

**Aus dem Zentrum für Neurologie Tübingen  
Neurologische Klinik und Hertie-Institut für klinische Hirnforschung  
Abteilung Allgemeine Neurologie  
Komm. Leiter: Professor Dr. A. Melms**

**Effekte der tiefen Hirnstimulation auf Kopplungsmuster  
zwischen Basalganglien, Kortex und Handmuskeln  
bei idiopathischem Parkinsonsyndrom und  
Essentiellem Tremor**

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

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhardt-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Daniel Timo Weiß  
aus  
Stuttgart**

**2009**

Dekan:

Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. C. Gerloff

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. C. Plewnia

*In Liebe und Dankbarkeit für meine Eltern, meinen Bruder Marcel  
sowie meine Freundin Evelyn*

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Abstract:

Weiss D, Hoppe J, Breit S, Freudenstein D, Gerloff C (2007) Task-related high-frequency synchrony in the subthalamic nucleus (STN) during precision grip. Clin Neurophysiol, 118(4):e1111-e1112

Vortrag:

50. Jahrestagung der DGKN und funktionelle Bildgebung in Bad Nauheim (2006). „Neuronale Gamma-Synchronisierung im Ncl. subthalamicus (STN) bei Feinmotorik“

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Theoretische Grundlagen</b>	<b>6</b>
2.1 Pathophysiologie des idiopathischen Parkinsonsyndroms	6
2.2 Pathophysiologie des Essentiellen Tremors	9
2.3 Neuronale Synchronisation	10
2.3.1 Definition und Bedeutung der neuronalen Synchronisation	10
2.3.2 Generierung und Modulation neuronaler Synchronisation	12
2.3.3 Neuronale Synchronisation im Kontext neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen	14
2.4 Tiefe Hirnstimulation	14
2.4.1 Indikationsstellung	14
2.4.2 Operationstechnik und Paradigma bei STN-Implantation	17
2.4.3 Operationstechnik und Paradigma bei Vim-Implantation	20
2.5 Fragestellung	20
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>23</b>
3.1 Versuchspersonen	23
3.2 Medikation	24
3.3 Lokalisationskontrolle und Stimulationsparameter	26
3.4 Versuche	28
3.4.1 Formaler Versuchsablauf	28
3.4.2 Versuchsaufbau	30
3.5 EMG	31
3.6 EEG	31
3.7 Makroelektroden	32
3.8 Definition abhängiger Variablen	33
3.8.1 Kohärenz	33
3.8.2 Powerspektren	34
3.8.3 Mechanogramm und Performance	35
3.9 Datenauswertung und statistische Analyse	36
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>39</b>
4.1 Perioperative Medikation	39
4.2 Ergebnisse bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom	39
4.2.1 Performance	39
4.2.2 Powerspektren des Mechanogramms bei Feinmotorik	40
4.2.3 Powerspektren des EMG bei Feinmotorik	42
4.2.4 Kortikomuskuläre Kohärenz und Stimulationseffekte	43
4.2.5 Korrelation von Performance mit kortikomuskulärer Kohärenz und muskulären Powerspektren	52
4.3 Ergebnisse bei Patienten mit Essentiellem Tremor	54
4.3.1 Performance	54
4.3.2 Powerspektren des Mechanogramms bei Feinmotorik	54
4.3.3 Powerspektren des EMG bei Feinmotorik	55
4.3.4 Kortikomuskuläre Kohärenz und Stimulationseffekte	57

4.4 Ableitungen aus dem STN	62
4.4.1 Kohärenz innerhalb des STN zwischen bipolaren Elektrodenpaaren	62
4.4.2 Korrelation von Performance und Kohärenz innerhalb des STN	63
4.4.3 Kohärenz zwischen STN und Kortex	64
4.4.4 Kohärenz zwischen STN und Muskeln	67
4.5 Ableitungen aus dem Vim	69
4.5.1 Kohärenz innerhalb des Vim zwischen bipolaren Elektrodenpaaren	69
4.5.2 Kohärenz zwischen Vim und Kortex	71
4.5.3 Kohärenz zwischen Vim und Muskeln	72
<b>5. Diskussion</b>	<b>74</b>
5.1 Bedeutung der Variablen Performance, Powerspektren und Kohärenz	74
5.2 Idiopathisches Parkinsonsyndrom	76
5.2.1 Therapeutische Stimulation und operative Mikroläsion beeinflussen Performance und Synchronisation im motorischen Netzwerk	76
5.2.2 Pathologische Netzwerkaktivität und Synchronisation von STN, Kortex und Handmuskeln an D1 in Ruhe	80
5.2.3 Modulation des motorischen Netzwerks bei Feinmotorik	85
5.2.4 $\gamma$ -Synchronisation im STN bei Feinmotorik	87
5.3 Essentieller Tremor	89
5.3.1 Effekte der Vim - Stimulation und der operativen Läsion auf Performance und Synchronisation im Netzwerk	89
5.3.2 Oszillatorisches Netzwerk in Ruhe	90
5.3.3 Modulation des motorischen Netzwerks bei Feinmotorik	91
5.4 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse und Vergleich von idiopathischem Parkinsonsyndrom und Essentiellem Tremor	94
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>98</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>101</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>109</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis</b>	<b>113</b>
<b>10. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>114</b>
<b>11. Danksagung</b>	<b>116</b>
<b>12. Lebenslauf</b>	<b>117</b>

## 1. Einleitung

Shaking Palsy (paralysis agitans)

“Involuntary tremolous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured...

page 1

...A diseased state of the medulla spinalis, in that part which is contained in the canal formed by the superior cervical vertebrae, and extending, as the disease proceeds to the medulla oblongata. By the nature of these symptoms we are taught, that the disease depends on some irregularity in the direction of the nervous influence...

page 33-34

...at whatever period of the disease, it might be proposed to attempt the cure, blood should first be taken from the upper part of the neck, unless contraindicated by any particular circumstance. After which vesicatories should be applied to the same part, and a purulent discharge obtained by appropriate use of the Sabne Liniment; having recourse to the application of a fresh blister, when from the diminution of the discharging surface, pus is not secreted in a sufficient quantity...

page 58-59

James Parkinson 1817  
“An Essay on the Shaking Palsy”

Mit diesen Worten beschrieb James Parkinson (1755-1824) eine Bewegungsstörung in seinem Werk „An Essay on the Shaking Palsy“ im Jahre 1817, die später als idiopathisches Parkinsonsyndrom nach ihm benannt werden sollte. Bereits damals beobachtete er die charakteristische Symptomatik der Erkrankten mit einer einseitigen Betonung von Tremor, Rigor, Bradykinese und Muskelschwäche und schrieb die Symptome erstmals der nach ihm benannten Entität zu. Auch die Hypomimie und die posturale Instabilität waren bereits gut dokumentiert und sind bis in die heutige Zeit für die klinische Beschreibung des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) gültig.

Heute ist das idiopathische Parkinsonsyndrom eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 100-200 / 100000 bezogen auf die Gesamtbevölkerung. Besonders stark betroffen ist die Altersgruppe der über 65-Jährigen mit einer Prävalenz von 1800 / 100000. So ist die Erkrankung von großer sozioökonomischer Bedeutung und wird im Zuge zunehmender Alterung der Gesellschaft vermutlich noch an Stellenwert gewinnen, zumal für die Erkrankung mittlerweile vielfältige Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, die jedoch überwiegend symptomatisch wirken und nach heutigem Wissen keinen Einfluss auf das Fortschreiten der Krankheit erzielen oder gar kurativer Natur wären. Dennoch sind in den letzten rund 200 Jahren seit der Erstbeschreibung des Syndroms durch James Parkinson enorme Anstrengungen unternommen worden, um die Pathophysiologie der Erkrankung zu verstehen und daraus Therapieoptionen zu entwickeln. Vermutete James Parkinson noch Pathologien des oberen Zervikalmarks und der Medulla oblongata als Ursache des idiopathischen Parkinsonsyndroms, so gilt heute als gesichert, dass die Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra (Sn) eine Schlüsselstellung in der Pathophysiologie der Erkrankung einnimmt (Lotharius et al. 2002; Maguire-Zeiss et al. 2005). Diese Zelldegeneration führt demnach zum Verlust dopaminerger Aktivität an den Dopaminrezeptoren der nachgeschalteten Kerne und scheint dadurch das komplexe Zusammenspiel von Basalganglien und kortikalen Arealen bei der Implementierung motorischer Programme empfindlich zu stören. Die medikamentösen Therapien mit Levodopamin, Dopamin-Agonisten, COMT-Inhibitoren, MAO-B-Hemmern zielen insbesondere darauf ab, das verminderte Dopaminangebot im synaptischen Spalt zu verbessern und so eine klinische Verbesserung der Symptomatik zu erzielen. Diese pharmakologischen Strategien wurden im Laufe des 20. Jahrhunderts auch durch chirurgische Verfahren ergänzt, die fortlaufend weiterentwickelt wurden und insbesondere bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien mit starken Wirkungsfluktuationen und klinischen Limitationen medikamentöser Therapieregime eine wichtige Rolle spielen.

Ansätze zur chirurgischen Behandlung fanden sich in den dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts, als Putnam Teile der spinalen Pyramidenbahn durchtrennte und damit ein Sistieren des Tremors auf Kosten einer Parese erreichte. Lucy beobachtete in den vierziger Jahren, dass der Tremor nach einem Schlaganfall auf der paretischen Seite sistierte und führte in der Folge Resektionen primär motorischer und prämotorischer kortikaler Areale durch. Durch einen weiteren Zufallsbefund während einer neurochirurgischen Operation fiel 1949 das Interesse auf die Basalganglien als möglichen strategischen Zielpunkt in der Behandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms. Als während einer Pedunculotomie die Arteria choroidea anterior verletzt wurde und daraufhin geclippt werden musste, führte die resultierende Infarzierung des Globus pallidus internus postoperativ zur Besserung von Tremor und Rigor (Cooper et al. 1958) des erkrankten Patienten und legte eine wichtige Rolle der Basalganglien in der Pathogenese der Erkrankung nahe. Schließlich operierte Meyers Ende der fünfziger Jahre im Bereich der Basalganglien und der Capsula interna, wobei vor allem die Durchtrennung der Ansa lenticularis mit ihren efferenten Fasern vom Globus pallidus zum Thalamus neben dem Tremor auch Akinese und posturale Instabilität verbessern konnte (Meyers et al. 1959).

Eine erneute Revolution erfuhr die chirurgische Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms dann zum Ende der achtziger Jahre, als Benabid erstmals eine elektrische Dauerstimulation des Thalamus kontralateral zur tremordominanten Hand durchführte (Benabid et al. 1987, 1991). Seitdem konnten durch Elektrodenimplantationen in Kerngebiete des Thalamus und der Basalganglien mittels hochfrequenter Stimulation klinische Verbesserungen erzielt werden, die mittlerweile der besten medikamentösen Einstellung bei idiopathischem Parkinsonsyndrom und Essentiellem Tremor entsprechen. Insbesondere bei therapierefraktären Tremores können die Effekte einer medikamentösen Therapie bisweilen sogar deutlich übertroffen werden. Als Kerngebiete mit dem größten klinischen Nutzen stellten sich für das idiopathische Parkinsonsyndrom der Nucleus subthalamicus (STN) (Krack et

al. 1998, Boucai et al. 2004) und für den Essentiellen Tremor der Nucleus ventralis intermedius thalami (Vim) heraus (Lyons et al. 2004). Entscheidender Vorteil dieser Methode gegenüber ablativ-chirurgischen Maßnahmen stellt die Reversibilität der Stimulation dar, die eine präzise Anpassung der Stimulationsparameter bei auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen oder bei Progredienz des Krankheitsprozesses erlaubt.

Obwohl der klinische Nutzen der tiefen Hirnstimulation unverkennbar ist, bleibt fast 20 Jahre nach Einführung des therapeutischen Verfahrens der physiologische Wirkungsmechanismus unklar. Mehrere Theorien werden diesbezüglich kontrovers diskutiert (McIntyre et al. 2004):

- hochfrequente Stimulation induziert einen Depolarisationsblock durch Inaktivierung spannungsabhängiger, nicht-synaptischer Ionenkanäle, was funktionell einer ablativen Läsion des Kerngebiets entspräche (Beurrier et al. 2001).
  
- antidrome Stimulation inhibitorischer Afferenzen zur Zielstruktur und die lokale Freisetzung von  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) (Bejjani et al. 1999).
  
- orthodrome Stimulation von Efferenzen und Überlagerung der pathologischen Signale durch hochfrequente Impulse. Dieses sogenannte „jamming“ könnte den Informationsgehalt eines pathologischen Outputs maskieren und so zu einer Normalisierung der kortikalen Aktivität führen (Montgomery et al. 2000).

Ziel der vorliegenden Studie ist es vor diesem Hintergrund, ein weiteres Modell zu beleuchten, das einem therapeutischen Effekt der tiefen Hirnstimulation zu Grunde liegen und aus den beschriebenen molekularen Vorgängen resultieren könnte:

➤ **Modulation pathologischer Netzwerkaktivität**

Diesem Konzept entsprechend liegen bei den Bewegungsstörungen idiopathisches Parkinsonsyndrom und Essentieller Tremor Störungen der Kommunikation und der Aktivität kortikaler und subkortikaler Areale vor, die an der Implementierung motorischer Programme beteiligt sind. Mit elektrophysiologischen Methoden soll der Aktivitätszustand und die Modulierbarkeit des motorischen Netzwerks gemessen werden.

Dazu wird vor der operativen Implantation der Elektroden die Synchronisation zwischen kortikalen Arealen und Muskeln beschrieben. Eine Woche nach der Operation lässt sich so mit einer erneuten Messung der Effekt der therapeutischen Stimulation auf die neuromuskuläre Synchronisation zwischen Kortex und Handmuskeln überprüfen und mit klinischen stimulationsbedingten Veränderungen korrelieren.

Darüber hinaus bietet sich am Tag nach der Operation die Möglichkeit, direkt aus dem Kerngebiet STN beziehungsweise Vim abzuleiten. So soll die Studie insbesondere auch die funktionelle Rolle subkortikaler Aktivität und Konnektivität in Ruhe und Bewegung erfassen.

Vor einer detaillierten Beschreibung der durchgeführten Experimente und Untersuchungen werden im nächsten Kapitel die theoretischen Grundlagen und Hypothesen ausführlich erläutert.

## 2. Theoretische Grundlagen

### 2.1 Pathophysiologie des idiopathischen Parkinsonsyndroms

Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist durch die Kardinalsymptome Rigor, Tremor in einem Frequenzbereich von 4-6 Hz, Bradydysdiadochokinese und posturale Instabilität gekennzeichnet. Motorische Symptome liegen dabei meist asymmetrisch seitenbetont vor. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten mit großer Häufigkeit koinzidente Symptome wie Inkontinenz, Depression, Konzentrationsstörungen und dementielle Entwicklungen auf.

Als pathophysiologischer Ausgangspunkt wird seit Beginn des 20. Jahrhunderts die Degeneration dopaminergener Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra (SNc) angesehen. Mit zunehmendem Untergang dopaminergener Neurone ist der Dopaminmangel in den Schaltkreisen der Basalganglien nicht mehr zu kompensieren und es kommt zur Ausprägung der genannten klinischen Symptomatik.

Über die Ursachen der Neurodegeneration beim idiopathischen Parkinsonsyndrom existieren viele Vermutungen: ein familiär gehäuftes Auftreten der Erkrankung konnte nachgewiesen werden (Lazzarini et al. 1994), erstgradig Verwandte haben ein um das Doppelte gesteigertes Erkrankungsrisiko im Vergleich zu Kontrollpersonen (Marder et al. 1996). Bei den familiären Formen sind Mutationen der Gene PARK 1-8, PARK 10, PARK 11 beschrieben worden. Pathohistologisch sind bei Patienten mit idiopathischen Parkinsonsyndromen regelhaft intrazytoplasmatische Einschlusskörper, so genannte „Lewy-bodies“, nachweisbar (Hughes et al. 2001), die aus Proteinaggregaten bestehen und zur Zellschädigung führen. Sie werden heute als Ursache der Neurodegeneration angesehen und entstehen möglicherweise in Folge einer Störung im Proteinstoffwechsel der Neurone. Werden zelluläre Proteine beim Gesunden Ubiquitin-vermittelt den Proteasomen zum Abbau zugeführt, so ist dieser Stoffwechselweg neueren Ergebnissen folgend durch ein genetisch determiniertes Übermaß an  $\alpha$ -Synuclein in der Zelle gestört (Maral 2002). Des Weiteren scheinen eine Reihe weiterer Faktoren wie oxidativer Stress (Jenner 2003), Zellschädigung durch Toxine und Pestizide (Scherer et al. 2003) und mitochondriale Dysfunktionen

(Swerdlow et al. 1996) das Auftreten des idiopathischen Parkinsonsyndroms zu begünstigen. Dabei wird eine multifaktorielle Konstellation bestehend aus erblicher Disposition und Umwelteinflüssen für die Pathogenese des idiopathischen Parkinsonsyndroms als wahrscheinlich angesehen (Sulzer 2007, Carvey et al. 2006).

Aus der resultierenden Neurodegeneration ergibt sich nun ein funktioneller Dopaminmangel in den nigrostriatalen Projektionen und daraus resultierend Motorik hemmende Wirkungen. Dabei lassen sich ein direkter und ein indirekter Weg dopaminabhängiger Projektionen ausgehend von der Substantia nigra mit synergistischer Wirkung auf die thalamokortikalen Ausgangsprojektionen beschreiben.

Der direkte Weg geht von der Substantia nigra pars compacta (SNc) aus und projiziert auf exzitatorische striatale D1-Rezeptoren. Von dort aus projiziert das Striatum monosynaptisch zum Globus pallidus internus (GPi) und zur Substantia nigra pars reticulata (SNr) mit den inhibitorischen Neurotransmittern GABA und Substanz P. So kommt es unter dopaminerger Stimulation striataler D1-Rezeptoren zur Inhibition der Motorik hemmenden GPi und SNr und damit funktionell zu einer Desinhibition des Thalamus (Breit et al. 2004).

Der indirekte Weg ist ausgehend von der SNc über striatale inhibitorische D2-Rezeptoren verschaltet und inhibiert mit den GABAergen Projektionsneuronen den GPe, der wiederum den STN mit den Neurotransmittern GABA und Enkephalin inhibiert. Der STN projiziert schließlich glutamaterg zum Motorik hemmenden GPi. So wird letztlich bei dopaminerger D2-Innervation die Aktivität des STN und damit die Aktivität im Motorik hemmenden GPi herabgesetzt (Breit et al. 2004).

Levodopamin übt also via D1- und D2-Rezeptoren über eine Kaskade von Aktivitätsveränderungen in den Basalganglien einen fördernden Effekt auf die Motorik aus. Dieser Effekt kann durch Aktivitätsminderung des Motorik hemmenden GPi auf dem direkten Weg beziehungsweise durch verminderte Aktivierung auf dem indirekten Weg unter dopaminerger Stimulation erzielt werden.

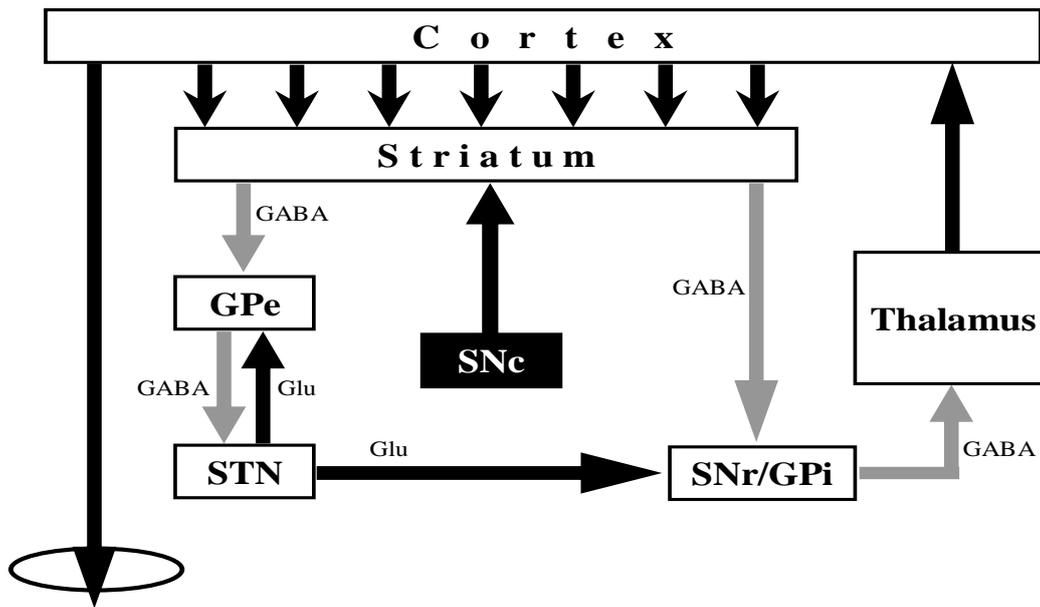


Abbildung 2.1: klassisches Schema der Verschaltung der Basalganglien (aus Breit et al. 2004). GPe = Globus pallidus externus, SNr = Substantia nigra pars reticulata, SNc = Substantia nigra pars compacta, GPi = Globus pallidus internus. GABA =  $\gamma$ -Aminobuttersäure, Glu = Glutamat. Schwarze Pfeile zeigen exzitatorische Projektionen, graue Pfeile inhibitorische Projektionen an

Ist beim Gesunden eine Balance der subkortikalen Aktivität gegeben, so verändern sich die Aktivitäten und Interaktion der Kerne der Basalganglien bei Dopaminmangel in pathologischer und Motorik hemmender Weise.

Neue Einblicke in die Pathophysiologie des idiopathischen Parkinsonsyndroms bietet in den letzten Jahren die therapeutische tiefe Hirnstimulation: es sind intraoperative Mikroelektrodenableitungen und perioperative Makroelektrodenableitungen möglich geworden, die eine Charakterisierung der neuronalen Aktivität der menschlichen Basalganglien erlauben, die bislang der Forschung nicht zugänglich waren. Somit zielen aktuelle Forschungsinteressen besonders auf die Beschreibung der Aktivität und Modulation neuronaler Aktivität der Basalganglien und damit assoziierter klinischer Zustände ab. Dabei weitet sich das Interesse zunehmend auf die Interaktion und Synchronisierung von regionalen und räumlich getrennten Neuronenverbänden aus, seit gezeigt werden konnte, dass neuronale Aktivität und Synchronisation in der Pathophysiologie der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen und pharmakologisch modulierbar sind.

## 2.2 Pathophysiologie des Essentiellen Tremors

Der Essentielle Tremor ist klinisch durch einen Tremor im Frequenzbereich von 4-12 Hz gekennzeichnet. Meist dominiert ein Haltetremor, in 20% der Fälle kann jedoch auch ein Intentionstremor nachgewiesen werden. In der überwiegenden Anzahl der Fälle findet sich ein Tremor der Hände (94%), weiterhin sind der Kopf in 33%, die Stimme in 16%, das Gesicht in 3%, die Beine in 12% und der Rumpf in 3% der Fälle vom Tremor betroffen.

Charakteristisch für den Essentiellen Tremor ist auch die Besserung des Tremors auf Ethanolkonsum (Elble et al. 2000).

Der Essentielle Tremor wird in 50-70% der Fälle autosomal dominant mit variabler Penetranz vererbt und es konnten bereits Gene für die Erkrankung charakterisiert werden (Higgins et al. 1997, Gulcher et al. 1997, Farrer et al. 1999). Differentialdiagnostisch muss der Essentielle Tremor von einer Reihe anderer Tremorformen wie den Parkinsonsyndromen, dem physiologischen Tremor, dem dystonen Tremor und dem Tremor bei Hyperthyreose oder medikamentös induziertem Tremor abgegrenzt werden. Die diagnostischen Kriterien wurden 1998 und 2000 modifiziert und unterscheiden Kriterien ersten und zweiten Ranges, die den Essentiellen Tremor differentialdiagnostisch kennzeichnen.

<b>Symptome ersten Ranges</b>	<b>Symptome zweiten Ranges</b>
Bilateraler, meist symmetrischer Tremor unter Halte- und Aktionsbedingungen, selten Ruhetremor	Langer Verlauf
Zusätzlich isolierter Kopf- oder Stimmtremor ohne abnormale Kopfposition	Positive Familienanamnese
Übriger neurologischer Befund regelrecht	Besserung der Tremoramplitude nach Alkoholgenuss

Tabelle 2.1: klinische Diagnosekriterien des Essentiellen Tremors gemäß des „Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor“ (Cohen et al. 2003, Deuschl et al. 1998, Bain et al. 2000)

Der Essentielle Tremor wird als zentral generierter Tremor angesehen und es wird angenommen, dass die Krankheit pathophysiologisch in einer funktionellen Störung der olivocerebellären Projektionen begründet ist. Zwar konnten in Studien pathologisch keine morphologischen oder strukturellen Korrelate für die Erkrankung gefunden werden (Rajput et al. 1991), jedoch wird die Hypothese klinisch dadurch gestützt, dass Symptome des Essentiellen Tremors bei Läsionen des Cerebellums (Dupuis et al. 1989), der Pons (Nagaratnam et al. 1997, Urushitani et al. 1996) und des Thalamus (Duncan et al. 1988) sistieren. Andererseits ergeben sich tierexperimentell im Harmaline-Modell Hinweise, dass Zellen der unteren Olive synchron aktiv sind und dass deren rhythmische Aktivität in das Cerebellum und über reticulospinale Projektionen zu den Motoneuronen fortgeleitet wird (Wilms et al. 1999). Diese Beobachtung ist im Kontext der vorliegenden Studie zur therapeutischen tiefen Hirnstimulation sehr bedeutend, da die Stimulation in dieses pathologisch aktive und synchronisierte Netzwerk eingreifen und physiologische Aktivität wieder herstellen könnte.

## **2.3. Neuronale Synchronisation**

### **2.3.1 Definition und Bedeutung der neuronalen Synchronisation**

Eine der bedeutendsten Fragen in der Vergangenheit und Gegenwart der Neurologie zielt auf die Verarbeitungsmechanismen einer unendlichen Fülle an Informationsströmen und synaptischen Verknüpfungen innerhalb des menschlichen Gehirns ab. Bis heute kann keine abschließende Antwort gegeben werden, wie kognitive Funktionen auf neuronaler und molekularer Ebene verarbeitet werden, um schließlich zur Ausführung zu kommen und welche Verarbeitungsschritte im Gehirn notwendig sind, um gewünschtes Verhalten letztlich zu initiieren und mit hoher Präzision durchzuführen. Seit längerer Zeit ist dabei bekannt, dass kognitive Leistungen nicht in einem solitären umschriebenen Areal des menschlichen Gehirns implementiert werden, sondern dass dafür Kommunikation zwischen räumlich getrennten Arealen und Zellpopulationen nötig ist.

*Wie aber können räumlich getrennte Nervenzellverbände effektiv miteinander kommunizieren und dabei zeitlich geordnet agieren?*

Eine attraktive Erklärung der neuronalen Kommunikation bietet das Konzept der neuronalen Synchronisation. Prof. Donald O. Hebb publizierte im Jahre 1949 in seinem Buch „The Organisation of Behavior: a neuropsychological approach“ grundsätzliche Annahmen, die bei Lernvorgängen eine wichtige Rolle spielen sollten und die mittlerweile auch experimentelle Evidenz erhalten haben. So postulierte er, dass kortikale Neurone ihre Kommunikation durch wiederholte synchrone Aktivierung verstärken und dass dieser wiederholten synchronen neuronalen Aktivierung eine wichtige Rolle bei kognitiven Prozessen wie dem Lernen und der Gedächtnisbildung zukommt.

Prof. Christoph von der Malsburg hatte 1986 an Hebbs Ideen anknüpfend das Konzept einer zeitlich korrelierten Aktivität (von der Malsburg et al. 1986) entfernter Neurone vorgeschlagen. Demnach könnten sich Neurone durch synchrone Aktivierung zu funktionellen Ensembles gruppieren, wenn sie gemeinsam und zeitlich geordnet auf ein spezifisches Merkmal reagieren. Neurone, die dieses Merkmal nicht repräsentieren, wären demnach nicht synchron aktiv zu den repräsentierenden Neuronen. Diese funktionelle Kopplung von Neuronen ist nicht nur bei eng benachbarten Neuronen möglich, sondern kann auch in entfernten Hirnarealen nachgewiesen werden. Somit ist dieses Konzept auch aus anatomischer und neurophysiologischer Sicht plausibel. Darüber hinaus bietet dieses Konzept den Vorteil der Dynamik, d.h. der zeitlichen Veränderlichkeit des Netzwerks, da die neuronale Synchronisation jederzeit enden kann und neue Synchronisationen zwischen anderen Neuronen entstehen können. So könnte die zeitlich korrelierte Aktivität also das „Bindeglied“ oder das informationskodierende Prinzip zwischen entfernten Zellpopulationen sein und an der Repräsentation und Implementierung kognitiver Leistungen beteiligt sein.

Diese grundsätzlichen Aussagen fanden seitdem experimentelle Bestätigung und wurden insbesondere im visuellen System gut untersucht. So konnte gezeigt werden, dass Neurone unterschiedlicher rezeptiver Felder synchron

aktiv sind, wenn beiden Arealen im Gesichtsfeld derselbe Lichtreiz angeboten wird (Gray et al. 1989). Jedoch besteht auch für das motorische System Evidenz dafür, dass neuronale Synchronisation eng mit der Integration sensomotorischer Leistungen verknüpft ist (König et al. 1995). Neueren Ergebnissen zufolge ist auch die Performance motorischer Aufgaben mit dem Maß an neuronaler Synchronisation korreliert (Hummel & Gerloff 2006). Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass neuronaler Synchronisation eine entscheidende funktionelle Rolle im motorischen System zukommt. Mathematisch lässt sich das zeitlich korrelierte Auftreten neuronaler Aktivität mit Hilfe der Kohärenzanalyse quantifizieren (mathematische Kalkulation: siehe 3.8).

### **2.3.2 Generierung und Modulation neuronaler Synchronisation**

Postuliert man die Synchronisation neuronaler Aktivität als ein Korrelat, um entfernte Neurone dynamisch an ein gemeinsames kognitives Programm zu binden, stellt sich zwangsläufig die Frage, wie neuronale Synchronisation generiert wird und wie sie sich physiologisch steuern und modulieren lässt. Auch wenn die physiologischen Mechanismen noch zu großen Teilen unbekannt sind, konnten mittlerweile Einflüsse verschiedener Neurotransmitter auf die synchrone Interaktion von Neuronen belegt werden.

Neuronale Synchronisation lässt sich dabei in unterschiedlichen Frequenzbereichen nachweisen. Dabei gibt es Anhaltspunkte dafür, dass Synchronisation bei geringen Entfernungen (short range) zwischen synchronisierten Neuronen in höheren Frequenzbereichen wie dem  $\beta$ - und  $\gamma$ -Band stattfindet und bei größeren Entfernungen (long range) Synchronisation in tieferen Frequenzbändern wie dem  $\theta$ - und  $\alpha$ -Band stattfindet (Kopell et al. 2000, Schnitzler et al. 2005, von Stein et al. 2000).

Dabei scheinen höherfrequente Oszillationen eher kortikal induziert zu sein, wie Studien mit neurochirurgischer Durchtrennung des Corpus callosum bei Katzen nahelegen, bei denen postläsional ein Verlust interhemisphärischer Synchronisation im  $\beta$ - und  $\gamma$ -Band festgestellt werden konnte (Engel et al. 1991). Hingegen wird bei der Generierung niederfrequenter Oszillationen im  $\delta$ -

$\theta$ - und  $\alpha$ -Band eine wichtige Rolle subkortikaler Strukturen, insbesondere des Thalamus, angenommen (Steriade et al. 2005, Llinas et al. 2006).

Bei der Entstehung neuronaler Synchronisationen im  $\gamma$ -Band scheinen cholinerge Neurotransmitter eine bedeutende Rolle zu spielen. In Tierversuchen konnte unter cholinergem Stimulus eine Facilitation von Oszillationen thalamokortikaler Projektionen mit einer Frequenz von 40 Hz nachgewiesen werden. Bei anticholinergem Blockade mit Scopolamin konnten die Oszillationen unterdrückt werden (Steriade 2004). Des Weiteren wird eine zustandsabhängige Modulierbarkeit der  $\gamma$ -Synchronisation visuell kortikaler Zellen mittels cholinergem Stimulus beschrieben (Rodriguez et al. 2004).

Ein weiterer Mechanismus für die Entstehung hochfrequenter neuronaler Synchronisation könnte die Inhibition über  $GABA_A$ -Rezeptoren in Netzwerken mit  $GABA$ ergen Interneuronen sein (Bartos et al. 2007). Demnach habe die  $GABA_A$ -Rezeptor vermittelte Inhibition eine Schlüsselrolle in der Generierung von  $\gamma$ -Synchronisation nach Erregung von Netzwerken über metabotrope Glutamatrezeptoren oder über non-NMDA-Rezeptoren, die durch Glutamat erregbar sind: sogenannte Kainaterezeptoren (Whittington et al. 1995). In Netzwerken mit inhibitorischen Interneuronen ist dabei die elektrotonische Kopplung  $GABA$ erger Interneurone via gap junctions für die Erzeugung von Synchronisation bedeutend. Mittels knock-out-Modellen von Connexinen (Hormuzdi et al. 2001, Draguhn et al. 1998; Fukuda et al. 2000, Nase et al. 2003, Traub et al. 2001) und durch chemische Blockade von gap junctions mittels Octanol (Traub et al. 2000) konnte  $\gamma$ -Synchronisation unterdrückt werden. Interessanterweise sind Power und Frequenz von  $\gamma$ -Synchronisation auch pharmakologisch durch Benzodiazepine und Barbiturate modulierbar, die ihre pharmakologische Wirkung über  $GABA$ -Rezeptoren ausüben (Baker et al. 2002, Faulkner et al. 1998). Damit sind nur zwei Beispiele aus einer ganzen Reihe von Medikamenten genannt, die neuronale Synchronisation modulieren und gleichzeitig Einflüsse auf kognitive Funktionen haben.

### **2.3.3 Neuronale Synchronisation im Kontext neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen**

Neuronale Synchronisation scheint nicht nur nutzbringende Effekte auf die kognitiven Leistungen zu haben, sondern ist im Falle einer Dysregulation entscheidend mit neurologischen und psychiatrischen Störungen wie Schizophrenie, Autismus, Alzheimer Demenz, Epilepsie und den Bewegungsstörungen idiopathisches Parkinsonsyndrom, Essentieller Tremor, Dystonie und Schreibkrampf assoziiert (für ein systematisches Review siehe Uhlhaas et al. 2006). Sowohl hyper- als auch hyposynchrone kortikale und subkortikale Zustände gehen dabei mit Störungen der Kognition und des Bewusstseins einher und unterstreichen nochmals die Bedeutung einer exakt und dynamisch justierten Synchronisation neuronaler Netzwerke.

Im Falle der Schizophrenie (Kwon et al. 1999, Krishnan et al. 2005), des Autismus (Just et al. 2004, Koshino et al. 2008) und der Alzheimer Demenz (Jeong 2004, Stam et al. 2005, Koenig et al. 2005) bestehen dabei Evidenzen für hyposynchrone Zustände, die mit Störungen des Gedächtnisses, der Wahrnehmung, der Aufmerksamkeit und gestörtem sozialen Verhalten einhergehen. Hypersynchrone Zustände zeigen sich eindrucksvoll bei der Epilepsie: dabei kommt es zum Funktionsverlust des Anfallsareals, das neurophysiologisch durch stark erhöhte Synchronisation gekennzeichnet ist (Steriade 2003, Niedermeyer 2005).

Hyper- und hyposynchrone Netzwerke in Abhängigkeit der Frequenz existieren auch bei den Bewegungsstörungen idiopathisches Parkinsonsyndrom und Essentieller Tremor und werden in Kapitel 5 ausführlich diskutiert werden.

## **2.4 Tiefe Hirnstimulation**

### **2.4.1 Indikationsstellung**

Bei der tiefen Hirnstimulation handelt es sich um einen elektiven invasiven Eingriff mit einem Risiko schwerer Morbidität und Mortalität von 1-3%. Die OP-Indikation sollte also unter sorgfältiger Abwägung von Risiko und potentiell

Nutzen gestellt werden. Ausschlusskriterien für eine stereotaktische Operation sind daher Pathologien in der kraniellen Bildgebung, maligne Grunderkrankungen, schwere Begleiterkrankungen, schwere Demenz (evaluiert mittels Mini-Mental-Status-Test und ausführlicher neuropsychologischer Testung), ausgeprägte Depression, Immunsuppression sowie pathologische Blutungsneigungen. Die tiefe Hirnstimulation sollte dabei den idiopathischen Parkinsonsyndromen vorbehalten bleiben, da bei atypischen Parkinsonsyndromen keine nachhaltigen therapeutischen Effekte erzielt werden konnten. Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass bei Fehlfunktionen der Hardware, Batteriewechseln des Stimulationsaggregats oder Elektrodenfehlagen chirurgische Revisionsoperationen nötig werden können. Vorteile gegenüber ablativ chirurgischen Verfahren liegen dagegen in der Reversibilität der Stimulation und der Modulierbarkeit der Stimulationsparameter bei Toleranzentwicklung und bei stimulationsbedingten Nebenwirkungen wie Dysarthrie, Gang- und Gleichgewichtsstörungen. Wirkungsfluktuationen, wie sie unter medikamentöser Therapie häufig auftreten, sind bei der tiefen Hirnstimulation seltener und schwächer ausgeprägt. Die Patientenselektion erfolgt am Universitätsklinikum Tübingen im Rahmen eines stationären Aufenthalts nach Indikationsstellung in der klinikinternen interdisziplinären neurologisch – neurochirurgischen „Stimulationskonferenz“.

Über den bestmöglichen Zeitpunkt der OP im individuellen Krankheitsverlauf bestehen heute keine gesicherten Erkenntnisse. Implantiert wird derzeit vorwiegend in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Ein neuroprotektiver Effekt der tiefen Hirnstimulation wird diskutiert, allerdings sind bislang keine prospektiven klinischen Studien verfügbar, die einen frühen OP-Zeitpunkt im individuellen Krankheitsverlauf rechtfertigen würden. Eine Stimulationstherapie wird als sinnvoll erachtet, wenn medikamentöse Therapieoptionen Symptome wie das Zittern nicht hinreichend kontrollieren oder wenn wegen starker Nebenwirkungen oder Wirkungsfluktuationen die medikamentöse Therapie

limitiert ist. Für folgende klinischen Konstellationen liegen gemäß der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Indikationen zur Operation vor:

- Zielsymptome sollten sensitiv auf Levodopamin sein (mindestens dreißigprozentige Verbesserung des motorischen UPDRS III unter Levodopamingabe)
- nicht anders beherrschbare hypo- oder hyperkinetische Konstellationen
- medikamentös nicht einstellbarer Tremor
- Patienten, die wegen Psychosegefahr nicht ausreichend mit dopaminergen Medikamenten eingestellt werden können
- es muss eine schwere objektive Beeinträchtigung bestehen (evaluiert mittels UPDRS-Score)
- Ausschluss neurochirurgischer Kontraindikationen
- Ausschluss eines dementiellen Syndroms (Kontraindikation bei Mini-Mental-Score <24/30, Matthis-Score <130/144)
- Ausschluss kognitiver oder affektiver Störungen

Die Stimulation des Nucleus ventralis intermedius thalami (Vim) stellt bei Patienten mit medikamentös nicht beherrschbarem Essentiellem Tremor ein effizientes therapeutisches Regime dar (Lyons et al. 2004, Pahwa et al. 2006). Auch der subjektive Leidensdruck des Patienten wird in die Indikationsentscheidung einbezogen, sind die Patienten doch häufig sozial schwer kompromittiert. Interessanterweise sind nicht nur Tremores der Extremitäten therapierbar, auch auf den Kopf- und Stimmtremor hat die Vim-Stimulation einen nutzbringenden Einfluss. Dabei scheinen die bilateralen Vim-Stimulationen deutlich bessere klinische Erfolge im Sinne einer Tremorreduktion zu erreichen (Obwegeser et al. 2000, Sydow et al. 2003). Gemäß der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist eine therapeutische tiefe Hirnstimulation bei Essentiellem Tremor in folgenden klinischen Situationen indiziert:

- therapieresistenter Tremor, (präoperative Therapieversuche mit Propranolol, Primidon, Clozapin ohne relevante Tremorreduktion)
- schwer ausgeprägte Symptomatik
- Ausschluss einer Demenz oder einer schweren Depression
- Ausschluss neurochirurgischer Kontraindikationen

#### **2.4.2 Operationstechnik und Paradigma bei STN-Implantation**

Derzeit stellen der STN beim idiopathischen Parkinsonsyndrom und der Vim beim Essentiellen Tremor die präferierten Stimulationsorte dar. Zwar kann auch die Stimulation des Globus pallidus internus (GPi) die klinischen Symptome des IPS bessern, jedoch können die motorischen Off-period-Symptome weniger zuverlässig therapiert werden. Auch sind der Bedarf an postoperativer dopaminerger Medikation und der Batterieverbrauch bei GPi-Stimulation deutlich höher als bei der STN-Stimulation (Lyons et al. 2002).

In der präoperativen Bildgebung werden die kraniellen CT- und MRT-Bilder fusioniert (Duffner et al. 2002) und daraus die Zielkoordinaten für das entsprechende Kerngebiet errechnet. Die Kombination der beiden bildgebenden Verfahren ergibt sich aus deren Nutzen: das CT bietet die höchste räumliche Genauigkeit, das MRT erlaubt dagegen vorteilsbringend die exakte Darstellung der Zielregionen. Durch eine möglichst exakte Lokalisierung der Strukturen in der Bildgebung lassen sich so intraoperativ Trajektorien einsparen und Komplikationsrisiken vermindern.

Nach Trepanation der Kalotte erfolgt die exakte Positionierung der Trajektorien am stereotaktischen Rahmen. Nun werden die Mikroelektroden über die Trajektorien langsam millimeterweise vorgeschoben und dabei Einzelzellsignale abgeleitet. Die Signale können dabei anhand des Entladungsmusters subkortikalen Kerngebieten zugeordnet werden. Ein weiterer Hinweis auf die Lokalisation der Mikroelektrode ergibt sich daraus, dass STN-Neurone auf passive Bewegung der Extremitäten mit Entladungen reagieren.



Abbildung 2.2: intraoperative Mikroelektrodenableitungen aus der Substantia nigra pars reticularis [SNr], Nucleus subthalamicus [STN] und Nucleus reticularis thalami

Die Mikroelektrode wird nun solange langsam vorgefahren bis Sn-typische Aktivität abgeleitet werden kann oder das STN-typische Signal verschwindet. Nun wird mittels Teststimulation der klinische Effekt am wachen Patienten getestet. Wünschenswert ist dabei ein gutes Ansprechen von Tremor und Akinese auf die Stimulation bei möglichst hoher Schwelle für das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen. Dafür wird mit einer Frequenz von 130 Hz und einer Pulslänge von 60  $\mu$ s mit steigender Stromstärke teststimuliert. Die endgültige Lokalisation ergibt sich also aus der spontanen und evozierten Aktivität sowie den klinischen Ergebnissen der Teststimulation bei möglichst geringen Nebenwirkungen. Ist eine Erfolg versprechende Lokalisation gefunden, wird die quadripolare Debase – Makroelektrode 3389 (Medtronic, Neurological Division, Minnesota) in das Kerngebiet implantiert. Der tiefste Kontakt 0 der quadripolaren Elektrode wird schließlich in der Grenzzone des STN zur Sn implantiert, so dass die Kontakte 1 und 2 im STN zum Liegen kommen. Der Kontakt 3 sollte dann in der Zona incerta (Zi) lokalisiert sein.



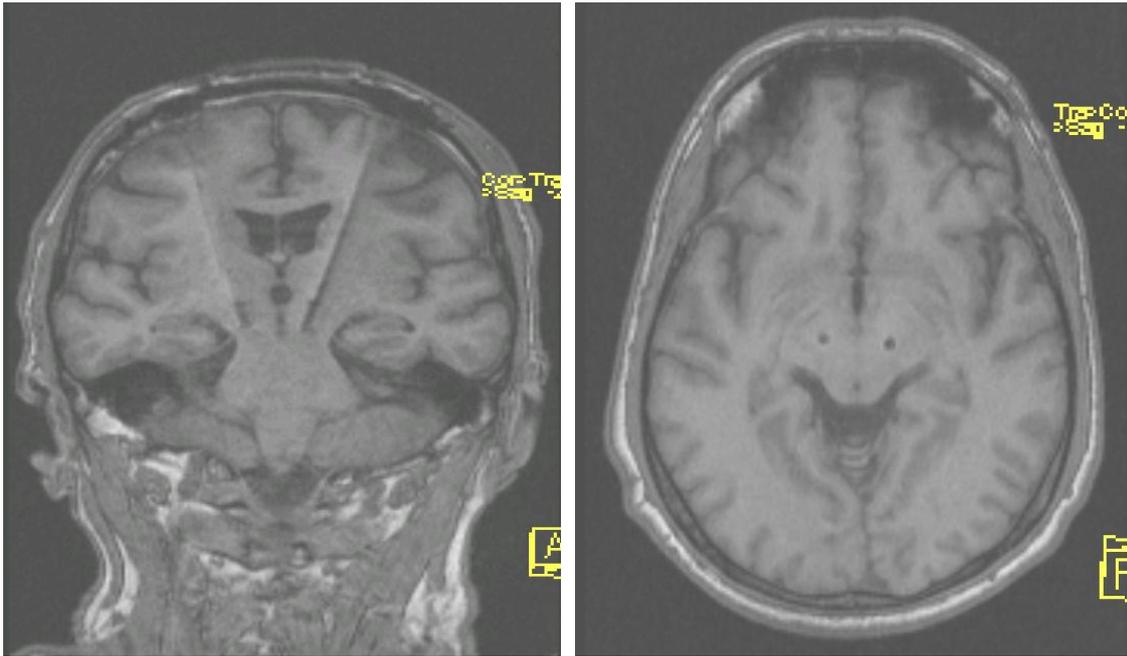


Abbildung 2.4: postoperatives Kernspintomogramm nach Implantation der quadripolaren Makroelektroden (Medtronic 3389) in den STN

### 2.4.3 Operationstechnik und Paradigma bei Vim-Implantation

In analoger Weise erfolgt die Implantation beim Essentiellen Tremor. Es wird ebenfalls eine Fusionsbildgebung eingesetzt und intraoperativ durch die elektrophysiologischen Daten aus den Mikroelektroden ergänzt. Nach Teststimulation und elektrophysiologischer Verifizierung des Vim erfolgt die Implantation der Stimulationselektrode so, dass weite Teile des Vim-Kerns, der Nucleus ventralis oralis anterior (Voa) und der Nucleus ventralis oralis posterior (Vop) stimuliert werden können.

### 2.5 Fragestellung

Bevor die Ziele der Studie definiert werden, soll eine kurze Zusammenfassung über die entscheidenden Ausgangspunkte gegeben werden:

- Neuronale Synchronisation fördert die Kommunikation zwischen entfernten Neuronen

- Neuronale Synchronisation ist ein dynamisches Ereignis. Sie ist also zeitlich veränderlich und an kognitive Programme adaptierbar
- Neuronale Synchronisation ist bei der Vorbereitung und Ausführung motorischer Programme bedeutend
- Eine Zunahme neuronaler Synchronisation kann Verhaltensleistungen verbessern, jedoch kann sie auch in der Pathophysiologie von psychiatrischen Erkrankungen und von Bewegungsstörungen eine kritische Rolle spielen

Hintergrund der vorliegenden Studie ist die Beobachtung, dass die tiefe Hirnstimulation eine wirksame Therapieoption bei idiopathischem Parkinsonsyndrom und Essentiellem Tremor darstellt. Jedoch ist bislang strittig, wie diese Wirkungen neurophysiologisch zu erklären sind. Die Operation zur tiefen Hirnstimulation stellt in diesem Kontext eine einzigartige Möglichkeit dar, invasive neurophysiologische Messungen an humanen Nervenkerne wie dem STN und dem Vim durchzuführen. Waren solche Messungen vor Beginn der tiefen Hirnstimulation in den 90er Jahren nur in Tierexperimenten oder im Rahmen großer neurochirurgischer Eingriffe möglich, so kann nun direkt unter stereotaktischen Bedingungen mit minimalem Gewebstrauma invasiv abgeleitet werden.

Die Fragestellung der Studie zielt darauf ab, dass die tiefe Hirnstimulation ihre Effekte über eine Modulation pathologischer Netzwerkaktivität erzielt.

Aus diesem Kontext heraus ergeben sich die Fragen und Hypothesen, die mit der vorliegenden Studie geklärt werden sollen:

- Neuronale und neuromuskuläre Synchronisation von STN / Vim, Kortex und Handmuskeln bei Morbus Parkinson und Essentiellem Tremor sollen vor und nach Implantation der Stimulationselektroden in Ruhe und bei isometrischer Kontraktion der Hand beschrieben werden

- Die funktionelle Rolle des STN und Vim soll bei Feinmotorik getestet werden
- Klinische Symptome und die Performance der feinmotorischen Aufgabe sollen unter den jeweiligen Untersuchungsbedingungen untersucht werden, um Zusammenhänge zwischen neuronaler Synchronisation und klinischen Symptomen erkennen zu können

Neben der Beschreibung der Konnektivitätsmuster sollen folgende Hypothesen konkret geprüft werden:

- STN- und Vim-Stimulation und operative Mikroläsion führen zu einer Reduktion pathologisch gesteigerter Synchronisation in der Tremorfrequenz und im  $\theta$ -Band zwischen dem primär motorischen Kortex (M1) und dem kontralateralen Effektormuskel
- STN- und Vim-Stimulation und operative Mikroläsion führen zu einer Wiederherstellung physiologischer Synchronisation im  $\beta$ -Band zwischen primär motorischem Kortex (M1) und dem Effektormuskel
- Verbesserungen der motorischen Performance korrelieren mit abnehmender Synchronisation im  $\theta$ -Band und zunehmender Synchronisation im  $\beta$ -Band

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Versuchspersonen

Die Studie wurde von der Ethikkommission Tübingen genehmigt. An der Studie nahmen insgesamt  $n = 10$  Patienten (7 männlich, 3 weiblich) mit idiopathischem Parkinsonsyndrom mit einem Durchschnittsalter von  $63 \pm 9,3$  Jahren teil. Die Erkrankung bestand durchschnittlich seit  $13 \pm 6,1$  Jahren bei einem mittleren Hoehn & Yahr Score von  $3,1 \pm 0,9$ . Von diesen Patienten nahmen alle an der ersten Untersuchung teil, die ein Tag vor der Operation [D0] stattfand. Am Tag nach der Operation [D1] konnten sechs der zehn Patienten untersucht werden und acht Tage nach der Operation [D8] wurden neun Patienten untersucht. Ein Patient stieg nach dem ersten Untersuchungstag [D0] aus der Studie aus, bei zwei Patienten waren die STN-Elektroden im postoperativen MRT [D1] disloziert und bei einem weiteren Patienten [Pd8] wurden die STN-Elektrodenkabel unmittelbar nach OP subkutan eingebracht, so dass nicht mehr aus dem STN abgeleitet werden konnte. Die Untersuchung an [D8] wurde bei allen Patienten mit korrekter Elektrodenlage im STN durchgeführt, da bei Dislokation eine Revisions-OP erfolgte und wiederum mittels MRT die korrekte Lage kontrolliert wurde. Außerdem wurden  $n = 3$  Patienten mit Essentiellem Tremor untersucht (1 männlich, 2 weiblich, mittleres Alter  $66 \pm 13$ ) mit einer mittleren Erkrankungsdauer von  $41 \pm 14$  Jahren. Diese drei Patienten wirkten an allen drei Untersuchungsbedingungen mit. Alle Versuchsteilnehmer waren über den Ablauf des Experiments sowie über eventuelle Nebenwirkungen und Risiken aufgeklärt worden und hatten schriftlich ihr Einverständnis erklärt.

Patient	Alter / Geschlecht	Dauer der Krankheit	Dominanztyp (IPS) Ausprägung (ET)	Hoehn & Yahr	UPDRS III Off / On
Pd1	67/m	7	TD	3	32/31
Pd2	69/m	4	TD	2	20/10
Pd3	61/m	16	AR	3	57/29
Pd4	79/w	16	Ä	3,5	50/33
Pd5	50/m	12	TD	2	n
Pd6	51/m	13	Ä	3	29/22
Pd7	68/m	9	AR	3	n/23
Pd8	70/m	20	Ä	3,5	33/21
Pd9	61/w	9	AR	5	67/49
Pd10	54/w	24	Ä	3,5	67/41
ET1	75/w	25	A + K	-	-
ET2	72/w	52	A	-	-
ET3	51/m	45	A + K + S	-	-

Tabelle 3.1: klinische Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit therapeutischer tiefer Hirnstimulation des STN bei idiopathischem Parkinsonsyndrom bzw. Vim bei Essentiellem Tremor; TD = Tremordominanztyp, Ä = Äquivalenztyp, AR = akinetisch-rigider Typ, A = Armtremor, K = Kopftremor, S = Stimmtremor. UPDRS III: Off = ohne Medikation, On = mit Medikation, n = unbekannt. m = männlich, w = weiblich. Dauer der Erkrankung in Jahren

### 3.2 Medikation

Die Patienten wurden angewiesen, an allen drei Untersuchungstagen ihre Medikamente nach ärztlicher Verordnung einzunehmen. Auf eine Untersuchung ohne Medikamente wurde aus ethischen Gründen verzichtet.

Um tageszeitliche Schwankungen der Medikamenteneffekte zu minimieren, wurde die elektrophysiologische Ableitung eine halbe Stunde nach Einnahme der letzten Medikamentendosis durchgeführt, üblicherweise um die Mittagszeit zwischen 12.00 Uhr und 14.00 Uhr.

Patient	Medikamente [D0]	Medikamente [D1]	Medikamente [D8]
Pd1	L-Dopa 850 (250)	L-Dopa 750 (250)	L-Dopa 500 (0)
Pd2	-	-	-
Pd3	L-Dopa 725 (125) Pramipexol 3,5 (0,7) Entacapon 1200 (200)	L-Dopa 625 (125) Pramipexol 3,5 (0,7)	L-Dopa 787,5 (125) Carbidopa 25 (0) Pramipexol 0,7 (0)
Pd4	L-Dopa 375 (75)	L-Dopa 525 (75) Carbidopa 37,5 (0)	L-Dopa 525 (75)
Pd5	-	-	-
Pd6	L-Dopa 375 (0) Pramipexol 2,1 (0) Amantadin 200 (0) Entacapon 1200 (0)	L-Dopa nach Bedarf (0)	L-Dopa 250 (67,5)
Pd7	L-Dopa 662,5 (187,5) Pramipexol 8,75 (1,75) Selegilin 20 (0)	ausgeschieden	ausgeschieden
Pd8	L-Dopa 656,25 (93,75) Pramipexol 3,15 (0) Amantandin 400 (200) Entacapon 1200 (200)	L-Dopa 656,25 (93,75) Entacapon 1200 (200)	L-Dopa 656,25 (93,75) Pramipexol 3,15 (1,75) Amantadin 100 (0) Entacapon 1200 (200)
Pd9	L-Dopa 481,25 (31,25) Carbidopa 50 (0) Cabergolin 8 (0) Entacapon 1200 (200) Amantadin 300 (0)	L-Dopa 437,5 (62,5)	L-Dopa 437,5 (62,5)

Pd10	L-Dopa 150 (0) Carbidopa 75 (0) Pramipexol 2,1 (0,7) Entacapon 600 (0)	L-Dopa 100 (0) Carbidopa 50 (0)	L-Dopa 100 (50) Carbidopa 50 (25)
ET1	Gabapentin 1300 (500)	Gabapentin 1300 (400)	Gabapentin 400 (200)
ET2	-	-	-
ET3	Propranolol 80 (0)	Propranolol 40 (0)	-

Tabelle 3.2: Tagesdosis der Medikation der Patienten in [mg] an den drei Untersuchungstagen. In Klammern ist die Medikamentendosis in [mg] aufgeführt, die 30 Minuten vor Untersuchungsbeginn eingenommen wurde. Patienten, die keine Medikation eingenommen hatten, sind durch (-) gekennzeichnet

### 3.3 Lokalisationskontrolle und Stimulationsparameter

Am Tag nach Implantation der Makroelektroden wurde im postoperativen MRT die Elektrodenlage ermittelt. Acht der zehn Patienten mit IPS und die drei Patienten mit ET zeigten dabei korrekt lokalisierte Elektroden.

Des Weiteren wurde in den Tagen nach Implantation des Stimulatoraggregats über unterschiedliche Kontakte im Kerngebiet teststimuliert und empirisch die Einstellungen mit den besten klinischen Ergebnissen ermittelt. Mit diesen Parametern wurden schließlich auch die Stimulationsexperimente an Tag 8 nach OP [D8] vorgenommen.

Patient	Lokalisation	Seite	Amplitude (V)	Frequenz (Hz)/ Pulsbreite ( $\mu$ sec)	Polung
PD1	STN	<u>links</u> rechts	1,5 1,0	130/60 130/60	1- G+ 6- G+
PD2	STN	<u>links</u> rechts	1,0 1,9	130/60 130/60	3- G+ 5- G+
PD3	STN	<u>links</u> rechts	1,5 2,5	130/60 130/60	3- G+ 7- G+

PD4	STN	<u>links</u> rechts	3,0 3,5	130/60 130/60	2- 3- G+ 4- 5- G+
PD5	STN	<u>links</u> rechts	2,0 1,5	130/60 130/60	1- 2- G+ 6- G+
PD6	STN	<u>links</u> rechts	1,5 2,0	130/60 130/60	1- G+ 5- G+
PD7	ausgeschieden	-	-	-	-
PD8	STN	<u>links</u> rechts	1,5 1,5	130/60 130/60	1- G+ 5- G+
PD9	STN	<u>links</u> rechts	1,5 2,3	130/60 130/60	1- G+ 6- G+
PD10	STN	<u>links</u> <u>rechts</u>	2,0 2,0	130/60 130/60	1- G+ 1- G+
ET1	Vim	<u>links</u> rechts	4,0 3,0	130/210 130/90	0- G+ 5- 6+
ET2	Vim	<u>links</u> rechts	1,5 1,0	130/120 130/90	1- 2+ 5- 6+
ET3	Vim	<u>links</u> rechts	4,0 2,0	200/210 200/450	1+ 2- 3+ 5+ 6- 7-

Tabelle 3.3: Stimulatoreinstellungen an D8StimOn. Die unterstrichene Seite des STN entspricht der abgeleiteten Seite kontralateral zur tremordominanten Hand an D1. Auf der linken Seite werden die Kontakte international von tief nach oberflächlich mit 0,1,2,3 auf der rechten Seite analog mit 4,5,6,7 bezeichnet. G steht für Gehäuse.

### 3.4. Versuche

#### 3.4.1 Formaler Versuchsablauf

Die Patienten wurden instruiert, eine halbe Stunde vor Untersuchungsbeginn ihre verordnete Medikation einzunehmen. Daraufhin wurden sie in das EEG – Labor geführt und die Elektroden wurden angelegt. Nach Impedanzkontrollen für alle Kanäle [EEG, EMG, Mechanogramm] und Minimierung der Impedanzen unter  $5k\Omega$  wurde mit der elektrophysiologischen Ableitung begonnen. An allen Untersuchungstagen wurde eine Ableitung in Ruhe und eine Ableitung während der feinmotorischen Bedingung durchgeführt. Der Versuchsaufbau war für Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom und Essentiellem Tremor identisch. Bei allen Patienten wurde die tremordominante Hand für die Untersuchung ausgewählt.

##### Untersuchungsblock [D0]:

Der Untersuchungsblock [D0] fand ein Tag vor Implantation der Makroelektroden statt. Abgeleitet wurde ein 12-Kanal-EEG [FC1, C1, CP1, FC3, C3, CP3, FC2, C2, CP2, FC4, C4, CP4], das EMG [APB, FDI] sowie das Mechanogramm.

##### Untersuchungsblock [D1]:

Die Untersuchung [D1] wurde ein Tag nach Implantation der Makroelektroden durchgeführt. Es wurde ein 6-Kanal-EEG [FC3, C3, CP3, FC4, C4, CP4], das EMG [APB, FDI], das Mechanogramm sowie lokale Feldpotentiale aus dem STN / Vim über die implantierten Makroelektroden abgeleitet.

Ausschlusskriterium für diesen Untersuchungsblock waren dislozierte Elektroden im postoperativen MRT sowie ein reduzierter postoperativer Allgemeinzustand.

##### Untersuchungsblock [D8]:

Der dritte Untersuchungsblock erfolgte eine Woche nach Implantation der Makroelektroden mit 12-Kanal-EEG [FC1, C1, CP1, FC3, C3, CP3, FC2, C2,

CP2, FC4, C4, CP4], das EMG [APB, FDI] sowie dem Mechanogramm analog zu [DO]. Es wurden zwei Messreihen mit ausgeschaltetem Stimulator [D8StimOff] und angeschaltetem Stimulator [D8StimOn] in Ruhe und bei Feinmotorik durchgeführt.

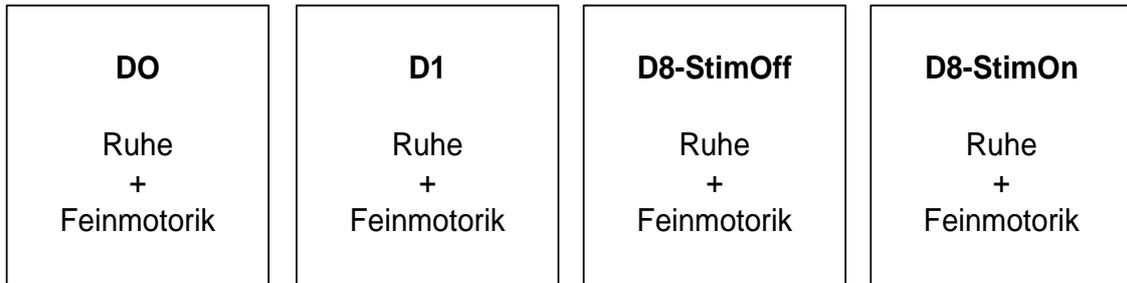


Abbildung 3.1: formaler Versuchsablauf in schematischer Übersicht

### Ruhemessung

Bei jeder Versuchsreihe wurde initial eine Ruhemessung durchgeführt. Dazu mussten die Patienten in aufrechter Sitzhaltung und entspannt abgelegten Armen und Händen in dem Untersuchungsstuhl vor dem Präsentationscomputer Platz nehmen. So wurden EEG und EMG in Ruhe für die Dauer von vier Minuten abgeleitet. Nach dem Kraftaufnehmer wurde in dieser Bedingung nicht gegriffen.

### Messung bei Feinmotorik

Bei der feinmotorischen Messbedingung wurde der Versuchsperson über den Präsentationscomputer eine visuelle Skala präsentiert. Dabei repräsentierte ein größenkonstantes weißes Rechteck auf dem Bildschirm eine konstante Kraft von 2N [ForceSoll], die vom Patienten möglichst genau eingestellt werden sollte. Dazu erhielt der Patient in Form eines schwarzen Rechtecks fortlaufend visuelles Feedback über die Kraft, die er selbst während des Präzisionsgriffs aufbrachte [Forcelst]. Mit zunehmender Kraft vergrößerte sich das Rechteck dabei in horizontaler Richtung, so dass der Patient die vorgegebene Kraft einstellen konnte, indem er weißes und schwarzes Rechteck zur Deckung brachte.

So wurde während eines Messdurchganges das Bild immer wieder in zyklisch repetitiver Abfolge für zwanzig Sekunden präsentiert, so dass der Patient die vorgegebene Kraft einstellen konnte. Dann wurde das Bild für zehn Sekunden ausgeblendet, so dass die visuelle Rückkopplung fehlte. Da visuell geführte Bewegungen die Aktivität der Basalganglien modulieren können (Amirnovin et al. 2004), wurden nur Untersuchungsintervalle ohne visuelles Feedback in die Auswertung einbezogen. Insgesamt wurden so mindestens 100 Sekunden Datenlänge ohne visuelles Feedback aufgezeichnet, um bei der Kalkulation der Kohärenzdaten die Varianzen zu verringern.

### **3.4.2 Versuchsaufbau**

Die Patienten saßen während der Messungen 1,5 m vom Präsentationsschirm entfernt. Mit den Augen musste während der Messungen bei Ruhe und Feinmotorik ein kleines Kreuz in Bildschirmmitte fixiert werden, um okuläre und mimische Artefakte während der Messungen zu minimieren. Der Oberarm war dabei in der Schulter adduziert, der Unterarm wurde in 90°-Beugehaltung entspannt abgelegt. Der Kraftaufnehmer wurde mit Daumen und Zeigefinger gedrückt. Nun wurde die visuelle Skala über den Präsentationscomputer angezeigt und die Kraft vom Patienten eingestellt. Die Signale von EEG, EMG und Mechanogramm wurden über einen Vorverstärker und Verstärker an den Aufnahmecomputer übermittelt und mit NeuroScan 3.2 Acquire, Neurosoft Inc., Sterling, Virginia, USA aufgezeichnet. Dabei wurden auch die Informationen über Ein- und Ausblendung des visuellen Feedbacks in die Rohdaten eingespielt. Grobe Artefakte wie Augen- und Kopfbewegungen wurden in den Aufnahmen genauso gekennzeichnet wie Fehler bei der Ausführung der Aufgabe, Ermüdung und Pausen der Patienten.

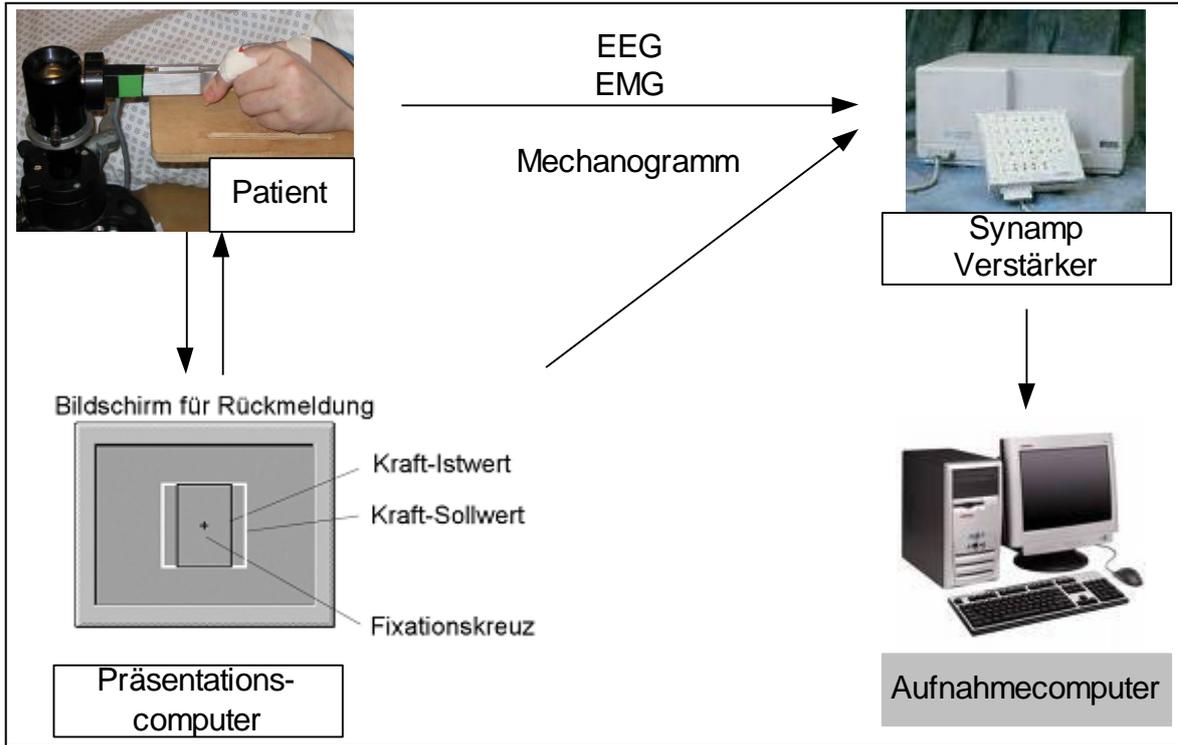


Abbildung 3.2: Skizze des Versuchsaufbaus. EEG, EMG und Mechanogramm werden über einen Vorverstärker an den Verstärker und den Aufnahmecomputer weitergeleitet und mit NeuroScan 3.2 aufgezeichnet.

### 3.5 EMG

Das EMG wurde mittels Oberflächenelektroden (Ag/AgCl) vom Musculus abductor pollicis brevis [APB] und Musculus interosseus dorsalis primus [FDI] abgeleitet. Dabei wurden eine Elektrode über dem jeweiligen Muskelbauch und eine Referenzelektrode im Bereich der distalen Interphalangealgelenke angebracht (Neuroscan Synamps, El Paso, TX, USA). Die Daten wurden mit einer Abtastrate von 1000Hz aufgenommen und einem „band-pass-Filter“ von 10 - 200 Hz gefiltert. Impedanzen wurden vor jeder Messung ermittelt und unter 5k $\Omega$  gesenkt.

### 3.6 EEG

Für die Erfassung der elektrischen Hirnaktivität in den Untersuchungen [D0], [D8StimOff] und [D8StimOn] wurde ein 12-Kanal-EEG verwendet (NeuroScan Synamps, El Paso, TX, USA). Die Ag/AgCl - Oberflächenelektroden wurden an den Positionen [FC1, C1, CP1, FC3, C3, CP3, FC2, C2, CP2, FC4, C4, CP4]

gemäß dem internationalen 10-20-System platziert. Ein Tag nach der Operation [D1] konnten nur die sechs Oberflächen-Elektroden [FC3, C3, CP3, FC4, C4, CP4] verwendet werden, da die weiter medial gelegenen Operationswunden aus hygienischen Gründen nicht tangiert werden konnten. Die Erdung erfolgte über eine frontale Elektrode, abgeleitet wurde jeweils gegen zwei aurikuläre Referenzelektroden. Vor jeder Ableitung wurden die Impedanzen kontrolliert und auf unter  $5\text{k}\Omega$  gesenkt. Die Signale wurden mit einer Abtastrate von 1000 Hz aufgezeichnet und mit einem „low-pass-Filter“ von 70 Hz gefiltert.

### 3.7 Makroelektroden

Bei allen Patienten wurden Makroelektroden des Modelltyps 3389 (Medtronic GmbH, Düsseldorf, Deutschland) mit vier zylindrischen Platin-Iridium-Kontakten verwendet. Die Elektrodenkontakte hatten einen Durchmesser von 1,27 mm und 1,5 mm Länge. Der Abstand zwischen den Kontakten 0, 1, 2 und 3 betrug jeweils 0,5 mm. Kontakt 0 bezeichnet dabei den tiefsten, Kontakt 3 den oberflächlichsten Kontakt. Nach Internalisierung der Elektrodenkabel wurden die Makroelektroden an einen subclaviculär gelegenen programmierbaren batteriebetriebenen Impulsgenerator angeschlossen [Itrel II beziehungsweise Kinetra 7428]. Zuvor wurden an D1 über die ausliegenden Kabel lokale Feldpotentiale abgeleitet.

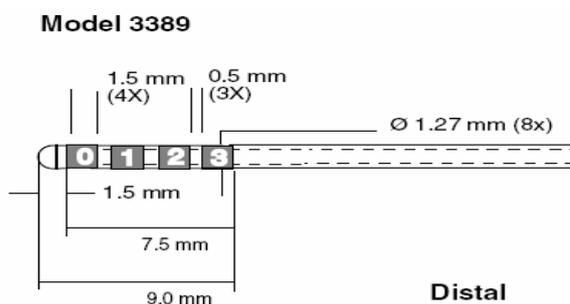


Abbildung 3.3: schematische Darstellung der implantierten Makroelektrode Medtronic 3389

Die Patienten können damit mit einer Amplitude von 0-10,5 V, einer Frequenz von 2-185 Hz und eine Pulslänge von 60-450  $\mu\text{sec}$  stimuliert werden. Alle

Patienten wurden bilateral implantiert und stimuliert. Die Rohsignale an [D1] aus STN und Vim wurden mit einer Abtastrate von 1000 Hz aufgenommen und mit einem Notch (50Hz) und einem „low-pass-Filter“ von 200 Hz gefiltert.

### 3.8 Definition abhängiger Variablen

#### 3.8.1 Kohärenz

Die Kohärenz ist eine Erweiterung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson für komplexe Zahlen in Abhängigkeit der Frequenz eines oszillatorischen Signals und wird durch die folgende Formel mathematisch ausgedrückt:

$$Coh_{xy}(f) = \frac{P_{xy}(f)^2}{P_{xx}(f)P_{yy}(f)}$$

Abbildung 3.4: Formel zur Berechnung der Kohärenzspektren

Dabei ist  $P_{xy}$  die Kreuzspektraldichte zwischen den Signalen x und y, während  $P_{xx}$  und  $P_{yy}$  die jeweiligen Autospektren von x und y darstellen. Die Kohärenz kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei der Wert 0 keinerlei lineare Beziehung und der Wert 1 eine vollkommen lineare Beziehung zwischen den Signalen anzeigt. Kohärenzwerte wurden dann als signifikant angesehen, wenn sie das 95%-Konfidenzintervall überschritten. Dies wurde mittels folgender Formel errechnet:

$$CL(X) = 1 - \left(1 - \frac{X}{100}\right)^{\frac{1}{n-1}}$$

Abbildung 3.5: Konfidenzintervall für signifikante Kohärenzwerte. n = Anzahl der Epochen à 1024 msec, die in die Berechnung der Kohärenzspektren eingingen, X = Signifikanzniveau

Um die Varianz der kortikomuskulären Kohärenz zu vermindern, wurden die Kohärenzwerte vor der statistischen Analyse mittels „arc-hyperbolic tangent transformation“ nach der folgenden Formel transformiert (Mima et al. 1999):

$$a \tanh x = \ln\left(\frac{\sqrt{1-x^2}}{1-x}\right) = \frac{1}{2} \ln\left(\frac{1+x}{1-x}\right)$$

Abbildung 3.6: Formel der „arc-hyperbolic tangent transformation“

### 3.8.2 Powerspektren

Für die Berechnung der Powerspektren wurde eine Spektralanalyse der bioelektrischen Signale von EEG, EMG, Mechanogramm und Makroelektroden mittels Fast-Fourier-Transform [FFT] durchgeführt. Die FFT kann nur für Signale angewendet werden, die eine quadratische Integrierbarkeit und Summierbarkeit aufweisen. Daher wurde bei der Auswertung eine Epochenlänge von 1024 msec gewählt. Die Power kann dabei als quadrierter Wert des Signals definiert werden und hat daher die Einheit [ $\mu\text{V}^2$ ].

$$P = s(t)^2$$

Abbildung 3.7: Formel zur Berechnung der Powerspektren. P = Power, s(t) = Signal als Funktion der Zeit

Da es bei der Berechnung der Powerspektren mittels FFT zu einer Faltung im Frequenzraum kommt, werden Powerspektren zu breit abgebildet. Dieser Effekt lässt sich durch „Fensterung“ verringern. Dafür wurde in der vorliegenden Studie das „hamming window“ verwendet.

$$\omega(n) = 0,54 + 0,46 * \cos\left(\frac{2\pi n}{M}\right), n = -\frac{M}{2}, \dots, \frac{M}{2}$$

Abbildung 3.8: Formel zur Berechnung des „hamming windows“. N = Breite einer diskreten Zeit-Window-Funktion. n nimmt ganzzahlige Werte mit  $0 \leq n \leq N-1$  an. cos = Cosinus

### 3.8.3 Mechanogramm und Performance

Für die feinmotorische Untersuchungsbedingung wurde die Kraftentwicklung bei der Ausführung des Präzisionsgriffs in Form des Mechanogramms aufgezeichnet. Dabei gab der Kanal [ForceSoll] die definierte Sollkraft von 2 N vor, die vom Patienten ausgeübte Kraft [ForceIst] wurde mit einer Abtastrate von 1000 Hz und einem „low-pass-Filter“ von 50 Hz digitalisiert.

Das Mechanogramm lieferte bei den Messungen eine Kontrolle, ob die Aufgabe regelrecht zu jedem Untersuchungszeitpunkt ausgeführt wurde: fehlerhaft ausgeführte Epochen wie sie bei Ermüdung der Versuchsperson auftraten, konnten offline zuverlässig erkannt und aus dem jeweiligen Datensatz entfernt werden.

Zum anderen erlaubte das Mechanogramm Aussagen über die Genauigkeit der Ausführung der Ausgabe und über die klinische Ausprägung des Tremors. Als Maß dafür wurde die sogenannte „Performance“ in die Studienausswertung eingeführt. Mathematisch wurde die Performance in der vorliegenden Studie als Standardabweichung der Spannungsdifferenz der digitalisierten Signale [ForceIst] und [ForceSoll] am Kraftaufnehmer dargestellt:

$$\text{Performance} = \text{Stabw} (\text{ForceIst} - \text{ForceSoll})$$

Abbildung 3.9: Formel zur Berechnung der Performance. Stabw = Standardabweichung, ForceIst = vom Patienten ausgeübte Kraft, ForceSoll = definierte Sollkraft

Wird also die Kraft [ForceIst] vom Patienten exakt auf 2 N eingestellt und eingehalten, beträgt die Spannungsdifferenz 0 mV. Je stärker die ausgeübte Kraft [ForceIst] von der Soll-Kraft [ForceSoll] abweicht, umso größer wird auch die Standardabweichung der Spannungsdifferenz. Die Performance kann also Werte > 0 annehmen, wobei ein niedrigerer Zahlenwert eine exaktere Ausführung des Präzisionsgriffs anzeigt.

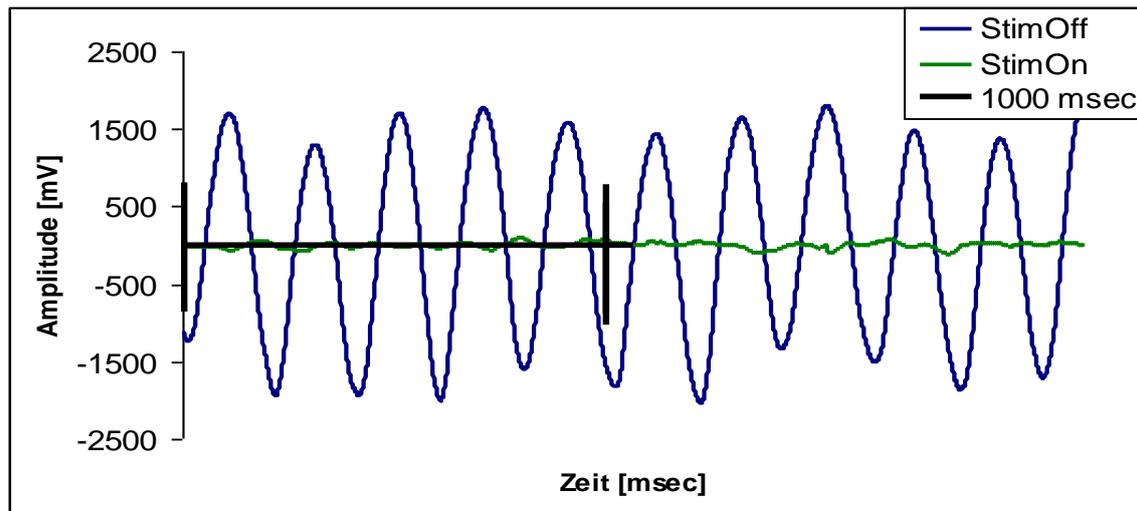


Abbildung 3.10: Spannungsdifferenz (Forcelst – ForceSoll) des Mechanogramms an [D8] mit ausgeschaltetem und angeschaltetem Stimulator bei einem Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (Pd3). Die Performance bei D8StimOn war deutlich besser als bei D8StimOff, da die vorgegebene Kraft von 2N präziser justiert wurde. X-Achse: Zeit; Y-Achse: Spannungsdifferenz (Forcelst – ForceSoll)

### 3.9 Datenauswertung und statistische Analyse

Die Rohdaten wurden offline zunächst von Bewegungsartefakten befreit und mit einem „band-pass-Filter“ von 1-70 Hz gefiltert. Das EMG wurde rektifiziert. Aufnahmeabschnitte mit visuellem Feedback bei der feinmotorischen Bedingung wurden entfernt, so dass nur Daten ohne visuelles Feedback in die Auswertungen einfließen. Danach wurden die Daten in einzelne Epochen mit einer Länge von 1024 ms segmentiert. Mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT) wurden schließlich die Kohärenz und die Power berechnet, die Frequenzauflösung von 0,975 Hz ergab sich dabei mathematisch aus der Epochenlänge von 1024 msec. Kohärenz und Powerspektren wurden in sechs unterschiedlichen Frequenzbändern untersucht:  $\delta$ -Band (0 - 2,9 Hz),  $\theta$ -Band (3,9 – 7,8 Hz),  $\alpha$ -Band (8,8 – 12,7 Hz), niederer  $\beta$ -Band (13,7 – 19,5 Hz), hoher  $\beta$ -Band (20,5 – 30,2 Hz) und  $\gamma$ -Band (60,5 - 90,7 Hz).

#### Normalisierung der Powerspektren

Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit innerhalb und zwischen den Patienten wurden die muskulären Powerspektren zusätzlich normalisiert, da die

Vergleichbarkeit der Werte für unterschiedliche Versuchspersonen und unterschiedliche Versuchstage durch eine Vielzahl an Fehlerquellen wie Größe des Muskels, Position der EMG-Elektrode und elektrischem Widerstand erschwert wurde. So wurde die mittlere Power im Frequenzbereich von 1-100 Hz für jeden Patient und jede Bedingung errechnet und jeder Spektralwert auf diesen Mittelwert normalisiert.

$$P_{normalisiert}(f) = \frac{P_{absolut}(f)}{\bar{P}}$$

Abbildung 3.11: Formel zur Berechnung der normalisierten Powerspektren [ $P_{normalisiert}(f)$ ]

### Individuell signifikante Kohärenzwerte

Zusätzlich zur Mittelwertkalkulation über den gesamten Frequenzbereich oder über die definierten Frequenzbänder wurden die individuell signifikanten Kohärenzwerte ermittelt, da signifikante Kohärenzwerte geringe Zahlenwerte annehmen und so durch Mittelung und interindividuelle Schwankungen Informationsverluste entstehen können. So wurden bei jedem Patienten in jeder Untersuchungsbedingung signifikante Kohärenzwerte mit einem Wert  $> 0,03$  numerisch erfasst und pro Frequenzband summiert. Für einen signifikanten Peak wurde dabei der Absolutwert 1 eingesetzt. Um eine Vergleichbarkeit der unterschiedlich großen Frequenzbänder zu erreichen, wurden die Werte auf die Anzahl der Datenpunkte pro Frequenzband normiert.

### Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit der Software SPSS für Windows Version 14, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA durchgeführt. Die Daten wurden zunächst auf Normalverteilung mittels Kolmogorof-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test untersucht. Bei nicht vollständig normalverteilten Daten kamen bei den Kohärenzen, Powerspektren und der Performance als non-parametrische Testverfahren der Wilcoxon-Test zum paarweisen Mittelwertvergleich und

Spearman`s Korrelationskoeffizient für Rangkorrelationstests zum Einsatz. Bei vollständig normalverteilten Daten wurde der gepaarte t-Test zum Mittelwertvergleich angewendet. Bei den Patienten mit Essentiellem Tremor wurden auf Grund der Fallzahl (n=3) keine statistischen Tests angewendet.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Perioperative Medikation**

Die perioperativen individuellen Medikationen konnten aus klinischen Gründen nicht standardisiert werden und waren daher den Schwankungen der individuellen perioperativen klinischen Situation der Patienten unterworfen. Die Tagesdosis (in Klammern: Medikamentendosis 30 min vor Untersuchungsbeginn) bei den 9 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom unterschied sich an D1 bei 7(4) Patienten von der Medikation an D0, an D8 unterschied sie sich bei 7(6) Patienten von D0 und bei 6(5) Patienten von D1. Bei den drei Patienten mit Essentiellem Tremor unterschieden sich die Medikationen an D1 bei 1(1) Patienten gegenüber D0, an D8 bei 2(1) Patienten gegenüber D0 und 1(1) Patienten gegenüber D1. In den Vergleichsmessungen D8StimOff und D8StimOn lagen bei direkt aufeinander folgenden Untersuchungen identische Medikamentendosierungen vor, die lediglich den pharmakokinetischen Schwankungen der individuellen Medikamentenspiegel unterlagen.

### **4.2 Ergebnisse bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom**

#### **4.2.1 Performance**

Die Performancedaten waren nicht normalverteilt und wurden daher mittels Wilcoxon-Test verglichen. Es zeigte sich eine signifikant bessere Performance an D8StimOn gegenüber D0 um 56% ( $p < 0,01$ ), gegenüber D1 um 38% ( $p < 0,05$ ) und gegenüber D8StimOff um 52% ( $p < 0,05$ ). An D1 war keine signifikant bessere Performance als an D0 und D8StimOff zu beobachten – in den Individualdaten lag an D1 bei drei Patienten verglichen zu D0 eine Verbesserung der Performance vor, vier Patienten waren unverändert und ein Patient verschlechterte sich in der Performance. Die Performance an D0 unterschied sich von der Performance D8StimOff nicht signifikant. Bei eingeschaltetem Stimulator konnte die isometrische Kontraktion [Forcelst] also präziser der vorgegebenen Kraft von 2N [ForceSoll] angepasst werden als ohne Stimulator.

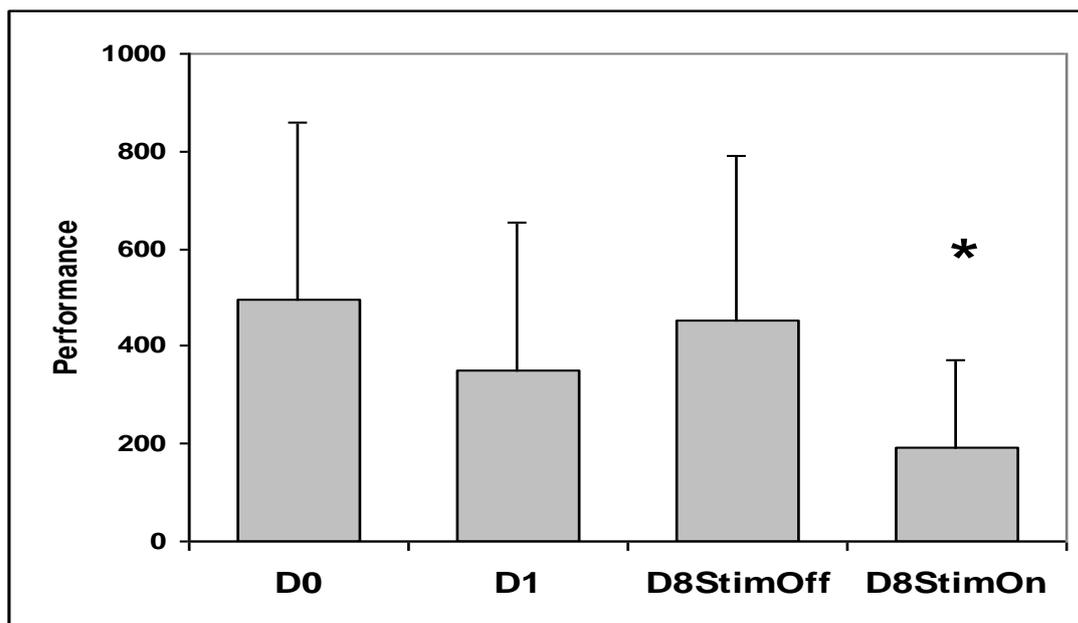


Abbildung 4.1: Mittelwert der Performance bei Feinmotorik an D0, D1, D8StimOff und D8StimOn bei IPS. X-Achse: Untersuchungstag und -bedingung; Fehlerindikator: Standardabweichung; Y-Achse: Performance in mV

#### 4.2.2 Powerspektren des Mechanogramms bei Feinmotorik

Getestet wurde die Hypothese, dass die muskuläre Power im  $\theta$ -Band an D1 und D8StimOn signifikant niedriger ist als D0 und D8StimOff. Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion der Power im  $\theta$ -Band an D8StimOn gegenüber den Bedingungen D0 um 94% ( $p < 0,001$ ) und D8StimOff um 93% ( $p < 0,001$ ) im Wilcoxon-Test. Die Power an D1 war tendenziell um 40% niedriger als an D0 ( $p = 0,05$ ), es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu D8StimOff. Außerdem ist zu beachten, dass sich der Tremorpeak an D8StimOn im Vergleich zu allen anderen Untersuchungsbedingungen um 0,975 Hz auf 5,85 Hz verschob.

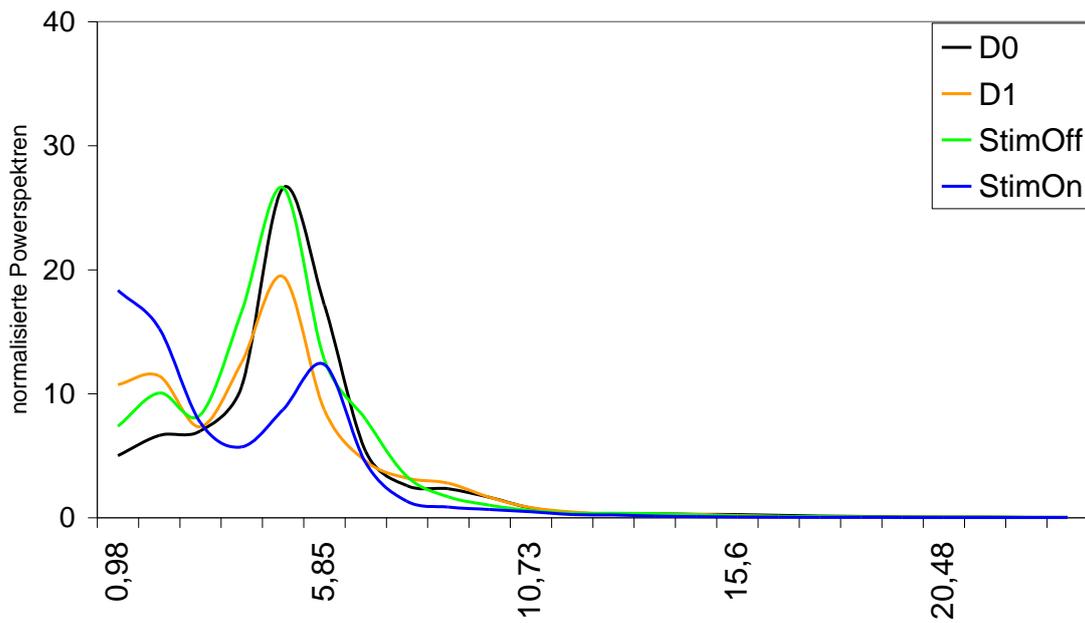


Abbildung 4.2: normalisierte Powerspektren des Mechanogramms bei IPS. X-Achse: Frequenz mit einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: normalisierte Powerspektren

Weiterhin war an D8StimOn ein breiter Abfall der Power im Mechanogramm gegenüber allen anderen Bedingungen oberhalb des  $\alpha$ -Bandes bis in das hohe  $\gamma$ -Band zu beobachten.

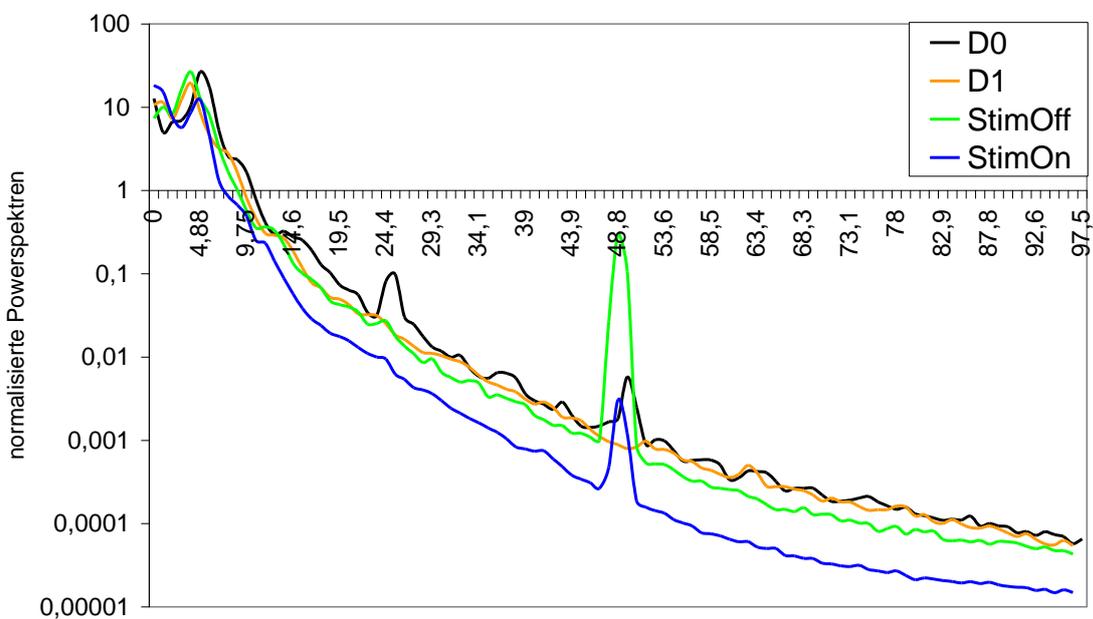


Abbildung 4.3: normalisierte Powerspektren des Mechanogramms in logarithmischer Skalierung bei IPS. X-Achse: Frequenz in einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: Power in  $[\mu V^2]$ . Der Peak bei einer Frequenz von 50 Hz entspricht einem Netzspannungsartefakt

### 4.2.3 Powerspektren des EMG bei Feinmotorik

Die normalisierten Powerspektren der beiden Muskeln APB und FDI unterschieden sich nicht signifikant voneinander, so dass sie für die weitere Auswertung zusammengefasst wurden, um die statistische Power zu erhöhen.

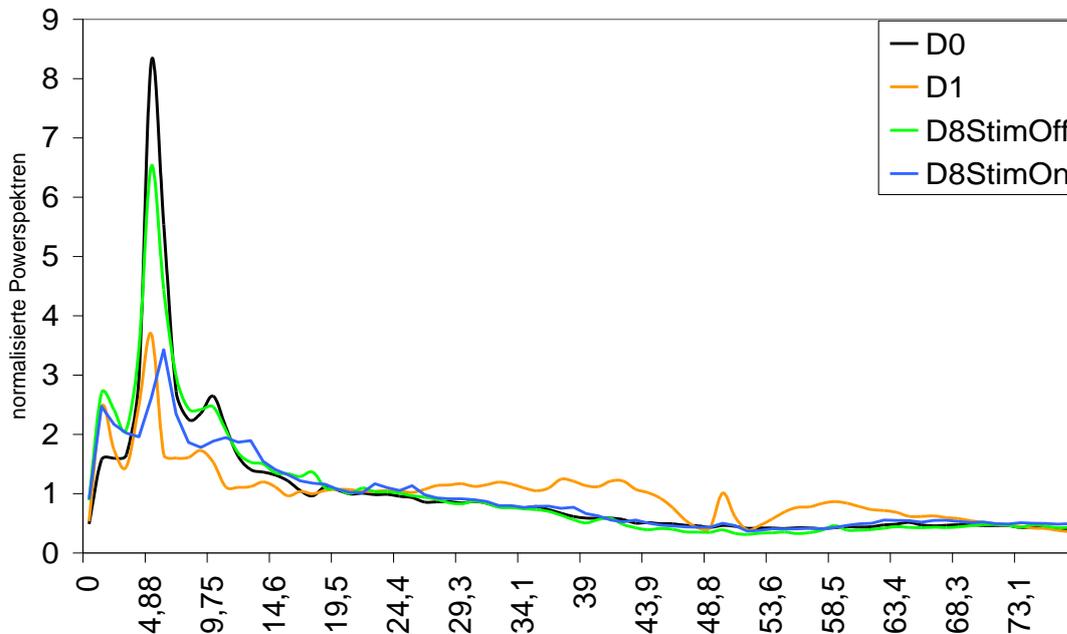


Abbildung 4.4: Powerspektren als normalisierter Mittelwert der beiden zusammengefassten Muskeln APB und FDI bei IPS. X-Achse: Frequenz mit einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: normalisierte Power in [ $\mu\text{V}^2$ ]

Es zeigte sich bei D0 und D8StimOff ein Peak in der Tremorfrequenz bei 4,9 Hz, der sich an D1 und D8StimOn vermindert darstellte. An D8StimOn war der Peak um 1Hz nach rechts auf 5,85 Hz verschoben.

In der Analyse des  $\theta$ -Bandes waren die Powerspektren an D1 und D8StimOn in allen Vergleichen signifikant kleiner als an D0 und D8StimOff ( $p < 0,01$  in allen paarweisen Vergleichen). D0 und D8StimOff sowie D1 und D8StimOn unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Nachdem eine Abnahme der muskulären Power in der Tremorfrequenz und im  $\theta$ -Band an D1 und D8StimOn gezeigt werden konnte, testeten wir die Hypothese, dass es an D1 und D8StimOn gegenüber D0 und D8StimOff zu einer Dispersion der muskulären Power mit einem Anstieg im  $\alpha$ -, tiefen  $\beta$ - und hohen  $\beta$ -Band kommt. Im  $\alpha$ - und niederen  $\beta$ -Band zeigten sich dabei entgegen

der Annahme an D1 signifikant niedrigere Powerwerte als an D0, D8StimOff und D8StimOff ( $p < 0,05$ ). Im hohen  $\beta$ -Band zeigte D1 eine signifikant höhere Power im hohen  $\beta$ -Band gegenüber D0 ( $p < 0,05$ ), nicht jedoch gegenüber D8StimOff. An D8StimOn war die Power signifikant höher als an D8StimOff ( $p < 0,05$ ) und als an D0 ( $p < 0,05$ ).

Außerdem wurde der im Diagramm sichtbare Anstieg der Power an D1 im Frequenzbereich von 27,3 - 46,8 Hz und von 53,6 – 66,3 Hz gegenüber den anderen Bedingungen getestet. Der Peak bei 50Hz an D1 war durch ein Netzspannungsartefakt bei fehlendem Notch-Filter während der online-Aufzeichnung zu erklären. Der Offline eingesetzte 50Hz-Filter reduzierte die Amplitude des Spannungsartefaktes deutlich aber nicht vollständig. Dabei zeigte sich sowohl im Frequenzbereich von 27,3 – 46,8 Hz ( $p < 0,01$ ) als auch von 53,6 – 66,3 Hz ( $p < 0,01$ ) ein signifikanter Anstieg der Power an D1 gegenüber D0, D8StimOff und D8StimOn.

Bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom konnte insbesondere eine Dispersion der EMG-Power in das hohe  $\beta$ -Band an D1 und D8StimOn nachgewiesen werden.

#### **4.2.4 Kortikomuskuläre Kohärenz und Stimulationseffekte**

##### Kortikomuskuläre Kohärenz in Ruhe

Die kortikomuskulären Kohärenzspektren unterschieden sich für die beiden Muskeln APB und FDI nicht signifikant und wurden daher zusammengefasst. In der Ruhebedingung zeigte sich bei den Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom in der kortikomuskulären Kohärenz an D0 ein Peak in der Tremorfrequenz bei 4,88 Hz sowie in der doppelten Tremorfrequenz bei 9,75 Hz. Diese beiden Peaks waren an D1 mit verminderter Amplitude nachweisbar, an D8StimOff und D8StimOn verschwanden sie vollständig.

Bei Betrachtung des gesamten  $\theta$ -Bandes sind die Effekte an D1 im Vergleich von Mittelwertanalyse und Analyse individuell signifikanter Kohärenzwerte dabei inkonsistent, wobei sich in der Mittelung auf das Frequenzband unveränderte  $\theta$ -Kohärenzen, in der Analyse individuell signifikanter Kohärenzen sogar ansteigende kortikomuskuläre Kohärenzwerte darstellten.

Des Weiteren traten an D0 weitere Peaks im tiefen und hohen  $\beta$ -Band bei 15,6 Hz und 24,4 Hz bei zwei der neun Patienten auf, die an D1, D8StimOff und D8StimOn nicht mehr nachweisbar waren. In der Bedingung D8StimOff zeigte sich bei einem Patienten ein breiter Kohärenzanstieg zwischen 40 und 100 Hz in einem der beiden untersuchten Muskeln.

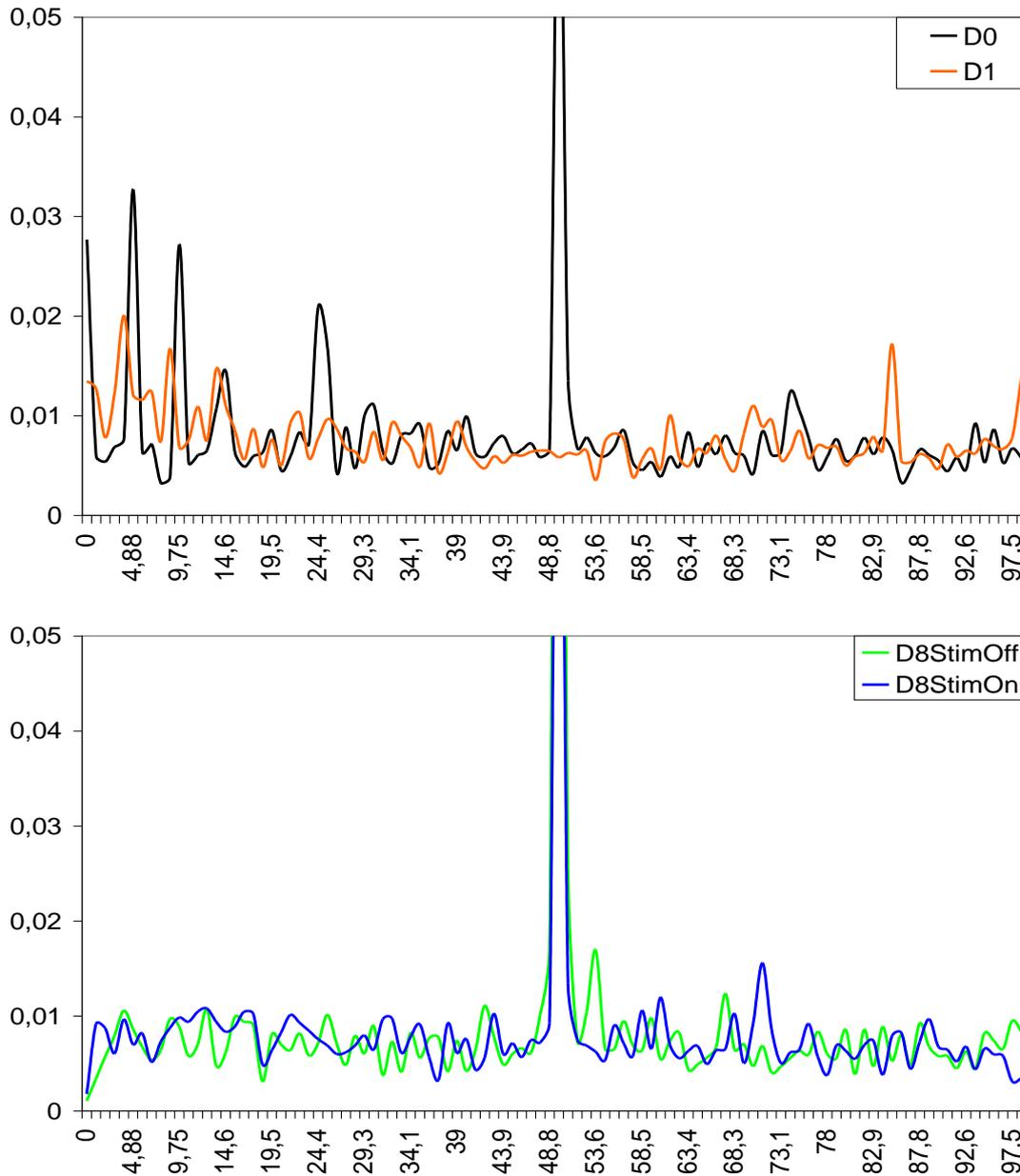


Abbildung 4.5: kortikomuskuläres Kohärenzspektrum in Ruhe bei IPS. X-Achse: Frequenz mit einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: kortikomuskuläre Kohärenz. Pd6 wurde aus der Bedingung D8StimOff auf Grund ausgeprägter Wechselspannungsartefakte ausgeschlossen

In der Analyse der Frequenzbänder zeigten sich in der Ruhebedingung niedrigere Kohärenzwerte mit einem nicht signifikanten tendenziellen Anstieg im  $\theta$ -Band ( $p < 0,1$ ). Im  $\beta$ -Band lagen keine signifikanten Veränderungen im Kohärenzspektrum vor. An D8StimOn war die kortikomuskuläre Kohärenz im  $\theta$ -Band signifikant niedriger als an D1 ( $p < 0,05$ ).

An D0 und D1 dominierten jedoch Kohärenzen im  $\theta$ -Band, während an D8StimOff und D8StimOn annähernd gleiche Kohärenzen in  $\theta$ -,  $\alpha$ -, tiefen und hohen  $\beta$ -Band auftraten. Die Auswertung individuell signifikanter Kohärenzwerte zeigte ähnliche Ergebnisse, jedoch traten an D1 vermehrt signifikante Kohärenzen im  $\theta$ -Band bei reduzierten Kohärenzen in der Tremorfrequenz auf, was einer breiteren Frequenzverteilung und einer höheren interindividuellen Variabilität an D1 entsprach. An D8StimOn waren signifikante Kohärenzen im  $\theta$ -Band reduziert bei gleichzeitigem Anstieg signifikanter Kohärenzen im tiefen  $\beta$ -Band. Dieser Anstieg war in der Mittelwert- und Frequenzbandanalyse nicht nachweisbar war.

Zusammenfassend stand bei der kortikomuskulären Kohärenz in Ruhe die interindividuelle Variabilität im Vordergrund. Konsistentes Muster war die initiale Abnahme und dann das vollständige Verschwinden des Kohärenzpeaks in der Tremorfrequenz bei 4,88 Hz und in der doppelten Tremorfrequenz bei 9,75 Hz nach Implantation an D1, D8StimOff und D8StimOn.

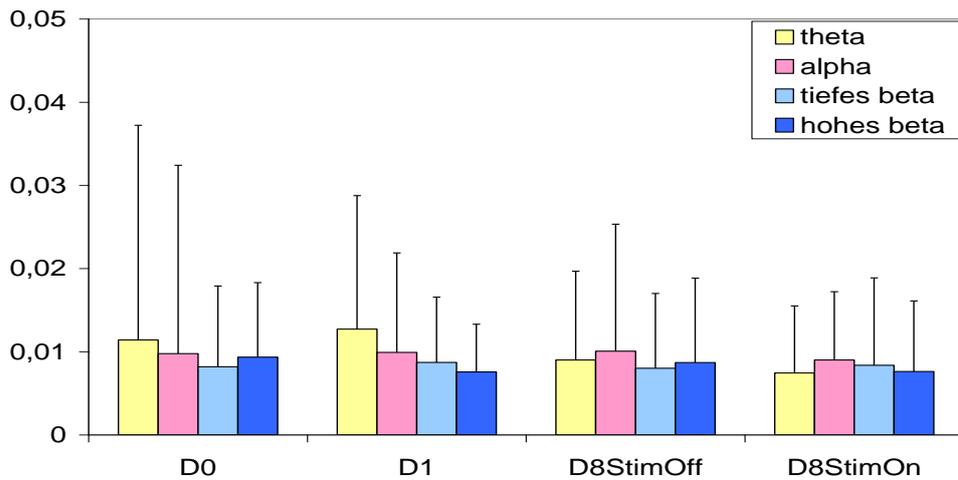


Abbildung 4.6: kortikomuskuläre Kohärenz in Ruhe, Mittelwerte pro Frequenzband und Bedingung bei IPS. X-Achse: Untersuchungstag und -bedingung; Y-Achse: Mittelwert der Kohärenz

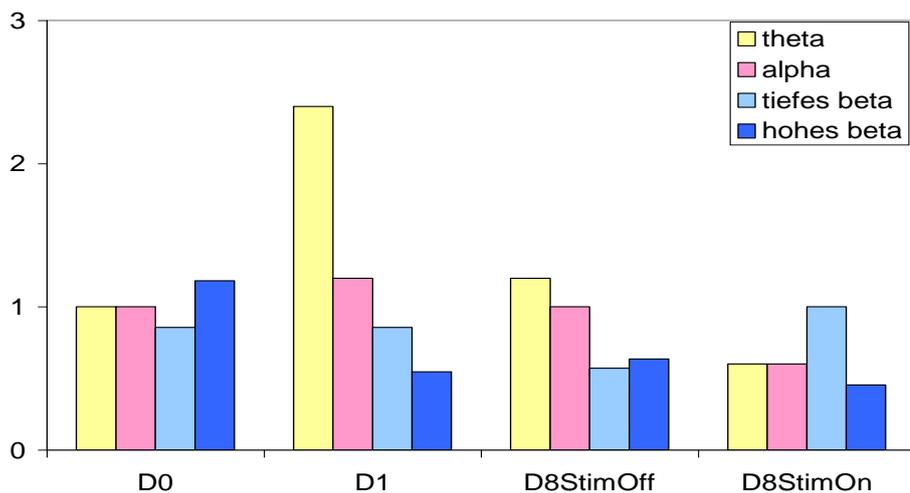


Abbildung 4.7: Auswertung individuell signifikanter kortikomuskulärer Kohärenzwerte in Ruhe, normiert auf die Größe des Frequenzbandes bei IPS. X-Achse: Untersuchungstag und -bedingung; Y-Achse: normierte signifikante Kohärenzwerte

### Kortikomuskuläre Kohärenz bei Feinmotorik

Die kortikomuskulären Kohärenzwerte des APB und FDI bei Feinmotorik wurden zusammengefasst, da keine signifikanten Unterschiede in den kortikomuskulären Kohärenzspektren zwischen APB und FDI auftraten.

An D0 und D8StimOff war ein deutlicher Peak im kortikomuskulären Kohärenzspektrum bei 4,9 Hz in der Tremorfrequenz sowie im gesamten  $\theta$ -Band nachweisbar, der an D1 und D8StimOn deutlich reduziert war und die

Baseline des Spektrums nicht mehr überstieg. In den Frequenzbändern oberhalb des  $\theta$ -Bandes wurden gemittelte Kohärenzwerte zwischen 0,005 und 0,015 im Sinne einer Baseline-Kohärenz erreicht. An D1 und D8StimOn fanden sich dabei vereinzelt schmalbasige Peaks bis 0,022 im  $\alpha$ -, tiefen und hohen  $\beta$ -Band.

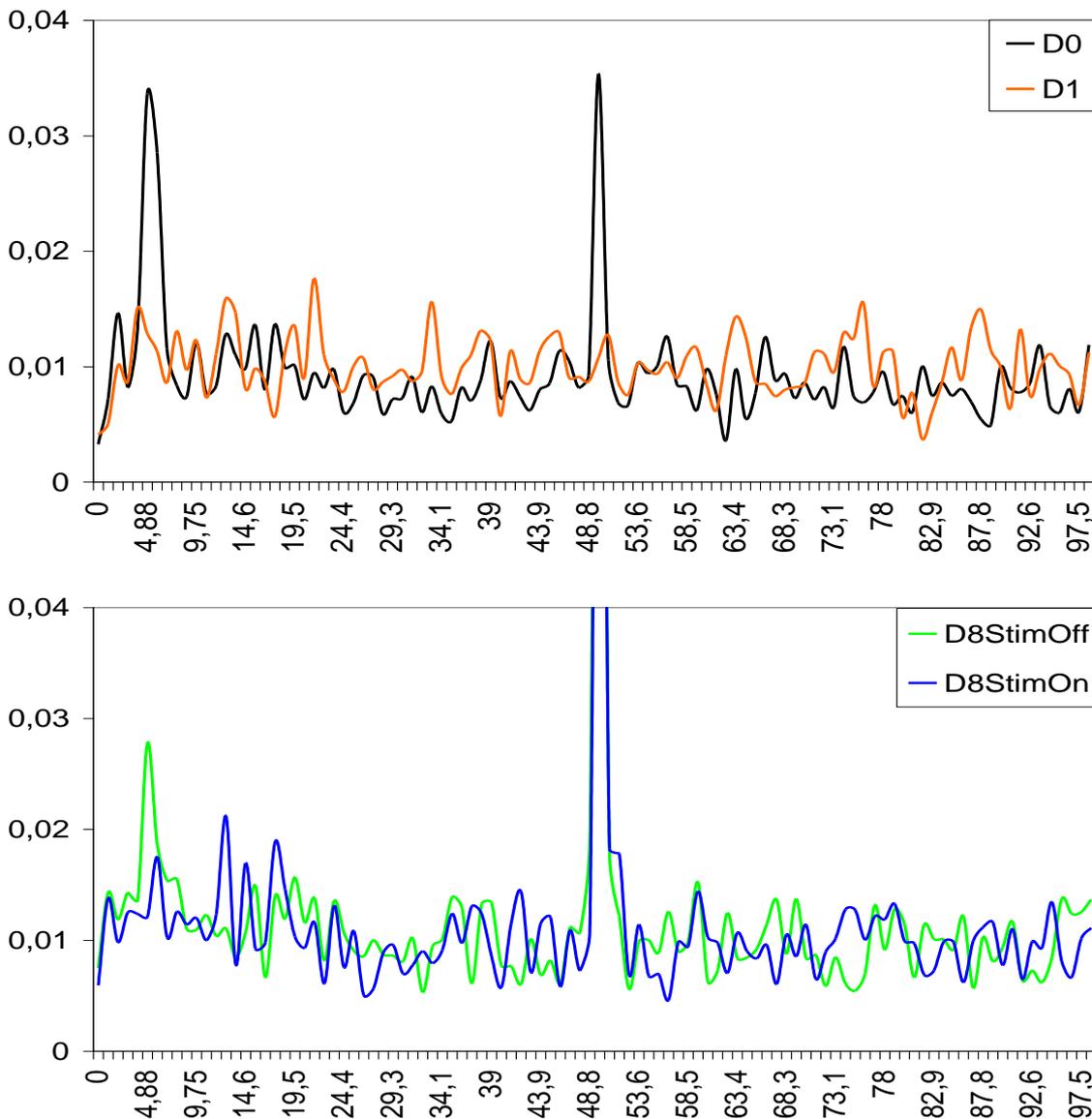


Abbildung 4.8: kortikomuskuläres Kohärenzspektrum bei IPS an D0, D1 [oberes Schaubild] und D8StimOff und D8StimOn [unteres Schaubild] während Feinmotorik. Netzartefakte bei 50 Hz. X-Achse: Frequenz mit einer Auflösung von 0,975 Hz. Eine Baseline-Kohärenz bestand bei Kohärenzwerten um 0,01; Y-Achse: Kortikomuskuläre Kohärenz

Es wurde nun die Hypothese geprüft, dass die kortikomuskuläre Kohärenz im  $\theta$ -Band unter therapeutischer Stimulation an D1 und D8StimOn gegenüber D0 und D8StimOff abnimmt. Dabei zeigte sich eine signifikante Abnahme

kortikomuskulärer Kohärenz an D1 gegenüber D0 ( $p < 0,05$ ) und an D8StimOn gegenüber D8StimOff ( $p < 0,05$ ). Gestützt wurden die Ergebnisse durch die Auswertung individuell signifikanter Kohärenzwerte im  $\theta$ -Band, die einen Wert von über 0,03 erreichten und damit das 95%-Konfidenzintervall für Kohärenzwerte überschritten. Hier zeigten sich im  $\theta$ -Band an D8StimOff 16 signifikante Kohärenzpeaks (25% der Gesamtpeaks) gegenüber D8StimOn mit 7 signifikanten Kohärenzpeaks (12,5%). An D1 zeigte sich mit 10 signifikanten Peaks gegenüber D0 mit 13 positiven Peaks ebenfalls eine Abnahme signifikanter Kohärenzen im  $\theta$ -Band. Dementsprechend zeigten sich sowohl ein Läsionseffekt [D1] als auch ein Stimulationseffekt [D8StimOn] auf die Reduktion der Kohärenz im  $\theta$ -Band, wobei der Läsionseffekt und Stimulationseffekt unter Einbeziehung beider Analyseverfahren annähernd gleichwertig ausgeprägt erschienen – die Mittelwertanalyse zeigte ein leichtes Überwiegen des Läsionseffektes, hingegen zeigte die Analyse der individuell signifikanten Kohärenzwerte ein leichtes Überwiegen des Stimulationseffektes. Des Weiteren wurde die Hypothese getestet, dass an D1 und D8StimOn gegenüber D0 und D8StimOff eine Zunahme der kortikomuskulären Kohärenz im  $\alpha$ -, tiefen  $\beta$ -, hohen  $\beta$ -Band oder  $\gamma$ -Band erfolgte. Dabei mussten im  $\alpha$ -Band APB und FDI getrennt analysiert werden, da sich die Spektren signifikant unterschieden. In den übrigen Bändern konnten die Muskeln zusammengefasst werden und Mittelwerte mittels Wilcoxon-Tests verglichen werden. Dabei zeigten sich Zunahmen der kortikomuskulären Kohärenz im hohen  $\beta$ -Band mit einem Trend an D1 ( $p < 0,1$ ) sowie signifikant an D8StimOff ( $p < 0,05$ ) und an D8StimOn ( $p < 0,05$ ) gegenüber D0. D8StimOn und D8StimOff unterschieden sich nicht. Im tiefen  $\beta$ -Band konnten in dieser Analyse keine signifikanten Effekte nachgewiesen werden.

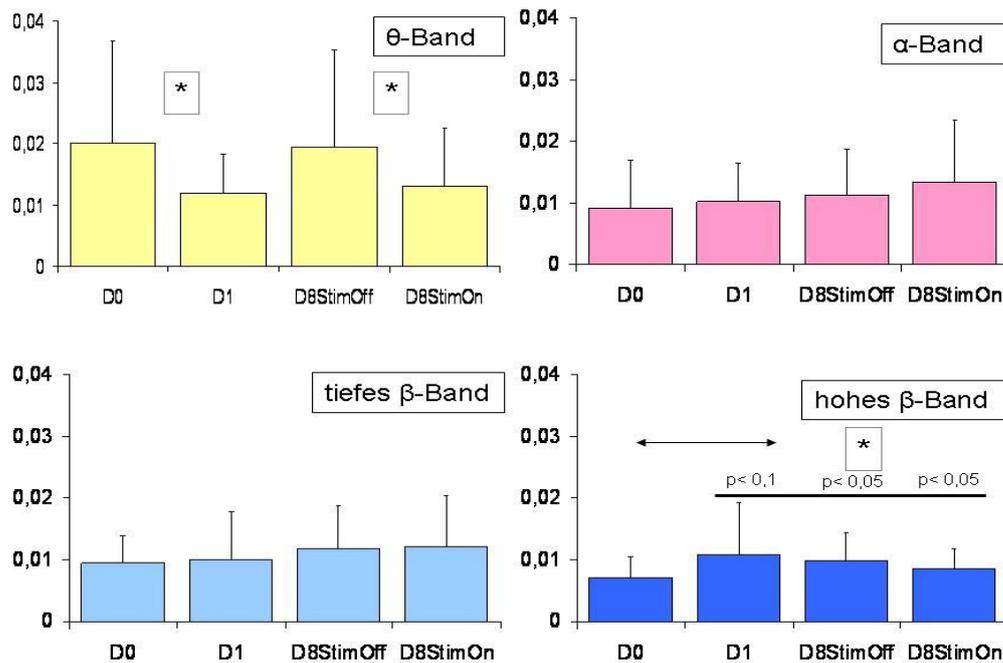


Abbildung 4.9: Kohärenzspektren im  $\theta$ -,  $\alpha$ -, tiefen und hohen  $\beta$ -Band bei IPS. X-Achse: Untersuchungstag und -bedingung. Gelb:  $\theta$ -Band, rot:  $\alpha$ -Band, hellblau: tiefes  $\beta$ -Band, dunkelblau: hohes  $\beta$ -Band; Y-Achse: Mittelwert des Kohärenzspektrums

Zusätzlich wurden die individuell signifikanten Kohärenzpeaks ausgewertet, da signifikante kortikomuskuläre Kohärenzwerte geringe Zahlenwerte annehmen und so durch Mittelung und interindividuelle Schwankungen Informationsverluste entstehen können. Dabei zeigte sich an D0 und D8StimOff ein Überwiegen signifikanter Werte im  $\theta$ -Band. An D1 und D8StimOn waren Kohärenzpeaks im  $\theta$ -Band vermindert, die Verteilung war zu Gunsten höherer Frequenzbänder verändert. Dabei zeigte sich eine Zunahme der Kohärenz an D1 und D8StimOn gegenüber D0 im  $\alpha$ , tiefen und hohen  $\beta$ -Band. An D8StimOn zeigte sich gegenüber D8StimOff neben der Abnahme signifikanter Kohärenzpeaks im  $\theta$ -Band keine weitere Zunahme der Kohärenzpeaks in höheren Frequenzbändern.

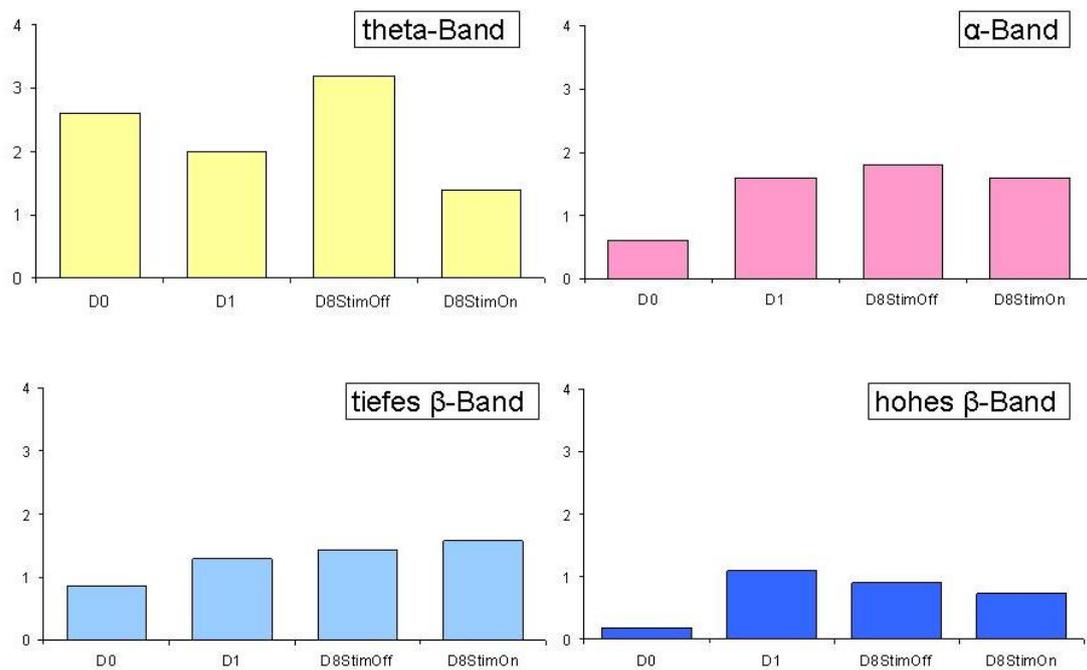
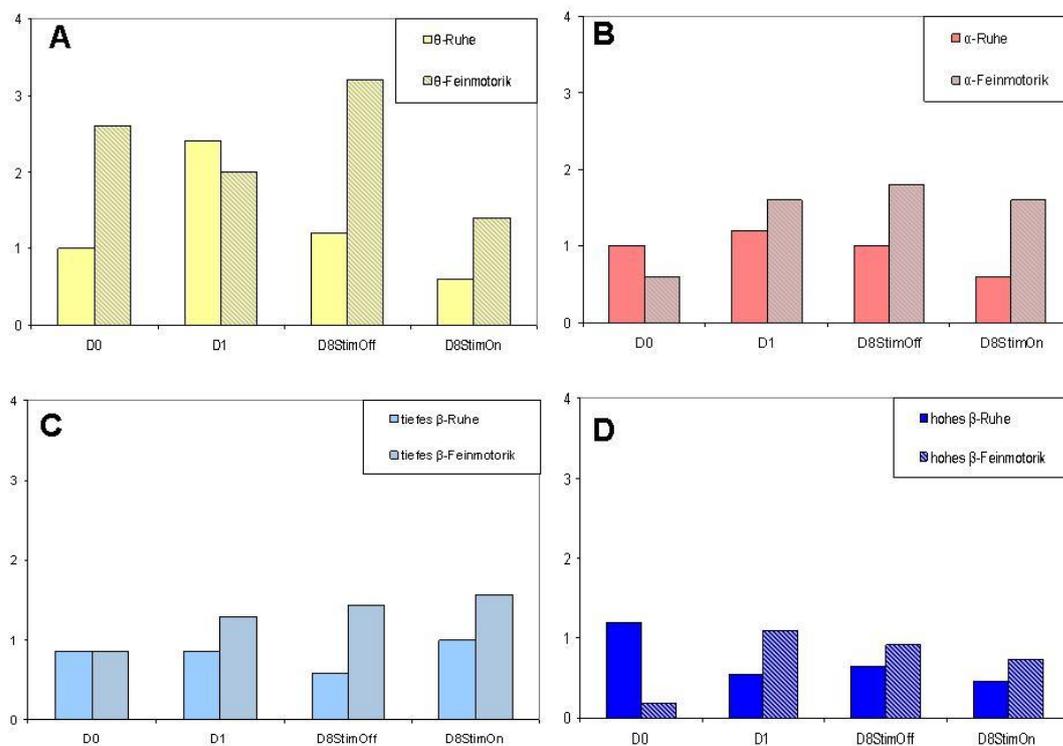


Abbildung 4.10: Analyse der individuell signifikanten kortikomuskulären Kohärenzwerte und Normierung auf die Größe des jeweiligen Frequenzbandes bei IPS. X-Achse: Untersuchungsbedingung und Frequenzband; Y-Achse: normierte signifikante Kohärenzwerte

Konsistent ist also bei beiden Analyseverfahren die Abnahme der kortikomuskulären  $\theta$ -Kohärenz an D1 und D8StimOn gegenüber D0 und D8StimOff. Weiterhin lässt sich eine Dispersion der kortikomuskulären Kohärenz in das  $\alpha$ - und  $\beta$ -Band beobachten, wobei die im Mittelwertverfahren ermittelten Kohärenzzunahmen an D1, D8StimOff und D8StimOn gegenüber D0 durch die Analyse der individuell signifikanten Kohärenzen einerseits im hohen  $\beta$ -Band bestätigt werden und zum anderen konkordante Effekte auch im  $\alpha$ - und tiefen  $\beta$ -Band sichtbar werden.

### Vergleich von Ruhe und Feinmotorik

Bei der kortikomuskulären Kohärenz zeigten sich im  $\theta$ -Band bei Feinmotorik vor allem ansteigende Kohärenzwerte. Lediglich an D1 war dieser Effekt inkonsistent mit beinahe unverändert hoher Kohärenz. In den postoperativen Bedingungen zeigten sich zudem konsistent Zunahmen kortikomuskulärer Kohärenz bei Feinmotorik im  $\alpha$ -, tiefen  $\beta$ - und hohen  $\beta$ -Band. Interessanterweise fand sich dieser Effekt präoperativ an D0 in keinem der Bänder, es kam sogar gegenteilig zu einer weiteren Abnahme kortikomuskulärer Kohärenz bei Feinmotorik im Vergleich zur Ruhebedingung.



A

Abbildung 4.11: kortikomuskuläre Kohärenz in Abhängigkeit der Testbedingung (Task-related coherence) bei IPS. X-Achse: Testbedingung, Y-Achse: kortikomuskuläre Kohärenz, individuell signifikante Kohärenzwerte. A:  $\theta$ -Band, B:  $\alpha$ -Band, C: tiefes  $\beta$ -Band, D: hohes  $\beta$ -Band

#### 4.2.5 Korrelation von Performance mit kortikomuskulärer Kohärenz und muskulären Powerspektren

Bei den Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt und dabei einseitig die Hypothese geprüft, dass eine schlechte Performance mit einer hohen kortikomuskulären Kohärenz im  $\theta$ -Band korreliert. Diesbezüglich ergab sich eine signifikante Korrelation mit einem positiven Koeffizienten ( $r = 0,304$ ;  $p < 0,01$ ). Weiterhin testeten wir ungerichtet eine Korrelation im  $\alpha$ -Band, wobei sich keine signifikante Korrelation nachweisen ließ. Zusätzlich wurde die Hypothese getestet, dass eine gute Performance mit einer hohen kortikomuskulären Kohärenz im tiefen und hohen  $\beta$ -Band assoziiert ist. Bezüglich dieser Hypothese ergab sich keine korrelative Evidenz. In den Korrelationsanalysen zwischen Performance und muskulärer Power ergab sich eine signifikante positive Korrelation der Performance zu  $\theta$ -Power des Muskels ( $r = 0,554$ ,  $p < 0,001$ ) sowie eine signifikante negative Korrelation der Performance zu hoher  $\beta$ -Power des Muskel ( $r = -0,555$ ,  $p < 0,001$ ). Demzufolge war eine gute Performance mit geringer muskulärer  $\theta$ -Power und hoher muskulärer Power im hohen  $\beta$ -Band korreliert.

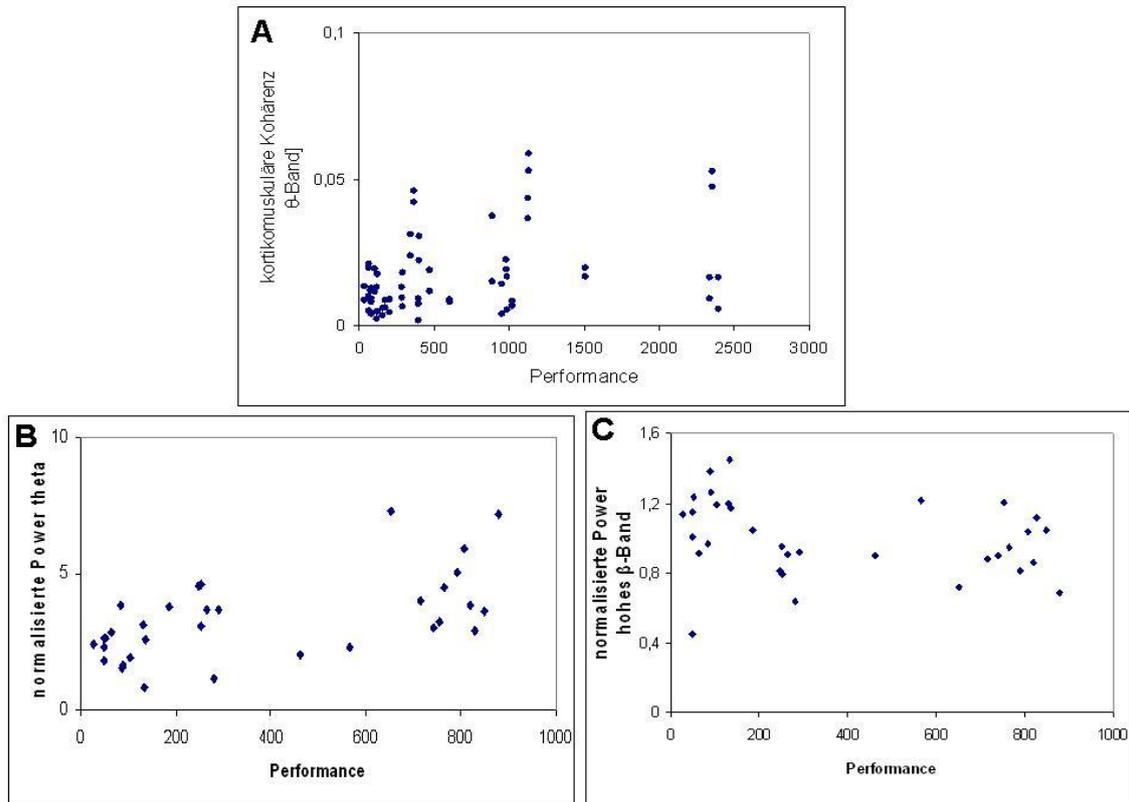


Abbildung 4.12: Korrelationsanalysen von Performance, muskulärer Power und kortikomuskulärer Kohärenz bei IPS; **A** Korrelationsanalyse zwischen Performance und kortikomuskulärer Kohärenz im  $\theta$ -Band. X-Achse: Performance, Y-Achse : kortikomuskuläre Kohärenz. **B** Korrelationsanalyse zwischen Performance und muskulärer Power im  $\theta$ -Band. X-Achse: Performance, Y-Achse : normalisierte muskuläre Power im  $\theta$ -Band. **C** Korrelationsanalyse zwischen Performance und muskulärer Power im hohen  $\beta$ -Band. X-Achse: Performance, Y-Achse : normalisierte muskuläre Power im  $\beta$ -Band

### 4.3 Ergebnisse bei Patienten mit Essentiellem Tremor

#### 4.3.1 Performance

Bei den Patienten mit Essentiellem Tremor zeigte sich bei geringerer Stichprobengröße ( $n=3$ ) ohne statistischen Vergleich eine Verbesserung der Performance an D1 gegenüber D0 um 55% und an D8StimOff um 30%. D8StimOn zeigte ebenfalls eine Verbesserung der Performance gegenüber D0 um 55% und gegenüber D8StimOff um 30%.

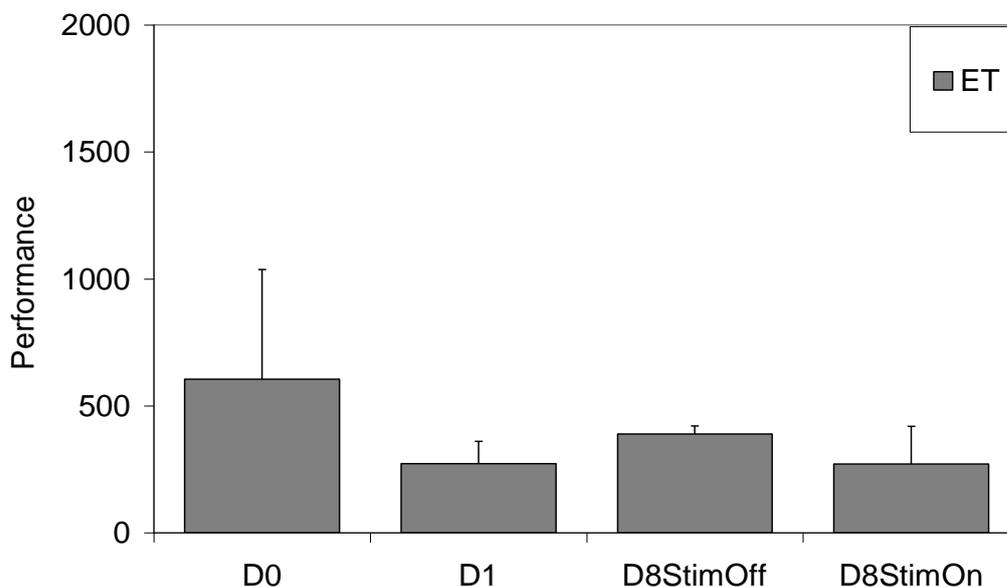


Abbildung 4.13: Performance bei Feinmotorik an D0, D1, D8StimOff und D8StimOn bei ET. Mittelwerte aus  $n = 3$  Patienten. X-Achse: Untersuchungstag und -bedingung. Fehlerindikator: Standardabweichung, Y-Achse: Performance als Standardabweichung der Spannungsdifferenzen am Kraftaufnehmer in mV

#### 4.3.2 Powerspektren des Mechanogramms bei Feinmotorik

Bei den Patienten mit Essentiellem Tremor zeigte sich an D0 und D8StimOff ein Peak bei 4,9 bzw. 5,8 Hz. An D1 und D8StimOn war der Peak in der Tremorfrequenz deutlich vermindert. Insbesondere an D8StimOn zeigte sich ein starker Anstieg der Power bei 1,95 Hz.

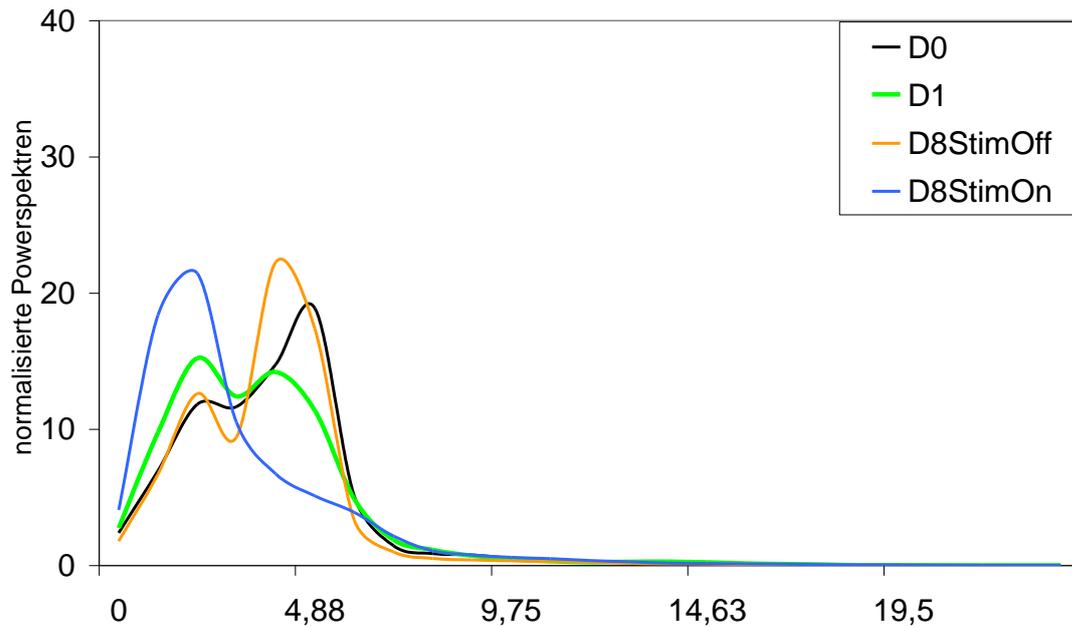


Abbildung 4.14: normalisierte Powerspektren des Mechanogramms bei ET. X-Achse: Frequenz mit einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: Normalisierte Powerspektren

Es zeigten sich sowohl in der Tremorfrequenz (4,9-5,8Hz) als auch im  $\theta$ -Band an D8StimOn gegenüber D0, D1 und D8StimOff eine Reduktion der Power. Außerdem stellte sich an D8StimOn bei allen Patienten ein niederfrequenter Peak mit einer Frequenz von 1,9 Hz dar. In den Frequenzbändern oberhalb des  $\theta$ -Bandes waren bei den Patienten mit Essentiellem Tremor keine Unterschiede nachweisbar. Es stellten sich kontinuierlich abfallende Powerspektren ohne weitere Peaks dar. Insbesondere war der breite Abfall der Power oberhalb des  $\alpha$ -Bandes an D8StimOn, der bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom beobachtet werden konnte, bei Patienten mit Essentiellem Tremor nicht nachzuweisen.

#### 4.3.3 Powerspektren des EMG bei Feinmotorik

Die muskulären Powerspektren der beiden Muskeln APB und FDI wurden bei den Patienten mit Essentiellem Tremor zusammengefasst.

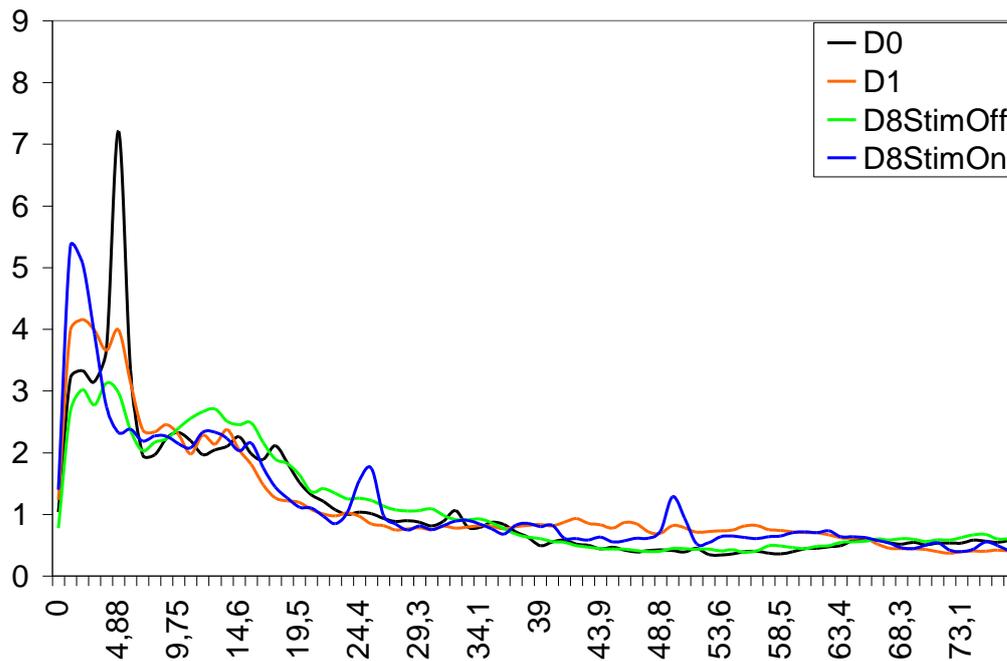


Abbildung 4.15: Powerspektren bei Feinmotorik als normalisierter Mittelwert der beiden zusammengefassten Muskeln APB und FDI bei ET. X-Achse: Frequenz mit einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: normalisierte Powerspektren

Das Spektrum war in allen Bedingungen bestimmt von ausgeprägter niederfrequenter Aktivität im  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha$ - und tiefen  $\beta$ -Band. Es zeigte sich an D0 ein prominenter Peak in der Tremorfrequenz, der an D1, D8StimOff und D8StimOn deutlich amplitudenreduziert erschien. Außerdem trat an D8StimOn eine starke Zunahme eines niederfrequenten Peaks bei 1,95 Hz in zwei von sechs untersuchten Muskeln bei zwei Patienten auf. Dieser Effekt ließ sich im jeweiligen zweiten Muskel des einzelnen Patienten nicht reproduzieren. Zusätzlich war an D8StimOn ein Peak im hohen  $\beta$ -Band zwischen 23,4 Hz und 27,3 Hz zu sehen. Oberhalb des hohen  $\beta$ -Bandes lagen bis ins hohe  $\gamma$ -Band mit der Obergrenze von 98,5 Hz überwiegend nicht signifikante Kohärenzwerte um die Baseline vor.

#### 4.3.4 Kortikomuskuläre Kohärenz und Stimulationseffekte

##### Kortikomuskuläre Kohärenz in Ruhe

In der Ruhebedingung zeigten sich in der kortikomuskulären Kohärenz bei Essentiellem Tremor überwiegend nichtsignifikante Kohärenzwerte zwischen 0 und 0,02. Auffallend waren erhöhte Kohärenzwerte an D0 im tiefen  $\beta$ -Band zwischen 15,6 und 20,5 Hz, die allerdings nur bei dem Patienten ET3 nachweisbar waren. In den übrigen Bedingungen war der Peak im  $\beta$ -Band nicht nachweisbar. Diese Ergebnisse wurden durch die Analyse der Mittelwerte der Frequenzbänder und durch die Auswertung individuell signifikanter Kohärenzwerte gestützt: hier zeigten sich fast ausschließlich an D0 signifikante Kohärenzwerte mit Dominanz des tiefen  $\beta$ -Bandes und weniger Kohärenz im  $\alpha$ - und hohen  $\beta$ -Band bei geringer Kohärenz im  $\theta$ -Band.

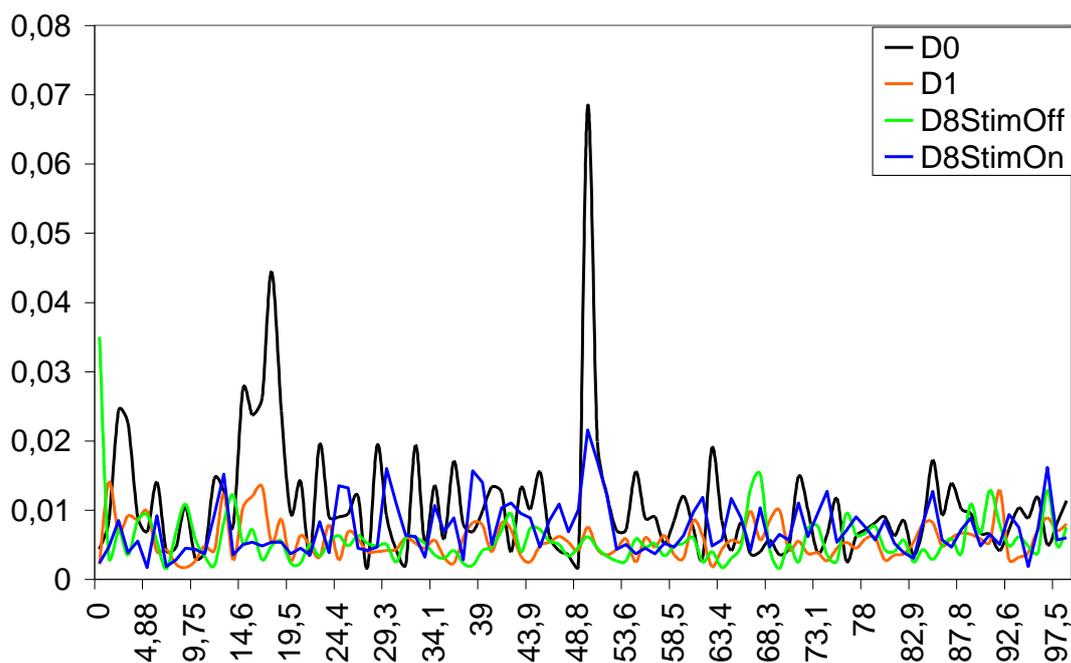


Abbildung 4.16: kortikomuskuläres Kohärenzspektrum in Ruhe bei ET. X-Achse: Frequenz mit einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: kortikomuskuläre Kohärenz

##### Kortikomuskuläre Kohärenz bei Feinmotorik

In der feinmotorischen Bedingung stellte sich eine Baseline mit Kohärenzwerten zwischen 0,01 und 0,02 ein. In der Tremorfrequenz zeigte sich

lediglich an D8StimOff ein Kohärenzpeak bei 4,9 Hz, in den anderen Untersuchungsbedingungen war der Tremorpeak nicht nachweisbar. Dieser Tremorpeak war dabei deutlich beim Patienten ET3 in beiden Muskeln an D8StimOff ausgeprägt, bei dem postoperativ Propranolol abgesetzt worden war. Ansonsten fand sich nur bei ET2 eine schwache Amplitudenerhöhung des Tremorpeaks in einem Muskel, der an D0 bereits vorbestehend war. Im höherfrequenten Spektrum imponierten vor allem gesteigerte Kohärenzen im  $\alpha$ - und  $\beta$ -Band an D0, D1 und D8StimOff bei allen Patienten, die an D8StimOn weitgehend reduziert waren.

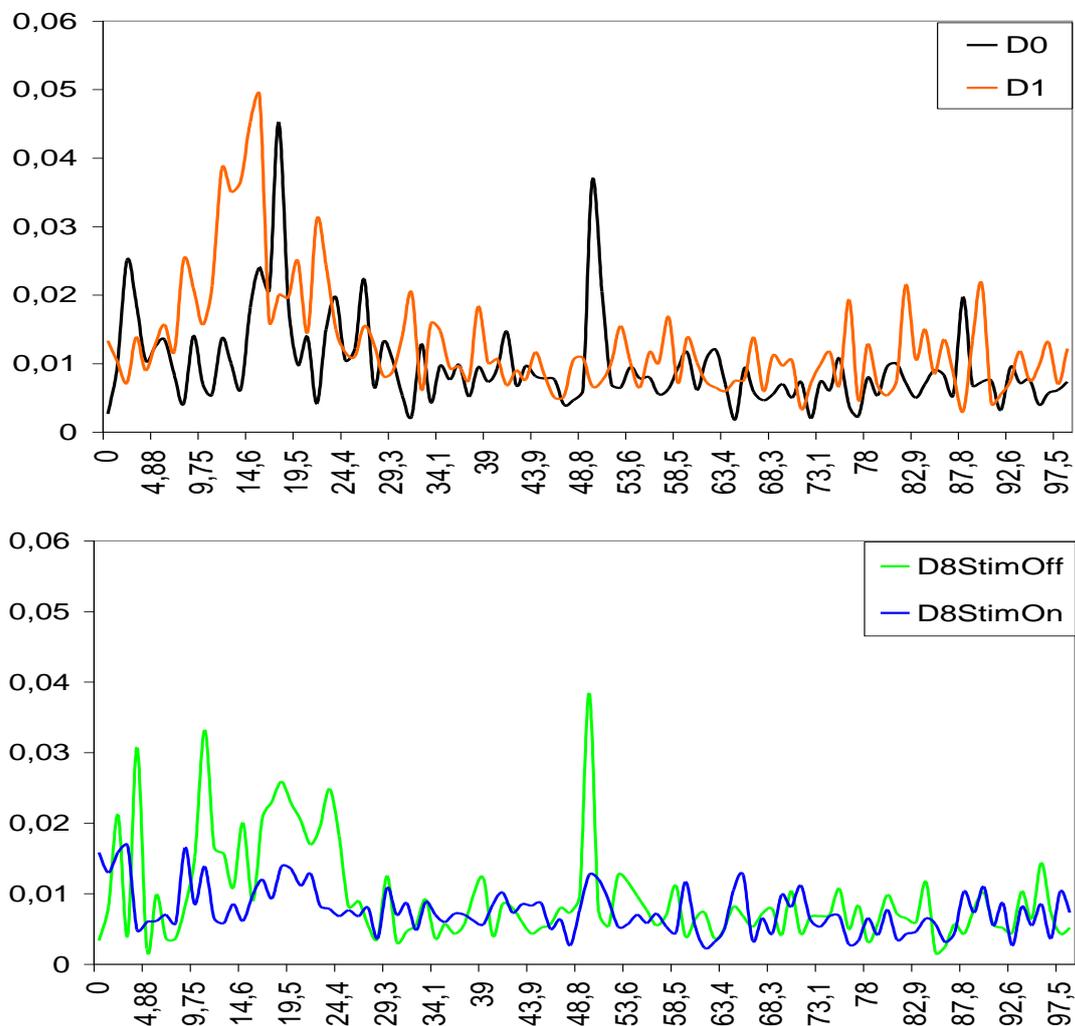


Abbildung 4.17: Mittelwert der kortikomuskulären Kohärenz bei Feinmotorik bei ET. X-Achse: Frequenz mit einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: kortikomuskuläre Kohärenz

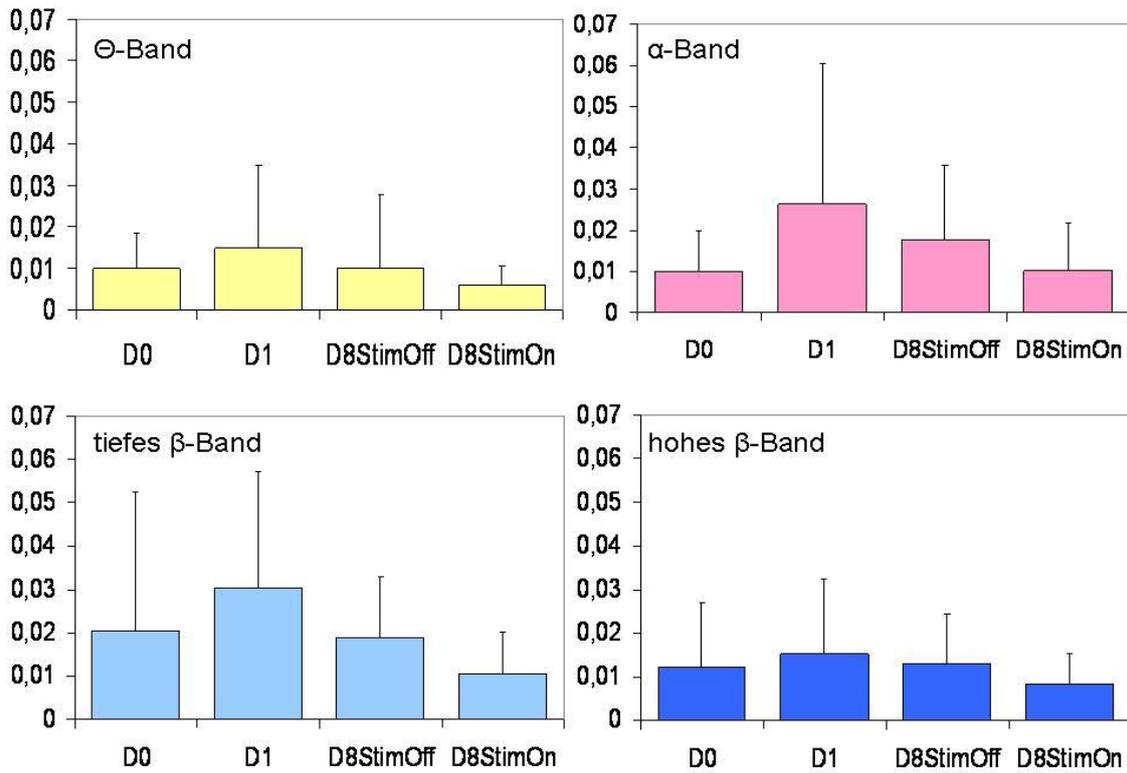


Abbildung 4.18: kortikomuskuläre Kohärenz bei ET als Mittelwert pro Frequenzband. X-Achse: Untersuchungstag und -bedingung; Y-Achse: kortikomuskuläre Kohärenz. Fehlerindikator: Standardabweichung. Gelb:  $\theta$ -Band, rot:  $\alpha$ -Band, hellblau: tiefes  $\beta$ -Band, dunkelblau: hohes  $\beta$ -Band

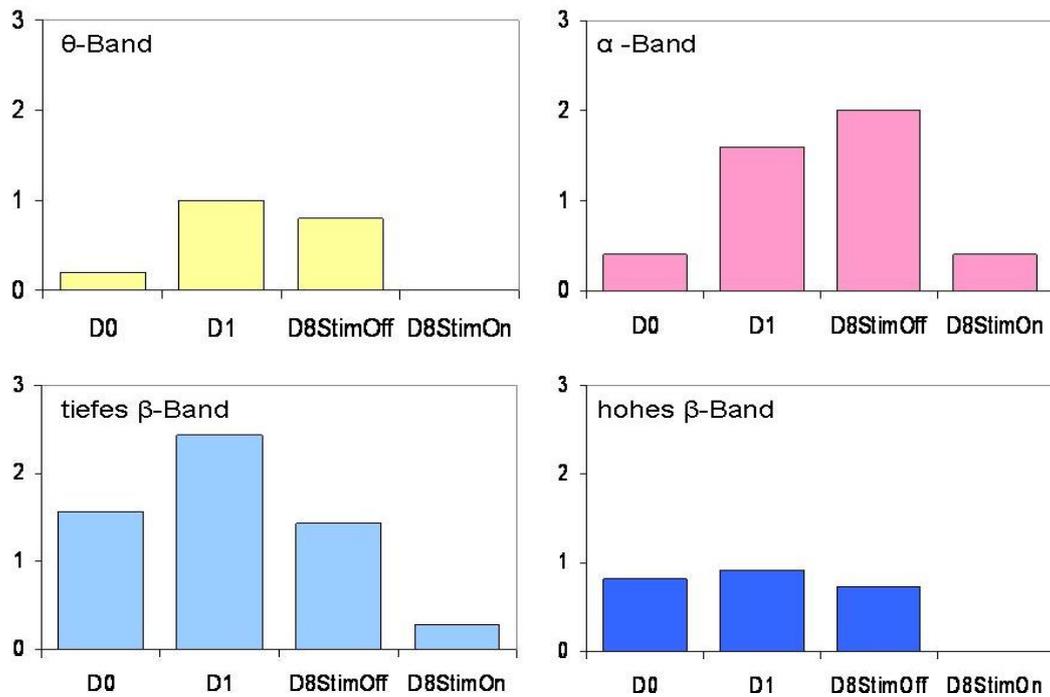


Abbildung 4.19: individuell signifikante kortikomuskuläre Kohärenzwerte bei ET. X-Achse: Untersuchungstag und -bedingung; Y-Achse: normierte Anzahl der signifikanten Werte pro Frequenzband. Gelb:  $\theta$ -Band, rot:  $\alpha$ -Band, hellblau: tiefes  $\beta$ -Band, dunkelblau: hohes  $\beta$ -Band

Sowohl bei der Mittelung auf die Frequenzbänder als auch in der Auswertung individuell signifikanter Kohärenzwerte bestätigten sich die Ergebnisse und es zeigte sich eine geringere kortikomuskuläre Kohärenz im  $\theta$ -Band im Verhältnis zu den höheren Frequenzbändern an allen Untersuchungstagen. An D8StimOn waren im  $\theta$ - und im hohen  $\beta$ -Band keine signifikanten Kohärenzen nachweisbar und auch im  $\alpha$ - und tiefen  $\beta$ -Band zeigten sich im Unterschied zu D0, D1 und D8StimOff kaum noch signifikante Kohärenzen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass konsistent für alle Analyseverfahren an D1 und D8StimOff eine gesteigerte kortikomuskuläre Synchronisation insbesondere im  $\theta$ -,  $\alpha$ - und tiefen  $\beta$ -Band vorlag, wobei die Medikamentendosis bei zwei der drei Patienten gegenüber D0 reduziert wurde. Unter therapeutischer Stimulation kam es dann in den genannten Bändern und auch im hohen  $\beta$ -Band zu einer breitbasigen Reduktion der kortikomuskulären Synchronisation. Insgesamt ließ sich bei der Betrachtung der individuellen Medikation und individueller Veränderungen der kortikomuskulären Kohärenz in definierten Frequenzbändern kein fester nachhaltiger Zusammenhang zwischen den beiden Variablen feststellen mit Ausnahme eines Tremorpeaks bei ET 3 an D8StimOff nach Absetzen von Propranolol. Konsistent fand sich eine Reduktion der kortikomuskulären Kopplung unter therapeutischer Stimulation, die unselektiv einen breiten Frequenzbereich inklusive des  $\theta$ -,  $\alpha$ - und des gesamten  $\beta$ -Bandes erfasste.

### Vergleich von Ruhe und Feinmotorik

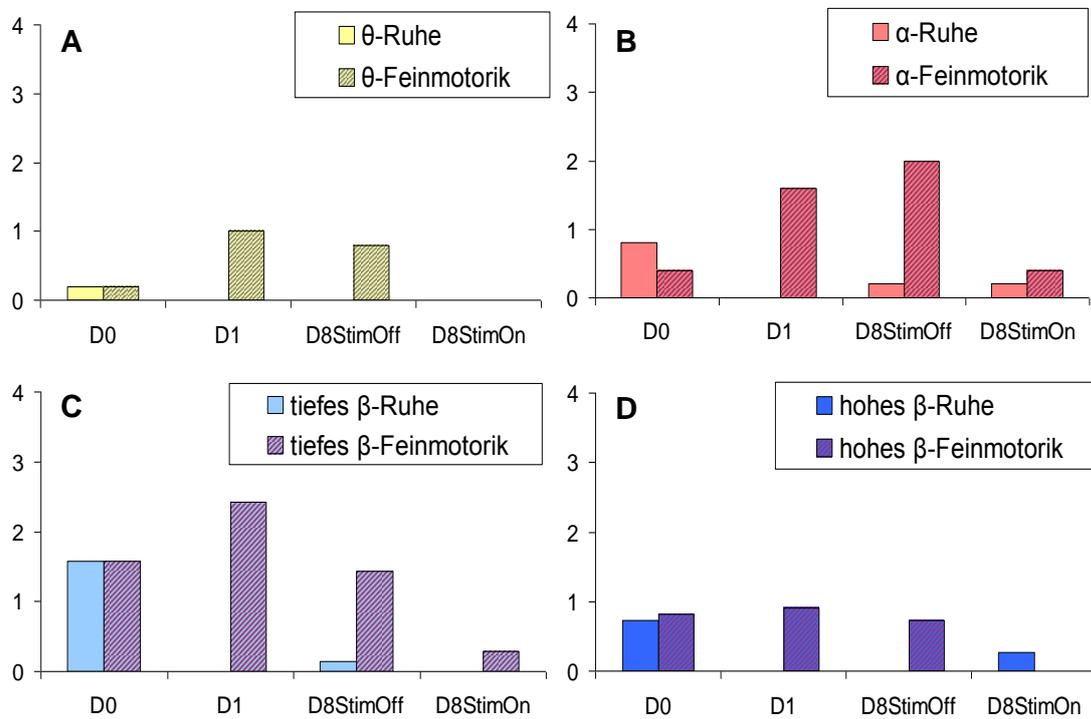


Abbildung 4.20: individuell signifikante kortikomuskuläre Kohärenzwerte in Abhängigkeit der Testbedingung (task-related coherence) bei ET. X-Achse: Testbedingung und Untersuchungstag, Y-Achse: kortikomuskuläre Kohärenz. A:  $\theta$ -Band, B:  $\alpha$ -Band, C: tiefes  $\beta$ -Band, D: hohes  $\beta$ -Band

Bei der Gegenüberstellung von Ruhe und Feinmotorik fand sich insbesondere an D1 und D8StimOff, jedoch weniger an D8StimOn eine deutliche Zunahme kortikomuskulärer Kohärenz im  $\theta$ -,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Band.

## 4.4 Ableitungen aus dem STN

### 4.4.1 Kohärenz innerhalb des STN zwischen bipolaren Elektrodenpaaren

Für die Ergebnisdarstellung der Kohärenzspektren aus dem STN wurden die Makroelektroden zunächst bipolarisiert. Es wurden bei der Analyse der Kohärenzspektren die beiden bipolaren Elektrodenpaare ausgewertet, zwischen denen sich eine Phasenumkehr zeigte. Bei der Kohärenzanalyse zwischen den definierten bipolaren Elektrodenpaaren imponierte in Ruhe ein dominanter breitbasiger Peak bei einer Frequenz von 9,75 - 33,15 Hz, der somit weite Anteile des  $\alpha$ -, des niederen  $\beta$ - und des hohen  $\beta$ -Bandes umfasste. Dieser breitbasige Peak lag auch bei Feinmotorik vor mit einzelnen zusätzlichen Peaks im  $\alpha$ - und  $\beta$ -Band. In der statistischen Prüfung waren diese Peaks jedoch nicht signifikant erhöht gegenüber der Ruhebedingung. Sie waren nur bei einzelnen Patienten nachweisbar. In der mittleren Tremorfrequenz von 4,88 Hz, die aus der Poweranalyse des EMG an D1 ermittelt wurde, waren Kohärenzwerte vergleichsweise gering. Im hochfrequenten  $\gamma$ -Band war ein breites signifikantes Kohärenzspektrum mit Kohärenzwerten zwischen 0,05 und 0,1 in Ruhe nachweisbar.

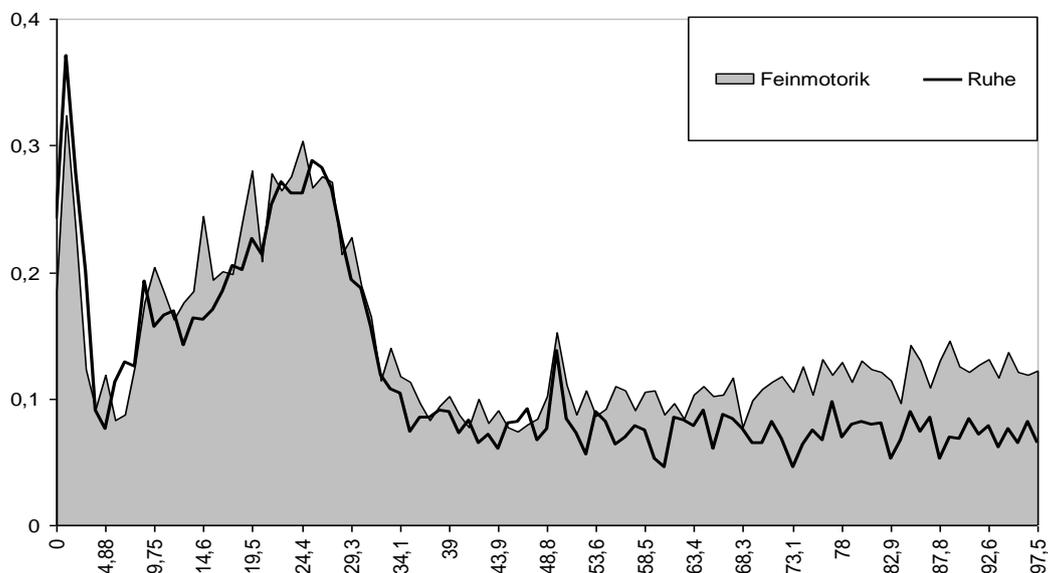


Abbildung 4.21: Kohärenzspektren innerhalb des STN zwischen bipolaren Elektrodenpaaren mit Phasenumkehr in Ruhe und bei Feinmotorik bei IPS. X-Achse: Frequenz mit einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: Kohärenz

Bei Feinmotorik stiegen nun im Vergleich zur Ruhebedingung Kohärenzwerte im  $\gamma$ -Band signifikant an ( $p < 0,05$ ). Dabei ergaben sich in der Auswertung individuell signifikanter Kohärenzwerte durchschnittlich in 26,3 von 39 Frequenzbins pro Patient ansteigende Kohärenzwerte bei Feinmotorik.

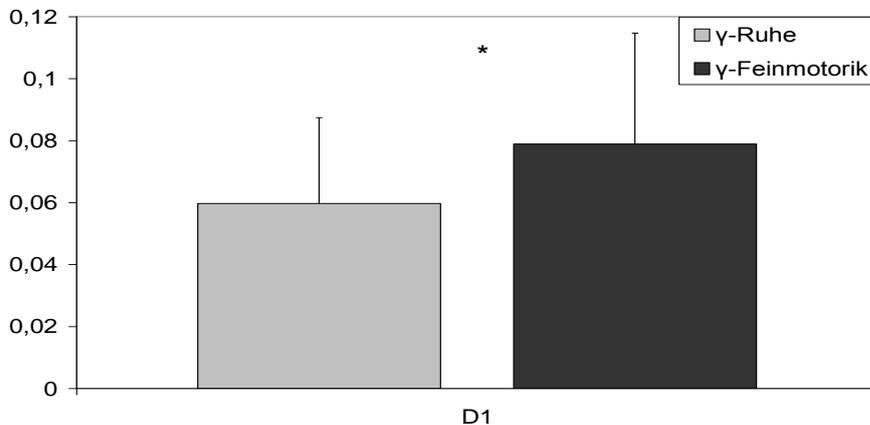


Abbildung 4.22: Kohärenz zwischen bipolaren Elektroden im STN bei IPS in Ruhe und bei Feinmotorik mit signifikantem Kohärenzanstieg im  $\gamma$ -Band bei Feinmotorik (Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$ ). Im  $\theta$ -,  $\alpha$ -, tiefen und hohen  $\beta$ -Band waren keine signifikanten Kohärenzunterschiede zwischen den beiden Untersuchungsbedingungen nachweisbar.

Im  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha$ -, tiefen und hohen  $\beta$ -Band lagen dagegen keine signifikanten Änderungen im Kohärenzspektrum vor.

#### 4.4.2 Korrelation von Performance und Kohärenz innerhalb des STN

Nachdem gezeigt werden konnte, dass bei Feinmotorik signifikant höhere Kohärenzen im  $\gamma$ -Band innerhalb des STN auftraten, wurde in einer Korrelationsanalyse nach Spearman ungerichtet geprüft, ob höhere Kohärenzen im  $\gamma$ -Band bei Feinmotorik mit der Performance korrelieren. Dabei konnte keine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Variablen festgestellt werden.

Weiterhin wurde einseitig die Hypothese getestet, dass höhere Kohärenzen im  $\theta$ -,  $\alpha$ -, tiefen und hohen  $\beta$ -Band bei Feinmotorik mit schlechterer Performance korrelieren. Dabei zeigte sich im  $\theta$ - und  $\alpha$ -Band keine signifikante Korrelation, das tiefe  $\beta$ -Band korrelierte jedoch signifikant positiv ( $r = 1,0$ ;  $p < 0,01$ ) mit der Performance. Im hohen  $\beta$ -Band zeigte sich ein Trend ( $r = 0,80$ ;  $p < 0,1$ ). Höhere

Kohärenz im  $\beta$ -Band innerhalb des STN war also mit schlechterer Performance korreliert.

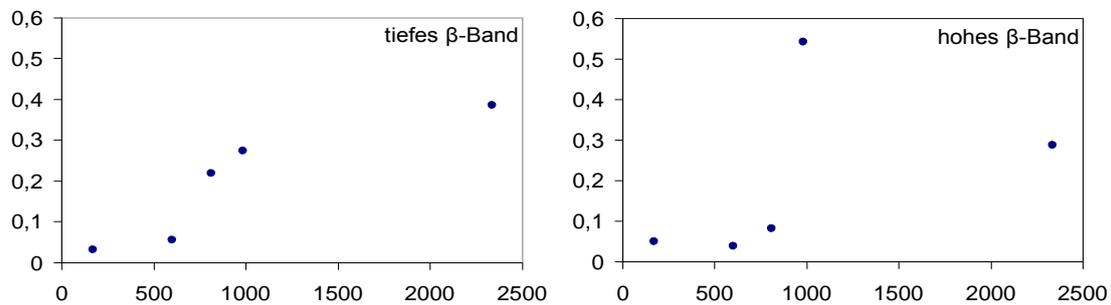


Abbildung 4.23: Korrelation von Kohärenzen des STN bei Feinmotorik mit der Performance an D1 bei IPS. X-Achse: Performance; Y-Achse: Kohärenz im STN. Links tiefes  $\beta$ -Band, rechts hohes  $\beta$ -Band

#### 4.4.3 Kohärenz zwischen STN und Kortex

Für die Kohärenzanalyse zwischen STN und Kortex wurden ebenfalls die beiden bipolaren Kontakte des STN verwendet, zwischen denen eine Phasenumkehr vorlag. Nach Mittelung wurde eine Kohärenzanalyse mit dem ipsilateralen Kortex (M1) durchgeführt. Es fanden sich sowohl in Ruhe als auch bei Feinmotorik signifikante Kohärenzen im niederfrequenten  $\delta$ -Band sowie im  $\theta$ - und  $\alpha$ -Band ohne signifikante Unterschiede zwischen Ruhe und Feinmotorik. Des Weiteren lag in Ruhe ein breitbasiger Kohärenzpeak im hohen  $\beta$ -Band vor. Ein umschriebener schmaler hochfrequenter Peak im  $\gamma$ -Band erschien bei vier von sechs Patienten bei 84,9 Hz und entsprach einem Monitorartefakt.

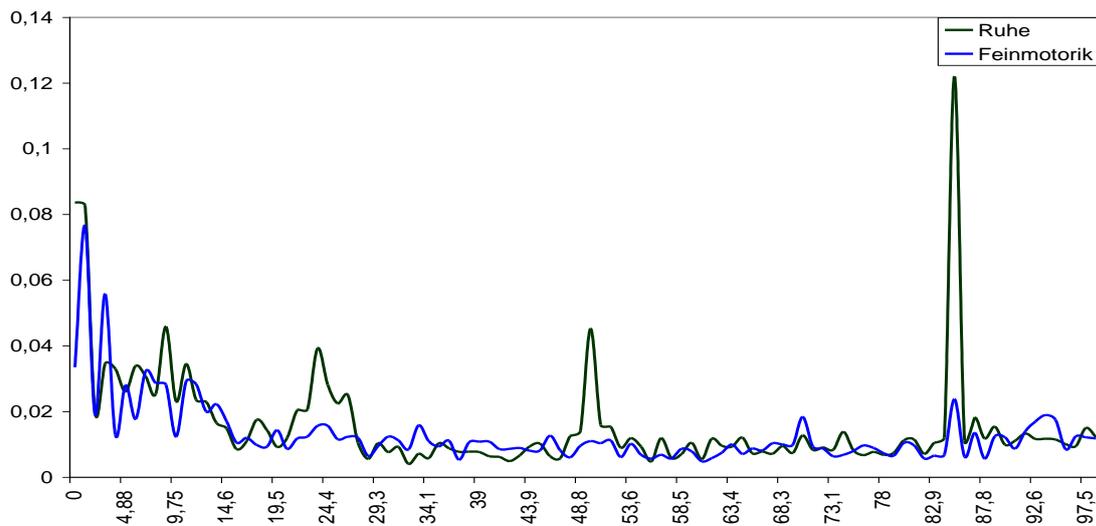


Abbildung 4.24: Mittelwerte der Kohärenzspektren an D1 zwischen subkortikalen und kortikalen Elektroden bei IPS. X-Achse: Frequenz mit einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: Kohärenz

In der Analyse der Frequenzbänder waren die Kohärenzwerte mit Ausnahme des tiefen  $\beta$ -Bandes normalverteilt, so dass gepaarte t-Tests und im tiefen  $\beta$ -Band der Wilcoxon-Test gerechnet wurden. Dabei zeigten sich im hohen  $\beta$ -Band bei Feinmotorik signifikant geringere Kohärenzwerte im Vergleich zu Ruhe ( $p < 0,05$ ). Im  $\theta$ -,  $\alpha$ -, tiefen  $\beta$ - und  $\gamma$ -Band lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen Ruhe und Feinmotorik vor.

In der Analyse individuell signifikanter Kohärenzwerte überwogen signifikante Kohärenzen im  $\theta$ - und  $\alpha$ -Band. Dabei fanden sich im  $\theta$ -,  $\alpha$ -, tiefen  $\beta$ - und  $\gamma$ -Band keine wesentlichen Unterschiede zwischen Ruhe und Feinmotorik. Im hohen  $\beta$ -Band ergab sich analog zur Mittelwertanalyse eine deutliche Reduktion signifikanter Kohärenzwerte um 47%.

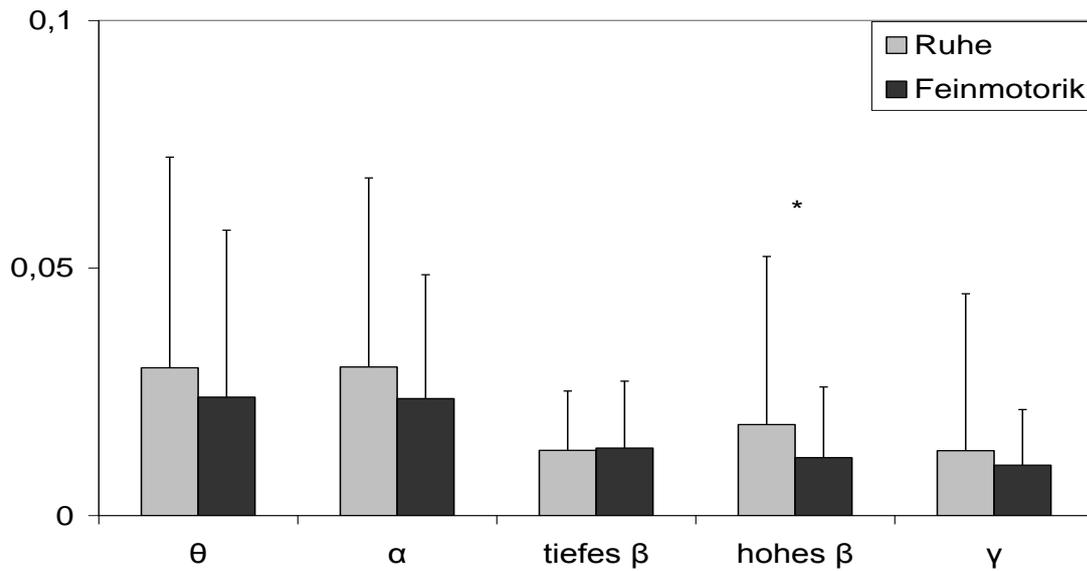


Abbildung 4.25: Mittelwert der Kohärenz zwischen STN und Kortex pro Bedingung und Frequenzband bei IPS. X-Achse: Frequenzband und Untersuchungsbedingung; Y-Achse: Mittelwert der Kohärenzspektren. Fehlerindikator: Standardabweichung

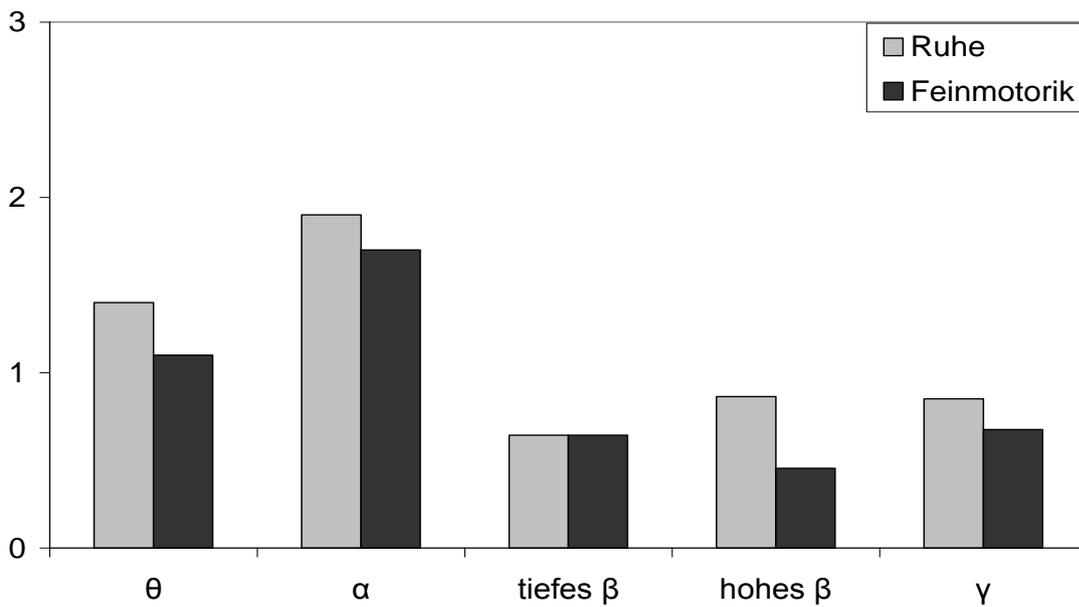


Abbildung 4.26: Analyse der individuell signifikanten Kohärenzwerte zwischen STN und Kortex bei IPS. X-Achse: Frequenzband und Bedingung; Y-Achse: signifikante Kohärenzwerte normiert auf die Größe des Frequenzbandes

#### 4.4.4 Kohärenz zwischen STN und Muskeln

Die Kohärenzspektren zwischen STN und Muskeln wurden zusammengefasst, da keine signifikanten Unterschiede zwischen APB und FDI vorlagen. Es wurden dieselben STN-Kontakte analog zu den Voranalysen verwendet.

In Ruhe war ein Peak in der Tremorfrequenz bei 3,9 Hz zu erkennen sowie ein Peak bei 7,8 – 8,7 Hz entsprechend der ersten harmonischen Schwingung. Bei Feinmotorik stellten sich die Peaks auf der Frequenzachse um 1 Hz nach rechts verschoben bei 4,9 und 9,8 Hz mit höherer Amplitude dar.

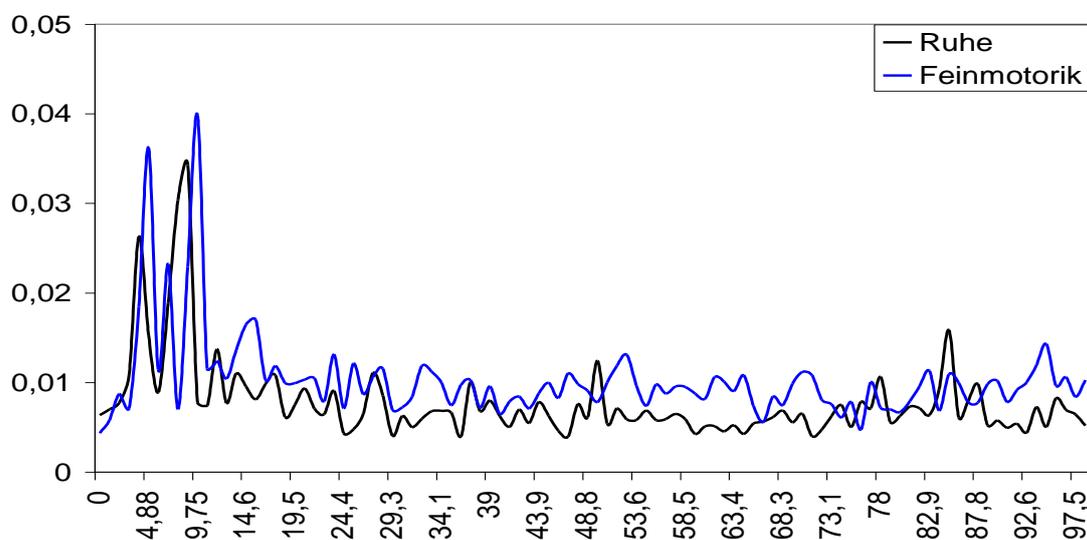


Abbildung 4.27: Kohärenzspektren zwischen STN und Muskeln bei IPS. X-Achse: Frequenz mit einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: Kohärenz

Da die Daten normalverteilt waren, wurden in der Frequenzbandanalyse gepaarte t-Tests gerechnet. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Kohärenz zwischen STN und Muskeln im  $\alpha$ -Band ( $p < 0,01$ ) sowie im  $\gamma$ -Band ( $p < 0,01$ ) bei Feinmotorik. Im  $\theta$ - sowie dem tiefen und hohen  $\beta$ -Band waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

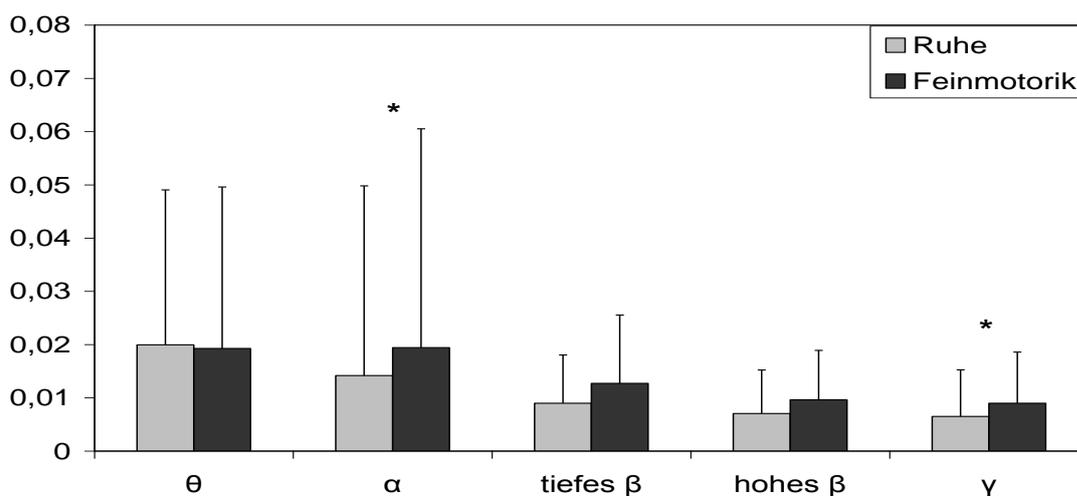


Abbildung 4.28: Mittelwert der Kohärenz zwischen STN und Muskeln pro Bedingung und Frequenzband bei IPS. X-Achse: Frequenzband und Bedingung; Y-Achse: Mittelwert der Kohärenzspektren. Fehlerindikator: Standardabweichung

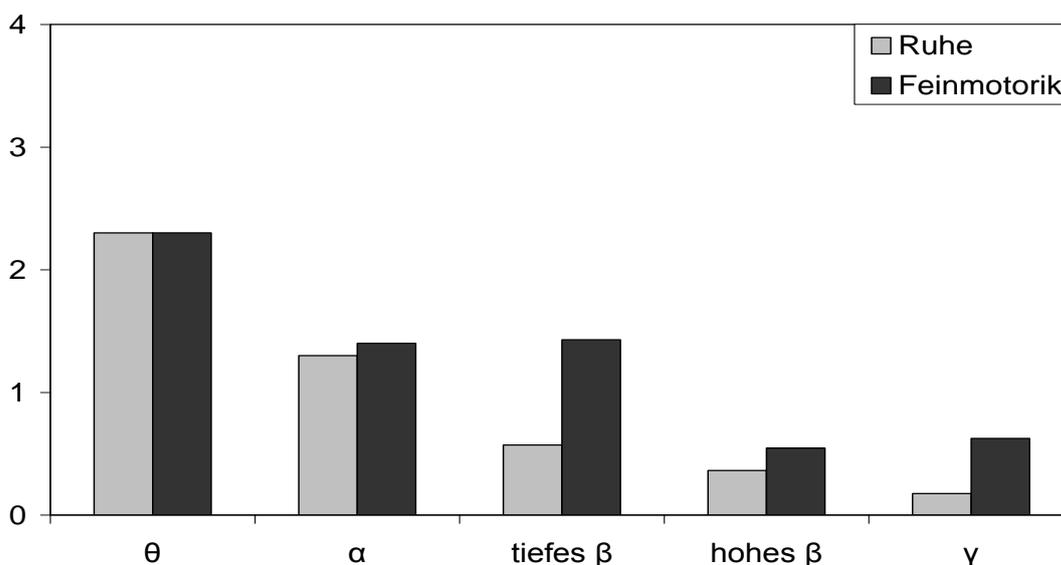


Abbildung 4.29: Analyse der individuell signifikanten Kohärenzwerte zwischen STN und Muskeln bei IPS. X-Achse: Frequenzband und Bedingung; Y-Achse: signifikante Kohärenzwerte normiert auf die Größe des Frequenzbandes

In der Auswertung individuell signifikanter Kohärenzwerte stellten sich zunehmende Kohärenzwerte im tiefen und hohen  $\beta$ - sowie  $\gamma$ -Band dar.

Im  $\gamma$ -Band war der Kohärenzanstieg bei Feinmotorik somit konsistent in den beiden Analyseverfahren. In den  $\beta$ -Bändern konnte erst nach individueller Datenanalyse ein Anstieg der Kohärenz zwischen STN und kontralateralem Muskel bei Feinmotorik nachgewiesen werden.

## 4.5 Ableitungen aus dem Vim

### 4.5.1 Kohärenz innerhalb des Vim zwischen bipolaren Elektrodenpaaren

In der Analyse der Kohärenzspektren des Vim-Kerns bei Patienten mit Essentiellem Tremor wurde zunächst ebenfalls die Phasenumkehr zwischen den bipolaren Elektroden bestimmt und Kohärenzwerte zwischen diesen Elektroden ermittelt. Es zeigten sich hohe Kohärenzen im  $\delta$ - und unteren  $\theta$ -Band bei geringen Kohärenzen im gesamten  $\alpha$ - und  $\beta$ -Band. In der Analyse der Frequenzbänder lagen dabei keine Unterschiede zwischen Ruhe und Feinmotorik vor. In der Auswertung der individuell signifikanten Kohärenzwerte ergab sich eine leichte Zunahme der Peaks im  $\theta$ - und tiefen  $\beta$ -Band ohne Effekte im  $\gamma$ -Band.

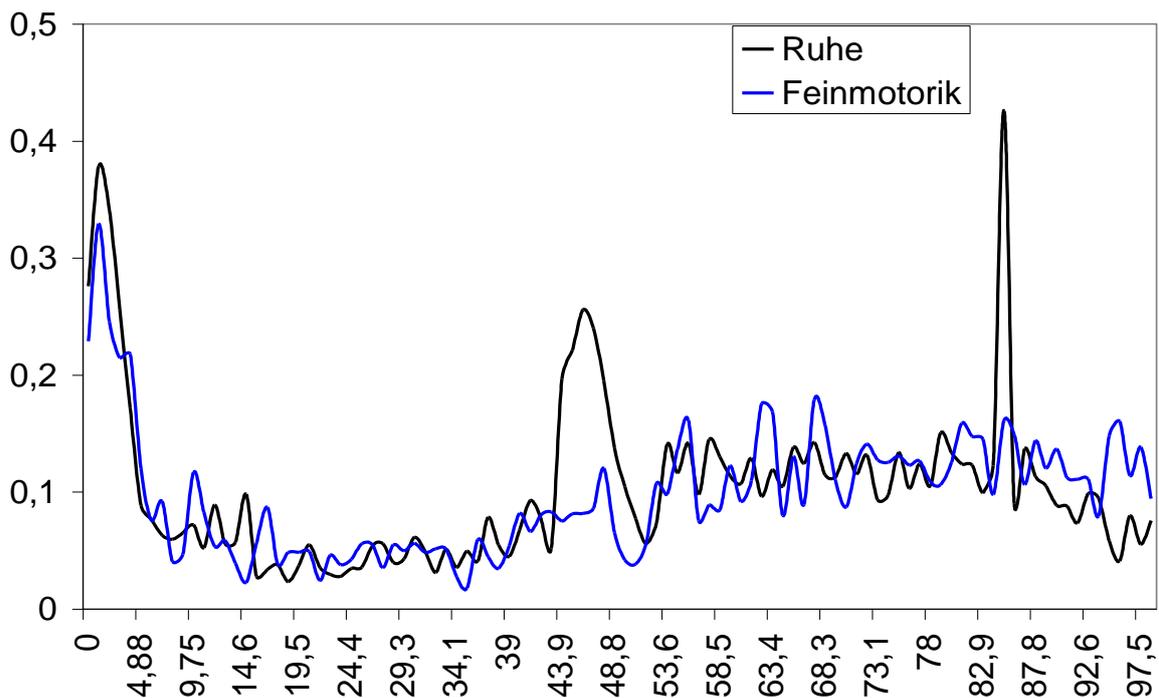


Abbildung 4.30: Kohärenzspektren zwischen den bipolaren Elektroden des Vim mit Phasenumkehr bei ET. X-Achse: Frequenz mit einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: Kohärenz

Bei Analyse der räumlich voneinander getrennten, nicht überlappenden bipolaren Elektrodenpaare 0-1 und 2-3 ergab sich ein völlig anderes Spektrum. Neben der unverändert hohen Kohärenz im  $\delta$ - und  $\theta$ -Band zeigten sich nun

über das gesamte  $\alpha$ - und  $\beta$ -Band signifikante Kohärenzen, die bei Feinmotorik in der Frequenzbandanalyse ansteigende Mittelwerte aufwiesen. Die Auswertung der individuell signifikanten Kohärenzwerte konnte jedoch keine relevanten Veränderungen offen legen. Im  $\gamma$ -Band lagen überwiegend niedere Kohärenzwerte vor mit Ausnahme eines Anstiegs im  $\gamma$ -Band in Ruhe zwischen 85 und 97,5 Hz, der sich in der Frequenzbandanalyse und der Auswertung individuell signifikanter Kohärenzwerte nicht reproduzieren ließ.

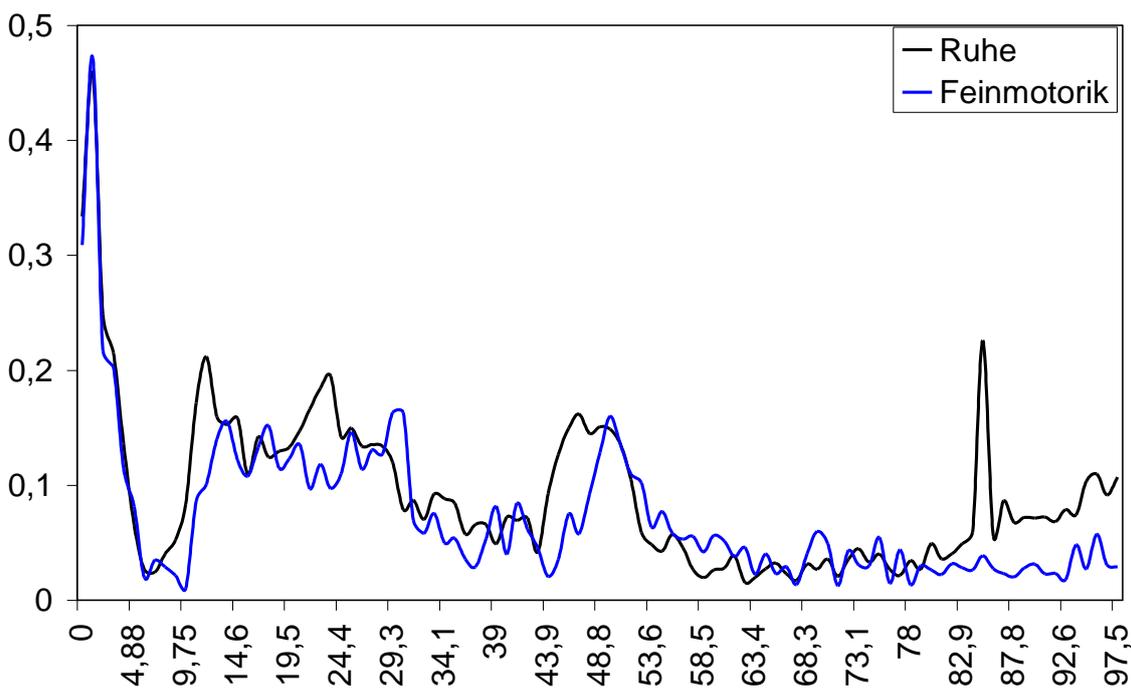


Abbildung 4.31: Kohärenzspektren zwischen den bipolaren Elektrodenkontakten 0-1 und 2-3 bei ET. X-Achse: Frequenz mit einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: Kohärenz

Somit waren bei Patienten mit Essentiellem Tremor Kohärenzen über kurze Entfernungen innerhalb des Vim vor allem innerhalb des  $\gamma$ -Bandes nachweisbar. Über weitere Entfernungen innerhalb des Vim dominierten dabei Kohärenzen im  $\alpha$ - und  $\beta$ -Band. Ein konsistenter Abfall der Kohärenzen bei Feinmotorik ließ sich dabei im  $\alpha$ -Band nachweisen, in den übrigen Frequenzbändern fanden sich keine konsistenten Effekte des motorischen Paradigmas auf die Kohärenz.

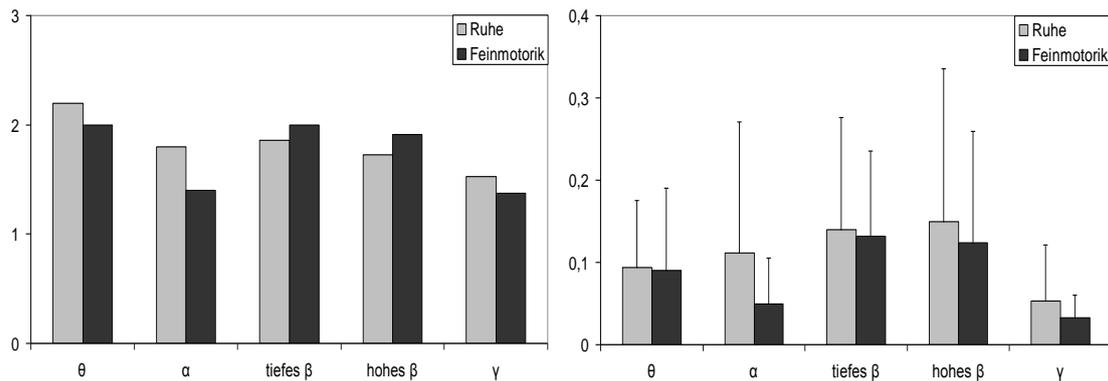


Abbildung 4.32: Kohärenz innerhalb des Vim zwischen nicht überlappenden Elektrodenpaaren in Ruhe und Feinmotorik bei ET. X-Achse beider Schaubilder: Frequenzband und Untersuchungsbedingung; Y-Achse des linken Schaubilds: individuell signifikante Kohärenzpeaks normiert auf die Größe des Frequenzbandes; Y-Achse des rechten Schaubilds: Mittelwert der Kohärenzwerte pro Frequenzband

#### 4.5.2 Kohärenz zwischen Vim und Kortex

Für die Kohärenzanalyse zwischen Vim und ipsilateralem Kortex (M1) wurden die Vim-Kontakte mit Phasenumkehr ausgewählt und gemittelt. Es zeigten sich signifikante Kohärenzen vor allem im Frequenzbereich von 0 bis 17,5 Hz in Ruhe und von 0 bis 31,2 Hz bei Feinmotorik. In der Analyse der Frequenzbänder ergaben sich im  $\theta$ -Band leicht erhöhte und im hohen  $\beta$ -Band deutlich erhöhte Kohärenzen bei Feinmotorik. Im tiefen  $\beta$ -Band konnte nach individueller Analyse signifikanter Kohärenzwerte ebenfalls ein deutlicher Anstieg von  $\beta$ -Kohärenz unter Feinmotorik objektiviert werden. Im  $\alpha$ -Band nahmen die Kohärenzen leicht ab, während im  $\gamma$ -Band keine relevanten Unterschiede zwischen Ruhe und Feinmotorik vorlagen.

Im  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Band ergaben sich somit keine sicheren Veränderungen. Im  $\theta$ - und hohen  $\beta$ -Band fanden sich konsistent in den Analyseverfahren eine Zunahme der Kohärenz zwischen Vim und ipsilateralem Kortex (M1). Eine Zunahme von Kohärenz im tiefen  $\beta$ -Band ließ sich erst nach individueller Datenanalyse aufzeigen.

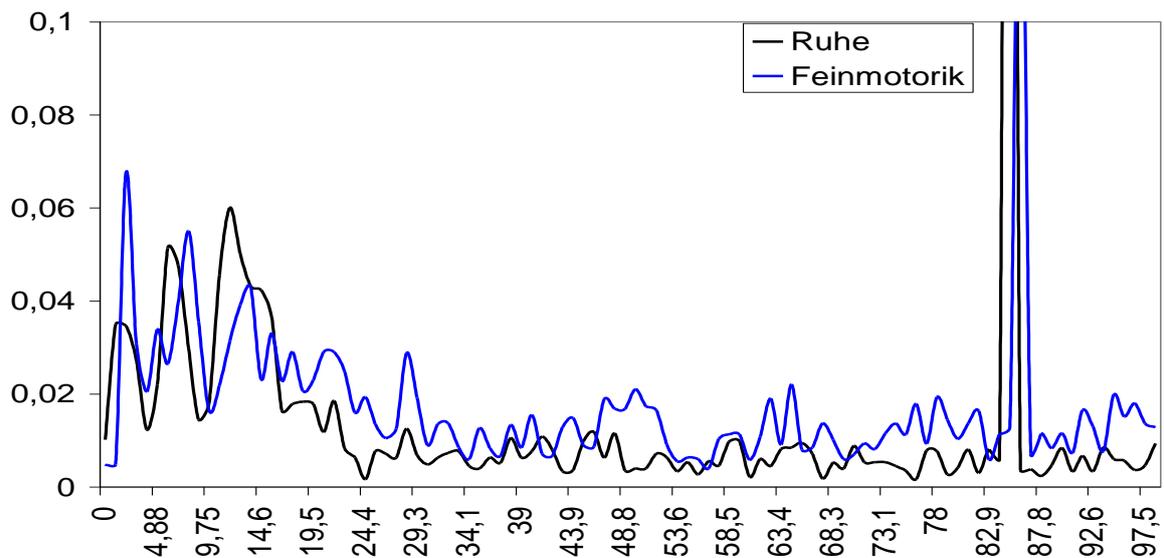


Abbildung 4.33: Kohärenzspektren zwischen Kortex und Vim bei Ruhe und Feinmotorik bei ET. X-Achse: Frequenz in einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: Kohärenz

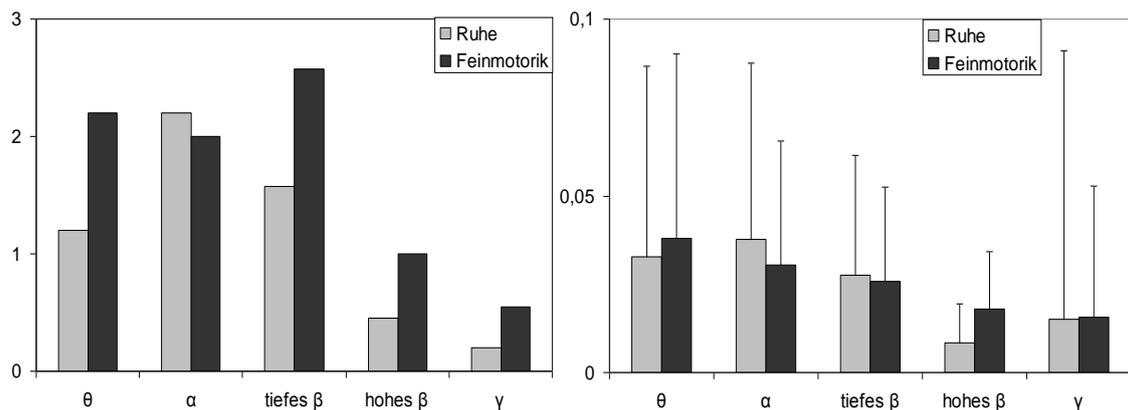


Abbildung 4.34: Kohärenz zwischen Vim und Kortex in Ruhe und bei Feinmotorik bei ET. X-Achse beider Schaubilder: Frequenzband und Untersuchungsbedingung; Y-Achse linkes Schaubild: individuell signifikante Kohärenzpeaks normiert auf die Größe des Frequenzbandes; Y-Achse rechtes Schaubild: Mittelwert der Kohärenzwerte pro Frequenzband. Fehlerindikator: Standardabweichung

### 4.5.3 Kohärenz zwischen Vim und Muskeln

In Ruhe stellt sich eine Baseline mit Kohärenzwerten zwischen Vim und Muskeln um 0,01 ein. In Ruhe erschien dabei ein Peak niedriger Amplitude im tiefen  $\beta$ -Band zwischen 12,7 und 19,5 Hz, der bei Feinmotorik deutlich gesteigert war. Bei Feinmotorik zeigten sich ansteigende Kohärenzen in allen Frequenzbändern und insbesondere in  $\alpha$ -, tiefen  $\beta$ - und hohem  $\beta$ -Band sowie

dem  $\gamma$ -Band, aber auch im niederfrequenten  $\delta$ - und  $\theta$ -Band. Diese Ergebnisse bestätigten sich auch in der Mittelwertanalyse der Frequenzbänder sowie der Analyse individuell signifikanter Kohärenzwerte mit einer starken Zunahme signifikanter Kohärenzwerte in allen Bändern bei Feinmotorik gegenüber Ruhe.

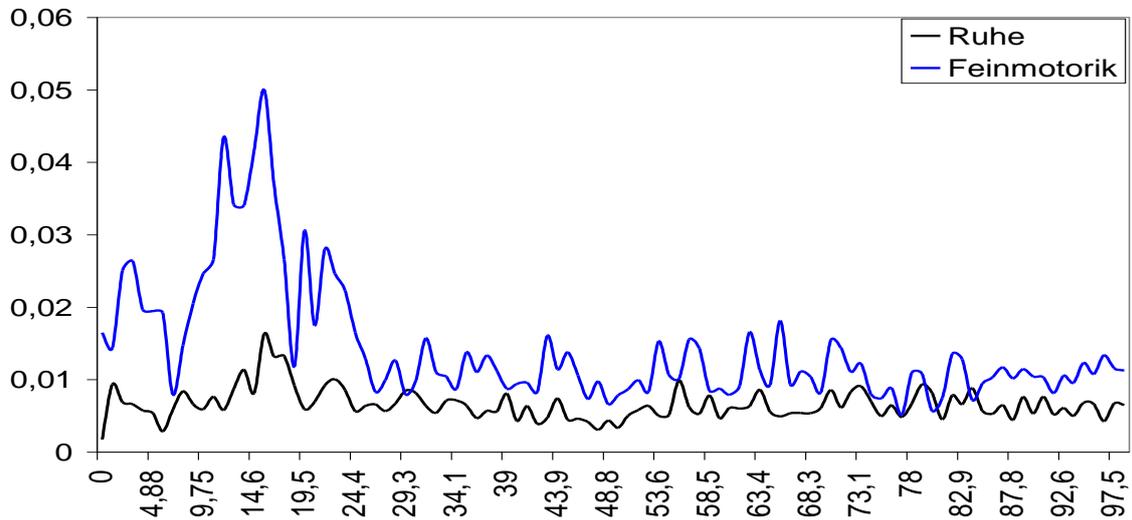


Abbildung 4.35: Kohärenzspektrum zwischen Vim und Handmuskeln bei ET. X-Achse: Frequenz mit einer Auflösung von 0,975 Hz; Y-Achse: Kohärenz

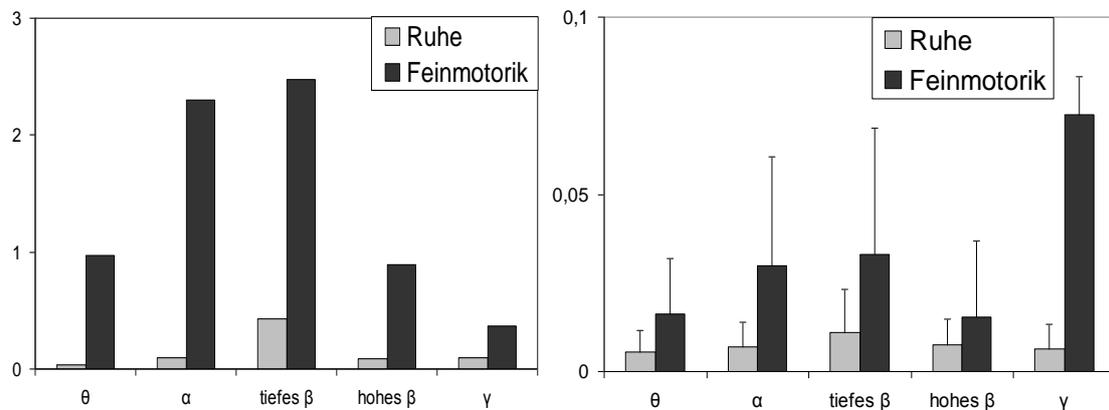


Abbildung 4.36: Kohärenz zwischen Vim und Handmuskeln in Ruhe und bei Feinmotorik bei ET. Linkes Schaubild: X-Achse beider Schaubilder: Frequenzband und Untersuchungsbedingung Y-Achse linkes Schaubild: individuell signifikante Kohärenzpeaks normiert auf die Größe des Frequenzbandes; Y-Achse rechtes Schaubild: Mittelwert der Kohärenzwerte pro Frequenzband

## 5. Diskussion

Nachdem die Ergebnisse mit Analysen von Performance, Power und Kohärenz in den Untersuchungsbedingungen ausführlich dargestellt wurden, sollen im Folgenden zusammenfassend Bedeutung und physiologische Hintergründe der abhängigen Variablen dargestellt werden. Anschließend werden die Ergebnisse zusammenfassend präsentiert, diskutiert und mit der aktuellen einschlägigen Literatur verglichen.

### 5.1 Bedeutung der Variablen Performance, Powerspektren und Kohärenz

#### Performance

Als Maß für die Genauigkeit der Ausführung der feinmotorischen Aufgabe ist die Berechnung der Performance aus dem Mechanogramm in die Auswertung der Daten eingeflossen. Dabei wurde die Genauigkeit bei der Einstellung der vorgegeben Kraft gemessen und als Standardabweichung der Differenz zwischen eingestellter Kraft und Sollkraft angegeben. Die Ermittlung der Performance bringt dabei gegenüber den klinischen Scores den Vorteil mit sich, dass sie gleichzeitig mit den elektrophysiologischen Daten gemessen wird und so klinische Fluktuationen, wie sie bei fortgeschrittenen Parkinsonerkrankungen häufig auftreten, in die Performance einfließen. Die Performance ist dabei in erster Linie eine Funktion des Tremors. Akinese und Rigidität werden durch diese Methode nicht quantifiziert.

#### Poweranalyse

Powerspektren des Mechanogramms wurden berechnet, um die Frequenzverteilung der muskulären Aktivität und des Mechanogramms zu beschreiben. Gerade diese Powerspektren haben eine hohe Varianz und sind einigen Fehlerquellen ausgesetzt. Unter anderem spielten in den vorliegenden Untersuchungen die Positionierung der Elektroden, Impedanzen und muskuläre Artefakte eine wichtige Rolle. Um diese Störeinflüsse zu minimieren, wurde das individuelle Spektrum jedes Patienten in jeder Untersuchungsbedingung

normalisiert, wodurch die spektrale Verteilung konstant blieb und gleichzeitig eine Vergleichbarkeit von unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen und verschiedenen Patienten erreicht wurde.

### Kohärenz

Nachdem mittels Powerspektren vor allem die Frequenz- und Aktivitätsverteilung eines umschriebenen lokalen Ableitungsgebietes einer Elektrode beschrieben werden konnte, wurde die Methode der Kohärenzanalyse dazu eingesetzt, um Synchronisation zwischen entfernten Elektroden innerhalb der Basalganglien, zwischen Basalganglien und Kortex, zwischen Basalganglien und Muskeln sowie zwischen Kortex und Muskeln darzustellen. Durch die verschiedenen Untersuchungsbedingungen D0, D1, D8StimOff und D8StimOn konnte die Funktionalität neuronaler Synchronisation bei Therapie und bei Feinmotorik getestet werden.

Eine Erhöhung der Aussagekraft durch eine Verblindung der therapeutischen Stimulation der Patienten war dabei nicht möglich, da die Patienten selbst wahrnehmen konnten, ob der Stimulator bei der Untersuchung ein- oder ausgeschaltet ist. Placeboeffekte der Stimulation ließen sich also deshalb und in Ermangelung einer gesunden Kontrollgruppe nicht kontrollieren.

## 5.2 Idiopathisches Parkinsonsyndrom

### 5.2.1 Therapeutische Stimulation und operative Mikroläsion beeinflussen Performance und Synchronisation im motorischen Netzwerk

#### Effekte der therapeutischen Stimulation

Es konnte bei den Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom die Hypothese bestätigt werden, dass die motorische Leistung unter therapeutischer Stimulation an D8StimOn signifikant besser war als an D0, D1 und D8StimOff. Diese Daten wurden auch durch die Ergebnisse der Poweranalyse gestützt, die an D8StimOn eine Abnahme der muskulären Power im  $\theta$ -Band und in der Tremorfrequenz gegenüber D0 und D8StimOff zeigten. Auch in der Analyse der kortikomuskulären Kohärenz ließ sich dieser Effekt an D8StimOn mit einer signifikanten Reduktion kortikomuskulärer Synchronisation im  $\theta$ -Band und in der Tremorfrequenz nachweisen. Weiterführend konnte geklärt werden, dass postoperativ im  $\alpha$ -, tiefen  $\beta$  und insbesondere im hohen  $\beta$ -Band höhere kortikomuskuläre Kohärenzen als an D0 vorlagen.

Auch wenn die physiologische Rolle von neuronaler Synchronisation in bestimmten Frequenzbändern noch weitgehend unklar ist, bestehen doch einige Hinweise bezüglich deren Funktionalität. Das  $\theta$ -Band scheint in der Pathophysiologie des Parkinsontremors eine entscheidende Rolle zu spielen. Zum einen kann in perioperativen und tierexperimentellen Ableitungen neuronale Aktivität in der Tremorfrequenz (Bergman et al. 1994; Hutchinson et al. 1997) in Basalganglien, Thalamus und Kortex nachgewiesen werden, zum anderen zeigen MEG und EEG-Studien ein weitverteiltes „tremorbezogenes Netzwerk“ in diesen für den Tremor kritischen Strukturen (Timmermann et al. 2004).

Für das  $\beta$ -Band wird angenommen, dass es eine wichtige Rolle in der Vorbereitung und Ausführung von Bewegungen spielt. Läsionsstudien legen dabei den Schluss nahe, dass kortikomuskuläre Kohärenz im  $\beta$ -Band im primär motorischen Kortex generiert wird (Gerloff et al. 2006). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine effektive kortikospinale Interaktion im  $\beta$ -Band mit

einer besseren Performance bei einem visuomotorischen Paradigma korreliert war (Kristeva et al. 2007). Auch klinische Studien beim idiopathischen Parkinsonsyndrom belegen die Bedeutung der Kohärenz im  $\beta$ -Band: insgesamt ist die kortikomuskuläre Kohärenz im  $\beta$ -Band bei idiopathischem Parkinsonsyndrom im Vergleich zu Gesunden vermindert und kann unter Administration von Levodopa restituiert werden (Salenius et al. 2002). Dabei scheint eine erhöhte Kohärenz insbesondere die Bradykinese günstig zu beeinflussen. Erstmals konnte nun gezeigt werden, dass die therapeutische tiefe Hirnstimulation in synergistischer Weise zu Levodopa in diese pathologische kortikomuskuläre Synchronisation des  $\theta$ -Bandes durch eine Reduktion derselben modulierend eingreift: wie angenommen kam es unter therapeutischer Stimulation bei Feinmotorik zu einem Abfall der kortikomuskulären Kohärenz im  $\theta$ -Band und einer deutlichen Reduktion der muskulären Power in der Tremorfrequenz. Interessanterweise ist der dominante Tremorpeak dabei nicht nur deutlich amplitudenreduziert, sondern auch um 0,975 Hz auf der Frequenzachse nach rechts verschoben, wie konkordant in Studien zur kinematischen Analyse bei tiefer Hirnstimulation im STN berichtet wird (Blahak et al. 2007, Sturman et al. 2004). Schwieriger fällt die Interpretation bezüglich einer stimulationsinduzierten Dispersion von Kohärenzen in das  $\beta$ -Band. An D8StimOn konnte bezüglich D0 ein signifikanter Anstieg nachgewiesen werden, jedoch scheint dieser Anstieg Korrelat eines operativen Läsionseffektes zu sein. Dafür sprechen unveränderte Kohärenzen im Vergleich von D8StimOn und D8StimOff, die gegenüber D0 in beiden Bedingungen erhöht sind. Die spektrale Verteilung des Mechanogramms spricht dabei gegen zusätzliche Medikamenteneffekte, da die Powerspektren an D8StimOff und D0 trotz unterschiedlicher medikamentöser Einstellungen der Patienten nahezu deckungsgleich verlaufen.

### Postoperativer Läsionseffekt an D1

An D1 konnte gegenüber der Ausgangsbedingung D0 eine verbesserte Performance bei drei Patienten objektiviert werden, in der Gesamtgruppe zeigte sich jedoch kein signifikanter Effekt. Dennoch zeigten sich eine signifikant reduzierte EMG-Power im  $\theta$ -Band sowie ein Trend in der Reduktion der Power des Mechanogramms im  $\theta$ -Band, die einem postoperativen Läsionseffekt zugeschrieben werden können. Dazu passend zeigte sich auch die kortikomuskuläre Kohärenz im  $\theta$ -Band signifikant vermindert.

Bezüglich einer Dispersion der kortikomuskulären Kohärenz in höhere Frequenzbänder konnten insbesondere in der individuellen Datenanalyse Kohärenzsteigerungen im  $\alpha$ -Band sowie den beiden  $\beta$ -Bändern gefunden werden, in der Mittelung auf das Frequenzband konnte im hohen  $\beta$ -Band konsistent ein Steigerung kortikomuskulärer Kohärenz in allen postoperativen Messungen gefunden werden. An D1 kam es also in der Folge der operativ bedingten Mikroläsion zu einer Abnahme kortikomuskulärer Kohärenzen im  $\theta$ -Band und zu einer Dispersion kortikomuskulärer Kohärenz in höhere Frequenzbänder.

Interessanterweise ist allerdings bei Betrachtung der kortikomuskulären Kohärenzen an D8 ein unterschiedliches Verhalten von  $\theta$ - und  $\beta$ -Band zu beobachten. Eine Reduktion der kortikomuskulären Kohärenz im  $\theta$ -Band ist dabei lediglich an D1 über einen Läsionseffekt zu erklären, an D8StimOn handelt es sich eindeutig um einen Stimulationseffekt wie der direkte Vergleich zwischen StimOff und StimOn zeigt. Anders verhalten sich die Spektren jedoch im  $\beta$ -Band: auch an D8StimOff sind deutlich höhere kortikomuskuläre Kohärenzspektren als an D0 zu verzeichnen, was auch acht Tage postoperativ die Relevanz des Läsionseffektes für die kortikomuskuläre Kohärenz im  $\beta$ -Band unterstreicht. Anhand der vorliegenden Daten muss also postuliert werden, dass der Läsionseffekt im  $\theta$ -Band kürzer anhält als im  $\beta$ -Band.

Interessanterweise konnten innerhalb des STN Hinweise für eine topische frequenzabhängige Verteilung von  $\theta$ - und  $\beta$ -Aktivität gesichert werden (Trottenberg et al. 2007), wobei  $\beta$ -Aktivität insbesondere über dem dorsolateralen Anteil des STN nachgewiesen werden konnte. Möglicherweise

werden also frequenzabhängige Schaltkreise auch auf Grund unterschiedlicher topischer Verteilung innerhalb des STN unterschiedlich stark durch die operative Läsion betroffen.

Der thematisierte „Mikroläsionseffekt“ kann für die genannten Beobachtungen eine plausible Erklärung liefern. Durch den operativen Eingriff und damit verbundene Mikrotraumen im STN kommt es zu einer funktionellen Läsion im Kerngebiet und damit verbunden oftmals zu einer individuellen klinischen Besserung motorischer Kardinalsymptome, die bereits intraoperativ einsetzen kann und Wochen bis Monate nach einer Operation zur klinischen Verbesserung der Symptomatik führen kann. Die nun demonstrierte Modulation der pathologischen Netzwerkaktivität könnte also ein neurophysiologisches Korrelat der klinischen Beobachtungen darstellen. Mikroläsionseffekte sind dabei definiert als klinische Verbesserungen nach stereotaktischer Operation ohne Stimulation, wobei vor allem traumatische Läsionen durch das Einbringen der Trajektorien und Elektroden sowie lokale Ödeme als ursächlich angesehen werden. Sie können noch einige Wochen nach der Operation klinisch relevant sein und sogar Elektrodenfehllagen maskieren (Granziera et al. 2007). Damit stimmt auch die perioperative klinische Erfahrung nach stereotaktischer Operation überein: oftmals können direkt postoperativ [D1] dopaminerge Medikamente auf Grund einer verbesserten klinischen Situation reduziert werden.

Nachdem gezeigt werden konnte, dass sich durch den Setzeffekt der Operation und durch die Stimulation signifikante Veränderungen im Kohärenzspektrum des  $\theta$ - und  $\beta$ -Bandes ergeben, lässt sich die klinische Relevanz dieses Phänomens weiter erhärten. Dafür spricht in erster Linie die nachgewiesene signifikante Korrelation zwischen kortikomuskulärer Kohärenz und Performance: eine hohe Synchronisation im  $\theta$ -Band ging dabei mit schlechteren motorischen Leistungen einher und dürfte somit ein wichtiges neurophysiologisches Korrelat des Parkinsonremors darstellen. Auch die positive Korrelation von hoher muskulärer  $\theta$ -Power und schlechter Performance weist in diese Richtung. Für die Bedeutung der muskulären  $\beta$ -Power in der Performance von Feinmotorik spricht in erster Linie die Korrelation zu guter

motorischer Performance. Entgegen der Hypothese konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch keine Korrelation der kortikomuskulären Kohärenz im  $\beta$ -Band zur Performance gesichert werden. Zwar spricht der Läsionseffekt mit einem Anstieg der kortikomuskulären Kohärenz im  $\beta$ -Band für eine Rolle des  $\beta$ -Bandes bei der motorischen Verbesserung der Patienten – jedoch könnten entsprechende Stimulationseffekte auf die kortikomuskuläre Kohärenz im  $\beta$ -Band durch ein Ceiling des Läsionseffektes maskiert sein. Alternativ könnten bei der tiefen Hirnstimulation auch subkortikale Strukturen in den motorischen Output unter Umgehung der Pyramidenbahn einbezogen sein. Insbesondere der pedunculo-pontine Kern (PPN) rückt dabei zunehmend in das wissenschaftliche Interesse: er projiziert afferent und efferent zur Sn und darüber hinaus efferent in den Hirnstamm, so dass er zum einen in das motorische Feedback der Basalganglien eingeschaltet sein könnte und zum anderen auch motorischen Output vermitteln könnte (Breit et al. 2004).

### **5.2.2 Pathologische Netzwerkaktivität und Synchronisation von STN, Kortex und Handmuskeln an D1 in Ruhe**

Bei Betrachtung der Synchronisation zwischen STN, Kortex und Handmuskeln in Ruhe fiel an D1 zwischen allen Strukturen eine hohe neuronale bzw. neuromuskuläre Synchronisation insbesondere des  $\theta$ -Bandes aber auch des  $\alpha$ -Bandes auf mit höheren Kohärenzwerten und mehr signifikanten Kohärenzwerten als im  $\beta$ - und  $\gamma$ -Band. Innerhalb des STN war das Spektrum hingegen in der Ruhebedingung von dominanter  $\delta$ -,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Synchronisation bei vergleichsweise geringer Synchronisation im  $\theta$ -Band geprägt.

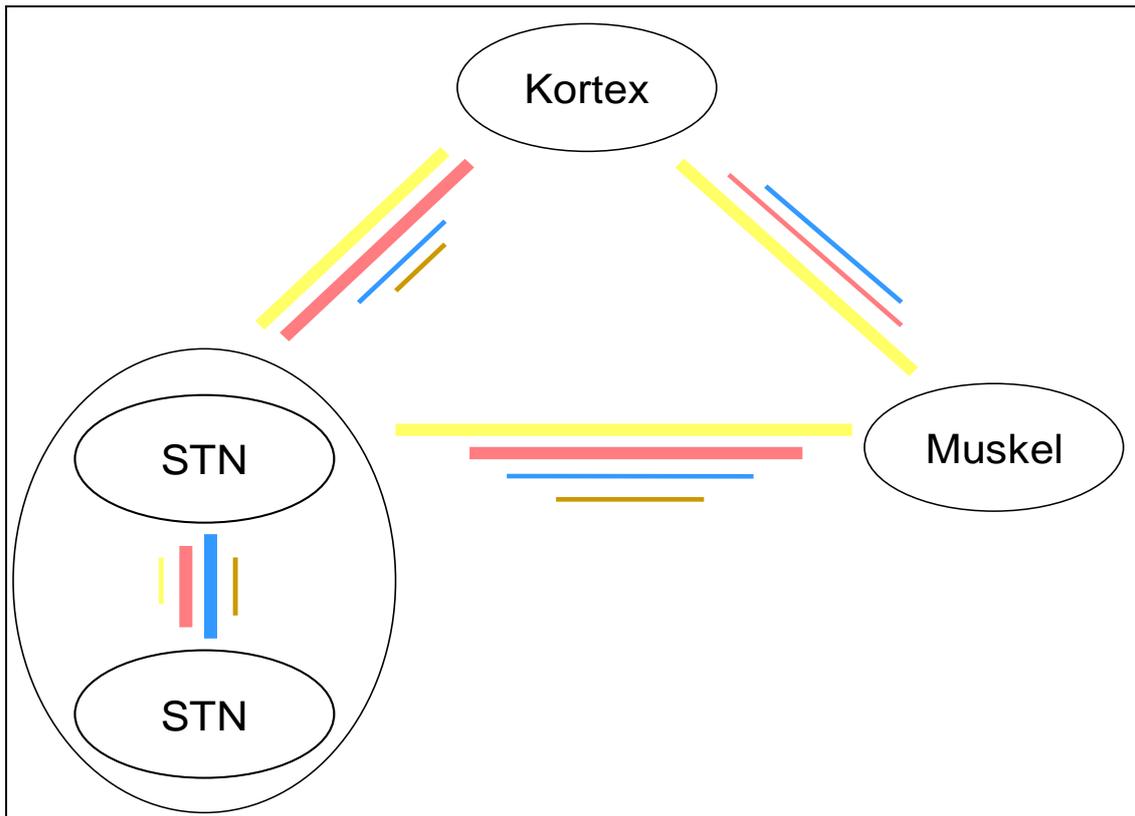


Abbildung 5.1: oszillatorisches Netzwerk in Ruhe bei IPS an D1. Kohärenzen zwischen STN, Kortex und Muskel in Ruhe. Dominierende Anteile im Kohärenzspektrum sind durch dicke Balken gekennzeichnet, längere Balken entsprechen höheren Kohärenzwerten. Gelb:  $\theta$ -Band, rot:  $\alpha$ -Band, blau:  $\beta$ -Band, braun:  $\gamma$ -Band

Da kortikomuskuläre Kohärenz eine Funktion der Synchronisation zwischen primär motorischem Kortex und Motoneuronen darstellt (Mima et al. 1999), liegt bei den vorliegenden Daten der Schluss nahe, dass Synchronisation im  $\theta$ -Band und der Tremorfrequenz in der Generierung des Tremors eine funktionelle Rolle spielt. Untermuert wird diese Hypothese dadurch, dass eine Verbesserung der Performance mit einer Reduktion der kortikomuskulären Kohärenz im  $\theta$ -Band einhergeht und eine schlechte Performance mit hoher kortikomuskulärer Kohärenz korreliert. In MEG-Studien wurde sie kontralateral zum Tremor über prämotorischem, primär motorischem und somatosensorischem Kortex nachgewiesen (Volkman et al. 1996). Möglicherweise stellt die kortikomuskuläre Kohärenz dabei die Endstrecke einer zentralen Generierung des Tremors dar. Synchronisationen im  $\theta$ -Band liegen auch zwischen STN und Kortex sowie zwischen STN und Muskeln vor, so dass diese drei Strukturen entscheidend in das tremorbezogene Netzwerk

eingebunden zu sein scheinen. Neben einer direkten Synchronisation in der individuellen Tremorfrequenz wird in der vorliegenden und in vergleichbaren Studie immer wieder auch eine Synchronisation in der doppelten Tremorfrequenz, der sogenannten ersten harmonischen Schwingung nachgewiesen. Dafür existieren zwei mögliche Erklärungsversuche: zum einen könnte eine Synchronisation des Kortex und STN zu agonistischen und antagonistischen Muskeln eine Rolle spielen. Andererseits wäre auch das Vorliegen zweier unabhängiger oszillierender Schaltkreise denkbar, so dass eine Synchronisation in doppelter Frequenz im Sinne eines Summationseffektes resultieren könnte (Mima et al. 1999).

### STN-Kortex

Die Kohärenz zwischen STN und Kortex war von einer tieffrequenten Synchronisation im  $\delta$ -,  $\theta$ - und  $\alpha$ -Band charakterisiert. Dabei waren Kohärenzpeaks in der Tremorfrequenz und der ersten harmonischen Schwingung in der doppelten Tremorfrequenz nachweisbar. Die funktionelle Interaktion zwischen STN und Kortex ist bislang noch zu großen Teilen unverstanden, jedoch gibt es Hinweise darauf, dass der Kortex Aktivität in den Basalganglien modulieren kann (Brown 2003) und auch umgekehrt die Basalganglien durch ihren Output Aktivität im motorischen Kortex induzieren oder modulieren können (Magill et al. 2006). Dabei scheint die Richtung des Informationsflusses dynamisch veränderlich zu sein und in Abhängigkeit des motorischen Programms zu variieren, wie Tierexperimente an Ratten vermuten lassen (Sharrot et al. 2005). Kortikale Oszillationen können dabei durch Aktivitätszunahme subkortikaler Strukturen in ihrer Amplitude vermindert werden (Steriade & Llinas 1988). Abnahme subkortikaler Aktivität (Pfurtscheller et al. 1992) oder somatosensorischer Input (Pfurtscheller et al. 1996) können hingegen zu einer Zunahme kortikale Oszillationen führen.

Auffallend ist weiterhin der Peak in einfacher und doppelter Tremorfrequenz. Dabei repräsentiert die doppelte Tremorfrequenz zum einen die erste harmonische Schwingung der Tremorfrequenz, die dadurch auftreten kann,

dass bioelektrische Signale keine reinen Sinuswellen darstellen. In der vorliegenden Studie muss weiterhin beachtet werden, dass eine Frequenzauflösung von 0,975 Hz vorliegt und so kalkulationsbedingte Abweichungen um +/- 0,975 Hz möglich sind. Dennoch könnte das Signal in der doppelten Tremorfrequenz alternative oder zusätzlich physiologische Hintergründe haben: zum einen wäre ein zusätzlicher afferenter Input eines gemeinsamen dritten Oszillators als Korrelat des Peaks in einer Frequenz von ca. 10 Hz denkbar. Auch eine Aktivierung agonistischer und antagonistischer Muskeln könnte zu einem Signal in doppelter Frequenz führen.

### STN-Muskel

Die Synchronisation zwischen Muskel und STN könnte die Folge eines afferenten Inputs aus sensorischen Projektionen in die Basalganglien sein, zumal in Phasenanalysen gezeigt werden konnte, dass die muskuläre Aktivität subthalamischen Oszillationen zeitlich voraus geht (Marsden et al. 2001). Alternativ oder in Kombination mit erstgenanntem Mechanismus könnte ein kombinierter Output kortikaler Neurone in Richtung spinaler Motoneurone und als Efferenzkopie in Richtung STN vermutet werden (Brown 2003).

### Intra-STN

Die Kohärenzspektren zeigten innerhalb des STN drei wesentliche frequenzbezogene Komponenten neuronaler Synchronisation und sind damit weitgehend konsistent mit der Literatur. Zum einen imponierte eine tieffrequente Synchronisation im  $\delta$ -Band mit auffallend geringer Synchronisation in der Tremorfrequenz und dem  $\theta$ -Band, die sich weitgehend der Baseline der Kohärenz von 0,1 annäherte. Oszillationen in der individuellen Tremorfrequenz können dabei insbesondere in Einzelzellableitungen dargestellt werden (Bergman et al. 1994, Levy et al. 2000), wobei diese Aktivität in der Tremorfrequenz nur bei einem Teil der abgeleiteten Neurone nachweisbar ist. Subthalamische Neurone können dabei unregelmäßig, in Salven oder oszillierend feuern, wobei insbesondere die oszillatorische Aktivität im Zusammenhang mit neuronaler Synchronisation relevant ist. Für die Ableitung

lokaler Feldpotentiale (LFP) finden sich dabei inkonsistente Ergebnisse, wobei Phasenverschiebungen zwischen oszillierenden Neuronen auch in der vorliegenden Studie eine Erklärung für geringe Kohärenzen im  $\theta$ -Band bieten könnten. Über die Rolle der Synchronisation innerhalb des  $\theta$ -Bandes besteht derzeit eine kontroverse Diskussion: zum einen wird sie in funktioneller Verbindung zum Extremitätentremor gesehen, was auch in der vorliegenden Studie durch eine weitverteilte Synchronisation im  $\theta$ -Band und der Tremorfrequenz nahe gelegt wird. Dabei scheint es aber dynamische Veränderungen im oszillierenden Netzwerk zu geben und möglicherweise unabhängige oszillierende Schaltkreise (Hurtado et al. 1999). Die Oszillationen im  $\theta$ -Band in STN und GPi gehen dabei zeitlich den kortikalen Oszillationen voraus (Brown 2003). Eine reine Spezifität der  $\theta$ -Synchronisation hinsichtlich des Tremors erscheint zudem fraglich vor dem Hintergrund, dass  $\theta$ -Synchronisation in den Basalganglien auch bei Patienten ohne Tremor nachweisbar ist (Levy et al. 2001). Analog dazu sind die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie zu sehen, dass  $\theta$ -Synchronisation im STN nicht mit der Performance korreliert.

Weiterhin stellt sich ein breiter Peak signifikanter Kohärenzen im  $\alpha$ - und  $\beta$ -Band von 8,8-35,1 Hz sowohl in Ruhe als auch bei Feinmotorik ohne maßgebliche Veränderungen dar. Eine hohe Synchronisation im  $\beta$ -Band und oszillatorische  $\beta$ -Aktivität wird von ähnlichen Studien analog berichtet (Brown 2003) und folgt oszillatorischer kortikaler Aktivität im Kortex nach. Ihr werden dabei antikinetiche Eigenschaften zugeschrieben, nicht zuletzt da unter Dopamingabe eine Desynchronisation im  $\beta$ -Band beobachtet wird und gleichzeitig klinische Verbesserungen des Parkinsonsyndroms mit Reduktion von Rigor und Bradykinese resultieren (Brown et al. 2001). Der Mechanismus ist dabei nicht geklärt, jedoch ist ein direkter Einfluss auf kortikale motorische Areale unwahrscheinlich, da kortikale  $\beta$ -Aktivität subthalamischer Aktivität zeitlich vorausgeht. Möglicherweise hat  $\beta$ -Aktivität subthalamischer Neurone modulatorische Einflüsse auf den Output des STN, wobei der Desynchronisation prokinetische Wirkungen zugesprochen werden müssten. Auch in der Vorbereitung und Ausführung von Bewegungen kommt es in der

Ausführungsphase zur Desynchronisation (Kühn et al. 2004). Ob die  $\beta$ -Synchronisation für Parkinsonerkrankungen pathognomonisch ist oder auch unter physiologischen Bedingungen beim Menschen auftritt ist dabei ungewiss, jedoch konnte sie im Tierexperiment auch bei gesunden Ratten nachgewiesen werden (Brown et al. 2002). So könnte also eine unzureichende Desynchronisation im  $\beta$ -Band, einhergehend mit ungenügendem motorischem Output als Krankheitskorrelat, vermutet werden. Als weiterer Hinweis in diese Richtung konnte kürzlich gezeigt werden, dass  $\beta$ -Aktivität im STN durch therapeutische Stimulation einhergehend mit einer Verbesserung der klinischen Performance unterdrückt wird und dass dieser Effekt auch nach Ende der Stimulation noch für zwölf Sekunden anhält (Kühn et al. 2008). Weiterhin stellt sich im kompletten  $\gamma$ -Band bereits in Ruhe signifikante Kohärenz dar, die im feinmotorischen Paradigma signifikant ansteigt. Dieser Effekt sowie die Bedeutung der  $\gamma$ -Synchronisation soll im folgenden Kapitel diskutiert werden.

### **5.2.3 Modulation des motorischen Netzwerks bei Feinmotorik**

Bei Feinmotorik kommt es nun im oszillatorischen Netzwerk zwischen STN, Basalganglien und Kortex zu funktionellen Veränderungen, die eine Bedeutung in der Ausführung und Steuerung von Bewegung haben könnten. In der Synchronisation zwischen STN und ipsilateralem primär motorischem Kortex (M1) kommt es zur Reduktion der  $\beta$ -Synchronisation. In der kortikomuskulären Kohärenz zeigt sich dabei insbesondere eine Reduktion im  $\theta$ -Band, sowie ein Anstieg kortikomuskulärer Kohärenz im  $\alpha$ - und  $\beta$ -Band. Zwischen STN und Muskel steigen Kohärenzen im  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Band an.

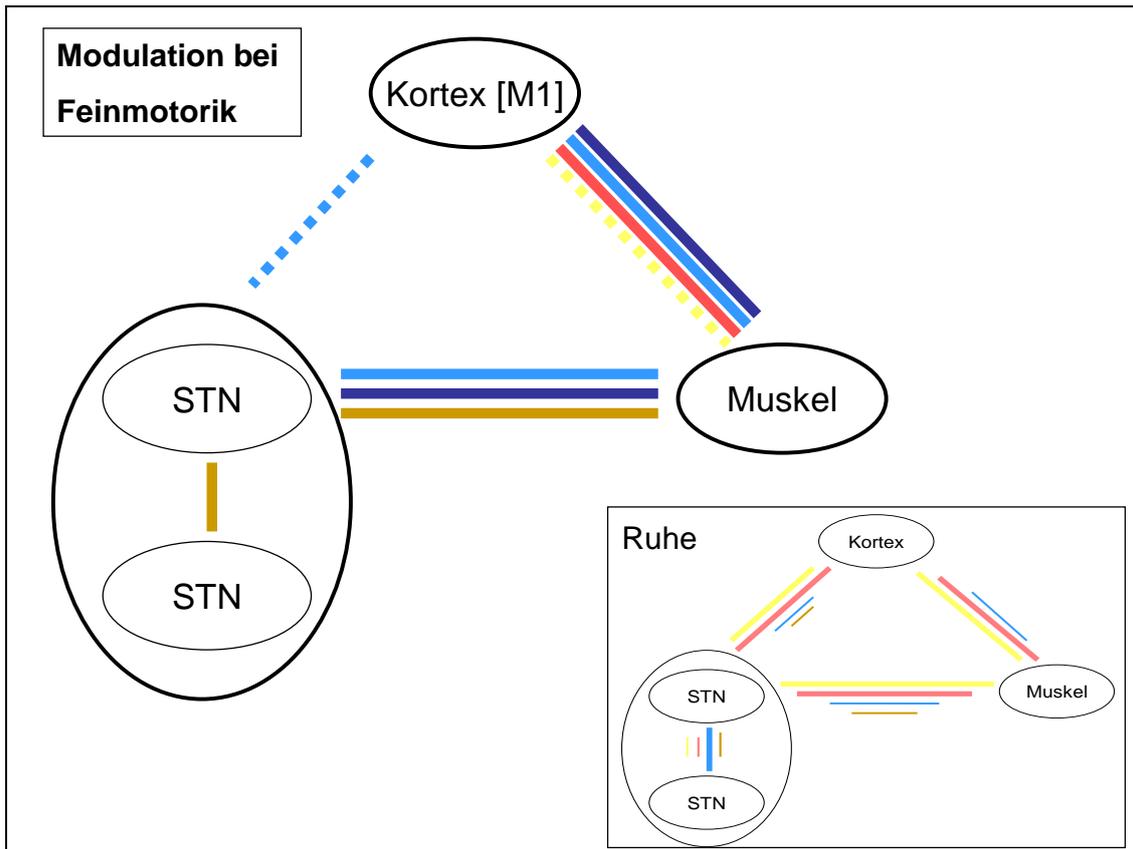


Abbildung 5.2: funktionelle Veränderungen im oszillatorischen Netzwerk bei Feinmotorik gegenüber Ruhe bei IPS an D1 (Ruhe verkleinert eingefügt zum direkten Vergleich). Die Veränderungen wurden auf Signifikanz getestet bzw. mittels Auswertung signifikanter Kohärenzwerte bei nicht signifikanten Unterschieden im Frequenzband gesichert. Kontinuierliche Linien entsprechen einer Zunahme der Synchronisation zwischen den entsprechenden Strukturen, gepunktete Linien zeigen eine Desynchronisation an. Gelb:  $\theta$ -Band, rot:  $\alpha$ -Band, blau:  $\beta$ -Band, braun:  $\gamma$ -Band

### Modulation kortikomuskulärer Kohärenz

$\beta$ -Synchronisation scheint in der Interaktion zwischen Kortex und Muskel eine wichtige Rolle zu spielen und ist bei Gesunden regelmäßig in einem Frequenzbereich von 15 - 30 Hz bei schwachen und mittelstarken Kontraktionen nachweisbar. Beim idiopathischen Parkinsonsyndrom hingegen ist das Kohärenzspektrum deutlich zu Ungunsten der  $\beta$ -Synchronisation in Richtung  $\theta$ - und  $\alpha$ -Band verschoben. Dennoch ist auch in der vorliegenden Studie bei Parkinsonpatienten eine Zunahme der  $\beta$ -Synchronisation bei Feinmotorik gepaart mit einer Desynchronisation im  $\theta$ -Band nachzuweisen. Interessanterweise lässt sich auch die klinisch zu beobachtende Besserung des Tremors bei Bewegungs- und Haltebedingungen gut mit der Modulation der

Synchronisation zwischen Kortex und Muskel bei Feinmotorik in Verbindung bringen.

#### Modulation der Kohärenz zwischen STN und Kortex

Im Gegensatz zur Interaktion zwischen Kortex und Muskel konnte nun aber zwischen STN und Kortex eine Desynchronisation im  $\beta$ -Band in der Studie nachgewiesen werden. Daraus ergibt sich zwangsläufig die Vermutung, dass  $\beta$ -Synchronisation zwischen diesen Strukturen mit einer Hemmung von Motorik assoziiert ist und die Desynchronisation im  $\beta$ -Band bei der Ausführung von Motorik fördernd ist. Gestützt wird diese Vermutung dadurch, dass  $\beta$ -Synchronisation zwischen Kortex und STN durch Stimulation vermindert werden kann und dass dies mit einer Verbesserung der motorischen Performance einher geht (Kühn et al. 2008). Damit ist die Wirkung der tiefen Hirnstimulation konsistent mit der Administration von Levodopa, die ebenfalls in einer Desynchronisation von  $\beta$ -Kohärenz zwischen STN und Kortex resultiert (Brown et al. 2001, Priori et al. 2004, Kühn et al. 2006).

#### **5.2.4 $\gamma$ -Synchronisation im STN bei Feinmotorik**

In den Ableitungen aus den implantierten Makroelektroden im STN konnte in der vorliegenden Studie ein signifikanter Anstieg der Kohärenz bei Feinmotorik im Vergleich zur Ruhebedingung im  $\gamma$ -Band zwischen bipolaren Elektroden im Kerngebiet nachgewiesen werden. In anderen elektrophysiologischen Studien zum STN konnte in diesem Zusammenhang demonstriert werden, dass oszillatorische  $\gamma$ -Aktivität innerhalb des STN und bis an die Grenzzone zur Zona incerta nachweisbar ist und dass diese oszillatorische Aktivität neuronale Synchronisation repräsentiert (Trottenberg et al. 2006). Dabei scheint das Aktivitäts- und Synchronisationsverhalten des STN auch von dopaminergem Medikation abhängig zu sein. Ein Anstieg von  $\gamma$ -Oszillationen und  $\gamma$ -Synchronisation im STN konnte nach Dopamingabe beobachtet werden, während dies ohne Dopamin nicht nachweisbar war. Bewegung führte dabei ebenfalls zu einem Anstieg der Power und Synchronisation im  $\gamma$ -Band unter

dopaminergem Medikation im Vergleich zur Ruhebedingung (Cassidy et al. 2002). In Zusammenhang mit der vorliegenden Studie rückt nun die Überlegung in den Vordergrund, welche Rolle der nachgewiesene Anstieg der  $\gamma$ -Synchronisation in der Vorbereitung und Ausführung motorischer Paradigmen spielt. Für einen physiologischen Hintergrund spricht dabei vor allem das Auftreten von  $\gamma$ -Synchronisation nach Dopamingabe. Auch in der vorliegenden Studie haben die Patienten an D1 an die klinische Situation adaptiert Levodopa erhalten. Des Weiteren ist ein möglicher Mikroläsionseffekt für das Auftreten der  $\gamma$ -Synchronisation in Betracht zu ziehen, jedoch nicht zu belegen. Über die physiologische Bedeutung der  $\gamma$ -Synchronisation im STN für die Implementierung physiologischer Programme bestehen derzeit keine gesicherten Erkenntnisse, jedoch existieren mehrere Hypothesen und Modelle. Eine Hypothese besagt, dass neuronale  $\gamma$ -Synchronisation die Wirksamkeit subthalamischer Neurone auf postsynaptische Projektionsziele erhöhen (Bevan et al. 1999) und somit eine effektivere Kommunikation im motorischen Netzwerk ermöglichen könnte. In der vorliegenden Studie scheint  $\gamma$ -Synchronisation zwar funktionell relevant für das motorische Paradigma zu sein, die Performance an D1 korreliert jedoch nicht mit der Höhe der Synchronisation im  $\gamma$ -Band. Nicht eindeutig geklärt ist gegenwärtig die Frage, ob die nachweisbar ansteigende  $\gamma$ -Synchronisation bei Bewegung physiologisch auch bei Gesunden auftritt oder ob sie mit dem Parkinsonsyndrom assoziiert ist. Jedoch zeigen tierexperimentelle Befunde bei der gesunden Ratte die Bedeutung der  $\gamma$ -Synchronisation, da bei Ratten während Bewegung  $\gamma$ -Synchronisation im Vergleich zu Ruhe verstärkt auftritt und auch durch Gabe von D2-Agonisten gesteigert werden kann (Brown et al. 2002).

Für die Performance scheint das  $\beta$ -Band eine wichtigere Rolle zu spielen, wobei nachweislich eine Abnahme der Kohärenz im  $\beta$ -Band mit besserer Performance korreliert und damit in Einklang mit der Literatur steht. Insbesondere wird eine Desynchronisation oszillatorischer Aktivität im  $\beta$ -Band bei Dopamingaben beschrieben. Weiterhin finden sich Hinweise auf eine Desynchronisation von  $\beta$ -Aktivität im STN bei der Ausführung von

Bewegungen, die jedoch in der vorliegenden Studie nur in den Projektionen von STN und Kortex nachgewiesen werden konnten. Ein wahrscheinlicher Grund dafür sind unterschiedliche motorische Paradigmen, da gezeigt werden konnte, dass Synchronisationsmuster innerhalb des STN dynamischen Schwankungen unterliegen und die Desynchronisation im  $\beta$ -Band vor allem beim Onset der Bewegungen eine Rolle spielt (Kühn et al. 2004). Bei der isometrischen Kontraktion wird dagegen über lange Zeit ein stabiler motorischer Zustand eingehalten, der keinen willkürlichen Anpassungen unterliegt. Aus der Studie ergeben sich also insbesondere Hinweise auf eine Motorik fördernde Wirkung der subthalamischen  $\gamma$ -Synchronisation, wobei die Performance jedoch mit geringer Synchronisation im  $\beta$ -Band assoziiert ist.

### **5.3 Essentieller Tremor**

#### **5.3.1 Effekte der Vim - Stimulation und der operativen Läsion auf Performance und Synchronisation im Netzwerk**

Bei den Patienten mit Essentiellem Tremor konnten ebenfalls Läsions- und Stimulationseffekte an D1 und D8StimOn mit verbesserter Performance gegenüber D0 und D8StimOff nachgewiesen werden. Dazu passend zeigte sich eine Reduktion der Power im Mechanogramm und EMG im  $\theta$ -Band an D1 und D8StimOn gegenüber D0. Auffallend waren eine bessere Performance und eine geringere Power im  $\theta$ -Band an D8StimOff und D8StimOn gegenüber D0. Ursächlich könnte hierfür neben der Stimulation ein postoperativer Läsionseffekt an D8StimOff genauso wie an D1 angenommen werden. Die Ergebnisse decken sich mit bisherigen Studien, die eine Verbesserung der Motorik unter hochfrequenter Stimulation mit einer Reduktion der Tremoramplitude nachweisen konnten (Vaillancourt et al. 2003). In der kortikomuskulären Kohärenz lagen in allen Bedingungen geringe Kohärenzwerte im  $\theta$ -Band und in der Tremorfrequenz vor. Diesbezüglich finden sich der Literatur inkonsistente Berichte und werden im Folgenden ausführlich diskutiert.

### 5.3.2 Oszillatorisches Netzwerk in Ruhe

Bei den Patienten mit Essentiellem Tremor fanden sich in Ruhe zwischen Kortex und Muskel geringe, überwiegend nicht signifikante Kohärenzwerte in allen Frequenzbändern mit Ausnahme eines breiten Peaks im  $\beta$ -Band bei ET3 an D0. Damit stehen die Ergebnisse überwiegend im Einklang mit der Literatur, in der signifikante kortikomuskuläre Kohärenz im  $\beta$ -Band von 15-30 Hz nur unter motorischen Bedingungen wie isometrischen Kontraktionen berichtet wird (Salenius et al. 2003). Dabei scheint kortikomuskuläre Kohärenz auch ohne sensorisches Feedback an den sensorischen Kortex induzierbar zu sein wie Läsionsstudien (Pohja et al. 2003) und Deafferenzierungsstudien (Fisher et al. 2002) zeigen konnten, so dass kortikomuskuläre Kohärenz im  $\beta$ -Band mit großer Wahrscheinlichkeit der motorischen Informationskodierung zuzuordnen ist. Analog dazu waren zwischen Vim und Muskel lediglich niedrige Kohärenzwerte mit wenigen signifikanten Werten im tiefen  $\beta$ -Band zu beobachten. Auch Synchronisation im  $\theta$ -Band war sowohl zwischen Kortex und Muskel als auch zwischen Vim und Muskel in der Ruhebedingung nicht in signifikantem Ausmaß nachweisbar, obwohl die Powerspektren der Muskeln in Ruhe hohe Aktivität im  $\delta$ - und  $\theta$ -Band aufwiesen.

Zwischen Vim und Kortex waren signifikante Kohärenzen im  $\theta$ -,  $\alpha$ - und tiefen  $\beta$ -Band nachweisbar. Innerhalb des Vim dominierten bei überlappenden bipolaren Elektroden mit kurzer Entfernung Kohärenzen im hochfrequenten  $\gamma$ -Band, geringer waren hier die Kohärenzen im  $\theta$ ,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Band ausgeprägt. Bei nicht überlappenden Elektrodenkontakten hingegen zeigte sich eine dominierende Synchronisation im  $\alpha$ - und  $\beta$ -Band.

Diese Befunde sprechen für das Konzept der short- und long-range Synchronisation, welches eine dominante Rolle hochfrequenter Aktivität bei kurzen Entfernungen und ein Überwiegen niederfrequenter Synchronisation in der Informationskodierung bei weiten Entfernungen postuliert hat (Hummel & Gerloff 2006, von Stein et al. 2000).

$\theta$ -Synchronisation innerhalb des Vim und zwischen Vim und Kortex trat auch in Ruhe innerhalb des zerebralen Netzwerks auf. Tremor-korrelierte Aktivität ist

also in den Schaltkreisen zwischen Thalamus und Kortex bereits vorhanden, scheint aber nicht über den primärmotorischen Kortex efferent zu spinalen Motoneuronen zu projizieren. Da jedoch auch in Ruhe schon eine hohe muskuläre Aktivität im  $\theta$ -Band bestand, könnten möglicherweise Projektionswege außerhalb der Pyramidenbahn eine Rolle für die muskuläre Aktivierung spielen, die nachfolgend diskutiert werden.

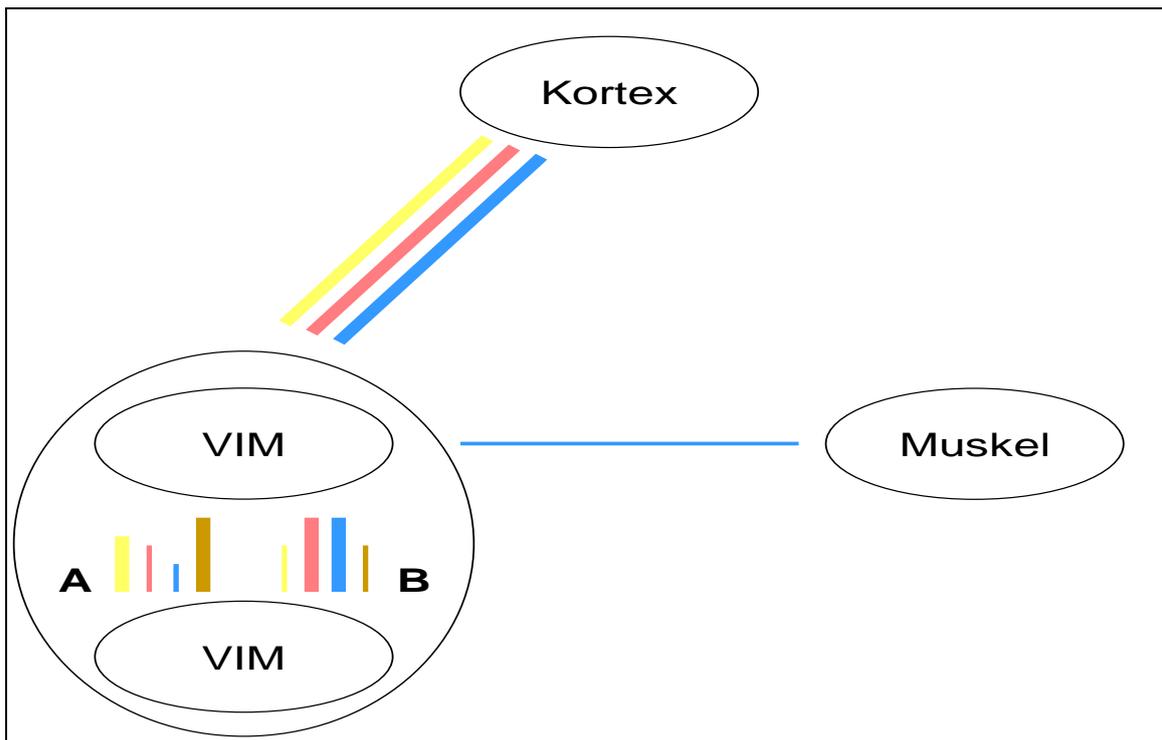


Abbildung 5.3: oszillatorisches Netzwerk in Ruhe an D1. Kohärenzen zwischen Vim, Kortex und Muskel in Ruhe bei ET. Dominierende Anteile im Kohärenzspektrum sind durch dicke Pfeile gekennzeichnet, längere Pfeile entsprechen höheren Kohärenzwerten. Gelb:  $\theta$ -Band, rot:  $\alpha$ -Band, blau:  $\beta$ -Band, braun:  $\gamma$ -Band. **A** entspricht der Synchronisation zwischen überlappenden Elektrodenpaaren innerhalb des Vim-Kerns, **B** zeigt die Synchronisation zwischen nicht überlappenden Elektroden. Zu beachten ist die Abwesenheit signifikanter Kohärenz zwischen Kortex und Muskel

### 5.3.3 Modulation des motorischen Netzwerks bei Feinmotorik

#### Motorischer Output

Bei Feinmotorik waren funktionelle Modulationen der Synchronisation zwischen Muskeln, Kortex und Vim festzustellen. Zwischen allen genannten oszillierenden Strukturen kam es zu einem deutlichen Anstieg der Kohärenzen im  $\alpha$ - und den beiden  $\beta$ -Bändern, die für die Ausführung von Bewegungen und

isometrischen Kontraktionen nach vorherrschender Meinung eine wichtige Rolle spielen (Salenius et al. 2003). Diese Ergebnisse sind konkordant mit der Literatur und legen den motorischen Output via thalamokortikospinaler Projektion nahe. Interessanterweise konnte jedoch in einer Studie gezeigt werden, dass Aktivität im Kortex und Muskel der Aktivität im Vim zeitlich vorangeht (Marsden et al. 2000). Zum einen könnte dieses Phänomen dadurch erklärt werden, dass der Vim Reafferenzen von Muskel und Kortex erhält und so zeitlich verzögert synchronisiert wird. Um dieses Problem in der Interpretation der Phasenbeziehungen zu lösen, wurde daher vermutet, dass der somatosensorische Kortex simultan sowohl über spinale als auch supraspinale Projektionsareale projiziert oder das indirekte Projektionen über die Pons und Cerebellum vorliegen – letztere wurden auf Grund der Leitungszeiten als wahrscheinlicher angesehen (Marsden et al. 2000).

Im Gegensatz zu den STN-Daten beim idiopathischen Parkinsonsyndrom liegen innerhalb des Vim zwar sowohl in Ruhe als auch bei Feinmotorik hohe Synchronisationen im  $\gamma$ -Band vor. Da diese jedoch bei Feinmotorik kaum funktionelle Modulation erfährt, erscheint ein direkter Einfluss auf die Implementierung der feinmotorischen Aufgabe unwahrscheinlich.

#### Projektionen Tremor-korrelierter Aktivität

Interpretationsprobleme ergeben sich in diesem Kontext auch bei Betrachtung des  $\theta$ -Bandes im Netzwerk, da trotz nachweisbarem Haltetremor deutliche Anstiege im zerebralen Netzwerk innerhalb des Vim und zwischen Vim und Kortex gezeigt werden konnten. Da die hierbei hohe muskuläre Aktivität im  $\theta$ -Band mit allerdings geringer kortikomuskulärer Synchronisation einherging, müssen auch Projektionen abseits der direkten kortikospinalen Bahnen zwischen motorischem Kortex und spinalen Motoneuronen in Betracht gezogen werden. Es existieren hinsichtlich der kortikomuskulären Synchronisation bei Essentiellem Tremor in der Literatur widersprüchliche Befunde: einige Studien konnten eine deutliche kortikomuskuläre Synchronisation innerhalb der Tremorfrequenz zeigen (Hellwig et al. 2001, Vaillancourt et al. 2003), hingegen

konnte in einer anderen Studie wie in der vorliegenden Studie keine signifikante Synchronisation zwischen Kortex und Muskeln objektiviert werden (Halliday et al. 2000). Diese Diskrepanz lässt vermuten, dass neben einem möglichen kortikalen Oszillator subkortikale Projektionen außerhalb der Pyramidenbahn in die Generierung des Tremors eingebunden sein könnten. So existieren aus Tiermodellen Hinweise, dass Tremor nach Dezerebrierung zerebellär induziert werden kann und dass die rhythmische Synchronisation von spinalen Motoneuronen über vestibulospinale und reticulospinale Bahnen gesteuert werden kann (Lamarre 1984, Llinas 1984). Diese Hypothese wird dadurch gestärkt, dass das klinische Erscheinungsbild des Tremors fluktuieren kann und Phasenbeziehungen zwischen Kortex und Muskel individuell episodisch schwanken können (Salenius et al. 2003). Auch ein dynamisch veränderliches Tremor-korreliertes Netzwerk wäre in diesem Zusammenhang nicht ausgeschlossen. Ein Mikroläsionseffekt könnte ebenso als Ursache für die geringe Synchronisation im  $\theta$ -Band angesehen werden, jedoch spricht die ebenfalls geringe Synchronisation an D0 im  $\theta$ -Band bei schlechter Performance nicht für eine dominante Rolle dieses Effekts auf die kortikomuskuläre Synchronisation in der Tremorfrequenz und im  $\theta$ -Band.

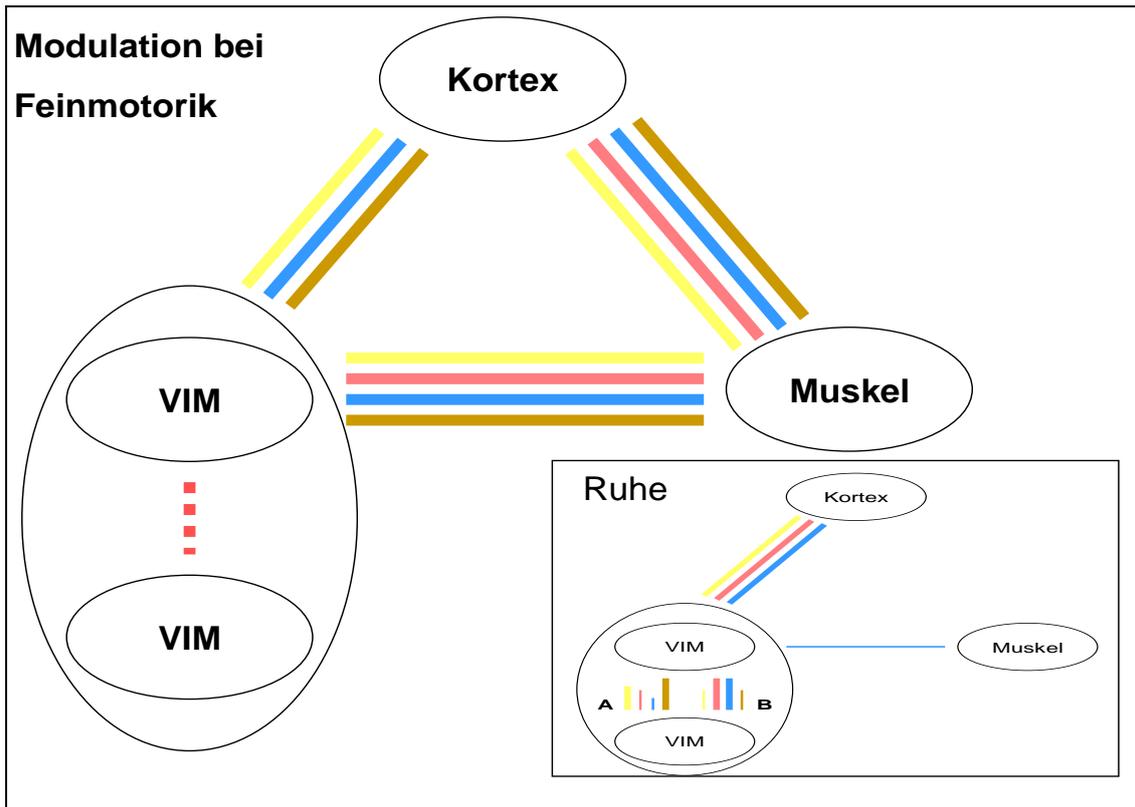


Abbildung 5.4: funktionelle Veränderungen im oszillatorischen Netzwerk bei Feinmotorik gegenüber Ruhe bei ET an D1 (verkleinert eingefügt zum direkten Vergleich). Durchgängige Linien entsprechen einer Zunahme der Synchronisation zwischen den entsprechenden Strukturen, gepunktete Linien zeigen eine Desynchronisation an. Gelb:  $\theta$ -Band, rot:  $\alpha$ -Band, blau:  $\beta$ -Band, braun:  $\gamma$ -Band

#### 5.4 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse und Vergleich von idiopathischem Parkinsonsyndrom und Essentiellen Tremor

Die vorliegende Studie prüfte konkret die Hypothesen, dass operative Mikroläsion und therapeutische tiefe Hirnstimulation klinische Verbesserungen des Tremors erzielen und dass dies mit Modulation im motorischen Netzwerk assoziiert ist.

Es ließ sich dabei gemäß der formulierten Hypothesen belegen, dass operative Mikroläsion in einer Subgruppe und therapeutische Stimulation in der Gesamtheit der Parkinson- und Tremorpatienten zu einer klinischen Verbesserung der Performance und zu einer Tremorreduktion führte. Dazu passend konnte eine Läsions- und Stimulations-assoziierte Reduktion muskulärer  $\theta$ -Band-Power und eine Abnahme kortikomuskulärer Kohärenz im  $\theta$ -Band bei Parkinsonpatienten nachgewiesen werden. Die vermutete Dispersion kortikomuskulärer Kohärenz in das  $\beta$ -Band war in erster Linie im

Rahmen des operativen Läsionseffektes zu objektivieren und hielt auch noch an D8 an, so dass möglicherweise in Folge eines Ceiling-Effektes keine weitere Zunahme unter therapeutischer Stimulation zu verzeichnen war.

Aus dem direkten Vergleich der beiden Krankheitsentitäten idiopathisches Parkinsonsyndrom und Essentieller Tremor ergeben sich nun interessante Aspekte. Tremor-korrelierte Synchronisation in Ruhe ist bei beiden Entitäten zwischen den subkortikalen Arealen und dem Kortex nachweisbar. Jedoch lässt sich die kortikomuskuläre Synchronisation in der Tremorfrequenz, wie sie beim idiopathischen Parkinsonsyndrom auftritt, beim Essentiellen Tremor nicht nachweisen. Daraus ergeben sich Hinweise auf mögliche Tremorgeneratoren, die nach den Daten der vorliegenden Studie bei Essentiellem Tremor und widersprüchlichen Daten in der Literatur nicht sicher kortikaler Lokalisation zu sein scheinen. Beim Parkinsonsyndrom jedoch zeigt sich eine deutliche kortikomuskuläre Kopplung im  $\theta$ -Band und in der Tremorfrequenz, die mit der Performance korreliert. Eine kortikale Beteiligung bei der Generierung des Tremors erscheint also hoch wahrscheinlich und wird konsistent auch in der Literatur berichtet (Schnitzler et al. 2006, Timmermann et al. 2003).

Weiterhin hat die Studie Einblicke in die neuronale Implementierung motorischer Programme gegeben. Konsistent fanden sich sowohl beim idiopathischen Parkinsonsyndrom als auch beim Essentiellen Tremor bei Motorik ansteigende Kohärenzen zwischen Kortex und Muskel im  $\beta$ -Band, was als Korrelat der motorischen Implementierung gesehen wurde und auch bei Gesunden nachgewiesen werden kann (Witte et al. 2007, Kristeva et al. 2007). Beim Essentiellen Tremor nahm diese Synchronisation gleichzeitig auch in der „motorischen Schleife“ zwischen Thalamus, Kortex und Muskel zu. Hingegen wurde beim idiopathischen Parkinsonsyndrom eine Desynchronisation zwischen STN und Kortex im  $\beta$ -Band beobachtet und darüber hinaus korrelierte hohe  $\beta$ -Synchronisation innerhalb des STN mit schlechter motorischer Performance. So scheint  $\beta$ -Synchronisation einerseits zwischen Vim, Kortex und Muskeln und somit in den thalamo-kortiko-muskulären Projektionen Motorik

fördernde Effekte zu erzielen, während sie innerhalb des STN und dessen kortikalen Projektionen eine Motorik hemmende Wirkung ausübt. Motorik fördernde  $\gamma$ -Synchronisation war hingegen überwiegend in den subkortiko-kortiko-muskulären Projektionen nachweisbar. Der STN scheint daher eine Förderung von Motorik und möglicherweise eine Desinhibition motorischer Programme im  $\gamma$ -Band zu implementieren, wobei die Performance aber mit einer Desynchronisation im  $\beta$ -Band und nicht mit einer Synchronisation im  $\gamma$ -Band korrelierte. Inwiefern sich neuronale Aktivität in diesen Frequenzdomänen wechselseitig beeinflusst, sollte angesichts der pathophysiologischen Relevanz dieses elektrophysiologischen Phänomens zukünftig weiter erforscht werden.

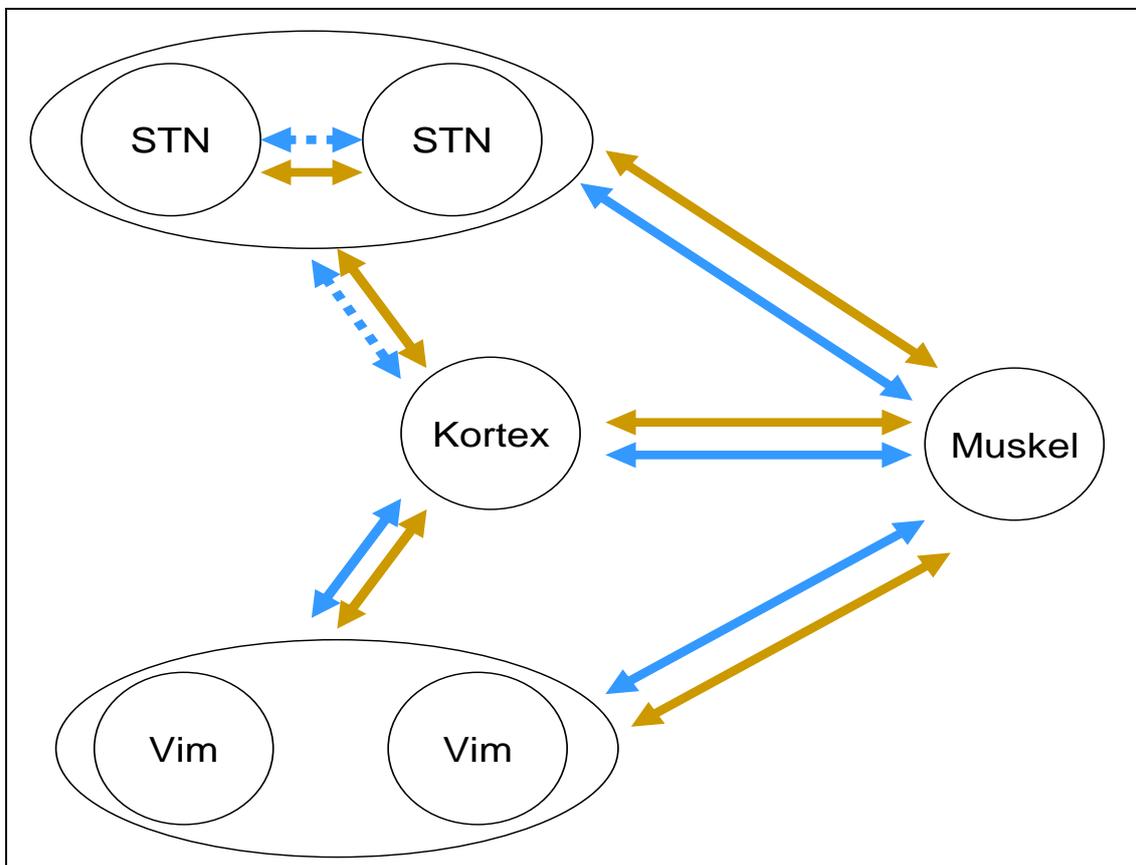


Abbildung 5.5: Modulation der Netzwerkaktivität bei Feinmotorik in Relation zu Ruhe bei IPS und ET im  $\beta$ -Band und  $\gamma$ -Band an D1. Durchgezogene Pfeile kennzeichnen eine Zunahme der Synchronisation bei Motorik, gepunktete Linien eine Desynchronisation bei Motorik bzw. eine negative Korrelation innerhalb des STN mit Performance. Blaue Pfeile:  $\beta$ -Band, braune Pfeile:  $\gamma$ -Band

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Studie starke Hinweise für eine Frequenzkodierung des Tremors liefert, da Veränderungen in der

Performance und den muskulären Powerspektren als klinische Surrogatmarker mit Modulationen in spezifischen Frequenzbändern korrelierten. Weiterhin lieferte die elektrophysiologische Untersuchung von Basalganglien, Thalamus, Kortex (M1) sowie der Handmuskeln im Rahmen der Operation zur therapeutischen tiefen Hirnstimulation einzigartige Einblicke in die Physiologie und Pathophysiologie der Motorik des Menschen. Der Vergleich von idiopathischem Parkinsonsyndrom und Essentiellen Tremor legte dabei vor allem nahe, dass Frequenzkodierung in definierten Frequenzbändern sowie die Rolle eines spezifischen Frequenzbandes auch stark der entsprechenden Lokalisation innerhalb des motorischen Netzwerks unterliegen. Am eindrucklichsten lässt sich dieses Postulat bei Betrachtung des  $\beta$ -Bandes belegen, das zum einen Motorik fördernde Effekte in den Projektionen zwischen Thalamus, Kortex und Muskel zeigt, jedoch hemmend auf Motorik innerhalb des STN und in den Projektionen von STN und Kortex wirkt.

## 6. Zusammenfassung

Neuronale Synchronisation, also zeitlich korrelierte Aktivität zwischen Neuronen, spielt in der Repräsentation und der Implementierung kognitiver Funktionen nach heutigem Wissen eine entscheidende Rolle, bietet sie doch die Möglichkeit, räumlich getrennte Neuronen oder Hirnareale an ein motorisches Programm zu binden und die Kommunikation zwischen diesen Arealen zu verstärken. Dabei kann neuronale Synchronisation in physiologischer Weise auftreten und nutzbringend sein. Eine Zunahme neuronaler Synchronisation kann dabei mit besserer Performance und besseren Verhaltensleistungen einhergehen. Andererseits kommt ihr jedoch auch eine Schlüsselrolle bei der Implementierung pathologischer Verhaltens- und Bewegungsmuster zu: so bei einer Vielzahl von Bewegungsstörungen wie dem idiopathischen Parkinsonsyndrom, dem Essentiellen Tremor und der Dystonie, aber auch bei psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie oder dem Autismus.

Vor diesem Hintergrund wurde eine Analyse der neuronalen und neuromuskulären Synchronisation bei den Bewegungsstörungen idiopathisches Parkinsonsyndrom und Essentieller Tremor durchgeführt und deren Modulation durch die therapeutische tiefe Hirnstimulation beschrieben. Dabei konnte gezeigt werden, dass pathologisch erhöhte Tremor-korrelierte kortikomuskuläre  $\theta$ -Synchronisation bei idiopathischem Parkinsonsyndrom durch operative Läsion und therapeutische Stimulation supprimiert wird. Gleichzeitig fanden sich bei den Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom insbesondere in Folge eines Läsionseffektes unter Stimulation individuell ansteigende Kohärenzen im  $\beta$ -Band. Erhärtet wurden diese Befunde dabei durch die Korrelation der beschriebenen Ergebnisse mit besserer motorischer Performance. Die tiefe Hirnstimulation scheint also ein pathologisches oszillatorisches Netzwerk mit überhöhter  $\theta$ -Synchronisation in Richtung physiologischer Verhältnisse zu verändern.

Weiterhin konnten elektrophysiologische Daten aus dem STN und dem Vim-Kern aufgezeichnet werden und deren Relevanz bei einer motorischen Verhaltensleistung evaluiert werden. Im STN zeigte sich dabei eine Dominanz der Synchronisation im  $\beta$ -Band, die mit schlechter motorischer Performance korreliert war. Bei Bewegung konnte in der vorliegenden Studie dann eine Zunahme der Synchronisation im  $\gamma$ -Band gezeigt werden, die für die Ausführung von Bewegungen relevant sein sollte, jedoch nicht mit der Performance korreliert war. Innerhalb des Vim-Kerns war das

Spektrum bei weiten Entfernungen von einer Synchronisation im  $\alpha$ - und  $\beta$ -Band geprägt, bei kurzen Entfernungen dominierte Synchronisation im  $\gamma$ -Band. Interessanterweise wurde neuronale Synchronisation innerhalb des Vim bei Bewegung im Vergleich zu Ruhe nicht moduliert. Im motorischen Netzwerk von Vim-Kern-Kortex und Muskel zeigte sich jedoch eine deutliche bewegungsabhängige Zunahme neuronaler und neuromuskulärer Synchronisation in  $\theta$ -,  $\alpha$ -, den  $\beta$ -Bändern und dem  $\gamma$ -Band.

Die vorliegenden Ergebnisse tragen dazu bei, pathologische Netzwerkaktivitäten bei idiopathischem Parkinsonsyndrom und Essentiellem Tremor und Auswirkungen der therapeutischen Stimulation zu beschreiben. Dabei zeigte sich in der vorliegenden wie auch in verwandten Studien, die sich mit der Frequenzkodierung von kognitiven Programmen auseinandersetzen, eine hohe interindividuelle Variabilität. Dadurch wurde eine generalisierende Beschreibung der Modulation neuronaler Synchronisation erschwert und eine zusätzliche individualisierte Betrachtung der Modulation in den neuronalen Netzwerken nötig. Dies ist in der vorliegenden Studie durch die Analyse individuell signifikanter Kohärenzen erfolgt. Dabei zeigten sich interindividuell variable aber relevante Veränderungen, die in einer zu groben Datenmittelung maskiert wurden.

Der operative Eingriff ist die einzigartige Möglichkeit, Daten am Menschen über die elektrophysiologischen Eigenschaften der Basalganglien zu gewinnen und deren Modulation bei kognitiven Programmen zu erforschen. Gerade in der Frequenzkodierung liegen vermutlich bedeutende Informationen verborgen, die nicht nur von wissenschaftlichem Interesse sind, sondern die zukünftig möglicherweise für die intraoperative Lokalisation von Stimulationselektroden nutzvoll sein werden. So könnten pathologische Aktivitäten dort gezielt gestört werden, wo sie erkannt und lokalisiert werden. Vor diesem Hintergrund sollte diese Arbeit zum grundlegenden Verständnis neuronaler Kommunikation beitragen, aber auch den weitgehend unbekanntem Wirkmechanismus der tiefen Hirnstimulation beleuchten und pathologische neuronale Kommunikation identifizieren. Möglicherweise können diese elektrophysiologischen Erkenntnisse dazu beitragen, das Verständnis der tiefen Hirnstimulation zu verbessern. Auch intraoperativ können diese elektrophysiologischen Charakteristika zukünftig zu einer exakten und

nutzbringenden Lokalisation der Stimulationselektroden beitragen, zumal entsprechende Feldpotentiale intraoperativ abgeleitet werden können. Mit entsprechender Software lässt sich so auch intraoperativ Aufschluss über Spektralverteilungen in den relevanten Hirnnervenkernen gewinnen.

## 7. Literaturverzeichnis

- Amirnovin R, Williams ZM, Cosgrove GR, Eskandar EN (2004) Visually guided movements suppress subthalamic oscillations in Parkinson's disease patients. *J Neurosci* 24(50):11302-6
- Bain P, Brin M, Deuschl G, Elble R, Jankovic J, Findley L, Koller WC, Pahwa R (2000) Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology*, 54 (11 Suppl 4): S7
- Baker PM, Pennefather PS, Orser BA, Skinner FK (2002) Disruption of coherent oscillations in inhibitory networks with anesthetics: role of GABA(A) receptor desensitization. *J Neurophysiol*, 88(5): 2821-33
- Bartos M, Vida I, Jonas P (2007) Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci*, 8(1): 45-56
- Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D, Cornu P, Pidoux B, Samson Y, Agid Y (1999) Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med*, 340: 1476–1480
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J (1987) Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*, 50: 344–6
- Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J (1991) Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, 337: 403–6
- Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR (1994) The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol*, 72: 507-20
- Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C (2001) High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol*, 85(4): 1351-6
- Bevan MD, Wilson CJ (1999) Mechanisms underlying spontaneous oscillation and rhythmic firing in rat subthalamic neurons. *J Neurosci*, 19(17): 7617-28
- Blahak C, Wöhrle JC, Capelle HH, Bänzner H, Grips E, Weigel R, Hennerici MG, Krauss JK (2007) Tremor reduction by subthalamic nucleus stimulation and medication in advanced Parkinson's disease. *J Neurol*, 254(2): 169-78
- Boucai L, Cerquetti D, Merello M (2004) Functional surgery for Parkinson's disease treatment: a structured analysis of a decade of published literature. *Br J Neurosurg*, 18(3): 213-22
- Breit S, Schulz JB, Benabid AL (2004) Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res*, 318(1): 275-88
- Brown P, Oliveiro A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V (2001) Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci*, 21(3): 1033-8
- Brown P, Kupsch A, Magill PJ, Sharott A, Harnack D, Meissner W (2002) Oscillatory local field potentials recorded from the subthalamic nucleus of the alert rat. *Exp Neurol*, 177(2): 581-5

- Brown P (2003) Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 18(4): 357-63
- Carvey PM, Punati A, Newman MB (2006) Progressive dopamine neuron loss in Parkinson's disease: the multiple hit hypothesis. *Cell Transplant*, 15(3): 239-50
- Cassidy M, Mazzone P, Oliveiro A, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V, Brown P (2002) Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain*, 125(Pt 6): 1235-46
- Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED (2003) Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol*, 60(3): 405-10
- Cooper IS, Bravo G (1958) Chemopallidectomy and chemothalamectomy. *J Neurosurg*, 15(3): 244-50
- Deuschl G, Bain P, Brin M (1998) Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord*, 13 [Suppl 3]: 2-23
- Draguhn A, Traub RD, Schmitz D, Jefferys JG (1998) Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro. *Nature*, 394(6689): 123-3
- Duffner F, Schiffbauer H, Breit S, Friese S, Freudenstein D (2002) Relevance of image fusion for target point determination in functional neurosurgery. *Acta Neurochir*, 144(5): 445-51
- Duncan R, Bone I, Melville ID (1988) Essential tremor cured by infarction adjacent to the thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51(4): 591-2
- Dupuis MJ, Delwaide PJ, Boucquey D, Gonsette RE (1989) Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord*, 4(2): 183-7
- Elble RJ (2000) Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology*, 54: 2-6
- Engel AK, König P, Kreiter AK, Singer W (1991) Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. *Science*, 252(5010): 1177-9
- Farrer M, Gwinn-Hardy K, Muenter M, DeVrieze FW, Crook R, Perez-Tur J, Lincoln S, Maraganore D, Adler C, Newman S, MacElwee K, McCarthy P, Miller C, Waters C, Hardy J (1999) A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor. *Hum Mol Genet*, 8: 81-85
- Faulkner HJ, Traub RD, Whittington MA (1998) Disruption of synchronous gamma oscillations in the rat hippocampal slice: a common mechanism of anaesthetic drug action. *Br J Pharmacol*, 125(3): 483-92
- Fisher RJ, Galea MP, Brown P, Lemon RN (2002) Digital nerve anaesthesia decreases EMG-EMG coherence in a human precision grip task. *Exp Brain Res*, 145: 207-14
- Fukuda T, Kosaka T (2000) Gap junctions linking the dendritic network of GABAergic interneurons in the hippocampus. *J Neurosci*, 20: 1519-28
- Gerloff C, Braun C, Staudt M, Hegner YL, Dichgans J, Krägeloh-Mann I (2006) Coherent corticomuscular oscillations originate from the primary motor

- cortex: evidence from patients with early brain lesions. *Hum Brain Mapp*, 27(10): 789-98
- Granziera C, Pollo C, Russmann H, Staedler C, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Vingerhoers FJ (2007) Sub-acute delayed failure of subthalamic DBS in Parkinson's disease: The role of micro-lesion effect. *Parkinsonism Relat Disord*, 14(2): 109-13
- Gray CM, König P, Engel AK, Singer W (1989) Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, 338(6213): 334-7
- Gulcher JR, Jónsson P, Kong A, Kristjánsson K, Frigge ML, Káráson A, Einarsdóttir IE, Stefánsson H, Einarsdóttir AS, Sigurthorardóttir S, Baldursson S, Björnsdóttir S, Hrafnkelsdóttir SM, Jakobsson F, Benedickz J, Stefánsson K (1997) Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet*, 17: 84–87
- Halliday DM, Conway BA, Farmer SF, Shahani U, Russell AJC, Rosenberg JR (2000) Coherence between low-frequency activation of the motor cortex and tremor in patients with essential tremor. *Lancet*, 355(9210): 1149-53
- Hellwig B, Häußler S, Schelter B, Lauk M, Guschlbauer B, Timmer J, Lücking CH (2001) Tremor-correlated cortical activity in essential tremor. *Lancet*, 357(9255): 492-4
- Higgins JJ, Pho LT, Nee LE (1997) A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord*, 12(6): 859–864
- Hormuzdi SG, Pais I, LeBeau FE, Towers SK, Rozov A, Buhl EH, Whittington MA, Monyer H (2001) Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-deficient mice. *Neuron*, 31(3): 487-95
- Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ (2001) Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*, 57(8): 1497-9
- Hummel FC, Gerloff C (2006) Interregional long-range and short-range synchrony: a basis for complex sensorimotor processing. *Prog Brain Res*, 159: 223-36
- Hurtado JM, Gray CM, Tamas LB, Sigvardt KA (1999) Dynamics of tremor-related oscillations in the human globus pallidus: a single case study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(4): 1674-9
- Hutchison WD, Lozano AM, Tasker AE, Dostrovsky JO (1997) Identification and characterization of neurons with tremor-frequency activity in human globus pallidus. *Exp Brain Res*, 113(3): 557-63
- Jenner P (2003) Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 53 [Suppl 3]: S26-38
- Jeong J (2004) EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 115(7): 1490–505
- Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ (2004) Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain*, 127(8): 1811–21
- Koenig T, Prichep L, Dierks T, Hubl D, Wahlund LO, John ER, Jelic V (2005) Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 26(2): 165–71

- König P, Engel AK, Singer W (1995) Relation between oscillatory activity and long-range synchronization in cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(1): 290-4
- Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD (2000) Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(4): 1867-72
- Koshino H, Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA (2008) fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cereb Cortex*, 18(2): 289-300
- Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, Benabid AL (1998) Subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain*, 121: 451-457
- Krishnan GP, Vohs JL, Hetrick WP, Carroll CA, Shekhar A, Bockbrader MA, O'Donnell BF (2005) Steady state visual evoked potential abnormalities in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 116(3): 614-24
- Kristeva R, Patino L, Omlor W (2007) Beta-range cortical motor spectral power and corticomuscular coherence as a mechanism for effective corticospinal interaction during steady-state motor output. *Neuroimage*, 36(3): 785-92
- Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, Yarrow K, Brown P (2004) Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain*, 127(Pt 4): 735-46
- Kühn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P (2006) Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 23:1956-1960
- Kühn AA, Kempf F, Brücke C, Gaynor Doyle L, Martinez-Torres I, Pogosyan A, Trottenberg T, Kupsch A, Schneider GH, Hariz Mi, Vandenberghe W, Nuttin B, Brown P (2008) High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J Neurosci* 28(24):6165-73
- Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein GV, Greene RW, Hirayasu Y, Nestor PG, Hasselmo ME, Potts GF, Shenton ME, McCarley RW (1999) Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56(11): 1001-5
- Lamarre Y. Animal models of physiological, essential and Parkinsonianlike tremors. In: Findley LJ, Capildeo R, eds. *Movement disorders: tremor*. New York: Oxford University Press, 1984: 183-94
- Lazzarini AM, Myers RH, Zimmerman TR Jr, Mark MH, Golbe LI, Sage JI, Johnson WG, Duvoisin RC (1994) A clinical genetic study of Parkinson's disease: evidence for dominant transmission. *Neurology*, 44(3 Pt 1): 499-506
- Levy R, Hutchinson WD, Lozano AM, Dostrovsky JO (2000) High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J Neurosci*, 20(20): 7766-75
- Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, Sime E, Hutchinson WD, Lozano AM (2001) Effects of apomorphine on subthalamic nucleus and globus pallidus

- internus neurons in patients with Parkinson's disease. *J Neurophysiol*, 86(1): 249-60
- Llinas RR. Rebound excitation as the physiological basis for tremor: a biophysical study of the oscillatory properties of mammalian central neurons in vitro. In: Findley LJ, Capildeo R, eds. *Movement disorders: tremor*. New York: Oxford University Press, 1984: 165-82.
- Llinas RR, Steriade M (2006) Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J Neurophysiol*, 95: 3297-308
- Lotharius J, Brundin P (2002) Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein. *Nat Rev Neurosci*, 3(12): 932-942
- Lyons KE, Wilkinson SB, Tröster AI, Pahwa R (2002) Long-term efficacy of globus pallidus stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*, 79(3-4): 214-20
- Lyons KE, Pahwa R (2004) Deep brain stimulation and essential tremor. *J Clin Neurophysiol*, 21(1): 2-5
- Lyons KE, Pahwa R (2008) Deep brain stimulation and tremor. *Neurotherapeutics*, 5(2): 331-8
- Magill PJ, Sharott A, Bolan JP, Brown P (2006) Delayed synchronization of activity in cortex and subthalamic nucleus following cortical stimulation in the rat. *J Physiol*, 574(Pt 3): 929-46
- Maguire-Zeiss KA, Short DW, Federoff HJ (2005) Synuclein, dopamine and oxidative stress: co-conspirators in Parkinson's disease? *Brain Res Mol Brain Res*, 134(1): 18-23
- Maral M (2002) Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurology*, 58: 179-185
- Marder K, Tang MX, Meija H, Alfaro B, Côté L, Louis E, Groves J, Mayeux R (1996) Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology*, 47(1): 155-60
- Marsden JF, Ashby P, Limousin-Dowsey P, Rothwell JC, Brown P (2000) Coherence between cerebellar thalamus, cortex and muscle in man: cerebellar thalamus interactions. *Brain*, 123(Pt 7): 1459-70
- Marsden JF, Limousin-Dowsey P, Ashby P, Pollk P, Brown P (2001) Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships on Parkinson's disease. *Brain*, 124:378-388
- McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL (2004) Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol*, 115(6): 1239-48
- Meyers R, Fry WJ, Fry FJ, Dreyer LL, Schultz DF, Noyers RF (1959) Early experiences with ultrasonic irradiation of the pallidofugal and nigral complexes in hyperkinetic and hypertonic disorders. *J Neurosurg*, 16(1): 32-54
- Mima T, Hallett M (1999) Corticomuscular coherence: a review. *J Clin Neurophysiol*, 16(6): 501-11
- Montgomery EB Jr, Baker KB (2000) Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol Res*, 22: 259-66
- Nagaratnam N, Kalasabail G (1997) Contralateral abolition of essential tremor following pontine stroke. *J Neurol Sci*, 149(2): 195-6

- Nase G, Singer W, Monyer H, Engel AK (2003) Features of neuronal synchrony in mouse visual cortex. *J Neurophysiol*, 90(2): 1115-23
- Niedermeyer E. (2005). Epileptic Seizure Disorders. In *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, And Related Fields*, Fifth Edition, E. Niedermeyer and F. Lopes Da Silva, eds. (Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins): 505–621
- Obwegeser AA, Uitti RJ, Turk MF, Strongosky AJ, Wharen RE (2000) Thalamic stimulation for the treatment of midline tremors in essential tremor patients. *Neurology*, 54: 2342–2344
- Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK Jr, Ondo WG, Tarsy D, Norregaard T, Hubble JP, Smith DA, Hauser RA, Jankovic J (2006) Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg*, 104(4): 506-12
- Pfurtscheller G (1992) Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 83: 62-9
- Pfurtscheller G, Stancak JrA, Neuper C (1996) Post-movement beta synchronisation. A correlate of an idling motor area? *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 98: 281-93
- Pohja M, Salenius S (2003) Modulation of cortex-muscle oscillatory interaction by ischaemia-induced deafferentation. *Neuroreport*, 14: 321-324
- Priori A, Foffani G, Pesenti A, Tamma F, Bianchi AM, Pellegrini M, Locatelli M, Moxon KA, Villani RM (2004) Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 189: 369–379
- Putnam TJ (1950) The surgical treatment of the dyskinesias. *Folia Psychiatri Neurol Neurochir Neerl*, 53(2): 387-91
- Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L, Rajput A (1991) Clinicopathologic observations in essential tremor: report of six cases. *Neurology*, 41(9): 1422-4
- Rodriguez R, Kallenbach U, Singer W, Munk MH (2004) Short- and long-term effects of cholinergic modulation on gamma oscillations and response synchronization in the visual cortex. *J Neurosci*, 24: 10369–78
- Salenius S, Avikainen S, Kaakkola S, Hari R, Brown P (2002) Defective cortical drive to muscle in Parkinson's disease and its improvement with levodopa. *Brain*, 125(Pt3): 491-500
- Salenius S, Hari R (2003) Synchronous cortical oscillatory activity during motor action. *Curr Opin Neurobiol*, 13(6): 768-84
- Schnitzler A, Gross J (2005) Functional connectivity analysis in magnetoencephalography. *Int Rev Neurobiol*, 68: 173-95
- Schnitzler A, Timmermann L, Gross J (2006) Physiological and pathological oscillatory networks in the human motor system. *J Physiol Paris*, 99(1): 3-7
- Sharott A, Magill PJ, Bolan JP, Brown P (2005) Directional analysis of coherent oscillatory field potentials in the cerebral cortex and basal ganglia of the rat. *J Physiol*, 562(Pt 3): 951-63
- Sherer TB, Kim JH, Betarbet R, Greenamyre JT (2003) Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and alpha-synuclein aggregation. *Exp Neurol*, 179(1): 9-16

- Stam CJ, Montez T, Jones BF, Rombouts SA, van der Made Y, Pijnenburg YA, Scheltens P (2005) Disturbed fluctuations of resting state EEG synchronization in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 116(3): 708-15
- Steriade M, Llinás RR (1988) The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol Rev*, 68(3): 649-742
- Steriade M (2003) *Neuronal Substrates of Sleep and Epilepsy* (Cambridge: Cambridge University Press)
- Steriade M (2004) Acetylcholine systems and rhythmic activities during the waking-sleep cycle. *Prog Brain Res* 145: 179-96
- Steriade M (2005) Cellular substrates of brain rhythms. In *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, And Related Fields, Fifth Edition*, E. Niedermeyer and F. Lopes Da Silva, eds. (Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins): 505-621
- Sturman MM, Vaillancourt DE, Metman LV, Bakay RA, Corcos DM (2004) Effects of subthalamic nucleus stimulation and medication on resting and postural tremor in Parkinson's disease. *Brain*, 127 (Pt 9): 2131-43
- Sulzer D (2007) Multiple hit hypotheses for dopamine loss in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*, 30(5): 244-50
- Swerdlow RH, Parks JK, Miller SW, Tuttle JB, Trimmer PA, Sheehan JP, Bennett JP Jr, Davis RE, Parker WD Jr (1996) Origin and functional consequences of the complex I defect in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 40(4): 663-71
- Sydow O, Thobois S, Alesch F, Speelman JD (2003) Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74(10): 1362-3
- Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund HJ, Schnitzler A (2003) The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 126(Pt 1): 199-212
- Timmermann L, Gross J, Butz M, Kircheis G, Haussinger D, Schnitzler A (2004) Pathological oscillatory coupling within the human motor system in different tremor syndromes as revealed by magnetoencephalography. *Neurol Clin Neurophysiol*, 2004: 26
- Traub RD, Bibbig A, Fisahn A, LeBeau FE, Whittington MA, Buhl EH (2000) A model of gamma-frequency network oscillations induced in the rat CA3 region by carbachol in vitro. *Eur J Neurosci*, 12: 4093-106
- Traub RD, Kopell N, Bobbig A, Buhl EH, Lebeau FE, Whittington MA (2001) Gap junctions between interneuron dendrites can enhance synchrony of gamma oscillations in distributed networks. *J Neurosci*, 21: 9478-9486
- Trottenberg T, Fogelson N, Kühn AA, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P (2006) Subthalamic gamma activity in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 200(1): 56-65
- Trottenberg T, Kupsch A, Schneider GH, Brown P, Kühn AA (2007) Frequency-dependent distribution of local field potential activity within the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 205(1): 287-91
- Uhlhaas PJ, Singer W (2006) Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*, 52(1): 155-68

- Urushitani M, Inoue H, Kawamura K, Kageyama T, Fujisawa M, Nishinaka K, Udaka F, Kameyama M (1996) Disappearance of essential neck tremor after pontine base infarction. *No To Shinkei*, 48(8): 753-6
- Vaillancourt DE, Sturman MM, Verhagen Metman L, Bakay RA, Corcos DM (2003) Deep brain stimulation of the VIM thalamic nucleus modifies several features of essential tremor. *Neurology*, 61(7): 919-25
- Volkman J, Joliot M, Mogilner A, Ioannides AA, Lado F, Fazzini E, Ribary U, Llinás R (1996) Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography. *Neurology*, 46(5): 1359-70
- von der Malsburg C, Schneider W (1986) A neural cocktail-party processor. *Biol Cybern*, 54(1): 29-40
- von Stein A, Sarnthein J (2000) Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol*, 38(3): 301-13
- Whittington MA, Traub RD, Jefferys JG (1995) Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature*, 373(6515): 563-4
- Wilms H, Sievers J, Deuschl G (1999) Animal models of tremor. *Mov Disord*, 14(4): 557-71
- Witte M, Patino L, Andrykiewicz A, Hepp-Reymond MC, Kristeva R (2007) Modulation of human corticomuscular beta-range coherence with low-level static forces. *Eur J Neurosci* 26(12): 3564-70

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1	klassisches Schema der Verschaltung der Basalganglien	S. 8
Abb. 2.2	intraoperative Mikroelektrodenableitungen aus der Substantia nigra pars reticularis [SNr], Nucleus subthalamicus [STN] und Nucleus reticularis thalami	S.18
Abb. 2.3	Basalganglien aus dem Scholten – Wahrenberg - Atlas mit modifizierter schematischer Darstellung des Implantationsparadigmas der quadripolaren Makroelektrode (Medtronic 3389)	S.19
Abb. 2.4	postoperatives Kernspintomogramm nach Implantation der quadripolaren Makroelektroden (Medtronic 3389) in den STN	S.20
Abb. 3.1	formaler Versuchsablauf in schematischer Übersicht	S.29
Abb. 3.2	Skizze des Versuchsaufbaus	S.31
Abb. 3.3	schematische Darstellung der implantierten Makroelektrode Medtronic 3389	S.32
Abb. 3.4	Formel zur Berechnung der Kohärenzspektren	S.33
Abb. 3.5	Konfidenzintervall für signifikante Kohärenzwerte	S.33
Abb. 3.6	Formel der „arc-hyperbolic tangent transformation“	S.34
Abb. 3.7	Formel zur Berechnung der Powerspektren	S.34
Abb. 3.8	Formel zur Berechnung des „hamming windows“	S.34
Abb. 3.9	Formel zur Berechnung der Performance	S.35
Abb. 3.10	Spannungsdifferenz (Forcelst – ForceSoll) des Mechanogramms an [D8] mit ausgeschaltetem und angeschaltetem Stimulator bei einem Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (Pd3)	S.36
Abb. 3.11	Formel zur Berechnung der normalisierten Powerspektren [ $P_{\text{normalisiert}}(f)$ ]	S.37
Abb. 4.1	Mittelwert der Performance bei Feinmotorik an D0, D1, D8StimOff und D8StimOn bei IPS	S.40
Abb. 4.2	normalisierte Powerspektren des Mechanogramms bei IPS	S.41

Abb. 4.3	normalisierte Powerspektren des Mechanogramms in logarithmischer Skalierung bei IPS	S.41
Abb. 4.4	Powerspektren als normalisierter Mittelwert der beiden zusammengefassten Muskeln APB und FDI bei IPS	S.42
Abb. 4.5	kortikomuskuläres Kohärenzspektrum in Ruhe bei IPS	S.44
Abb. 4.6	kortikomuskuläre Kohärenz in Ruhe, Mittelwerte pro Frequenzband und Bedingung bei IPS	S.46
Abb. 4.7	Auswertung individuell signifikanter kortikomuskulärer Kohärenzwerte in Ruhe normiert auf die Größe des Frequenzbandes	S.46
Abb. 4.8	kortikomuskuläres Kohärenzspektrum bei IPS an D0, D1 [oberes Schaubild] und D8StimOff und D8StimOn [unteres Schaubild] während Feinmotorik	S.47
Abb. 4.9	Kohärenzspektren im $\theta$ -, $\alpha$ -, tiefen $\beta$ - und hohen $\beta$ -Band bei IPS	S.49
Abb. 4.10	Analyse der individuell signifikanten kortikomuskulären Kohärenzwerte und Normierung auf die Größe des jeweiligen Frequenzbandes bei IPS	S.50
Abb. 4.11	kortikomuskuläre Kohärenz in Abhängigkeit der Testbedingung (Task-related coherence) bei IPS	S.51
Abb. 4.12	Korrelationsanalysen von Performance, muskulärer Power und kortikomuskulärer Kohärenz bei IPS	S.53
Abb. 4.13	Performance bei Feinmotorik an D0, D1, D8StimOff und D8StimOn bei ET	S.54
Abb. 4.14	normalisierte Powerspektren des Mechanogramms bei ET	S.55
Abb. 4.15	Powerspektren bei Feinmotorik als normalisierter Mittelwert der beiden zusammengefassten Muskeln APB und FDI bei ET	S.56
Abb. 4.16	kortikomuskuläres Kohärenzspektrum in Ruhe bei ET	S.57
Abb. 4.17	Mittelwert der kortikomuskulären Kohärenz bei Feinmotorik bei ET	S.58

Abb. 4.18	kortikomuskuläre Kohärenz bei ET als Mittelwert pro Frequenzband	S.59
Abb. 4.19	individuell signifikante kortikomuskuläre Kohärenzwerte bei ET	S.59
Abb. 4.20	individuell signifikante kortikomuskuläre Kohärenzwerte in Abhängigkeit der Testbedingung (task-related coherence) bei ET	S.61
Abb. 4.21	Kohärenzspektren innerhalb des STN zwischen bipolaren Elektrodenpaaren mit Phasenumkehr in Ruhe und bei Feinmotorik bei IPS	S.62
Abb. 4.22	Kohärenz zwischen bipolaren Elektroden im STN bei IPS in Ruhe und bei Feinmotorik	S.63
Abb. 4.23	Korrelation von Kohärenzen des STN bei Feinmotorik mit der Performance an D1 bei IPS	S.64
Abb. 4.24	Mittelwerte der Kohärenzspektren an D1 zwischen subkortikalen und kortikalen Elektroden bei IPS	S.65
Abb. 4.25	Mittelwert der Kohärenz zwischen STN und Kortex pro Bedingung und Frequenzband bei IPS	S.66
Abb. 4.26	Analyse der individuell signifikanten Kohärenzwerte zwischen STN und Kortex bei IPS	S.66
Abb. 4.27	Kohärenzspektren zwischen STN und Muskeln bei IPS	S.67
Abb. 4.28	Mittelwert der Kohärenz zwischen STN und Muskeln pro Bedingung und Frequenzband bei IPS	S.68
Abb. 4.29	Analyse der individuell signifikanten Kohärenzwerte zwischen STN und Muskeln bei IPS	S.68
Abb. 4.30	Kohärenzspektren zwischen den bipolaren Elektroden des Vim mit Phasenumkehr bei ET	S.69
Abb. 4.31	Kohärenzspektren zwischen den bipolaren Elektrodenkontakten 0-1 und 2-3 bei ET	S.70
Abb. 4.32	Kohärenz innerhalb des Vim zwischen nicht überlappenden Elektrodenpaaren in Ruhe und Feinmotorik bei ET	S.71
Abb. 4.33	Kohärenzspektren zwischen Kortex und Vim bei Ruhe und Feinmotorik bei ET	S.72

Abb. 4.34 Kohärenz zwischen Vim und Kortex in Ruhe und bei Feinmotorik bei ET	S.72
Abb. 4.35 Kohärenzspektrum zwischen Vim und Handmuskeln bei ET	S.73
Abb. 4.36 Kohärenz zwischen Vim und Handmuskeln in Ruhe und bei Feinmotorik bei ET	S.73
Abb. 5.1 oszillatorisches Netzwerk in Ruhe bei IPS an D1	S.81
Abb. 5.2 funktionelle Veränderungen im oszillatorischen Netzwerk bei Feinmotorik gegenüber Ruhe bei IPS an D1	S.86
Abb. 5.3 oszillatorisches Netzwerk in Ruhe an D1. Kohärenzen zwischen Vim, Kortex und Muskel in Ruhe bei ET an D1	S.91
Abb. 5.4 funktionelle Veränderungen im oszillatorischen Netzwerk bei Feinmotorik gegenüber Ruhe bei ET an D1	S.94
Abb. 5.5 Modulation der Netzwerkaktivität bei Feinmotorik in Relation zu Ruhe bei IPS und ET im $\beta$ -Band und $\gamma$ -Band an D1	S.96

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 2.1 Klinische Diagnosekriterien des Essentiellen Tremors gemäß des „Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor“	S.9
Tabelle 3.1 klinische Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit therapeutischer tiefer Hirnstimulation des STN bei idiopathischem Parkinsonsyndrom bzw. Vim bei Essentiellem Tremor	S.24
Tabelle 3.2 Tagesdosis der Medikation der Patienten in [mg] an den drei Untersuchungstagen	S.25/26
Tabelle 3.3 Stimulatoreinstellungen an D8StimOn	S.26/27

## Abkürzungsverzeichnis

10-20-System	internationales System zur topographischen Anordnung von EEG-Elektroden
APB	Musculus abductor pollicis brevis
COMT-Inhibitoren	Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren
CT	Computertomographie
D0	Untersuchungstag: ein Tag vor Operation
D1	Untersuchungstag: ein Tag nach Operation
D2-Agonisten	Dopaminagonisten am D2-Rezeptor
D8StimOff	Untersuchungstag: acht Tage nach Operation, Stimulator aus
D8StimOn	Untersuchungstag: acht Tage nach Operation, Stimulator an
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
ET	Essentieller Tremor
ET1 - ET3	pseudonymisierte Identität der untersuchten Patienten mit Essentiellem Tremor
FDI	Musculus interosseus dorsalis I
FFT	Fast-Fourier-Transformation
Forcelst	vom Patienten ausgeübte Kraft des Präzisionsgriffs
ForceSoll	definierter Sollwert der Kraft des Präzisionsgriffs (2N)
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
LFP	lokale Feldpotentiale
M1	primär motorischer Kortex
MAO-B-Hemmer	Monoaminoxidase-B-Hemmer
MEG	Magnetenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomographie
non-NMDA-Rezeptoren	non-N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor

PARK 1-8, 10, 11	Mutationen des familiären Parkinsonsyndroms
Pd1-Pd10	pseudonymisierte Identität der Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom
PPN	Nucleus pedunculopontinus
Sn	Substantia nigra
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
STN	Nucleus subthalamicus
UPDRS III	Unified Parkinson´s disease rating scale III (Motorischer Unterscore des UPDRS)
UPDRS	Unified Parkinson´s disease rating scale
Vim	Nucleus ventralis intermedius thalami
Voa	Nucleus ventralis oralis anterior
Vop	Nucleus ventralis oralis posterior
Zi	Zona incerta

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei allen herzlich bedanken, die zum Gelingen der Dissertation beigetragen haben.

Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. med. Christian Gerloff für seine tiefgründigen und präzisen Analysen des umfangreichen und komplexen Datenmaterials. Durch seine Kompetenz und seinen freundlichen und motivierenden persönlichen Umgang ist eine fruchtbare und angenehme Zusammenarbeit entstanden, die ich sehr geschätzt habe und die meine Erwartungen an einen Betreuer bei weitem übertroffen haben. Auch deshalb ist bei mir ein bleibendes Interesse an der Neurologie entstanden, das mich nun auch klinisch in diese Fachrichtung geführt hat.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Dr. med. Julia Hoppe bedanken, die mich in die entsprechenden Analysen eingelernt hat sowie bei Dr. med. Sorin Breit, der bei der Etablierung der perioperativen Ableitungen mit seiner langjährigen Erfahrung ein wichtiger Ansprechpartner war und so zum Gelingen der Ableitungen beigetragen hat.

Auch die „Lab meetings“ der Arbeitsgruppe für „Kortikale Physiologie“ unter Leitung von Prof. Dr. med. Christian Gerloff habe ich sehr genossen, da dadurch ein ständiger intensiver wissenschaftlicher Austausch gegeben war. Für die anregenden und interessanten Diskussionen bedanke ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe vielmals. Sie waren unverzichtbar für den Abschluss der Dissertation.

Nicht zuletzt sei auch meiner Familie sowie meiner Freundin Evelyn ein herzliches Dankeschön gesagt – Eure Unterstützung und Zuspruch haben mich auf dem Weg zum Ziel begleitet und so den erfolgreichen Abschluss der Arbeit ermöglicht.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Daniel Weiß  
 Geburtsdatum: 25. 06. 1980  
 Geburtsort: Stuttgart, Bad-Cannstatt

## Schulbildung

1987 bis 1991 Grundschole Schömborg  
 1991 bis 2000 Leibniz-Gymnasium in Rottweil

## Wehrdienst

2000 bis 2001 Wehrdienst beim Luftwaffenmusikkorps 2 in Karlsruhe

## Studium

2001 bis 2006 Studium der Humanmedizin an der Eberhardt-Karls-Universität  
 in Tübingen  
 2006 bis 2007 Praktisches Jahr:  
 - Innere Medizin (Kreiskrankenhaus Albstadt)  
 - Chirurgie (Kreiskrankenhaus Albstadt)  
 - Neurologie (Universitätsklinik Tübingen)  
 27.11.2007 Ärztliche Prüfung (2. Abschnitt)  
 12/2007 Approbation

## Beruflicher Werdegang

01/2008 Assistenzarzt an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen,  
 Abteilung Neurodegeneration

## Wissenschaftliche Ausbildung

2004 bis 2008 Promotion in der Arbeitsgruppe für „Kortikale Physiologie“  
 unter Leitung von Prof. Dr. Christian Gerloff  
 2004 Hospitation Hospital Clinic Barcelona  
 2006 Vortrag und Stipendium der DGKN anlässlich der 50. Jahrestagung  
 in Bad Nauheim