

**Charakterisierung oszillatorischer Aktivität  
im Nucleus subthalamicus und Nucleus  
ventralis intermedius thalami bei Patienten  
mit Bewegungsstörungen**

*Inaugural-Dissertation*

*zur*

*Erlangung des Doktorgrades*

*der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät*

*der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*

*vorgelegt von*

*Christiane Reck*

*aus Neuss*

**Januar 2008**

**Aus der Neurologischen Klinik  
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf  
Direktor: Professor Dr. med. H.-P. Hartung**

Gedruckt mit der Genehmigung der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent:	Prof. Dr. Alfons Schnitzler
Koreferent:	Prof. Dr. Christine Rose
Tag der mündlichen Prüfung:	22. Januar 2008

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 Anatomie und Physiologie der Basalganglien und des Thalamus	6
1.1.1 Basalganglien	6
1.1.2 Thalamus	9
1.2 Bedeutung und Untersuchung neuronaler Oszillationen	11
1.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)	13
1.3.1 Tremor bei IPS	15
1.3.2 Das Beta-Frequenzband und höhere Frequenzen bei IPS	16
1.4 Multiple Sklerose (MS)	18
1.4.1 Tremor bei MS	18
1.5 Tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS)	20
1.5.2 DBS bei IPS	23
1.5.3 DBS bei MS	24
1.6 Ziel der Arbeit	25
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>26</b>
2.1 Patientenselektion	26
2.1.1 IPS Patienten	26
2.1.2 MS Patienten	30
2.2 Ablauf der Implantation	32
2.2.1 Planung des operativen Eingriffs	32
2.2.2 Zielpunkt	33
2.3 Ableitesystem	35
2.4 Datenerhebung	38
2.5 Intraoperative Ableitung	39
2.6 DBS-Elektrode	42
2.6.1 Charakteristika der DBS-Elektrode	42
2.6.2 Postoperative Verifikation der DBS-Elektrodenlokalisation	42
2.7 Paradigma	44
2.8 Datenauswertung	45
2.8.1 Vorverarbeitung	45
2.8.2 Power-, Kohärenz- und Phasenverschiebungsanalysen	45
2.8.3 Statistik	50
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>51</b>
3.1 IPS Patienten	51
3.1.1 Lokalisation der aktiven Pole der DBS-Elektrode	51
3.1.2 Frequenzanalysen im Tremorfrequenzband bei tremordominanten IPS Patienten	53
3.1.3 Phasenverschiebungen zwischen Tremor-EMGs und STN-LFPs	60
3.1.4 Frequenzanalysen im Beta-Frequenzband bei IPS Patienten	63
3.1.5 Abhängigkeit der Beta-Kohärenz vom IPS Subtypus und motorischen Parametern des UPDRS-Ratings	67

---

3.2	MS Patienten	70
3.2.1	Lokalisation der aktiven Pole der DBS-Elektrode	70
3.2.2	Frequenzanalysen im Tremorfrequenzband bei MS Tremor Patienten	71
3.2.3	Phasenverschiebungen zwischen Tremor-EMGs und VIM-LFPs	78
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>81</b>
4.1	Methodische Überlegungen	82
4.2	Patienten	84
4.2.1	IPS Patienten	84
4.2.2	MS Patienten	86
4.3	Neuronale Oszillationen und ihre pathophysiologische Relevanz	88
4.3.1	Tremor-assoziierte neuronale Oszillationen	88
4.3.2	IPS Tremor	88
4.3.3	MS Tremor	92
4.3.4	Neuronale Oszillationen im Beta-Frequenzband	96
4.4	Ausblick	101
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>104</b>
<b>6.</b>	<b>Summary</b>	<b>106</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>107</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang</b>	<b>117</b>
8.1	Abkürzungsverzeichnis	117
8.2	Abbildungen & Tabellen	119

# 1. Einleitung

Bewegungsstörungen sind ein häufiges Symptom bei neurologischen Erkrankungen und treten vor allem bei Erkrankungen der Basalganglien und des Kleinhirns auf. Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch Akinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität charakterisiert ist (Bergman und Deuschl 2002). Patienten mit Multipler Sklerose (MS), einer neuroimmunologischen Erkrankung, entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung vielfältige Symptome, die vor allem bei Beteiligung des Kleinhirns auch einen Haltetremor einschließen (Alusi et al., 2001).

Die pathophysiologischen Mechanismen von Bewegungsstörungen sind bisher noch nicht vollständig verstanden. In den letzten Jahren wurden neuronale Aktivitäten und Interaktionen zwischen Basalganglien, Thalamus, Kortex und der Muskulatur hinsichtlich pathophysiologischer Auffälligkeiten genauer charakterisiert (Magill et al., 2001; Tseng et al., 2001; Goldberg et al., 2004; Brown und Williams 2005; Wichmann und Soares 2006). So konnten pathologische, neuronale Synchronisationen beschrieben werden, die in Verbindung mit Störungen von Willkürbewegungen und der Genese unwillkürlicher Bewegungsmuster wie z.B. Tremores bei Bewegungsstörungen stehen (Brown 2003; Timmermann et al., 2003; Schnitzler und Gross 2005; Uhlhaas und Singer 2006).

In der vorliegenden Arbeit werden die pathophysiologischen Mechanismen bei Patienten mit IPS und bei Patienten mit Tremor bei MS näher charakterisiert. Hierzu soll die Synchronisation intraoperativ aufgezeichneter neuronaler und elektromyographischer Aktivitäten und die Besonderheiten dieser synchronen, neuronalen Areale identifiziert werden. Die Charakterisierung erweitert somit das bestehende Wissen über pathologische Oszillationen bei Bewegungsstörungen.

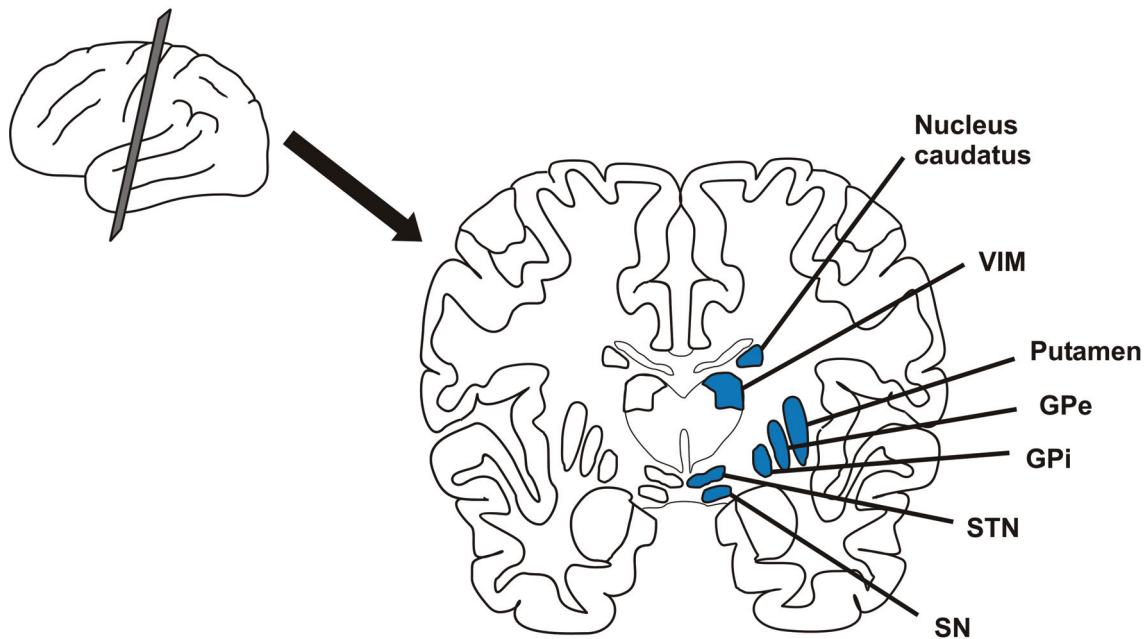
## **1.1 Anatomie und Physiologie der Basalganglien und des Thalamus**

Die Basalganglien und der Thalamus sind Strukturen im zentralen Nervensystem, die subkortikal, d.h. unterhalb der Großhirnrinde (Kortex), liegen. Der Thalamus weist viele efferente Verbindungen zum Kortex auf. Die funktionelle Organisation der Basalganglien und des Thalamus ist durch den zerebralen Kortex in serielle und parallele Schleifen strukturiert, in die sowohl der Kortex, Thalamus und Strukturen der Basalganglien involviert sind (kortiko–striato–pallido–thalamo-kortikale Schleifen). Diese werden nach dem beteiligten frontalen kortikalen Areal bzw. dessen Funktion bezeichnet: motorische, okulomotorische, dorsolaterale präfrontale, laterale orbitofrontale und mediofrontale limbische Schleifen (Alexander et al., 1986; Alexander und Crutcher 1990; DeLong 1990).

Neuronale Kerngebiete des Thalamus, Strukturen der Basalganglien sowie die motorische kortiko–striato–pallido–thalamo-kortikale Schleife ermöglichen und gestalten motorisches Verhalten und sind aus diesem Grund in den letzten Jahren in den Fokus zahlreicher Untersuchungen im Bereich der Bewegungsstörungen geraten.

### **1.1.1 Basalganglien**

Zu den Basalganglien zählen das Corpus striatum (Striatum, Streifenkörper), das durch die Fasern der inneren Kapsel in Nucleus caudatus und Putamen unterteilt wird, sowie der Globus pallidus, die Substantia nigra und der Nucleus subthalamicus (Abb. 1; (Utter und Basso 2007)). Sowohl der Globus pallidus als auch die Substantia nigra sind funktionell jeweils in zwei Bereiche gegliedert: Globus pallidus pars externus (GPe) und pars internus (GPi) sowie Substantia nigra pars compacta (SNc) und pars reticulata (SNr) (Alexander et al., 1986; Alexander et al., 1990; DeLong 1990; Yelnik 2002). Die Basalganglien stellen ein subkortikales Bindeglied zwischen der assoziativen Großhirnrinde und dem motorischen Kortex dar. Sie setzen den Bewegungsplan aus dem assoziativen Kortex in ein Bewegungsprogramm, also ein zeitlich und räumlich organisiertes Impulsmuster um.



**Abb. 1: Koronarer Schnitt durch das menschliche Gehirn (Skizze).**

Farblich blau hervorgehoben sind die Strukturen der Basalganglien und der VIM (Nucleus ventralis intermedius thalami), ein spezifischer Kern des Thalamus.

*Modellvorstellung des basalganglien-thalamo-kortikalen Regelkreises (motorische Schleife):*

Nahezu alle afferenten Verbindungen der Basalganglien haben ihren Ursprung im Kortex und projizieren in das Striatum (Utter und Basso 2007). Innerhalb des Systems der Basalganglien gibt es einen direkten und einen indirekten Weg für die parallele Übertragung und Bearbeitung von Signalen aus dem Striatum zu den beiden Ausgangskernen GPi und SNr. Der direkte Weg ist GABAerg (Gamma-Amino-Buttersäure), wirkt also hemmend auf die Ausgangskerne (Abb. 2; (Lang und Lozano 1998b)). Der indirekte Weg verläuft über den GPe (GABAerg) zum Nucleus subthalamicus (STN), der die Ausgangskerne aktiviert (glutamaterg). Störungen im funktionellen Gleichgewicht zwischen beiden Wegen führen zur Verminderung oder Verstärkung der tonisch-inhibitorischen Aktivität der Ausgangskerne. Die Aktivität beider Wege wird in einer internen Schleife kontrolliert, die vom Striatum zur SNc (GABAerg) und von dort zurück ins Striatum verläuft (dopaminerg) (Albin et al., 1989; Alexander und Crutcher 1990; DeLong 1990; Gerfen et al., 1990).

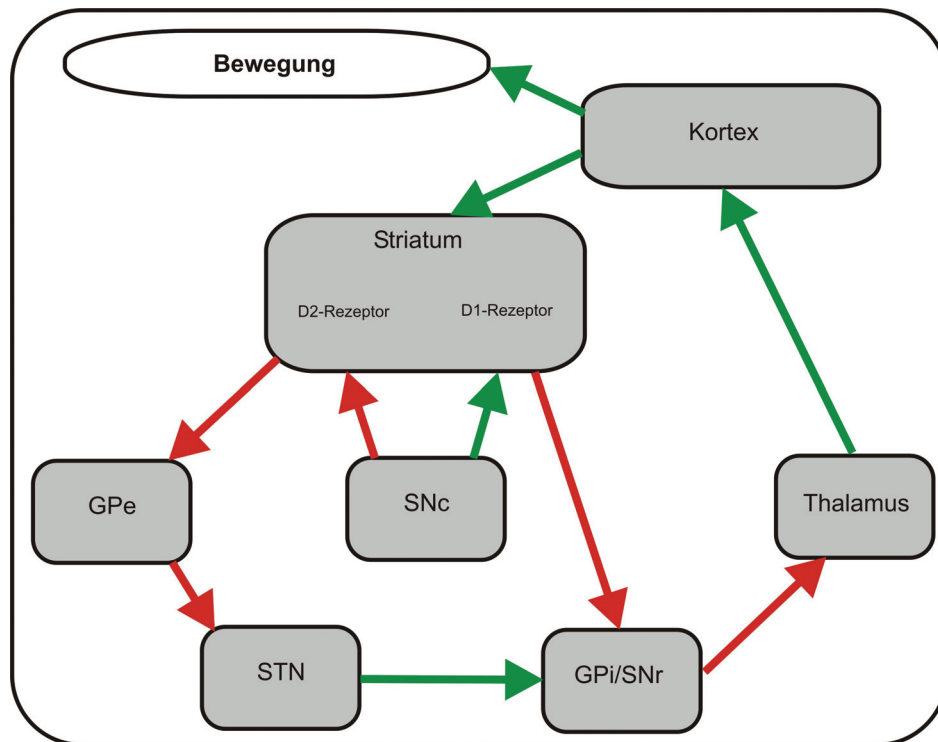
Die Ausschüttung des Neurotransmitters Dopamin hat auf GABAerge Neurone des Striatums, die vor allem D1-Rezeptoren exprimieren und direkt zum GPi projizieren, eine erregende Wirkung. Dopamin reduziert damit die Hemmung thalamischer Neurone.

Auf GABAergen Neuronen des Striatums, die ihre Axone zum GPe senden, befinden sich hauptsächlich D2-Rezeptoren, auf die dopaminerge Projektionen von der SNc einen inhibitorischen Einfluss haben. Aus der Hemmung der GPe-Aktivität resultiert eine Disinhibition des STNs. Die glutamaterge Ausschüttung des STNs bewirkt eine Verstärkung der tonisch-inhibitorischen Aktivität des Ausgangskomplexes GPi und SNr. Der STN trägt zu einem großen Anteil zur Modulation der Ausgangsstrukturen bei und steht in Konkurrenz mit der Aktivität GABAerger, striataler Neurone (Gerfen et al., 1990).

Die komplexe interne Verschaltung innerhalb des Systems der Basalganglien ermöglicht es, dass die Ausgangskerne des Systems durch Verstärkung oder Verminderung der tonischen Inhibition der Thalamuskern die thalamo-kortikale Aktivität vermindern oder verstärken und damit die Aktivität in absteigenden motorischen Neuronen der Hirnrinde modulieren (Alexander et al., 1986; Albin et al., 1989; Alexander und Crutcher 1990; DeLong 1990; Yelnik 2002).

Das basalganglien–thalamo-kortikale Modell wurde ursprünglich von Albin und DeLong beschrieben (Albin et al., 1989; DeLong 1990) und ist in den letzten Jahren durch zahlreiche neue Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien bei Affen (Bergman et al., 1990; Wichmann et al., 1994; Goldberg et al., 2004; Wichmann und Soares 2006) oder Ratten (Magill et al., 2000; Magill et al., 2001; Tseng et al., 2001) sowie intrakraniellen Ableitungen beim Menschen (Hutchison et al., 1994; Magnin et al., 2000; Brown und Williams 2005) modifiziert worden. Auf aktuelle Modellvorstellungen wird im Kapitel 1.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom gesondert eingegangen.





**Abb. 2: Klassische Modellvorstellung des basalganglien-thalamo-kortikalen Regelkreises.**

Das System der Basalganglien ist in zwei Pfade mit direktem und indirektem Einfluss striataler, GABAerger Neurone auf die Ausgangskerne GPi und SNr strukturiert. Der STN schüttet in Abhängigkeit von seiner Regulation durch den GPe Glutamat aus. Die Aktivität der Ausgangskerne moduliert thalamische Kerne und damit kortikale Areale. Rote Pfeile = Inhibition, grüne Pfeile = Exzitation; (Lang und Lozano 1998b).

### 1.1.2 Thalamus

Der Thalamus bildet den größten Teil des Zwischenhirns. Er setzt sich aus vielen Kerngebieten zusammen, die eine besonders starke Verbindung zur gesamten Großhirnrinde aufweisen. Er erhält Projektionen aus verschiedensten Hirnarealen und projiziert zu verschiedenen neuronalen Kerngebieten. Im Laufe der phylogenetischen Hirnentwicklung spaltete sich der Thalamus in zwei Anteile auf, dem Thalamus dorsalis und ventralis. Der Thalamus dorsalis moduliert die ein- und ausgehenden Informationen des Großhirns und somit der kortikalen Erregung. Der Thalamus ventralis kontrolliert und moduliert wiederum die Erregung des Thalamus dorsalis (Percheron 2004).

Die Größe des menschlichen Thalamus beträgt in anteroposteriorer Ausdehnung etwa 30 mm, dorsoventral und mediolateral je etwa 20 mm (Herrero et al., 2002). Eine Unterscheidung in spezifische und unspezifische Thalamuskern wurde vor vielen Jahren getroffen. Spezifische Thalamuskern erhalten sowohl sensible, sensorische und motorische Impulse aus der

Peripherie als auch Informationen aus zahlreichen zerebralen Arealen (z.B. Zerebellum, Basalganglien) und leiten diese an nach Sinnesqualität abgegrenzte Areale der Großhirnrinde weiter (Percheron 2004).

In den ventroanterioren und ventrolateralen Thalamus münden unter anderem inhibitorische GABAerge Efferenzen der Basalganglienausgangskerne, welche im Falle motorischer Informationen, in prämotorische, supplementärmotorische und motorkortikale Areale weitergeleitet werden (Alexander et al., 1990).

Ein wichtiger, spezifischer Thalamuskern für die Motorik ist der Nucleus ventralis posterior. Der laterale Anteil dieses Kerns wird als Nucleus ventralis posterolateralis (VPL, Synonym nach Hassler: Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM)) bezeichnet. Er erhält aus der Peripherie Informationen über den Tastsinn und Empfindungen über die Gelenkstellung aus Rumpf und Extremitäten (Propriozeption) und Informationen aus dem Zerebellum (Asanuma et al., 1983; Macchi und Jones 1997). Er projiziert zum prämotorischen, supplementärmotorischen Kortex und Motorkortex (Macchi und Jones 1997).

## 1.2 Bedeutung und Untersuchung neuronaler Oszillationen

Da das Gehirn viele komplexe Vorgänge verarbeiten und auf äußere Einflüsse reagieren muss, sind spezifische Mechanismen für die Integration von Informationen, für eine schnelle Signalverarbeitung und für die interneuronale Kommunikation notwendig. Neurone nutzen hierzu Oszillationen (lat. *oszillare* – schaukeln). Neuronale Oszillationen beruhen auf periodischen Membranpotentialänderungen von Neuronen oder Neuronengruppen, deren Phasen in einem konstanten Verhältnis stehen (Singer 1999; Varela et al., 2001; Schnitzler und Gross 2005; Uhlhaas und Singer 2006).

Die Signalübertragung zwischen zwei Neuronen erfolgt über synaptische Prozesse. Die Erregung eines Neurons (ausgelöst durch z.B. äußere Reize) ruft Veränderung des Ruhemembranpotentials hervor und führt durch eine Aktivierung spannungsabhängiger Natrium- und Kaliumkanäle zur Ausbildung eines Aktionspotentials. Das Aktionspotential bewirkt im präsynaptischen Neuron eine Freisetzung von Neurotransmitter in den synaptischen Spalt und überträgt somit Informationen von einem Neuron zu einem weiteren Neuron (postsynaptisches Neuron) (Millhorn et al., 1989). Neben Neurotransmitter gesteuerten synaptischen Ereignissen treten auch direkte Übertragungen elektrischer Aktivität zwischen zwei Neuronen über so genannte Gap junctions auf (Kumar und Gilula 1996).

Da ein einzelnes Neuron nur einige wenige Aktionspotentiale generieren kann, begrenzt durch zeitliche Refraktärperioden eines Neurons, reicht die Aktivität dieses Neurons alleine nicht aus, um ein weiteres Neuron (Zielneuron) zu erregen. Dahingegen kann bei einem zeitlich gemeinsamen (synchronem) Eintreffen von Aktionspotentialen vieler Neurone eine ausreichende Aktivierung zur Informationsübertragung an das Zielneuron erfolgen. Synchronisationen reflektieren eine zeitlich präzise Interaktion neuronaler Aktivität. Sowohl die Synchronisation oder Desynchronisation neuronaler Oszillationen als auch die Frequenz der Oszillation spielen eine entscheidende Rolle für die Integration und Verarbeitung von Informationen und die neuronale Kommunikation (Varela et al., 2001; Schnitzler und Gross 2005).

Ableitungen von Einzelzellaktivitäten geben nur Aufschluss über das Entladungsverhalten einzelner Zellen. Eine weitere Betrachtungsweise neuronaler Aktivitäten stellt die Ableitung lokaler Feldpotentiale (LFPs) dar, die die Summe inhibitorischer und exzitatorischer

synaptischer Ströme einer lokalen Neuronengruppe widerspiegeln. Obwohl bei der Betrachtung von LFPs der individuelle Beitrag einzelner Neurone verloren geht, so wird die gemeinsame, synchrone Aktivität einer Neuronengruppen hervorgehoben. Das LFP reflektiert die Modulation des zeitlichen Musters von Aktionspotentialen vieler Neurone und repräsentiert die Aktivität, die auf weitere lokale Neuronengruppen wirkt (Varela et al., 2001).

Die Bestimmung neuronaler Synchronisation ist anhand von Kohärenzanalysen möglich, die Kohärenzen zwischen zwei Signalen in der Frequenzdomäne identifizieren. Mit Hilfe der Detektion neuronaler Kohärenzen können Rückschlüsse auf funktionelle Zusammenhänge zwischen verschiedenen Arealen gezogen werden (Schnitzler und Gross 2005).

Die Relevanz neuronaler Oszillationen auf die Ausbildung von Verhalten konnte im Bereich der Bewegungsstörungen eindrücklich gezeigt werden. So gehen pathologische Synchronisationen neuronaler Oszillationen auch mit Störungen von Willkürbewegungen und der Genese von unwillkürlichen pathologischen Bewegungsmustern wie z.B. dem Tremor bei IPS einher (Volkman et al., 1996; Timmermann et al., 2003; Brown und Williams 2005; Uhlhaas und Singer 2006).

Neuronale Oszillationen können mit Hilfe von nicht invasiven oder invasiven Methoden abgeleitet werden. Nicht invasive Verfahren wie die Elektroenzephalographie (EEG) und die Magnetenzephalographie (MEG) können mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung die Aktivität kortikaler Areale detektieren und in eingeschränktem Maße auch die Involvierung subkortikaler oder zerebellärer Areale an neuronalen Netzwerken einschätzen (Andrew und Pfurtscheller 1996; Gross et al., 2001). Die Identifikation subkortikaler oder zerebellärer Areale basiert auf methodischen Ansätzen mit Lösung des inversen Problems (Gross et al., 2001). Ableitungen mit dem MEG messen im Vergleich zum EEG nicht die reinen Potentialschwankungen an der Schädeloberfläche sondern die aus diesen Strömen resultierenden Magnetfelder und haben den Vorteil, dass sie unbeeinflusst von umgebendem Gewebe oder Knochen sind (Lutzenberger et al., 1985).

Zu den invasiven Verfahren gehören intrakranielle Eingriffe wie Läsionen oder die Implantation von Tiefen Hirnstimulationselektroden. Im Rahmen klinisch indizierter, intrakranieller Eingriffe besteht die Möglichkeit direkte neuronale Aktivität subkortikaler Areale z.B. des STNs zu betrachten (Brown und Williams 2005).

### 1.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)

Die Symptome des als heute bekannten idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) wurden erstmals im Jahre 1817 von dem Arzt James Parkinson beschrieben (Parkinson 1817; Parkinson 2002). Das IPS ist charakterisiert durch die drei motorischen Kardinalsymptome Akinese, Rigor und Tremor (Bergman et al., 1998; Lang und Lozano 1998a; Bergman und Deuschl 2002). Es gehört zu den neurodegenerativen Erkrankungen und ist Folge einer Degeneration dopaminerger Neuronen in der SNc. Mit einer Inzidenz von 1 % unter den 65-Jährigen und bis zu 4–5 % unter den 85-Jährigen in der Bevölkerung gehört das IPS zu den häufigsten Basalganglienerkrankungen (Van Den Eeden et al., 2003).

Durch die gestörte Aktivität der SNc ergeben sich Auswirkungen auf den basalganglien-thalamo-kortikalen Regelkreis. Es entsteht eine Imbalance zwischen direktem und indirektem Übertragungsweg und daraus resultiert eine übermäßige Aktivierung der Basalganglienausgangskerne SNr und GPi. Die resultierende, tonische Inhibition der Thalamuskern schwächt somit die Aktivität in den absteigenden motorischen Neuronen der Hirnrinde und führt zu einer gestörten Motorik (Abb. 3; (Albin et al., 1989; DeLong 1990; Lang und Lozano 1998b)).

Zahlreiche Untersuchungen führen bis heute zu neuen Modifikationen des ursprünglich von Albin und DeLong entwickelten Modellsystems (Albin et al., 1989; DeLong 1990), das in vielen Erkrankungen keine sinnvollen Erklärungen motorischer Störungen liefert. So kann eine Abschwächung der Basalganglienausgangsaktivität, hervorgerufen durch eine Läsion im Globus pallidus, die Verbesserung der Akinese bei IPS erklären, aber nicht die Linderung von Dyskinesien, die man als Ergebnis einer erhöhten pallidalen Entladung ansieht (Marsden und Obeso 1994; Obeso et al., 2000; Bergman und Deuschl 2002). Die Entstehung pathologischen motorischen Verhaltens wird nicht nur mit Veränderungen der Feuerraten oder veränderten Mustern der neuronalen Entladungen sondern auch mit dem Auftreten pathologischer, neuronaler Oszillationen und deren Synchronisation in Verbindung gebracht (Levy et al., 2000; Brown et al., 2001; Marsden et al., 2001; Goldberg et al., 2002; Goldberg et al., 2004; Brown und Williams 2005; Sharott et al., 2005). Die genauen Mechanismen der Interaktionen zwischen einzelnen Hirnarealen, insbesondere subkortikaler Areale, bei gesunden und pathologisch auffälligen Menschen bleiben bis heute ungeklärt.



### 1.3.1 Tremor bei IPS

Für den klassischen Parkinsontremor ist ein Tremor unter Ruhebedingung charakteristisch (Koller 1992). Etwa 75 % aller IPS Patienten weisen ihn auf (Lance et al., 1963). Die Frequenz variiert zwischen 4 und 7 Hz (Deuschl et al., 1996). Das Aktivitätsmuster antagonistischer Muskeln beim IPS Ruhetremor ist von alternierender Natur (Spieker et al., 1995).

In den letzten Jahren konnte nachgewiesen werden, dass der Tremor auf pathologische, neuronale Oszillationen im zentralen Nervensystem zurückzuführen (Brown und Marsden 1998; Timmermann et al., 2003; Hutchison et al., 2004) und unabhängig von muskulärem Feedback ist. So konnten Deafferenzierungsexperimente an IPS Patienten, denen Novocain, ein Lokalanästhetikum, in Tremor-involvierte, rigide Muskulatur injiziert wurde, keinen Einfluss auf die Tremorsymptomatik zeigen. Im Gegensatz hierzu konnte der Rigor in anästhesierten Muskeln durch die Lokalanästhesie aufgehoben werden (Walshe 1924).

Vermutlich scheint nicht nur ein zentraler Oszillator verantwortlich für den Ruhetremor bei IPS zu sein sondern mehrere mit einer hohen Spezifität für verschiedene Extremitäten (Raethjen et al., 2000).

Bezüglich des Entstehungsortes und des Mechanismus der Oszillation bestehen verschiedene Hypothesen, die durch tierexperimentelle Arbeiten und Ableitungen von Patienten gestützt werden. Die Applikation von 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) in die SNc bei Primaten bewirkt die Degeneration dopaminergener Neurone und imitiert die typischen Symptome des IPS (DeLong 1990). Es konnten nach MPTP-Gabe höherfrequente und stärker rhythmisierte und vor allem synchronisierte Entladungen im GPi sowie im STN nachgewiesen werden. Zudem wurden vermehrt Tremor-korrelierte Neurone in beiden Kernbereichen detektiert. So stieg die Anzahl der Tremorzellen im STN von 2 auf 16 % und im GPi von 0.6 auf 25 % an (Bergman et al., 1994). Diese Studie gibt Hinweise darauf, dass Tremor eventuell durch Veränderungen des Entladungsverhaltens der gemeinsamen Endstrecke aller Basalganglienwege, nämlich dem GPi, oder bereits im STN entstehen könnte. Das bedeutet, normalerweise unabhängig aktive Basalganglienregelkreise werden rhythmisch aktiv, synchronisieren und führen zu sich aufschaukelnden Oszillationen, die sich dann über Thalamus, Kortex und Pyramidenbahn in die Motorneuronen und in Muskeln fortsetzen.

Neuronale Oszillationen in der Tremorfrequenz konnten bereits vor vielen Jahrzehnten beschrieben werden und solche mit dem Tremor synchronen Zellen werden seither als Tremorzellen bezeichnet (Guiot et al., 1962). Einige EEG- und MEG-Studien zeigen die Existenz einer basalganglien–thalamo-kortikal interagierenden Schleife mit Aktivitäten in Tremorfrequenzen auf (Volkman et al., 1996; Hellwig et al., 2000; Timmermann et al., 2003). Timmermann et al. konnten in zerebro-zerebralen Kohärenzanalysen nachweisen, dass der Motorkortex bei Patienten mit tremordominantem IPS in ein in Tremorfrequenz oszillierendes Netzwerk eingebunden ist. Dieses Netzwerk schließt zahlreiche motorische und sensorische Areale und subkortikale Strukturen wie thalamische und zerebelläre Areale ein und weist als primäre Kohärenzfrequenz die doppelte Tremorfrequenz auf (Timmermann et al., 2003b).

Des Weiteren weisen intrakranielle Ableitungen von Einzelzellaktivitäten und Korrelationen zwischen Einzelzellen und LFPs synchronisierte Tremor-assoziierte Aktivität im STN (Levy et al., 2000; Liu et al., 2002), im ventrolateralen Thalamus (Lenz et al., 1988; Lenz et al., 1994; Hua et al., 1998; Brodkey et al., 2004) und im GPi auf (Hurtado et al., 1999).

### **1.3.2 Das Beta-Frequenzband und höhere Frequenzen bei IPS**

Der Frequenzbereich zwischen 13–30 Hz wird als Beta-Frequenzband bezeichnet. Bei IPS Patienten ist das Auftreten neuronaler Oszillationen unter Ruhekondition im Beta-Frequenzband charakteristisch für den STN (Brown 2003; Kühn et al., 2005).

MEG- (Conway et al. 1995; Gross et al. 2000; Salenius et al. 1997) und EEG-Untersuchungen (Halliday et al. 1998) weisen bei isometrischer Kontraktion gesunder Probanden Kohärenzen zwischen motorkortikaler Aktivität und Muskelaktivität im Frequenzband von 15–35 Hz nach, die bei Bewegungsinitiation abfällt (Kilner et al., 2003). Eine MEG-Untersuchung bei Patienten mit hypokinetisch-rigiden Verlaufsformen des IPS (Salenius et al. 2002) legten nahe, dass diese kortiko-muskuläre Kohärenz in der medikationsfreien Phase (OFF-Phase) bei IPS Patienten niederfrequent und nicht im physiologischen Bereich von 15–35 Hz angesiedelt ist.

Intrakranielle LFP-Ableitungen aus dem STN gesunder Ratten fanden unter Ruhebedingungen neuronale Oszillationen im Gamma-Frequenzband (30–80 Hz) (Brown und



Marsden 1998; Brown et al., 2002). Entsprechend zum MPTP-Modell von Affen besteht auch die Möglichkeit, Ratten durch Applikation eines Neurotoxins in einen IPS-ähnlichen Zustand zu versetzen. Die Injektion von 6-Hydroxy-Dopamin (6-OHDA) bewirkt eine selektive Zerstörung dopaminergener Neurone im umgebenden Injektionsbereich (Schwartz und Huston 1996).

Die Behandlung von IPS Patienten und 6-OHDA-Ratten mit Levodopa (eine Vorstufe von Dopamin, Medikament zur Linderung des IPS) wies eine Verschiebung der Aktivität im Beta-Frequenzband zu erhöhter Aktivität im Gamma-Frequenzband auf. Dies scheint ein Hinweis darauf zu sein, dass oszillatorische Kohärenz im Gamma-Frequenzband im STN und GPi physiologisch ist (Brown et al., 2001; Brown et al., 2002; Cassidy et al., 2002; Sharott et al., 2005).

Intrakranielle Ableitungen von implantierten Tiefen Hirnstimulationselektroden konnten bei IPS Patienten unter Ruheinstruktion neuronale Oszillationen im STN im Beta-Frequenzband zeigen (Kühn et al., 2005), die vor und während einer Bewegung abfielen (Kühn et al., 2004; Williams et al., 2005). Alleine die Vorstellung eine motorische Bewegung durchzuführen, bewirkt eine Desynchronisation neuronaler Oszillationen im Beta-Frequenzband, die auch einen Abfall in der kortiko-subthalamischen Kohärenz mit sich zieht (Kühn et al., 2006a).

Die dopaminerge Therapie mit Levodopa ebenso wie die hochfrequente Stimulation des STNs unterdrückt die Synchronisation im Beta-Frequenzband (Brown et al., 2001; Kühn et al., 2006b). Eine mögliche Verbindung zwischen Auftreten neuronaler Oszillationen im Beta-Frequenzband und motorischen Symptomen wie Bradykinese werden nahe gelegt (Kühn et al., 2006b). Bereiche mit starken Beta-Oszillationen im STN sind vermutlich Areale mit den besten Erfolgen in der Linderung motorischer Symptome durch Tiefe Hirnstimulation (Weinberger et al., 2006).

Der Eintritt in den STN bei intraoperativen Ableitungen zeigte einen Anstieg in der LFP-Aktivität im Beta-Frequenzband (Kühn et al., 2005). Zudem konnte in Ableitungen von Tiefen Hirnstimulationselektroden ein Zusammenhang zwischen einem Anstieg der Signalstärke im Beta-Frequenzbereich (20 Hz) und dem Sistieren motorischer Symptome beobachtet werden (Chen et al., 2006).

## 1.4 Multiple Sklerose (MS)

In Deutschland sind ca. 120.000 Menschen an Multiple Sklerose (MS) erkrankt, wobei Frauen ein doppelt so hohes Risiko aufweisen, an MS zu erkranken, als Männer (Hein und Hopfenmüller 2000; Keegan und Noseworthy 2002; Flachenecker et al., 2005). Die 1835 von Cruveilhier (1791-1873) beschriebenen klinischen und pathologischen Veränderungen am zentralen Nervensystem gelten als Erstbeschreibung des Krankheitsbildes der MS aus neurologischer Sicht.

MS ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, die das zentrale Nervensystem betrifft. Zentrale Axone sind umgeben und geschützt durch eine dicke Schicht aus Myelin, die die Übertragung elektrischer Signale mit hoher Schnelligkeit ermöglicht. MS verursacht eine stufenweise Demyelinisierung und führt somit zu axonalem Schaden, der im schlimmsten Fall in Vernarbungen (Sklerosierung) resultiert. Eine Reihe von Symptomen wie Sehstörungen, Lähmungen, Parästhesien, Dysarthrie, Gedächtnisstörungen, Bewegungsstörungen (z.B. Tremor) etc. können auftreten, die abhängig vom Ort und der Anzahl der Demyelinisierungen sind (Sibley und Alter 1989). Die vorherrschende Theorie ist, dass die MS durch Antworten des eigenen Immunsystems auf das zentrale Nervensystem erfolgt und wird daher als auto-immune Erkrankung kategorisiert (Bansil et al., 1995; Neumann 2003). Die genauen Mechanismen über die Entstehung von MS bleiben bis heute ungewiss.

### 1.4.1 Tremor bei MS

58 % der Patienten mit MS leiden an einem begleitenden Tremor (MS Tremor) (Alusi et al., 2001). Durch entzündliche Entmarkungsherde in afferenten oder efferenten zerebellären Verbindungen oder des Zerebellums selbst tritt ein Halte- und Intentionstremor auf (zerebellärer Tremor), der in der Amplitude des Tremors starke Variabilitäten aufweist. Dahingegen tritt nie Ruhetremor auf. Die Frequenz des Tremors liegt zwischen 2.5 und 5 Hz. Allerdings werden abhängig von der betroffenen Körperregion intraindividuell unterschiedliche Frequenzen angetroffen (Cole et al., 1988; Geny et al., 1996; Koch et al., 2007).

Der Tremor bei MS entsteht vermutlich nicht durch eine sich zentral entwickelnde pathologische Oszillation, sondern resultiert aus einer gestörten Koordination antagonistischer Muskeln (Conrad und Brooks 1975; Hore et al., 1991).

Tremor-assoziierte neuronale Oszillationen konnten bereits im VIM identifiziert werden (Marsden et al., 2000; Liu et al., 2002). Intrakranielle LFP-Ableitungen zeigten Unterschiede in der muskulären-thalamischen Kohärenz in Abhängigkeit von der Lokalisation der abgeleiteten Potentiale, die etwa 6–9 mm voneinander entfernt lagen (Marsden et al., 2000).

## 1.5 Tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS)

Wenn die Möglichkeit der medikamentösen Behandlung ausgeschöpft ist, gibt es bei Patienten mit bestimmten neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen die Möglichkeit, stereotaktische Eingriffe zur Symptomlinderung vorzunehmen. Die klassische Therapie war zwischen 1950-70 die Durchführung einer Läsion, eine Zerstörung oder Verletzung von Zellstrukturen meist durch Erhitzung z.B. im Thalamus (Thalamotomie) oder im GPi (Pallidotomie). Seit 20 Jahren, erster Eingriff im Jahr 1987, findet die Tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS) Anwendung (Benabid et al., 1991). Dieses Verfahren dient der funktionellen Ausschaltung bzw. Modulation eines zerebralen Zielgebietes durch hochfrequente elektrische Reizung über chronisch implantierte Elektroden (Wichmann und Delong 2006).

Die Implantation der Elektroden erfolgt nach einer sorgfältigen Planung des Zielpunktes auf der Basis bildgebender Verfahren. Die unter Lokalanästhesie implantierten Elektroden werden über einen Generator angesteuert, der in einer infraklavikulären Hauttasche implantiert wird und von außen programmierbar ist.

Die Vorteile der DBS im Gegensatz zur Läsion sind zum einen die Reversibilität des Eingriffes und ein geringeres Risiko bleibender neurologischer Defizite. Darüber hinaus ist eine individuelle Anpassung der Stimulation im Verlauf der Erkrankung möglich (Benabid et al., 1991; Benabid et al., 1996; Tasker et al., 1997; Benabid et al., 1998; Tasker 1998; Schuurman et al., 2000). Derzeit wird bei Patienten mit IPS zur Erleichterung motorischer Symptome der STN als Zielgebiet gewählt. Patienten mit zerebellären Tremores, wie sie bei der MS auftreten, werden DBS-Elektroden im VIM implantiert.

### 1.5.1 Mögliche neuronale Wirkmechanismen der DBS

Die hochfrequente Stimulation hemmt reversibel neuronale Spontanaktivität im stimulierten Kerngebiet und imitiert den klinischen Effekt einer Läsion (Benazzouz et al., 1995; Boraud et al., 1996; Dostrovsky et al., 2000). Auf welche Wirkmechanismen der Effekt der DBS zurückzuführen ist, wird anhand verschiedener Hypothesen versucht zu erklären. Sie stützen sich sowohl auf Untersuchungen an Tiermodellen als auch Ableitungen menschlicher Hirn-

aktivität, die im Rahmen klinisch indizierter Implantation von DBS-Elektroden abgeleitet werden kann.

### ***Depolarisationsblock***

Eine Hypothese, die sich auf Untersuchungen an Rattenhirnschnitten im STN stützt, postuliert, dass die hochfrequente Stimulation zu einer Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle an Nervenzellmembranen nahe der Stimulationselektrode führt (Depolarisationsblock) (Benazzouz et al., 1995; Beurrier et al., 2001; Do und Bean 2003). In in-vitro Patch-Clamp Untersuchungen an Rattenhirnschnitten des STNs sah man, dass während hochfrequenter Stimulation synaptisch vermittelte Übertragungen nicht durch eine Applikation von GABA-, Glutamatrezeptorblocker oder Kobalt (Blocker synaptischer Transmission) verändert werden konnten. Dahingegen konnte gezeigt werden, dass der reduzierten Spontanaktivität eine direkte Blockade spannungsabhängiger Natrium- und Calciumkanäle zugrunde lag, die zur Aufrechterhaltung von Burst- und Aktionspotentialentladungen von STN-Neuronen benötigt werden (Beurrier et al., 2001).

### ***GABAerge Hemmung***

Eine zweite Möglichkeit des Mechanismus der DBS wäre eine synaptisch vermittelte Hemmung der Neurone im stimulierten Kerngebiet durch antidrome (rückwärtige) Erregung inhibitorischer Afferenzen und Freisetzung von GABA (GABAerge Hemmung). Intraoperative Ableitungen von Dostrovsky und seinen Kollegen aus dem GPi legen nahe, dass für die Blockade neuronaler Spontanaktivität im Kerngebiet selbst eine Aktivierung inhibitorischer Afferenzen und die Ausschüttung von GABA verantwortlich sein könnten. GPi-Neurone werden nach Einzelpulsen reversibel für eine Zeitdauer von 10–25 ms gehemmt, was einer Refraktärperiode nach GABAerger synaptischer Hemmung entspricht (Dostrovsky et al., 2000).

Im Gegensatz zu diesen beiden Hypothesen belegen extrazelluläre Ableitungen bei Affen eine Steigerung der neuronalen Ausgangsaktivität des stimulierten Zellkerns STN in den efferenten Kerngebieten GPi und GPe (Hashimoto et al., 2003). Geht man davon aus, dass in STN-Neuronen die Ausbildung von Aktionspotentialen gehemmt wird, so ist die Übertragung zum GPi durch den indirekten Weg gestört und eine Erregung des GPis erfolgt nicht.

***Synaptische Depression***

Eine dritte Überlegung wäre, dass die DBS aufgrund der hohen Stimulationsfrequenz durch Erschöpfung des Neurotransmitterpools zu einer Unterbrechung der synaptischen Übertragung im Zielgebiet führt (synaptische Depression) (Zucker und Regehr 2002). Ob und bei welchen Frequenzen eine synaptische Depression auftritt, hängt ab von den Eigenschaften des Neurons und konnte bei der DBS bisher nicht nachgewiesen werden.

Gegen diese Hypothese spricht ebenso die Veränderung des Entladungsverhaltens in efferenten Kerngebieten, die auf eine Erregung von Afferenzen aus dem stimulierten Kerngebiet und eine synaptische Übertragung dieser Effekte hinweisen (Hashimoto et al., 2003).

***Signalmaskierung („Jamming“)***

Diese Erklärungsmodelle und Modelle des basalganglien–thalamo-kortikalen Regelkreises führen zu teilweise un schlüssigen Folgerungen. So erklären z.B. Läsionen im GPi eine Abschwächung der Basalganglienausgangsaktivität und somit eine Verbesserung der Akinese bei IPS, aber nicht die Linderung von Dyskinesien, die man als Ergebnis einer erhöhten pallidalen Entladung ansieht (Marsden und Obeso 1994; Obeso et al., 2000; Bergman und Deuschl 2002). In neuen Modellen des IPS werden daher neben der Betrachtung der Feuerraten und des Feuermusters auch die neuronalen Oszillationen und Synchronisationen zu pathologischem Verhalten mit einbezogen (Montgomery et al., 1999; Montgomery und Baker 2000; Bergman und Deuschl 2002). Die pathologisch veränderte Aktivität von Basalganglien-neuronen könnte durch die hochfrequente Stimulation „überschrieben“ und durch ein unphysiologisches Signal ersetzt werden, das für Projektionsgebiete keinen Informationsgehalt mehr besitzt (Signalmaskierung, „Jamming“; (Montgomery und Baker 2000)). Die Hypothese einer stimulationsinduzierten Maskierung pathologisch veränderter Basalganglienaktivität liefert eine mögliche Erklärung für einen klinisch effizienten Effekt der DBS bei akinetischen und hyperkinetischen Syndromen und wäre mit den verschiedenartigen Befunden in Einklang zu bringen.

### 1.5.2 DBS bei IPS

Patienten mit IPS und schweren motorischen Beeinträchtigungen, die grundsätzlich positiv auf die Medikation mit Levodopa reagieren, stellen ideale Kandidaten für die Implantation von DBS-Elektroden dar. Nach jahrelanger medikamentöser Behandlung treten häufig starke Fluktuationen der Wirkung der IPS-Medikamente in der Beweglichkeit auf mit unwillkürlichen Bewegungen (Dyskinesien). Insbesondere Patienten mit vorherrschender Tremorsymptomatik profitieren von der hochfrequenten Stimulation über DBS-Elektroden. Eindeutige Ausschlusskriterien sind dementielle Erscheinungen und ausgeprägte Hirnatrophien (Lang et al., 2006; Machado et al., 2006).

Zur Linderung motorischer Symptome bei IPS Patienten wurden Implantationen von DBS-Elektroden im Bereich des ventrolateralen Thalamus, des STNs oder des GPis vorgenommen. Die Stimulation dieser Hirnareale hat insbesondere eine Reduktion des Ruhetremors, aber auch des Rigor und der Kinese zum Resultat (Benabid et al., 1989; Limousin et al., 1998; Volkmann et al., 1998; Speelman et al., 2002).

Der STN hat sich in den vergangenen Jahren als Zielpunkt mehrheitlich durchgesetzt, da er im Gegensatz zu den anderen genannten Zielpunkten sowohl Tremor, Kinese, Rigor als auch Medikamenten-induzierte Dyskinesien bessert und positive Effekte auf die Lebensqualität hat (Limousin et al., 1995; Limousin et al., 1998; Deuschl et al., 2006). Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass die hochfrequente Stimulation des dorsolateralen Anteils des STNs (sensomotorischer Bereich des STNs), eng benachbarter Bereiche außerhalb des STNs, der Zona incerta (ZI) oder umliegender Fasertrakte eine Linderung motorischer Symptome bewirken (Voges et al., 2002; Herzog et al., 2004; Sturman et al., 2004; Timmermann et al., 2004; Breit et al., 2006).

Der dorsolaterale STN weist eine somatotopische Organisation auf, die sowohl beim Menschen als auch im Tiermodell zu finden ist. So sind sensomotorische Neurone, die eine Kohärenz zu Bewegungen des Beines aufzeigen, weiter medial gelegen als solche, die auf Reaktionen im Arm reagieren (DeLong et al., 1985; Wichmann et al., 1994; Rodriguez-Oroz et al., 2001; Theodosopoulos et al., 2003; Romanelli et al., 2004).

Langzeitstudien über 4-5 Jahre konnten eine andauernde Wirkung der DBS auf motorische Symptome zeigen (Krack et al., 2003; Rodriguez-Oroz et al., 2004). Verschlechterungen der

Symptomatik sind meist auf ein Fortschreiten des IPS zurückzuführen und nicht auf eine abfallende Wirkung der DBS.

### **1.5.3 DBS bei MS**

Der Tremor bei MS zeigt in vielen Fällen nur geringes oder kein Ansprechen auf pharmakologische Behandlung. Die DBS bietet mit der Implantation von Elektroden eine neuartige Behandlungsoption bei MS Tremor (Clanet und Brassat 2000).

Die Elektroden zur hochfrequenten Stimulation werden in der Regel bei Patienten mit MS Tremor im Bereich des VIMs implantiert (Schulder et al., 1999; Wishart et al., 2003), wobei es auch Arbeitsgruppen gibt, die dazu übergehen, sie in der ZI zu platzieren (Nandi et al., 2002).

Der Effekt der Stimulation ist unter anderem abhängig vom Bereich, in dem der Tremor vorherrschend manifestiert ist (Kopf, Rumpf, obere oder untere Extremität, distale oder proximale Areale), vom Alter des Patienten sowie der Stabilität der Erkrankung und Lage der DBS-Elektrode (Montgomery et al., 1999; Nandi et al., 2002; Nandi und Aziz 2004). In den Extremitäten zeigt sich in vielen Fällen ein Sistieren des Tremors, wobei ein mehr proximal gelegener Tremor effektiver als ein distal gelegener von der hochfrequenten Stimulation profitiert (Nandi et al., 2002; Wishart et al., 2003; Nandi und Aziz 2004). Tremores im Rumpfbereich führen nur zu geringen klinischen Verbesserungen nach hochfrequenter Stimulation (Nandi und Aziz 2004). Patienten jungen Alters mit stabilem Erkrankungsverlauf zeigen die besten klinischen Effekte (Montgomery et al., 1999). Untersuchungen von Nguyen und Degos führen zur Annahme, dass Bereiche im oberen Anteil des VIMs für die Verbesserung des Tremors in proximalen Extremitäten und im unteren Anteil des VIMs in distalen Extremitäten zuständig sind (Nguyen und Degos 1993). Nach kurzen Zeitintervallen lässt der Effekt der Stimulation deutlich nach und die Stimulationsparameter müssen erneut justiert werden (Montgomery et al., 1999; Schulder et al., 1999).



## 1.6 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, inwieweit pathologische Synchronisationen neuronaler Oszillationen bei Bewegungsstörungen zu Veränderungen von Willkürbewegungen und der Genese von unwillkürlichen pathologischen Bewegungsmustern wie z.B. Tremores führen und durch welche Eigenschaften sie charakterisiert sind.

Durch intrakranielle Ableitungen soll untersucht werden, ob auch in Substrukturen des Thalamus (VIM) und innerhalb des Systems der Basalganglien (STN) pathologische Synchronisationen neuronaler Oszillationen zu beobachten sind. Anhand von Kohärenzanalysen zwischen LFPs und muskulären Signalen soll identifiziert werden, ob Tremor bei IPS und MS einer funktionellen Somatotopie im STN und VIM unterliegt. Darüber hinaus sollen neuronale Oszillationen im STN bei IPS Patienten im Beta-Frequenzband charakterisiert werden und ein Vergleich synchronisierter neuronaler Oszillationen im Beta-Frequenzband zwischen symptomatisch verschieden ausgeprägten IPS Patienten erfolgen.

Erkenntnisse dieser Untersuchungen können Verbesserungen der intraoperativen Routinen und der klinischen Effektivität der DBS erzielen und nähere Einblicke in die Organisation pathologischer, neuronaler Oszillationen im motorischen System bei Bewegungsstörungen ermöglichen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenselektion**

Die Patienten wurden von der neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf, insbesondere der Spezialambulanz für Bewegungsstörungen, für die Teilnahme dieser Studie rekrutiert. Die Diagnose wurde von mindestens zwei unabhängigen Neurologen gestellt.

Alle Patienten erfüllten die klinischen Kriterien für die Indikation zur DBS und unterzogen sich einer uni- oder bilateralen Implantation, die in Kooperation mit der Klinik für Stereotaxie und funktionellen Neurochirurgie des Universitätsklinikums Köln (Direktor: Prof. Dr. Volker Sturm) durchgeführt wurde.

Die Implantation und intraoperative Ableitung erfolgte bei allen Patienten nach umfassender Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung zur Durchführung der Studie und Publikation der Daten. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (Studien-Nr. 2459) und entspricht der Deklaration von Helsinki.

#### **2.1.1 IPS Patienten**

An der Studie nahmen 16 Patienten (2 weibliche, 14 männliche) mit IPS teil. Je 8 Patienten wurden dem akinetisch-rigiden Subtypus und dem Tremortypus zugeordnet. Diese Einteilung erfolgte anhand des motorischen UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Score III, (Fahn und Elton 1987)) durch einen erfahrenen Neurologen. Die Beurteilung der verschiedenen Parameter erfolgt mit einer 5 Punkte Wertung, wobei 0 die Bedeutung trägt, dass dieses Symptom nicht vorliegt und 4 die stärkste mögliche Stufe widerspiegelt. Die Patienten wurden im medikationsfreien Zustand (OFF-Phase) untersucht und der Symptomatik unter Medikationseinfluss (ON-Phase) gegenübergestellt (UPDRS ON/OFF). Ein Medikations-ON wurde mit einer Applikation von Levodopa eingestellt, wobei den Patienten eine 1.5-fache Morgendosis oder mindestens 200 mg Levodopa gegeben wurden. Patienten mit einer vorherrschenden Beeinträchtigung im Ruhetremor (UPDRS-Nr. 20, im Medikations-OFF) wurden entsprechend der Tremorgruppe und Patienten mit den stärksten

Einschränkungen in der Kinase und dem Rigor (UPDRS–Nr. 22 – 31, im Medikations-OFF) der akinetisch-rigiden Gruppe zugeordnet (Tabelle 1).

Die UPDRS-Werte, klinische Daten und Parametereinstellungen der Patienten sind den Tabellen 1, 2 und 3 zu entnehmen. Das Durchschnittsalter der IPS Patienten betrug  $70.0 \pm 3.9$  Jahre (tremordominant:  $69.8 \pm 5.0$  Jahre, akinetisch-rigide:  $70.3 \pm 2.7$  Jahre), und die Altersspanne lag zwischen 60 und 76 Jahren (tremordominant: 60 und 76 Jahren, akinetisch-rigide: 65 und 74 Jahren; Tabelle 2, 3). Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei  $12.2 \pm 4.1$  Jahren (tremordominant:  $9.8 \pm 1.9$  Jahren; akinetisch-rigide:  $14.6 \pm 4.2$  Jahren).

Neurologische Vorerkrankungen wurden nur bei 2 Patienten beschrieben. So hatte Patient Nr. 2 eine periphere Fazialisparese (periphere Lähmung mit resultierender Schädigung des Nervus faszialis) der rechten Seite, die bereits abgeklungen war, und Patient Nr. 4 hatte einen zervikalen Bandscheibenvorfall (C5/C6) der linken Seite erlitten, welcher jedoch in der prä-operativen Abklärung inzwischen als asymptomatisch eingeschätzt wurde.

Die Tremorfrequenz der tremordominanten Patienten unter Ruhekonktion betrug im Mittel  $5.0 \pm 0.3$  Hz und lag zwischen 4.5 und 5.5 Hz (Tabelle 2).

Die Zielstruktur für die Implantation war der dorsolaterale Anteil des STNs. Alle Patienten wurden bilateral implantiert. Während der Implantationen wurden ausführliche, intraoperative Ableitungen mit bis zu 5 Elektrodentrajekten vorgenommen. Stimuliert wurden die aktiv geschalteten Pole der DBS-Elektrode mit einer Frequenz von 130 Hz, einer Pulsbreite von  $60 \mu\text{s}$  und einer Stärke zwischen 0.3 und 4.0 V. Eine implantierte Elektrode war nicht aktiviert worden (Patient Nr. 4), da die auftretenden Nebenwirkungen ein starkes Ausmaß annahmen und nicht zu einer Besserung der Symptomatik führten.

Die finale Platzierung der DBS-Elektrode wurde in Abhängigkeit von intraoperativen Parametern (charakteristische Einzelzellentladungen, Wirkung bzw. Nebenwirkung der Stimulation) und anhand bildgebender Verfahren ausgewählt (Tabelle 2, 3).

Patient Nr.	UPDRS ON/OFF	Ruhetremor Hand (Nr. 20) rechts/links	Aktionstremor obere Extremität (Nr. 21) rechts/links	Rigor obere Extremität (Nr. 22) rechts/links	Diadochokinese (Nr. 23+24+25) rechts/links	Haltung (Nr. 28)	Gang (Nr. 29)	posturale Stabilität (Nr. 30)	Körperbradykinese (Nr. 31)	Subgruppe: tremordominant oder akinetisch-rigide
1	40/46	0/3	0/4	1/2	6/9	1	2	1	2	tremordominant
2	22/59	3/2	3/1	1/2	8/9	2	0	2	3	tremordominant
3	38/50	4/3	4/4	0/1	8/10	2	0	1	3	tremordominant
4	3/11	2/0	2/0	0/0	2/2	0	0	0	0	tremordominant
5	17/35	2/1	2/1	2/1	5/5	2	0	2	2	tremordominant
6	35/44	2/1	4/2	2/2	7/6	2	1	1	2	tremordominant
7	15/42	4/3	0/1	1/1	4/6	2	2	2	2	tremordominant
8	27/56	2/2	0/0	0/0	11/10	4	2	2	3	tremordominant
9	25/43	0/0	0/0	3/3	8/8	4	2	3	3	akinetisch-rigide
10	14/42	0/0	0/0	1/2	8/9	2	2	2	2	akinetisch-rigide
11	18/38	0/0	0/0	2/1	6/5	2	2	2	2	akinetisch-rigide
12	20/50	0/0	1/1	2/2	7/9	3	3	3	3	akinetisch-rigide
13	28/61	1/0	1/1	2/2	10/9	3	3	3	4	akinetisch-rigide
14	20/32	0/0	0/1	1/1	8/10	1	0	1	2	akinetisch-rigide
15	14/32	0/0	0/0	1/1	8/10	1	0	1	2	akinetisch-rigide
16	14/40	1/1	0/0	1/2	5/6	2	2	2	2	akinetisch-rigide

**Tabelle 1: UPDRS-Ratings der IPS Patienten.**

Anhand des Eintrages für den Ruhetremor der Hände (im Medikations-OFF) und der Einträge bezüglich des Rigors der oberen Extremitäten und Parameter der Kinese und der Haltung (Diadochokinese, Haltung, Gang, posturale Stabilität, Körperbradykinese; im Medikations-OFF) wurde die Einteilung in zwei Gruppen (tremordominant und akinetisch-rigide) vorgenommen.

Patient Nr.	Geschlecht	Alter [Jahre]	Erkrankungsdauer [Jahre]	Tremor-Frequenz [Hz]	Zielstruktur	Anzahl der Trajektorien	aktive DBS-Parameter 3 Monate nach Implantation	Platzierung der DBS-Elektrode
1	M	76	8	5.0	STN (L) STN (R)	keine 5	1-,G+, 2.0 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz 6-,G+, 3.0 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz	C +1.0mm P +2.0mm
2	M	71	8	5.0	STN (L) STN (R)	4 keine	2-,G+, 2.0 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz* 6-,G+, 2.0 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz*	C 0.0 mm C 0.0 mm
3	M	73	7	5.0	STN (L) STN (R)	5 5	1-,G+, 2.0 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz* 5-,G+, 1.9 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz*	PM 0.0 mm C 0.0 mm
4	M	60	12	5.0	STN (L) STN (R)	4 keine	0-,1-,G+, 3.0V, 60 $\mu$ s, 130 Hz* nicht aktiviert*	C 0.0 mm C 0.0 mm
5	M	72	12	5.5	STN (L) STN (R)	3 2	1-,G+, 0.5V, 60 $\mu$ s, 130 Hz* 5-,G+, 0.5 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz*	Me -0.5 mm P -1.5 mm
6	W	65	10	4.5	STN (L) STN (R)	4 keine	2-,G+, 1.7V, 60 $\mu$ s, 130 Hz* 6-,G+, 1.7 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz*	C 0.0 mm C +1.0 mm
7	M	70	11	5.0	STN (L) STN (R)	keine 4	1-,G+, 2.3V, 60 $\mu$ s, 130 Hz* 5-,G+, 2.3 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz*	C +1.0 mm C +1.5 mm
8	M	71	10	5.0	STN (L) STN (R)	5 5	2-,G+, 0.3V, 60 $\mu$ s, 130 Hz* 5-,G+, 0.3 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz*	C 0.0 mm C 0.0 mm

\* nach Implantation

**Tabelle 2: Charakteristika der tremordominanten IPS Patienten (Patienten Nr. 1-8).**

Der Großteil der implantierten Patienten war männlich, zum Operationszeitpunkt zwischen 60 und 76 Jahre alt, mit einer Erkrankungsdauer zwischen 7 und 12 Jahren. M = männlich; W = weiblich; G = Gehäuse; C = zentral; P = posterior; Me = medial; PM = posteromedial.

Patient Nr.	Geschlecht	Alter [Jahre]	Erkrankungsdauer [Jahre]	Zielstruktur	Anzahl der Trajektorien	aktive DBS-Parameter 3 Monate nach Implantation	Platzierung der DBS-Elektrode
9	M	70	17	STN (L)	5	2-,G+, 2.1 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz	C +1.0mm
				STN (R)	5	6-,G+, 1.9 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz	C 0.0mm
10	W	71	16	STN (L)	3	2-,G+, 2.5 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz	C +1.0mm
				STN (R)	1	5-,G+, 2.1 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz	C +1.5mm
11	M	74	17	STN (L)	5	2-,G+, 2.0 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz	C +1.0mm
				STN (R)	5	5-,G+, 2.2 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz	C +1.0mm
12	M	73	19	STN (L)	3	1-,G+, 2.7 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz	C +1.0mm
				STN (R)	keine	5-,G+, 2.4 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz	C +1.0mm
13	M	65	10	STN (L)	4	1-,G+, 2.7 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz*	C +1.0mm
				STN (R)	3	5-,G+, 2.7 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz*	C +1.0mm
14	M	69	18	STN (L)	4	2-,G+, 0.9 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz*	C 0.0mm
				STN (R)	4	5-,G+, 1.4 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz*	C 0.0mm
15	M	70	13	STN (L)	4	1-,G+, 3.8 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz*	C 0.0mm
				STN (R)	5	6-,G+, 4.0 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz*	C 0.0mm
16	M	70	7	STN (L)	5	1-,G+, 0.3 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz*	C +1.0mm
				STN (R)	5	5-,G+, 0.3 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz*	Me +1.0mm

\* nach Implantation

### Tabelle 3: Charakteristika der akinetisch-rigiden IPS Patienten (Patienten Nr. 9-16).

Das Alter der Patienten lag im Bereich von 65 und 74 Jahren mit einer Erkrankungsdauer von 7 bis 19 Jahren. M = männlich; W = weiblich; G = Gehäuse; C = zentral; Me = medial.

## 2.1.2 MS Patienten

Im Rahmen klinisch indizierter Implantation von DBS-Elektroden wurden neuronale und muskuläre Aktivitäten bei 3 Patientinnen mit MS Tremor aufgezeichnet.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug  $45.3 \pm 4.5$  Jahre mit einer Altersspanne zwischen 41 und 50 Jahren. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei  $10.3 \pm 4.9$  Jahren (Tabelle 4).

Der Grad der Beeinträchtigung bzw. Behinderung der MS Patienten wurde mit dem EDSS-Wert (expanded disability status scale; (Kurtzke 1983)) bestimmt, der von 0 (keine neurologischen Defizite) bis 10 (Tod infolge MS) reicht. Die Angaben der Schweregrade (von 0-10) in der EDSS beziehen sich auf Untersuchungen der funktionellen Systeme (FS).

Zu den funktionellen Systeme gehören: Pyramidenbahn (z.B. Lähmungen), Kleinhirn (z.B. Ataxie, Tremor), Hirnstamm (z.B. Sprach-/Schluckstörungen), Sensorium (z.B. Verminderung des Berührungssinns), Blasen- und Mastdarmfunktionen (z.B. Urininkontinenz), Sehfunktionen (z.B. eingeschränktes Gesichtsfeld-Skotom) und zerebrale Funktionen (z.B. Wesensveränderung, Demenz).

Die EDSS-Werte der abgeleiteten MS Patienten lagen bei 3.5 und 6.

Die Tremorfrequenz betrug zwischen 3.0 und 5.0 Hz und war gekennzeichnet durch seine starke Aktivität beim Vorhalten und während Aktion. Die Implantationszielstruktur war der VIM oder der Übergang zwischen VIM und ZI.

Bei allen Patienten waren die untersten Kontakte der DBS-Elektrode aktiv geschaltet. Die Impulsbreite der Stimulation lag bei 60  $\mu$ s. Die Frequenz der Stimulation variierte zwischen 130 und 180 Hz in Abhängigkeit vom besten klinischen Effekt. Ebenso wurde die Stromstärke individuell angepasst und lag zwischen 2.0 und 3.5 V (Tabelle 4).

Die Stimulation über die implantierten DBS-Elektroden verbesserte effektiv den Tremor bei allen Patienten.

Patient Nr.	Geschlecht	Alter [Jahre]	Erkrankungsdauer [Jahre]	EDSS-Score	Tremorfrequenz [Hz]	Zielpunkt	Anzahl der Trajektorien	aktive DBS-Parameter 3 Monate nach Implantation
1	W	45	16	3.5	3.5	VIM (L) VIM (R)	5 3	0-,G+, 3.5 V, 60 $\mu$ s, 180 Hz 4-,G+, 2.0 V, 60 $\mu$ s, 180 Hz
2	W	50	8	6.0	3.0	VIM/ZI (L)	5	0-,G+, 2.8 V, 60 $\mu$ s, 160 Hz
3	W	41	7	6.0	5.0	VIM (L) VIM (R)	2 5	0-,G+, 2.0 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz 4-,G+, 2.0 V, 60 $\mu$ s, 130 Hz

**Tabelle 4: EDSS-Ratings und Charakteristika der MS Tremor Patienten.**

Drei MS Patientinnen im Alter zwischen 45 und 50 Jahren wurden aufgrund eines niederfrequenten (3.0 bis 5.0 Hz) Tremors im Bereich des Thalamus (VIM) oder der ZI implantiert. W = weiblich; G = Gehäuse.

## 2.2 Ablauf der Implantation

Die Patienten wurden in einen stereotaktischen Rahmen (Anhang, Abb. A1) eingebracht, um während der Aufnahme kranialer Bilder und der Dauer der Operation eine Fixierung des Kopfes zu gewährleisten. Anhand bildgebender Verfahren (Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT)) plante der Neurochirurg den exakten Verlauf der Ableit-elektroden, über die elektrophysiologische Eigenschaften des durchdringenden Hirngewebes zur optimalen Zielpunktlokalisation abgeleitet wurden.

An einem stereotaktischen Phantomrahmen wurden die geplanten Koordinaten für den Ziel-punkt an einem Zielbogen eingestellt und im folgenden Schritt wurde der Zielbogen am Grundring des stereotaktischen Rahmens des Patienten befestigt. Unter Lokalanästhesie wurde nach einem Hautschnitt von ca. 5 cm eine Bohrung ( $\varnothing$  8 mm) durch die Schädeldecke vorgenommen, die Dura mater freigelegt und die Halterung für den Mikroelektrodevorschub am stereotaktischen Zielbogen befestigt. In den Mikroelektrodevorschub wurden die Führungsrohre für die Ableitelektroden sowie die Ableitelektroden eingeführt und millimeter-weise ca. 4-6 mm vor geplanten Zielpunkt beginnend bis zum geplanten Zielpunkt (teilweise auch 1–2 mm darüber hinaus) vorgeschoben. Während der Operation waren die Patienten bei vollem Bewusstsein, da sie aktiv an der Austestung möglicher Nebenwirkungen und Wirkungen der DBS beteiligt sein sollten. Nach umfassender Analyse der neuro-physiologischen Aktivität während der Operation und des Nebenwirkungsprofils einer Test-stimulation wurde die DBS-Elektrode implantiert.

Nach der Implantation wurde je nach Zustand des Patienten entweder am selbigen Tag oder in kommenden Tagen ein Impulsgenerator, der die DBS-Elektroden ansteuert, in einer infraklavikulären Hauttasche eingebracht. Der Generator wird über ein externes Programmier-gerät angesteuert, mit dem die Parameter der Stimulation eingestellt werden.

### 2.2.1 Planung des operativen Eingriffs

Nach der Einbringung des Patienten in einen MRT-kompatiblen, modifizierten Riechert-Mundinger stereotaktischen Rahmen (MRC Systems, Heidelberg, (Sturm et al., 1983); Anhang, Abb. A1) wurden kraniale CT-Bilder in 2 mm dicken Schichten aufgezeichnet



(Somatom Plus 40, Siemens, Erlangen). Die CT-Bilder wurden als verzerrungsfreie Referenzen für die präoperativ erstellten strukturellen MRT-Bilder verwendet (1.5 Tesla-MRT, Gyroscan Model ACS oder 1 Tesla-MRT, Gyroscan Model T10NT; Philips Medizin Systeme, Hamburg; (Voges et al., 2002)). Hierfür werden die Daten der CT-Bilder in ein dreidimensionales Koordinatensystem übertragen (Schlegel et al., 1981).

Mit Hilfe einer Landmarken-basierten Bildfusionssoftware und der stereotaktischen Planungssoftware (STP 3) wurden die CT- und MRT-Bilder übereinander gelagert (Ende et al., 1992). In einem weiteren Schritt wurde die Validität des Fusionsprozesses am Verlauf anatomischer Konturen (z.B. Gyri, Sulci) am CT/MRT-Interface überprüft. Die Fusion der MRT- und CT-Bilder erlaubt somit die Betrachtung anatomischer Strukturen und der Blutgefäßsysteme in einem Schaubild, was dazu dient, bei der Planung Risiken einer Blutung stark zu minimieren und durch zusätzliche, visuelle Kontrolle der Strukturen den individuellen Zielpunkt optimal zu detektieren (Voges et al., 2002).

### **2.2.2 Zielpunkt**

Das von Schaltenbrand und Wahren (Schaltenbrand und Wahren 1977) entwickelte Koordinatensystem für das Gehirn wird ausgerichtet nach zwei anatomisch identifizierten, subthalamischen Landmarken: der vorderen Kommissur (commissura anterior, AC) und der hinteren Kommissur (commissura posterior, PC). Der mittlere Punkt zwischen den Kommissuren (middle of AC-PC, MCP, Interkommissurallinie) wird als Referenzpunkt für die Koordinatenfestlegung verwendet (Anhang, Abb. A2). Das Gehirn wird in ein dreidimensionales Koordinatensystem mit einer axialen, einer koronaren und einer sagittalen Ebene übertragen (Anhang, Abb. A3). Anhand der Koordinaten wird die Lokalisation zerebraler Bereiche bestimmt.

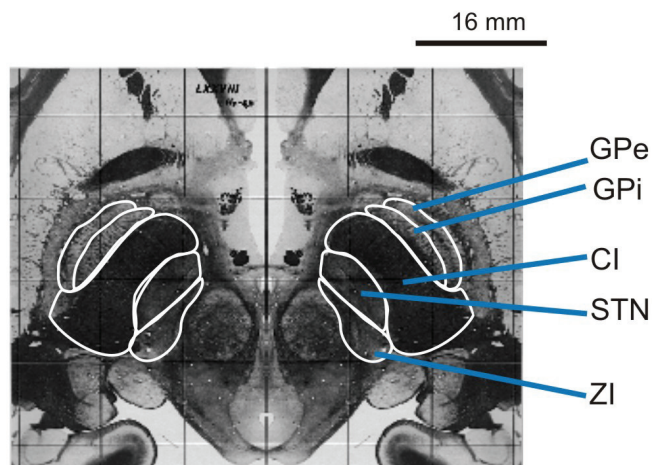
#### ***Nucleus subthalamicus (STN)***

Der STN ist der bevorzugte Zielpunkt für die Implantation von DBS-Elektroden bei IPS Patienten. Gemäß der Lage im Schaltenbrand–Wahren-Atlas (SWA) liegt der dorsolaterale Anteil des STNs (Abb. 4) in der sagittalen Ebene 12 mm lateral zur AC-PC Linie, in koronarer Ebene 2–3 mm hinter MCP und ca. 3.7 mm unterhalb von MCP (Schaltenbrand und

Wahren 1977; Benabid et al., 1994). In Abbildung 4 sind neben dem STN auch eng benachbarte Strukturen wie Capsula interna (CI), ZI, sowie GPe und GPi markiert.

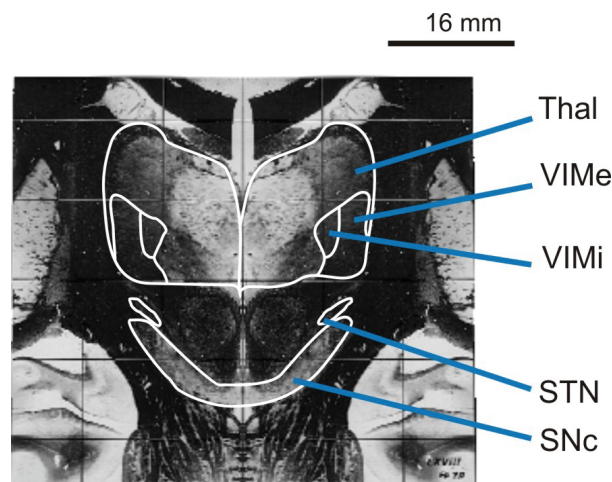
### ***Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM)***

Als Zielpunkt für MS Tremor wird preferentiell ein spezifischer Kern des Thalamus (Thal) ausgewählt, der VIM. Er befindet sich 14–14.5 mm lateral zum MCP, auf koronarer Ebene 7–7.5 mm hinter MCP und auf der Höhe des MCPs ( $x = 14\text{--}14.5\text{ mm}$ ,  $y = 7\text{--}7.5\text{ mm}$ ,  $z = 0\text{ mm}$ ). Der VIM ist in einen inneren (VIMi) und äußeren Bereich (VIMe) unterteilt (Abb. 5). Subthalamisch liegende benachbarte Strukturen sind unter anderem ZI, STN und SNc.



### **Abb. 4: STN in koronarer Schnittebene.**

Koronarer Schnitt 4.5 mm ventral gelegen zum MCP (basierend auf SWA (Nowinski und Thirunavuukarasuu 2004); modifiziert), in dem relevante Strukturen in der Umgebung des STNs markiert sind.



### **Abb. 5: VIM mit innerem und externem Anteil in koronarer Schnittebene.**

Die Schnittebene liegt 7.0 mm ventral zum MCP (basierend auf (Nowinski und Thirunavuukarasuu 2004); modifiziert). Einige benachbarte, subthalamische Strukturen wie STN und SNc sind neben dem VIMi und VIMe dargestellt.

## 2.3 Ableitesystem

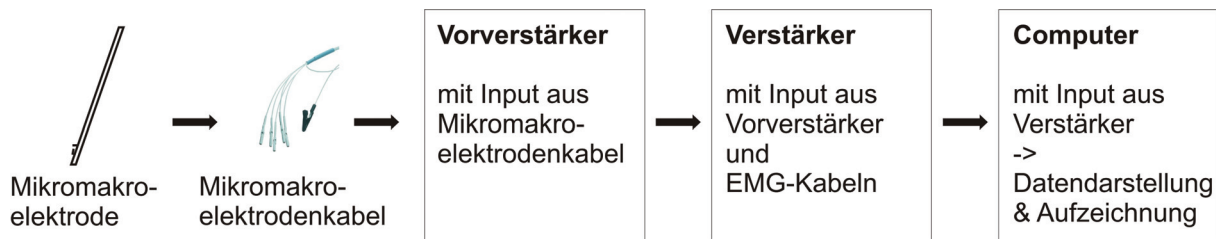
Die Ableitung zentraler und muskulärer Signale wurde mit dem ISIS MER System (Fa. Inomed; Gesellschaft für interventionelle Medizintechnik mbH, Tenningen, Deutschland, [www.inomed.com](http://www.inomed.com)) durchgeführt.

Das ISIS MER System dient der optimalen Zielpunktlokalisation durch extrazelluläre Ableitungen. Es besteht aus einem ISIS MER Ableitkabel, dem ISIS MER Preamp (Vorverstärker), EMG-Elektroden-Ableitkabel, der ISIS MER Headbox sowie der ISIS MER Software und einer Computereinheit zur Datenaufnahme (Abb. 6; Anhang, Abb. A4).

Das ISIS MER Ableitkabel besteht aus 5 einzel abgeschirmten Leitungen und einem Massekabel. Über das Ableitkabel werden Mikro- und Makroelektrodensignale in einen Vorverstärker eingespeist. Ableitungen über die Mikroelektroden ermöglichen die Detektion von Einzelzellaktivitäten und über die Makroelektroden können LFPs aufgezeichnet werden. Über ein Verbindungskabel sind der Vorverstärker und die ISIS MER Headbox miteinander konnektiert.

Mit Hilfe von EMG-Elektroden kann die Aktivität eines Muskelsignals detektiert werden, indem die Differenz zwischen einem gewählten Referenzsignal und einem Muskel abgeleitet wird. Hierzu wurden für jede Muskelableitung eine Referenzelektrode und eine Muskel-elektrode angebracht. Die Elektroden wurden nach dem Belly–Tendon-Prinzip auf die Hautoberfläche der ausgewählten Muskeln aufgebracht. Um einen geringen Widerstand der Hautoberfläche zu bewirken, wurden die entsprechenden Hautareale mit einer Alkohollösung abgerieben, bevor die EMG-Elektroden der Firma AMBU (Blue Sensor Electrodes, Modell N-00-S, Olstykke, Dänemark, [www.ambu.com](http://www.ambu.com)) angebracht wurden. Dann wurden die Elektroden mit den Ableitkabeln konnektiert und die Daten wurden in die Headbox eingespeist.

Mit Hilfe der ISIS MER Software (Version 2.4 beta) wurden die Daten bei der Ableitung dargestellt. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit intraoperativ eine Stimulation über die Makroelektrode anzusteuern, um Stimulationswirkungen und -nebenwirkungen auszutesten.



**Abb. 6: Schaltbild Inomed System.**

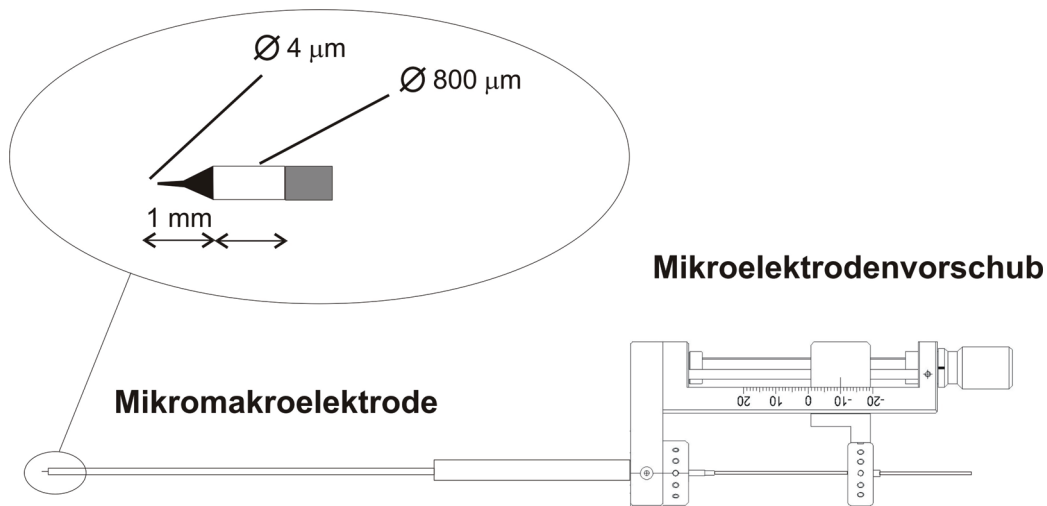
Das vordere Ende des Mikromakroelektrodenkabels wurde mit den eingeführten und fixierten Elektroden konnektiert und das hintere Ende wurde mit dem Vorverstärker verbunden. Die Mikro- und Makroelektrodensignale wurden ebenso wie die EMG-Signale, die über EMG-Kabel eingebracht wurden, in den Verstärker eingespeist. Vom Verstärker führte eine Verbindung zum Computer, der die Daten mit der Inomed MER 2.4beta Software darstellte und speicherte.

***Mikromakroelektrode***

Die kombinierte Mikromakroelektrode (Abb. 7) wurde zur elektrophysiologischen Identifikation des anatomischen Zielpunktes bei funktionellen Eingriffen entwickelt. Die 300 mm lange Elektrode hat einen Außendurchmesser von 0.8 mm. Die Ableitung der Einzelzellaktivitäten erfolgt an einer sehr feinen, hauchdünnen Spitze der Mikroelektrode, dem sogenannten Mikro-Tip. Die Spitze besteht aus Wolfram und hat einen Durchmesser von ca. 4  $\mu\text{m}$ . Der Abstand zwischen Mikroelektrodenspitze und Makroelektrode beträgt 1 mm. Die LFPs werden in der Mitte des 1 mm langen Makroelektrodenrings abgegriffen. Die geringe Kapazität der Mikroelektrode (ca. 1  $\text{M}\Omega$ ) lässt ein Maximum der zu messenden Amplitude der Aktionspotentiale zu. So ergibt sich ein gutes Signalrauschverhältnis. Mit Impedanzmessungen lässt sich dieser Parameter während der intraoperativen Ableitung bestimmen.

Nachdem ein Führungsrohr für die Mikromakroelektrode, die als Schutz für die Mikromakroelektrode beim Einführen dienen soll, im Mikroelektrodevorschub an zwei Stellen fixiert wurde, werden die Mikromakroelektroden eingeführt und ebenfalls arretiert.

Es werden intraoperativ bis zu 5 Mikromakroelektroden verwendet, die konzentrisch mit einer zentralen und vier umliegenden Elektroden angeordnet sind und einen Abstand von 2 mm zueinander aufweisen.



**Abb. 7: Einzelne Mikromakroelektrode im Mikroelektrodevorschub.**

Eine im Mikroelektrodevorschub fixierte Mikromakroelektrode der Firma Inomed ist hier dargestellt. In der vergrößerten Ansicht der Spitze der Mikromakroelektrode zeigt sich die Unterscheidung der Mikroelektrode mit  $\varnothing 4 \mu\text{m}$  Durchmesser an der Spitze und einem 1 mm weiter oben gelegenen Makroelektrodenbereich ( $\varnothing 800 \mu\text{m}$ ).

## 2.4 Datenerhebung

### *Elektromyographie*

Die Oberflächen-Elektromyographie (EMG) stellt ein anerkanntes, etabliertes Verfahren in der neurologischen Diagnostik dar, bei der man mit Hilfe von Oberflächenelektroden die Potentialdifferenzen in großen Muskelfasergruppen misst, die sich als Summe der Aktionspotentiale der einzelnen Muskelzellen ergeben. Bei bipolaren Ableitungen wird die Potentialdifferenz zwischen dem Muskelbauch als Ort der stärksten Potentialsummation und der Sehne als Referenz abgebildet.

Das EMG wurde von 2 Muskeln des kontralateralen Unterarms abgeleitet: dem Musculus extensor digitorum communis (EDC) und dessen Antagonisten, dem Musculus flexor digitorum superficialis longus (FDL).

Die Daten wurden mit einer Aufnahmezeit von 2.5 kHz und einem Verstärkungsfaktor von 200 aufgezeichnet. Sie wurden mit einem Hochpassfilter von 0.5 Hz und einem durch die Analog-Digital-Wandlung bedingten Tiefpassfilter von 1 kHz gefiltert. In wenigen Fällen wurden die Daten statt mit einem Hochpass von 0.5 Hz mit 30 Hz Hochpass und einem Verstärkungsfaktor von 2000 aufgenommen (IPS Patient Nr. 1, MS Patient Nr. 1).

### *Mikromakroelektrodenableitung*

Im Rahmen klinisch indizierter Implantation von DBS-Elektroden wurden zur klinischen Charakterisierung des Zielgebietes bei Patienten mit IPS im STN und bei Patienten mit MS Tremor im VIM Mikro- und Makroelektrodenableitungen durchgeführt.

Für die Mikroelektrodenableitungen war eine Aufnahmezeit von 25 kHz gewählt worden, dagegen wurden die Signale der Makroelektrode wie die EMG-Signale mit 2.5 kHz aufgezeichnet. Zur Datenerfassung wurden die Mikroelektroden-signale mit einem Bandpass von 250 Hz bis 10 kHz gefiltert und um den Faktor von 20.000 verstärkt. Für die Makroelektroden-signale wurden folgende Einstellungen vorgenommen: Bandpass 0.5 Hz bis 1 kHz, Verstärkung von 2000. Die digitale Auflösung lag bei 12 Bit. Die Daten wurden im Bereich von -2 mV bis 2 mV registriert.

## 2.5 Intraoperative Ableitung

Nach dem Einführen der Ableitelektroden auf eine Höhe von ca. 4–6 mm oberhalb des geplanten Zielpunktes, begann die Aufzeichnung der Einzelzellaktivität über die Mikroelektroden, der LFPs über die Makroelektroden sowie der Muskelaktivität über EMG-Elektroden. Während des operativen Eingriffs wurde hauptsächlich die Einzelzellaktivität beobachtet, da es anhand charakteristischer Entladungsmuster, -frequenzen und Aktionspotentialamplituden möglich ist festzustellen, in welcher neuronalen Struktur sich die Elektrode befindet. Zudem wurde eine Teststimulation über die Makroelektrode zur Festlegung von Wirkungen und Nebenwirkungen der Stimulation durchgeführt.

- *Mikroelektrodenableitung STN*

Die Mikroelektrodenableitungen mit dem Implantationsziel STN startete in der Regel ca. 6 mm oberhalb des geplanten Zielpunktes. Damit wurde die erste Aktivität in der Regel im ventralen Thalamus abgeleitet. Im Bereich des ventralen Thalamus und 1–3 mm oberhalb des STNs beobachtete man eine geringe Zunahme der elektrischen Aktivität (erhöhte Hintergrundaktivität). Zwischen dem Thalamus und dem STN befindet sich die ZI, in der meist nur wenige Neurone existieren (Abb. 8, Entladungen vereinzelter Neurone), die z. T. durch passive Bewegung der Extremitäten beeinflusst werden können (Ma 1996; Hutchison et al., 1998; Rodriguez-Oroz et al., 2001).

Der Eintritt in den STN ist eindeutig durch einen abrupten Anstieg der Hintergrundaktivität und das Auftreten von Neuronen mit hochamplitudigen Spikes charakterisiert (Abb. 9; (Hutchison et al., 1998)).

Innerhalb des STN wird eine Unterscheidung zwischen 3 Neuronentypen mit verschiedenen Entladungsmustern getroffen:

- tonisch feuernde, hochfrequente Zellen (mittlere Feuerrate 50.5 Hz),
- Zellen, die Oszillationen in ihrer Entladungsfrequenz zeigen (wie z.B. Tremorzellen, Abb. 10) und
- irregulär feuernde Neurone.

Subthalamische Neurone sind gekennzeichnet durch ein biphasisches Aktionspotential mit einem initialen negativen Ausschlag und einer anschließenden positiven Phase. Die durchschnittliche Amplitude liegt bei ca. 400–500  $\mu\text{V}$ , kann aber auch wie im dargestellten Beispiel

stärker ausgeprägt sein (Abb. 9, 10), und weist eine mittlere Dauer von 1–2 ms auf (Rodriguez-Oroz et al., 2001). Nach dem Verlassen des STNs nimmt das Hintergrundrauschen ab. Nach 0.5–3.0 mm tritt die Elektrodenspitze in die SNr ein und hochfrequente Entladungen mit geringerer Amplitude als die der STN-Neurone und ein regelmäßigeres, aber mit kleineren Interspike-Intervallen gekennzeichnetes Entladungsmuster ist zu beobachten (Abb. 11, (Rodriguez-Oroz et al., 2001)).

- *Mikroelektrodenableitung VIM*

Mikroelektrodensignale im zerebellären Thalamus variieren stark und sind oft atypisch (Whittle et al., 1998). Je nach gewähltem Winkel und Position des Trajektes erhält man zunächst Ableitungen aus der Region anterior des ventrolateralen Thalamus. In diesem Bereich gibt es zwei vorherrschende Neuronentypen, diejenigen die in ‚Bursts‘ feuern, als auch solche ohne dieses Charakteristikum. Im VIM existieren meist durch Bewegungen der Extremitäten modulierte Zellen, die auch auf sensible Reize reagieren. Bei Tremorpatienten treten in vielen Fällen Tremorzellen auf (Hutchison 2001).



**Abb. 8: Aktivität in der ZI.**

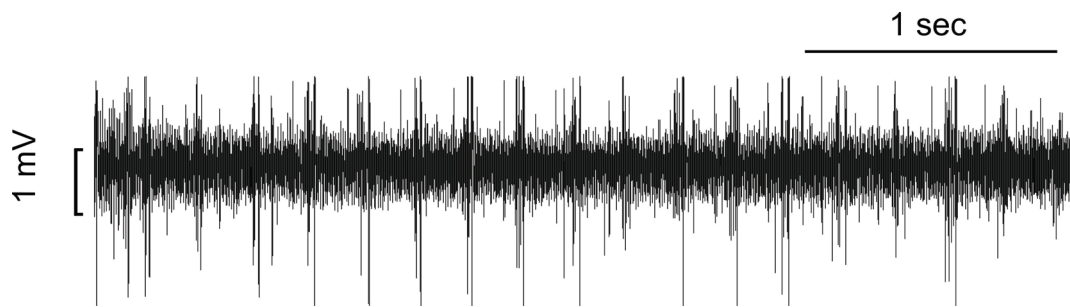
Hintergrundaktivität mit wenigen aktiven, feuernden Neuronen; intraoperative Ableitung eines IPS Patienten (250 Hz Hochpassfilter).



**Abb. 9: Eintritt in den STN.**

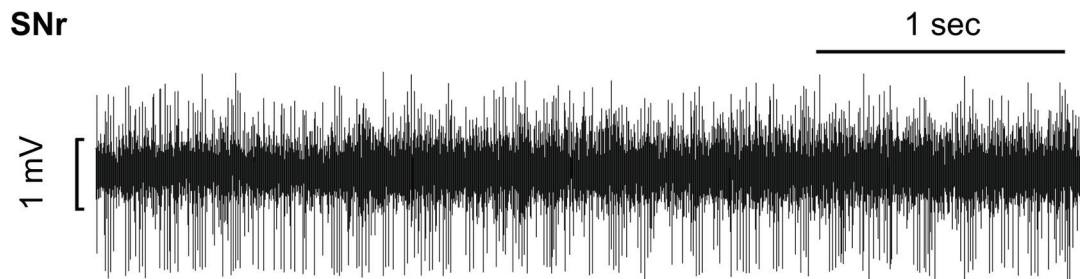
Das Eindringen in den STN ist gekennzeichnet durch hochfrequente Entladungen hochamplitudiger Neurone (250 Hz Hochpassfilter).





**Abb. 10: Tremorzellen im STN.**

Zellen im STN, die in der Frequenz des Tremors feuern (250 Hz Hochpassfilter).



**Abb. 11: SNr-Neurone.**

Hochfrequente Entladungen der SNr-Neurone mit geringeren Interspike-Intervallen als STN-Neurone (250 Hz Hochpassfilter).

## 2.6 DBS-Elektrode

### 2.6.1 Charakteristika der DBS-Elektrode

Die implantierten DBS-Elektroden sind quadripolare Elektroden, die eine Variierung des elektrischen Feldes im Zielgebiet und somit eine postoperative Justierung der Stimulation ermöglichen. Man unterscheidet zwei Modelle mit Variationen bezüglich der Polabstände, um unterschiedlich große Stimulationsbereiche abdecken zu können (Modell 3389 und 3387, Medtronic Inc; Anhang, Abb. A5). Beide Elektrodenmodelle weisen eine Pollänge von 1.5 mm auf. Der Abstand zwischen den einzelnen Polen bei Modell 3389 beträgt 0.5 mm (somit max. Stimulationsbereich 7.5 mm), wohingegen das Modell 3387 längere Abstände von 1.5 mm aufweist (max. Stimulationsbereich 10.6 mm). Für Implantationen im STN werden meist Elektroden des Typus 3389 eingesetzt und im VIM wird das Modell 3387 verwendet.

Die Elektroden werden über ein Extensionskabel subkutan mit einem Impulsgenerator verbunden, der in der Regel unterhalb der Klavikula auf der Faszia pektoralis zum Liegen kommt. Über ein externes Programmiergerät können die Stimulationsparameter eingestellt werden: Amplitude, Impulsbreite, Polarisierung der aktiven Elektrodenkontakte, Frequenz.

### 2.6.2 Postoperative Verifikation der DBS-Elektrodenlokalisierung

Nach der Implantation ist es klinisch notwendig, die Lokalisation der DBS-Elektrode anhand von stereotaktischen Röntgenbildern noch intraoperativ visuell zu verifizieren. Darüber hinaus ist auch eine postoperative Ermittlung der aktiv geschalteten Stimulationsbereiche zum Verständnis des Stimulationseffektes oder der Erklärung auftretender Nebenwirkungen notwendig. Diese Identifikation ermöglicht zudem einen interindividuellen Vergleich der Verteilung klinisch effektivster Bereiche eines Zielgebietes zwischen verschiedenen Patienten. Der klinisch effektivste Bereich ist in dieser Arbeit mit dem aktiv geschalteten Bereich der DBS-Elektrode gleichgesetzt worden.

Nach der Implantation der DBS-Elektrode wurden Röntgenbilder im stereotaktischen Rahmen erstellt. Das präoperative und das postoperative Röntgenbild im stereotaktischen Rahmen wurden mit Hilfe des Programms STVX 2.4 zu einem Bild fusioniert (Voges et al., 2002).

Basierend auf dem präoperativen Implantationsplan konnten die stereotaktischen Koordinaten der Pole der DBS-Elektrode ermittelt werden. Durch eine Übertragung dieser Koordinaten in die Planungssoftware konnte eine Umwandlung in SWA-Koordinaten und somit den individuellen Patientenkoordinaten erfolgen.

Da die AC-PC Linie bei jedem Menschen verschieden lang ist und der SWA auf einem Standardgehirn mit einem AC-PC Abstand von 25 mm beruht, mussten die ermittelten Koordinaten noch um den möglichen Abweichungsfaktor vom Standard AC-PC Abstand korrigiert werden.

## 2.7 Paradigma

Die Patienten wurden im Medikations-OFF (letzte Medikamenteneinnahme am Vorabend der Operation, mind. 12 h vor dem Eingriff) implantiert. Im unbehandelten Zustand können intraoperativ die direkten Effekte der Stimulation detektiert werden. Häufig beobachtet man bereits nach dem Einführen der Mikromakroelektroden eine Besserung der Symptomatik, die auf Mikroläsionseffekte zurückzuführen ist (Setzeffekt; (Tasker 1998)).

Die Patienten lagen auf dem Operationstisch mit dem Kopf im stereotaktischen Rahmen fixiert. Bei Patienten mit bestehenden Rückenproblemen wurden zur Entlastung der Wirbelsäule Schaumstoffpolsterungen unter die Unterschenkel gelegt. Die Patienten wurden instruiert folgende Konditionen, die in den Tagen der Vorbereitung bereits mit dem intraoperativ betreuenden Neurologen geübt worden waren, auszuführen:

1. Völlige Entspannung des Patienten über 60 s ohne Sprechen (**Ruhe**).

In dieser Kondition lagen die Arme der Patienten seitlich am Körper mit den Handinnenflächen nach unten gekehrt. Unter dem Armgelenk befand sich ein Gelkissen zur Polsterung des Gelenkes.

2. Anheben des Ellenbogens und der Hand (Handrücken nach oben) mit Spreizen der Finger über 60 s ohne Sprechen (**Halte**).

Auf die Instruktion ‚Vorhalten des Armes‘ hoben die Patienten den Unterarm und die Hand des kontralateralen Armes in einem Winkel von ca. 30° ab. Der Handrücken bildete eine Verlängerung des Armes mit ausgespreizten Fingern. Im Falle des Absenkens des Armes innerhalb des Zeitintervalls von 60 s wurden die Patienten erneut gebeten, den Arm wieder anzuheben, bis der Neurologe ein Ablegen instruierte.

Auf jeder Ableithöhe wurden die vorgestellten Paradigmen (Ruhe, Halte) durchgeführt.

## **2.8 Datenauswertung**

### **2.8.1 Vorverarbeitung**

Die aufgezeichneten Daten wurden offline in Spike2 (Version 5.04; Cambridge Electronic Design (CED), Cambridge, UK) importiert und über eine visuelle Kontrolle artefaktbereinigt. Artefakte konnten zum einen durch den Herzrhythmus auf den EMG-Kanälen, einen Defekt der Elektroden sowie Umweltartefakte, wie z.B. Berührungen des stereotaktischen Rahmens, bedingt sein.

Bei der Artefaktbereinigung wurden sowohl die LFP- als auch die EMG-Spuren kontrolliert und Zeitbereiche mit unzureichender Datenqualität (Artefakte oder sehr kurze Abschnitte) wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. In einem weiteren Schritt wurde abhängig vom Krankheitsbild und der Aufgabenstellung ausgewählt, welche Kondition speziell betrachtet wurde.

Die EMG-Signale wurden rektifiziert und mit einem 60 Hz Hochpass gefiltert, um mögliche, aufgelagerte Bewegungsartefakte zu eliminieren (Myers et al., 2003; Yao et al., 2007). Alle Daten wurden mit 80 Hz tiefpaßgefiltert und mit 250 Hz downgesampelt.

### **2.8.2 Power-, Kohärenz- und Phasenverschiebungsanalysen**

Zur Charakterisierung der muskulären und neuronalen Aktivität wurde die Stärke oszillatorischer Aktivität in unterschiedlichen Frequenzen mit dem Maß der Power quantifiziert.

Die Identifikation des Verhältnisses zwischen EMG und neuronalen Oszillationen d.h. des dynamischen Zusammenspiels zwischen Muskel- und LFP-Aktivität erfolgte mit der Berechnung der Kohärenz. Das Phasenverhältnis zwischen beiden Signalen wurde mit der Kalkulation der Phasenverschiebung bestimmt.

Alle Analysen erfolgten mit Auswerte-Routinen, die in Institutseigener Entwicklung entstanden sind. Diese Softwaretools basieren auf dem Programm Matlab der Firma Mathworks (The MathWorks, Natick MA, USA; [www.mathworks.com](http://www.mathworks.com)).

- **Power**

Mit Hilfe der Fast Fourier Transformation (FFT) wurden die Daten in die Frequenzdomäne transformiert (Brillinger 1983). Aus der Fourier-transformierten Zeitreihe lässt sich die Verteilung der Energie der Zeitreihe über die Frequenzen als so genanntes Powerspektrum darstellen. Die Maxima der Powerspektren stellen die stärksten oszillatorischen Komponenten in einem Signal dar. Zudem kann auch die Stärke dieser Komponenten bestimmt werden. Im Fall von EMG-Analysen erhält man somit u.a. die Bewegungsfrequenz und die Stärke der EMG-Aktivität in der entsprechenden Frequenz.

Bei der FFT wurden Hanning-Fenster mit 512 Datenpunkten verwendet, was bei einer auf 250 Hz dezimierten Aufnahme­rate zu einer Frequenzauflösung von 0.5 Hz führt. Die Hanning-Fenster überlappten je um die Hälfte der Fensterlänge von 512 Datenpunkten, um eine gleichmäßige Verarbeitung aller Datenpunkte zu gewährleisten.

- **Kohärenz**

Die Kohärenz beschreibt den linearen Zusammenhang zwischen zwei Signalen in der Frequenzdomäne und wird in einem Bereich zwischen 0 und 1 angegeben. Hierbei steht 0 für die völlige Unabhängigkeit zweier Signale und 1 für eine ideale, lineare Beziehung. Die Kohärenz stellt ein Maß dar, das im Allgemeinen für die Beschreibung von Kopplungen zwischen EMG-Signalen und Hirnarealen Verwendung findet (Halliday et al., 1995; Nunez et al., 1997; Schack et al., 1999; Gross et al., 2000; Schnitzler et al., 2000)). Beeinflusst wird die Kohärenz sowohl durch die Dynamik der Signalamplitude, als auch durch die Dynamik der Signalphase.

Die Berechnung der Kohärenz basiert auf Fast Fourier transformierten Daten. Mit Hilfe der FFT erfolgt eine Transformation der EMG- und LFP-Daten in die Frequenzdomäne, d.h.  $x(t) \rightarrow X(f)$  und  $y(t) \rightarrow Y(f)$ , wobei  $x$  die EMG- und  $y$  die LFP-Daten repräsentiert.

Daraus wird das Kreuzspektrum  $C(f) = X(f)Y^*(f)$  berechnet, wobei  $Y^*$  die konjugierte Komplexe von  $Y$  bezeichnet. Dabei werden einzelne 2 s lange Datenabschnitte der Signale  $x(t)$  und  $y(t)$  mit einem Hanning-Fenster multipliziert, wobei die einzelnen Datensegmente sich jeweils um die Hälfte überlappen. Die einzelnen FFTs der Datensegmente werden über die gesamte Messzeit gemittelt. Ein Element  $C_{ij}$  der Kreuzspektrumsmatrix repräsentiert das Kreuzspektrum zwischen den Signalen  $i$  und  $j$ .

Die Matrix enthält das Kreuzspektrum aller Kombinationen von EMG- und LFP-Signalen. Neben den Kreuzspektren erhält man das Powerspektrum des Signals  $i$ , das durch das diagonale Element  $C_{i,i}$  repräsentiert ist. Die Kohärenz  $M_{i,j}(f)$  wird berechnet als Quadrat des Betrages der Kreuzspektren dividiert durch die Power beider Zeitreihen:

$$M_{i,j}(f) = |C_{i,j}(f)|^2 / C_{i,i} C_{j,j}(f)$$

Kohärenz wird frequenz aufgelöst in Spektren dargestellt, wobei die Stärke der Kohärenz in Prozent gegen die Frequenz in Hertz aufgetragen wird.

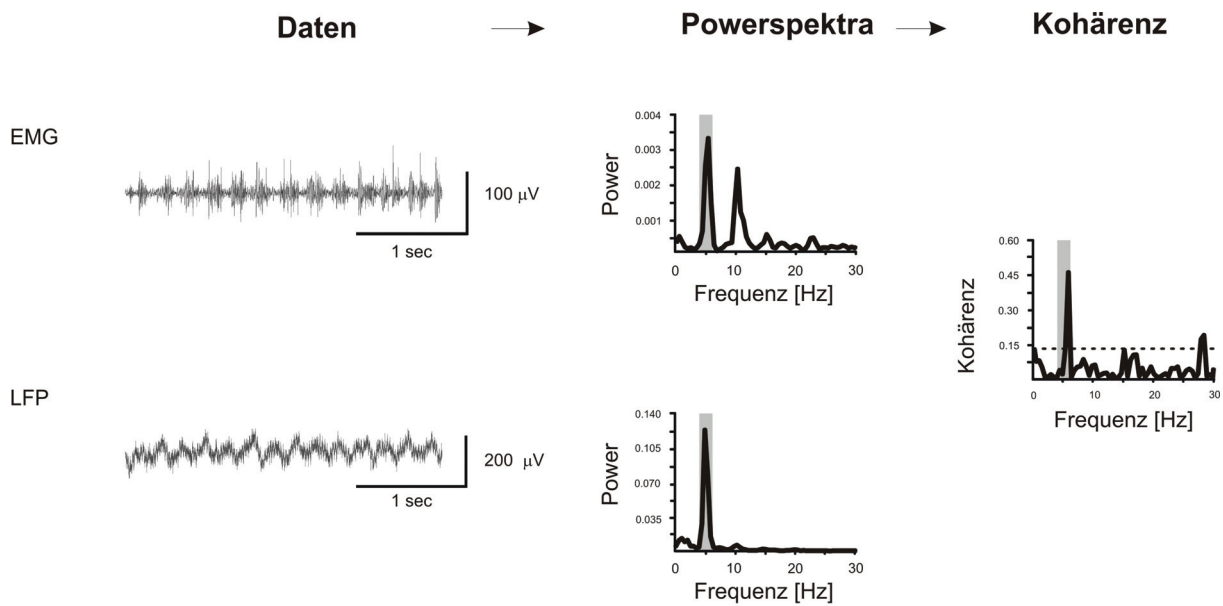
In der vorliegenden Arbeit wurden die Kohärenzspektren für die Kohärenzen zwischen Muskelsignal und LFP-Signal mit einer Auflösung von 0.5 Hz berechnet.

Um physiologisch relevante bzw. physiologisch reale Kohärenzen zu detektieren, ist die Berechnung von Signifikanzniveaus dienlich, die angeben, welche Kohärenzen signifikant über das Rauschen in den Signalen hinausgehen.

Hier wurde für die Kohärenzspektren das 95 % Signifikanzniveau nach einer von Halliday et al. (1995) entwickelten Methode berechnet, die sich in den letzten Jahren in der Hirnforschung durchgesetzt hat (Conway et al., 1995; Salenius et al., 1997; Brown und Marsden 1998; Gross et al., 2000; Timmermann et al., 2003; Pollok et al., 2004). Neben dem 95 % Signifikanzniveau wurden auch weitere Abstufungen von Signifikanzniveaus (99 %, 99.9 %, 99.99 %, 99.999 %) berechnet, um Unterscheidungen zwischen schwächer und stärker signifikanten kohärenten Verbindungen treffen zu können.

Das Signifikanzniveau wurde mit Hilfe von zufällig gemischten Surrogatdaten berechnet (Permutation). Surrogatdaten wurden erhalten, indem die Datenpunkte beider Signale gepaart, aber in zufälliger Reihenfolge neu zusammengesetzt wurden. Somit wurden die in den Signalen enthaltenen Oszillationen und damit auch alle realen Kohärenzen zerstört.

In Abbildung 12 ist exemplarisch für Signale mit Tremor im EMG und LFP eine Datenanalyse dargestellt mit Rohdaten, entsprechender Powerspektren des EMGs und des LFPs und der zerebro-muskulären Kohärenz.



**Abb. 12: Rohdaten und Datenanalyse eines repräsentativen IPS Tremorpatienten.**

Die Aktivität des EMGs und des LFPs spiegelt die Tremorfrequenz bei 5.0 Hz wider. Analog weisen beide Powerspektren die stärksten Maxima bei 5.0 Hz auf. Die EMG-STN Kohärenz zeigt eine signifikante Kohärenz in der Tremorfrequenz. Die gestrichelte Linie gibt das 95 % Signifikanzniveau an.

Zum Vergleich von Kohärenzen verschiedener Patienten, verschiedener Ableithöhen und unterschiedlicher Datenlänge wurden zum einen verschiedene Abstufungen von Signifikanzniveaus (95 bis 99.999 %) gewählt oder die korrigierte Kohärenz nach Rosenberg berechnet (Rosenberg et al., 1989). Die korrigierte Kohärenz bezieht die Anzahl der berechneten FFT-Fenster bei der Kalkulation mit ein, so dass ein Vergleich zwischen Kohärenzen mit verschiedenen langen Datenbereichen möglich wird. Im Gegensatz zur Kohärenz sind die Werte der korrigierten Kohärenz dementsprechend nicht zwischen 0 und 1 normiert.

Neben aufgemittelten Frequenzspektren wurden auch Zeit–Frequenz Repräsentationen (Time Frequency Representation, TFR) der Power und der Kohärenz berechnet. Dabei wird der zeitliche Verlauf der Signalenergie für eine diskrete Anzahl von Frequenzen berechnet. Die TFRs wurden als Bilder visualisiert, indem die Energie farbkodiert wurde. Sie erlauben eine Identifikation von Zeit– und Frequenzfenstern. Die Frequenzauflösung lag weiterhin bei 0.5 Hz. Die Fenster wurden in 10 s Bereiche eingeteilt und in 2.5 s Abständen über den ausgewählten Datenbereich geschoben.



- **Phasenverschiebung**

Die Phasenverschiebung beschreibt die Phasendifferenz zwischen zwei oszillatorischen Signalen. Dabei können diese eine Phasenbeziehung aufweisen, die entweder in Grad zwischen  $0^\circ$  und  $360^\circ$  oder bei Kenntnis der Frequenz in der Zeit in ms ausgedrückt werden kann. Eine Phasendifferenz von  $0^\circ$  respektive  $360^\circ$  zeigt synchrone Oszillationen an, die sich in Phase zueinander befinden, während exakt antiphasische Oszillationen eine Phasendifferenz von  $180^\circ$  aufweisen.

Für das EMG-Signal antagonistischer Muskeln (z.B. FDL und EDC) würde man bei einer alternierenden, antagonistischen Kontraktion z.B. eine Phasenlage von  $180^\circ$  erwarten. Die Bestimmung der Phasendifferenz erfolgte, indem die instantane Phase jedes einzelnen Zeitpunktes der Signale berechnet wurde. Als Referenzsignal bei der Differenzberechnung wurde das EMG-Signal gewählt. Die instantane Phase kann mit Hilfe der Hilbert-Transformation berechnet werden und gibt die Phase für einen einzelnen Zeitpunkt an.

Die Daten wurden vor der Transformation im interessierenden Frequenzraum gefiltert. Die Bandpassfilter wurden anhand des Maximums der Tremorfrequenz des EMG-Signals mit einem Highpassfilter 1 Hz geringer als das Tremormaximum und einem Lowpassfilter 1 Hz höher als das Tremormaximum gewählt.

Die Phasendifferenz im Bogenmaß wurde in die Phasendifferenz in Sekunden umgerechnet. Die Anzahl der Zeitpunkte, die eine bestimmte Phasendifferenz zueinander aufwiesen, wurden in einem Histogramm dargestellt. Für das eigentliche Histogramm wurde im folgenden Schritt die optimale Bin-Breite (Breite der Balken) des Histogramms bestimmt (Rosenblum et al., 2001).

Ein positiver Wert im Histogramm bedeutet grundsätzlich, dass das Referenzsignal dem zweiten Signal voraus läuft, wohingegen ein negativer Bereich den Nachlauf des Referenzsignals impliziert.

Um Aussagen über relevante Phasenverschiebungen treffen zu können, wurde durch Permutationen der Daten (400-fach) ein 95 % und 99 % Signifikanzniveau erzeugt. Zur Wertermittlung der Phasendifferenz wurde eine Gaußkurve an das Phasenhistogramm angepasst. Hierbei wurde die Gaußkurve mit der minimalsten Flächenabweichung zwischen Histogramm und Gaußkurve bestimmt und der Mittelwert der Kurve als Wert der Phasenverschiebung gewählt. Mit einer Multiplikation von 0.4 für das Maximum und die jeweils vier linken und rechten Nachbarn und 0.1 für alle anderen Datenpunkte wurden die Histogramme gewichtet.

Anhand simulierter Daten konnte gezeigt werden, dass insgesamt vier Kriterien erfüllt sein müssen, um objektiv berechnete Phasenverschiebungen akzeptieren zu können. So muss das Maximum der Gaußkurve größer als die 95 % Perzentile, mindestens ein Balken des Histogramms größer als die 99 % Perzentile, der Synchronisations-Index und der Synchronisations-Index basierend auf der Entropie (Rosenblum et al., 2001) der Daten größer als der maximale Synchronisationsindex der permutierten Daten sein.

Anhand dieses Verfahrens konnte die stärkste signifikante Phasenverschiebung zwischen zwei betrachteten Signalen in einem definierten, engen Frequenzband z.B. von 4–6 Hz bestimmt werden.

### **2.8.3 Statistik**

Die statistische Analyse zur Untersuchung von Unterschieden zwischen Patienten (Lokalisation der aktiven Pole der DBS-Elektrode; Alter; Erkrankungsdauer, Unterschiede im Auftreten von Kohärenzen und veränderter Stärke der Kohärenz im Beta-Frequenzband) erfolgte mit Hilfe des Mann–Whitney–U-Tests in SPSS (Firma SPSS, München, [www.spss.de](http://www.spss.de)).

Um Korrelationen zwischen dem Auftreten von Kohärenzen im Beta-Frequenzband und einzelner UPDRS-Parameter zu berechnen, wurde das Verfahren von Spearman-Rho in SPSS verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 IPS Patienten

Akinetisch-rigide Patienten wiesen eine längere Dauer der Erkrankung auf ( $p = 0.028$ ). Darüber hinaus konnten keine auffälligen Unterschiede bezüglich der charakteristischen Eigenschaften, abgesehen von den Einteilungskriterien in die Subgruppen, zwischen tremordominanten und akinetisch-rigiden IPS Patienten gefunden werden (Tabelle 1, 2, 3).

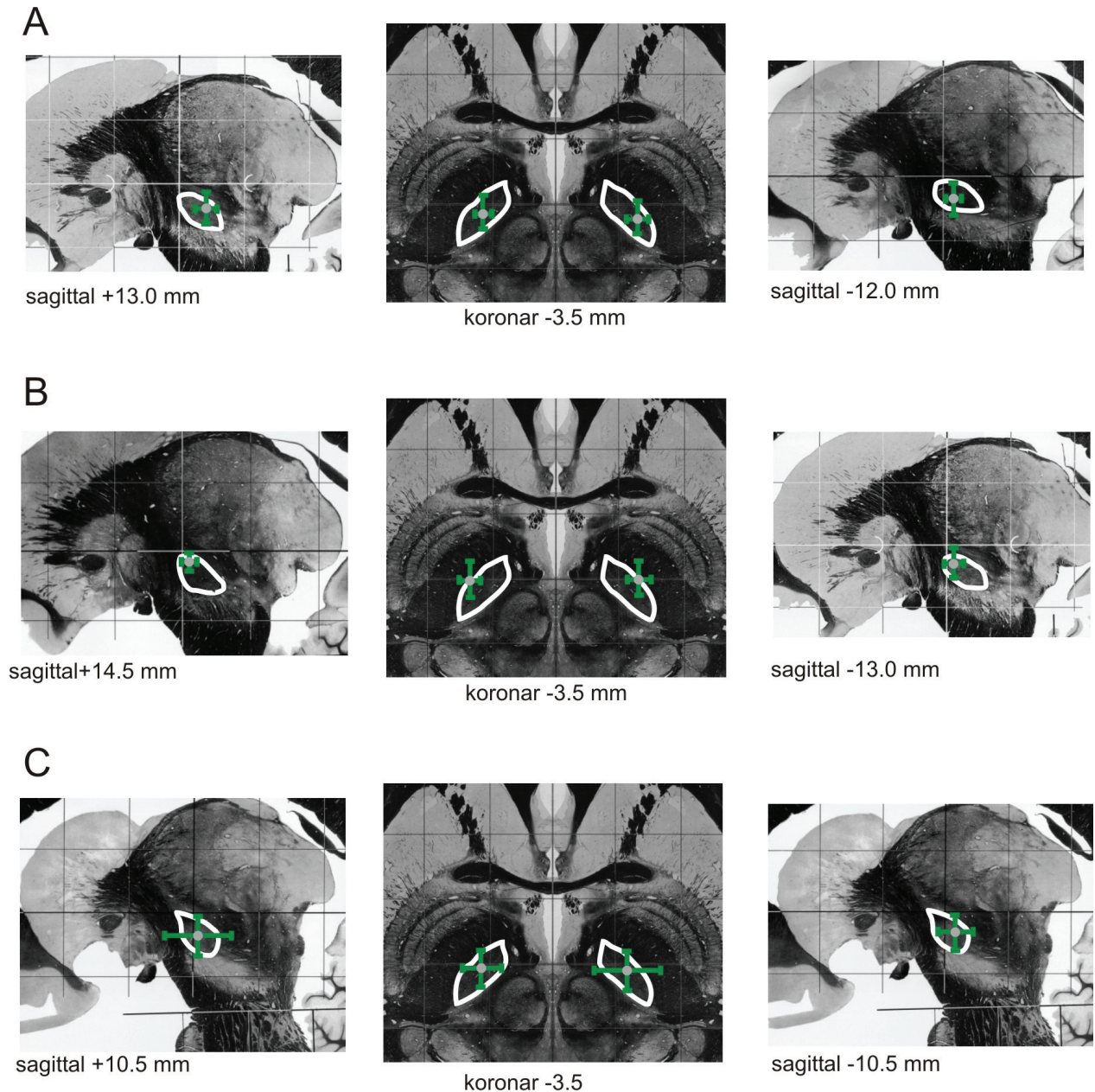
In insgesamt 16 bilateralen Implantationen (32 Elektroden) wurden 5 Elektroden abweichend vom zentralen Trajekt (2 posterior, 1 posteriomedial, 2 medial) implantiert. Dies war aufgrund der Einzelzellaktivität der abgeleiteten Neurone und dem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der intraoperativen Teststimulation entschieden worden. Somit konnte in 15.6 % der Implantationen die intraoperative Ableitung einen vom zentral geplanten Trajekt abweichenden, effektiveren Implantationsort evaluieren.

##### 3.1.1 Lokalisation der aktiven Pole der DBS-Elektrode

Die Identifikation der SWA-Koordinaten der aktiv geschalteten Pole der DBS-Elektroden zeigte, dass die Kontakte, über die die Stimulation erfolgte, im dorsolateralen Anteil der STNs lagen.

Die Mittelwerte der aktiven Pole der tremordominanten und der akinetisch-rigiden IPS Patienten wiesen keinen Unterschied auf (Abb. 13). Die Koordinaten der aktiven Pole im rechtshemisphärischen STN lagen im Mittel bei  $x = -11.5 \pm 3.2$  mm,  $y = -0.7 \pm 2.3$  mm,  $z = -2.6 \pm 3.3$  mm und im linkshemisphärischen STN bei  $x = 11.5 \pm 6.0$  mm,  $y = -1.0 \pm 2.8$  mm,  $z = -1.7 \pm 3.3$  mm (Anhang, Tabelle T1).

Es gab keinen signifikanten Unterschied der SWA-Koordinaten zwischen beiden Subgruppen (STN linkshemisphärisch: x-Koordinate ( $p = 0.195$ ), y-Koordinate ( $p = 0.069$ ), z-Koordinate ( $p = 0.083$ ); STN rechtshemisphärisch: x-Koordinate ( $p = 0.189$ ), y-Koordinate ( $p = 0.694$ ), z-Koordinate ( $p = 0.779$ )).



**Abb. 13: Lokalisation der aktiven Pole der DBS-Elektrode tremordominanter und akinetisch-rigider IPS Patienten im STN.**

Die Abbildungen der mittleren Spalte präsentieren einen koronaren Schnitt 3.5 mm hinter dem MCP. In der ersten Spalte sind sagittale Schnitte der rechten Hemisphäre und in der dritten Spalte der linken Hemisphäre auf Basis des SWA (Nowinski und Thirunavuukarasuu 2004) präsentiert, wobei die jeweiligen Schnitthöhen unter der Abbildung angegeben sind. In **A** ist der Mittelwert der aktiven Pole (grauer Punkt)  $\pm$  Standardabweichung (grüne Balken) der tremordominanter IPS Patienten, in **B** der akinetisch-rigiden Patienten und in **C** der Mittelwert über beide Patientensubgruppen dargestellt. Hervorgehoben mit weißer Umrandung ist der STN.

### 3.1.2 Frequenzanalysen im Tremorfrequenzband bei tremordominanten IPS Patienten

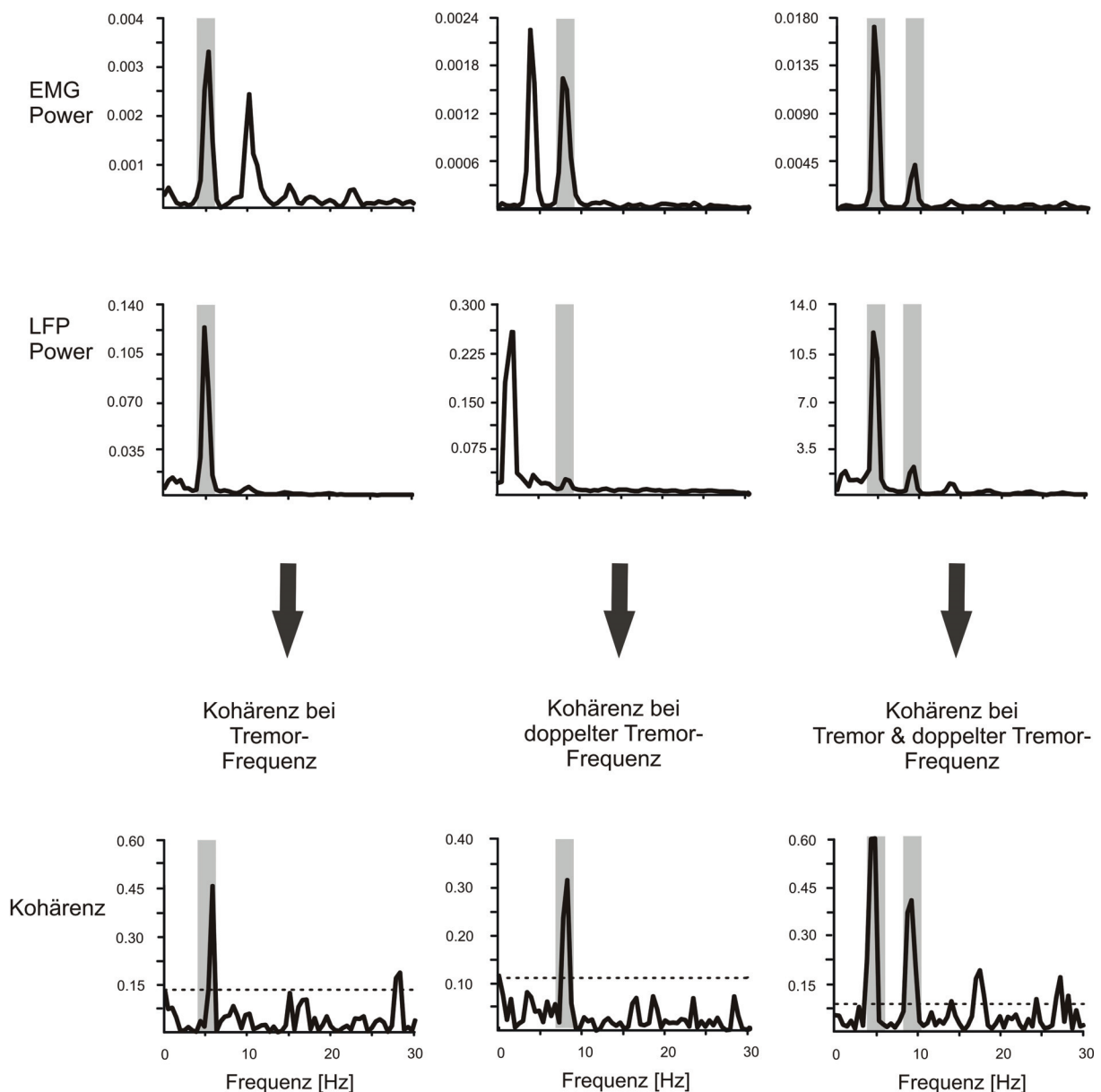
Bei tremordominanten IPS Patienten wurden nur Epochen mit eindeutigem Tremorsignal im EMG unter Ruheinstruktion analysiert.

Die Poweranalysen des EDCs und FDLs des kontralateralen Unterarmes zeigten bei allen 8 Patienten ein individuelles Maximum bei der Tremorfrequenz im Bereich zwischen 4.5 und 5.5 Hz (Mittel  $5.0 \pm 0.3$  Hz, Tabelle 2). Im Verlauf der Ableitung beobachtete man leichte Schwankungen in der Tremorfrequenz im Bereich von ca. 0.5 Hz. Somit wies eine durchschnittliche Frequenz von z.B. 4.5 Hz zeitweise eine Verschiebung auf 4.0 Hz oder 5.0 Hz auf. Der Agonist und der Antagonist zeigten ein alternierendes Aktivierungsmuster während Ruhetremorperioden.

In den subthalamischen LFPs waren ebenfalls Maxima in der Tremorfrequenz vertreten. Neben der Tremorfrequenz konnten in Powerspektren der EMGs und meist in geringerem Maße in Powerspektren der LFPs die doppelte Tremorfrequenz als eine starke oszillatorische Komponente identifiziert werden (Abb. 14).

Die Analyse der EMG-LFP Kohärenz zeigte drei verschiedene Muster bezüglich der vorherrschenden, stärksten Frequenzen: signifikante Kohärenzen bei einfacher Tremorfrequenz, bei doppelter Tremorfrequenz oder bei einfacher und doppelter Tremorfrequenz (Abb. 14).

Obwohl die einfache Tremorfrequenz in den meisten Powerspektren der EMGs und LFPs die stärkste Komponente war, gab es Kohärenzanalysen, die ausschließlich eine signifikante Kohärenz in doppelter Tremorfrequenz aufwiesen. Ebenso traten Kohärenzen in einfacher und doppelter Tremorfrequenz auf oder nur in einfacher Tremorfrequenz, wenn eine Poweranalyse beide Tremorfrequenzen im EMG und LFP identifizierte (Abb. 14).



**Abb. 14: EMG-LFP Kohärenzen bei einfacher, doppelter sowie einfacher und doppelter Tremorfrequenz im STN (Kohärenzmuster).**

In der ersten Reihe sind die Powerspektren verschiedener Tremor-EMGs (EDC oder FDL) gezeigt. In der mittleren Reihe sind LFPs verschiedener Trajekte, die jeweils simultan zum oberhalb dargestellten EMG aufgezeichnet wurden, verschiedener Patienten präsentiert. Entsprechend der Signale in Reihe 1 und 2 sind die EMG-LFP Kohärenzen gezeigt. Eine Unterscheidung in drei Muster konnte getroffen werden: signifikante Kohärenz bei einfacher, bei doppelter oder einfacher und doppelter Tremorfrequenz. Power in  $\log(V^2/Hz)$ , Kohärenz als normierter Wert zwischen 0 und 1; gestrichelte Linie des Kohärenzspektrums: 95 % Signifikanzniveau; grau hinterlegte Bereiche indizieren Frequenzbereiche mit stärkster EMG-LFP Kohärenz.

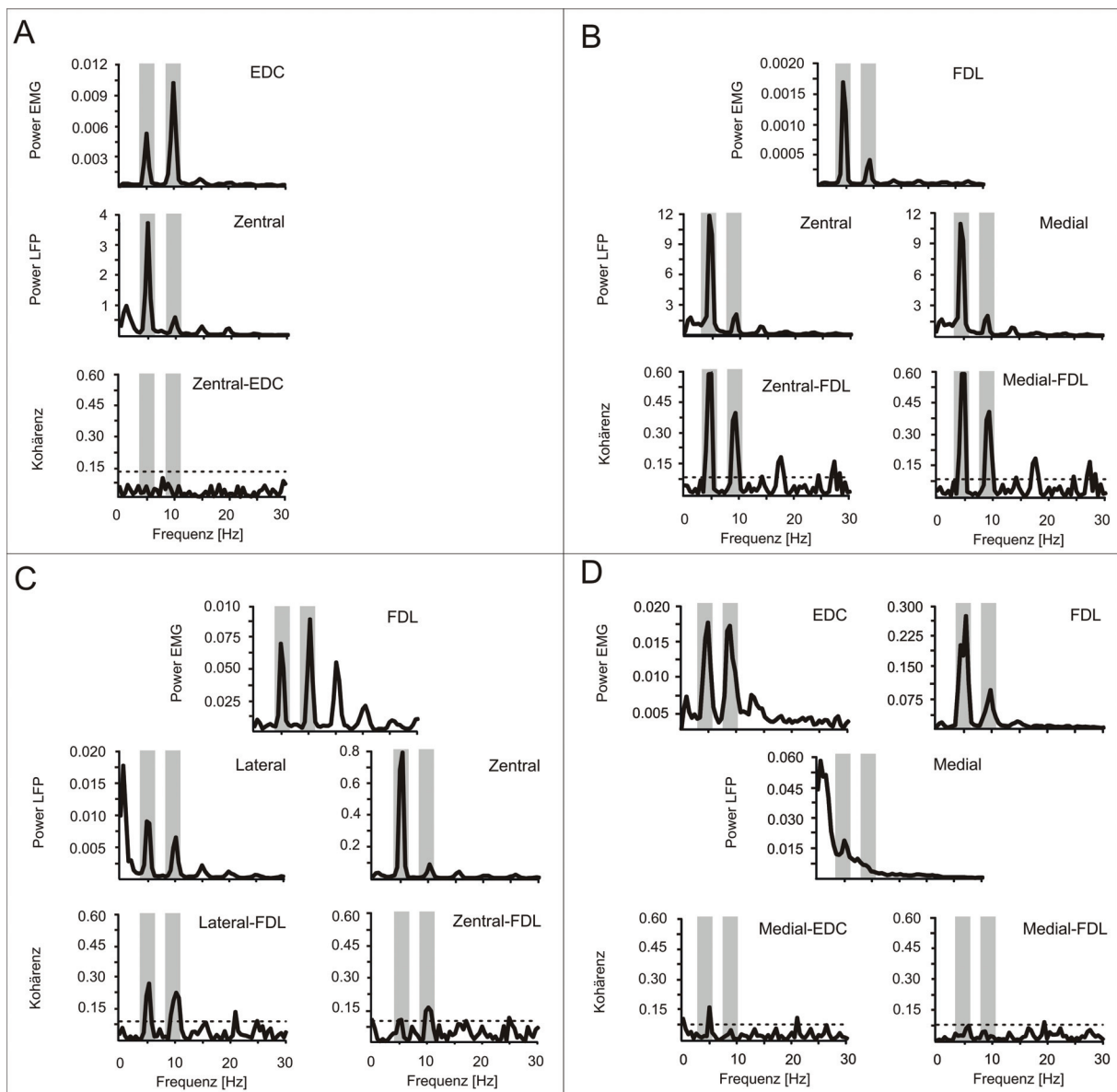
An verschiedenen Stellen im STN konnten keine signifikanten Kohärenzen gefunden werden, obwohl Tremorfrequenzen die stärksten oszillatorischen Komponenten im untersuchten Frequenzband zwischen 0 und 30 Hz waren (Abb. 15A).

Bei unterschiedlichen Kombinationen zwischen EDC oder FDL des kontralateralen Unterarmes und LFPs auf verschiedenen Ableithöhen im STN beobachtete man sowohl muskelspezifische Variationen in der Frequenz und Stärke der Kohärenz als auch sehr ähnliche Kohärenzmuster (Abb. 15B, 15C, 15D, 16). Die Kohärenzen unterlagen sowohl zu einem großen Anteil dem Einfluss der EMGs als auch zu einem nicht minder großen Anteil dem der LFPs (Abb. 15D, 16).

Räumlich bedingte Unterschiede waren nicht nur auf eine Ableithöhe begrenzt, sondern konnten auch über verschiedene, sequentielle Ableithöhen verzeichnet werden. Es gab Variationen in der Stärke und Frequenz der Kohärenz zwischen eng benachbarten LFPs und EMGs, wobei die abgeleiteten LFPs teilweise einen Abstand von nur 1.0 mm zwischen verschiedenen Ableitpunkten aufwiesen (Abb. 16). Es ließen sich hierbei regelrecht lokale Anhäufungen (sog. Cluster) von Kohärenzen identifizieren mit hohen Kohärenzwerten in einfacher und/oder doppelter Tremorfrequenz, die auch Unterschiede in der Verteilung zwischen beiden Muskeln aufwiesen. Abbildung 16 zeigt z.B. bei einem IPS Patienten im Kohärenzverhalten des FDLs ein Cluster auf der Ableithöhe -4.0 mm und ein zweites auf der Zielpunkthöhe. Bei den Kohärenzen des EDCs trat nur eine starke Kohärenzanhäufung auf, und zwar auf der Zielpunkthöhe (Abb. 16).

In einem weiteren Schritt wurden TFRs der Power- und Kohärenzspektren der EMGs und LFPs betrachtet. Die farbkodierten Grafiken zeigten zeitlich dynamische Entwicklungen des Tremorsignals sowohl in der Power des EMGs als auch der LFPs (Abb. 17). Hierbei beobachtete man Unterschiede in der Stärke und der zeitlichen Entwicklung zwischen den einzelnen Signalen.

Bei der Betrachtung der Kohärenzen auf der Zeitebene konnte eine Variation der Kohärenz in Abhängigkeit vom EMG- und LFP-Signal über die Zeit identifiziert werden. Die synchronisierte Aktivität in Tremorfrequenzen war demnach nicht statisch, sondern unterlag zeitlich dynamischen Prozessen.



**Abb. 15: Spezifische Muster der Power und EMG-LFP Kohärenz.**

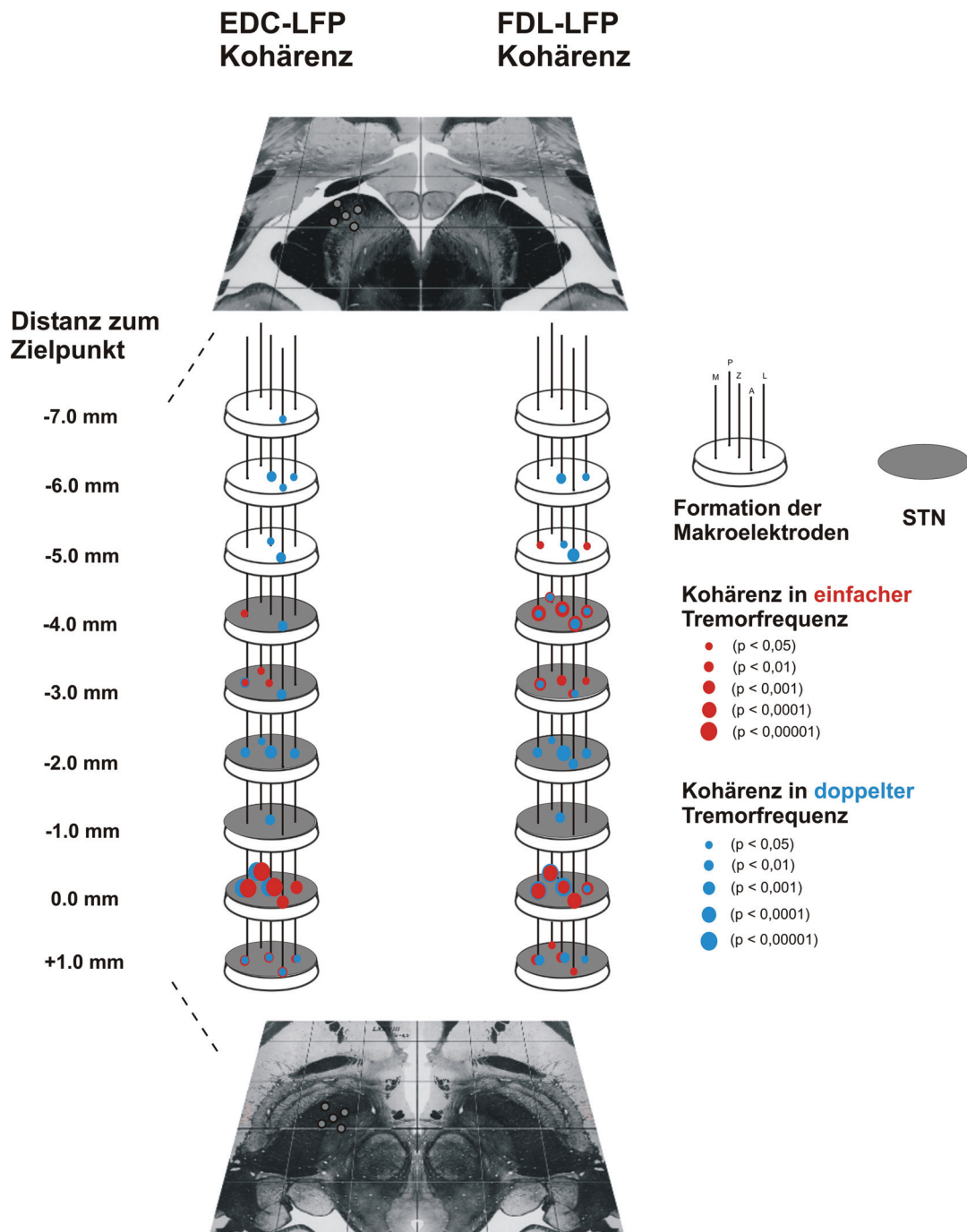
Jeder Teilbereich (A-D) ist eingeteilt in Powerspektrum des bzw. der EMGs in der ersten Reihe, Powerspektrum des bzw. der LFPs in der zweiten Reihe und die korrespondierende Kohärenz der Signale in der letzten Reihe. Es sind Beispiele von verschiedenen Patienten ausgewählt worden.

**A:** Trotz eindeutiger Tremormaxima in den Powerspektren koppelten der EDC und das LFP des zentralen Trajektes nicht in den Tremorfrequenzen.

**B/C:** Kombinationen zwischen demselben Muskelsignal (FDL) und verschiedenen LFPs zeigten zum einen ähnliche Stärken der Kohärenz im Bereich der Tremorfrequenz (B) oder einen Unterschied in der Stärke (C).

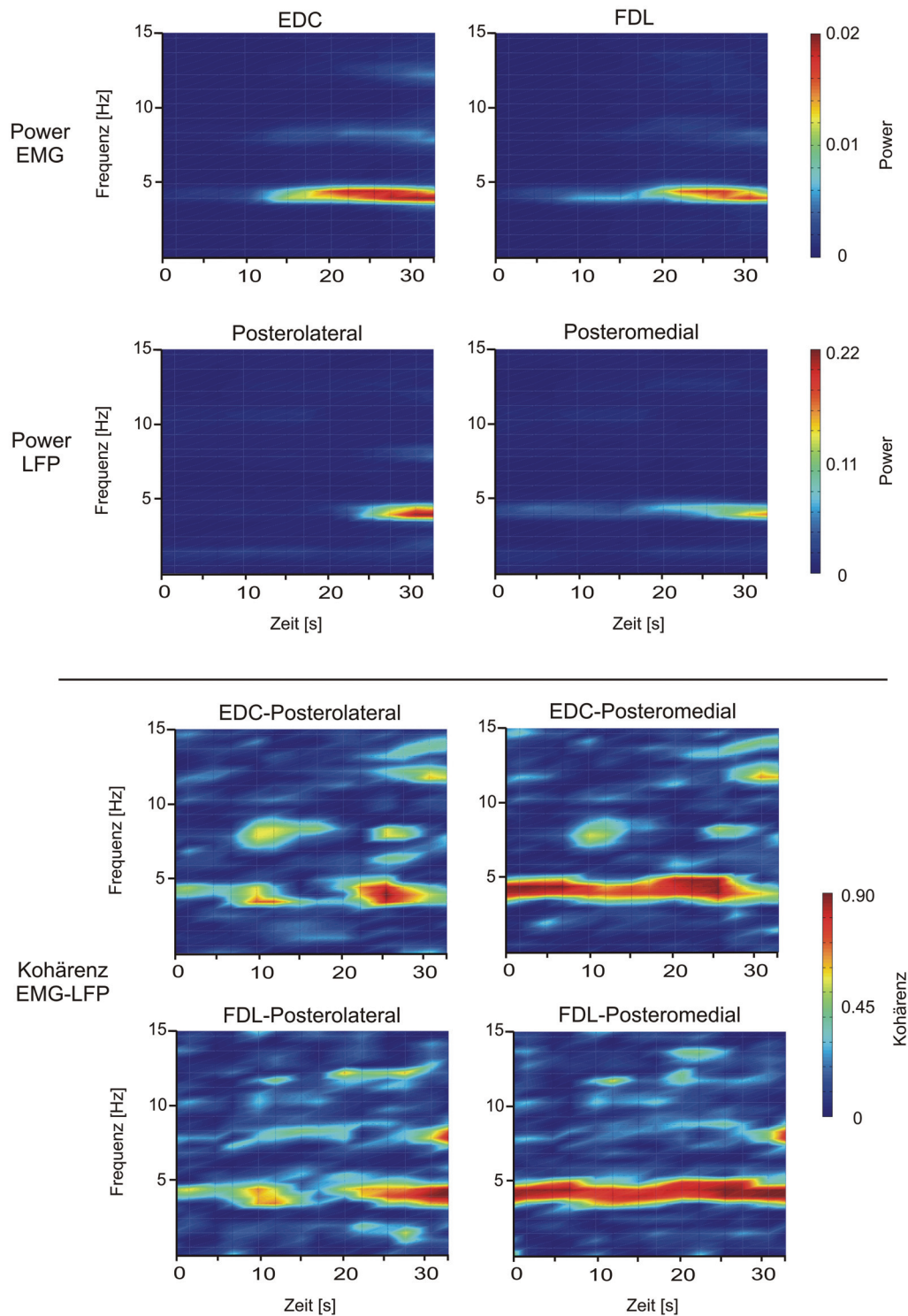
**D:** Das mediale LFP koppelte signifikant zum kontralateralen EDC aber nicht zum FDL, obwohl beide EMG-Signale die Tremorfrequenz aufwiesen. Power in  $\log(V^2/\text{Hz})$ , Kohärenz als normierter Wert zwischen 0 und 1; gestrichelte Linie des Kohärenzspektrums: 95 % Signifikanzniveau; grau hinterlegte Bereiche heben die einfache und doppelte Tremorfrequenz hervor.





**Abb. 16: Kohärenzkartierung der EMG-LFP Kohärenzen.**

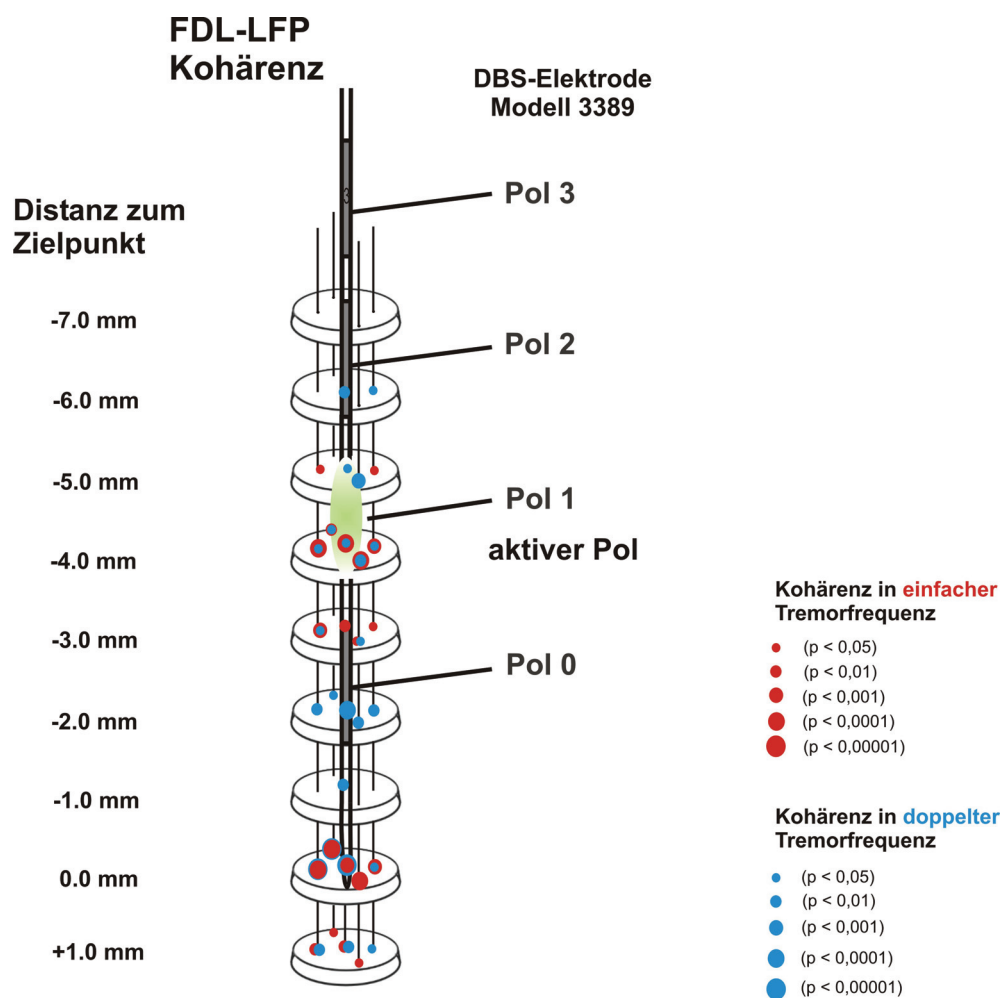
Die Kohärenzen der Tremor-EMGs des EDCs und des FDLs zu den LFPs der 5 konzentrisch angeordneten Makroelektroden (Z = zentrales Trajekt, A = anteriores, P = posteriores, L = laterales, M = mediales) auf verschiedenen Ableithöhen zeigte Unterschiede im Auftreten der einfachen und doppelten Tremorfrequenz (Patient Nr. 3, STN rechts). Die Distanz zum Zielpunkt indizierte den Abstand der Makroelektrodenableitung zum geplanten Zielpunkt im STN. Mit grau hinterlegten Scheiben sind Ableithöhen gekennzeichnet, auf denen typische STN-Einzelzellaktivitäten registriert wurden. Für die Ableithöhe -7.0 mm und +1.0 mm sind SWA-Bilder (Nowinski und Thirunavuukarasuu 2004) mit der entsprechenden Lage der Elektroden dargestellt. Mit roten Kreisen sind Kohärenzen in einfacher und mit blauen in doppelter Tremorfrequenz visualisiert, wobei die Größe der Kreise die Stärke der Kohärenz indiziert. Die Stärke wurde eingestuft anhand des erreichten Signifikanzniveaus (95 %, 99 %, 99.9 %, 99.99 %, 99.999 %) der Kohärenz berechnet nach Halliday et al. 1995.



**Abb. 17: Zeitlich dynamische Veränderungen in der Power und Kohärenz.**

In den 2 obersten Reihen sind die TFRs der Powerspektren des EDCs, des FDLs, des posterolateralen und posteromedialen LFPs eines IPS Patienten auf der Ableithöhe 4.5 mm vor geplante Zielpunkt präsentiert. Die stärkste periodische Komponente trat bei der einfachen Tremorfrequenz von ca. 4.5 Hz auf. Es ließen sich Unterschiede in der Stärke der Signale zwischen den EMGs und den LFPs verzeichnen. In den beiden unteren Reihen sind die TFRs der Kohärenzspektren der oberen vier Signale zu sehen. Der Einfluss jedes einzelnen Signals wurde in der EMG-LFP Kohärenz deutlich. Die Power und die Kohärenz unterlagen einer zeitlich dynamischen Entwicklung. Die Power ist angegeben als  $\log(V^2/\text{Hz})$ , Kohärenz als normierter Wert zwischen 0 und 1.

Betrachtet man Bereiche mit dem besten klinischen Effekt (Bereiche des aktiv geschalteten Pols), so zeigte sich, dass in diesen Bereichen signifikante EMG-LFP Kohärenzen auftraten. Es konnten individuell entweder ein Kohärenzcluster oder auch zwei Kohärenzcluster identifiziert werden. Hierbei gab es in Einzelfällen auch Unterschiede im Auftreten von Clustern zwischen Kohärenzen der LFPs zum EDC und zum FDL. In 7 von 9 Kohärenzkartierungen war der beste klinische Effekt im Bereich eines Kohärenzclusters zu beobachten. Eine positive Korrelation zwischen stärkstem Kohärenzcluster und bestem klinischen Effekt trat nicht in den Kohärenzkartierungen aller Patienten auf (Anhang, Tabelle T2). Exemplarisch ist in Abbildung 18 die implantierte DBS-Elektrode (Modell 3389) auf die Kohärenzkartierung von Patient Nr. 3 (STN rechts) übertragen worden. Im Bereich des aktiven Pols gab es stark signifikante Kohärenzen, aber ebenso gab es auch Bereiche, die nicht aktiv stimuliert wurden, die noch stärkere EMG-LFP Kohärenzen aufwiesen.



**Abb. 18: Kohärenzkartierung und die Verbindung zum besten klinischen Stimulationsbereich bei einem IPS-Patienten.**

Die Lokalisation der implantierten 4-poligen DBS-Elektrode (Modell 3389) wurde auf die funktionelle Kohärenzkartierung (siehe Abb. 16) des FDLs eines IPS-Patienten übertragen. Pol 1 der DBS-Elektrode wurde aktiv stimuliert und zeigte den klinisch besten Effekt.

### 3.1.3 Phasenverschiebungen zwischen Tremor-EMGs und STN-LFPs

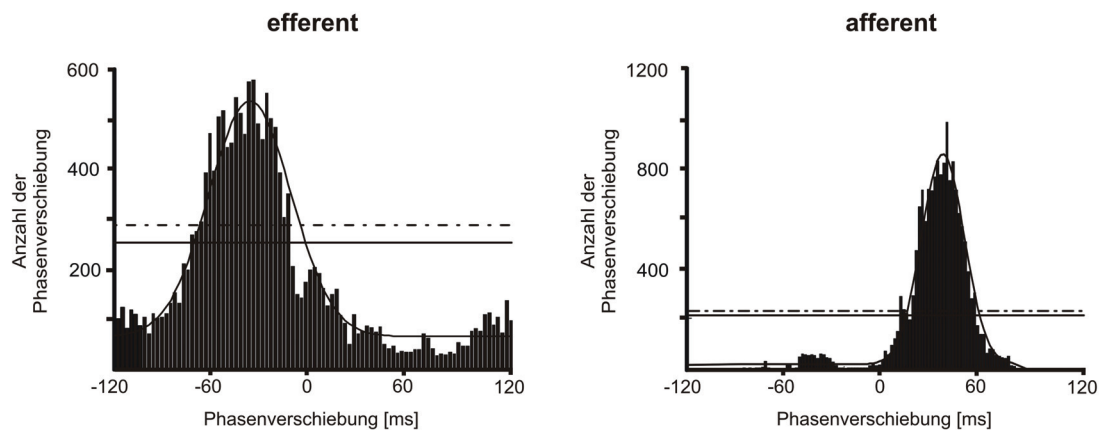
Für die Berechnung der Phasenverschiebung zwischen EMGs und LFPs wurden EMG-LFP Kombinationen mit signifikanten Kohärenzen ausgewählt. Dies basiert auf der Annahme, dass nur bei hohen Kohärenzen stabile Phasenverschiebungen bestehen. Anhand von mehreren Kriterien (siehe Kapitel 2.9) wurden signifikante von nicht signifikanten Phasenverschiebungen differenziert.

Es konnten sowohl signifikante Phasenverschiebungen identifiziert werden, bei denen der Informationsfluss ausgehend vom STN hin zum Muskelsignal verläuft (efferente Verbindung; hier negative Phasenverschiebung) als auch in umgekehrter Richtung vom Muskelsignal hin zum STN (afferente Verbindung; hier: positive Phasenverschiebung; Abb. 19A).

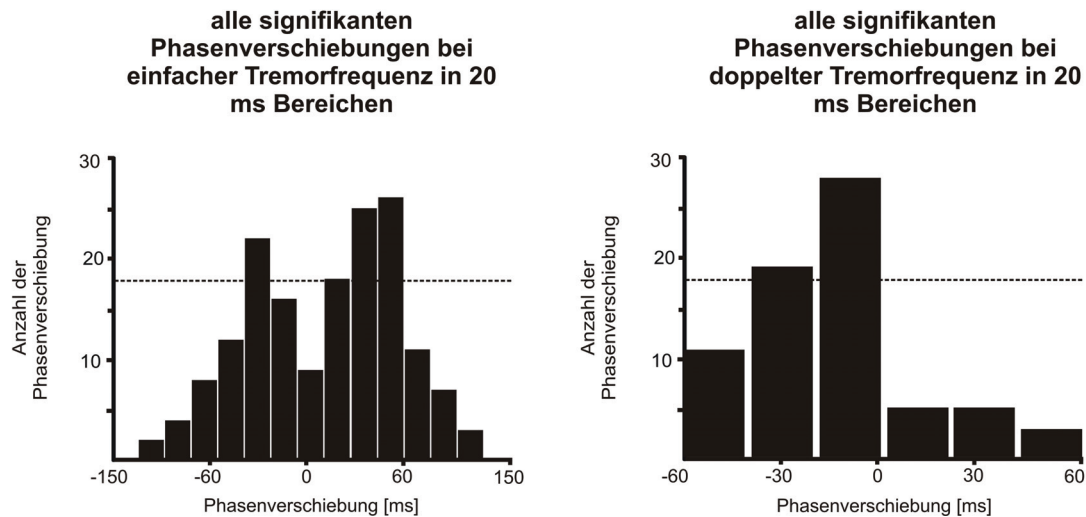
Phasenverschiebungen bei einfacher Tremorfrequenz wiesen eine Tendenz zu signifikant häufigerem Auftreten afferenter Verbindungen im Bereich von +10 bis +70 ms, sowie efferenter Verbindungen im Bereich von -50 bis -30 ms auf. Dahingegen konnte man bei Phasenverschiebungen in doppelter Tremorfrequenz signifikant häufiger efferente Kombinationen zwischen EMG und LFP im Bereich von -40 bis 0 ms beobachten (Abb. 19B).

In Abbildung 20 sind exemplarisch zwei Ableithöhen mit signifikanten, kohärenten Verbindungen von LFPs zum FDL und signifikanten Phasenverschiebungen in einfacher und doppelter Tremorfrequenz der jeweiligen Kombinationen dargestellt. Nicht signifikante Phasenverschiebungen wurden nicht präsentiert und auch nicht weiter berücksichtigt. Nah benachbarte Verbindungen vom LFP zum Muskelsignal wiesen in sagittaler (über verschiedene Ableithöhen) und in axialer Ebene (auf einer Ableithöhe) nicht nur Variationen in Frequenz und Stärke der Kohärenzen, sondern auch bezüglich der Phasenverschiebungen auf.

A



B



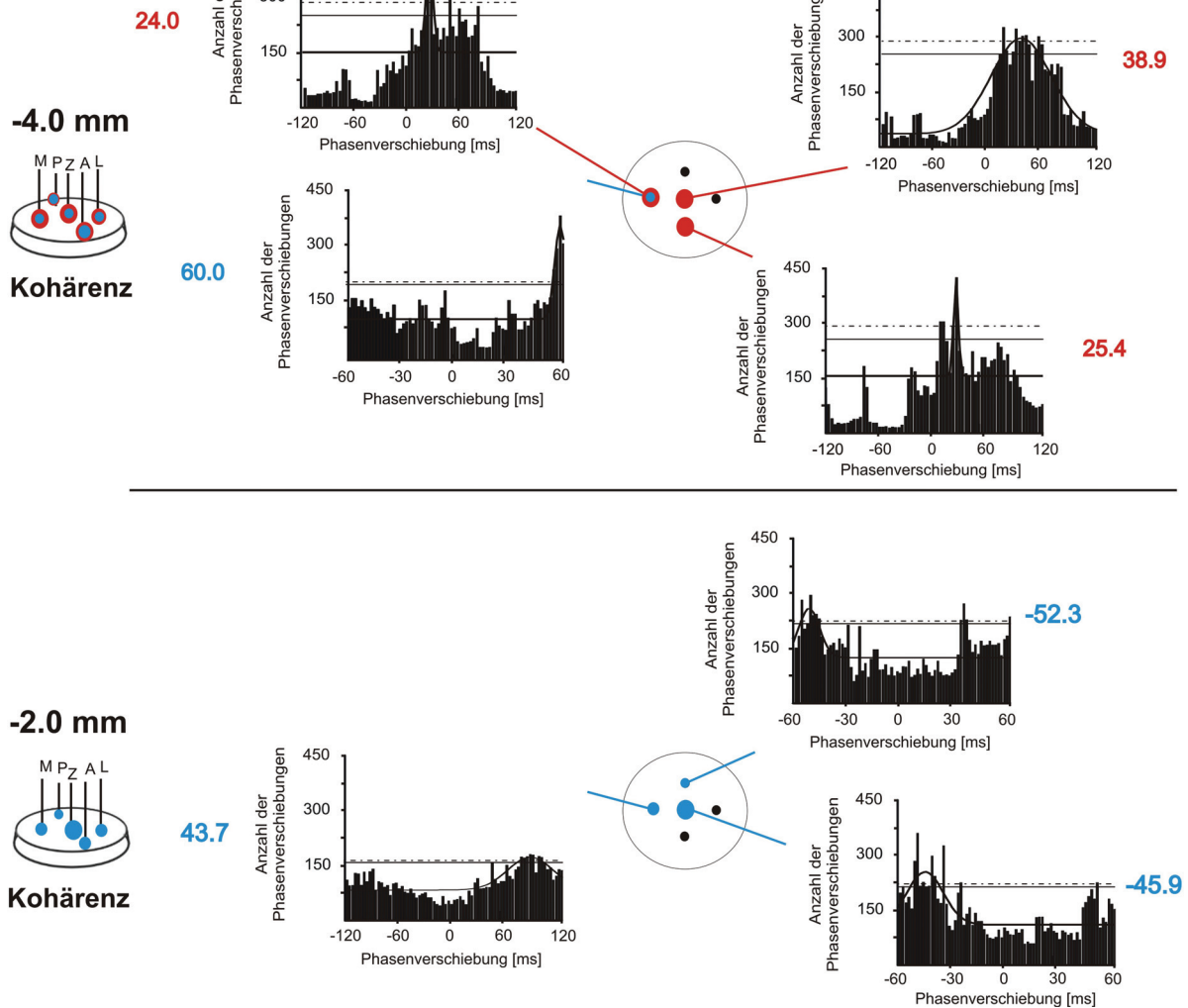
**Abb. 19: Phasenverschiebungen zwischen EMG und LFP bei einfacher und doppelter Tremorfrequenz bei IPS Patienten.**

**A:** Phasenhistogramme mit efferenter und afferenter EMG-LFP Verbindung: auf der linken Seite ist eine efferente Verbindung zwischen posterolateralen LFP und FDL (5.0 mm oberhalb des geplanten Zielpunktes) eines IPS Patienten (bedeutet: LFP führt EMG, um ca. 40 ms); auf der rechten Hälfte ist ein Beispiel für ein afferentes Signal eines IPS Patienten (LFP wird vom EMG angesteuert, um ca. 44 ms) dargestellt (Phasenverschiebung zwischen FDL und anteromedialen LFP 1 mm oberhalb des Zielpunktes). Die Tremorfrequenz lag in den dargestellten Beispielen bei ca. 4 Hz. Somit betrug ein Phasenzyklus ca. 250 ms. Die Anzahl der Phasenverschiebungen beschreibt, wie oft Phasenverschiebungen in definierten Zeitbereichen auftreten. Hierbei wurden die Phasenverschiebungen zwischen EMG und LFP für jeden Datenpunkt berechnet. Durchgezogene horizontale Linie: 95 % Signifikanzniveau; gestrichelte Linie: 99 % Signifikanzniveau; durchgezogene Kurve: Gauß-Fit des Histogramms; Phasenverschiebungen sind angegeben in ms.

**B:** Histogramme aller signifikanten Phasenverschiebungen bei einfacher Tremorfrequenz (linke Seite) und bei doppelter Tremorfrequenz (rechte Seite) aller IPS Patienten. Phasenverschiebungen in der einfachen Tremorfrequenz traten in den Bereichen zwischen -50 bis -30 ms und +10 bis +70 ms signifikant häufiger auf. Bei Phasenberechnungen in doppelter Tremorfrequenz war eine signifikante Anhäufung signifikanter Phasenverschiebungen bei -40 bis 0 ms zu verzeichnen. Gestrichelte Linie: 95 % Signifikanzniveau; Phasenverschiebungen sind in ms angegeben.

## Signifikante Phasenverschiebungen

Distanz zum  
Zielpunkt



**Abb. 20: Signifikante Phasenverschiebungen zwischen FDL und LFPs bei einfacher und doppelter Tremorfrequenz auf zwei ausgewählten Ableithöhen eines IPS Patienten.**

Oben: Ableithöhe 4.0 mm oberhalb des Zielpunktes; unten: Ableithöhe 2.0 mm oberhalb des Zielpunktes. Im linken Bereich der Abbildung sind die signifikanten Kohärenzen zwischen FDL und LFPs dargestellt (siehe Abb. 16). Nur für EMG-LFP Kombinationen mit signifikanter Kohärenz in einfacher oder doppelter Tremorfrequenz wurden Phasenverschiebungen kalkuliert. Nur signifikante Phasenverschiebungen sind im rechten Bereich der Abbildung präsentiert (Phasenhistogramm und Phasendifferenzwert). Es zeigten sich auf einer Ableithöhe und über weitere Ableithöhen Unterschiede in den Phasenverschiebungen. Elektrodenkonfiguration: 1 zentrale, 4 umgebende (A = anterior, P = posterior, L = lateral, M = medial). Durchgezogene horizontale Linie der Phasenverschiebungen: 95 % Signifikanzniveau, gestrichelte Linie: 99 % Signifikanzniveau, durchgezogene Kurve: Gauß-Fit des Histogramms; Phasenverschiebungen sind angegeben in ms. Kohärenz: rote Punkte stellen signifikante Kohärenz in einfacher Tremorfrequenz dar; blaue Punkte stellen signifikante Kohärenz in doppelter Tremorfrequenz dar; Punktgröße ist äquivalent zur Stärke der Kohärenz (abgestuft durch verschiedene Signifikanzniveaus (95 %, 99 %, 99.9 %, 99.99 %, 99.999 %)).

### 3.1.4 Frequenzanalysen im Beta-Frequenzband bei IPS Patienten

Die Frequenzen im Bereich von 13–30 Hz (Beta-Frequenzband) wurden bei allen IPS Patienten während isometrischer Kontraktion analysiert. Einige Patienten wiesen einen Haltetremor auf, der hier nicht spezifisch oder näher betrachtet wurde.

Für die Analyse konnten insgesamt 22 STN-Ableitungen ausgewertet werden, wobei 11 akinetisch-rigiden und 11 tremordominanten IPS Patienten zuzuordnen waren.

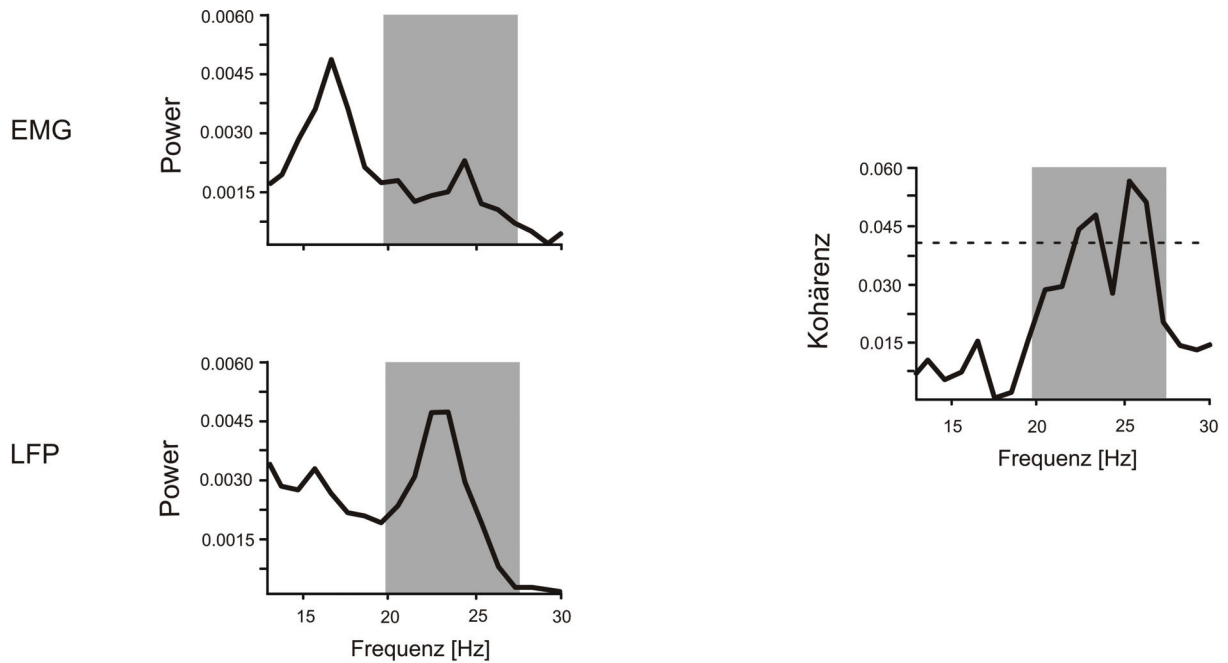
Anhand der Einzelzellaktivitäten der Mikroelektrodenableitung und der MRT-Bilder wurde eine Abgrenzung zwischen Bereichen innerhalb und außerhalb des STNs getroffen.

Im ersten Schritt wurden Powerspektren der EMGs und LFPs berechnet. Maxima im Beta-Frequenzband konnten in den Powerspektren der EMGs und LFPs, sowohl innerhalb als auch außerhalb des STNs, beobachtet werden. Darüber hinaus gab es ebenso Powerspektren von LFPs, in denen keine Maxima im Beta-Frequenzband oder nur uneindeutig identifiziert werden konnten.

In einem zweiten Schritt wurden Kohärenzen zwischen EMG- und LFP-Signalen im Beta-Frequenzband berechnet. Ein Beispiel für Power- und Kohärenzspektren eines EMGs und eines LFPs im STN mit Frequenzkomponenten im Bereich von 13–30 Hz ist der Abbildung 21 zu entnehmen.

Signifikante Kohärenzen zwischen EMGs und LFPs konnten sowohl innerhalb als auch außerhalb des STNs detektiert werden (Abb. 22). Neben muskelspezifischen Unterschieden in der Stärke der Kohärenz zeigten sich auch räumlich bedingte Variationen, die zum einen innerhalb einer Ableithöhe als auch über verschiedene sequentielle Höhen auftraten.

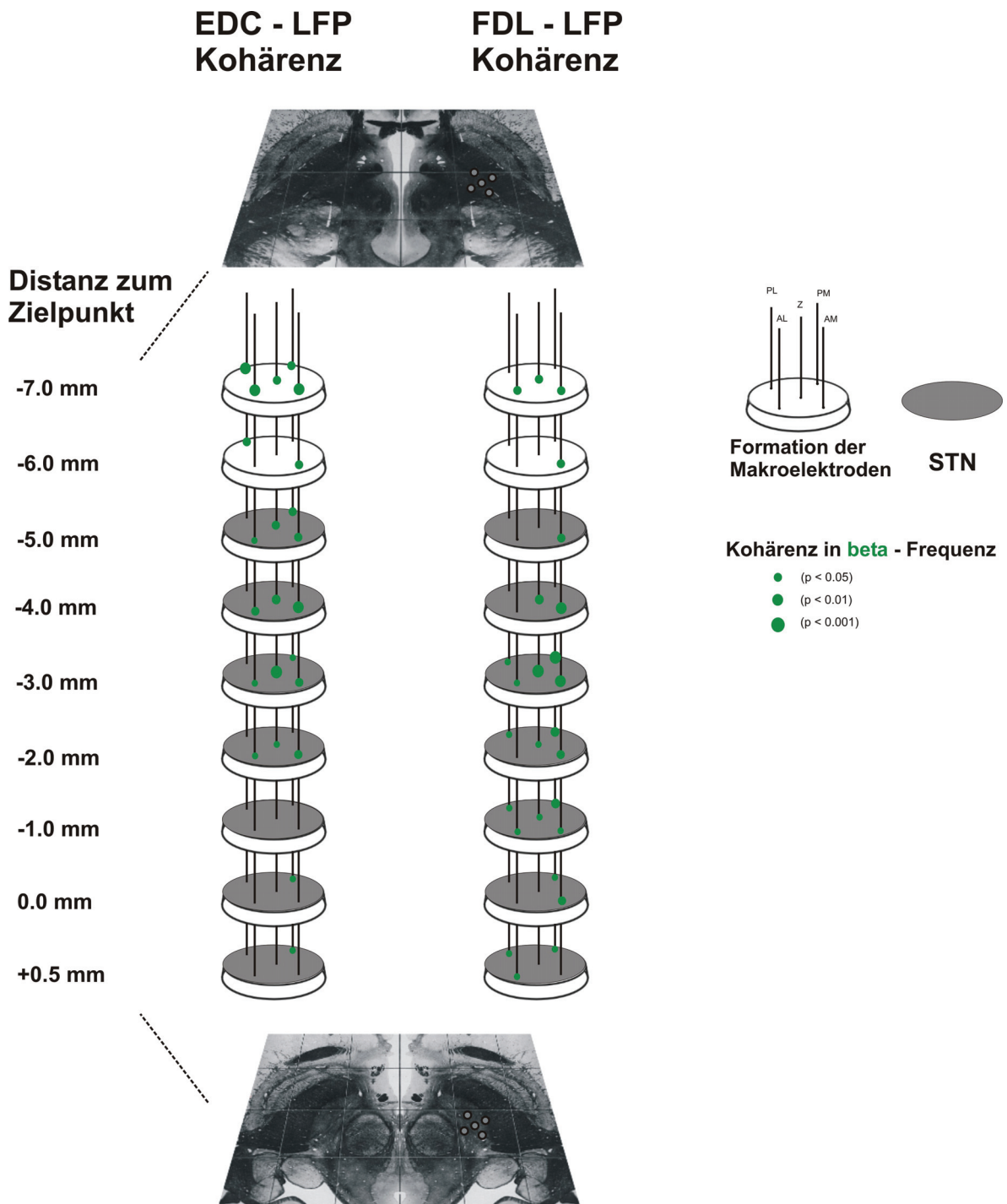
Zeit–Frequenz Repräsentationen der Power- und Kohärenzspektren wiesen eine zeitlich dynamische Entwicklung der Signale auf mit teilweise sehr diskreten Unterschieden in der Stärke der Power und Kohärenz (Abb. 23).



**Abb. 21: Powerspektren eines EMG- und eines LFP-Signals sowie die EMG-LFP Kohärenz eines akinetisch-rigiden IPS Patienten unter Halteinstruktion.**

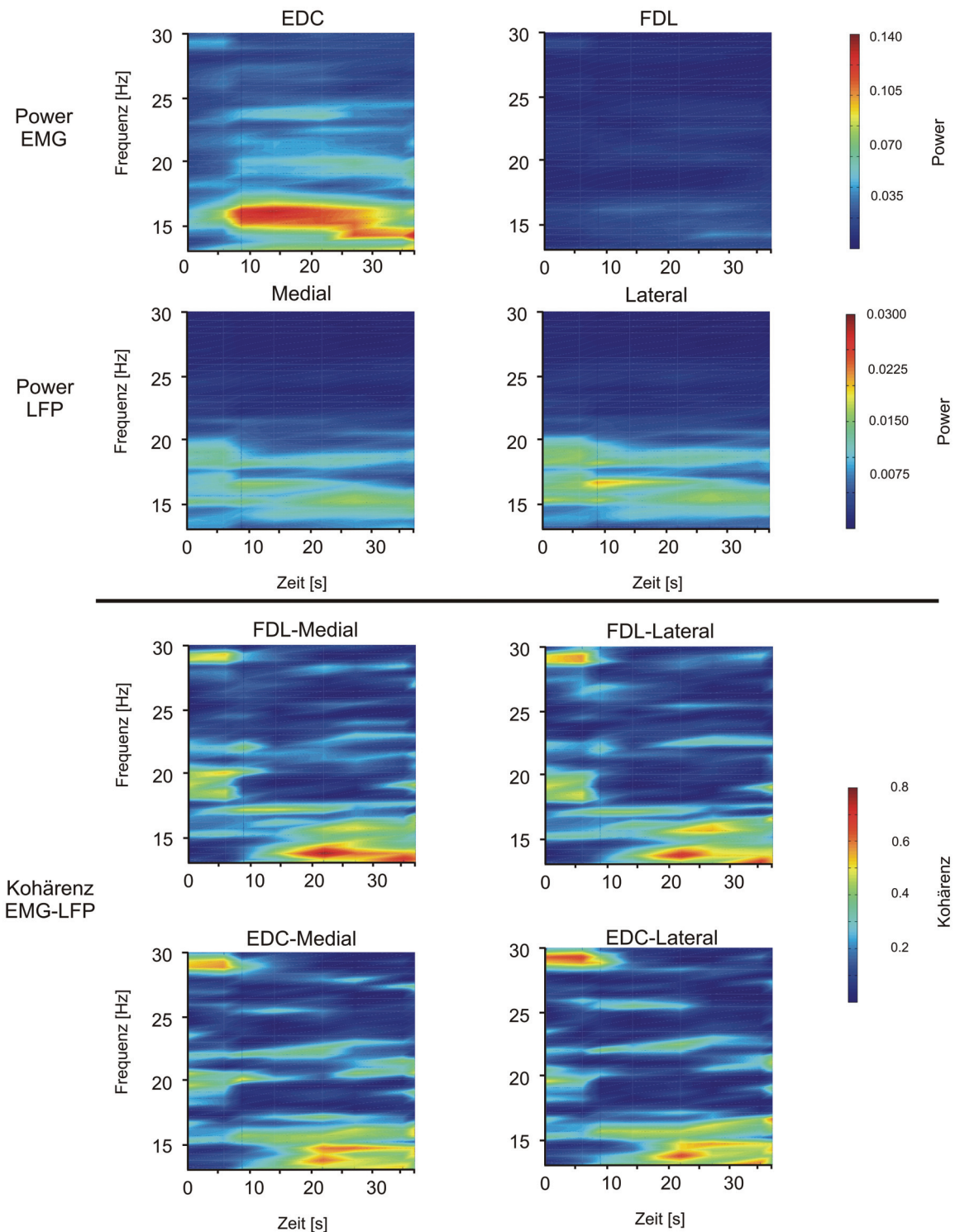
Die dargestellten EMG- (EDC) und LFP-Signale (laterales Trajekt) wurden 1.0 mm oberhalb des geplanten Zielpunktes aufgezeichnet. Die Powerspektren wiesen Maxima um 23–25 Hz auf. Diese Frequenzkomponente zeigte sich im Kohärenzspektrum beider Signale als stärkste oszillatorische Komponente. Präsentiert sind Spektren im Frequenzbereich zwischen 13–30 Hz, wobei die Power in  $\log(V^2/\text{Hz})$  und die Kohärenz als normierter Wert zwischen 0 und 1 angegeben sind. Die gestrichelte Linie im Kohärenzspektrum stellt das 95 % Signifikanzniveau dar. Der grau hinterlegte Bereich hebt den Frequenzbereich mit der stärksten Kohärenz hervor.





**Abb. 22: Kohärenzkartierung der EMG-LFP Kohärenzen im Beta-Frequenzband.**

Die Kohärenzen des EDCs und des FDLs zu den LFPs der 5 konzentrisch angeordneten Makroelektroden (Z = zentral, AM = anteromedial, AL = anterolateral, PM = posteromedial, PL = posterolateral) auf verschiedenen Ableithöhen (beginnend 7.0 mm oberhalb des geplanten Zielpunktes) zeigten Unterschiede in Abhängigkeit vom Muskel, des LFPs und der Ableithöhe (Patient Nr. 8, STN links). Es zeigten sich signifikante Kohärenzen sowohl innerhalb als auch außerhalb des STNs. Grau hinterlegte Flächen indizieren Ableithöhen mit typischen STN-Einzelzellaktivitäten. Für die Ableithöhen -7.0 mm und +0.5 mm sind SWA-Bilder (Nowinski und Thirunavuukarasuu 2004) mit Lage der Elektroden dargestellt. Kohärenzen im Beta-Frequenzband sind mit grünen Kreisen gekennzeichnet, wobei die Größe der Kreise die Stärke der Kohärenz indiziert (abgestuft anhand erreichter Signifikanzniveaus (95 %, 99 %, 99.9 %)).



**Abb. 23: Zeitlich dynamische Veränderungen in der Power und Kohärenz im Beta-Frequenzband.**

In den oberen 2 Reihen sind die Power-TFRs des EDCs, FDLs, des lateralen sowie des medialen LFPs und in den unteren Reihen die EMG-LFP Kohärenzspektren im Frequenzbereich von 13–30 Hz präsentiert. Abgeleitet wurden die Daten 2.0 mm oberhalb des geplanten Zielpunktes. Es ließen sich Unterschiede in der Stärke der Signale zwischen EMGs und LFPs verzeichnen. Der Einfluss des EMGs und des LFPs war in den Kohärenzspektren zu beobachten und war gekennzeichnet durch eine zeitlich dynamische Entwicklung. Die Power und Kohärenz sind farblich kodiert im Bereich von 13–30 Hz gegen die Zeit in s aufgetragen. Power ist angegeben als  $\log(V^2/\text{Hz})$ , Kohärenz als normierter Wert zwischen 0 und 1.

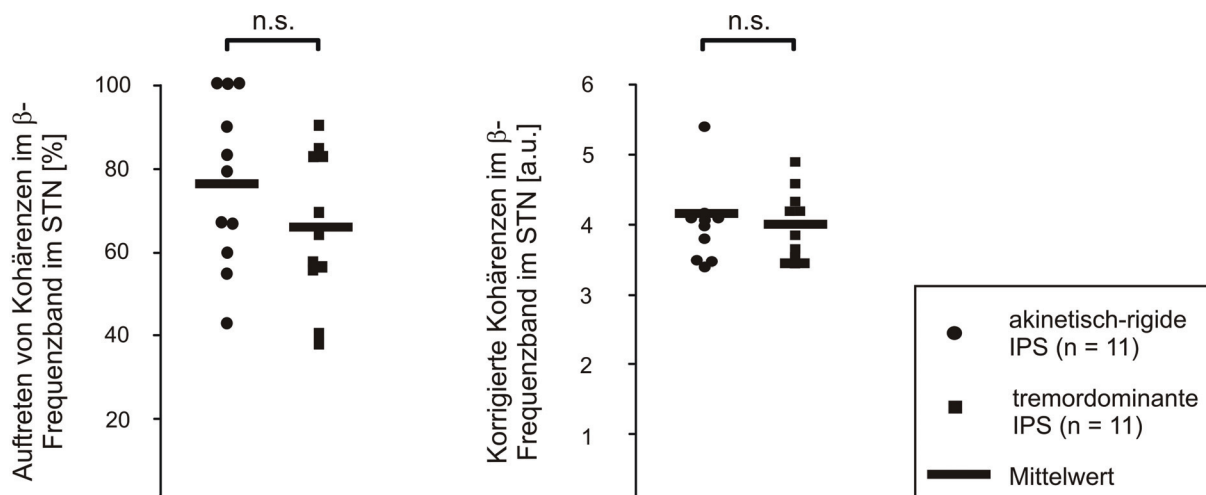
### 3.1.5 Abhängigkeit der Beta-Kohärenz vom IPS Subtypus und motorischen Parametern des UPDRS-Ratings

Das Auftreten von Beta-Kohärenzen im STN wurde zwischen Patienten mit stark beeinträchtigendem Rigor und Auffälligkeiten in der Kinese mit tremordominanten Patienten verglichen.

Hierzu wurde der prozentuale Anteil aller signifikanten, kohärenten EMG-LFP Kombinationen im Beta-Frequenzband im STN berechnet - ausgehend von allen Kombinationen, die im STN lagen.

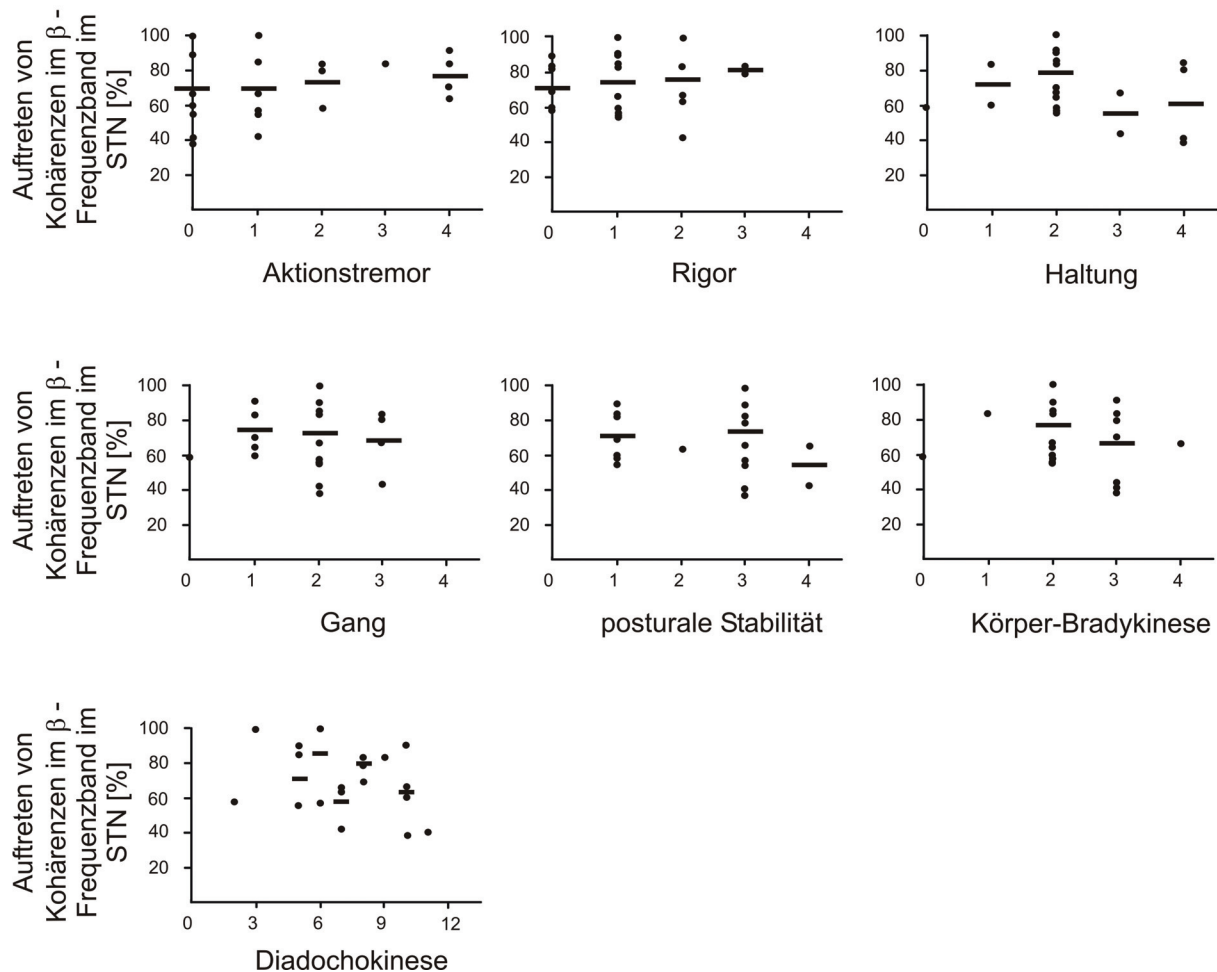
Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen gefunden werden ( $p = 0.243$ ). In  $76.8 \pm 19.9\%$  ( $n = 11$ ) aller EMG-LFP Kohärenzen akinetisch-rigider IPS Patienten wurden signifikante Kohärenzen im Beta-Frequenzband identifiziert und in  $66.1 \pm 18.1\%$  ( $n = 11$ ) aller EMG-LFP Kohärenzen tremordominanter Patienten (Abb. 24).

Die Stärke der Beta-Kohärenzen innerhalb des STNs, indiziert durch die korrigierte Kohärenz, wies keinen signifikanten Unterschied zwischen tremordominanten und akinetisch-rigiden IPS Patienten auf ( $p = 0.847$ ; Abb. 24).



**Abb. 24: Vergleich der auftretenden Kohärenzen und der Stärke der Kohärenzen im Beta-Frequenzband im STN bei akinetisch-rigiden und tremordominanten IPS Patienten.**

Keine signifikanten Unterschiede traten bezüglich des Auftretens von Beta-Kohärenzen im STN oder der Stärke der Kohärenz (korrigierte Kohärenz) zwischen den Gruppen auf. Das Auftreten der Kohärenzen im Beta-Frequenzband im STN ist in % für jeden analysierten, subthalamischen Kern (Kreis oder Quadrat) sowie als Mittelwert (Balken) angegeben und bezieht jeweils auf alle auftretenden Kombinationen EMG-LFP im STN. Die korrigierte Kohärenz wird in Arbeitseinheiten (a.u. = arbitrary unit) angegeben. Die Einzelwerte der akinetisch-rigiden Patienten sind durch Kreise und der tremordominanten durch Quadrate gekennzeichnet. n.s. = nicht signifikant.



**Abb. 25: Korrelationen zwischen dem Auftreten von Beta-Kohärenzen im STN und einzelner motorischer Parameter der IPS Patienten.**

Analysen zwischen motorischen Beeinträchtigungen (Aktionstremor, Rigor, Haltung, Gang, posturale Stabilität, Körper-Bradykinese, Diadochokinese), eingestuft anhand präoperativ evaluierter UPDRS-Ratings, und dem Auftreten signifikanter Kohärenzen im Beta-Frequenzband innerhalb des STNs zeigten keine signifikante Korrelation (nach Spearman-Rho). Das prozentuale Auftreten der Kohärenzen im Beta-Frequenzband im STN wurde für jeden analysierten, subthalamischen Kern (als Kreis markiert) beim entsprechenden UPDRS-Wert (Nr. 21 – 25, 28 – 31) angegeben. Die Mittelwerte sind mit Balken gekennzeichnet.

Korrelationsanalysen zwischen Beta-Kohärenzen und präoperativ bestimmter UPDRS-Parameter der kontralateralen Körperseite (Aktionstremor, Rigor, Haltung, Gang, posturale Stabilität, Körper-Bradykinese, Diadochokinese) zeigten keinen signifikanten Zusammenhang (Abb. 25, Tabelle 5).

motorische Beeinträchtigung	Korrelation motorische Beeinträchtigung und Auftreten von Beta-Kohärenzen im STN nach Spearman-Rho
Aktionstremor	$r = 0.197$ ( $p = 0.379$ )
Rigor	$r = 0.379$ ( $p = 0.084$ )
Diadochokinese	$r = -0.210$ ( $p = 0.348$ )
Haltung	$r = -0.240$ ( $p = 0.282$ )
Gang	$r = -0.039$ ( $p = 0.864$ )
posturale Stabilität	$r = -0.096$ ( $p = 0.669$ )
Körperbradykinese	$r = -0.040$ ( $p = 0.847$ )

**Tabelle 5: Korrelationskoeffizienten der motorischen Beeinträchtigung und dem Auftreten der Kohärenzen im Beta-Frequenzband im STN bei IPS Patienten.**

Die Korrelationskoeffizienten wurden nach dem Verfahren von Spearman-Rho berechnet. Es konnten keine signifikanten Korrelationen identifiziert werden.

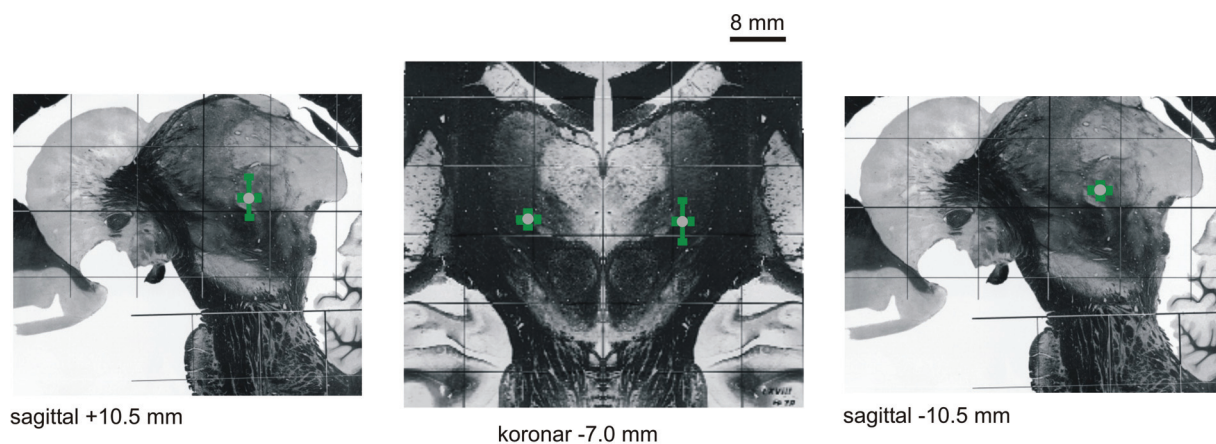
## 3.2 MS Patienten

In 5 Implantationen (2 bilaterale, 1 unilaterale) wurden 2 Elektroden abweichend vom zentralen Trajekt (1 posterior, 1 lateral) platziert. Dies wurde aufgrund der Einzelzellaktivität der abgeleiteten Neurone und dem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der intraoperativen Teststimulation entschieden.

Da die Patienten vorwiegend einen Haltetremor aufwiesen, wurden nur Datenbereiche der Haltekonktion in die Analyse eingeschlossen.

### 3.2.1 Lokalisation der aktiven Pole der DBS-Elektrode

Bei allen Patienten waren die untersten Kontakte der DBS-Elektrode nach der 3-Monatskontrolle monopolar aktiv geschaltet. Sie lagen im VIM oder nahe dieses Kernes (Abb. 26, Anhang T3).



**Abb. 26: Lokalisation der aktiven Pole der 3 MS Tremor Patienten.**

Im mittleren Bild ist ein koronarer Schnitt 7.0 mm hinter dem MCP, auf der linken Seite ein sagittaler Schnitt in der linken Hemisphäre 10.5 mm lateral vom MCP liegend und rechts der rechten Hemisphäre 10.5 mm lateral vom MCP liegend. Gezeigt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der aktiven Pole der DBS-Elektroden der 3 MS Tremor Patienten. Die Abbildungen sind auf der Basis des SWA (Nowinski und Thirunavuukarasuu 2004) modifiziert worden.

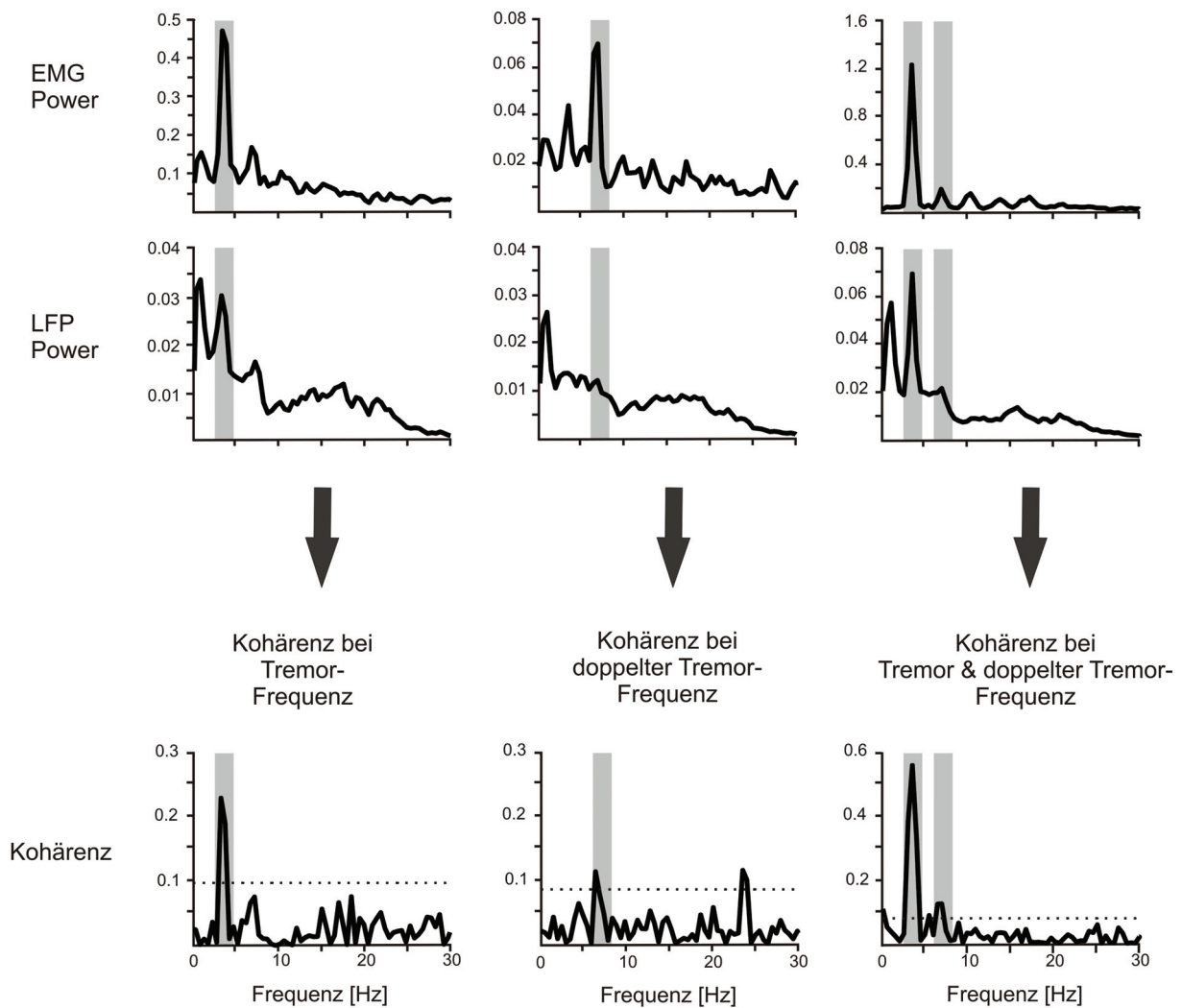
### 3.2.2 Frequenzanalysen im Tremorfrequenzband bei MS Tremor Patienten

Die Analyse der Muskelaktivität zeigte für alle Patienten eine Tremorfrequenz zwischen 3.0 bis 5.0 Hz (Tabelle 4) und lag im Mittel bei  $3.8 \pm 1.0$  Hz. Die Patienten wiesen zusätzlich zu einigen Zeitpunkten eine erhöhte Power im Bereich der doppelten Tremorfrequenz auf. In den meisten Powerspektren der LFPs im VIM beobachtete man die stärksten neuronalen Oszillationen im niederfrequenten Bereich der Tremorfrequenz, die im Verlauf der Ableitung geringe Modulationen ( $\pm 0.5$  Hz) aufwiesen. Kohärenzanalysen zwischen Tremor-EMGs und LFPs im VIM wiesen signifikante Kohärenzen bei den individuellen Tremorfrequenzen auf (Anhang, Abb. A6).

Die Analyse der EMG-LFP Kohärenz zeigte auf verschiedenen Ableithöhen oder zwischen verschiedenen EMG-LFP Kombinationen einer Ableithöhe drei verschiedene Muster signifikanter Kohärenzen: in einfacher, doppelter sowie in einfacher und doppelter Tremorfrequenz (Abb. 27).

Neben Ableithöhen mit signifikanten Kohärenzen traten auch nicht signifikante Verbindungen zwischen kontralateralem EMG und LFPs auf trotz eines eindeutigen Tremor-signals im entsprechenden EMG (Abb. 28A).

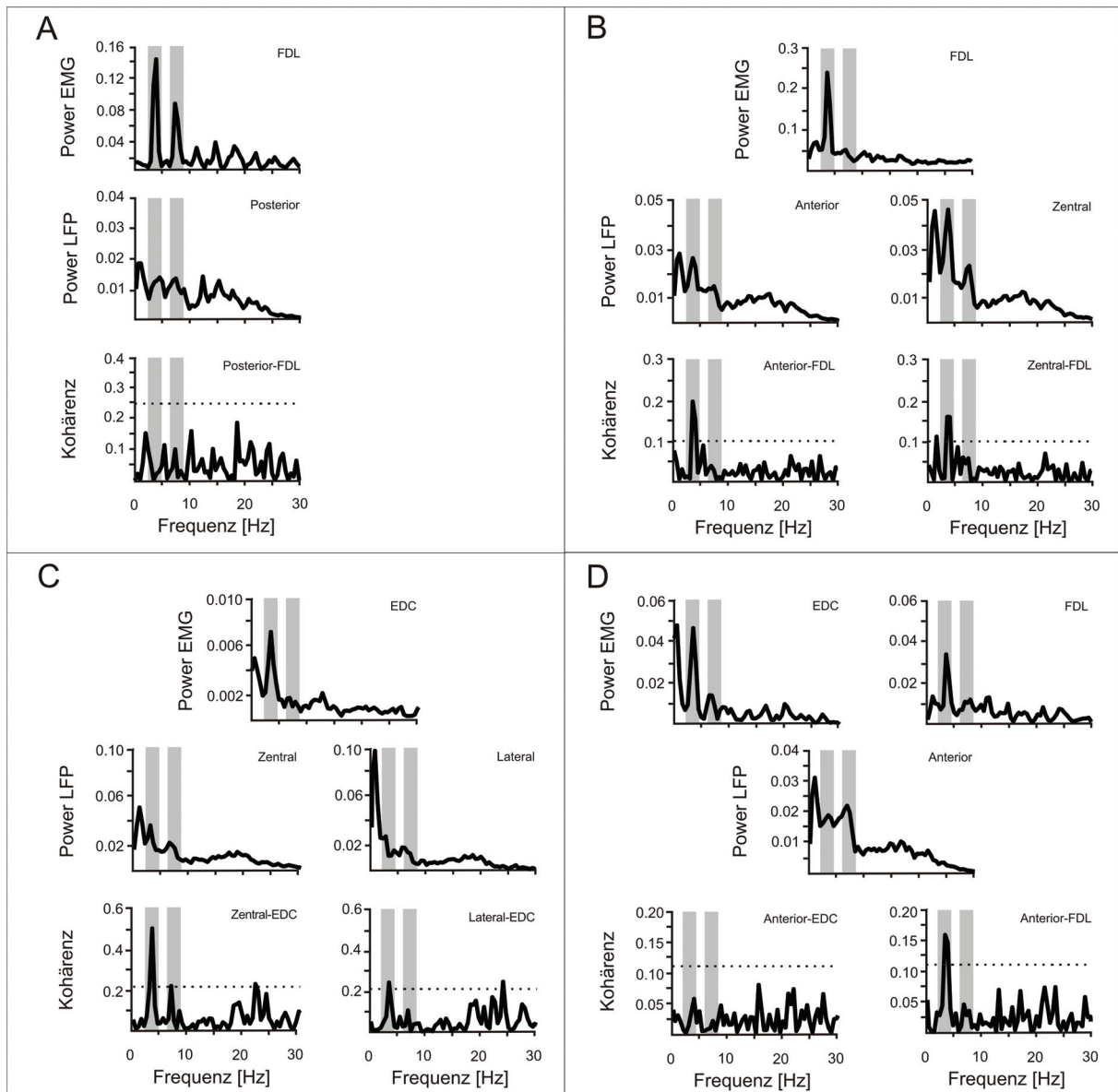
Einige Berechnungen ergaben ähnlich stark kohärente Verbindungen zwischen einem Muskel und verschiedenen LFPs (Abb. 28B). Es zeigten sich aber auch Unterschiede in Frequenz und Amplitude der EMG-LFP Kohärenzen in Abhängigkeit des Muskels und/oder der Position des abgeleiteten LFP-Signals (Abb. 28C, D).



**Abb. 27: EMG-LFP Kohärenzen bei einfacher, doppelter und einfacher sowie doppelter Tremorfrequenz (Kohärenzmuster).**

Obere Reihe: Powerspektren der EMGs (EDC oder FDL); mittlere Reihe: Powerspektren der LFPs; untere Reihe: Kohärenzen zwischen oberhalb abgebildeten EMGs und LFPs. Eine Unterscheidung in drei Kohärenzmuster konnte getroffen werden: signifikante Kohärenz bei einfacher, bei doppelter oder einfacher und doppelter Tremorfrequenz. Die gestrichelte Linie der Kohärenzspektren gibt das 95 % Signifikanzniveau an. Powerspektren sind angegeben als  $\log(V^2/\text{Hz})$  und Kohärenzspektren als normierte Werte zwischen 0 und 1. Grau hinterlegte Bereiche indizieren die stärkste Tremorkohärenzfrequenz.





**Abb. 28: Spezifische Muster von Power- und EMG-LFP Kohärenzspektren.**

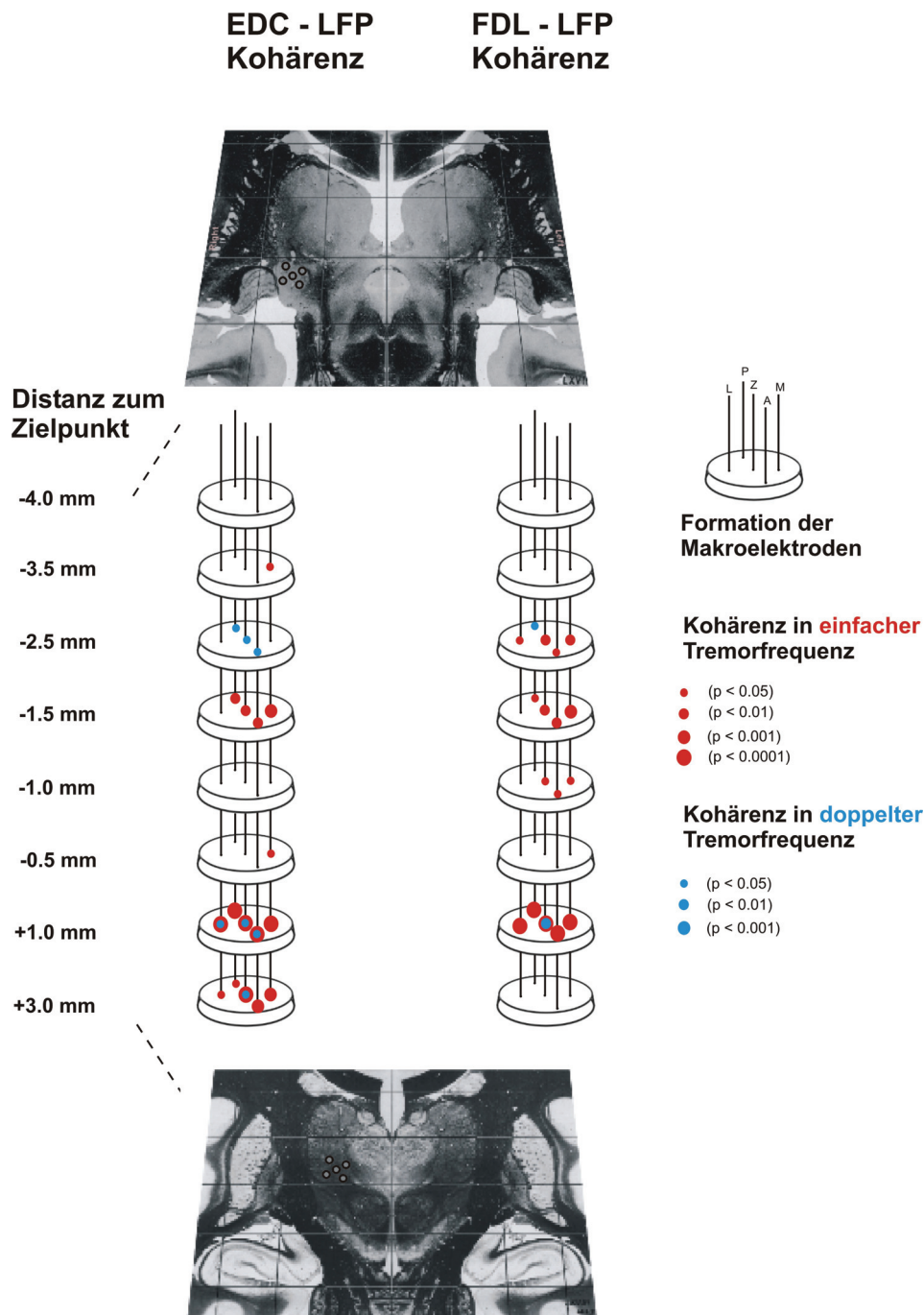
Jeder Teilbereich (A-D) ist eingeteilt in Powerspektrum des bzw. der EMGs in der ersten Reihe, Powerspektrum des LFPs bzw. der LFPs in der zweiten Reihe und die Kohärenz der korrespondierenden Signale in der unteren Reihe. **A:** Trotz Tremor im EMG keine signifikanten Maxima in Tremorfrequenzen; **B/C:** Kombinationen zwischen demselben Muskel-signal und verschiedenen LFPs zeigten zum einen ähnliche Stärken der Kohärenz im Bereich der Tremorfrequenz (B: FDL vs. anterior und zentral) oder einen Unterschied in der Stärke (C: EDC vs. zentral und lateral); **D:** Das anteriore LFP koppelte zum kontralateralen FDL auf signifikanter Ebene aber nicht zum EDC, obwohl beide EMG-Signale die Tremorfrequenz aufwiesen. Die gestrichelte Linie der Kohärenzspektren gibt das 95 % Signifikanzniveau an. Powerspektren sind angegeben als  $\log(V^2/Hz)$ , in den Kohärenzspektren sind normierte Werte zwischen 0 und 1 dargestellt. Grau hinterlegte Bereiche heben die einfache und doppelte Tremorfrequenz hervor.

EMG–LFP Kohärenzen wiesen muskelspezifische Variationen in Frequenz und Amplitude auf, sowie eine räumlich bedingte Abhängigkeit vom LFP innerhalb einer und über verschiedene sequentielle Ableithöhen (Abb. 29).

So koppelte auf einigen Ableithöhen z.B. der FDL in einer anderen Kohärenzfrequenz als der EDC zum selben LFP (in einfacher oder doppelter Tremorfrequenz) (Ableithöhe -2.5 mm, zentrales Trajekt) oder der FDL wies Kohärenzen zum zentralen LFP auf einer Höhe in einfacher und doppelter Tremorfrequenz auf, aber 1.5 mm tiefer konnte keine Kohärenz dieses LFPs mit dem FDL identifiziert werden (z.B. Ableithöhe -0.5 mm und +1.0 mm).

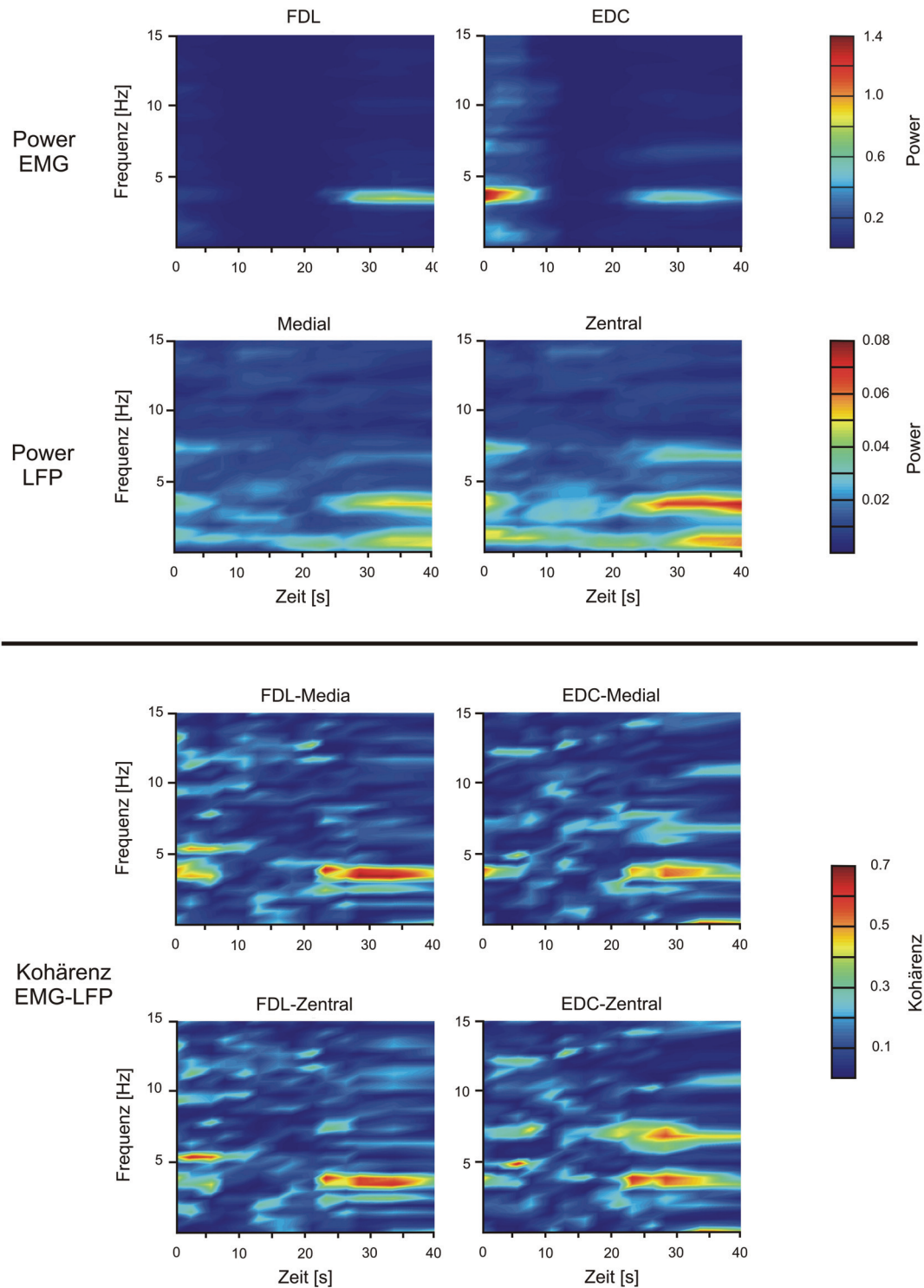
In Zeit–Frequenz Repräsentationen der Power- und Kohärenzspektren beobachtet man eine zeitlich dynamische Entwicklung der Signale mit Unterschieden in der Stärke der Power und Kohärenz abhängig vom EMG und LFP (Abb. 30).

Untersuchungen, ob ein Zusammenhang zwischen dem besten klinischen Effekt (Bereich des aktiv geschalteten Pols) und der erstellten Kohärenzkartierung existiert, gestalteten sich schwierig. Aktiv stimulierte Bereiche waren Bereiche, in denen Kohärenzen auftraten, aber hier waren nicht immer die stärksten Kohärenzcluster oder Kohärenzen zu finden. Es traten verschieden viele Cluster auf (1 oder 2) und in einem Fall war das Cluster des EDCs auf unterschiedlichen Ableithöhen als das Cluster des FDLs lokalisiert. In 2 von 3 Kohärenzkartierungen konnten Cluster beobachtet werden, die auch mit dem besten Stimulationsbereich übereinstimmten (Anhang, Tabelle T4). In einem Patienten (Patient Nr. 1, VIM links) ist exemplarisch der Zusammenhang zwischen dem bestem klinischen Effekt und der EMG–LFP Kohärenz dargestellt (Abb. 31). In diesem Beispiel war der stimulierte Bereich konform mit dem stärksten Kohärenzcluster.



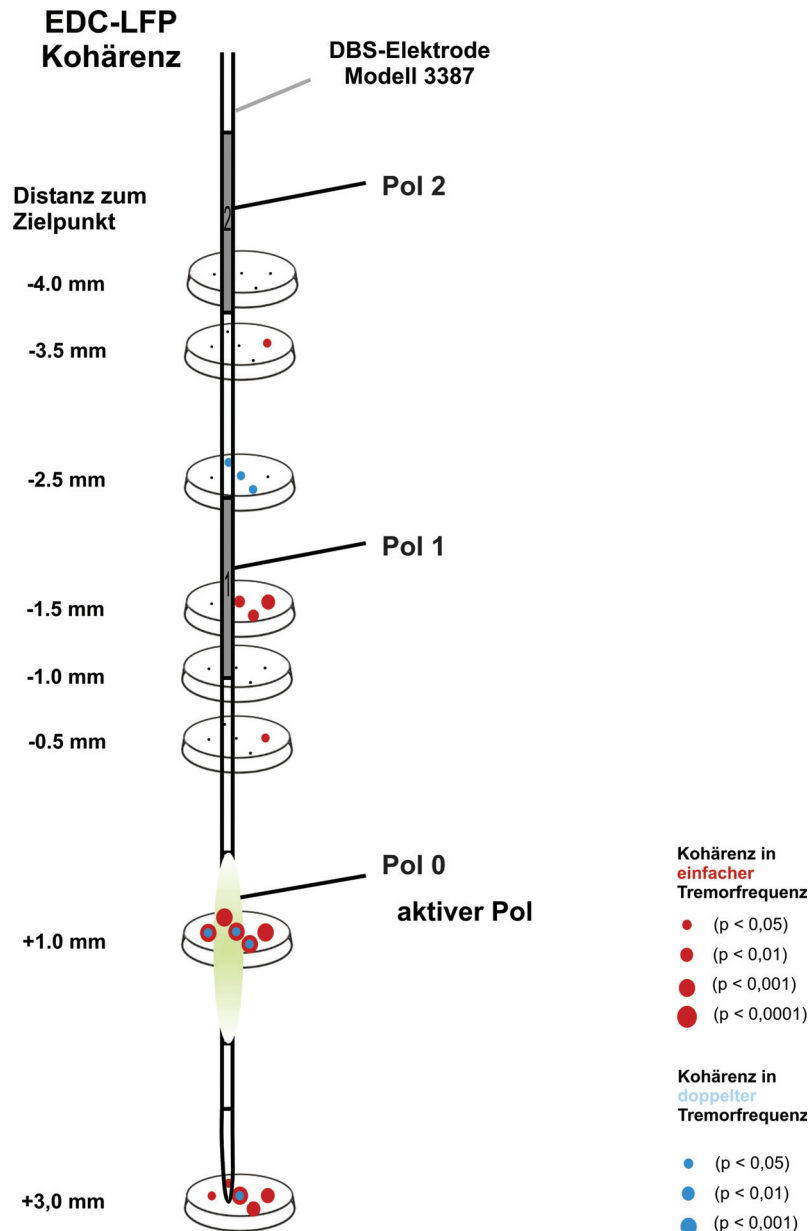
**Abb. 29: Kohärenzkartierung der EMG-LFP Kohärenzen.**

Die Kohärenzen des EDCs und des FDLs zu den LFPs der 5 konzentrisch angeordneten Makroelektroden (Z = zentrales Trajekt, A = anteriores, P = posteriores, L = laterales, M = mediales) auf verschiedenen Ableithöhen zeigte Unterschiede im Auftreten der einfachen und doppelten Tremorfrequenz (Patient Nr. 1, VIM links). Es treten muskelspezifische und räumlich-orientierte Variationen der Kohärenz in Frequenz und Amplitude auf. Die Distanz zum Zielpunkt gibt den Abstand der Makroelektrodenableitung zum geplanten Zielpunkt im VIM an. Mit roten Kreisen sind Kohärenzen in einfacher und mit blauen in doppelter Tremorfrequenz visualisiert, wobei die Größe der Kreise die Stärke der Kohärenz indiziert. Die Stärke wurde eingestuft anhand des erreichten Signifikanzniveaus (95 %, 99 %, 99.9 %, 99.99 %, 99.999 %) der Kohärenz. Die Lokalisationen der 5 Elektroden trajekte zu Beginn und auf der tiefsten Höhe der Ableitung sind auf axialen Schnitten des SWA (Nowinski und Thirunavuukarasuu 2004) dargestellt.



**Abb. 30: Zeitlich dynamische Veränderungen in der Power und Kohärenz.**

TFRs der Powerspektren des EDCs, FDLs, des medialen und zentralen LFPs (oberen 2 Reihen) sowie die EMG-LFP Kohärenzen (unteren 2 Reihen) eines MS Patienten sind abgebildet. Die stärkste periodische Komponente trat bei der einfachen Tremorfrequenz mit unterschiedlichem zeitlichen Verlauf des EDCs und FDLs und veränderter Signalstärke der LFPs auf. Die TFRs der Kohärenzspektren zeigten eine zeitlich dynamische Abhängigkeit bzw. einen individuellen Einfluss auf die Kohärenz. Power und Kohärenz sind farblich kodiert im Frequenzbereich 0–15 Hz gegen die Zeit in s aufgetragen. Die Power ist angegeben als  $\log(V^2/\text{Hz})$ , Kohärenz als normierter Wert zwischen 0 und 1.



**Abb. 31: Kohärenzkartierung und die Verbindung zum besten klinischen Stimulations-effekt in einem MS Tremor Patienten.**

Die Lokalisation der implantierten 4-poligen DBS-Elektrode (Modell 3387) wurde auf die Kohärenzkartierung (siehe Abb. 29) eines MS Tremor Patienten übertragen. Der klinisch effektivste Pol (grün hinterlegt) ist Pol 0. Interessanterweise ist hier der Bereich der stärksten EMG-LFP Kohärenz lokalisiert.

### 3.2.3 Phasenverschiebungen zwischen Tremor-EMGs und VIM-LFPs

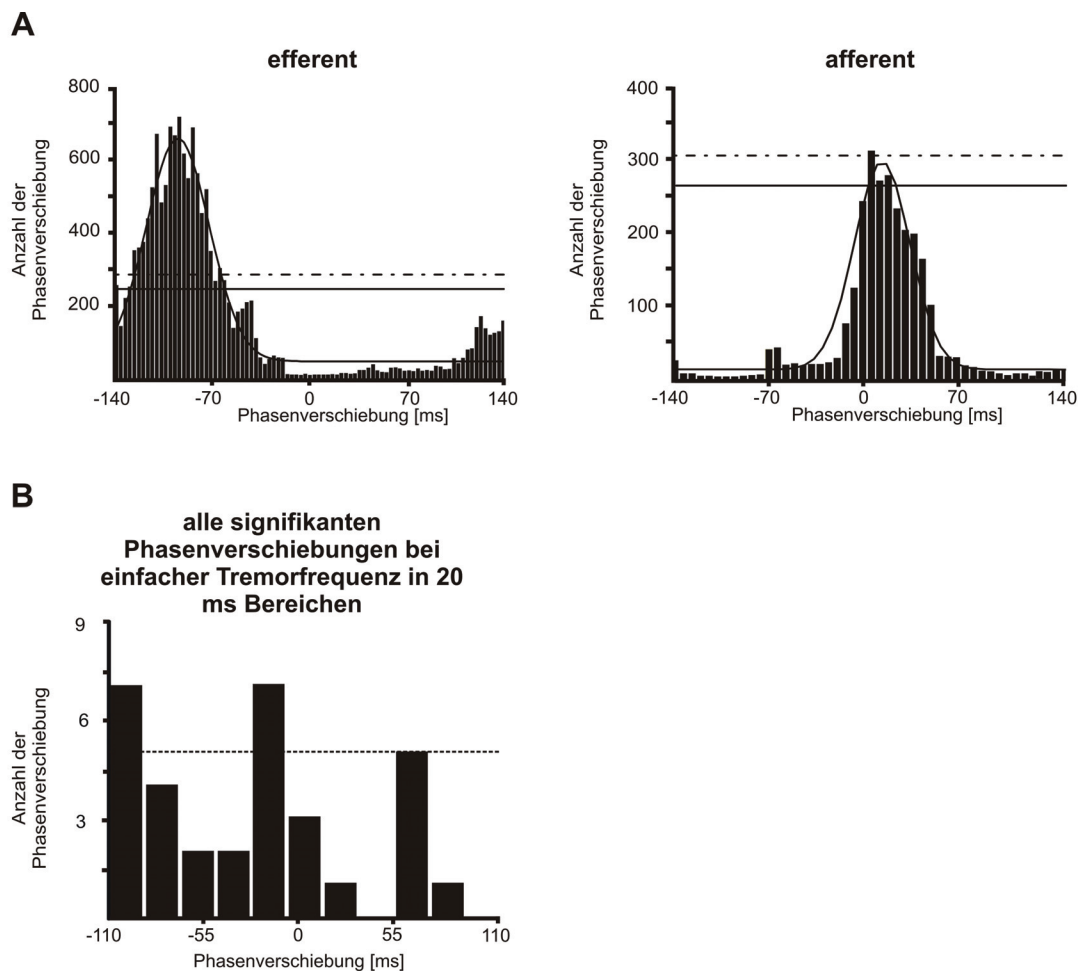
Es wurden ausschließlich Phasenverschiebungen von signifikant kohärenten EMG-LFP Kombinationen kalkuliert. Dies basierte auf der Annahme, dass nur eine hohe Kohärenz in Verbindung mit stabilen Phasenbeziehungen in einem definierten Frequenzbereich steht. Es wurden signifikante von nicht signifikanten Phasenverschiebungen voneinander abgegrenzt und nur signifikante Phasenverschiebungen in die statistische Auswertung einbezogen.

Es konnten sowohl signifikante Phasenverschiebungen identifiziert werden, bei denen die LFPs im VIM die Muskelsignale anführten (efferente Verbindung; hier negative Phasenverschiebung) oder auch die Muskelsignale die LFPs im VIM (afferente Verbindung; hier: positive Phasenverschiebung; Abb. 32A).

Phasenverschiebungen bei einfacher Tremorfrequenz wiesen eine Tendenz zu signifikant häufigerem Auftreten efferenter Verbindungen sowohl im Bereich von -110 bis -90 ms als auch im Bereich von -30 bis -10 ms auf (Abb. 32B).

Es trat nur eine geringe Anzahl ( $n = 4$ ) an signifikanten Phasenverschiebungen in doppelter Tremorfrequenz auf, so dass hier eine statistische Auswertung über das Auftreten von Phasenverschiebungen in doppelter Tremorfrequenz nicht vorgenommen wurde.

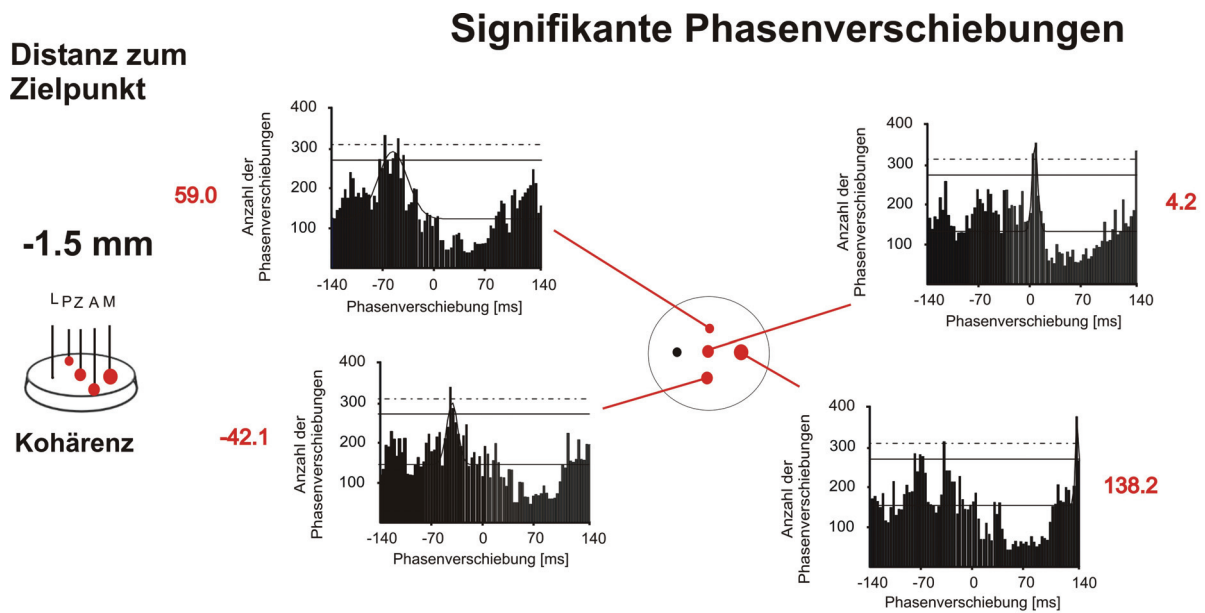
Ein Beispiel für Phasenverschiebungen eng benachbarter LFPs auf einer Ableithöhe ist in Abbildung 33 präsentiert und wies Unterschiede der Phasenverschiebungen zwischen ihnen auf.



**Abb. 32: Signifikante Phasenverschiebungen zwischen EMGs und LFPs bei einfacher Tremorfrequenz.**

**A:** Phasenhistogramme mit efferenter und afferenter EMG-LFP Verbindung: auf der linken Seite ist eine efferente Verbindung zwischen anterioren LFP und EDC (1.0 mm oberhalb des geplanten Zielpunktes; LFP führt EMG, um ca. 95 ms) und auf der rechten Seite mit afferenter Verbindung zwischen EDC und anterioren LFP auf Zielpunkt (LFP wird vom EMG angesteuert, um ca. 15 ms). Die Tremorfrequenz lag bei ca. 3.5 Hz. Somit betrug der Phasenzyklus ca. 280 ms. Die Anzahl der Phasenverschiebungen beschreibt, wie oft Phasenverschiebungen in definierten Zeitbereichen auftreten. Hierbei wurden die Phasenverschiebungen zwischen EMG und LFP für jeden Datenpunkt berechnet. Durchgezogene horizontale Linie: 95 % Signifikanzniveau; gestrichelte Linie: 99 % Signifikanzniveau; durchgezogene Kurve: Gauß-Fit des Histogramms; Phasenverschiebungen sind in ms angegeben.

**B:** Histogramm aller signifikanten Phasenverschiebungen bei einfacher Tremorfrequenz. Phasenverschiebungen im Bereich zwischen -110 bis -90 ms und -30 bis -10 ms traten signifikant häufiger auf. Gestrichelte Linie: 95 % Signifikanzniveau; Phasenverschiebungen sind in ms angegeben.



**Abb. 33: Signifikante Phasenverschiebungen zwischen FDL und LFPs auf einer Ableit-höhe.**

Signifikante Phasenverschiebungen und signifikante Kohärenzen zwischen FDL und LFPs bei einfacher Tremorfrequenz (1.5 mm oberhalb des Zielpunktes abgeleitet) zeigten Unterschiede in den Phasenverschiebungen nah benachbarter LFPs. Die mit einem Gauß-Fit ermittelte Phasendifferenz ist neben dem Histogramm angegeben in ms. Elektrodenkonfiguration: 1 zentrale, 4 umliegende (A = anterior, P = posterior, L = lateral, M = medial).

Phasenverschiebungen: durchgezogene horizontale Linie der Phasenverschiebungen = 95 % Signifikanzniveau, gestrichelte Linie = 99 % Signifikanzniveau, durchgezogene Kurve = Gauß-Fit des Histogramms. Kohärenz: rote Punkte stellen signifikante Kohärenz in einfacher Tremorfrequenz dar; blaue Punkte stellen signifikante Kohärenz in doppelter Tremorfrequenz dar; Punktgröße ist äquivalent zur Stärke der Kohärenz (abgestuft durch verschiedene Signifikanzniveaus (95 %, 99 %, 99.9 %, 99.99 %, 99.999 %)).



## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden neuronale Oszillationen bei Patienten mit IPS und MS untersucht. Im Rahmen klinisch indizierter Implantation von DBS-Elektroden in den VIM oder STN wurden LFPs aus diesen Kernbereichen sowie umliegender Bereiche und simultan EMG-Aktivität des kontralateralen Unterarmes abgeleitet. Zur Bestimmung des klinisch effektivsten Stimulationsbereiches dienten intraoperativ im ersten Schritt typische Einzelzellaktivitäten, die Hinweise auf die Abgrenzungen der Kernbereiche lieferten. Die Teststimulationen im Zielgebiet und die charakteristischen Zellentladungen führten zum Implantationsort mit der effektivsten Linderung der Symptomatik.

Ziel der offline Frequenzanalysen neuronaler Oszillationen war die Identifikation pathologischer Muster und die Gewinnung neuer Erkenntnisse über Bewegungsstörungen. Neuronale Oszillationen in thalamischen und subthalamischen Arealen, die in Verbindung mit pathologischen Mustern wie dem Tremor stehen, konnten in dieser Arbeit gezeigt und näher charakterisiert werden. Es konnten basierend auf Kohärenzanalysen Hinweise auf eine funktionelle Organisation des VIMs und des STNs in parallele, segregierte Tremor-Subschleifen gefunden werden. Darüber hinaus zeigten Kohärenzanalysen im Beta-Frequenzband bei IPS Patienten keinen Zusammenhang zwischen oszillatorischer Beta-Kohärenz während isometrischer Kontraktion und Ausprägung der individuellen Symptomatik.

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der intraoperativen Ableitungen, charakteristische Eigenschaften der Patientengruppen, neuronale Oszillationen und die pathophysiologische Relevanz dieser Untersuchungen näher diskutiert und im Anschluss wird ein Ausblick auf geplante, fortführende Studien gegeben.

## 4.1 Methodische Überlegungen

Bei der Operation entstehen durch das Einführen der Elektroden in das Gehirn bereits kleine Mikroläsionen. In einigen Fällen führt alleine dieser Vorgang zu einer symptomatischen Linderung, die nach einigen Tagen oder Wochen nachlässt (Setzeffekt; (Tasker 1998)). Bedingt durch den Setzeffekt war bei Tremorpatienten intraoperativ häufig der Tremor bereits stark gelindert, Tremorepochen traten verkürzt auf oder der Tremor sistierte gänzlich. Die Daten dieser Patienten sind nicht in die Analyse der vorliegenden Arbeit eingegangen.

Da das Wohlergehen des Patienten und der optimale Verlauf der Operation immer im Vordergrund standen, und nicht die ausführliche, intraoperative Ableitung der Hauptaspekt während des Eingriffs war, stellte sich die Gewinnung auswertbarer Daten teilweise als schwierig dar. Es wurden aufgrund des Fehlens von Tremor, geringer Datenqualität, Auftreten von Artefakten bedingt durch äußere Umwelteinflüsse oder zu kurzer Ableitdauer nicht alle erhobenen Daten in die Analysen dieser Arbeit eingeschlossen. Ableitungen, die weniger als 20 Sekunden artefaktfreier Datenbereiche umfassten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Ein wichtiger Faktor für die Qualität der Daten war unter anderem auch die Kooperationsbereitschaft und Mitarbeit der Patienten. Es zeigte sich hier eine starke Variation zwischen den Patienten, wobei die Kooperationsbereitschaft eindeutig in Zusammenhang mit dem individuellen Zustand des Patienten im Medikations-OFF stand. Einige Patienten waren motorisch so stark beeinträchtigt, dass sie die gestellten Aufgaben (Halten des Unterarmes und der Hand) nicht erfolgreich durchführen konnten. Des Weiteren war auch der psychische Zustand entscheidend für die Mitarbeit während der Operation und des Paradigmas.

Eine intraoperative Ableitung geht mit einer leicht verlängerten Operationsdauer einher, wobei auf der anderen Seite sich in der Regel die Erstellung des Wirkungs-Nebenwirkungsprofils der Teststimulation und der anschließende Entscheidungsprozess über die Platzierung der finalen DBS-Elektrode verkürzen. Intraoperative Mikroelektrodenableitungen sind in den vergangenen Jahren häufig in Verbindung oder mit der Gefahr eines erhöhten Blutungsrisikos gebracht worden. Eine Studie konnte belegen, dass der Einsatz von Mikroelektroden kein erhöhtes Risiko einer intrazerebralen Blutung birgt (Gorgulho et al., 2005). Das Gleichgewicht zwischen dem Nutzen und Risiko intraoperativer Methoden musste individuell an die jeweilige Implantation angepasst und in allen Fällen zugunsten der Gesundheit des Patienten ausgewählt werden. Der klinische Nutzen der intraoperativen

Ableitung und Teststimulation konnte in dieser Studie u.a. dadurch belegt und gestützt werden, dass der Bereich für die Implantation besser und effektiver evaluiert werden konnte. So wurden in 5 von 32 STN-Implantationen und in 2 von 5 VIM-Implantationen die DBS-Elektroden aufgrund intraoperativ gewonnener Erkenntnisse abweichend vom ursprünglichen, zentralen Zieltrajekt implantiert.

Ein wichtiger Aspekt bei der Betrachtung der abgeleiteten Aktivitäten dieser Arbeit ist, dass die Ableitungen von verschiedenen Höhen sequentiell erfolgten und nicht alle Potentiale zu einem Zeitpunkt aufgezeichnet wurden. Somit hatte auch eine zeitliche Komponente Anteil an der Veränderung der Signale und der Kohärenzen verschiedener Ableithöhen.

Der große Vorteil der vorliegenden Studie war, dass die LFPs intraoperativ von gering verletztem Gewebe betrachtet werden konnten und nicht im Vergleich zu anderen Arbeitsgruppen (Kühn et al., 2006b) postoperativ von bereits implantierten DBS-Elektroden abgeleitet wurden. Man kann davon ausgehen, dass nach dem Rückziehen der Ableit-elektroden, die nur einen Durchmesser von 0.8 mm haben und bereits umliegendes Gewebe leicht beschädigt haben, das Einführen der 1.27 mm dicken DBS-Elektrode weiteres Gewebe verletzt.

Die Genauigkeit der Lokalisation der aktiven Pole ist dadurch begrenzt, dass in verschiedenen aufeinander folgenden Schritten die Koordinaten zum einen extrapoliert werden und die Bestimmung der Landmarken AC und PC in den präoperativen MRT-Bilder einen kritischen Punkt darstellt, der zur Normierung des individuellen Gehirns auf SWA-Koordinaten führt. Abweichungen liegen erfahrungsgemäß im Bereich von ca. 1–2 mm.

## 4.2 Patienten

### 4.2.1 IPS Patienten

Die Indikation der Implantation von DBS-Elektroden bei Patienten mit IPS ist seit Jahren etabliert und anerkannt. Es existieren zahlreiche Studien, die den Nutzen dieses invasiven Eingriffs belegen als auch im Zusammenhang damit auftretende Probleme kritisch beleuchten (Breit et al., 2004; Moro und Lang 2006; Temel et al., 2006).

In der vorliegenden Arbeit wurden Gemeinsamkeiten und Unterschiede bei IPS Patienten in Verbindung mit ihrer individuellen Symptomatik näher charakterisiert. Patienten mit einer vorherrschenden Tremorkomponente wurden im Vergleich zu akinetisch-rigiden Patienten zu einem signifikant früheren Zeitpunkt nach Erkrankungsbeginn operiert. Eine Erklärung liegt darin begründet, dass obwohl der Tremor einen langsamer progredienten Erkrankungsverlauf aufweist als andere motorische Symptome, kann er häufig nicht erfolgreich durch medikamentöse Therapie behandelt werden. Zum anderen spielt immer die individuelle Schwere der Symptomatik eine Rolle über die Entscheidung des Implantationszeitpunktes.

Die klinisch effektivsten Stimulationsbereiche dieser Arbeit waren bei beiden IPS Subgruppen im Bereich des dorsolateralen Anteils des STNs lokalisiert und zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen x-, y- oder z-Koordinaten der rechten oder linken Hemisphäre auf. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen weisen zahlreiche Arbeiten darauf hin, dass Stimulationen am oberen Rand des STNs oder nah benachbarter Strukturen oberhalb des STN die erfolgreichsten Symptomlinderungen ohne Nebenwirkungen beschreiben (Voges et al., 2002; Herzog et al., 2004; Sturman et al., 2004; Timmermann et al., 2004; Breit et al., 2006).

Es konnte kein Unterschied im Stimulationsbereich zwischen den Subtypen mit dominant beeinträchtigenden Symptomen in der Kinese bzw. Rigor und Tremor festgestellt werden. Entweder bedeutet dies, dass im STN oder im Bereich des STNs keine Auswirkungen der unterschiedlichen Symptomatik (Kinese/Rigor oder Tremor) verschlüsselt sind und/oder eher andere in die motorische Schleife involvierte Kernbereiche dies zum Ausdruck bringen. Histopathologische Untersuchungen fanden bei einem Vergleich der IPS Subgruppen räumliche Unterschiede in der Neurodegeneration dopaminerger Neuronen in der SNc und einem retrorubralen Areal (A8) (Jellinger 1999). Eine verstärkte Degeneration im

ventrolateralen Bereich der SNc erfolgte bei akinetisch-rigiden Patienten, der zum Nucleus caudatus und anterioren Putamen projiziert. Damit einhergehend ist eine Überaktivität GABAerger, striataler Neurone (indirekter Weg) zu SNr und GPi, die Inhibition der glutamatergen, thalamo-kortikalen Motorschleifen und somit verringerte Kortexaktivität. Tremordominante Patienten waren gekennzeichnet durch stärkeren Zellverlust im medialen Bereich der SNc und Schäden im retrorubralen Areal. Da die dopaminerge Innervation der Basalganglien nicht nur aus nigralen Bereichen erfolgt, sondern auch aus dem retrorubralen Areal A8 und ventral tegmentalem Areal A10 (VTA), könnten Unterschiede bezüglich der Symptomatik auch hierher rühren. Die Projektionen des A8 verlaufen zum dorsolateralen Striatum und ventromedialen Thalamus. Zusammen mit A10 werden Aktivitäten im Striatum über den direkten Weg zur SNr und weiter zum Thalamus und dann im präfrontalen Kortex beeinflusst.

Möglicherweise hat die unterschiedliche Degeneration dopaminergener Neurone somit auch direkt Einfluss auf pathologische neuronale Oszillationen, indem motorische Schleifen, die vermutlich spezifisch für unterschiedliche motorische Muster verantwortlich sind, verändert sind. Diese Modifikationen könnten somit Auswirkungen auf den basalganglien–thalamo–kortikalen Kreislauf und die resultierende Symptomatik haben.

Eine andere Erklärung wäre, dass die für die jeweiligen Symptome relevanten Kernbereiche eng benachbart liegen und die Stimulation sehr unspezifisch und weitläufig wirkt. Bis heute gibt es keine genauen Kalkulationen über die Feldverteilung der Stimulation, sondern nur eine Modellbasierte Studie, die eine Vorrausage über das Volumen aktivierten Gewebes trifft (Butson et al., 2007). Basierend auf dreidimensionalen Modellen subkortikaler Kerne und implantierter DBS–Elektroden und auf Vorhersagen über das Volumen aktivierten Gewebes wurden bei einem IPS Patienten die Stimulationseffekte mit aktivierten Gewebe, evaluiert mit Diffusionstensor–MRT, verglichen. Möglicherweise ist diese von Butson vorgestellte Methode eine gute Annäherung an die reale Feldverteilung der Stimulation, aber beruht grundlegend auf Modellvorstellungen.

Andere Ursachen für die unterschiedliche Ausprägung beim IPS könnten auch zahlreiche bekannte und möglicherweise noch nicht bekannte oder nachgewiesene Konnektionen verschiedenster Areale zu den Basalganglienkernen und kortikalen Bereichen sein. Interne Projektionen sind häufig nicht einseitig, sondern von reziproker Natur, so dass zwei Bereiche sich gegenseitig beeinflussen. Man weiß, dass der STN neben kortiko–striato–pallidalen

Afferenzen auch direkt Afferenzen aus dem Kortex erhält (Wichmann und DeLong 1999). Darüber hinaus erhält er nicht nur Informationen aus dem Pallidum, sondern ist in reziproker Weise mit ihm verschaltet. Die Existenz direkter kortikaler Afferenzen des STNs zeigt, dass den Globus pallidus auch kortikale Informationen erreichen, die nicht über das Striatum vermittelt sind (Wichmann und DeLong 1999). In Ratten konnten monosynaptische Verbindungen zwischen dem parafaszikulären Nucleus des Thalamus und dem Globus pallidus gezeigt werden (Mouroux et al., 1997). Der Globus pallidus ist nicht nur Efferenz des Thalamus, sondern ist ebenso reziprok mit ihm verschaltet. Dies zeigt zum einen, dass das motorische System sehr komplex gestaltet ist und es bis heute viele offene Fragen in der Verschaltungsstruktur und den Funktionen einzelner Kernbereiche gibt.

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass die Stimulation im Bereich des dorsolateralen Anteils des STN trotz unterschiedlicher Pathologie und unter Berücksichtigung, dass eine genaue Feldverteilung des stimulierten Areals bisher nicht möglich ist, eine Linderung motorischer Symptome wie Tremor, Akinese und Rigor bewirkt.

#### **4.2.2 MS Patienten**

Die Behandlung des meist Medikamenten refraktären Tremors bei MS Patienten mit der Implantation von DBS-Elektroden im VIM stellt sich als effektivere Therapie dar als eine Läsion (Schuurman et al., 2000). Bis heute ist sie aber keine Standardindikation.

Es gibt stark divergierende Studien über die Effekte und den Nutzen der DBS bei MS Tremor. In einer Studie von Geny et al. konnte bei 70 % der implantierten MS Tremor Patienten (n = 13) der Tremor eindeutig gebessert werden (Geny et al., 1996). Demgegenüber steht eine Serie von 17 Patienten, von denen nur 5 Personen nach intraoperativen Testungen die DBS-Elektroden implantiert wurden. Begründet wurde dieser Umstand mit einem sehr gering bis gar nicht erfolgten intraoperativen Stimulationseffekt und stark ausgeprägten Nebenwirkungen (Whittle et al., 1998). Tremores in Extremitäten im Kontrast zu Kopf- oder Rumpftremores zeigen ein gutes Ansprechen auf die Stimulation, wobei proximale Tremores mehr als distale profitieren und auch das Alter des Patienten und die Stabilität der Erkrankung eine wichtige Rolle im Stimulationserfolg spielen (Montgomery et al., 1999; Nandi und Aziz 2004). Verbesserungen der Lebensqualität sind beschränkt auf einzelne, spezielle Parameter (Hooper et al., 2002; Wishart et al., 2003). Zum Beispiel wurde beschrieben, dass Patienten

wieder alleine ohne fremde Hilfe Nahrung zu sich nehmen konnten, was in einer verstärkten Autonomie resultierte und somit zu geringerer Abhängigkeit von pflegendem Personal in alltäglichen Handlungssituationen (Berk et al., 2002).

Angelehnt an die erwähnten Studien und daraus abgeleiteten Selektionskriterien wurden die in dieser Arbeit beschriebenen Patienten mit MS Tremor ausgewählt. Konform gehend mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen musste eine Nachjustierung der Stimulation bereits nach einem kurzem Zeitintervall erfolgen (Montgomery et al., 1999; Schulder et al., 2003). Der Tremor konnte bei allen Patienten dieser Arbeit durch die Stimulation deutlich gelindert werden.

Die Lage der aktiven Pole der DBS–Elektroden war im unteren Bereich des VIMs bzw. teilweise auch im Übergang zur ZI lokalisiert. Dieser Befund steht in Einklang mit zahlreichen Arbeiten, die hier den besten Ort für die Implantation beschrieben haben (Geny et al., 1996; Nandi et al., 2002; Wishart et al., 2003).

Über den besten Ort bzw. die Anzahl der implantierten Elektroden gibt es zunehmend Diskussionen. Der Großteil der Eingriffe wurde bisher mit einer Elektrode pro Hemisphäre im VIM durchgeführt (Wishart et al., 2003). Eine neue Vorgehensweise mit der Implantation einer Elektrode in den VIM und einer zweiten ebenfalls in den Thalamus, in den Nucleus ventralis anterior (VOA) bzw. Nucleus ventralis posterior (VOP), zeigte divergierende Erfolge (Foote et al., 2006; Lim et al., 2007). Es konnten in Einzelfällen sowohl Hinweise auf eine verbesserte Symptomreduktion bei Aktivierung beider Elektroden (Foote et al., 2006) als auch keine Unterscheidung zwischen Stimulationsaktivierungen einzelner oder beider Elektroden (Lim et al., 2007) beschrieben werden.

## **4.3 Neuronale Oszillationen und ihre pathophysiologische Relevanz**

### **4.3.1 Tremor-assoziierte neuronale Oszillationen**

Bei IPS Patienten mit einem typischen Ruhetremor und MS Patienten mit Haltetremor zeigten Frequenzanalysen zum Tremor synchronisierte neuronale Oszillationen im STN bzw. im VIM, die durch ihre Muskelspezifität und räumliche Orientierung charakterisiert waren. Hierbei traten signifikante Kohärenzen nicht nur in der einfachen, sondern auch in der doppelten Tremorfrequenz zwischen LFP- und EMG-Signalen auf.

### **4.3.2 IPS Tremor**

#### *Organisation in Tremor-Subschleifen*

Frühere Studien konnten bereits Tremor-assoziierte neuronale Oszillationen im STN abgeleitet von implantierten DBS-Elektroden zeigen (Marsden et al., 2000; Liu et al., 2002). Das Auftreten von Kohärenzen bei doppelter Tremorfrequenz war nicht überraschend und vermutlich auch nicht als artifizieller Effekt oder harmonische Komponente der einfachen Tremorfrequenz zu deuten. Zum einen waren in einigen Fällen die Poweramplituden der doppelten Tremorfrequenz stärker als die der einfachen Tremorfrequenz, wie Spektralanalysen der vorliegenden Arbeit belegen. Zum anderen konnte eine nicht invasive Studie von Timmermann et al. ein pathologisches in doppelter Tremorfrequenz oszillierendes Netzwerk bei IPS Patienten mit Ruhetremor finden. Involviert in das Netzwerk sind motorische Areale wie der Motorkortex, Prämotorkortex, sensorischer Kortex, zinguläre motorische, supplementärmotorische und zerebelläre Areale sowie dienzepale Quellen (Timmermann et al., 2003).

Darüber hinaus konnten Wang et al. ebenfalls signifikante Kohärenzen zwischen Tremor und STN-Aktivität bei doppelter Tremorfrequenz beschreiben (Wang et al., 2004). In detaillierten Untersuchungen konnten sie die Reliabilität von Kohärenzberechnungen nachweisen und schlugen die Verwendung von Detektionsgrenzen vor, um funktionell relevante Kohärenzen von vernachlässigbaren zu differenzieren. Mit der Kalkulation von Signifikanzniveaus nach Halliday (Halliday et al., 1995) wurden in der vorliegenden Arbeit signifikante und nicht signifikante Kohärenzen voneinander abgegrenzt.



Anatomische und funktionelle Segregationen im Zentralnervensystem sind weit verbreitet und auch innerhalb der Basalganglien gegeben. Eine topographische, somatotopische Organisation des STNs konnte mit einer Verteilung von bewegungsabhängigen Neuronen, die auf aktive oder passive Bewegungen reagieren, mit Tremoraktivität korreliert oder sensitiv auf Berührung sind, in den letzten Jahren beschrieben werden (Rodriguez-Oroz et al., 2001; Theodosopoulos et al., 2003; Romanelli et al., 2004).

Fogelson et al. propagieren die Existenz verschiedener funktioneller Subschleifen zwischen dem STN und kortikalen, motorischen Bereichen (Fogelson et al., 2006). So konnten sie zeigen, dass postoperative LFP-Ableitungen aus dem STN (Tiefen-EEG) und kortikale EEG-Ableitungen (Oberflächen-EEG) kohärent waren, mit Unterschieden in der vorherrschenden Frequenz, in der kortikalen Topographie und in der zeitlichen Beziehung zwischen Oberflächen- und Tiefen-EEG. Die Idee funktioneller Subschleifen unterstreicht die Vermutung der Existenz multipler Oszillatoren beim IPS Ruhetremor (Raethjen et al., 2000). So wie Kohärenzanalysen meist Kohärenz zwischen Muskelkombinationen innerhalb einer Extremität aber keine muskuläre Kohärenzen zwischen Muskeln verschiedener Extremitäten finden konnten, wurde die Existenz verschiedener Oszillatoren mit Zuständigkeit für die jeweilige Extremität postuliert. In Ergänzung hierzu argumentierten Ben-Pazi et al. (Ben-Pazi et al., 2001), dass im Falle eines einzelnen Oszillators zusätzlich zu intra-extremitären auch ausgeprägte inter-extremitäre Kohärenzen vorhanden sein müssten, die aber im Vergleich beider Kombinationen gering ausfielen.

Interessanterweise konnten wir im STN Cluster von Kohärenzen, die zum Tremor im Muskel assoziiert waren, mit feinen, lokalen Unterschieden im Kohärenzmuster zwischen LFPs und dem EDC und FDL des kontralateralen Unterarmes finden. Dieses Ergebnis stützt die Existenz von multiplen Oszillatoren und einer distinkten Organisation in funktionelle Subschleifen, die möglicherweise spezifisch für einzelne Muskeln oder Muskelgruppen und die vorherrschende oszillatorische Frequenz sind. Dieser Ansatz einer spezifischen, internen Organisation innerhalb des STNs, würde auch erklären, dass klinisch sehr spezifisch an einzelnen Muskelgruppen Tremor auftreten kann. So gibt es z.B. Patienten, bei denen Tremor nur an einem Finger manifestiert ist.

Einzelzelleableitungen von Tremorzellen, mit sehr geringen Abständen zwischen Neuronen von ca. 250 bis 600  $\mu\text{m}$  auf verschiedenen Höhen im STN, zeigten, dass nicht alle Tremor-

zellen gemeinsam oszillieren und nicht jede Tremorzelle zu jeder anderen Tremorzelle Kohärenzen aufweist (Levy et al., 2000). Auch dieser Befund spricht für eine distinkte Segregation im STN mit definierten Tremor-Subbereichen.

Der Vorteil der Ableitung dieser Arbeit im Vergleich zu anderen Arbeitsgruppen war u.a. die Verwendung mehrerer Ableitelektroden (bis zu 5), die einen Abstand von 2 mm zwischen einzelnen Trajekten hatten, und die Möglichkeit in kurzen Abständen (meist 0.5 bis 1.0 mm) neuronale Aktivitäten zu detektieren und somit eine distinkte Kartierung dieser vorzunehmen. Somit können nicht nur globale und weit voneinander entfernte Potentiale betrachtet werden, sondern auch eng benachbarte Areale und ihre oszillatorischen Eigenschaften näher charakterisiert werden.

### ***Zeitliche Dynamik Tremor–assoziierter Aktivität***

Zeit–Frequenz Analysen zeigten, dass sowohl die Power Tremor–assoziierter Aktivität als auch die korrespondierende EMG–LFP Kohärenz durch eine zeitliche Dynamik gekennzeichnet ist. Hierbei konnte ein spezifischer Einfluss der EMG- sowie der LFP-Aktivität und eine räumliche Topographie im STN gefunden werden.

In Mikroelektrodenableitungen aus dem GPi und elektromyographischen Ableitungen des Trizeps wurden bereits vor einigen Jahren zeitlich dynamische Entwicklungen von Kohärenzen und Veränderungen über die Zeit beobachtet (Hurtado et al., 1999). Power– und Kohärenzanalysen von Ableitungen aus dem GPi und eines Muskels zu zwei verschiedenen Zeitpunkten – mit einem kurzen Intervall von einigen Sekunden – identifizierten in einem Zeitintervall Kohärenzen bei einfacher Tremorfrequenz und in einer um Sekunden versetzte zweiten Ableitung keine Kohärenzen bei einfacher Tremorfrequenz. Im ersten Zeitintervall waren Tremormaxima in den Powerspektren der muskulären und neuronalen Aktivität zu verzeichnen, wohingegen einige Sekunden später, veränderte Oszillationen im GPi mit einer Verschiebung um 1 Hz auftraten und keine funktionelle Kohärenz vorhanden war. Generell indiziert dies, dass sowohl neuronale als auch muskuläre Oszillationen einem zeitlich dynamischen Einfluss mit spezifischen Modulationen unterliegen und nicht dauerhaft in einer konstanten Frequenz oszillieren und interagieren. Des Weiteren bestätigte eine Arbeit von Wang et al. (Wang et al., 2005), dass Signale, wie z.B. Tremor im EMG oder Tremor–assozierte Oszillationen im STN, einer transienten Veränderung folgen.

In der vorliegenden Arbeit konnte zudem eine räumliche Topographie der Dynamik und der individuelle Einfluss der Muskelaktivität und neuronaler Aktivität auf die dynamische Interaktion im STN gezeigt werden.

### ***Phasenverschiebungen Tremor-assozierter Aktivität***

Kalkulationen von Phasenverschiebungen fanden sowohl efferente als auch afferente Verbindungen bei einfacher und doppelter Tremorfrequenz mit einem signifikant häufigeren Auftreten von Phasenverschiebungen in definierten Zeitfenstern bei tremordominanten IPS Patienten. Dies weist auf eine aktive, dynamische Interaktion zwischen EMG- und LFP-Signalen hin.

Phasenvergleiche von Tremorzellen des STNs bei IPS Patienten mit geringen Abständen von  $\sim 250$  bis zu  $600 \mu\text{m}$  fanden eine ähnlich starke Variabilität in den Phasenverschiebungen (Levy et al., 2000). Dahingegen wurde in EEG LFP-Ableitungen im Theta-Frequenzband (3–7 Hz) eine führende Funktion für LFPs im STN und im Alpha-Frequenzband (8–13 Hz) eine vom STN entweder anführende oder nachlaufende Verbindung zum Kortex beschrieben (Fogelson et al., 2006). Eine nicht invasive MEG-Studie von Timmermann et al. zeigte, dass der primäre motorische Kortex Tremoraktivität bei Patienten mit IPS Ruhetremor mit einer Latenz von 15–25 ms bei einfacher und doppelter Tremorfrequenz anführte (Timmermann et al., 2003).

Bei der Kalkulation von Phasenverschiebungen ist zu beachten, dass sie zwar Aufschluss über die Richtung des Informationstransfers gibt, aber nicht ausgeschlossen werden kann, dass die berechneten Phasenverschiebungen auch um eine ganze Phase verschoben sein könnten. Ein als efferent identifiziertes Signal könnte auch ebenso ein um eine Phase verschobenes afferentes Signal darstellen. Bei einer Tremorfrequenz von 5 Hz (Phasenlänge von 200 ms) spricht z.B. eine Phasenverschiebung von -80 ms für eine efferente Verbindung. Aber man kann nicht ausschließen, dass eine afferente Phasenbeziehung von +120 ms vorliegt. Um diese Problematik zu beheben, wäre ein Ansatz für zukünftige Projekte, anhand von Kausalitätsberechnungen den ‚Verursacher‘ des Signals zu identifizieren.

Über die genauen Pfade afferenter und efferenter Signale können anhand der Analysen der vorliegenden Daten nur Hypothesen angestellt werden. Möglicherweise verlaufen efferente STN-EMG Latenzen vom STN, über motorkortikale Areale zu spinalen Motoneuronen. Die

Leitungszeit vom primären motorischen Kortex zu spinalen Motorneuronen schwankt zwischen 15 und 40 ms in Abhängigkeit vom betrachteten Muskel (Gross et al., 2000). Phasenverschiebungen in diesem Zeitbereich sprechen für einen direkten Informationstransfer ohne zusätzliche Zwischenstationen. Dahingegen indizieren längere Phasenverschiebungen indirekte Weiterleitungen über Zwischenstationen. Afferente Beziehungen zwischen EMG und STN deuten auf eine Leitung in Richtung zerebraler Areale (z.B. motorkortikale Zellen) mit Ursprung im muskulären Signal hin, wobei je nach Höhe der Phasenverschiebung die Information über verschiedene Kernzwischenstationen geleitet wird. Phasenverschiebungen im Bereich von -15 bis +15 ms können keine physiologische Phasenverschiebung widerspiegeln, da der schnellst mögliche Informationstransfer über spinale Motorneurone auf eine Latenz von mindestens 15 ms limitiert ist (Gross et al., 2000). Eine mögliche Erklärung für die Detektion von Phasenverschiebungen in diesem Zeitbereich ist das Auftreten von Reafferenzen.

Die in dieser Arbeit gezeigte räumliche Verteilung von Unterschieden der Phasenverschiebungen ist in dieser Weise bisher noch nicht beschrieben worden und unterstützt die Vorstellung von eng benachbarten, segregierten und spezifisch organisierten Subschleifen im STN bei Patienten mit IPS Ruhetremor.

### 4.3.3 MS Tremor

#### *Organisation in Tremor-Subschleifen*

Tremor-assoziierte neuronale Oszillationen im VIM bei Patienten mit MS Tremor konnten in Ableitungen implantierter DBS-Elektroden gezeigt werden (Marsden et al., 2000; Liu et al., 2002). Analysen von LFPs, abgeleitet von Kontakten der implantierten DBS-Elektrode, wiesen Unterschiede in der Kohärenz zwischen muskulären und thalamischen Signalen abhängig vom Ort des abgeleiteten Potentials auf. So gab es Bereiche, die eine starke Kohärenz und andere die keine oder nur unbedeutend geringe Kohärenzen aufwiesen (Marsden et al., 2000). Klar hervorzuheben ist, dass Ableitungen der implantierten Elektrode – unabhängig ob intraoperativ oder postoperativ aufgezeichnet – aufgrund ihrer Konstitution Potentiale eines Bereiches von mindestens 1.5 mm (Länge eines Pols) aufzeichnen und somit eine feine räumliche Auflösung neuronaler Aktivitäten nicht ermöglichen. Marsden konnte in seiner

Arbeit nur Kohärenzunterschiede an vier verschiedenen Bereichen beschreiben, die mindestens 3 mm voneinander entfernt lagen (Marsden et al., 2000).

In der vorliegenden Arbeit konnten intraoperativ LFPs im Bereich des VIMs betrachtet werden, die nah beieinander liegend (in 0.5 bis 1.0 mm Schritten in rostrokaudaler Richtung und Abständen von 2 mm zwischen den Elektrodentrajekten auf axialer Ebene) abgeleitet wurden und somit ermöglichten, distinkte räumliche Unterschiede zu identifizieren. Des Weiteren fanden sich Variationen bezüglich der Kohärenz zu verschiedenen antagonistischen Muskeln (EDC und FDL des kontralateralen Unterarmes) und der vorherrschenden Kohärenzfrequenz (einfache, doppelte oder einfache und doppelte Tremorfrequenz).

Da MEG–Untersuchungen bei Patienten mit IPS Ruhetremor bereits die Existenz doppelter Tremorfrequenz zeigten (Timmermann et al., 2003) und auch Kohärenzanalysen zwischen Tremorsignalen und STN–Aktivitäten signifikante Kohärenzen in doppelter Frequenz identifizierten (Wang et al., 2004), war das Auftreten von Kohärenzen in doppelter Tremorfrequenz im VIM nicht überraschend und auch nicht nur als eine harmonische oder artifizielle Komponente einzuordnen.

Der Thalamus weist sowohl eine anatomische als auch funktionelle Segregation auf. So konnte man im VIM rein motorische, sensomotorische und sensorische Zellen charakterisieren, die sowohl eine sensorische als auch motorische Somatotopie der Zellen nahe legen - organisiert in feinen, leicht konvexen, parasagittalen Laminae (Lenz et al., 1988; Lenz et al., 1990). Thalamische Zellen im Bereich des VIMs, die auf motorische Aktionen reagieren, sind hochgradig spezialisiert. Lenz et al. beobachteten Zellen, die z.B. auf die aktive Flexion aber nicht auf die Extension des Ellenbogens selektiv neuronale Entladungen zeigten (Lenz et al., 1988). Diese Beobachtung unterstützt den Befund über eine räumliche Kodierung des EDCs und FDLs im VIM.

Die Untersuchungen dieser Arbeit konnten im VIM Cluster Tremor–assoziierter neuronaler Kohärenzen identifizieren, die distinkte, lokale Unterschiede im Kohärenzmuster zwischen eng benachbarten, thalamischen LFPs und dem EDC und FDL des kontralateralen Unterarmes aufweisen. Die Organisation neuronaler Zellen innerhalb des Thalamus und die spezifischen Eigenschaften dieser Zellen unterstützen die Hypothese einer distinkten Segregation des Thalamus in Subareale, die gekennzeichnet sind durch ausgeprägte neuronale Oszillationen in

der einfachen und oder doppelten Tremorfrequenz und funktionell mit dem Tremor in Verbindung stehen. Da entlang der rostrokaudalen und axialen Ebene Unterschiede in den Kohärenzen beobachtet wurden und teilweise ein Wechsel zwischen nicht koppelnder und koppelnder Bereiche auftrat, ist die Vermutung nahe liegend, dass der VIM in Tremor-Subschleifen gegliedert ist.

### ***Zeitliche Dynamik Tremor–assoziierter Aktivität***

Tremor–assozierte Aktivität im VIM und Tremor im EMG sind durch eine zeitliche Dynamik gekennzeichnet. Änderungen im EMG–LFP Kohärenzmuster sind beeinflusst durch die räumliche Anordnung der LFPs, die EMG- und die LFP-Aktivität. Eine räumliche Topographie dynamischer Entwicklung im VIM bei MS Tremor Patienten ist bislang nicht erfolgt.

Wie im vorherigen Kapitel bereits ausführlich beschrieben, konnten im GPi und STN tremordominanter IPS Patienten dynamische Komponenten kohärenter Verbindungen beschrieben werden (Hurtado et al., 1999; Wang et al., 2005). Sie beschränkten sich aber nur auf vereinzelte Ableitungen und konnten keine Aussagen über die Topographie innerhalb der Kernbereiche treffen.

### ***Phasenverschiebung Tremor–assoziierter Aktivität***

Insgesamt konnten Kalkulationen von Phasenverschiebungen in den Analysen dieser Arbeit sowohl efferente als auch afferente Konnektionen bei einfacher und doppelter Tremorfrequenz bei Patienten mit MS Tremor finden. Darüber hinaus wurden Zeitfenster identifiziert, in denen Phasenverschiebungen signifikant häufiger auftraten.

Einzelzelleableitungen vom VIM bei IPS Patienten konnten eine Charakterisierung Tremor–modulierter Neurone feststellen und in drei Kategorien einordnen: sensorische Zellen, die nach dem Tremor im EMG feuern, sensomotorische Zellen, die in den meisten Fällen dem Tremor-EMG vorauslaufen und motorische Zellen, die die Tremoraktivität im EMG ansteuern (Garonzik et al., 2002). Interessanterweise belegen Untersuchungen von Patienten mit einem Intentionstremor, der auf zerebelläre Läsionen zurückzuführen ist, wie er auch bei MS auftreten kann, sowohl efferente als auch afferente Konnektionen (Lenz et al., 2002), wie sie auch in der vorliegenden Arbeit beschrieben wurden. Bei der Beurteilung von Phasen-

verschiebungen ist zu beachten, dass Phasenverschiebungen nicht die ursprüngliche Quelle der Information identifizieren, sondern lediglich kalkulieren, wie lange der Informationstransfer zwischen zwei Arealen dauert. Aus diesem Grund müssen die durch Phasenverschiebungen berechneten Direktionalitäten mit Vorsicht betrachtet werden.

Efferente Konnektionen zwischen Tremorsignal und VIM-Aktivität könnten in Abhängigkeit der Phasenverschiebung für einen direkten oder indirekten Weg (mit Zwischenstationen) vom VIM, über den Motorkortex, über absteigende Verbindungen und spinale Motoneurone zum Muskel sprechen. Dahingegen würden afferente Beziehungen vermutlich eine Signalleitung von der Muskulatur zu zerebralen Arealen wie dem Motorkortex und möglicherweise verschiedenen Zwischenstationen und dann zum VIM widerspiegeln. Phasenverschiebungen im Bereich von -15 bis +15 ms sind kritisch zu beleuchten. Der schnellste Informationstransfer vom Motorkortex in die Peripherie dauert mindestens 15 ms (Gross et al., 2000). Daher können Phasenverschiebungen in diesem Bereich nicht physiologisch über eine einfache afferente oder efferente Verbindung erklärt werden. Eine Möglichkeit ist das Auftreten von Reafferenzen.

Eine räumliche Verteilung von Unterschieden der Phasenverschiebungen sowie die Spezifität für verschiedene Muskeln im VIM bei Patienten mit MS Tremor unterstützt die Vorstellung von eng benachbarten, organisierten Subschleifen im VIM und einer dynamischen Interaktion zwischen Muskulatur und zentralen Arealen.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit und zitierter Studien, kann man eine hoch spezifische und segregierte Organisation innerhalb des STNs und des VIMs in parallele Tremor-Subschleifen annehmen, die spezifisch Informationen aus definierten Arealen erhalten, weiterleiten und so zur Symptomatik des Tremors führen. Die grundlegenden Mechanismen des Tremors bei IPS und bei MS sind sehr verschieden. Wie u.a. Deafferenzierungsexperimente bei IPS Patienten zeigen konnten (Walshe 1924), hat der IPS Ruhetremor seinen Ursprung in zentralen Regionen und entsteht durch oszillatorische, rhythmische Aktivität. Diese zentrale Oszillation manifestiert sich in der Muskulatur als Tremor. Kalkulationen der Phasenverschiebungen bei IPS Syndrom fanden efferente und afferente Verbindungen und deuten auf eine dynamische Interaktion zwischen Muskulatur und STN hin. Der STN erhält aus der Peripherie propriozeptive Eingänge und überträgt die pathologische oszillatorische Tremoraktivität in die Muskulatur. Im Gegensatz zum Tremor beim IPS wird der Tremor bei

MS vermutlich nicht durch eine zentrale Oszillation bewirkt, sondern resultiert aus komplexen Störungen zentraler und peripherer Regulationssysteme, in Form einer gestörten Koordination antagonistischer Muskeln (Conrad und Brooks 1975; Hore et al., 1991).

Trotz starker Unterschiede im Ursprung der Entwicklung des Tremors scheinen in beiden Krankheitsbilder pathologische, symptomatische Veränderungen ähnlich in spezifischen Kernbereichen in Subschleifen, die Tremor in verschiedenen Muskeln oder Muskelgruppen ansteuern, organisiert zu sein.

Möglicherweise existieren funktionelle Zusammenhänge zwischen Kohärenzclustern und dem besten klinischen Effekt der Stimulation. Bisher konnte noch nicht eindeutig und bei allen Patienten identifiziert werden, dass Areale starker Kohärenzen in der Tremorfrequenz in Übereinstimmung mit dem besten Wirkungs–Nebenwirkungsprofil der Stimulation standen.

#### **4.3.4 Neuronale Oszillationen im Beta-Frequenzband**

Zahlreiche Arbeiten weisen auf ein verstärktes Auftreten neuronaler Oszillationen im Beta–Frequenzband im STN bei IPS Patienten unter Ruhekondition hin (Brown 2003; Kühn et al., 2005). Die Power neuronaler STN–Aktivität ist gekennzeichnet durch eine Verringerung vor Bewegungsinitiation und während Bewegungsdurchführung, aber dennoch nicht gänzlich supprimiert (Kühn et al., 2004; Williams et al., 2005). Ebenso bewirkt alleine die Vorstellung der Durchführung einer Bewegung eine Desynchronisation neuronaler Oszillationen im Beta–Frequenzband, die auch einen Abfall in der kortiko-subthalamischen Kohärenz mit sich zieht (Kühn et al., 2006a).

Neuronale Aktivitäten von IPS Patienten im Beta–Frequenzband wurden in dieser Arbeit mit Hilfe von Kohärenzanalysen betrachtet, um den funktionellen Zusammenhang zwischen muskulärer und neuronaler Aktivität bei isometrischer Kontraktion genauer zu charakterisieren. Da Zusammenhänge der Beta–Power mit spezifischen Ausprägungen der Symptomatik postuliert werden, wurde der Fokus auch auf mögliche Korrelationen zwischen Beta-Kohärenzen und motorischen Parametern des UPDRS gelegt.



### ***Beta-Kohärenz***

Kohärenzanalysen der vorliegenden Arbeit zeigten die Existenz von signifikanten Kohärenzen zwischen LFPs bei IPS Patienten im STN und muskulärer Aktivität unter isometrischer Kontraktion im Beta-Frequenzband. Unabhängig davon, ob neuronale Aktivität aus dem STN oder aus nah benachbarten Bereichen abgeleitet wurde, stellten sich individuelle topographische Unterschiede im Auftreten und der Stärke der Kohärenz dar.

Eine Studie von Kühn et al. beobachtete beim Passieren des STNs mit Mikroelektroden einen Anstieg der Power neuronaler Oszillationen im Beta-Frequenzband unter Ruhe (Kühn et al., 2005). Bei isometrischer Kontraktion konnten in der vorliegenden Arbeit keine spezifischen Aktivitäten in der funktionellen Kohärenz gefunden werden, die nur auf den STN beschränkt waren oder ein Eintreten in den STN kennzeichneten. Die Beta-Kohärenzen wiesen ein räumliches Muster auf mit Variationen in Stärke der Kohärenz in Abhängigkeit vom LFP- und Muskelsignal, das gekennzeichnet war durch eine diskrete zeitlich dynamische Komponente.

Interessanterweise konnte eine MEG-Studie bei IPS Patienten im Medikamenten-OFF im Vergleich mit Levodopa behandelten und gesunden Probanden eine verringerte Kohärenz im Beta-Frequenzband bei isometrischer Kontraktion detektieren (Salenius et al., 2002). Die Behandlung mit Levodopa scheint eine Normalisierung pathologischer neuronaler Oszillationen zwischen dem Motorkortex und spinaler Motoneurone bei isometrischer Kontraktion zu bewirken, da die Kohärenzen bei Kontrollprobanden und Patienten im Medikamenten-ON vergleichbar stark waren. Ereignis-korrelierte Untersuchungen bei IPS Patienten identifizierten, dass vor der Ausführung einer Bewegung eine Desynchronisation der Beta-Power im STN auftritt, die gefolgt wird von einer anschließenden Synchronisation während und ebenso nach der Bewegungsausführung (Kühn et al., 2004).

Der Befund, dass bei IPS Patienten während isometrischer Kontraktion Beta-Kohärenzen im Vergleich zu gesunden Probanden verringert sind (Salenius et al., 2002), und die Beobachtung, dass unter Ruhebedingung die Power im Beta-Frequenzband beim Eintritt in den STN steigt (Kühn et al., 2005), lässt vermuten, dass entweder eine Erniedrigung oder möglicherweise auch eine Erhöhung von Beta-Kohärenzen während isometrischer Kontraktion und bei Passierung des STNs zu erwarten wäre. Als dritte Möglichkeit käme in Frage, dass keine Veränderungen der Beta-Kohärenzen auftreten. Eine Erniedrigung könnte damit erklärt werden, dass unter Ruhe neuronale Oszillationen im Beta-Frequenzband bei IPS Patienten pathologisch erhöht sind und durch aktive Kontraktion im Vergleich zur Ruhe-

kondition diese nicht weiter übersteigt. Eine Erhöhung spräche für eine verstärkte oszillatorische Kohärenz, die sowohl unter Ruhe auftritt und durch isometrische Kontraktion noch mehr verstärkt wird. In der vorliegenden Arbeit konnten keine auffälligen Veränderungen in der Kohärenz während konstanter isometrischer Kontraktion, die in Verbindung mit dem Eintritt in den STN standen, identifiziert werden.

Da in dieser Arbeit nicht der Fokus auf Veränderungen in der Power oder dem Einfluss der Bewegungsvorbereitung oder -initiation lag, wurden die analysierten Zeitbereiche danach ausgewählt, dass sie durch kontinuierliche Aktivität unter dauerhafter isometrischer Kontraktion charakterisiert waren. Vielleicht ist dies ein Grund dafür, dass keine Änderungen beim Eintritt in den STN beobachtet wurden, da nicht speziell die Kohärenz beim Verschieben der Elektrode in den STN analysiert wurde. Möglicherweise ist dies aber auch ein Hinweis, dass der Eintritt in den STN während isometrischer Kontraktion nicht durch Veränderungen bezüglich der Kohärenzen im Beta-Frequenzband charakterisiert ist.

Die Arbeitsgruppe um Kühn et al. verwendet zur Absicherung von Powermaxima das Programm Change-Point-Analyzer (Change-Point-Analyzer 2.0 shareware program; Taylor Enterprises, Illinois, IA, USA), das, basierend auf einer berechneten Kontrollbasis und hier-von abweichenden Werten, Aussagen über signifikante Richtungsänderungen und lokale Maxima trifft (Kühn et al., 2004; Kühn et al., 2006b). Für Ereignis-korrelierte Daten oder Kontrastierungen zweier Konditionen ist diese Vorgehensweise möglicherweise sinnvoll. Für kontinuierliche Daten ohne einen Konditionsvergleich existiert bisher kein anerkanntes Verfahren für die Kalkulationen von Signifikanzniveaus powerspektraler Berechnungen. In der durchgeführten Analyse dieser Arbeit konnten somit keine Unterscheidungen zwischen signifikanten und nicht signifikanten Powermaxima getroffen werden. Daher sind in dieser Arbeit vordergründig Kohärenzen betrachtet worden, für die etablierte Verfahren zur Abgrenzung signifikanter Ereignisse bestehen (Halliday et al., 1995).

Insgesamt weisen die Betrachtungen neuronaler Oszillationen im Beta-Frequenzband darauf hin, dass beim IPS unter Ruhe eine erhöhte Aktivität und bei isometrischer Kontraktion im Vergleich zu gesunden Probanden eine erniedrigte Aktivität auftritt. Es existieren EMG-LFP Kohärenzen mit individuellen topographischen Unterschieden im Auftreten und der Stärke der Kohärenz innerhalb und außerhalb des STNs im Beta-Frequenzband bei isometrischer Kontraktion. Ein Zusammenhang zwischen Beta-Kohärenzen und dem Eintritt in den STN

oder eine über alle Patienten konstante Topographie im STN wurde bei isometrischer Kontraktion nicht gefunden. Das könnte heißen, dass bei isometrischer Kontraktion die Passierung des STNs nicht in Verbindung mit Veränderungen der Kohärenzen im Beta-frequenzband steht.

Die Änderung neuronaler Aktivität im Beta-Frequenzband unter Ruhe wird eng mit Ausprägungen in der Motorik speziell mit der Kinese verbunden und wurde in dieser Arbeit unter isometrischer Kontraktion näher betrachtet.

### ***Beta-Kohärenz und IPS Symptomatik***

Neuronale Synchronisation im Beta-Frequenzband wird in Verbindung mit Bradykinese gebracht (Brown 2003; Kühn et al., 2006b). Die bei IPS Patienten entwickelte Muskulatur-schwäche wird assoziiert mit dem Unvermögen des primären Motorkortex, spinale Motorneurone mit maximaler Kraft zu aktivieren (Yanagawa et al., 1990; Brown et al., 1997). Bei isometrischer Kontraktion mit moderater Kraftaufwendung treten bei gesunden Probanden Oszillationen im Bereich von 20 Hz auf, die bei IPS Patienten reduziert sind und durch Levodopa wieder hergestellt werden können (Salenius et al., 1997; Brown et al., 1998). Eine Stimulation im Bereich des STNs mit einer Frequenz von 20 Hz scheint die pathologische Aktivität zu verstärken und resultiert in zunehmender Bewegungsverlangsamung (Chen et al., 2007).

Interessanterweise stellen Bereiche mit hohen Kohärenzen zwischen kortikalen und STN-Aktivitäten Areale mit besten Linderungserfolgen motorischer Symptome dar (Marsden et al., 2001). Ein Vergleich zwischen Beta-Kohärenzkartierungen und klinisch effektivster Bereiche wurde in der vorliegenden Arbeit nicht genauer betrachtet, da im Gegensatz zu Kohärenzkartierungen der Tremorfrequenzen keine eindeutigen Cluster ausgeprägter Beta-assoziierter Kohärenzen zu identifizieren waren.

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von STN-Power im Beta-Frequenzband und dem Nutzen des Patienten von dopaminergem Medikation und DBS wurde in Ableitungen unter Ruhe identifiziert (Kühn et al., 2006b; Weinberger et al., 2006; Wingeier et al., 2006). Untersuchungen, inwieweit die Abnahme von Power im Beta-Frequenzband mit Levodopa

korreliert sind, wiesen einen positiven Zusammenhang zwischen dopaminergem Therapie, Abnahme der Beta-Power und Verbesserungen im UPDRS Wert der kontralateralen Körperseite und einem akinetisch-rigiden Subscore auf. Der Subparameter Tremor hingegen zeigte keine Korrelation (Kühn et al., 2006b). Die von Kühn betrachteten neuronalen Aktivitäten wurden von der bereits implantierten DBS-Elektrode abgeleitet. Bei dieser Form der Ableitung werden zwischen zwei Polen der DBS-Elektrode LFPs detektiert. Kühn et al. wählten das Kontaktpaar aus, das die stärkste Aktivität im Beta-Frequenzbereich von 8–35 Hz aufwies und von dem mindestens ein Kontakt innerhalb des STNs lag. Diese Vorgehensweise unterscheidet sich stark zum einen von der Methodik als auch von den analytischen Schritten der vorliegenden Arbeit.

Untersuchungen hinsichtlich verschieden ausgeprägter Symptomatik bei IPS Patienten konnten in dieser Arbeit keine relevanten Unterschiede im Auftreten und der Stärke signifikanter EMG-LFP Kohärenzen im Beta-Frequenzband bei isometrischer Kontraktion hervorbringen. Ebenso wies die Beta-Kohärenz keine signifikant korrelativen Verbindungen zu den in dieser Arbeit untersuchten motorischen Parametern Rigor, Aktionstremor, Haltung, Gang, posturale Stabilität, Körper-Bradykinese oder Diadochokinese auf.

Eine Verbindung spezifischer motorischer Parameter mit Kohärenzen im Beta-Frequenzband unter isometrischer Kontraktion wäre denkbar gewesen. Zum einen konnten veränderte Beta-Aktivitäten bei IPS Patienten unter Ruhekondition sowie isometrischer Kontraktion (Salenius et al., 2002; Brown 2003) und Korrelationen zu Bradykinese und Rigor unter Ruhe gefunden werden (Kühn et al., 2006b). Unter anderem fand eine histopathologische Studie (Jellinger 1999) Unterschiede in der Verteilung degenerierter, dopaminergem Neurone tremordominanter und akinetisch-rigider Patienten. Daraus resultierende Auswirkungen auf oszillatorische Kohärenzen im Beta-Frequenzband hätten einen Ansatz in der Erklärung des pathophysiologischen Mechanismus motorischer Defizite liefern können.

Möglicherweise ist bei isometrischer Kontraktion Beta-Aktivität so stark supprimiert, dass erstens kein Unterschied zwischen STN und umliegenden Strukturen identifizierbar ist und zweitens keine Korrelation mit verschiedenen Symptomen existiert. Vielleicht ist insbesondere die pathologische Beta-Aktivität sehr stark an die Ruhekondition gekoppelt und veränderte Beta-Aktivitäten bei Halteaufgaben stellen eine untergeordnete Funktion dar.

## 4.4 Ausblick

Die bisherigen Erkenntnisse zur Pathophysiologie und Organisation der motorischen Schleife bei Patienten mit IPS und MS Patienten mit Tremor lassen noch viele Fragen unbeantwortet. Je weiter sich der Betrachtungsstandpunkt von einzelnen Neuronen weg zu ganzen Kernen oder Netzwerken bewegt, desto komplexer und unverstandener sind die Mechanismen, die zur Ausprägung pathologischer Symptome führen.

Zukünftige Untersuchungen sollten basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit weiter die Entwicklung einer von der Kooperation des Patienten unabhängigen, optimierten Implantation ermöglichen. Hierzu sollten zu den bestehenden Kriterien (Einzelzellaktivitäten, Teststimulation) für die klinisch erfolgreichste Implantation neue, ergänzende Parameter entwickelt werden, die noch mehr Sicherheit für die beste Lokalisation bieten.

Zum einen müssen ausgedehnte Langzeitstudien (über 10 bis 15 Jahre) genauer evaluieren, inwieweit der Ort und die Art der Stimulation (Polarität, Polaktivität, Stärke der Stimulation, Impulsbreite, Frequenz) über viele Jahre konstant bleiben oder variiert werden und welcher Bereich dauerhaft der klinisch effektivste ist. Möglicherweise kann man aus dieser Beobachtung Erkenntnisse gewinnen, die bereits bei der Implantation Beachtung finden können.

Ein interessanter Aspekt ist, dass bisher noch keine präzisen und verlässlichen Daten existieren, wie sich die Stimulation innerhalb zerebraler Areale tatsächlich ausbreitet und in welchem Umkreis und auf welche Strukturen die Stromapplikation Auswirkungen haben kann. Das Gehirngewebe besteht aus anisotropem Gewebe, was somit impliziert, dass man nicht von einer konsistenten Verteilung des Stromes ausgehen kann. Hierzu gibt es eine bereits erwähnte Modell basierte, bildgebende Methode zur Vorhersage des aktivierten Gewebavolumens durch die DBS (Butson et al., 2007). Das Wissen über die präzise Feldverteilung der Stimulation könnte ein wichtiger Aspekt sein, die Wirkungen und Nebenwirkungen der Stimulation besser zu verstehen und darauf aufbauend Kernstrukturen näher zu charakterisieren, Distanzen zu spezifischen Kernbereichen abschätzen zu können, bei jedem Patienten individuell eine genaue Kartierung zu ermöglichen und somit Voraussagungen über den besten Ort der Implantation zu treffen.

Die Evaluierung der klinisch effektivsten Bereiche der MS Patienten zeigte, dass in den 3 implantierten Patienten der unterste Kontakt aktiv stimuliert wurde und weiter kranial gelegene Kontakte Nebenwirkungen und nur geringe Tremorsuppression bewirkten. Tendenziell ist daher auch die Überlegung, ob die Lage der Elektroden nicht grundsätzlich in Zukunft einige Millimeter tiefer angesetzt werden sollte als bisher üblich, um vielleicht noch bessere Stimulationserfolge zu erzielen. Dies müssten kontrollierte, prospektive Studien bei MS Tremor Patienten näher identifizieren.

Da sowohl thalamische als auch subthalamische Kerne durch ausgeprägte Komplexität gekennzeichnet sind, gibt es bis heute noch viele offene Fragen, inwieweit Efferenzen und Afferenzen zu bestimmten Netzwerken beitragen, oder in mehrere verschiedene Netzwerke simultan eingeschlossen sind. Experimente an Tiermodellen bieten sicherlich eine gute Basis der Grundlagenforschung, doch es muss immer mit Abstand und Vorsicht eine Projektion auf strukturelle Gegebenheiten im menschlichen Gehirn erfolgen. Die Betrachtung direkter zentraler Aktivität (invasiv) ist beim Menschen auf Ableitungen in pathologischen Gehirnen im Rahmen klinisch indizierter Behandlungen beschränkt. Vergleiche zu ‚gesunden‘ Aktivitäten können nur hypothesiert oder von tierexperimentellen Versuchen abgeleitet werden. Auch in Zukunft sollen intraoperative Ableitungen zu einer besseren Charakterisierung spezifischer Kernbereiche führen und Aufschluss über die Kodierung motorischer und möglicherweise auch kognitiver Vorgänge bei verschiedenen Bewegungsstörungen wie z.B. der Dystonie bringen.

Des Weiteren sollen zukünftig auch postoperative Ableitungen von der implantierten DBS-Elektrode durchgeführt werden, die den Vorteil haben, ein Paradigma entwickeln zu können, dass zeitlich nicht so stark eingeschränkt ist wie intraoperative Paradigmen. Somit sind längere Ableitzeiten und mehrere Wiederholungen möglich.

Die postulierte Organisation des STNs und des VIMs in funktionelle, parallele und segregierte Subschleifen müsste durch möglicherweise histopathologische Untersuchungen dieser Kernbereiche eindeutig belegt werden.

Methodisch soll die bestehende Problematik der Phasenverschiebungen in zukünftigen Projekten näher erörtert werden und neue Ansätze für die Evaluation des Signaltaktgebers entwickelt werden. Eine vorstellbare Methode stellen Kausalitätsberechnungen dar.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass zukünftige Untersuchungen die Konnektivität einzelner zerebraler Areale näher charakterisieren müssen, um herauszufinden, inwieweit pathologische neuronale Oszillationen mit klinischem Erfolg und Stimulationsnebenwirkungen in Zusammenhang stehen. Idealerweise wäre eine Entwicklung von Online-Kohärenzanalysen anzustreben, die ohne die aktive Kooperation des Patienten in der Operation den klinisch effektivsten Implantationsort evaluieren.

## 5. Zusammenfassung

Die Tiefe Hirnstimulation (DBS) wird seit 20 Jahren als Therapie für die Linderung von Bewegungsstörungen angewandt. Trotz zunehmender wissenschaftlicher Forschung in diesem Bereich bleiben viele Fragen über die Entstehung der Symptomatik, über neuronale oszillatorische Netzwerke und über die Wirkung der DBS weiter offen.

In dieser Arbeit wurde die oszillatorische Aktivität im motorischen System bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) und Multiple Sklerose (MS) Patienten mit Tremor analysiert. Im Rahmen klinisch indizierter Implantation von DBS-Elektroden wurden simultan Muskelaktivität und lokale Feldpotentiale (LFPs) im Bereich des Implantationszielgebietes Nucleus subthalamicus (STN) bei 16 IPS Patienten und des Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM) bei 3 MS Patienten abgeleitet. Mit bis zu 5 Elektroden (2 mm Distanz zwischen den einzelnen Elektroden) wurde eine Kartierung neuronaler Aktivität auf verschiedenen Höhen während der Navigation zum geplanten Zielpunkt vorgenommen.

Es zeigten sich Tremor-assoziierte Kohärenzen im VIM und STN, die eine Variation in Frequenz und Stärke der Kohärenz aufwiesen in Abhängigkeit zweier antagonistischer Muskeln des Unterarmes und der räumlichen Lokalisation der LFPs. Beta-oszillatorische Kohärenzen (13–30 Hz) im STN verhielten sich bezüglich des Auftretens und der Stärke der Kohärenz während isometrischer Kontraktion bei tremordominanten und akinetisch-rigiden IPS Patienten gleich. Einen korrelativen Zusammenhang zwischen Beta-Kohärenzen innerhalb des STNs und motorischen Parametern wie Aktionstremor, Rigor, Haltung, Gang, posturale Stabilität, Körper-Bradykinese und Diadochokinese gab es nicht.

Die insbesondere räumlichen Unterschiede Tremor-assoziiierter Kohärenzen legen eine Organisation paralleler, segregierter Tremor-Subschleifen innerhalb des VIMs und des STNs bei MS und IPS Tremorpatienten nahe. Die symptomatische Ausprägung bei IPS Patienten steht nicht im Zusammenhang mit Beta-assoziierten Kohärenzen bei isometrischer Kontraktion im STN oder motorischen Parametern und weist daraufhin, dass pathologische Beta-Aktivität stärker unter Ruhebedingungen in Erscheinung kommt und unter aktiven Haltebedingungen eher eine untergeordnete Rolle spielt.



Zukünftige Studien sollten pathologische, neuronale Oszillationen bei Patienten mit Bewegungsstörungen noch näher charakterisieren, die bestehenden Modellvorstellungen über die grundlegenden Mechanismen ergänzen und die Therapie DBS weiter optimieren, um noch effizientere Verbesserungen der symptomatischen Linderung zu erzielen und die Implantation und Einstellung der Stimulationsparameter spezifischer Erkrankungen zu standardisieren.

## 6. Summary

Deep brain stimulation (DBS) has been exerted as therapy for movement disorders since 20 years. In spite of increasing scientific research many questions about pathology, oscillatory networks and mechanisms of DBS remain unexplained.

The present work analysed neuronal oscillations in the motor system in patients with idiopathic Parkinson's disease (PD) and multiple sclerosis (MS) with tremor. Within the framework of clinical indication for implantation of DBS electrodes muscle activity was simultaneously recorded with local field potentials in the area of the implantation target, which was the nucleus subthalamicus (STN) for 16 PD patients and the nucleus ventralis intermedialis thalami (VIM) for 3 MS patients. By means of up to 5 electrode trajectories (concentric configuration, distance between each 2 mm) neuronal activity on different heights during navigation towards the planned target point was mapped.

Tremor-associated coupling in the VIM and STN exhibited a variation in coupling frequency and strength in dependence of antagonistic muscles of the contralateral forearm and spatial localisation of local field potentials. Oscillatory coupling in the beta frequency band (13–30 Hz) within the STN was equal concerning occurrence and strength of coherence during isometric contraction in tremor-dominant and akinetic-rigide PD patients. There was no correlative connectivity between beta coupling and motor parameters like action tremor, rigidity, posture, gait, postural stability, body bradykinesia and diadochokinesia.

Particularly the spatial differences of tremor-associated coherences suggest an organisation in parallel, segregated tremor subloops in the VIM and STN in MS and PD tremor patients. The pathology in PD patients is not related to beta-associated coupling during isometric contraction in the STN and is not correlated to motor parameters. This indicates that pathological beta activity appears enhanced under resting condition but plays a subsidiary role during isometric contraction in PD.

Following studies should characterise pathological activity in patients with movement disorders more closely, complement existing models of basic mechanisms and optimise the DBS therapy to further improve the symptomatic alleviation and to standardise the implantation and adjustment of stimulation parameters for specific diseases.

## 7. Literaturverzeichnis

- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366-375.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81.
- Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266-271.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119-146.
- Alusi SH, Worthington J, Glickman S, Bain PG. A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124(4): 720-30.
- Andrew C, Pfurtscheller G. Event-related coherence as a tool for studying dynamic interaction of brain regions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 98(2): 144-8.
- Asanuma C, Thach WT, Jones EG. Distribution of cerebellar terminations and their relation to other afferent terminations in the ventral lateral thalamic region of the monkey. *Brain Res* 1983; 286(3): 237-65.
- Bansil S, Cook SD, Rohowsky-Kochan C. Multiple sclerosis: immune mechanism and update on current therapies. *Ann Neurol* 1995; 37(1): 87-101.
- Benabid AL, Pollak P, Hommel M, Gaio JM, de Rougemont J, Perret J. Treatment of parkinson tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus. *Rev Neurol (Paris)* 1989; 145(4): 320-3.
- Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337(8738): 403-6.
- Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62(1-4): 76-84.
- Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; 84(2): 203-14.
- Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P, Pollak P. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord* 1998; 13(3): 119-25.
- Benazzouz A, Piallat B, Pollak P, Benabid AL. Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci Lett* 1995; 189(2): 77-80.
- Ben-Pazi H, Bergman H, Goldberg JA, Giladi N, Hansel D, Reches A, et al. Synchrony of rest tremor in multiple limbs in Parkinson's disease: evidence for multiple oscillators. *J Neural Transm* 2001; 108(3): 287-96.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249(4975): 1436-8.
- Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994; 72(2): 507-20.

- Bergman H, Feingold A, Nini A, Raz A, Slovin H, Abeles M, et al. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* 1998; 21(1): 32-8.
- Bergman H, Deuschl G. Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. *Mov Disord* 2002; 17(3): 28-40.
- Berk C, Carr J, Sinden M, Martzke J, Honey CR. Thalamic deep brain stimulation for the treatment of tremor due to multiple sclerosis: a prospective study of tremor and quality of life. *J Neurosurg* 2002; 97(4): 815-20.
- Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 2001; 85(4): 1351-6.
- Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C. High frequency stimulation of the internal globus pallidus (GPi) simultaneously improves parkinsonian symptoms and reduces the firing frequency of GPi neurons in the MPTP-treated monkey. *Neurosci Lett* 1996; 215(1): 17-20.
- Breit S, Schulz JB, Benabid AL. Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res* 2004; 318(1): 275-88.
- Breit S, LeBas JF, Koudsie A, Schulz J, Benazzouz A, Pollak P, et al. Pretargeting for the implantation of stimulation electrodes into the subthalamic nucleus: a comparative study of magnetic resonance imaging and ventriculography. *Neurosurgery* 2006; 58(1): 83-95.
- Brillinger DR. The finite fourier transform of a stationary process. In: Brillinger, Krishnaiah. *Handbook of Statistics*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1983: 3, 21-37.
- Brodkey JA, Tasker RR, Hamani C, McAndrews MP, Dostrovsky JO, Lozano AM. Tremor cells in the human thalamus: differences among neurological disorders. *J Neurosurg* 2004; 101(1): 43-7.
- Brown P, Corcos DM, Rothwell JC. Does parkinsonian action tremor contribute to muscle weakness in Parkinson's disease? *Brain* 1997; 120( 3): 401-8.
- Brown P, Marsden CD. What do the basal ganglia do? *Lancet* 1998; 351(9118): 1801-4.
- Brown P, Salenius S, Rothwell JC, Hari R. Cortical correlate of the Piper rhythm in humans. *J Neurophysiol* 1998; 80(6): 2911-7.
- Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro VV. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001; 21(3): 1033-1038.
- Brown P, Kupsch A, Magill PJ, Sharott A, Harnack D, Meissner W. Oscillatory local field potentials recorded from the subthalamic nucleus of the alert rat. *Exp Neurol* 2002; 177(2): 581-5.
- Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(4): 357-63.
- Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: Character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(11): 2510-9.
- Butson CR, Cooper SE, Henderson JM, McIntyre CC. Patient-specific analysis of the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Neuroimage* 2007; 34(2): 661-70.
- Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V, et al. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain* 2002; 125(6): 1235-46.
- Chen CC, Pogosyan A, Zrinzo LU, Tisch S, Limousin P, Ashkan K, et al. Intra-operative recordings of local field potentials can help localize the subthalamic nucleus in Parkinson's disease surgery. *Exp Neurol* 2006; 198(1): 214-21.

- Chen CC, Litvak V, Gilbertson T, Kuhn A, Lu CS, Lee ST, et al. Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2007; 205(1): 214-21.
- Clanet MG, Brassat D. The management of multiple sclerosis patients. *Curr Opin Neurol* 2000; 13(3): 263-70.
- Cole JD, Philip HI, Sedgwick EM. Stability and tremor in the fingers associated with cerebellar hemisphere and cerebellar tract lesions in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(12): 1558-68.
- Conrad B, Brooks VB. Cerebellar movement disorders in monkeys. Comparison of rapidly alternating and slower target movements during cooling of the dentate nucleus. *J Neurol* 1975; 209(3): 165-79.
- Conway BA, Halliday DM, Farmer SF, Shahani U, Maas P, Weir AI, et al. Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man. *J Physiol* 1995; 489(3): 917-24.
- DeLong M. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13(7): 281-5.
- DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol* 1985; 53(2): 530-43.
- Deuschl G, Krack P, Lauk M, Timmer J. Clinical neurophysiology of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13(2): 110-21.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355(9): 896-908.
- Do MT, Bean BP. Subthreshold sodium currents and pacemaking of subthalamic neurons: modulation by slow inactivation. *Neuron* 2003; 39(1): 109-20.
- Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol* 2000; 84(1): 570-4.
- Ende G, Treuer H, Boesecke R. Optimization and evaluation of landmark-based image correlation. *Phys Med Biol* 1992; 37(1): 261-71.
- Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn, Marsden, Goldstein, Calne. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park; 1987; 153-163; 293-304.
- Flachenecker P, Zettl UK, Gotze U, Haas J, Schimrigk S, Elias W, et al. MS registry in Germany - design and first results of the pilot phase. *Nervenarzt* 2005; 76(8): 967-75.
- Fogelson N, Williams D, Tijssen M, van Bruggen G, Speelman H, Brown P. Different functional loops between cerebral cortex and the subthalamic area in Parkinson's disease. *Cereb Cortex* 2006; 16(1): 64-75.
- Foote KD, Seignourel P, Fernandez HH, Romrell J, Whidden E, Jacobson C, et al. Dual electrode thalamic deep brain stimulation for the treatment of posttraumatic and multiple sclerosis tremor. *Neurosurgery* 2006; 58(2): 280-6.
- Garonzik IM, Hua SE, Ohara S, Lenz FA. Intraoperative microelectrode and semi-microelectrode recording during the physiological localization of the thalamic nucleus ventral intermediate. *Mov Disord* 2002; 17(3): 135-44.
- Geny C, Nguyen JP, Pollin B, Fève A, Ricolfi F, Cesaro P, et al. Improvement of severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis by chronic thalamic stimulation. *Mov Disord* 1996; 11(5): 489-94.
- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Frederick J, et al. D1 and D2 Dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990; 250: 1429-32.

- Goldberg JA, Boraud T, Maraton S, Haber SN, Vaadia E, Bergman H. Enhanced synchrony among primary motor cortex neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2002; 22(11): 4639-53.
- Goldberg JA, Rokni U, Boraud T, Vaadia E, Bergman H. Spike synchronization in the cortex / basal ganglia networks of Parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials. *J Neurosci* 2004; 24(26): 6003-10.
- Gorgulho A, De Salles AA, Frighetto L, Behnke E. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. *J Neurosurg* 2005; 102(5): 888-96.
- Gross J, Tass P, Salenius S, Hari R, Freund H-J, Schnitzler A. Cortico-muscular synchronization during isometric muscle contraction in humans as revealed by magnetoencephalography. *J Physiol (Lond)* 2000; 527(3): 623-31.
- Gross J, Kujala J, Hamalainen M, Timmermann L, Schnitzler A, Salmelin R. Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(2): 694-9.
- Guiot G, Hardy J, Albe-Fessard D. Precise delimitation of the subcortical structures and identification of thalamic nuclei in man by stereotactic electrophysiology. *Neurochirurgica* 1962; 5: 1-18.
- Halliday DM, Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Conway BA, Farmer SF. A framework for the analysis of mixed time series/point process data - theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms. *Prog Biophys Mol Biol* 1995; 64(2-3): 237-78.
- Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 2003; 23(5): 1916-23.
- Hein T, Hopfenmuller W. Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany. *Nervenarzt* 2000; 71(4): 288-94.
- Hellwig B, Haussler S, Lauk M, Guschlbauer B, Koster B, Kristeva-Feige R, et al. Tremor-correlated cortical activity detected by electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(5): 806-9.
- Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst* 2002; 18(8): 386-404.
- Herzog J, Fietzek U, Hamel W, Morsnowski A, Steigerwald F, Schrader B, et al. Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19(9): 1050-4.
- Hooper J, Taylor R, Pentland B, Whittle IR. A prospective study of thalamic deep brain stimulation for the treatment of movement disorders in multiple sclerosis. *Br J Neurosurg* 2002; 16(2): 102-9.
- Hore J, Wild B, Diener HC. Cerebellar dysmetria at the elbow, wrist, and fingers. *J Neurophysiol* 1991; 65(3): 563-71.
- Hua S, Reich SG, Zirh AT, Perry V, Dougherty PM, Lenz FA. The role of the thalamus and basal ganglia in parkinsonian tremor. *Mov Disord* 1998; 13: 40-2.
- Hurtado JM, Gray CM, Tamas LB, Sigvardt KA. Dynamics of tremor-related oscillations in the human globus pallidus: a single case study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(4): 1674-9.
- Hutchison WD, Lozano AM, Davis KD, Saint-Cyr JA, Lang AE, Dostrovsky JO. Differential neuronal activity in segments of globus pallidus in Parkinson's disease patients. *Neuroreport* 1994; 5(12): 1533-7.

- Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, et al. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44(4): 622-8.
- Hutchison WD. Techniques of microelectrode recording in movement disorders surgery. In: Krauss, Jankovic, Grossman. *Surgery for Parkinson's disease and movement disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 110-1118.
- Hutchison WD, Dostrovsky JO, Walters JR, Courtemanche R, Boraud T, Goldberg J, et al. Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. *J Neurosci* 2004; 24(42): 9240-3.
- Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease - is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999; 56: 1-29.
- Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annu Rev Med* 2002; 53: 285-302.
- Kilner JM, Salenius S, Baker SN, Jackson A, Hari R, Lemon RN. Task-dependent modulations of cortical oscillatory activity in human subjects during a bimanual precision grip task. *Neuroimage* 2003; 18(1): 67-73.
- Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254(2): 133-45.
- Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology* 1992; 42(1): 6-16.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349(20): 1925-34.
- Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 2004; 127(4): 735-46.
- Kühn AA, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2005; 194(1): 212-20.
- Kühn AA, Doyle L, Pogosyan A, Yarrow K, Kupsch A, Schneider GH, et al. Modulation of beta oscillations in the subthalamic area during motor imagery in Parkinson's disease. *Brain* 2006a; 129(3): 695-706.
- Kühn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2006b; 23(7): 1956-60.
- Kumar NM, Gilula NB. The gap junction communication channel. *Cell* 1996; 84(3): 381-8.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-52.
- Lance JW, Schwab RS, Peterson EA. Action tremor and the cogwheel phenomenon in Parkinson's disease. *Brain* 1963; 86: 95-110.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998a; 339(15): 1044-53.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med* 1998b; 339(16): 1130-43.
- Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006; 21: 171-96.
- Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, Schnider S, Kwong R, Murayama Y, et al. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: correlation of thalamic "tremor cells" with the 3-6 Hz component of parkinsonian tremor. *J Neurosci* 1988; 8(3): 754-64.

- Lenz FA, Kwan HC, Dostrovsky JO, Tasker RR, Murphy JT, Lenz YE. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group. Activity correlated with movement. *Brain* 1990; 113(6): 1795-821.
- Lenz FA, Kwan HC, Martin RL, Tasker RR, Dostrovsky JO, Lenz YE. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group. Tremor-related activity in functionally identified cells. *Brain* 1994; 117(3): 531-43.
- Lenz FA, Jaeger CJ, Seike MS, Lin YC, Reich SG. Single - neuron analysis of human thalamus in patients with intention tremor and other clinical signs of cerebellar disease. *J Neurophysiol* 2002; 87(4): 2084-94.
- Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. High - frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J Neurosci* 2000; 20(20): 7766-75.
- Lim DA, Khandhar SM, Heath S, Ostrem JL, Ringel N, Starr P. Multiple target deep brain stimulation for multiple sclerosis related and poststroke Holmes' tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 2007; 85(4): 144-9.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345(8942): 91-5.
- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339(16): 1105-11.
- Liu X, Ford-Dunn HL, Hayward GN, Nandi D, Miall RC, Aziz TZ, et al. The oscillatory activity in the Parkinsonian subthalamic nucleus investigated using the macro-electrodes for deep brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2002; 113(11): 1667-72.
- Lutzenberger W, Elbert T, Rockstock B, Birbaumer N. *Das EEG*. In: Berlin, Springer-Verlag; 1985;
- Ma TP. Saccade-related omnivectoral pause neurons in the primate zona incerta. *Neuroreport* 1996; 7(15-17): 2713-6.
- Macchi G, Jones EG. Toward an agreement on terminology of nuclear and subnuclear divisions of the motor thalamus. *J Neurosurg* 1997; 86(1): 77-92.
- Machado A, Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, Sharan AD, Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. *Mov Disord* 2006; 21(Suppl 14): 247-58.
- Magill PJ, Bolam JP, Bevan MD. Relationship of activity in the subthalamic nucleus - globus pallidus network to cortical electroencephalogram. *J Neurosci* 2000; 20(2): 820-33.
- Magill PJ, Bolam JP, Bevan MD. Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus - globus pallidus network. *Neuroscience* 2001; 106(2): 313-30.
- Magnin M, Morel A, Jeanmonod D. Single - unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience* 2000; 96(3): 549-64.
- Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117(4): 877-97.
- Marsden JF, Ashby P, Limousin-Dowsey P, Rothwell JC, Brown P. Coherence between cerebellar thalamus, cortex and muscle in man: cerebellar thalamus interactions. *Brain* 2000; 123(7): 1459-70.
- Marsden JF, Limousin-Dowsey P, Ashby P, Pollak P, Brown P. Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships in Parkinson's disease. *Brain* 2001; 124(2): 378-388.
- Millhorn DE, Bayliss DA, Erickson JT, Gallman EA, Szymeczek CL, Czyzyk-Krzeska M, et al. Cellular and molecular mechanisms of chemical synaptic transmission. *Am J Physiol* 1989; 257: L289-310.



- Montgomery EB, Jr., Baker KB, Kinkel RP, Barnett G. Chronic thalamic stimulation for the tremor of multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53(3): 625-8.
- Montgomery EB, Jr., Baker KB. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol Res* 2000; 22(3): 259-66.
- Moro E, Lang AE. Criteria for deep-brain stimulation in Parkinson's disease: review and analysis. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(11): 1695-705.
- Mouroux M, Hassani OK, Feger J. Electrophysiological and Fos immunohistochemical evidence for the excitatory nature of the parafascicular projection to the globus pallidus. *Neuroscience* 1997; 81(2): 387-97.
- Myers LJ, Lowery M, O'Malley M, Vaughan CL, Heneghan C, St Clair Gibson A, et al. Rectification and non-linear pre-processing of EMG signals for cortico-muscular analysis. *J Neurosci Methods* 2003; 124(2): 157-65.
- Nandi D, Chir M, Liu X, Bain P, Parkin S, Joint C, et al. Electrophysiological confirmation of the zona incerta as a target for surgical treatment of disabling involuntary arm movements in multiple sclerosis: use of local field potentials. *J Clin Neurosci* 2002; 9(1): 64-8.
- Nandi D, Aziz TZ. Deep brain stimulation in the management of neuropathic pain and multiple sclerosis tremor. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21(1): 31-9.
- Neumann H. Molecular mechanisms of axonal damage in inflammatory central nervous system diseases. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(3): 267-73.
- Nguyen JP, Degos JD. Thalamic stimulation and proximal tremor. A specific target in the nucleus ventrointermedius thalami. *Arch Neurol* 1993; 50(5): 498-500.
- Nowinski WL, Thirunavuukarasuu A. The cerefy clinical brain atlas on CD-ROM. In: Edition. New York: Thieme, Stuttgart; 2004;
- Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp AF, Wijesinghe RS, Tucker DM, Silberstein RB, et al. EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 103(5): 499-515.
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Macias R, Alvarez L, Guridi J, et al. Pathophysiologic basis of surgery for Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55(12): 7-12.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817; London.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817; *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14(2): 222-36.
- Percheron G. Thalamus. In: George Paxinos, Mai. The human nervous system. Elsevier Academic Press; 2004: 592-675.
- Pollok B, Gross J, Dirks M, Timmermann L, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of voluntary tremor. *J Physiol* 2004; 554: 871-8.
- Raethjen J, Lindemann M, Schmaljohann H, Wenzelburger R, Pfister G, Deuschl G. Multiple oscillators are causing parkinsonian and essential tremor. *Mov Disord* 2000; 15(1): 84-94.
- Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001; 124(9): 1777-90.
- Rodriguez-Oroz MC, Zamarbide I, Guridi J, Palmero MR, Obeso JA. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(10): 1382-5.
- Romanelli P, Bronte-Stewart H, Heit G, Schaal DW, Esposito V. The functional organization of the sensorimotor region of the subthalamic nucleus. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004; 82: 222-9.

- Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Brillinger DR, Halliday DM. The Fourier approach to the identification of functional coupling between neuronal spike trains. *Prog Biophys Mol Biol* 1989; 53(1): 1-31.
- Rosenblum MG, Pikovsky AS, Kurths J, Schäfer C, Tass P. Phase synchronization: from theory to data analysis. In: *Handbook of Biological Physics*, Elsevier Science, Series Editor A.J. Hoff. 2001.
- Salenius S, Portin K, Kajola M, Salmelin R, Hari R. Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction. *J Neurophysiol* 1997; 77(6): 3401-5.
- Salenius S, Avikainen S, Kaakkola S, Hari R, Brown P. Defective cortical drive to muscle in Parkinson's disease and its improvement with levodopa. *Brain* 2002; 125(3): 491-500.
- Schack B, Grieszbach G, Nowak H, Krause W. The sensitivity of instantaneous coherence for considering elementary comparison processing. Part II: Similarities and differences between EEG and MEG coherences. *Int J Psychophysiol* 1999; 31(3): 241-59.
- Schaltenbrand G, Wahren W. Atlas for stereotaxy of the human brain. In: Stuttgart: Thieme. 1977.
- Schlegel W, Scharfenberg H, Sturm V, Penzholz H, Lorenz WJ. Direct visualization of intracranial tumours in stereotactic and angiographic films by computer calculation of longitudinal CT-sections: a new method for stereotactic localization of tumour outlines. *Acta Neurochir (Wien)* 1981; 58: 27-35.
- Schnitzler A, Gross J, Timmermann L. Synchronised oscillations of the human sensorimotor cortex. *Acta Neurobiol Exp* 2000; 60: 271-87.
- Schnitzler A, Gross J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(4): 285-96.
- Schulder M, Sernas T, Mahalick D, Adler R, Cook S. Thalamic stimulation in patients with multiple sclerosis. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72: 196-201.
- Schulder M, Sernas TJ, Karimi R. Thalamic stimulation in patients with multiple sclerosis: long-term follow-up. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 80: 48-55.
- Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342: 461-8.
- Schwartzing RK, Huston JP. Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of meso-striatal dopamine neurons and their physiological sequelae. *Prog Neurobiol* 1996; 49(3): 215-66.
- Sharott A, Magill P, Harnack D, Kupsch A, Meissner W, Brown P. Dopamine depletion increases the power and coherence of beta-oscillations in the cerebral cortex and subthalamic nucleus of the awake rat. *Eur J Neurosci* 2005; 21(5): 1413-22.
- Sibley W, Alter M. Multiple sclerosis. In: Rowland. *Merrit's Textbook of Neurology*. Philadelphia, Lea and Febiger; 1989; 741-59.
- Singer W. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 1999; 24(1): 49-65.
- Speelman JD, Schuurman R, de Bie RM, Esselink RA, Bosch DA. Stereotactic neurosurgery for tremor. *Mov Disord* 2002; 17: 84-8.
- Spieker S, Boose A, Jentgens C, Dichgans J. Long-term tremor recordings in parkinsonian and essential tremor. *J Neural Transm Suppl* 1995; 46: 339-49.
- Sturm V, Pastyr O, Schlegel W, Scharfenberg H, Zabel HJ, Netzeband G, et al. Stereotactic computer tomography with a modified Riechert-Mundinger device as the basis for integrated stereotactic neuroradiological investigations. *Acta Neurochir* 1983; 68: 11-7.
- Sturman MM, Vaillancourt DE, Metman LV, Bakay RA, Corcos DM. Effects of subthalamic nucleus stimulation and medication on resting and postural tremor in Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127(9): 2131-43.

- Tasker RR, Munz M, Junn FS, Kiss ZH, Davis K, Dostrovsky JO, et al. Deep brain stimulation and thalamotomy for tremor compared. *Acta Neurochir Suppl* 1997; 68: 49-53.
- Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol* 1998; 49(2): 145-54.
- Temel Y, Visser-Vandewalle V, Kaplan S, Kozan R, Daemen MA, Blokland A, et al. Protection of nigral cell death by bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Brain Res* 2006; 1120(1): 100-5.
- Theodosopoulos PV, Marks WJ, Jr., Christine C, Starr PA. Locations of movement-related cells in the human subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(7): 791-8.
- Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund HJ, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 2003; 126(1): 199-212.
- Timmermann L, Wojtecki L, Gross J, Lehrke R, Voges J, Maarouf M, et al. Ten-Hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19(11): 1328-33.
- Tseng KY, Kasanetz F, Kargieman L, Riquelme LA, Murer MG. Cortical slow oscillatory activity is reflected in the membrane potential and spike trains of striatal neurons in rats with chronic nigrostriatal lesions. *J Neurosci* 2001; 21(16): 6430-9.
- Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 2006; 52(1): 155-68.
- Utter AA, Basso MA. The basal ganglia: An overview of circuits and function. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; in Press.
- Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race / ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157(11): 1015-22.
- Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2(4): 229-39.
- Voges J, Volkmann J, Allert N, Lehrke R, Koulousakis A, Freund HJ, et al. Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. *J Neurosurg* 2002; 96(2): 269-79.
- Volkmann J, Joliot M, Mogilner A, Ioannides AA, Lado F, Fazzini E, et al. Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography. *Neurology* 1996; 46(5): 1359-70.
- Volkmann J, Sturm V, Weiss P, Kappler J, Voges J, Koulousakis A, et al. Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44(6): 953-61.
- Walshe F. Observations on the nature of the muscular rigidity of paralysis agitans, and on its relationship to tremor. *Brain* 1924; 47: 159-77.
- Wang SY, Liu X, Yianni J, Christopher Miall R, Aziz TZ, Stein JF. Optimising coherence estimation to assess the functional correlation of tremor-related activity between the subthalamic nucleus and the forearm muscles. *J Neurosci Methods* 2004; 136(2): 197-205.
- Wang SY, Aziz TZ, Stein JF, Liu X. Time-frequency analysis of transient neuromuscular events: dynamic changes in activity of the subthalamic nucleus and forearm muscles related to the intermittent resting tremor. *J Neurosci Methods* 2005; 145(1-2): 151-8.
- Weinberger M, Mahant N, Hutchison WD, Lozano AM, Moro E, Hodaie M, et al. Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2006; 96(6): 3248-56.

- Whittle IR, Hooper J, Pentland B. Thalamic deep - brain stimulation for movement disorders due to multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 351(9096): 109-10.
- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 1994; 72(2): 494-506.
- Wichmann T, DeLong MR. Oscillations in the basal ganglia. *Nature* 1999; 400(6745): 621-2.
- Wichmann T, DeLong MR. Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. *Neuron* 2006; 52(1): 197-204.
- Wichmann T, Soares J. Neuronal firing before and after burst discharges in the monkey basal ganglia is predictably patterned in the normal state and altered in parkinsonism. *J Neurophysiol* 2006; 95(4): 2120-33.
- Williams D, Kuhn A, Kupsch A, Tijssen M, van Bruggen G, Speelman H, et al. The relationship between oscillatory activity and motor reaction time in the parkinsonian subthalamic nucleus. *Eur J Neurosci* 2005; 21(1): 249-58.
- Wingeier B, Tchong T, Koop MM, Hill BC, Heit G, Bronte-Stewart HM. Intra-operative STN DBS attenuates the prominent beta rhythm in the STN in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2006; 197(1): 244-51.
- Wishart HA, Roberts DW, Roth RM, McDonald BC, Coffey DJ, Mamourian AC, et al. Chronic deep brain stimulation for the treatment of tremor in multiple sclerosis: review and case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(10): 1392-7.
- Yanagawa S, Shindo M, Yanagisawa N. Muscular weakness in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990; 53: 259-69.
- Yao B, Salenius S, Yue GH, Brown RW, Liu JZ. Effects of surface EMG rectification on power and coherence analyses: An EEG and MEG study. *Journal of Neuroscience Methods* 2007; 159(2): 215-23.
- Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl 3): 15-21.
- Zucker RS, Regehr WG. Short - term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 355-405.

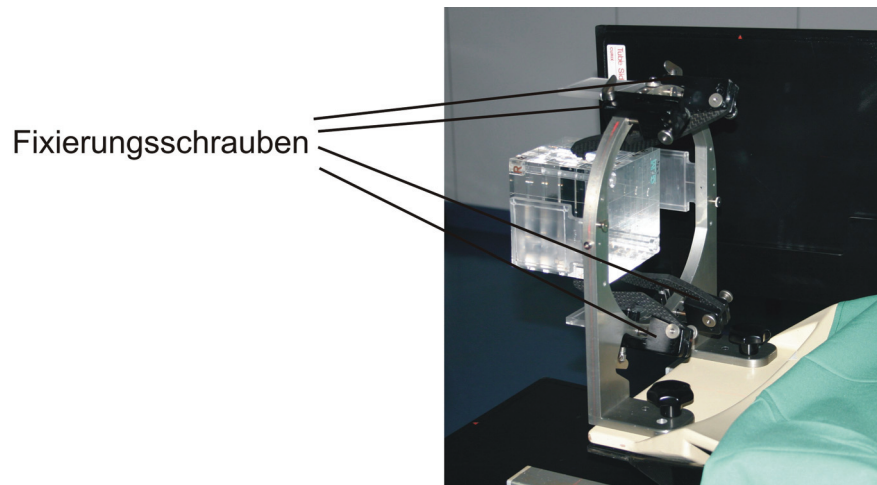
## 8. Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

AC	lat. commissura anterior, vordere Kommissur
a.u.	engl. arbitrary units, Arbeitseinheiten
CI	Capsula interna
CT	Computertomographie
bzw.	beziehungsweise
DBS	engl. Deep Brain Stimulation, Tiefe Hirnstimulation
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
et al.	lat. et alii, und weitere
etc.	lat. et cetera, und die übrigen
GABA	engl. gamma–amino–butter-acid, Gamma–Amino-Buttersäure
GPe	Globus pallidus pars externus
GPi	Globus pallidus pars internus
Hz	Hertz
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
LFP	engl. Local Field Potential, lokales Feldpotential
MEG	Magnetenzephalographie
MRT	Magnet–Resonanz-Tomographie
MS	Multiple Sklerose
n	Zahl der einfließenden Patienten oder zerebraler Kerne
PC	lat. commissura posterior, hintere Kommissur
PD	engl. Parkinson’s disease, idiopathisches Parkinson-Syndrom

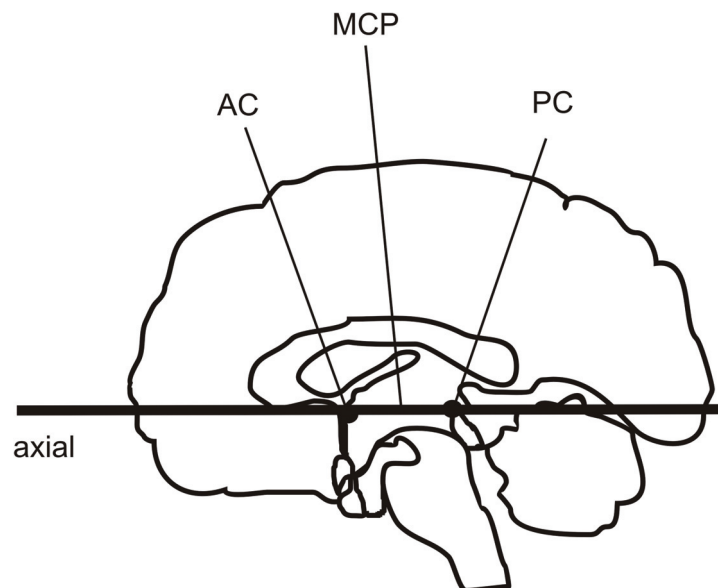
s	Sekunde
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
STN	Nucleus subthalamicus
Striatum	Corpus striatum
SWA	Schaltenbrand-Wahren-Atlas
VIM	Nucleus ventralis intermedius thalami; Nucleus ventrointermedius thalami
VOA	Nucleus ventralis anterior
VOP	Nucleus ventralis posterior
z.B.	zum Beispiel
ZI	Zona incerta

## 8.2 Abbildungen & Tabellen



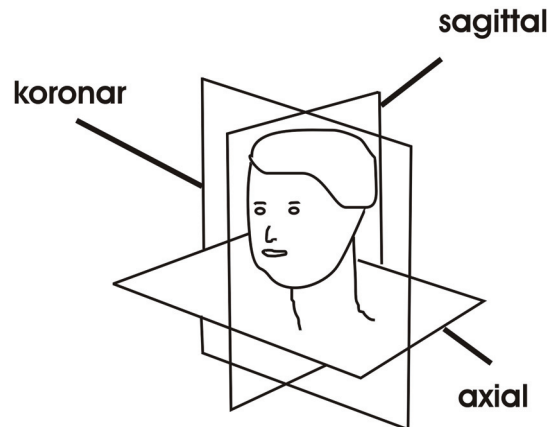
**Abb. A1: Grundriss des stereotaktischen Riechert–Mundinger Rahmens mit eingespanntem Würfelmodell.**

Anstelle des Würfels war im stereotaktischen Eingriff der Kopf des Patienten eingespannt und durch die Fixierungsschrauben befestigt.



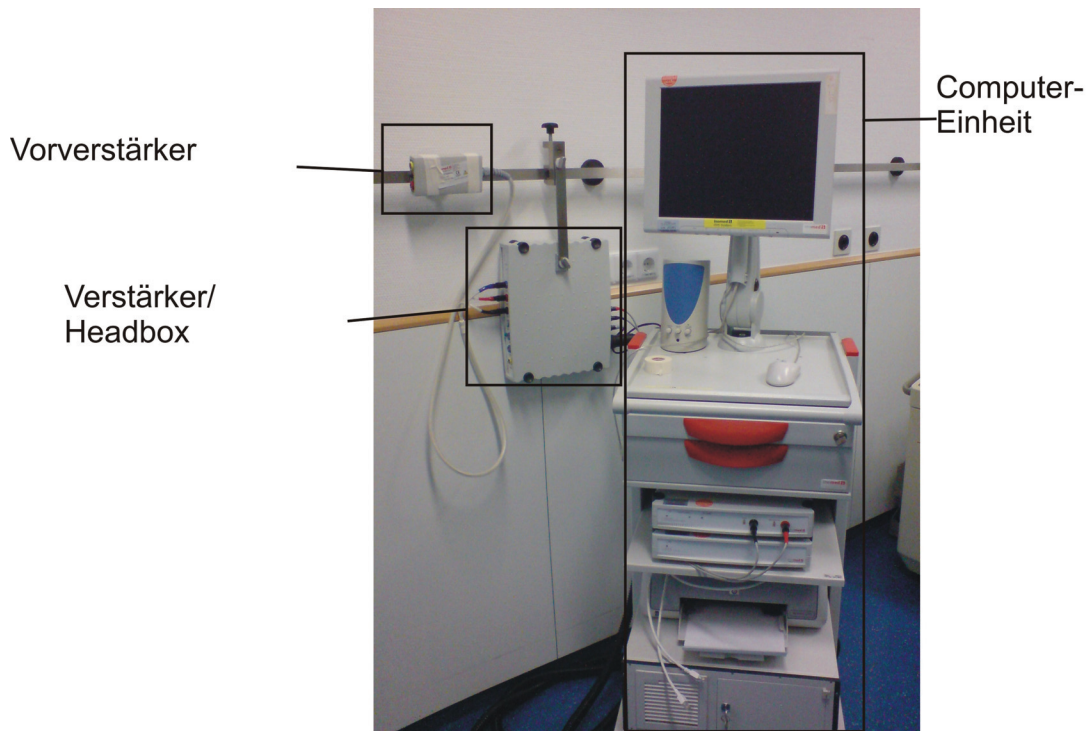
**Abb. A2: AC-PC Linie und MCP.**

Sagittaler Schnitt durch das Gehirn mit Kennzeichnung der vorderen Kommissur (AC), der hinteren Kommissur (PC) und des mittleren Punktes zwischen AC und PC (MCP) auf axialer Ebene.



**Abb. A3: Sagittale, koronare und axiale Schnittebene.**

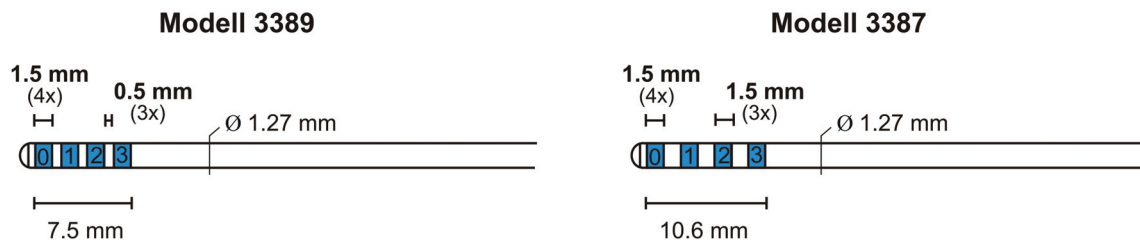
Schnittebenen schematisch dargestellt mit axialer, koronarer und sagittaler Ausrichtung.



**Abb. A4: Ableitsystem Inomed MER.**

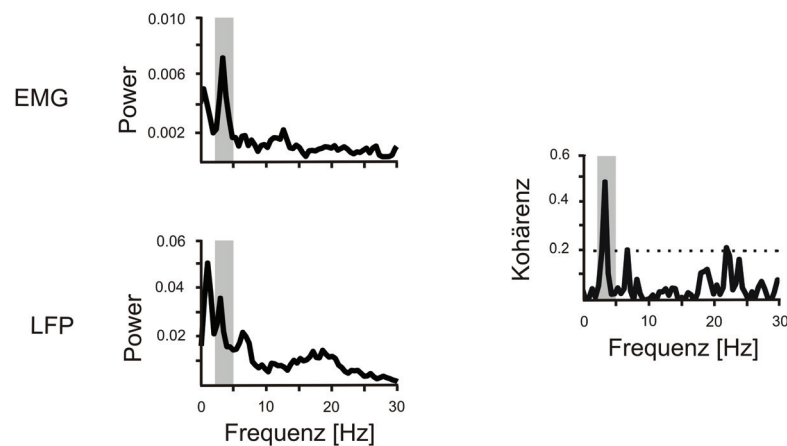
Über den Vorverstärker wurden die zentralen Signale eingespeist und weiter in den Verstärker/Headbox geleitet. In diesen mündeten ebenfalls die EMG-Signale. Von hier aus wurden die Signale in eine Computereinheit übertragen und gespeichert.





**Abb. A5: DBS-Elektrode Modell 3387 und Modell 3389 (Medtronic Inc.).**

Unterschiede bezüglich der Polabstände: Modell 3387 weist Abstände zwischen den einzelnen Kontakten von 0.5 mm und Modell 3389 von 1.5 mm auf.



**Abb. A6: Powerspektren eines EMGs und LFPs sowie die EMG-LFP Kohärenz bei einem MS Tremor Patienten.**

Sowohl das Spektrum des EMGs als auch des LFPs zeigten Maxima in der einfachen Tremorfrequenz von ca. 3.5 Hz. Die EMG-LFP Kohärenz wies eine signifikante Kohärenz in der einfachen und eine schwächere in doppelter Tremorfrequenz auf. Powerspektren sind angegeben als  $\log(V^2/\text{Hz})$ ; Kohärenz als normierter Wert zwischen 0 und 1. Die gestrichelte Linie im Kohärenzspektrum stellt das 95% Signifikanzniveau dar. Grau hinterlegt ist der Bereich der stärksten Kohärenzfrequenz.

Patient Nr.	Zielpunkt	x	y	z
1	STN (L)	12.8	-2.1	-7.1
	STN (R)	-11.2	-0.5	-5.7
2	STN (L)	14.4	-0.2	-1.3
	STN (R)	-12.7	-1.6	-0.5
3	STN (L)	14.8	-4.6	-2.5
	STN (R)	-13.7	0.3	-6.4
4	STN (L)	11.4	-2.8	-5.6
	STN (R)	_*	_*	_*
5	STN (L)	12.3	-2.3	-4.4
	STN (R)	-11.2	-3.5	-4.5
6	STN (L)	10.0	-3.8	-4.4
	STN (R)	-10.4	-1.1	-2.6
7	STN (L)	13.0	-1.2	-0.3
	STN (R)	-11.4	-1.8	-0.5
8	STN (L)	13.6	-2.7	-1.9
	STN (R)	-11.9	-2.6	-5.9
9	STN (L)	12.2	-0.7	-3.5
	STN (R)	-14.8	0.0	-2.9
10	STN (L)	15.0	-1.4	-1.5
	STN (R)	-12.4	-2.5	-4.5
11	STN (L)	15.3	-1.2	-1.2
	STN (R)	-14.2	-2.0	-3.6
12	STN (L)	14.2	-1.0	-2.0
	STN (R)	-14.3	1.6	-2.5
13	STN (L)	14.2	-1.9	-1.5
	STN (R)	-14.6	-1.6	-1.0
14	STN (L)	16.3	-2.0	0.0
	STN (R)	-12.8	-1.2	-2.7
15	STN (L)	12.8	-0.3	-0.3
	STN (R)	-10.4	-1.6	-2.5
16	STN (L)	12.5	-3.0	-4.1
	STN (R)	-10.3	-1.5	-6.7
<b>Mittelwert ± Standardabweichung</b>				
	STN (L)	<b>11.5 ± 6.0</b>	<b>-1.0 ± 2.8</b>	<b>-1.7 ± 3.3</b>
	STN (R)	<b>-11.5 ± 3.2</b>	<b>-0.7 ± 2.3</b>	<b>-2.6 ± 3.3</b>

\* nicht-aktiviert

**Tabelle T1: Koordinaten der aktiv geschalteten Pole der DBS-Elektrode aller IPS Patienten.**

Die Mittelwerte ± Standardabweichungen des rechten und des linken STNs sind im unteren Bereich angegeben. Die Patienten Nr. 1-8 sind dem tremordominanten und Nr. 9-16 dem akinetisch-rigiden Subtyp zuzuordnen.

Patient Nr.	Zielstruktur	Kohärenzcluster EDC & FDL	Bester klinischer Effekt
1	STN (R)	EDC: 2 Cluster FDL: 2 Cluster Cluster gleich lokalisiert	im oberen Cluster bester klinischer Effekt
2	STN (L)	EDC: 2 Cluster FDL: 2 Cluster Cluster gleich lokalisiert; durchgehend häufiges Auftreten kohärenter Verbindungen	im oberen Cluster bester klinischer Effekt
3	STN (L)	EDC: 2 Cluster FDL: 2 Cluster Cluster gleich lokalisiert; durchgehend häufiges Auftreten kohärenter Verbindungen	im oberen Cluster bester klinischer Effekt
	STN (R)	EDC: 1 Cluster FDL: 2 Cluster Cluster 1 gleich lokalisiert	im gemeinsamen Cluster bester klinischer Effekt
4	STN (L)	EDC: 1 Cluster FDL: 1 Cluster Cluster gleich lokalisiert; speziell auf Zwei Trajekten häufiges Auftreten kohärenter Verbindungen	bester klinischer Effekt nicht im Cluster
5	STN (R)	EDC: 2 Cluster FDL: 2 Cluster Cluster gleich lokalisiert; durchgehend häufiges Auftreten kohärenter Verbindungen	im oberen Cluster bester klinischer Effekt
6	STN (L)	EDC: 1 Cluster FDL: 1 Cluster Cluster gleich lokalisiert	im Cluster bester klinischer Effekt
7	STN (R)	EDC: 1 Cluster FDL: 1 Cluster Cluster gleich lokalisiert	bester klinischer Effekt nicht im Cluster
8	STN (L)	EDC: 2 Cluster FDL: 1 Cluster Cluster 1 gleich lokalisiert	im gemeinsamen Cluster bester klinischer Effekt

**Tabelle T2: Kohärenzcluster und bester klinischer Effekt der tremordominanten IPS Patienten.**

In allen Kohärenzkartierungen der 8 tremordominanten IPS Patienten konnte mind. ein Kohärenzcluster identifiziert werden; teilweise traten 2 Cluster auf. In 2 Kartierungen traten Unterschiede im Auftreten von Clustern zwischen der Kartierung des EDCs und FDLs auf. In einigen Kartierungen konnten auf einem Großteil der Ableithöhen ein häufiges Auftreten kohärenter Verbindungen beobachtet werden, wobei Cluster sich durch stärker signifikante Verbindungen und stark angehäuften Kohärenzen zwischen eng benachbarten LFPs und EMGs auszeichneten. Ein Vergleich zwischen bestem klinischen Effekt und dem Auftreten von Kohärenzclustern zeigte in 7 von 9 Kartierungen die beste Stimulationswirkung in einem Cluster.

Patient Nr.	Zielpunkt	x	y	z
1	VIM (L)	12.4	-7.4	1.3
	VIM (R)	-12.3	-7.2	-2.2
2	VIM (L)	10.2	-7.3	-5.0
3	VIM (L)	10.6	-6.9	-3.1
	VIM (R)	-9.9	-6.3	-2.7
<b>Mittelwert ± Standardabweichung</b>				
	VIM (L)	<b>11.1 ± 1.2</b>	<b>-7.2 ± 0.2</b>	<b>-2.3 ± 3.2</b>
	VIM (R)	<b>-11.1 ± 1.7</b>	<b>-6.7 ± 0.6</b>	<b>-2.4 ± 0.4</b>

**Tabelle T3: Koordinaten der aktiv geschalteten Pole der DBS-Elektrode der MS Tremor Patienten.**

Der Mittelwert ± Standardabweichung der rechten und der linken Elektrode im VIM wurde berechnet. Alle Elektroden kamen bei Projektion auf den SWA im Bereich des VIMs zum Liegen.

Patient Nr.	Zielstruktur	Kohärenzcluster EDC & FDL	Bester klinischer Effekt
1	VIM (L)	EDC: 2 Cluster FDL: 2 Cluster Cluster gleich lokalisiert	im unteren Cluster bester klinischer Effekt
2	VIM/ZI (L)	EDC: 1 Cluster FDL: 1 Cluster Cluster nicht gleich lokalisiert	bester klinischer Effekt in Bereich mit wenigen kohärenten Verbindungen, nicht in den Clusters
3	VIM (R)	EDC: 1 Cluster FDL: 1 Cluster Cluster gleich lokalisiert	im Cluster bester klinischer Effekt

**Tabelle T4: Kohärenzcluster und bester klinischer Effekt der MS Tremor Patienten.**

Die Kohärenzkartierungen der 3 MS Patienten konnten 1 oder 2 Kohärenzcluster identifizieren, wobei auch Unterschiede zwischen Kartierungen des EDCs und des FDLs auftraten. Ein Vergleich zwischen bestem klinischen Effekt und dem Auftreten von Kohärenzclustern zeigte in 2 von 3 Kartierungen die beste Stimulationswirkung im Kohärenzcluster.