebnisse der Validierung zeigen, dass das System sicher einsetzbar ist, die Fragebögen ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung. Auch konnten keine Behinderungen beobachtet werden.

Die Auswertung der Messdaten und der Vergleich mit den intraoperativ manuell gefundenen Positionen ergeben ein gemischtes Bild. Das Zusammenspiel zwischen Aufnahmesoftware, Smyptombrowser, Neuromonitoring und Messsystem hat eingeschränkt funktioniert. Es war möglich, wenn bei der Aufnahme auf ein separates Abspeichern der einzelnen Übungen geachtet wurde, direkt nach der Operation die berechneten Stimulationsergebnisse darzustellen. Bei den Stimulationen für die linke Körperhälfte wurde dies leider noch nicht getan, daher konnten die Daten nicht direkt im Anschluss vom Arzt bewertet werden.

Bei den Stimulationen für die rechte Körperhälfte wurde zumindest jede Position einzeln gespeichert, unterschiedliche Stromstärken waren immer noch in einer Datei. Die direkte Auswertung funktionierte bereits sehr gut. Der Arzt wählte aus 4 möglichen Punkten den selben Punkt wie dies intraoperativ geschehen ist.

Die nachträgliche Analyse der Aufnahmen zur Therapie der linken Körperhälfte ergeben bei der Darstellung im Symptombrowser keine eindeutigen Ergebnisse. Die Analyse der Messungen mit den aufwendigeren Algorithmen, die sich auf die multivariate Analyse stützen ergab beides mal eine Übereinstimmung mit den manuell gefundenen Stimulationspunkten. Der Vergleich der manuellen zur automatisch gefundenen Symptomstärke ist jedoch nicht zufriedenstellend.

Der klinische Nutzen des Systems, insbesondere die Präzision der Kennwerte konnte leider nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Wesentlich mehr intraoperative Einsätze sind nötig, um eine klare Aussage über die Richtigkeit der automatischen Analyse treffen zu können.

13 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde zunächst die Parkinsonbehandlung durch Tiefenhirnstimulation und das Vorgehen der Implantierung, sowie der damit verbundenen Symptomschwerebestimmung beschrieben. Hierauf aufbauend wurde die Notwendigkeit eines intraoperativen Parkinsonsymptommesssystems abgeleitet und ein Konzept für ein solches System vorgestellt. Dieses Konzept sieht eine quantitative Messung der Kräfte und Bewegungen vor, die zur Zeit bei der etablierten Symptombewertung vom Arzt subjektiv beurteilt werden. Das System verarbeitet diese zu Kennwerten. Diese Kennwerte wurden teilweise aus der Literatur übernommen und in ambulanten Vorversuchen ermittelt.

Das vorgestellte System besteht aus einer Manschette, die vom Patienten am Handgelenk getragen wird. Diese Manschette enthält zwei Kraftsensoren, die parallel zueinander an der Innen- und der Außenseite des Handgelenks angebracht sind, und einen Inertialsensor, der Winkelgeschwindigkeiten und Beschleunigungen messen kann. Mit diesen Sensoren können die Beschleunigungen des Tremors, die Öffnungswinkel und Frequenzen von Supinations-/Pronationsbewegungen des Unterarms, sowie der Widerstand des Ellenbogens gegen eine Beugung gemessen werden.

Aus diesen Sensordaten wurden Kennwerte abgeleitet, die eine Aussage über die Schwere der Parkinsonsymptome erlauben. Bereits aus der Literatur bekannte Algorithmen wurden auf das Messsystem übertragen, eine Korrelation der Symptomschwere zu den Kennwerten konnte jedoch mit diesem System nicht nachgewiesen werden. Daher mussten neue Algorithmen entwickelt werden, die auf der Unterteilung der Messdaten in Wiederholungen, die Ableitung von Kennwerten aus diesen Wiederholungen und einer Untersuchung dieser Kennwerte und manuell ermittelter Parkinson-Schwere-Daten mit multivariater Analysemethoden basieren. Für die Symptome Akinese und Rigor konnten neue Algorithmen gefunden werden, für die Ableitung von Tremor-Analysealgorithmen lagen nicht genügend Messungen vor.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben für Medizinprodukte ein System zur Messung von Parkinsonsymptomen entwickelt und dokumentiert, sodass es möglich war, die Prototypen als technisch unbedenklich zu erklären. Mit dieser Erklärung war es möglich, das System intraoperativ einzusetzen und somit eine reale Aussage über die Vor- und Nachteile treffen zu können.

Zum Abschluss dieser Arbeit wurde das System bereits einmal von den klinischen Partnern in einer Operation eingesetzt. Diese Ergebnisse bestätigten die Ergonomie des Systems. Die Operation konnte ohne Einschränkungen durchgeführt werden. Die aufgezeichneten Werte und deren Analyse erlauben ebenfalls ein positives Fazit. Die eine von zwei implantierten Positionen konnte postoperativ anhand der Messdaten erneut ausgewählt werden. Wäre die Information schon intraoperativ dargestellt worden, worauf aus Sicherheitsgründen vor einer endgültigen Validierung des Systems abgesehen wurde, hätte sie den Arzt korrekt unterstützt.

Die quantitative Messung von Parkinsonsymptomen während der Implantation von Tiefenhirnstimulationselektroden ist vielversprechend. Das vorgestellte System ist hierzu in der Lage und eine sichere Anwendung ist ebenfalls gegeben. Die Auswertung mit Kennwerten ist derzeit nur ausreichend, da der Arzt aufgrund einer bisher unzureichenden Datenlage nur eine ungesicherte Aussage basierend auf den Kennwerten alleine treffen kann.

14 Ausblick

Der in dieser Arbeit vorgestellte Ansatz zur Quantifizierung von Parkinsonsymptomen kann vielfältig weiterverwendet werden. Insbesondere der Prototyp zur Messung der Kräfte und Bewegungen am Handgelenk kann bei weiteren Krankheitsbildern Anwendung finden. Zum Beispiel bei der Behandlung von Bewegungsstörungen wie dem Essentiellen Tremor könnten Messungen während der Therapie vorteilhaft sein.

Der eigentliche Einsatzzweck kann mit den hier präsentierten Ergebnissen auch weiterentwickelt werden. Vor allem eine größere Fallzahl und eine daran angeschlossene weiterführende Algorithmenentwicklung können die Verlässlichkeit der Analyse erhöhen und somit den Ärzten eine noch bessere Entscheidungsgrundlage bieten.

Die ambulante Bewertung des Rigors ist ein weiteres mögliches Einsatzgebiet. Hierbei wäre durch eine quantitative Messung eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Zentren in klinischen Studien erzielbar. Um die Wirksamkeit des Systems nachzuweisen, müsste eine vollständige klinische Studie durchgeführt werden. Technisch steht dem nichts im Wege. Der entwickelte Prototyp ist hierfür bereits geeignet. Zur Vereinfachung der Herstellung wurde eine weitere Version des Prototypen mit besonderem Schwerpunkt auf einfache Herstellbarkeit und Montage entwickelt. Die benötigten Unterlagen und Absprachen mit Zulieferern sowie eine Kleinserie zur Durchführung einer multizentrischen Studie liegen vor.

Da die einzelnen Sensoren des Systems modular entwickelt wurden ist ihre Weiterverwendung in anderen technischen Projekten am Lehrstuhl für Mikrotechnik und Medizingerätetechnik bereits geschehen und weiterhin zu erwarten. So wurde bereits die Kraftmessung zur Steuerung eines Exoskeletts verwendet und die Steuerung des Akinesephantoms in der patientenindividuellen Verformung von Halbzeugen verwendet. Auch in der Robotersteuerung fand die Ansteuerung der Schrittmotoren schon Verwendung.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können in verschiedener Weise weiterverwendet werden. Der vielversprechendste Ansatz ist jedoch die Weiterführung der begonnenen Messungen und eine intensivere Auswertung von zusätzlichen Daten, wie zum Beispiel im Bereich machine-learning mit neuronalen Netzen und anderen Methoden der Symptomerkenung. Auch eine rein medizinische intensivere Betrachtung der Symptome könnte weiteren Aufschluss über die Krankheit Parkinson geben.

Tabellenverzeichnis

10.1 Kennwerte je einer Wiederholung	50
10.2 Untersuchte A priori-Schwere-Kennwerte	53
10.3 Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Geschwindigkeiten	55
10.4 Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Kräfte	56
10.5 Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Kräfte Fortsetzung	57
10.6 Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Kombination	58
10.7 Kennwerte aus dem Mittelwert der KW der Wiederholung - Kraft absolut	59
10.8 Kennwerte aus dem Mittelwert der KW der Wiederholung - Kraft	60
10.9 Kennwerte aus dem Mittelwert der KW der Wiederholung - Geschwindigkeit	61
10.10 Kennwerte aus dem Mittelwert der KW der Wiederholung - Kombination	62
10.11 Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Winkelgeschwindigkeit	66
10.12 Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Winkelgeschwindigkeit	67
10.13 Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Tangentiale Beschleunigung	68
10.14 Untersuchte Kennwerte einer gesamten Messung - Drehwinkel	69
10.15 Kennwerte aus mehreren Wiederholungen - Zusammengefasst	70
10.16 Kennwerte aus mehreren Wiederholungen - Zusammengefasst per Standardabweichung	71
12.1 Ergebnisse der intraoperativen Teststimulation Links	94
12.2 Ergebnisse der intraoperativen Teststimulation Rechts	94

Abbildungsverzeichnis

2.1	Stereotaktisches Einführen von drei Ableitelektroden.	3
2.2	Schema der intraoperativen Suche des optimalen Implantationsortes. Ableitung der Hirnaktivität (links); Stimulation (rechts).	4
2.3	Testen des Rigors während einer Operation zur Implantation von Tiefenhirnstimulationselektroden ©IEEE 2014	5
2.4	Ausschnitt aus einem intraoperativen Protokoll mit Symptomen in UPDRS bewertet	6
6.1	Gesamtkonzept des Systems. Messmanschette zum Aufnehmen der Messwerte (a), Auswerteeinheit (b) und Neuromonitoringsystem zur Anzeige der Daten(c)	11
6.2	Übung zur Bestimmung des Tremors	12
6.3	Übung zur Bestimmung des Rigors	12
6.4	Übung zur Bestimmung der Akinese	13
6.5	Struktur der Sensormanschette.	14
6.6	Kinematik der Kraftsensormodule zur Momentenkompensierung bei einem Kraftangriff außerhalb des Schwerpunktes und Skalierung der eingeleiteten Kraft F auf den Sensor.©IEEE 2014	15
6.7	Verschiedene Gelenkquerschnitte zur Lagerung des Kraftpads mittels eines Parallelogramms. ©IEEE 2014	15
6.8	Struktur der Elektronik des Systems ©IEEE 2016	17
6.9	Struktur des Kraftsensor-Moduls	17
6.10	Struktur des Inertialsensor-Moduls	18
6.11	Isolationsdiagramm des Systems	18
6.12	Architektur der Firmware ©IEEE 2016	20
6.13	Architektur des Symptombrowsers	21
6.14	Skizze der Darstellung. Die Stimmulationsstärke ist farblich gekennzeichnet. Die unterschiedlichen Symbole markieren unterschiedliche Elektroden. Die Symptomstärke ist relativ auf der x-Achse aufgetragen.	22
7.1	Ablauf einer Implantation von Tiefenhirnstimulationselektroden mit Hilfe des Messsystems. (Arbeitsschritte die das Messsystem betreffen in fett)	23
7.2	Ablauf der Stimulation und der Aufnahme der Messung.	24
7.3	Ablauf der Algorithmenentwicklung	25
7.4	Schema der Tremoranalyse. Links das zeitliche Signal und rechts der Frequenzgang nach der Fourieranalyse.	27
7.5	Bestimmung des Rigors mithilfe von Kraft- und Winkelgeschwindigkeitsverlauf.	28
7.6	Orientierung des Beschleunigungsvektors bei eindeutig links und rechts gemessenen Rigorübungen (fett: Durchschnittliche Orientierung)	29
7.7	Kräfte, die auf das Sensorsystem, den Patienten und den Arzt wirken.	29
7.8	Kräfte diagramm der Kräfte am Sensorsystem.	30

7.9	Extraktion der Abnahme des Öffnungswinkels und der Frequenz der Handdrehung zur Akinesebestimmung.	31
9.1	Entwicklungsschritte des Messsystems vom ersten Prototypen (oben links) bis zum letzten gebauten Prototyp (unten rechts).	34
9.2	Mechanische Bauteile der Manschette	35
9.3	Komplettes Kraftsensormodul. ©IEEE 2014	35
9.4	Elektronikmodule in ihrem letzten Ausbaustadium. Verteilerplatine mit integriertem Speicherchip (a); galvanische Trennung der Datenverbindung zum Neuromonitoringsystem (b); Kraftsensormodule(c) und ein Inertialsensormodul (d). ©IEEE 2016	36
9.5	Screenshot der Anzeigesoftware ©IEEE 2016	37
9.6	Screenshot des Symptombrowsers	38
9.7	Abschnitt der Risikoanalyse.	39
9.8	Ausschnitt aus der Bedienungsanleitung. Anweisung zur Benutzung im unsterilen Bereich.	40
10.1	Prototyp bei dem klinischen Partner auf dem Versuchssystem des Industriepartners.	41
10.2	Screenshot des Zuschneidens und Annotierens. (a: Kraftverlauf, b: Beschleunigung, c: Winkelgeschwindigkeit)	42
10.3	Sensorwerte einer Rigormessung. F: Kraft, a: Beschleunigung, ω : Winkelgeschwindigkeit	43
10.4	Kraftverlauf mit den ermittelten Start- und Endpunkten der Messung	43
10.5	Skizze der unterschiedlichen Messpositionen des Sensors und der Koordinaten.	44
10.6	Orientierung der Beschleunigungsvektoren der ambulanten Messungen	45
10.7	Verlauf der Greifkraft verschiedener Referenzmessungen	45
10.8	Sensorverläufe einer Rigorübungswiederholung. Die Position und Bewegung des Patientenarms ist schematisch dargestellt.	46
10.9	Messung mit erkannten Wiederholungen	47
10.10	Winkelgeschwindigkeiten und Kräfte erkannter Wiederholungen einer Messung.	48
10.11	Messung mit sehr unterschiedlichen Wiederholungen	48
10.12	Vereinzelung der unterschiedlichen Wiederholungen	49
10.13	Sensorverlauf einer Wiederholung. (Suchbereich blau markiert)	52
10.14	Manuelle und berechnete Schwere-Kennwerte. (.	63
10.15	Sensorverlauf einer Akinesemessung.	64
10.16	Messung in Pronations-/Supinationswiederholungen unterteilt. Darstellung der durch numerische Integration erhaltenen Winkel.	65
10.17	Tremordatensatz	72
11.1	Versuchsaufbau zur Taktfrequenzmessung. Schnittstelle für den optionalen Fingersensor (a), Logic Analyser (b), Manschette (c) und Auswerteeinheit (d). ©IEEE 2016	76
11.2	Mitschnitt des Logic-Analysers ©IEEE 2016	76
11.3	Histogramm der Intervalllänge von 120s Kommunikation. ©IEEE 2016	77
11.4	Messaufbau zur Bestimmung der Winkelgeschwindigkeit bestehend aus dem Akinese-Phantom einem Auswerte PC und dem Messsystem	78
11.5	Gemessenes und vorgegebenes Geschwindigkeitsprofil	79
11.6	Ausgewertete Geschwindigkeits-Aufzeichnungen.	80

11.7	Gemessenes und vorgegebenes Geschwindigkeitsprofil mit kalibrierten Sensoren	80
11.8	Versuchsaufbau zur Verifikation der Kraftsensoren. (links oben: Messmanschette, links Mitte: Auswerteeinheit, links unten Gewichte, rechts: Auswerte PC)	81
11.9	Ergebnisse der Kraftversuche.	82
11.10	Prüfen der Steckverbindungen auf unfreiwilliges Lösen mit einer Belastung von 10N	84
11.11	Messen der Ableitströme an allen leitenden Oberflächen eines Prototypen gemäß IEC-60601-1(oben: Gesamtaufbau, unten: Prüfpunkte)	85
11.12	Mechanische Tests (oben: Stoßprüfung mit einem 30mm Druckstempel; unten: Fallprüfung)	86
11.13	Angeritzter Probekörper für die Zytotoxizitätstests	87
12.1	Nutzung des Systems zur intraoperativen Rigormessung	89
12.2	Screenshot des Tools zum Schneiden der Messdaten. Die abgebildeten Daten sind die Messwerte der Implantation zur Therapie der rechten Körperhälfte.	90
12.3	Screenshot des Tools zum Schneiden der Messdaten. Die abgebildeten Daten sind die Messwerte der Implantation zur Therapie der linken Körperhälfte.	91
12.4	Screenshot des Systembrowsers. Die abgebildeten Daten sind die Messwerte der Implantation zur Therapie der rechten Körperhälfte.	92
12.5	Screenshot des Systembrowsers. Die abgebildeten Daten sind die Messwerte der Implantation zur Therapie der linken Körperhälfte.	93

Literaturverzeichnis

- Anheim, M., Batir, A., Fraix, V. & et al (2008), 'Improvement in parkinson disease by subthalamic nucleus stimulation based on electrode placement: Effects of reimplantation', *Archives of Neurology* **65**(5), 612–616.
URL: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.65.5.612>
- Backhaus, K. (2011), *Multivariate Analysemethoden*, Springer-Lehrbuch, 13., überarb. Aufl. edn, Springer, Berlin, Heidelberg.
URL: [http://opac.ub.tum.de/InfoGuideClient.tumsis/start.do?Login=wotumQuery=540="978-3-642-16490-3"](http://opac.ub.tum.de/InfoGuideClient.tumsis/start.do?Login=wotumQuery=540=)
- Benabid, A. L. (2009), Functional Neurosurgery for Parkinson's Disease, in P. D. M. Sindou, ed., 'Practical Handbook of Neurosurgery', Springer Vienna, pp. 1350–1368. 3.
URL: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-211-84820-3_80
- Benabid, A. L., Mitrofanis, J., Chabardes, S., Seigneuret, E., Torres, N., Piallat, B., Benazzouz, A., Fraix, V., Krack, P., Pollak, P., Grand, S. & LeBas, J. F. (2009), Subthalamic Nucleus Stimulation for Parkinson's Disease, in A. M. Lozano, P. L. Gildenberg & R. R. Tasker, eds, 'Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery', Springer Berlin Heidelberg, pp. 1603–1630.
URL: http://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-540-69960-6_6
- Bour, L. J., Contarino, M. F., Foncke, E. M., de Bie, R. M., van den Munckhof, P., Speelman, J. D. & Schuurman, P. R. (2010), 'Long-term experience with intraoperative microrecording during DBS neurosurgery in STN and GPi', *Acta neurochirurgica* **152**(12), 2069–2077.
URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00701-010-0835-y>
- Ceballos-Baumann, P. D. A. O., Schwarz, P. D. M., Wessel, P. D. K. & Weiland, D. T. (2011), Bewegungsstörungen, in P. D. m. P. Berlit, ed., 'Klinische Neurologie', Springer Berlin Heidelberg, pp. 955–1054.
URL: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-16920-5_41
- Coenen, V. A., Gielen, F., Rohde, I., Fromm, C., Kronenbürger, M., Dammert, S. & Rohde, V. (2004), 'Subthalamic Nucleus Stimulation for Advanced Parkinson's Disease: How to Find a Far Medial STN', *min - Minimally Invasive Neurosurgery* **47**(6), 373–377.
URL: <https://www.thieme-connect.com/ejournals/html/10.1055/s-2004-830132>
- Coy, J. A., Gumprecht, J. D., Roppenecker, D. B. & Lueth, T. C. (2012), First step towards a flexible design kit, pp. 435–440.
- Coy, J. A., Kuball, C.-M., Roppenecker, D. B. & Lueth, T. C. (2013), 'Flexural Modulus of Lasersintered PA 2200', p. V02AT02A011.
URL: <http://dx.doi.org/10.1115/IMECE2013-64696>

- Coy, J. A., Mehrkens, J. H., Roppenecker, D. B. & Lueth, T. C. (2014), Finding the center of Parkinson's disease. A novel measurement device for quantifying motor symptoms during DBS-surgery, *IEEE*, pp. 1691–1696.
URL: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7090578/>
- Dai, H. (2014), A novel glove monitoring system for quantifying neurological symptoms during deep-brain stimulation surgery, PhD thesis, Technische Universität München.
URL: <http://mediatum.ub.tum.de/node?id=1176940>
- Eggert, K. M., Oertel, W. H. & Reichmann, H. (2012), 'Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Extrapyramidalmotorische Störungen - Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie'.
- Ehringer, H. & Hornykiewicz, O. (1960), 'Verteilung Von Noradrenalin Und Dopamin (3-Hydroxytyramin) Im Gehirn Des Menschen Und Ihr Verhalten Bei Erkrankungen Des Extrapyramidalen Systems', *Klinische Wochenschrift* **38**(24), 1236–1239.
URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF01485901>
- FDA (2014), '510(k) Premarket Notification'.
URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K042208>
- Fischer, I., Fischer, M., Groiss, S.J., Wojtecki, L., Steiger, H.J. & Vesper, J. (2014), The impact of intraoperative tremor assessment using smartphone-based spectral analysis, German Medical Science GMS Publishing House, Düsseldorf.
- Giuffrida, J. P., Riley, D. E., Maddux, B. N. & Heldman, D. A. (2009), 'Clinically deployable Kinesia™ technology for automated tremor assessment', *Movement Disorders* **24**(5), 723–730.
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.22445/abstract>
- Goetz, C. G. (2003), 'The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations', *Movement Disorders* **18**(7), 738–750.
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.10473/abstract>
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., 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., van Hilten, J. J. & LaPelle, N. (2008), 'Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results', *Movement Disorders* **23**(15), 2129–2170.
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.22340/abstract>
- Gross, R. E., Krack, P., Rodriguez-Oroz, M. C., Rezai, A. R. & Benabid, A.-L. (2006), 'Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor', *Movement Disorders* **21**(S14), S259–S283.
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.20960/abstract>
- Hemm, S. & Wårdell, K. (2010), 'Stereotactic implantation of deep brain stimulation electrodes: a review of technical systems, methods and emerging tools', *Medical & Biological Engineering & Computing* **48**(7), 611–624.
URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11517-010-0633-y>

- Hoffman, J. & McNames, J. (2011), Objective measure of upper extremity motor impairment in Parkinson's disease with inertial sensors, pp. 4378–4381.
- Houeto, J, Welter, M, Bejjani, P & et al (2003), 'Subthalamic stimulation in parkinson disease: Intraoperative predictive factors', *Archives of Neurology* **60**(5), 690–694.
URL: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.60.5.690>
- Huppelsberg, J. & Walter, K., eds (2009), *Kurzlehrbuch Physiologie*, 3 edn, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
URL: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-21522>
- Israel, Z. & Burchiel, K. (2004), *Microelectrode Recording in Movement Disorder Surgery*, Thieme.
- Jones, L. A. & Hunter, I. W. (1993), 'A perceptual analysis of viscosity', *Experimental Brain Research* **94**(2), 343–351.
URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00230304>
- Journee, H. L., Postma, A. A. & Staal, M. J. (2007), 'Intraoperative neurophysiological assessment of disabling symptoms in DBS surgery', *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology* **37**(6), 467–475.
- Kwon, Y., Park, S.-H., Kim, J.-W., Ho, Y., Jeon, H.-M., Bang, M.-J., Koh, S.-B., Kim, J.-H. & Eom, G.-M. (2014), 'Quantitative evaluation of parkinsonian rigidity during intra-operative deep brain stimulation', *Bio-Medical Materials and Engineering* **24**(6), 2273–2281.
URL: <http://dx.doi.org/10.3233/BME-141040>
- Lehmann-Horn, P. D. D. h. c. F. (2010), Motorische Systeme, in D. h. c. R. F. Schmidt, D. F. Lang & D. M. Heckmann, eds, 'Physiologie des Menschen', Springer-Lehrbuch, Springer Berlin Heidelberg, pp. 127–162.
URL: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-01651-6_7
- LeMoyne, R., Coroian, C. & Mastroianni, T. (2009), Quantification of Parkinson's disease characteristics using wireless accelerometers, pp. 1–5.
- Lieberman, G. J. (1957), *Tables for One-Sided Statistical Tolerance Limits*, Defense Technical Information Center.
- Medtronic (2013), 'Medtronic DBS Therapy for Parkinson's Disease and Essential Tremor CLINICAL SUMMARY'.
- Mera, T., Vitek, J. L., Alberts, J. L. & Giuffrida, J. P. (2011), 'Kinematic optimization of deep brain stimulation across multiple motor symptoms in Parkinson's disease', *Journal of Neuroscience Methods* **198**(2), 280–286.
URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027011001671>
- Ondo, W. G. & Bronte-Stewart, H. (2005), 'The North American Survey of Placement and Adjustment Strategies for Deep Brain Stimulation', *Stereotactic and Functional Neurosurgery* **83**(4), 142–147.
URL: <http://www.karger.com/Article/Fulltext/88654>

- Oppel, F. & Umbach, W. (1977), 'A quantitative measurement of tremor', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **43**(6), 885–888.
URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0013469477900128>
- Palmer, J. L., Coats, M. A., Roe, C. M., Hanco, S. M., Xiong, C. & Morris, J. C. (2010), 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Motor Exam: inter-rater reliability of advanced practice nurse and neurologist assessments', *Journal of Advanced Nursing* **66**(6), 1382–1387.
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2648.2010.05313.x/abstract>
- Park, B. K., Kwon, Y., Kim, J.-W., Lee, J.-H., Eom, G.-M., Koh, S.-B., Jun, J.-H. & Hong, J. (2011), 'Analysis of Viscoelastic Properties of Wrist Joint for Quantification of Parkinsonian Rigidity', *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* **19**(2), 167–176.
- Pollak, P., Krack, P., Fraix, V., Mendes, A., Moro, E., Chabardes, S. & Benabid, A.-L. (2002), 'Intraoperative micro- and macrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease', *Movement Disorders* **17**(S3), S155–S161.
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.10158/abstract>
- Prochazka, A., Bennett, D. J., Stephens, M. J., Patrick, S. K., Sears-Duru, R., Roberts, T. & Jhamandas, J. H. (1997), 'Measurement of rigidity in Parkinson's disease', *Movement Disorders* **12**(1), 24–32.
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.870120106/abstract>
- Rahman, H. A., Fai, Y. C. & Ming, E. S. L. (2014), 'Analysis of Human Hand Kinematics: Forearm Pronation and Supination', *Journal of Medical Imaging and Health Informatics* **4**(2), 245–249.
- Rezai, A. R., Kopell, B. H., Gross, R. E., Vitek, J. L., Sharan, A. D., Limousin, P. & Benabid, A.-L. (2006), 'Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Surgical issues', *Movement Disorders* **21**(S14), S197–S218.
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.20956/abstract>
- Rissanen, S., Kankaanpää, M., Tarvainen, M., Novak, V., Novak, P., Hu, K., Manor, B., Airaksinen, O. & Karjalainen, P. (2011), 'Analysis of EMG and Acceleration Signals for Quantifying the Effects of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **58**(9), 2545–2553.
- Roppenecker, D. B., Grazek, R., Coy, J. A., Irlinger, F. & Lueth, T. C. (2013), 'Friction Coefficients and Surface Properties for Laser Sintered Parts', p. V02AT02A009.
URL: <http://dx.doi.org/10.1115/IMECE2013-64549>
- Roppenecker, D. B., Pfaff, A., Coy, J. A. & Lueth, T. C. (2013), Multi arm snake-like robot kinematics, IEEE, pp. 5040–5045.
URL: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=6697085>
- Salarian, A., Russmann, H., Wider, C., Burkhard, P., Vingerhoets, F. J. G. & Aminian, K. (2007), 'Quantification of Tremor and Bradykinesia in Parkinson's Disease Using a Novel Ambulatory Monitoring System', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **54**(2), 313–322.

- Schuepbach, W., Rau, J., Knudsen, K., Volkmann, J., Krack, P., Timmermann, L., Hälbig, T., Hesekamp, H., Navarro, S., Meier, N., Falk, D., Mehdorn, M., Paschen, S., Maarouf, M., Barbe, M., Fink, G., Kupsch, A., Gruber, D., Schneider, G.-H., Seigneuret, E., Kistner, A., Chaynes, P., Ory-Magne, F., Brefel Courbon, C., Vesper, J., Schnitzler, A., Wojtecki, L., Houeto, J.-L., Bataille, B., Maltête, D., Damier, P., Raoul, S., Sixel-Doering, F., Hellwig, D., Gharabaghi, A., Krüger, R., Pinski, M., Amtage, F., Régis, J.-M., Witjas, T., Thobois, S., Mertens, P., Kloss, M., Hartmann, A., Oertel, W., Post, B., Speelman, H., Agid, Y., Schade-Brittinger, C. & Deuschl, G. (2013), 'Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications', *New England Journal of Medicine* **368**(7), 610–622.
URL: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1205158>
- Schwarz, J. & Storch, A. (2007), *Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie*, W. Kohlhammer Verlag.
- Shah, A., Coste, J., Lemaire, J.-J., Schkommodau, E. & Hemm-Ode, S. (2013), A method to quantitatively evaluate changes in tremor during deep brain stimulation surgery, in '2013 6th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER)', pp. 1202–1205.
- Statistisches Bundesamt (2013), 'Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) - Statistisches Bundesamt (Destatis)'.
http://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/13_09_13_1101.html
- Traeger, M., Krieger, Y. & Lueth, T. (2013), Automated construction of gear racks, spur gears and helical gears using Matlab amp; STL files for rapid manufacturing, pp. 1603–1608.
- Walpole (2007), *Probability & Statistics for Engineers & Scientists*, Pearson Education.

Danksagung

Diese Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Mikrotechnik und Medizingerätetechnik der TU München. Dass dies möglich war, verdanke ich meinem Erstbetreuer und Ordinarius des Lehrstuhls, Professor Lüth, wofür ich mich herzlich bedanken möchte.

Weiterhin möchte ich mich bei Professor Lieleg für die Zweitprüfung meiner Arbeit danken. Auch Professor Bengler danke ich für die Leitung der Prüfungskommission als Vorsitzender.

Neben meiner Betreuung am Lehrstuhl möchte ich mich auch noch bei meinen klinischen Partnern Professor Bötzel, und Dr. Mehrkens für die Unterstützung bedanken. Ebenso gilt mein Dank Franz Hell für die Datenaufnahme in der Klinik. Der Firma inomed, insbesondere Dr. Weihberger und Dr. Krüger, möchte ich für die Zusammenarbeit im Projekt danken. Die Forschungstätigkeit ist nur dank der großzügigen Förderung durch das Bundesamt für Wirtschaft und Energie und dessen Projektträger AiF möglich gewesen.

Dass meine Zeit am Lehrstuhl sehr bereichernd und schön war verdanke ich vor allem meinen Kollegen und den Mitarbeitern der Werkstatt und des Sekretariats. Insbesondere danke ich Renate Heuser und Cornelia Härtling für die Ermutigungen im richtigen Moment, Daniel Ropenecker, Jonas Pfeiffer, Jakob Neuhäuser, Max Dingler, Tobias Lüddemann, Christian Dietz und Joachim Kreuzer für die fachliche Unterstützung, Ismail Kuru, Mattias Träger, Eva Graf, Konrad Entfellner, Jan Gumprecht und Markus Kagerer für die vielen Kickerturniere und den kollegialen Zusammenhalt.

Mein Dank gilt auch Christopher Betz, Martin Dziura, Koji Miyashita, Mouthader Chelbi, Marc Bosch Fauli, Diego Ortiz Andreas Wilde, Clara Maria Kuball, Jannai Flaschberger, Stefan Ramesberger, Andreas Bartl, Daniela Geisinger und Yannik Krieger, die mich als studentische Hilfskräfte oder mit studentischen Arbeiten an diesem oder anderen Projekten am Lehrstuhl unterstützten.

Zum Schluss möchte ich natürlich meiner Familie danken, ohne deren Verständnis eine Promotion und das Studium nicht möglich gewesen wären, besonders meinen Eltern und meiner Frau Anna.