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

Die Wirkung von L-DOPA auf das zerebrale oszillatorische Netzwerk des Parkinsonschen Ruhetremors

Eine Magnetenzephalographie-Studie

Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
vorgelegt von

Houssain Makhloufi
2008

Als Inauguraldissertation gedruckt mir Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. A. Schnitzler
Korreferent: PD Dr. med. M. Sabel

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **1**
1.1 Großhirn und Basalganglien . . . 3
1.2 Morbus Parkinson . . . 6
1.2.1 Klinische Symptome . . . 6
1.2.2 Pathologie . . . 7
1.2.3 Pathophysiologie . . . 8
1.2.4 Therapie . . . 9
1.3 Der Neurotransmitter Dopamin . . . 11
1.4 Tremor und oszillatorische Aktivität . . . 12
1.4.1 Tremor . . . 12
1.4.2 Oszillatorische Aktivität . . . 13
1.4.3 Pathologische Bedeutung der oszillatorischen Aktivität für die Tremorentstehung . . . 14
1.4.4 Herleitung der Fragestellung . . . 16

2 Methoden **17**
2.1 Patientendaten . . . 17
2.2 Versuchsaufbau . . . 17
2.2.1 Periphere Signale . . . 18
2.2.2 Magnetenzephalographie . . . 19
2.2.3 Übertragung der MEG-Daten auf die individuelle Hirnanatomie . . 20
2.3 Versuchsablauf . . . 20
2.4 Datenauswertung . . . 21
2.4.1 Leistungs- und Kohärenzspektren . . . 22
2.4.2 Dynamic Imaging of Coherent Source . . . 22
2.4.3 Statistical Parametric Mapping . . . 23
2.4.4 Richtungsindex . . . 23
2.4.5 Partielle Kohärenz . . . 24

3 Ergebnisse **25**
3.1 Muskelaktivität . . . 25
3.2 Zerebro-muskuläre Kohärenz . . . 26
3.3 Quellenlokalisationen . . . 27
3.4 Zentrale neuromagnetische Aktivität . . . 28
3.5 Kopplungsrichtung . . . 30
3.6 Zerebro-zerebrale Kohärenz . . . 31

4 Diskussion **32**
4.1 Muskelaktivität 32
4.2 Zerebrales Netzwerk 32
4.3 Funktionale Bedeutung 33
4.3.1 des primären Motorkortex 33
4.3.2 des ipsilateralen Motorkortex 33
4.3.3 des Kleinhirns 34
4.3.4 des Dienzephalons 35
4.3.5 des posterioren parientalen Kortex 35
4.3.6 des sekundären sensorischen Kortex 36
4.3.7 des prämotorischen Kortex 37
4.4 Kortiko-muskuläre Kohärenz 37
4.5 Zerebro-zerebrale Kohärenz 39
4.5.1 Eine motorische Grundfrequenz 39
4.5.2 Vergleich OFF/ON 40
4.6 Die Rolle oszillatorischer Aktivität um 20 Hz 42
4.7 Schlussfolgerungen 43

5 Zusammenfassung **44**

6 Literaturverzeichnis **45**

7 Anhang **50**
Abbildungsverzeichnis 50
Tabellenverzeichnis und Abkürzungsverzeichnis 50

1 Einleitung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses von L-DOPA auf ein kürzlich beschriebenes zerebrales oszillatorisches Netzwerk, das dem Parkinsonschen Ruhetremor (RT) zugrunde liegt. Der Morbus Parkinson (MP) ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die Folge des Verlustes dopaminerger Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNpc), einem Teil der Basalganglien (BG), ist. Klinische Charakteristika des MP sind der antagonistische RT, die muskuläre Rigidität und Bradykinesie mit Beeinträchtigung der Initiierung und Ausführung motorischer Handlungen (Lang und Lozano, 1998a; Lang und Lozano, 1998b).

Obwohl viel über die Anatomie der Kommunikation zwischen BG und Hirnrinde und über die Integration kortikaler Informationen auf der Ebene der Eingangskerne der BG bekannt ist (Smith et al., 1998), ist noch unklar, wie die Aktivität zwischen der Hirnrinde und den BG funktionell koordiniert wird. Hier trifft das Phänomen der oszillatorischen Hirnaktivität auf das Interesse der aktuellen Hirnforschung.

Oszillatorische Aktivität ist eine typische Eigenschaft von Neuronen und Neuronenverbänden. Sie wird in verschiedenen Hirnregionen mit unterschiedlichen Funktionen in Zusammenhang gebracht, z.B. im visuellen (Gray und Singer, 1989) oder sensomotorischen (Murthy und Fetz, 1996a; Murthy und Fetz, 1996b; Schnitzler et al., 2000) System. Synchrone oszillatorische Aktivität ist ein grundlegender Mechanismus für die Verarbeitung und Integration von Informationen in räumlich verteilten neuronalen Netzwerken (Singer, 1999; Varela et al., 2001; Schnitzler und Gross, 2005).

Kommt es zu pathologischen Veränderungen dieser Aktivität, kann sie sich in neurologischen Symptomen manifestieren (Bevan et al., 2002). Solch eine pathologisch veränderte oszillatorische Aktivität wird bei Untersuchungen im Tiermodell des MP, aber auch bei Parkinsonpatienten im Thalamus (Lenz et al., 1988), Globus pallidus internus (GPi) (Filion und Tremblay, 1991; Nini et al., 1995; Hutchison et al., 1997) und Nucleus subthalamicus (STN) (Bergman et al., 1994; Hutchison et al., 1998; Levy et al., 2000) gefunden. Diese pathologisch veränderte neuronale Aktivität beeinflußt die Kommunikation innerhalb der BG und kann zu Symptomen der Parkinsonschen Erkrankung führen (Bergman und Deuschl, 2002; zur Übersicht siehe Deuschl et al., 2000; McAuley und Marsden, 2000; Deuschl et al., 2001).

Besondere Bedeutung kommen Aktivitätsänderungen im Thalamus zu, finden sich doch Hinweise, dass thalamische Neurone an der Entstehung des RT beteiligt sind (Lenz et al., 1994). Hier vermutet man, dass der Thalamus entfernt liegende Areale außerhalb der BG durch ein thalamo-kortikales und zerebello-thalamisches Netzwerk mit den BG verbindet (Bergman und Deuschl, 2002; Schnitzler und Gross, 2005). Unterstützt wird diese Vorstellung durch Untersuchungen, die zeigen, dass thalamische Aktivität spezifisch mit Tremoraktivität korreliert (Llinas und Pare, 1995) und dass therapeutische Läsionen

thalamischer Kerne (z.B. des Nucl. ventralis intermedius) zur Reduktion des RT führen (Narabayashi, 1982).

Neue Untersuchungen zeigen unter Verwendung der Magnetenzephalographie (MEG) (Volkmann et al., 1996; Timmermann et al., 2003) und subkortikaler Elektrodenableitungen (Williams et al., 2002) die Beteiligung motorischer und somatosensorischer Areale an der Entstehung des RT. Zusätzlich liefern Ableitungen des menschlichen Thalamus (Marsden et al., 2000) Hinweise darauf, dass sich die pathologische oszillatorische Aktivität von den BG aus über subkortikale und kortikale Areale wie dem prämotorischen (PMC) und dem primär motorischen Kortex (M1) ausdehnt (Hua et al., 1998). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der RT auf einem räumlich verteilten oszillatorischen Netzwerk basiert, das neben subkortikalen auch kortikale Areale umfasst. Die Beteiligung ähnlicher Hirnareale kann bei Probanden, die den RT imitieren, nachgewiesen werden (Pollok et al., 2004). Diese Arbeit lässt vermuten, dass das oszillatorische Netzwerk, welches mit dem RT assoziiert ist, auf einem bereits bestehenden physiologischen Netzwerk basiert. Innerhalb des oszillatorischen Netzwerks finden sich interessante Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden. Parkinsonpatienten zeigen im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen, die einen Ruhetremor imitieren, eine signifikant stärkere Kopplung zwischen primärem sensomotorischen Kortex (M1/S1) und Thalamus. Das lässt vermuten, dass spezifische Veränderungen innerhalb des beschriebenen Netzwerks, besonders thalamo-kortikale Kopplungen, wichtig für die Entstehung des RT sind. Obwohl L-DOPA effektiv Tremorsymptome lindern kann, ist wenig über die Wirkung bekannt. L-DOPA könnte auf einzelne funktionale Verbindungen innerhalb des Netzwerks, insbesondere auf thalamo-kortikale Verbindungen, Einfluß nehmen und so seine tremorhemmende Wirkung entfalten.

Von großer Bedeutung in diesem Zusammenhang ist eine kürzlich veröffentliche Studie, die den Effekt von L-DOPA auf oszillatorische Aktivität in Kerngebieten der BG mittels Ableitung lokaler Feldpotentiale untersucht (Brown et al., 2001). Ohne L-DOPA zeigen Neurone in den BG Entladungen im $4 - 12$ Hz Frequenzband, die phasenbezogen zum Tremor sind (Bergman et al., 1994). Anscheinend führt das dopaminerge Defizit als Hauptmerkmal des MP Einfluss zu pathologisch veränderten Entladungen in den BG, die ihrerseits zu abnormen motorischen Mustern führen können. Daher ist es notwendig zu untersuchen, inwieweit diese Veränderungen der neuronalen Aktivität im $4 - 12$ Hz Frequenzband modulierbar sind, beispielsweise durch dopaminerge Medikation wie L-DOPA, und inwieweit sich diese innerhalb des gesamten oszillatorischen Netzwerks auswirken.

Darüber hinaus kann der Effekt von L-DOPA auf das Zusammenspiel zwischen Motorkortex und Muskulatur (gemessen als kortiko-muskuläre Kohärenz) wichtige Informationen zur Pathophysiologie des MP liefern. Hier zeigen Salenius und Mitarbeiter, dass L-DOPA die Stärke der kortiko-muskulären Kohärenz vermindert (Salenius et al., 2002).

Obwohl diese Untersuchung einen wichtigen Einblick in den Effekt von L-DOPA auf kortiko-muskuläre Kohärenz bei Parkinsonpatienten gewährt, bleibt der Effekt von L-DOPA auf das zentrale Netzwerk des RT ungeklärt. Zusammenfassend ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, den Effekt von L-DOPA auf oszillatorische Netzwerk des RT zu untersuchen.

1.1 Großhirn und Basalganglien

Das Gehirn wird in das Großhirn, Zwischenhirn, Mittelhirn und Kleinhirn eingeteilt. Das Großhirn wird in vier Lappen eingeteilt, die unterschiedliche Funktionen erfüllen (siehe Abbildung 1A). Der Stirnlappen repräsentiert annähernd 1/3 der Hirnoberfläche. Er dehnt sich nach posterior bis zur Zentralfurche (Rolando-Furche oder auch Sulcus centralis) aus, wo die motorische Hirnrinde liegt. Der *Stirnlappen* ist von besonderer Bedeutung für Gedächtnisleistungen, Persönlichkeit und Stimmung. Der *Scheitellappen* dehnt sich von der Zentralfurche nach posterior bis zur parieto-okzipitalen Furche aus. Der postzentrale Gyrus des Scheitellappens beinhaltet die somatosensorische Hirnrinde. Der *Scheitellappen* ist wichtig für die Integration sensorischer Informationen, für die Diskrimination von Form, Textur, Größe und Gewicht von Objekten. Der *Schläfenlappen* liegt unterhalb der lateralen Furche (Sylvius-Furche oder auch Sulcus lateralis) und dehnt sich nach hinten bis zum Scheitel- und Hinterhauptlappen aus. Der *Schläfenlappen* der dominanten Hirnhälfte ist mit Sprachfunktionen assoziiert. Der *Hinterhauptlappen* beginnt an der parieto-okzipitalen Furche und erstreckt sich nach hinten bis zum Kleinhirnzelt (Tentorium cerebelli). Der Hinterhauptlappen beinhaltet die Sehrinde und Hirnareale, die visuelle Informationen integrieren (Miller und Schwinn, 1997).

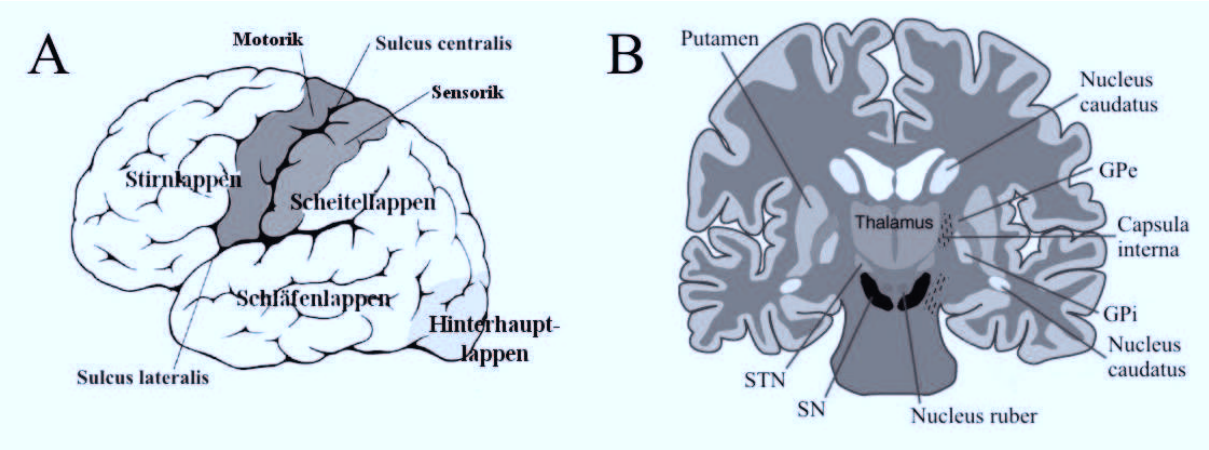

Abbildung 1: **(A) Die Hirnlappen des Gehirns und (B) Frontalschnitt durch die Basalganglien.** GPe = Globus pallidus externus; GPi = Globus pallidus internus; SN = Substantia nigra; STN = Nucleus subthalamicus (modifiziert nach Miller und Schwinn, 1997 (A) und Kandel et al., 2000 (B)).

Die BG, vom Zwischenhirn (Dienzephalon) durch die Capsula interna getrennt, sind als eine Ansammlung subkortikaler Hirnkerne an Motorik und Kognition beteiligt (DeLong,

1990; Graybiel, 1995). Sie empfangen und integrieren hauptsächlich Informationen von der Hirnrinde und leiten die integrierten Informationen zum Hirnstamm sowie über den Thalamus zurück zu präfrontalen, prämotorischen und motorischen Arealen.

Der Frontalschnitt durch das Gehirn (siehe Abbildung 1B) zeigt in der Mitte der Abbildung die BG, die sich aus den vier Hauptkernen zusammensetzen: (1) Striatum, (2) Pallidum, (3) SN und (4) STN. Das Striatum lässt sich in drei wichtige Untereinheiten aufteilen: (i) Nucleus caudatus, (ii) Putamen und (iii) ventrales Striatum, das den Nucleus accumbens beinhaltet. Das Pallidum selbst lässt sich in ein inneres (GPi) und äußeres (GPe) Segment aufteilen.

Die BG sind an der Kontrolle von Bewegungen und im pathologischen Zustand an Bewegungsstörungen beteiligt. Postmortale Untersuchungen von Patienten mit MP, Morbus Huntington oder Hemiballismus zeigen pathologische Veränderungen in diesen subkortikalen Kernen. BG-Erkrankungen haben charakteristische Störungen der Motorik: (i) Tremor und andere unwillkürliche Bewegungen; (ii) Veränderungen der Haltung und des Muskeltonus; (iii) Verarmung und Verlangsamung der Bewegungen ohne Lähmungserscheinungen. Vereinfacht äußern sich Erkrankungen der BG entweder durch **Hyper**kinesie (wie die Überbeweglichkeit beim Morbus Huntington) oder **Hypo**kinesie (wie die Bewegungsminderung beim MP). Zusätzlich zu Störungen in der Motorik manifestieren sich pathologische Veränderungen der BG in Beeinträchtigungen der Kognition. Diese aber sind für die vorliegende Arbeit nachrangig und werden somit nicht näher erläutert.

Für das Zusammenspiel verschiedener Hirnareale und dieser Kerngebiete, spielen die beiden Neurotransmitter Glutamat und Gammaaminobuttersäure (GABA) eine herausragende Rolle. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter des Gehirn, d.h. er wirkt auf nachgeschaltete Neurone erregend. GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter, d.h. er wirkt auf nachgeschaltete Neurone hemmend. Beide kommen weit verteilt im Gehirn vor. Neben diesen beiden Transmittersystemen spielen im Verschaltungssystem der BG dopaminerge Projektionen von der SNpc zum Striatum eine bedeutende Rolle.

Alle kortikalen Areale haben exzitatorische glutamaterge Projektionen zum Striatum (Kandel et al., 2000). Fast die gesamten Eingänge der BG laufen über das Striatum (siehe Abbildung 2 A), das über direkte und indirekte Projektionen die Ausgangskerne der BG beeinflußt (siehe Abbildung 2 B). Diese projizieren zu den thalamischen Kernen, die wiederum zurück zur Hirnrinde projizieren und so eine thalamo-kortikale Schleife bilden.

Die Verschaltungen innerhalb der BG können in direkte und indirekte Projektionen eingeteilt werden. Die direkte Projektion führt vom Striatum zu den Ausgangskernen (siehe Abbildung 2 B). Die indirekte Projektion passiert beginnend vom Striatum erst GPe und anschließend STN. Dieser letzte Teil der Projektion wird über inhibitorische

GABAerge Fasern vermittelt. Und schließlich schickt STN glutamaterge exzitatorische Fasern zu den Ausgangskernen (GPi und SNpr).

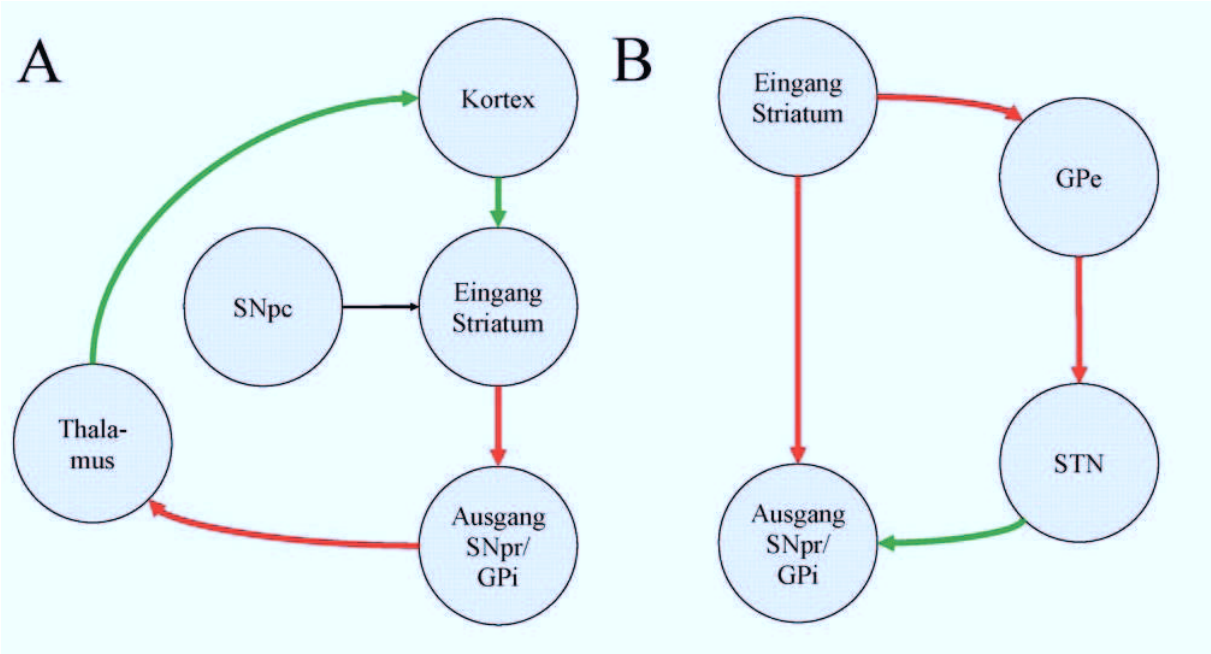

Abbildung 2: **Vereinfachte Darstellung der Ein- und Ausgänge der Basalganglien.** (A) Die Kommunikation zwischen Kortex, BG und Thalamus. (B) Die Kommunikation innerhalb der BG. Die grünen Pfeile geben exzitatorische, die roten inhibitorische Projektionen an. Der schwarze Pfeil von SNpc zum Striatum gibt über D1-Rezeptoren exzitatorische und über D2-Rezeptoren inhibitorische Projektionen wieder.

Die Neurone der Ausgangskerne zeigen physiologisch tonische hochfrequente Entladungen. Wird der direkte Weg (Striatum → GPi/ SNpr) aktiviert, werden die Ausgangsneurone gehemmt. Dies führt dazu, dass der inhibitorische Einfluss der Ausgangskerne auf den Thalamus reduziert wird, und kortikale Areale aktiviert werden. Die Aktivierung des indirekten Weges verstärkt die Hemmung des Thalamus und vermindert kortikale Aktivierungen. Folglich erleichtert die Aktivierung des direkten Weges die Ausführung einer Bewegung, während der indirekte Weg die Ausführungen von Bewegungen hemmt. Das Gleichgewicht beider Systeme erlaubt die Ausführung koordinierter Bewegungen.

Dopaminerge Projektionen (DA) der SNpc beeinflussen auf unterschiedliche Weise das Striatum. Striatale Neurone, die direkt zu den Ausgangskernen projizieren, besitzen exzitatorische D_1-Rezeptoren. Demgegenüber haben die striatalen Neurone, die den indirekten Weg beeinflussen, inhibitorische D_2-Rezeptoren. Auch wenn die striatale Wirkung der dopaminergen Projektionen von der SNpc auf die DA-Rezeptoren (D_1 und D_2) unterschiedlich ist, führen sie zum gleichen Effekt, nämlich in einer geringeren Hemmung der thalamo-kortikalen Neurone und so zur Bewegungsausführung. Welche Veränderungen in der Verschaltung der BG zu Symptomen des MP führen, werden im nachfolgenden Kapitel über die Parkinsonsche Erkrankung aufgeführt.

1.2 Morbus Parkinson

Die Parkinsonsche Erkrankung ist eine häufig auftretende fortschreitende neurodegenerative Erkrankung mit unbekannter Ursache (zur Übersicht siehe Lang und Lozano, 1998). Da Alter der einzig konsistente Risikofaktor ist, wird die Prävalenz mit steigender Lebenserwartung in Zukunft weiter zunehmen. Daher erwartet man, dass Krebserkrankungen als zur Zeit zweithäufigste Erkrankungen in einigen Jahrzehnten von neurodegenerativen Erkrankungen abgelöst werden. Bedeutung erlangt die Erkrankung weiterhin durch die zwei- bis fünffach erhöhte Mortalität und der damit verbundenen deutlichen Reduktion der Lebenserwartung (Lang und Lozano, 1998a).

Als MP wird das idiopathische Parkinsonsyndrom bezeichnet. Die Prävalenz des MP in den Industrieländern wird auf 0.3 % der Gesamtbevölkerung und auf über 1 % für die Population der über 60 Jährigen geschätzt (Rajput, 1992). Die parkinsonsche Erkrankung tritt auf der ganzen Welt — in allen ethnischen und sozialen Gruppen auf — und betrifft Männer und Frauen annährend gleich häufig (Lang und Lozano, 1998a). Die jährliche Inzidenz liegt bei 13 Fällen auf 100.000 (Mayeux et al., 1995).

1.2.1 Klinische Symptome

Die klinische Untersuchung erlaubt unter Zuhilfenahme der Patientenanamnese die Diagnosestellung MP (Samii et al., 2004). Die Kardinalsymptome sind Bradykinesie, Ruhetremor und Rigidität. Im Verlaufe der Erkrankung kommt es zu Störungen der posturalen Reflexe. Die Symptome des MP beginnen typischerweise zunächst asymmetrisch und zeigen ein gutes Ansprechen auf die Gabe von L-DOPA.

Die für den MP typischen Symptome werden im Folgenden näher charakterisiert.

1. Bradykinesie manifestiert sich anfänglich als Schwierigkeit bei feinen motorischen Aufgaben, wie beispielsweise das Drücken eines Knopfs oder Schreiben mit der Hand. Auffallend ist, dass sich beim Gehen das Mitschwingen der Arme reduziert. Die Überprüfung der Bradykinesie erfolgt durch Fingertapping, alternierende Pronation-Supinationsbewegung und das abwechselnde Öffnen und Schließen der Faust (Martinez-Martin et al., 1994).

2. Ruhetremor ist bei 70 % aller Parkinsonpatienten das erste Symptom. Typischerweise ist der Tremor antagonistisch. Die Frequenz liegt zwischen $4-6$ Hz. Charakteristisch ist, dass der Tremor zu Beginn einseitig ist und sich unter Angst und kontralateraler motorischer Aktivität verstärkt. Die untere Extremitäte ist seltener betroffen als die Obere.

3. Rigidität zeigt sich im erhöhten Widerstand bei passiver Bewegung, besonders in der vom Tremor betroffenen Extremität. Zudem verstärkt sie sich unter gleichzeitiger kontralateraler Bewegung und geistiger Aktivität wie Rückwärtszählen.

4. Beim „Freezing“ verspüren die Patienten plötzlich die Unfähigkeit einen oder beide Füße häufig vor Türschwellen zu bewegen. Beim Start einer Gehbewegung, bei einer Wendung, beim Erreichen eines Ziels oder unter emotionaler Belastung kann es zu diesem Phänomen kommen. Schwere Episoden können zu vermehrten Stürzen führen und sind eine Hauptquelle für Behinderungen der Patienten. Wenn dieses Phänomen den oberen Körperabschnitt betrifft, kann es zu Störungen von Sprache und Schrift kommen.

5. Posturale Instabilität äußert sich in schlechter Balance, die ebenfalls zu einem erhöhten Sturzrisiko führt. Überprüft wird dies durch den sog. Retropulsionstests. Hierbei wird der Patient nach hinten weggedrückt. Der Gang wird langsamer, die Füße werden über dem Boden gezogen, und beim Drehen sind mehr Schritte erforderlich. Dieses Phänomen tritt selten zu Beginn der Erkrankung auf.

Obwohl Störungen der Motorik am auffälligsten für diese Erkrankung sind, werden zusätzlich andere nicht-motorische Symptome wie vegetative Dysfunktionen, psychiatrische und kognitive Veränderungen, sensorische Störungen und Schlafstörungen festgestellt.

Als Instrument zur Verlaufsbeurteilung der Parkinsonschen Erkrankung wurde die Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) entwickelt. Sie unterteilt sich in den Bereich (I) kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, (II) Aktivitäten des täglichen Lebens und (III) motorische Aktivität. Der UPDRS III Score wurde in dieser Untersuchung angewandt, um die Schwere der motorischen Parkinsonsymptomatik zu erfassen.

1.2.2 Pathologie

MP, charakterisiert durch den progressiven Untergang selektiver aber heterogener Neuronenpopulationen, betrifft überwiegend neuromelaninhaltige dopaminerge Neurone der SNpc und verschiedene aminerge und cholinerge Areale des Gehirns. Der Neuronenverlust in der SN zeigt ein für die Erkrankung spezifisches Muster, das sich von normalen Alterungsprozessen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen unterscheidet. Der daraus resultierende lokale Verlust an Dopamin im Striatum wird für die motorischen Symptome der Parkinsonschen Erkrankung verantwortlich gemacht. Die Beteiligung anderer kortikaler und subkortikaler Strukturen dient als Erklärung für Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen (Deuschl et al., 2001).

Pathoanatomische Ergebnisse, Positronenemissionstomographie und klinische Untersuchungen zeigen, dass das Fortschreiten der Erkrankung mit einem Fortschreiten der Degeneration der dopaminergen Neurone einhergeht. Klinisch manifest wird der MP erst, wenn über 80% des striatalen Dopamins und 50% der nigralen Neurone verloren gegangen sind (Fearnley und Lees, 1991).

Die Mechanismen hinter diesen pathologischen Veränderungen sind weitgehend unbe-

kannt. Besondere Bedeutung misst man aber Alterungsprozessen, genetischen Veränderungen, Umwelteinflüssen und endogenen Mechanismen bei (Lang und Lozano, 1998b).

1.2.3 Pathophysiologie

Durch die Degeneration dopaminerger Neurone in der SN kommt es zur Minderung der Projektionen von SN zum Striatum (siehe Abbildung 3) welches zur Reduktion der inhibitorischen direkten Projektion führt, die von einer geringeren Hemmung der Ausgangskerne gefolgt wird. Daraus folgend nimmt der inhibitorische Einfluss auf den Thalamus zu (Kandel et al., 2000). Die inhibitorische Projektion vom Striatum über die indirekte Projektion zum GPe ist deutlich verstärkt, mit nachfolgender Minderung der Projektion GPe-STN. Der STN wird als Konsequenz weniger gehemmt und kann daher verstärkt exzitatorische Aktivität auf die Ausgangskerne ausüben. Zusammenfassend kommt es über beide Projektionen zur Aktivitätssteigerung der Ausgangskerne mit Hemmung der thalamo-kortikalen Efferenzen.

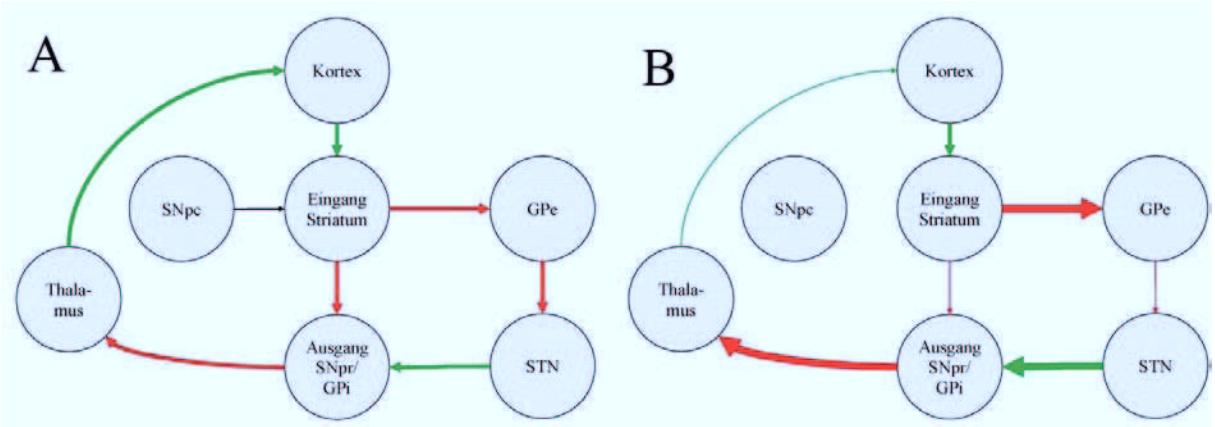

Abbildung 3: **Normale und pathologische Verschaltung der BG.** (A) Normale Verschaltung der BG. (B) Pathologische Verschaltungen innerhalb der BG bei MP. Die grünen Pfeile geben exzitatorische, die roten inhibitorische Projektionen an. Die Pfeildicke beschreibt Einflußstärke der jeweiligen Projektion. Nähere Erläuterungen finden sich im Text.

Über dieses Modell lassen sich die klinischen Symptome wie Akinesie und Rigidität erklären. Das klinische Symptom des Tremors lässt sich nur sehr schwer über die beschriebenen Veränderungen der Verschaltung der BG erklären. Daher werden zunehmend Veränderungen in Entladungsmustern und in oszillatorischen Netzwerken verantwortlich für die Tremorentstehung gemacht (ausführlich im Kapitel *Tremor und oszillatorische Aktivität*).

1.2.4 Therapie

Es gibt keine eindeutige Evidenz dafür, dass die derzeitigen Therapiemöglichkeiten die Progression der parkinsonschen Erkrankung verlangsamen können. Das ganze Therapiespektrum zielt darauf ab, Krankheitssymptome und Lebensqualität zu verbessern. Neben der medikamentösen Behandlung gehört die psychosoziale und physiotherapeutische Pflege zu wichtigen Maßnahmen in der Therapie von Parkinsonpatienten. Seit einigen Jahren können auch zusätzliche operative Therapieverfahren wie die Tiefenhirnstimulation eingesetzt werden.

Medikamentöse Therapie

Das Fundament der Therapie bildet L-DOPA (sog. *Goldstandard*), eine Vorstufe des Dopamins (siehe nachfolgendes Kapitel Dopamin). Diese etablierte Therapie mit L-DOPA hat einige Nachteile. Die beiden wichtigsten Probleme sind (i) die kurze Halbwertszeit, welche eine mehrmalige tägliche Einnahme der Medikation voraussetzt und (ii) die Folgen durch die später auftretenden Veränderungen der Pharmakodynamik und -kinetik. Das zweite Problem äußert sich über die Jahre durch Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien [1]. Man kann (i) Peak-of-Dose-Dyskinesien[2] und (ii) End-of-Dose-Dyskinesien[3] unterscheiden (Nutt und Holford, 1996). Es kommt zu plötzlichen Phasenwechseln zwischen Mobilität und Immobilität. Nach mehrjähriger Therapie lässt die Wirksamkeit von L-DOPA bei 3/4 aller Patienten nach (Fahn, 1999). Darüber hinaus kommt es durch die geringe Spezifität für das nigrostriatale System des L-DOPAs zur ausgedehnten Verteilung über das Gehirn, was Nebenwirkungen wie Halluzinationen und Psychosen erklären kann (Samii et al., 2004).

Weil eine Monotherapie mit Dopaminagonisten (z.B. Lisurid) seltener Dyskinesien verursacht, werden bei jüngeren Parkinsonpatienten und bei geringer körperlicher Beeinträchtigung diese bevorzugt eingesetzt. Obwohl die therapeutische Potenz der DA-Agonisten geringer ist als die des L-DOPAs, reicht sie gewöhnlich nach dem Therapiebeginn für einige Jahre aus, um die Parkinsonsymptome zu kontrollieren. L-DOPA findet bevorzugt bei älteren Patienten Verwendung. Typische Nebenwirkungen einer Therapie mit DA-Agonisten sind Übelkeit, hypotensive Zustände, Beinödeme, Halluzinationen, Somnolenz und plötzliche Schlafattacken.

Nicht-medikamentöse Behandlung

Ist die medikamentöse Therapie nicht mehr wirkungsvoll oder treten Wirkungsflukuationen auf, kommen chirurgische Verfahren zum Einsatz. Die operative Läsion des STN

[1] Bewegungsstörungen, die häufig durch überschießende Bewegungen charakterisiert sind

[2] unfreiwillige Bewegungen bei maximalen Wirkspiegeln

[3] Bewegungsarmut bei niedrigem Dosisspiegel

ist anderen Kernen wegen geringerer Nebenwirkungen überlegen, wenn auch die Gefahr des Hemiballismus besteht. Statt der mechanischen Läsion bietet sich seit kurzem auch die Tiefenhirnstimulation als sinnvolle Therapie an. Sie führt zu einem geringeren Trauma, ist reversibel und geht mit weniger Nebenwirkungen einher. Seltene Komplikationen chirurgischer Verfahren sind Hirnblutungen, Infarkte, Epilepsien oder Tod (Samii et al., 2004). Bei Tiefenhirnstimulationsverfahren kann es durch die elektrische Stimulation zu kognitiven, emotionalen und motorischen Beeinträchtigungen kommen. Obwohl die genaue Wirkungsweise der Tiefenhirnstimulation noch nicht vollständig verstanden ist, vermutet man, dass die Neurone des jeweiligen Kerngebiets gehemmt werden (Blandini et al., 2000). Dies geschieht durch eine dauerhafte Depolarisation der Neurone und somit durch die Unterbrechung des neuronalen Netzwerkes.

Dem Dopaminmangel bei Parkinsonpatienten wurde versucht mittels Transplantation von embryonalen dopaminergen Neuronen in das Striatum entgegen zu steuern. Klinische Studien zeigen, dass diese transplantierten Neurone tatsächlich diese Funktion übernehmen können (zur Übersicht siehe Snyder und Olanow, 2005). Hier bestehen aber technische (z.B. hoher Embryonenbedarf) und ethische Probleme. Als wichtigste Nebenwirkung ist die Entwicklung einer Dyskinesie zu nennen (Snyder und Olanow, 2005).

1.3 Der Neurotransmitter Dopamin

Für die Kontrolle von Bewegungsabläufen sind komplexe Interaktionen zwischen verschiedenen neuronalen Gruppen im Zentralnervensystem (ZNS) erforderlich. Besondere Bedeutung für die Bewegungssteuerung hat der Neurotransmitter Dopamin (DA). Beides - die Modulation auf der lokalen Ebene und die Interaktion mit weit entfernt liegenden Neuronenpopulationen - sind verantwortlich für die Feinabstimmung von Bewegungsabläufen. Veränderungen in Neurotransmittersystemen, beispielsweise durch die fortschreitende Degeneration der Neurone in der SN, können zu Störungen in Bewegungsabläufen führen.

DA ist ein zur Gruppe der Katecholamine gehörendes Neurohormon. Im menschlichen Organismus wird DA in chromaffinen Zellen im Nebennierenmark, Hypothalamus, Substantia nigra und anderen Teilen des ZNS gebildet. Zusätzlich bildet DA auch die Vorstufe für weitere Transmitter wie Adrenalin und Noradrenalin. Für die DA-Synthese wird zunächst aus Tyrosin über eine C_3-Hydroxylierung 3,4-Dihydroxyphenylalanin gebildet. Die DOPA-Decarboxylase setzt es anschließend in das wirksame biogene Amin Dopamin um. Nach Freisetzung von DA in den synaptischen Spalt erfolgt die Wiederaufnahme in die Präsynapse. Zu einem geringeren Anteil erfolgt auch die enzymatische Spaltung durch Catechyl-O-Methyltransferase (COMT) oder Mono-Amino-Oxidase (MAO).

Tyrosin → 3,4-Dihydroxyphenylalanin → Dopamin

Störungen im Transmittergleichgewicht können sich in Erkrankungen äußern. Ein Überschuss an DA findet sich bei Tumoren des Nebennierenmarks mit klinischen Symptomen wie Bluthochdruck, Schweißausbrüchen, Herzklopfen und Kopfschmerzen.

Verschiedenste Wirkungen entfaltet DA auch außerhalb des ZNS über Adrenorezeptoren und spezifische DA-Rezeptoren (D_1-D_5). Hier wirkt es in mittlerer bis hoher Dosierung als Sympathomimetikum — in geringer Dosierung steigert es aber die Durchblutung der Eingeweidegefäße. Im Hypothalamus hemmt es zusätzlich die Ausschüttung von Prolaktin. Der aber für diese Studie weitaus wichtigere Effekt zeigt sich in der Wirkung auf das nigrostriatale System.

Die DA-Rezeptoren können in D_1 bis D_5, die sich pharmakologisch durch spezifische Liganden unterscheiden lassen, eingeteilt werden. Grob lassen sie sich in $\mathbf{D}_1$ (D_1+D_5) und $\mathbf{D}_2$ ($D_2 - D_4$) einteilen. Man findet sie an cholinergen Interneuronen, dopaminergen Neuronen in der SNpc und in striatalen Neuronen. Diese Rezeptoren sind für unterschiedliche funktionelle Interaktionen wichtig. Während D_1-Rezeptoren exzitatotrisch wirken, sind D_2-Rezeptoren inhibitorisch aktiv. Beide kommen im Striatum vor und spielen eine Hauptrolle in der Pathophysiologie des MP.

DA kommt zu 80% in den BG vor und spielt dort eine multifunktionale Rolle. Es reguliert die Kopplung zwischen BG und Thalamus. Diese besondere Verteilung war der erste Hinweis auf seine besondere Rolle als Neurotransmitter.

1.4 Tremor und oszillatorische Aktivität

1.4.1 Tremor

Tremor, definiert durch unwillkürliche rhythmische Oszillationen eines oder mehrerer Körperabschnitte, ist ein ätiologisch heterogenes Symptom. Nach einem Klassifikationsvorschlag der *Movement Disorder Society* kann man ihn nach der (i) Bedingung der Aktivierung, (ii) der Frequenz, (iii) der Dauer der Erkrankung und der (iv) Vererblichkeit einteilen (Deuschl et al., 1998).
Der Ruhetremor ist ein charakteristisches Zeichen des MP. Er ist typischerweise alternierend und durch eine Frequenz von 4 - 6 Hz gekennzeichnet (Deuschl et al., 2001). Patienten mit einem tremordominantem MP haben eine bessere Prognose bezüglich der Krankheitsentwicklung als Patienten mit der akinetisch-rigiden Variante (Deuschl et al., 2000). Verschiedene Studien zeigen, dass sich die Pathologie des tremordominanten MP von der akinetisch-rigiden Variante unterscheidet. Der mediale Teil der Substantia nigra, speziell das retrorubrale Areal (A8), ist stärker durch dopaminerge Degeneration betroffen als der laterale Teil der Substantia nigra (A9), der bei der akinetisch-rigiden Variante stärker betroffen ist (Jellinger, 1999).
Dennoch sind die genauen Mechanismen der Tremorentstehung unklar. Hauptsächlich wird neben spinalen Reflexen zentrale pathologische oszillatorische Aktivität als Ursprung des RT angesehen. Nachdem von einem Parkinsonpatienten berichtet wurde, dessen RT nach einer Hemiparese verschwand, versuchte man vor 100 Jahren durch die Entfernung motorischer und/oder prämotorischer Hirnanteile den RT zu beseitigen (Putnam, 1940). Bei allen Behandelten konnte der RT erfolgreich angegangen werden, nur die schweren Behinderungen nach dem Eingriff führten schnell zum Verlassen dieser Therapiemöglichkeit. Alternativ versuchte man die Durchtrennung der zervikalen Pyramidenbahn, und konnte so effektiv schwerste Formen des RT angehen. Die begleitenden Paresen lagen vorwiegend distal vor und beeinträchtigten somit vor allem die Feinmotorik (Putnam, 1940). Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass der RT an die Intaktheit der motorischen/prämotorischen Hirnrinde und ihre absteigenden Bahnen gebunden ist.
Prochazka und Trend (1988) beschrieben tremorähnliche Unterarmoszillationen bei 3-8 Hz nach einem Streckreflex, so dass sie vermuteten, dass Streckreflexe an der Entstehung des RT beteiligt sein könnten. Nichtsdestotrotz scheint die Existenz eines zentralen Ursprungs rhythmischer Aktivität wahrscheinlicher. Im Gegensatz dazu berichteten andere Autoren, dass spinale Reflexmechanismen nur einen geringen Anteil an der Entstehung des RT haben (Rack und Ross, 1986). Beschrieben doch Pollock und Davis (1930) einen Parkinsonpatienten bei dem der RT nach Durchtrennung der zervikalen Hinterwurzeln persistierte. D.h. der RT ist nicht kritisch auf sensorischem Feedback angewiesen. Eine weitere Arbeit zeigte, dass die i.m. Gabe eines Lokalanästhetikums keinen Einfluß auf den RT hatte, ließ aber neben dem Rigor auch den Muskeleigenreflex verschwinden (Walshe,

1924). Eine Reihe von Befunden spricht also dafür, den Ursprung der rhythmischen Aktivität in zentralen oszillatorischen Mechanismen zu suchen.

1.4.2 Oszillatorische Aktivität

Oszillatorische Aktivität spielt eine wichtige Rolle für die Interaktion auf neuronaler Ebene und ist grundlegend für zahlreiche physiologische Prozesse wie Atmung und Schlaf-Wach-Rhythmus. Synchronisierte oszillatorische neuronale Aktivität bildet einen grundlegenden Mechanismus zum Informationsaustausch zwischen räumlich verteilten Arealen (Schnitzler und Gross, 2005). Spontane Oszillationen wurden erstmals von Berger mit Hilfe des EEGs nachgewiesen (Berger, 1929). Oszillationen lassen sich ihrer Frequenz nach aufteilen in: θ-Aktivität ($4 - 7$ Hz), α-Aktivität ($8 - 13$ Hz), β-Aktivität ($13 - 30$ Hz) und γ-Aktivität ($30 - 80$ Hz) (Hutchison et al., 2004).
Durch die Modulierbarkeit oszillatorischer Aktivität im visuellen Kortex der Katze durch Lichtreize (Gray et al., 1989) über weite Distanzen erkannte man die große Bedeutung des Phänomens der Synchronisation und der rhythmischen oszillatorischen Aktivität als Mittel zur Kopplung räumlich getrennter Neuronenpopulationen und somit als Grundlage für die Kommunikation zwischen verschiedenen Hirnarealen. Die Synchronisation oszillatorischer Aktivität (speziell im visuellen Katzenkortex im γ-Band) führte zu der Theorie des Bindungsphänomens (*binding mechanism*) (Singer, 1999; Varela et al., 2001).
Neuronale Oszillationen und synchronisierte oszillatorische Aktivität als neurophysiologische Grundlage des Bindungsphänomens wurden mit sensorischen, kognitiven und motorischen Funktionen in Verbindung gebracht (Schnitzler und Gross, 2005; Fries, 2005), wobei im Rahmen der vorliegenden Arbeit der Schwerpunkt der Betrachtung im Bereich Motorik liegt. Oszillatorische Synchronisationen können sich als periphere Oszillationen im Elektromyogramm (EMG) zeigen. Solche peripheren Oszillationen finden sich beispielsweise bei langsamen Fingerbewegungen (*slow finger movements* = SFM). Hier wurde gezeigt, dass SFM keinen glatten Bewegungsablauf aufweisen, sondern Diskontinuitäten im Frequenzband von 8 - 12 Hz zeigen. Weitere Untersuchungen zeigten, dass diese Oszillationen kein peripheres Phänomen repräsentieren (Wessberg und Vallbo, 1995; Wessberg und Vallbo, 1996), sondern einen zentralen Ursprung haben. Die gleichzeitige Aufzeichnung von Muskelaktivität und Hirnaktivität mittels EMG und MEG lieferte erstmals Hinweise auf den zentralen Ursprung der 8 Hz Oszillationen (Gross et al., 2002). Gross und Mitarbeiter zeigten, dass ein zentrales oszillatorisches Netzwerk solchen Diskontinuitäten zugrunde liegt. Beteiligt an diesem Netzwerk sind der kontralaterale primäre Motorkortex, der prämotorische Kortex, der Thalamus und das ipsilaterale Kleinhirn (siehe Abbildung 4).

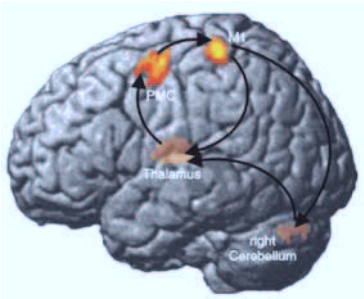

Abbildung 4: **Ein zerebello-thalamo-kortikales Netzwerk als Ursprung der *SFM*:** Die Quellen stellen das Gruppenergebnis zerebro-zerebraler Kohärenzberechnungen dar. Die ipsilateral zur Fingerbewegung gelegene Quelle in der rechten Kleinhirnhemisphäre koppelt mit dem linken Thalamus. Der Thalamus koppelt mit PMC und dieser mit M1. Die Aktivität in M1 geht der im Thalamus und Zerebellum voraus (modifiziert nach Gross et al., 2002).

1.4.3 Pathologische Bedeutung der oszillatorischen Aktivität für die Tremorentstehung

Wie bereits erwähnt lässt sich rhythmische oszillatorische Hirnaktivität bei Hirnfunktionen wie Perzeption, bei motorischen Abläufen und kognitiven Prozessen finden. Folglich können Veränderungen der rhythmischen Aktivität in verschiedenen oszillatorischen Netzwerken ein wichtiger Bestandteil für die Entwicklung von Symptomen neurologischer Krankheiten darstellen (Llinas et al., 1999; Bevan et al., 2002). Hier wurden abnorme synchronisierende Prozesse im Zusammenhang mit neuropsychiatrischen und neurologischen Erkrankungen wie Epilepsie, Schizophrenie und Demenz festgestellt (zur Übersicht siehe Schnitzler und Gross, 2005).

In den BG liegt der Schwerpunkt der Pathophysiologie der parkinsonschen Erkrankung. Daher ist es nur natürlich Tremor als Kernsymptom dieser Erkrankung in Veränderungen innerhalb der BG zu suchen (Bevan et al., 2002). Bei der Kartographierung der Zielgebiete der BG wie GPi und STN mittels Mikroelektroden findet sich oszillatorische Aktivität in den Neuronen dieser Strukturen, besonders bei Patienten mit Tremor (Hutchison et al., 1997, 1998; Levy et al., 2000, 2002). Ähnliche Ergebnisse finden sich auch im Tiermodell des MP (Raz et al., 1996, 2000; Ruskin et al., 1999, 2003; Goldberg et al., 2004). Diese Ergebnisse demonstrieren die Steigerung der Entladungsrate, die Tendenz zu irregulären Mustern und eine abnormale oszillatorische Synchronisation (Hutchison et al. 2004).

Die erste überzeugende Demonstration eines Mechanismus, der rhythmische Aktivität in Beziehung zu Tremor bringen konnte - genauer handelte es sich um den essentiellen Tremor - waren die Arbeiten von R. Llinas und seiner Arbeitsgruppe (Llinas und Volkind, 1973). Sie führten die zentralen tremorbezogenen Oszillationen auf spezifische Eigenschaften thalamischer Neurone zurück. Andere Untersuchungen ließen die Annahme zu, dass das 4 bis 6 Hz Tremormuster innerhalb des Thalamus generiert wird, basierend auf in-vitro-Experimenten, die die Interaktion zwischen pallidalen und thalamischen

Neuronen untersuchten (Paré et al., 1990). Paré und Mitarbeiter wiesen für den Thalamus spezifische Filtereigenschaften für einige Frequenzbänder der pallidalen Neurone nach. Sie zeigten, dass ein 12-15 Hz Muster der pallidalen Zellen in ein 4-6 Hz Muster des Thalamus transformiert wird. Ursächlich hierfür sind spezifische Membraneigenschaften thalamischer Neurone. Patientendaten konnten diesen Mechanismus nicht bestätigen, zeigen doch Tremorzellen im GPi bei Parkinsonpatienten bei niedrigeren Frequenzen Entladungen (z.B. Hutchison et al., 1997). Die Läsion des STN reduziert den RT, so dass die Vermutung nahe lag, dass der STN am RT beteiligt ist (Rodriguez et al., 1998). In Ruhe feuern die Neurone des STN und GPe scheinbar unabhängig voneinander (Bevan et al., 2002). Plenz und Kital (1999) zeigten, dass der exzitatorische STN und der inhibitorische GPe ein Rückkopplungssystem formieren, dass zu synchronisierten Entladungen führt. In Zellkulturen mit kortikalen, striatalen, STN- und GPe-Neuronen entwickelten STN und GPe spontan synchronisierte oszillatorische Entladungen zwischen 0.4 und 1.8 Hz. Läsionen pallidaler Neurone waren von einer Abnahme der Entladungen begleitet, wohingegen kortikale Läsionen zur Zunahme der Entladungen führten. Plenz und Kital vermuteten, dass STN und GPe einen zentralen Schrittmacher bilden, der durch striatale Hemmung moduliert wird.

Die motorische Beeinträchtigung beim MP wird auf den Untergang dopaminerger Neurone in der SNpc mit nachfolgendem Verlust des Transmitters DA in den BG zurückgeführt. Der dopaminerge Verlust führt anschließend zu Veränderungen der thalamischen und kortikalen Aktivität. Verschiedenste Veränderungen der Entladungen wurden in BG-Neuronen bei Parkinsonpatienten und MPTP-Affen festgestellt. Es wird vermutet, dass die meisten, wenn nicht alle dieser Veränderungen als Resultat des DA-Verlusts in den BG anzusehen sind. Sind sie doch durch die Stimulation des DA-Rezeptors reversibel (Bevan et al., 2002; Gatev et al., 2006). Der DA-Verlust in den BG verändert nicht nur die gesamte Feuerungsrate der Neurone, sondern verstärkt auch die Tendenz der Neurone in den BG und thalamokortikalen Arealen oszillatorische Feuerungsmuster zu generieren (Wichmann et al., 1994; Raz et al., 2000; Bergman et al., 1998; Brown et al., 2001; Levy et al., 2002). Pathologische Oszillationen im DA-Mangelzustand sind eng mit der pathologischen Synchronisation neuronaler Aktivität verbunden. Im physiologischen Zustand finden sich selten korrelierte Entladungen zwischen benachbarten BG-Neuronen (Wilson et al., 2004). Im Dopaminmangelzustand jedoch ist die Synchronisation zwischen benachbarten Zellen und zwischen Kerngebieten signifikant gesteigert (Wichmann und DeLong, 2003). Dies konnte im STN bei MPTP-Affen (Bergman et al., 1994) und Parkinsonpatienten (Levy et al., 2002a; Levy et al., 2000) gezeigt werden. Die Gabe von DA reduziert schnell die neuronale Synchronisation im Pallidum (Heimer et al., 2002) und STN (Levy et al., 2002a). Der exakte Wirkmechanismus des DA ist aber noch unklar.

Untersuchungen lassen vermuten, dass synchronisierte oszillatorische Aktivität in den

BG bei MP eng mit Oszillationen im Kortex verbunden ist (Gatev et al., 2006). Das Phänomen der kortiko-muskulären Kohärenz erlaubt die Untersuchung der Beziehung zwischen muskulären und zerebralen Signalen. Kürzlich durchgeführte Untersuchungen der MEG-EMG- und EEG-EMG-Kohärenz (also der kortiko-muskuläre Kohärenz) bei Parkinsonpatienten mit RT zeigten eine signifikante Kopplung in der einfachen als auch in der doppelten Tremorfrequenz (Conway et al., 1999; Hellwig et al., 2000). Diese Untersuchungen unterstützen die Vorstellung, dass der Motorkortex an der Generierung des RT beteiligt ist. Weitergehende Untersuchungen zeigen ein zentrales oszillatorisches Netzwerk bestehend aus M1/S1, supplementär-motorischen Arealen (SMA), dienzephaler Aktivität, Kleinhirn, sekundär somatosensorischer Kortex (S2) und posterioren parietalen Kortex (PPC), das der Tremorgenerierung zugrunde liegt (siehe Abbildung 5) (Volkmann et al., 1996; Timmermann et al., 2003).

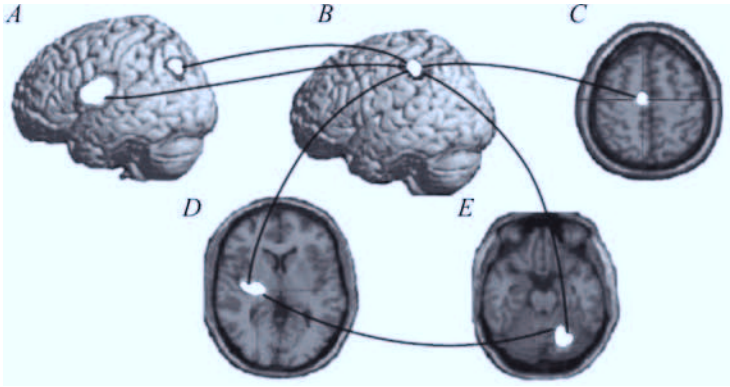

Abbildung 5: **Weiträumige Synchronisationen beim M. Parkinson.** Mittlere Lokalisationen der zerebro-zerebralen und zerebro-muskulären Kohärenz gemittelt über vier Patienten mit rechtsseitigem Tremor. Zerebro-muskuläre Kohärenz zeigt sich bei der doppelten Tremorfrequenz in M1/S1 (B). Zerebro-zerebrale Kohärenz wurde mit Bezug zu M1/S1 berechnet und über alle Patienten gemittelt. Areale mit konsistenter Kohärenz sind PMC (C), S2 (A), PPC (A) und Thalamus/BG (D) kontralateral zur Tremorseite und Kleinhirn (E) ipsilateral zur Tremorseite (modifiziert nach Timmermann et al., 2003).

1.4.4 Herleitung der Fragestellung

Rhythmische Aktivität ist ein wichtiges Phänomen bei physiologischen und pathologischen Aktionen der BG. Pathologische Aktivität kann die Informationsverarbeitung innerhalb der BG stören und so zu Symptomen der Parkinsonschen Erkrankung führen. Wir wissen, dass DA eine wichtige Rolle bei der Informationsverarbeitung innerhalb der BG spielt und dass ein DA-Mangelzustand zu pathologisch veränderter Aktivität führen kann. Unser Ziel ist es, das Zusammenspiel einzelner Hirnareale, die an der Entstehung des RT im DA-Mangelzustand beteiligt sind, zu untersuchen. Insbesondere interessieren uns Veränderungen dieses Zusammenspiels unter der Gabe von DA.

2 Methoden

2.1 Patientendaten

Für die vorliegende Studie wurden zehn Parkinsonpatienten untersucht. Die nachfolgende Tabelle zeigt Einzelheiten zu den Patienten. Voraussetzung für die Auswahl der Patienten war eine tremordominante Parkinsonerkrankung mit mildem bis mittelstarkem Tremor. Weiterhin wurde darauf geachtet, dass keine oder nur eine geringe Beteiligung des Kopfes vorliegt, um eine Minderung der Datenqualität durch Bewegungsartefakte zu vermeiden.

Bei allen Patienten lagen keine weiteren neurologischen Erkrankungen vor. Bis auf Patient 9 erhielten alle Patienten L-DOPA (durchschnittliche Tagesdosis 400 mg). Der durchschnittliche UPDRS III lag bei 52 ± 21 (Mittelwert ± Standardabweichung) ohne und bei 23 ± 14 Punkten mit Medikation. L-DOPA bewirkte bei allen Patienten eine deutliche Reduktion des Ruhetremors.

Patient	Geschlecht	Alter	Krankheitsdauer	OFF	ON	Tremorseite	f
1	f	62	14	79	39	links	5.2
2	f	64	30	70	12	links	3.9
3	m	64	5	86	13	links	6.5
4	f	58	5	35	33	links	3.9
5	m	66	8	46	34	rechts	3.9
6	m	71	12	51	45	rechts	3.9
7	m	51	4	18	11	rechts	5.2
8	f	70	15	58	14	rechts	3.9
9	m	30	9	37	27	rechts	6.5
10	m	61	7	43	6	rechts	5.2
$\overline{X}$	-	59.7	10.9	52.3	23.4	-	4.8
S.E.M	-	3.8	2.4	6.7	4.4	-	0.3

Tabelle 1: **Patientendaten.** Alter und Krankheitsdauer wurden in Jahren angegeben; OFF und ON zeigen die Werte der UPDRS-Messung ohne und mit Medikation an; f = Tremorfrequenz in Hertz; S.E.M. = Standard Error of Mean = Standardfehler der Mittelwerte

Nach Aufklärung über den Versuchsablauf bestätigten alle Patienten ihre schriftliche Zustimmung für die Durchführung der experimentellen Studie, die von der lokalen Ethikkomission des Universitätsklinikums Düsseldorf genehmigt wurde.

2.2 Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau des Experiments wird in der schematischen Skizze (siehe Abbildung 6) beschrieben. Innerhalb des Messraums wurden das Elektromyogramm (EMG), ein Elektrookulogramm (EOG), ein Magnetenzephalogramm (MEG) und ein Bewegungssignal

aufgezeichnet. Die Bewegungen der untersuchten Hand wurden mit einem Ultraschallsystem (Zebris®) aufgezeichnet. Die MEG-, EMG- und EOG-Signale wurden verstärkt, gefiltert und zusammen mit dem Zebrissignal zum Messcomputer geleitet.

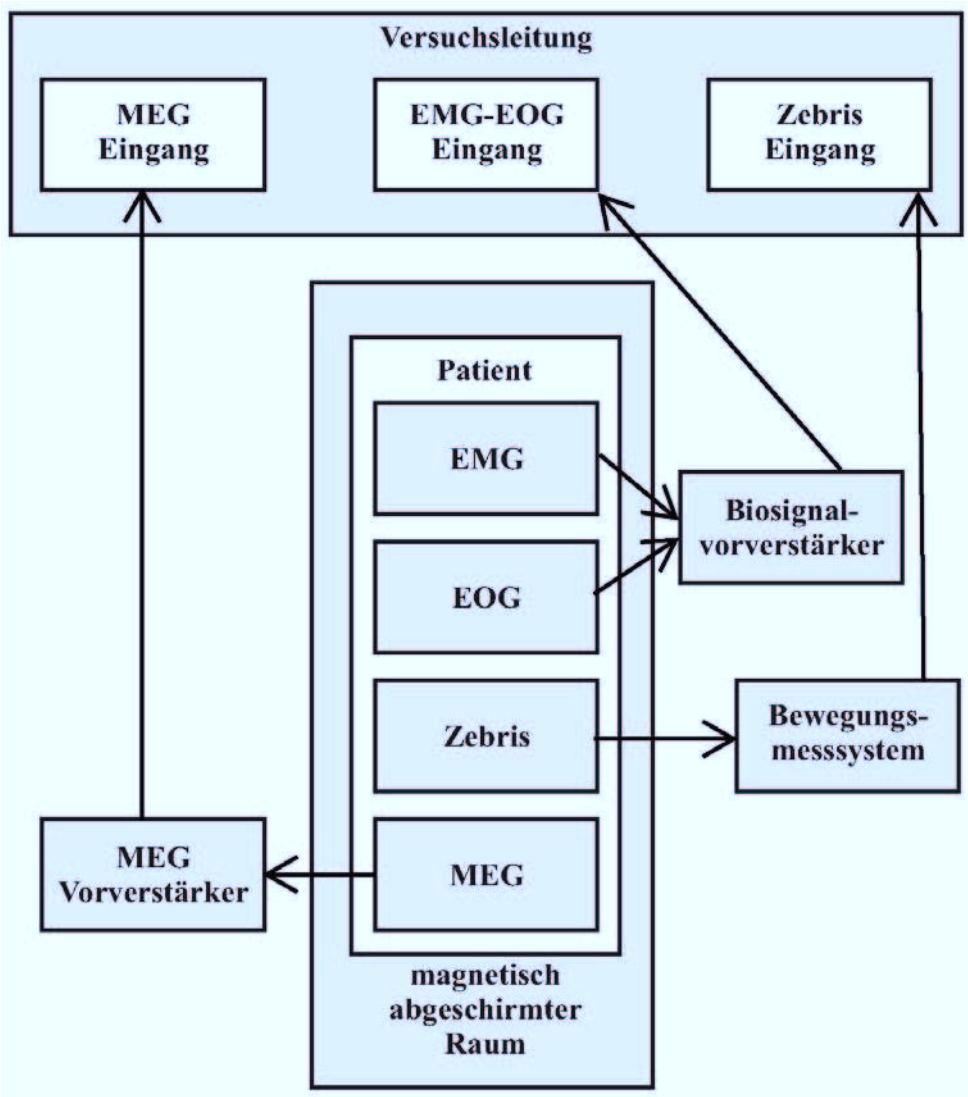

Abbildung 6: **Schaltbild zum Versuchsaufbau.**

2.2.1 Periphere Signale

Die Elektromyographie ist die Aufzeichnung der bioelektrischen Muskelaktivität. Das EMG wurde mithilfe von Oberflächenelektroden aufgezeichnet. Hierfür wurden FDI (M. dorsalis interosseus I), FDS (M. flexor digitorum superficialis) und EDC (M. extensor digitorum communis) abgeleitet. Das EMG wurde gleich gerichtet und anschließend mit 60 Hz Hochpass gefiltert.

Da Augenbewegungen sowie Augenblinzeln magnetische Aktivität verursachen, die zu

störenden Magnetfeldern im MEG führen, wurde zusätzlich mittels Oberflächenelektroden ein vertikales Elektrookulogramm (EOG) aufgezeichnet. Bei der späteren Dateninspektion wurden von Augenartefakten betroffene Zeitabschnitte identifiziert und von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Zur genauen Verfolgung der Tremorbewegung wurde mit Hilfe eines ultraschallgesteuerten dreidimensionalen Bewegungsmesssystem kontinuierlich die Position der Hand im Raum erfasst. Das Messverfahren basiert auf der Laufzeitmessung von Ultraschallimpulsen, die von auf den Fingern positionierten Markern, zu drei Mikrofonen abgegeben werden. So konnte in Echtzeit die Position der Marker — also der Hand — bestimmt werden. Die Abtastrate betrug 66 Hz.

2.2.2 Magnetenzephalographie

Magnetenzephalographie (MEG) ist ein nicht invasives elektrophysiologisches Verfahren zur direkten Messung bioelektrischer Hirnaktivität. Fließt ein elektrischer Strom, entsteht senkrecht dazu ein Magnetfeld, das an der Kopfoberfläche gemessen werden kann. Die elektrischen Hirnströme repräsentieren exzitatorische postsynaptische Potentiale apikaler Dendriten, die senkrecht zur Schädeloberfläche verlaufen. Magnetfelder an der Kopfoberfläche weisen eine magnetische Flussstärke von $50 - 500$ Femtotesla ($=10^{-15}$ T) auf und sind um den Faktor 10^8 bis 10^9 geringer als das Erdmagnetfeld (Ahonen et al., 1993). Mit SQUIDs (*Superconducting Quantum Interference Device*) kann man solch schwache Magnetfelder messen. SQUIDs bestehen aus einem supraleitenden Ring, der durch einen isolierenden Stoff unterbrochen ist (so genannte Josephson Kontakte) (Josephson, 1962). Das Magnetfeld durchdringt den Ring und induziert einen messbaren quantenmechanischen Tunnelstrom. Hierbei ist die Stärke des Tunnelstroms proportional zum Magnetfeld. Jedes Mal, wenn der magnetische Fluss das Vielfache eines Flussquants überschreitet, tritt ein Tunneleffekt auf. Erforderlich für die Messung schwacher Magnetfelder mittels SQUIDs ist, dass diese supraleitend sind. So bezeichnet man einen Zustand, bei dem kein messbarer elektrischer Widerstand vorliegt. Ermöglicht wird dies durch die Tatsache, dass im supraleitenden Zustand der elektrische Widerstand eines Leiters gegen Null geht. Supraleitende Eigenschaften erzielt man durch Kühlung auf einen Bereich um den absoluten Nullpunkt (-273°C). Wegen der besonderen Störanfälligkeit der Sensoren werden die Messungen in einem speziell abgeschirmten Messraum, der mit Aluminium und μ-Metall, einer Speziallegierung aus Nickel, Eisen und Kupfer mit hoher magnetischer Permeabilität verkleidet ist, durchgeführt. Zusätzlich zu dieser passiven Abschirmung bietet sich die Möglichkeit der aktiven Kompensation an. Dieses Verfahren beruht auf einem Spulensystem, das äußere magnetische Störfelder kompensiert.

Während die räumliche Auflösung der Magnetenzephalographie im Bereich weniger Millimeter für die Hirnrinde liegt, ist die zeitliche Auflösung mit 1 ms anderen Verfahren

wie Positronenemissionstomographie (PET) mit $10-100\ s$ oder funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) mit $\sim 1\ s$ überlegen (Lounasmaa et al., 1996). Grund hierfür ist die Messmethode dieser bildgebenden Verfahren, die nicht wie die MEG direkt die neuronale Aktivität aufzeichnet, sondern neuronale Aktivität indirekt über den Verbrauch bestimmter Substanzen z.B. radioaktiv markierte Glukose oder Veränderungen des regionalen Blutflusses bestimmt.

Für das vorliegende Experiment wurde die Hirnaktivität mit einem Neuromag™-Magnetenzephalographen mit 122 Kanälen gemessen (Ahonen et al., 1993). Die MEG-Daten wurden mit einer Abtastrate von 1 kHz aufgenommen und einem Bandpass von $0.03-330$ Hz gefiltert.

2.2.3 Übertragung der MEG-Daten auf die individuelle Hirnanatomie

Hochauflösende MRT-Bilder (1 mm Schichtdicke; T_1-gewichtet) wurden von jedem Versuchsteilnehmer mit einem 1.5 Tesla Siemens Magnetom™ MRI Scanner (Siemens, Deutschland; www.medical.siemens.com) aufgenommen. Aus jeder MRT-Aufnahme wurde ein individuelles realistisches Hirnmodell (Boundary Element Model (BEM)) extrahiert. Das BEM erlaubt die Berechnung eines individuellen Hirnvolumens in dem die Lokalisation der individuellen magnetischen Aktivität erfolgt.

Die individuelle MRT-Aufnahme und die neuromagnetische Aktivität, haben unterschiedliche Koordinatensysteme. Für die Überführung des Koordinatensystems der MEG-Aktivität in die MRT-Aufnahme müssen bestimmte anatomische Strukturen digitalisiert werden, die man bei der Integration der beiden Koordinatensystem leicht wiederfinden kann. Hierfür wurden die anatomischen Landmarken Nasion und die beiden präaurikulären Punkte (RPA und LPA) mit einem 3D-Digitizer (Polhemus Isotrak™) vor Durchführung der eigentlichen Messung bestimmt. Zusätzlich muss die Lage des Kopfes zu den MEG-Sensoren in Beziehung zu den anatomischen Landmarken gesetzt werden. Dazu werden vier Spulen, von denen zwei auf der Stirn kurz vor dem Haaransatz und zwei jeweils hinter den Ohren mit einem Gewebekleber befestigt werden, benötigt. Vor jeder einzelnen Messung wird im Messraum ein schwacher, für die Versuchsperson nicht wahrnehmbarer Strom durch die Spulen geleitet, um so ihre Position im Helm zu bestimmen. Auf diese Weise lassen sich die Daten der MEG-Untersuchung in das jeweilige individuelle MRT-Bild einbinden.

2.3 Versuchsablauf

Nach der Instruktion des Patienten wurden zur Ableitung der Muskelaktivität Elektroden auf die oben genannten Muskeln (siehe Unterkapitel EMG) und zusätzlich eine Erdungselektrode auf dem Unterarm befestigt. Um den Muskelbauch zu erfassen, wurde der Patient angehalten, eine für den Muskel typische Kontraktion während der Positionierung

der Elektroden auszuführen. Das vertikale EOG wurde am rechten Auge angebracht. Anschließend erfolgte die Befestigung und Vermessung der vier Spulen. Nach diesen Vorbereitungen nahm der Patient im abgeschirmten Messraum in dem vorgesehenen Sitz Platz. Dabei wurde auf eine entspannte und bequeme Sitzposition geachtet. Die aufgeklebten Elektroden wurden mit der Aufzeichungseinheit und die Kopfspulen mit der Verrechnungseinheit, die zwischen dem MEG und dem Messcomputer geschaltet sind, verbunden. Um die korrekte Lage und die Aufzeichungsqualität der EMG-Elektroden zu überprüfen, wurde der Patient anschließend gebeten, eine Kontraktion des betreffenden Muskels durchzuführen. Dies konnte am Computerbildschirm anhand der registrierten EMG-Aktivität kontrolliert werden. Daraufhin wurde das Bewegungsmesssystem an dem Zeigefinger und distalen Speiche der tremordominanten Unterarmseite befestigt. Anschließend wurde der Messhelm langsam herabgelassen bis der Patient ihn mit leichtem Druck auf seiner Kopfoberseite spürte. Danach erfolgte die Messung der neuromagnetischen Hirnaktivität.

Der Versuch wurde zunächst nach 12−stündiger Medikamentenkarenz ohne Parkinsonmedikation (OFF-Kondition) durchgeführt. Hier wurde für die erste Kondition die neuromagnetische Hirnaktivität der Patienten in Ruhe bei offenen Augen über einen Zeitraum von 5 Minuten aufgezeichnet. Anschließend erhielten die Patienten 200 mg schnelllösliches L-DOPA (Madopar® LT). Nach Abklingen der Tremorsymptomatik (nach ca. 30 Minuten) wurde erneut die neuromagnetische Hirnaktivität in Ruhe gemessen (ON-Kondition). Bei allen Patienten bewirkte L-DOPA eine deutliche Reduktion des Ruhetremors.

Letztlich erfolgte, nachdem der Patient aus dem Messraum geholt wurde, eine sog. Leerraummessung, um eventuell vom Patienten unabhängige Artefakte erfassen zu können. Diese Artefakte konnten in der weiteren Datenverarbeitung berücksichtigt werden. Nach Abschluss der Messung erfolgte die Datensicherung für die weitere Analyse.

2.4 Datenauswertung

Alle erhobenen Daten wurden nach Abschluss der Aufzeichnungen kontrolliert, um Zeitbereiche oder gar Kanäle, die durch Bewegungsartefakte kontaminiert sind, aus der weiteren Analyse auszuschließen. Zur Visualisierung wurde das Programm Graph™ (Neuromag®) verwendet.

Die Fouriertransformation (FT) ist ein Verfahren in der Signalverarbeitung, durch das Signale von der Zeitdomäne in die Frequenzdomäne überführt werden. Die FT zerlegt eine Funktion in seine Basisfunktionen, das heißt in die Summe von Sinus- und Kosinusfunktionen verschiedener Frequenzen, Phase und Amplitude. Die Fast Fourier Transformation (FFT) stellt einen Algorithmus zur schnellen Berechnung einer FT dar. Dies beruht auf der Vermeidung der Berechnung redundanter Terme.

2.4.1 Leistungs- und Kohärenzspektren

Das Leistungsspektrum erlaubt durch die Verwendung der FFT die Untersuchung der Daten, aufgelöst nach Frequenz und Stärke (daher auch Powerspektrum). Die Frequenzauflösung wird durch die Fensterlänge der FFT bestimmt. Eine bessere Frequenzauflösung erfordert ein größeres FFT-Fenster. Bei einem größeren FFT-Fenster wird aber die zeitliche Auflösung schlechter. Die Daten wurden bei 1 kHz aufgezeichnet und um den Faktor 6 herunter gerechnet auf $1000/6 = 166$ Hz. Bei einer FFT-Fensterlänge von 128 ergibt sich eine Frequenzauflösung von: $166/128 = 1.3$ Hz. Die FFT wurde auf allen gemessenen Signalen angewendet.

Kohärenz ist ein Maß zur Quantifizierung der Abhängigkeit zweier Signale im Frequenzraum. Sie kann Werte zwischen 0 (völlige Unabhängigkeit) und 1 (eine perfekte lineare Beziehung) annehmen (Brillinger, 1983). Sie ermöglicht Aussagen über die Kopplungen einerseits zwischen peripheren Signalen (EMG) und Hirnarealen und anderseits zwischen verschiedenen Hirnarealen untereinander.

2.4.2 Dynamic Imaging of Coherent Source

Die Analyse neuromagnetischer Felder zielt auf die intrakranielle 3-D Lokalisation von Neuronenpopulationen ab. Neben der genauen Lokalisation der beteiligten Hirnquellen sind Informationen über die Stärke und Richtung des Zusammenspiels verschiedener Hirnareale für weitere Aussagen nötig. Die Untersuchung der zentralen oszillatorischen Aktivität erfolgte mit dem Analyseprogramm *Dynamic Imaging of Coherent Source* (DICS) (Gross et al., 2001). DICS basiert auf räumlichen Filtern und realistischen Kopfmodellen zur Visualisierung kohärenter Hirnareale. Es liefert ein tomographisches Bild der zerebromuskulären und zerebro-zerebralen Kohärenz. Für die Berechnung werden die Daten von der Zeitdomäne $x(t)$ in die Frequenzdomäne $X(f)$ umgewandelt, d.h. $x(t) \rightarrow X(f)$. Daraus wird das Kreuzspektrum C unter Verwendung eines Hanning-Fensters berechnet. Dafür werden die Daten in 1 s lange Segmente aufgeteilt, die sich um 0.5 s pro Schritt überlappen. Die FFT jedes einzelnen Datensegments wird über die gesamte Messzeit gemittelt. Die Matrix des Kreuzspektrums beinhaltet alle Kombinationen der EMG- und MEG-Signale. Zusätzlich erhält man das Powerspektrum der Signale, aus dem die Verteilung der Frequenzspektren ersichtlich wird. Aus den Kreuzspektren lässt sich durch Quadrieren und anschließender Division durch die Power die Kohärenz berechnen.

Die Vertrauensintervalle für die zerebro-muskulären Kopplungen werden mit einem Signifikanzniveau von 95 % nach einer von Halliday und Mitarbeitern entwickelten Methode ausgewertet (Halliday et al., 1995). Für die zerebro-zerebralen Kopplungen werden die Vertrauensintervalle aus zufällig gemischten Surrogatdaten errechnet. Mit diesen lässt sich untersuchen, ob Datenreihen gesetzmäßig oder rein zufällig entstanden sind. Hierfür werden die Daten in zufälliger Reihenfolge neu zusammengesetzt, so dass alle vorliegen-

den Oszillationen in den Daten ausgelöscht werden. Dieses Verfahren hat sich bereits bei vorangehenden Arbeiten bewährt (Butz et al., 2004; Pollok et al., 2004).

Die stärkste Hirnquelle zum EMG-Signal wurde in der einfachen und doppelten Tremorfrequenz identifiziert. Für weitere Analysen wurde diese Quelle als Referenzregion definiert, um weitere Quellen ermitteln zu können. Die ermittelte Quelle wurde heraus gerechnet, um weitere schwächere Quellen zu ermitteln. Zur weiteren Quellensuche wurden auch zentrale Quellen als Referenz bei der Berechnung verwendet. Die Lokalisation jeder Quelle wurde in einem dreidimensionalen Raum bestimmt, wobei die Voxelgröße $6 \times 6 \times 6$ mm betrug. Zur Visualisierung wurden die identifizierten Quellen mit SPM99 über alle Patienten gemittelt.

2.4.3 Statistical Parametric Mapping

Für die statistische Analyse funktioneller Bildgebung wurde *Statistical Parametric Mapping* (SPM) (*Wellcome Department of Cognitive Neurology, London; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm*) entwickelt. Ursprünglich für die Analyse von PET-Daten entwickelt, lässt sich dieses Verfahren auch auf die mit DICS errechneten Visualisierungen anwenden. Hierzu wurden die individuellen MRT-Aufnahmen aller Versuchsprobanden auf ein Standardhirn normalisiert. Anschließend erfolgte die Mittelung der Aktivitätsverteilung aller Probanden dargestellt als Gruppenergebnis in einer normalisierten Karte.

2.4.4 Richtungsindex

Um eine Aussage über die Richtung des Informationsflusses zwischen zwei Quellen zu erhalten, wurde der *Richtungsindex oder auch Directionality Index* errechnet (Rosenblum und Pikovsky, 2001). Die Berechnung basiert auf der Annahme, dass zwei beobachtete Signale zwei schwach interagierende Oszillatoren repräsentieren, und ob die Phasenveränderungen eines Oszillators durch die Phase des anderen beeinflußt wird. Er kann Werte von -1 bis $+1$ annehmen:

-1	$\rightarrow$	rein unidirektional hin zur Referenzquelle
0	$\rightarrow$	symmetrische bidirektionale Kopplung
$+1$	$\rightarrow$	rein unidirektional weg von der Referenzquelle

Für diese Studie wurde festgelegt, dass der Informationsfluss einer Kopplung in eine Richtung geht (unidirektional), wenn mehr als die Hälfte der Patienten eine signifikante Kohärenz zeigen und der durchschnittliche und individuelle *Directionality Index* größer als 0.1 ist.

2.4.5 Partielle Kohärenz

In einem weiteren Analyseschritt wurde die partielle Kohärenz berechnet (Halliday et al., 1995; Mima et al., 2000; Ohara et al., 2001). Sie erlaubt Aussagen, inwieweit eine Kopplung zwischen zwei Signalen (Signal 1 und Signal 2) (z.B. Hirnarealen) durch eine unabhängige Kopplung der beiden Signale mit einem dritten Signal (Signal 3) (z.B. EMG) erklärt werden kann (siehe Abbildung 7).

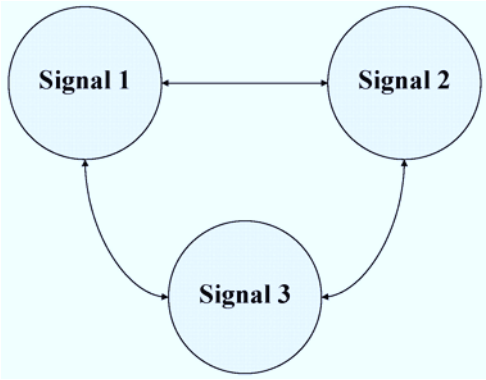

Abbildung 7: **Schemazeichung zur partiellen Kohärenz.**

In einem ersten Schritt wird der Anteil der Kohärenz zwischen den identifizierten Hirnarealen und dem primärem Motorkortex, der durch eine separate Kopplung der beiden Hirnarealen mit dem EMG erklärt werden kann, bestimmt. Diese Berechnung wird als partielle zerebro-zerebrale Kopplung bezeichnet. Anschließend wird der Anteil an der Kopplung zwischen verschiedenen Hirnarealen und dem EMG bestimmt, der durch die M1/S1-Aktivität erklärbar ist. Diese Berechnung wird zerebro-muskuläre Kopplung genannt. Die gesamten Berechnungen erfolgten mit dem Programm MATLAB®.

3 Ergebnisse

Alle zehn Parkinsonpatienten zeigten in der OFF-Kondition den typischen antagonistischen Ruhetremor im Frequenzbereich zwischen $4 - 7$ Hz. Die Frequenz wurde aus dem Bewegungssignal und dem Leistungsspektrum des EMGs bestimmt. Abbildung 8 zeigt das typische antagonistische Tremormuster mit alternierenden Entladungen der beiden abgeleiteten Muskeln EDC und FDL im OFF und ON bei einem repräsentativen Patienten.

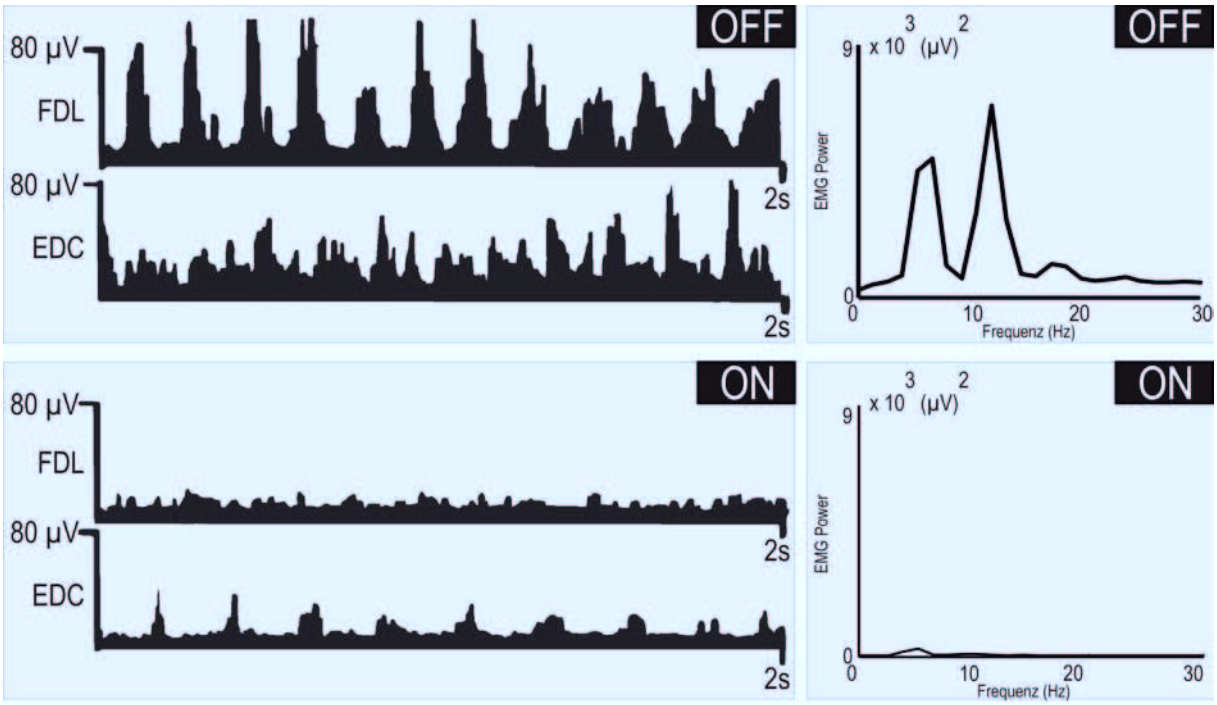

Abbildung 8: **EMG und Leistungsspektrum des EMGs eines repräsentativen Patienten**. $2s$ langer Abschnitt eines EMGs von FDL- und EDC-Muskeln, der tremordominanten Seite, im OFF (A) und ON (B); Leistungsspektren eines EMGs (EDC) im OFF (C) und ON (D).

Für die weitere Auswertung wurde generell der EDC-Muskel verwendet. Diese Vorgehensweise steht mit einer früheren Studie in Einklang (Pollok et al., 2004).

3.1 Muskelaktivität

Die Analyse der Leistungsspektren der Muskelaktivität zeigte in der OFF-Kondition deutliche Maxima in der Tremorfrequenz (4.8 ± 0.3 Hz) und der doppelten Tremorfrequenz (9.4 ± 0.5 Hz). Das Maximum der Leistungsspektren lag bei 212 ± 80 $(\mu\text{V})^2$ für die einfache und 186 ± 72 $(\mu\text{V})^2$ für die doppelte Tremorfrequenz. In der ON-Kondition kam es zu einer Reduktion sowohl im Frequenzbereich der einfachen 62 ± 26 $(\mu\text{V})^2$ als auch der doppelten 53 ± 23 $(\mu\text{V})^2$ Tremorfrequenz. Die statistische Analyse mittels Wilcoxon-Test zeigte in beiden Frequenzbändern eine signifikante Reduktion (Wilcoxon-Test$_{einseitig}$: $p = 0.004$).

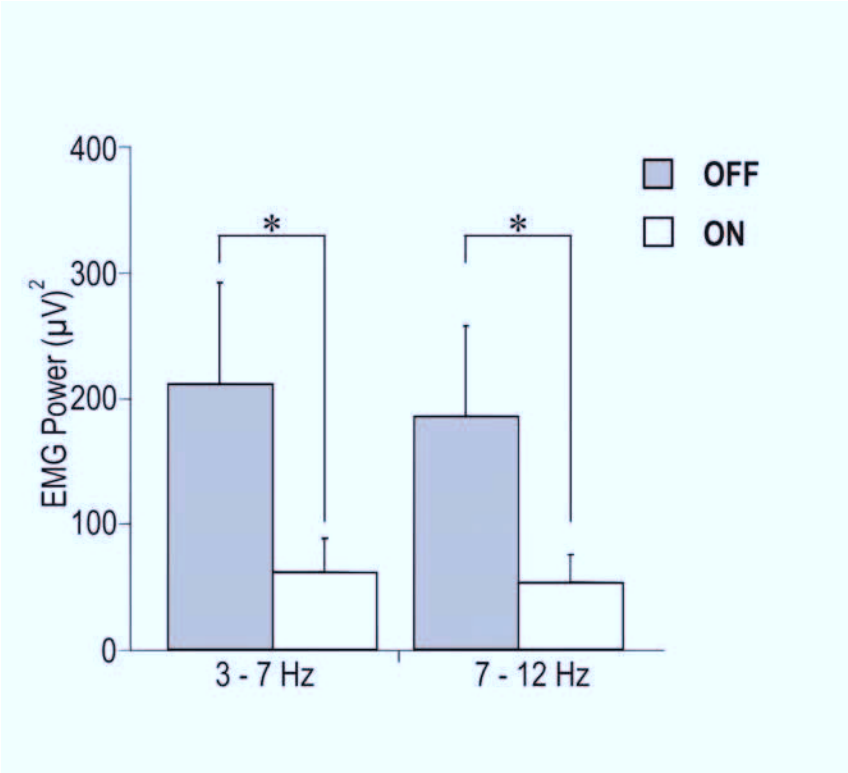

Abbildung 9: **Mittleres EMG-Leistungsspektrum über alle Patienten.** Signifikante Unterschiede in der EMG-Power zwischen OFF und ON bei der einfachen und doppelten Tremorfrequenz sind durch den Stern ($p < 0.05$) angezeigt und mit einem Wilcoxon-Test$_{einseitig}$ getestet. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler an. Es ist zu beachten, dass signifikante Unterschiede in beiden Frequenzbändern vorliegen.

3.2 Zerebro-muskuläre Kohärenz

Die Kopplung zwischen EMG und MEG zeigte eine deutliche Aktivität über dem fronto-parietalen Kortex kontralateral zum EMG. Diese Aktivität konnte mit DICS bei allen Patienten im kontralateralen M1/S1 lokalisiert werden. Eine signifikante Kohärenz zwischen EMG und M1/S1 trat vorwiegend und konsistent in der doppelten Tremorfrequenz auf.

Unter Behandlung mit L-DOPA, nahm die Kohärenz zwischen EMG und M1/S1 signifikant in der doppelten Tremorfrequenz von zunächst 8.8 % auf 7.1 % ab (Wilcoxon-Test$_{zweiseitig}$: $p < 0.01$). Im einfachen Tremorfrequenzband wurde kein signifikanter Effekt festgestellt (Wilcoxon-Test$_{zweiseitig}$: $p > 0.1$). Abbildung 10 fasst die Unterschiede der zerebro-muskulären Kohärenz zwischen ON und OFF zusammen.

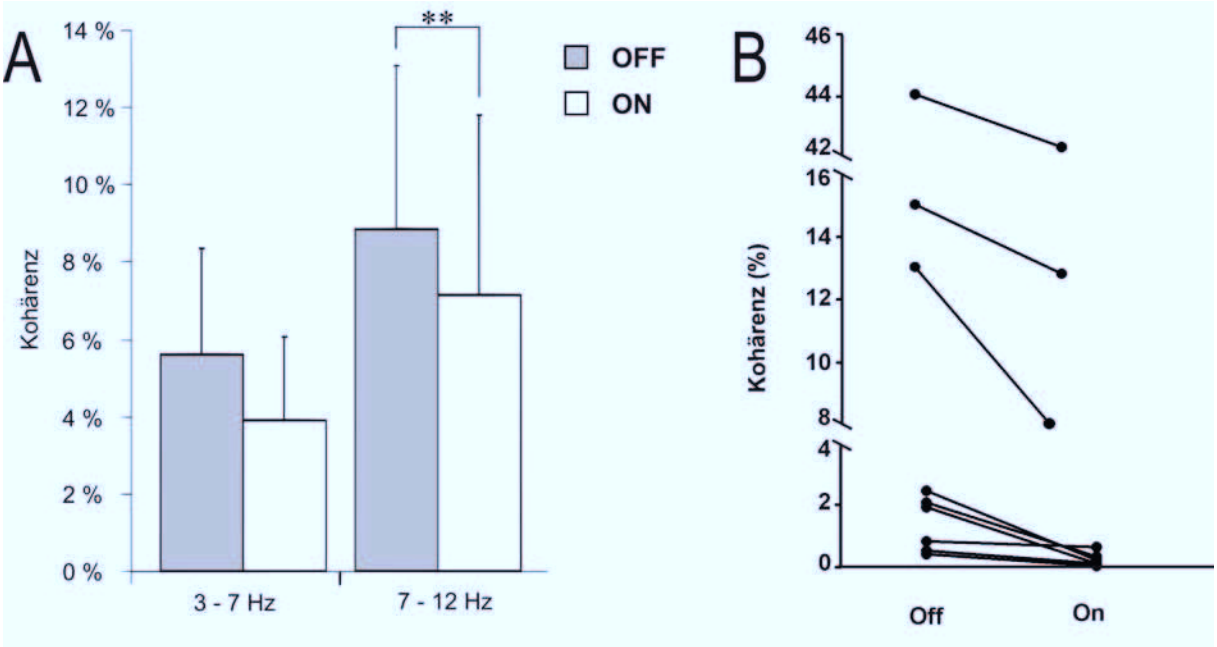

Abbildung 10: **Mittlere Kohärenz zwischen EMG und M1/S1 in der einfachen und doppelten Tremorfrequenz.** A: Signifikante Unterschiede zwischen OFF und ON sind am Stern ($p < 0.01$) erkennbar und mit einem Wilcoxon-Test$_{einseitig}$ getestet. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler an. In der einfachen Tremorfrequenz ($3-7$ Hz) findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Konditionen. B: Die Abbildung verdeutlicht die Unterschiede zwischen OFF und ON für die doppelte Tremorfrequenz.

Die Analyse der Kopplungsrichtung zeigte eine bidirektionale Kopplung zwischen M1/S1 und EMG. Dies kann dadurch erklärt werden, dass oszillatorische Aktivität im primären Motorkortex als Folge eines motorischen Kommandos mit anschließender Aktivierung des Muskels entspringt. Dies wiederum führt zur Aktivierung im primären somatosensorischen Kortex als Folge eines sensorischen Feedbacks der Tremorbewegung.

3.3 Quellenlokalisationen

Mit M1/S1 als Referenzregion wurden mit DICS weitere zentrale Quellen über die zerebro-zerebrale Kohärenz in der doppelten Tremorfrequenz ermittelt. Schritt für Schritt wurden signifikante Kopplungen zum prämotorischen Kortex, supplementär-motorischen Kortex, sekundär somatosensorischen Kortex, posterior-parietalen Kortex, dienzephale Areale (kontralateral) und Kleinhirn ipsilateral zur Tremorseite bei allen zehn Patienten detektiert. Darüber hinaus ließ sich bei acht Patienten eine M1/S1-Quelle auf der ipsilateralen Seite lokalisieren. Die folgende Abbildung zeigt die mittlere Lokalisation allen detektierten Quellen.

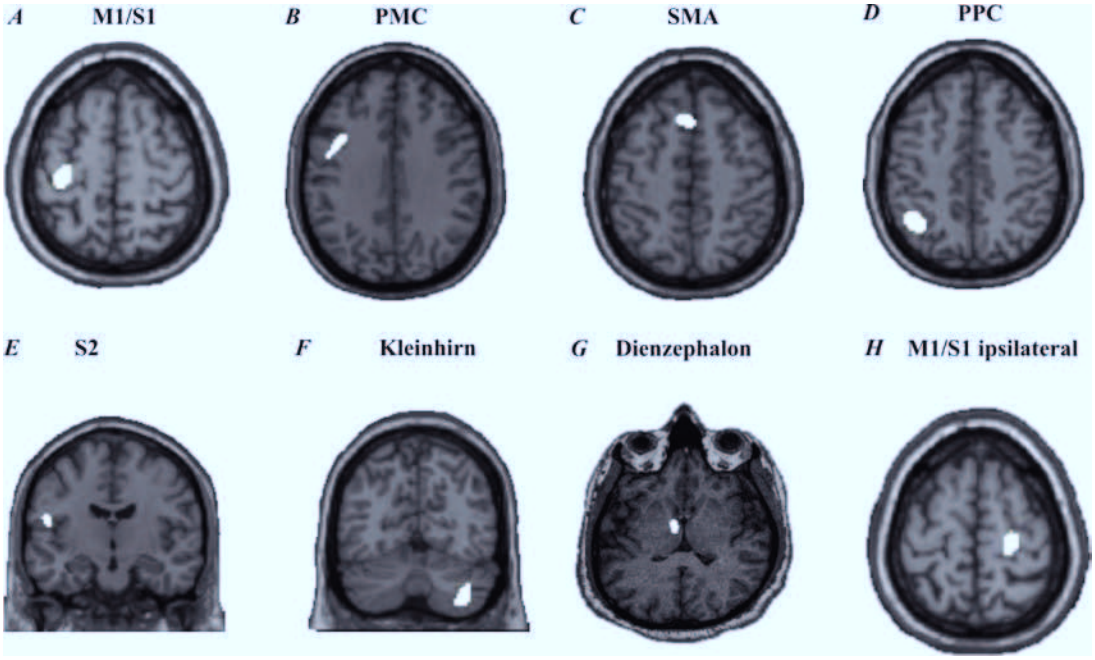

Abbildung 11: **Mittlere Aktivität aller lokalisierten Hirnquellen dargestellt mittels SPM99.** Kohärente Aktivität wurde lokalisiert im kontralateralen primären somatosensorischen Kortex (A), dem prämotorischen Kortex (B), dem supplementär motorischen Kortex (C), dem posterioren parietalen Kortex (D), dem sekundären somatosensorischen Kortex (E), dem ipsilateralen Kleinhirn und kontralateralen Dienzephalon. Bei acht von zehn Patienten wurde zusätzlich neuromagnetische Aktivität in der ipsilateralen M1/S1-Quelle (H) gefunden. Nur die primär motorische Quelle wurde mittels des EMG-Signals bestimmt. Die anderen Quellen wurden in Referenz zu M1/S1 lokalisiert. Es ist zu beachten, dass die dienzephale Quelle (G) aus Darstellungsgründen von einem einzelnen Patienten stammt.

3.4 Zentrale neuromagnetische Aktivität

Die Analyse der Leistungsspektren der zentralen MEG-Signale zeigte bei allen detektierten Quellen eine Spitze zwischen 8.2 und 9.4 Hz. Dieser Frequenzbereich entspricht der doppelten Tremorfrequenz. Vergleiche zwischen ON und OFF zeigten eine signifikante Abnahme der neuronalen Aktivität für die M1/S1- und PPC-Quelle (Wilcoxon-Test$_{zweiseitig}$: $p < 0.05$). Interessanterweise zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Power der zentralen Aktivität weiterer Quellen. Die folgenden Tabellen zeigen die Maxima der Leistungsspektren des EMGs und der zentralen Quellen. Auffallend ist das prominente Auftreten der doppelten Tremorfrequenz (siehe Tabelle 3) der zentralen Quellen, während das EMG-Signal durch ein Überwiegen der einfachen Tremorfrequenz (siehe Tabelle 2) charakterisiert ist.

Quelle	EMG	M1/S1 kontralateral	Dienz.	Kleinhirn	SMA	PMC	S2	PPC	M1/S1 ipsilateral
1	5.2	-	-	-	-	-	-	-	-
2	3.9	-	-	3.1	-	3.1	3.1	-	-
3	6.5	-	-	-	-	6.3	-	-	-
4	3.9	-	-	-	-	3.1	-	-	-
5	3.9	-	-	-	-	-	-	-	-
6	3.9	-	-	-	-	-	-	-	-
7	5.2	-	-	-	6.3	6.3	-	-	-
8	3.9	-	-	-	-	-	-	-	-
9	6.5	7.8	7.8	-	6.3	6.3	7.8	7.8	-
10	5.2	-	-	-	-	-	-	-	-
$\overline{X}$	4.8	7.8	7.8	3.1	6.3	5.0	5.5	7.8	-
SD	1.1	-	-	-	0	1.8	3.3	-	-

Tabelle 2: **Maxima der Leistungsspektren der EMG- und MEG-Signale in der einfachen Tremorfrequenz (Hz).** Jeweils die Frequenz mit der stärksten Power wurde von jedem Leistungsspektrum bestimmt.

Quelle	EMG	M1/S1 kontralateral	Dienz.	Kleinhirn	SMA	PMC	S2	PPC	M1/S1 ipsilateral
1	10.4	9.4	10.9	10.9	9.4	9.4	9.4	9.4	9.4
2	7.8	9.4	9.4	-	9.4	-	-	9.4	9.4
3	11.7	10.9	10.9	9.4	10.9	-	10.9	10.9	10.9
4	7.8	7.8	9.4	9.4	7.8	7.8	9.4	9.4	9.4
5	7.8	9.4	9.4	9.4	9.4	9.4	9.4	9.4	9.4
6	7.8	9.4	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8
7	10.4	9.4	9.4	9.4	-	-	9.4	9.4	7.8
8	7.8	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9
9	11.7	-	-	9.4	-	-	-	-	-
10	10.4	9.4	7.8	9.4	9.4	7.8	9.4	9.4	-
$\overline{X}$	9.4	9.6	9.5	9.6	9.4	8.9	9.6	9.6	9.4
SD	1.7	0.9	1.2	0.9	1.2	1.3	1.0	0.9	1.2

Tabelle 3: **Maxima der Leistungsspektren der EMG- und MEG-Signale in der doppelten Tremorfrequenz (Hz).** Jeweils die Frequenz mit der stärksten Power wurde von jedem Leistungsspektrum bestimmt.

3.5 Kopplungsrichtung

Die Werte des Richtungsindex finden sich in der nachfolgenden Tabelle (siehe Tabelle 4).

Kopplung	M1/S1 - PMC	M1/S1 - Thalamus	PMC - Thalamus	kl. M1/S1 - il. M1/S1
1	-	-	-	0.02
2	-0.01	-	0.00	0.01
3	-0.09	-	-	-
4	-	0.22	0.15	0.81
5	-0.09	0.00	-	-
6	-0.28	-	-	-
7	-	0.32	0.38	0.61
8	-0.01	-	-	0.04
9	-0.32	0.74	0.23	-
10	-0.21	-	-	0.29
$\overline{X}$	-0.15	0.32	0.19	0.30
Σ	M1/S1 $\leftarrow$ PMC	M1/S1 $\rightarrow$ Thalamus	PMC $\rightarrow$ Thalamus	kl. M1/S1 $\rightarrow$ il. M1/S1

Tabelle 4: **Ergebnisse der Berechnung der Kopplungsrichtung.** Ein positiver bzw. negativer Mittelwert ist ein Indikator für einen Informationsfluss von Quelle 1 zu Quelle 2 bzw. umgekehrt. Die letzte Spalte zeigt den Directionality Index zwischen kontralateralem (kl.) und ipsilateralem (il.) M1/S1.

Zusammenfassend findet sich ein unidirektionaler Informationsfluss von PMC zu M1/S1, von M1/S1 zum Dienzephalon und von PMC zu Dienzephalon. Hier in der letzten Spalte der Tabelle dargestellt, findet sich in der Analyse der Kopplungsrichtung zwischen beiden M1/S1-Quellen ein deutlicher Hinweis für einen Informationsfluss vom kontralateralen, bezogen auf die Tremorseite, zum ipsilateralen sensomotorischen Kortex. Für alle weiteren Quellenkombinationen zeigten sich bidirektionale Kopplungen.

Folgende Abbildung zeigt schematisch das Kopplungsmuster über alle Patienten.

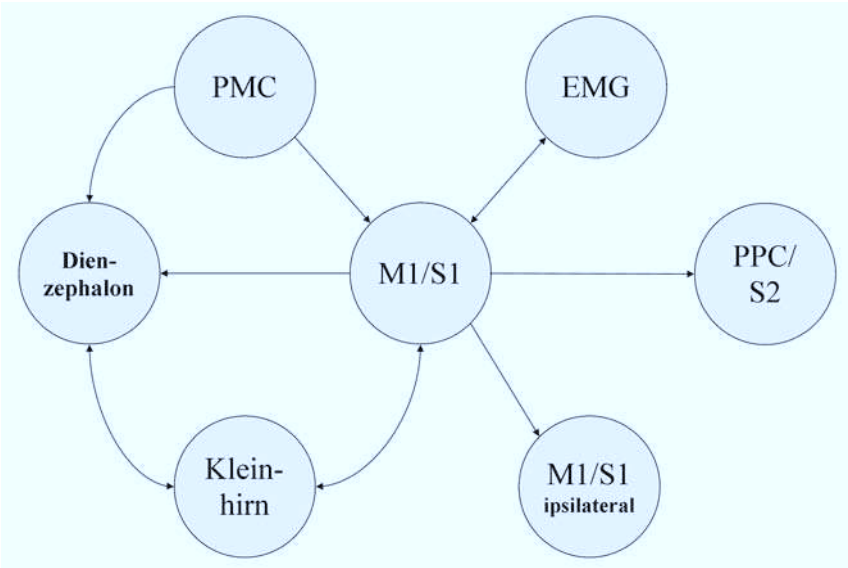

Abbildung 12: **Zerebro-zerebrale Kopplungen über alle Patienten.** Dargestellt sind die Hirnareale, die an dem oszillatorischen Tremornetzwerk beteiligt sind. Die Richtung der Kopplung, bestimmt durch die Berechnung des Richtungsindexs, wird durch die Pfeile angezeigt.

3.6 Zerebro-zerebrale Kohärenz

Die Kohärenz zwischen allen Quellen wurde sowohl für die OFF- als auch für die ON-Kondition berechnet. Signifikante Kopplung zwischen PMC und M1/S1 wurde bei 6 Patienten festgestellt, zwischen M1/S1 und Dienzephalon bei 4 Patienten, zwischen Dienzephalon und PMC bei 4, und zwischen Dienzephalon und Kleinhirn bei 10 Patienten. Weiterhin wurden Kopplungen zwischen M1/S1 und SMA bei 7 Patienten, zwischen SMA und PPC bei 4 Patienten, und zwischen PPC und PMC bei 7 Patienten detektiert.

Die Kalkulation der partiellen zerebro-zerebralen Kohärenz in Bezug zu M1/S1 zeigte keine signifikanten Unterschiede der Kopplungsstärken im Vergleich OFF/ON. Dies deutet daraufhin, dass die zerebro-zerebrale Kohärenz nicht durch den Einfluss der M1/S1-Quelle bedingt ist.

Da es das Ziel dieser Arbeit war, den Effekt von L-DOPA auf ein tremorbezogenes oszillatorisches Netzwerk zu untersuchen, wurde die Stärke jeder zerebro-zerebralen Kopplung im ON mit der im OFF verglichen. Die Analyse zeigte signifikante Veränderungen nur in bestimmten Kombinationen. Interessanterweise konnte eine signifikante Abnahme der Kopplungsstärke zwischen PMC und Thalamus gezeigt werden (Wilcoxon-Test$_{einseitig}$: $p < 0.05$). Eine Tendenz zur Signifikanz lag für die Kopplungen zwischen Thalamus und M1/S1 und zwischen M1/S1 und PMC vor (Wilcoxon-Test$_{einseitig}$: $p < 0.07$). Für alle anderen Quellen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen OFF und ON ermittelt werden (siehe Abbildung 13).

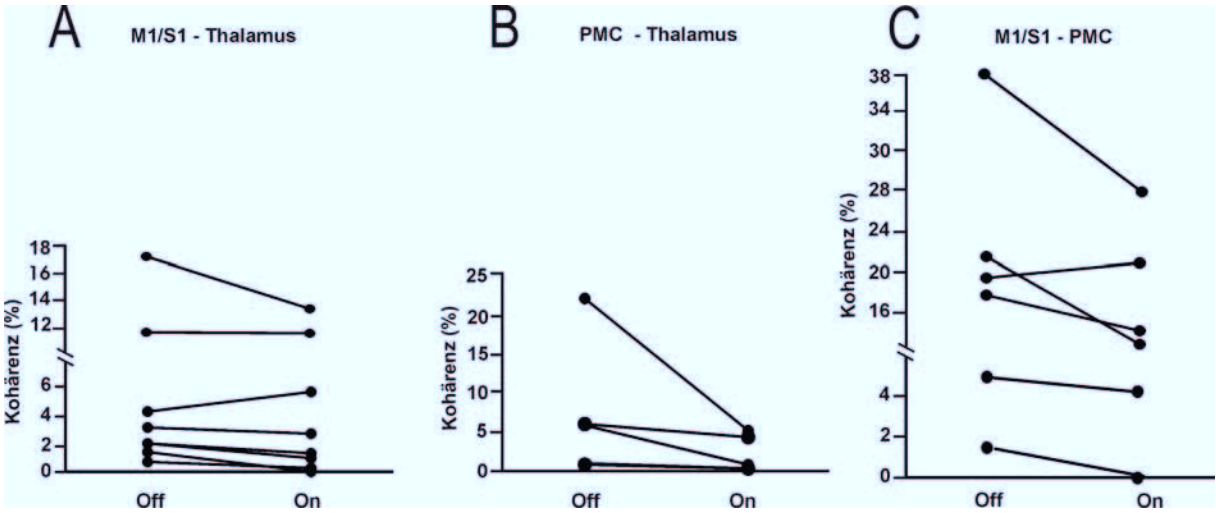

Abbildung 13: **Kohärenz zwischen M1/S1, Thalamus und PMC der Einzelwerte.** Kopplungen sind mittels Wilcoxon-Test$_{einseitig}$ auf Signifikanz überprüft worden. Die Kopplung Thalamus — PMC zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0.022$) (B). Die Kopplung M1/S1 — Thalamus (A) und PMC — M1/S1 (C) zeigten einen Trend zur Signifikanz bei einem $p < 0.07$ bzw. < 0.06. Alle anderen Quellenkombinationen zeigten im Vergleich zwischen ON und OFF keine signifikanten Unterschiede.

4 Diskussion

Die Parkinsonsche Erkrankung ist durch den progressiven Untergang dopaminerger Neurone in der SN und zu einem geringen Anteil in der Area tegmentalis ventralis charakterisiert, der einen Dopaminmangel im Striatum und in den motorischen Arealen der Hirnrinde nach sich zieht (Gaspar et al., 1991). Der Dopaminmangel und dessen funktionellen Folgen können schnell durch L-DOPA, eine Dopaminvorstufe, die temporär den zerebralen Dopaminlevel wiederherstellt, behoben werden (Scatton et al., 1983). Daher stellt die Therapie des MP mit L-DOPA ein Modell zur Untersuchung von BG-Dysfunktionen dar. In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von L-DOPA auf das zerebrale oszillatorische Netzwerk des Parkinsonschen Ruhetremors untersucht. Die Daten dieser Studie zeigen, dass L-DOPA einen selektiven Einfluss auf die Kommunikation zwischen kortikalen und dienzephalen Arealen hat, indem es allein die Kopplungen zwischen Thalamus und M1/S1, Thalamus und PMC, sowie M1/S1 und PMC beeinflußt.

4.1 Muskelaktivität

Der RT präsentiert sich durch eine rhythmische alternierende Aktivität der antagonistischen Extremitätenmuskeln. Wie erwartet zeigten die Leistungsspektren des peripheren Signals (EMG-Power) maximale Aktivität in der einfachen und doppelten Tremorfrequenz. In Übereinstimmung mit einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung wurde eine signifikante Abnahme der EMG-Power in beiden Frequenzbändern unter L-DOPA festgestellt (Salenius et al., 2002). Die Abnahme des Tremors unter L-DOPA führte zu einer Abnahme der aufgezeichneten EMG-Aktivität.

4.2 Zerebrales Netzwerk

Die MEG-Power spiegelt die zentrale neuromagnetische Aktivität wieder. Die Datenanalyse der MEG-Power zeigte die Beteiligung mehrerer Hirnareale am RT. Neben motorischer (M1/PMC/SMA) und sensorischer (PPC/S2), finden sich zerebelläre und dienzephale neuromagnetische Aktivitäten. Dies steht im Einklang mit Voruntersuchungen (Volkmann et al., 1996; Timmermann et al., 2003).
So konnten erstmals Volkmann und Mitarbeiter mittels MEG die Beteiligung dieser Hirnareale am RT demonstrieren. Ähnliche Hirnquellen fanden sich auch bei der willkürlichen Tremorsimulation (Pollok et al., 2004). Aussagen, in welcher Beziehung diese Hirnquellen untereinander stehen, konnte damals die MEG-Studie von Volkmann und Mitarbeiter nicht machen. Die Entwicklung neuer methodischer Verfahren wie *Dynamic Imaging of Coherent Source* (Gross et al., 2001), erlaubte es erstmals intrazerebrale Kopplungen genauer zu charakterisieren (Timmermann et al., 2003). Unterschiede zwischen verschiedenen neurologischen Phänomenen finden sich weniger in der einfachen Quellenlokalisation

als vielmehr in Unterschieden der zerebro-zerebralen Kommunikation. Daher wurde besonderes Augenmerk auf die zerebro-zerebrale Kopplung gelegt.

4.3 Funktionale Bedeutung

Zunächst wird auf die funktionale Bedeutung der detektierten Areale eingegangen.

4.3.1 Der primäre Motorkortex

Eine fundamentale Funktion des primären Motorkortex (M1) ist die Kontrolle willkürlicher Bewegungen. Die normale Ausführung willkürlicher Motorik ist mit einer Zunahme der synchronen Entladungen der Neurone in M1 assoziiert (Evarts, 1965). Die abnormale Aktivität im sensomotorischen Kortex konnte mittels fMRI (Sabatini et al., 2000; Haslinger et al., 2001) und PET-Studien (Fukuda et al., 2001) auf eine gesteigerte M1-Aktivität zurückgeführt werden. Volkmann et al. (1996) vermuteten, dass diese abnormale Ruheaktivität im M1 die Einleitung und Durchführung von Willkürbewegung stört. Unter L-DOPA registrierten Salenius und Mitarbeiter bei Parkinsonpatienten die Tendenz der MEG-Power des kontralateralen M1/S1 abzunehmen (Salenius et al., 2002). In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Abnahme der Power der M1/S1-Quelle im ON im Vergleich zum OFF registriert werden. Dies zeigt, dass L-DOPA diese pathologisch gesteigerte M1-Aktivität reduziert. Die Modulation oszillatorischer Aktivität durch L-DOPA wird im Kapitel 4.5.2 detaillierter ausgeführt. Der gleiche Effekt unter L-DOPA konnte auch für PPC nachgewiesen werden (siehe Kapitel 4.3.5).

4.3.2 Der ipsilaterale Motorkortex

Zusätzlich zu den auch durch andere Studien beschriebenen Lokalisationen fand sich in der vorliegenden Studie bei einem Großteil der Patienten eine Aktivierung im ipsilateralen M1/S1. Ein fundamentales Organisationsprinzip des motorischen Systems ist die kontralaterale Kontrolle distaler Bewegungen. Bewegungen der rechten Hand sind mit Aktivität im linken und der linken Hand mit Aktivität im rechten Motorkortex assoziiert. Der ipsilaterale M1/S1 scheint eine wichtige Rolle bei der Erholung nach einem Schlaganfall spielen (Hallett, 2001). Jedoch ist bei gesunden Probanden die Rolle des ipsilateralen M1/S1 in der Kontrolle der Motorik, besonders der Finger und der Hand, nicht eindeutig. Einige Studien zeigten die Abhängigkeit einer ipsilateralen Aktivierung von der Komplexizität der motorischen Aufgabe (Rao et al., 1993; Kawashima et al., 1998; Gordon et al., 1998; Lotze et al., 2000). Während eine andere Studie aber auch bei einfachen Bewegungen eine konsistente Aktivierung des ipsilateralen M1/S1 zeigen konnte (Kim et al., 1993). Eine erst kürzlich durchgeführte fMRI-Studie vermutete, dass nur proximale und nicht distale Körperteile im ipsilateralen M1/S1 repräsentiert werden (Nirkko et al., 2001). Eine Aktivierung beider M1/S1-Areale findet sich bei feinen/komplexen Bewegungen (Sadato et

al., 1996). Dies könnte ein Versuch sein die gestörte Feinmotorik beim parkinsonschen Tremor über den ipsilateralen M1/S1 zu kompensieren. Solch ein Kompensationsmechanismus ließ sich beispielsweise bei automatisierten Bewegungen von Parkinsonpatienten feststellen (Wu und Hallett, 2005). Hier fand sich eine vermehrte Hirnaktivität anderer kortikaler Areale, um die ursächliche BG-Dysfunktion zu kompensieren.

4.3.3 Das Kleinhirn

Während das Kleinhirn nur 10 % des gesamten Hirnvolumens einnimmt, beinhaltet es mehr als die Hälfte der Nervenzellen des Gehirns (Kandel et al., 2000). Es beeinflusst das motorische System durch die Bewertung der Unterschiede zwischen Intention und Bewegung (Kandel et al., 2000). Einige Aspekte in der Anatomie des Kleinhirns erkären diese Funktion. Erstens, das Kleinhirn wird mit Informationen über die aktuelle motorische Handlung versorgt. Die Wichtigkeit dieser Nerveneingänge verdeutlicht die Tatsache, dass vierzig mal mehr Projektionen – größtenteils sensorisch – zum Kleinhirn führen, als vom Kleinhirn weg. Zweitens, das Kleinhirn projiziert neben PPC und präfrontalem Kortex hauptsächlich via Thalamus zu prämotorischen und motorischen Arealen und Hirnstamm (Kandel et al., 2000).
Eine PET-Studie verglich (1) effektive und (2) nicht-effektive Tiefenhirnstimulation und (3) keine Stimulation des ventralen intermedialen Thalamuskerns (Vim) miteinander (Deiber et al., 1993). Es zeigte sich, dass nur eine effektive Stimulation die zerebelläre regionale Durchblutung reduziert (siehe zur Übersicht Deuschl et al., 2000). Dieses Ergebnis führte zu der Annahme, dass das Kleinhirn eine wichtige Schlüsselposition in der Tremorentstehung einnimmt. Weiterhin wird diese Vorstellung durch die zerebelläre Überaktivität, die sich bei vielen anderen Tremorformen wie ET und Schreibkrampftremor findet, unterstützt. Dennoch könnte die erhöhte zerebelläre Aktivität bei Parkinsonpatienten einfach auf die gesteigerte somatosensorische Reafferenz durch den Tremor selbst bedingt sein.
Die elektrische Stimulation des Vim führte zur Abnahme des RT (Lenz et al., 1994; Krack et al., 2000). Die Tatsache, dass dieses thalamische Kerngebiet primär afferente Projektionen vom Kleinhirn erhält und hauptsächlich zum primären Motorkortex projiziert (Inase und Tanji, 1995; Steriade, 1997), kann die Bedeutsamkeit einer zerebello-thalamo-kortikalen Schleife für den RT erklären, innerhalb der RT generiert wird.

$$\text{Kleinhirn} \longrightarrow \text{Vim} \longrightarrow \text{M1/S1}$$

Eine wichtige Schlussfolgerung dieser Hypothese war, dass der Ruhetremor verschwinden sollte, wenn das Kleinhirn entfernt wird. Dem widerspricht jedoch, dass nach einer kompletten Entfernung einer Kleinhirnhälfe ein Patient 20 Jahre später einen Parkinsontremor entwickelte (Deuschl et al., 1999). Das widerspricht der Annahme einer zentralen Bedeutung des Kleinhirns für die Entstehung der Symptome des MP.

Eine PET-Studie untersuchte den Effekt von L-DOPA auf den Stoffwechsel des Gehirns in Ruhe bei Parkinsonpatienten (Feigin et al., 2001). Es fand sich ein signifikant reduzierter regionaler Glukosemetabolismus im linken Putamen, rechten Thalamus, beiden Kleinhirnhälften und linken M1/S1. Die Autoren vermuteten, dass L-DOPA seine Wirkung durch die Modulation kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikaler Schleifen erzielt. Weiterhin zeigten sie, dass L-DOPA zerebelläre Aktivität reduziert. Die Gründe hierfür bleiben unsicher, aber möglicherweise kann das Kleinhirn Dysfunktionen der BG kompensieren. Diese Erklärung der Autoren bleibt spekulativ und es ist eher wahrscheinlich, dass die Abnahme der zerebellären Aktivität durch die reduzierte somatosensorische Rückkopplung der Tremorbewegungen hervorgerufen wird.
Die vorliegende Untersuchung konnte keine signifikante Änderung der zerebellären Aktivität feststellen. Auch fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich OFF/ON innerhalb der Kopplungen zwischen Kleinhirn und den anderen Hirnquellen. Dies könnte an der Tatsache liegen, dass ausschließlich tremordominante Parkinsonpatienten untersuchen wurden, wo doch die Überaktivität des Kleinhirns eher bei Patienten mit Akinesie und Rigidität als mit tremorassoziiert ist (Ghaemi et al., 2002).

4.3.4 Das Dienzephalon

Wegen der größeren Lokalisationsungenauigkeit des MEGs in tiefen Hirnregionen, kann die registrierte tiefe Hirnaktivität nicht genau dem Thalamus oder den BG zugeordnet werden, und wurde daher vereinfacht als dienzephale Quelle bezeichnet. Die identifizierte tiefe Quelle zeigte Aktivität in der einfachen und doppelten Tremorfrequenz. Beide Frequenzbänder konnten bei MPTP-Affen und bei stereotaktischen Operationen im STN (Bergman et al., 1994; Hutchison et al., 1998; Levy et al., 2000; Brown et al., 2001), GPi (Bergman et al., 1994; Hutchison et al., 1997; Hurtado et al., 1999; Raz et al., 2000) und Thalamus (Lenz et al., 1988; Marsden et al., 2000) aufgezeichnet werden.
Simultane Aufzeichnungen oszillatorischer Aktivität im STN und GPi bei Parkinsonpatienten zeigten kohärente Aktivität bei 6 Hz, am ehesten der Tremorfrequenz entsprechend (Brown et al., 2001). Dies könnte bedeuten, dass die Tremorfrequenz ihren Ursprung im STN nimmt und anschließend auf den GPi übertragen wird. Als Hauptausgangsstruktur der BG kann GPi dann den Thalamus ansteuern und so die oszillatorische Aktivität auf kortikale Areale ausdehnen. Dies unterstreicht die wichtige Rolle des Thalamus in der Kommunikation zwischen subkortikalen und kortikalen Arealen. Weiterhin erklärt es, warum Läsionen des Thalamus als Option in der Behandlung des MP Anwendung fanden.

4.3.5 Der posteriore parietale Kortex

Schon seit längerem wird über die allgemeine Funktion des parietalen Kortex diskutiert. Frühe Untersuchungen betonten seine wichtige Rolle entweder für visuelle Aufmerksam-

keitsprozesse und sensorische Integration (Robinson et al., 1978) oder für motorische Aufgabenstellungen (Mountcastle et al., 1975). Mittlerweile wird der PPC als eine wichtige Komponente für sensomotorische Integration gesehen (Andersen und Buneo, 2002).
PPC zeigte in der funktionellen Bildgebung bei motorischen Handlungen eine Zunahme des zerebralen Blutflusses (Grafton et al., 1992; Grafton et al., 1996; Ramnani et al., 2001). Weiterhin kann er bei Willkürbewegungen am Vergleich sensorischer und motorischer Informationen beteiligt sein (Fink et al., 1999). Die Untersuchung zentraler Konnektivitäten an Primaten und Menschen zeigen, dass PPC hauptsächlich zu prämotorischen und motorischen Arealen projiziert (zur Übersicht siehe Wise et al., 1997).
Läsionsstudien unterstützen die Vorstellung, dass PPC Teil eines spezialisierten Areals für programmierte motorische Handlungen ist (Goodale und Milner, 1992). Je besser die Organisation dieses Areals bekannt wurde, desto deutlicher wurde, dass verschiedene kortikale Areale des PPCs auf verschiedene Aktionen spezialisiert sind (Sakata et al., 1997). Viele Studien zeigten, dass PPC-bezogene Aktivität mit sensorischen Stimuli, Aufmerksamkeit und der Absicht eine motorische Handlung auszuführen korreliert (Snyder et al., 2000). Folglich kann im Rahmen der sensorischen Reafferenz durch den Tremor die Beteiligung PPCs an einem Tremornetzwerk erwartet werden.
Die Beteiligung des parietalen Kortex am RT wurde bereits in einer EEG-Studie festgestellt (Hellwig et al., 2000). Hier zeigte sich eine Kopplung zwischen EMG und EEG-Elektroden über dem sensomotorischen Kortex, aber auch über dem parietalen Kortex. Unsere Untersuchung bestätigte vorangehende Untersuchungen in dieser Hinsicht und unterstreicht die Beteiligung des PPC an einem Parkinsonschen zentralen Tremornetzwerk (Volkmann et al., 1996; Timmermann et al., 2003).

Im ON kam es zu einer deutlichen Reduktion der Tremoraktivität, so dass auch mit einem Rückgang des somatosensorischen Feedbacks zu rechnen war. Als Folge sollte auch die neuromagnetische Aktivität der PPC-Quelle zurückgehen. Dies bestätigten die Ergebnisse dieser Untersuchung. Die Untersuchung der zerebro-zerebralen Kopplung im Vergleich OFF zu ON zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen PPC und den anderen ermittelten Hirnquellen. Dies bedeutet, dass eine dopaminerge Medikation keinen Effekt auf die Kommunikation von PPC mit anderen Hirnquellen hat, wohl aber auf die lokale PPC-Aktivität.

4.3.6 Der sekundäre sensorische Kortex

Neuronale Aktivität im sekundären somatosensorischen Kortex (S2) wird durch Aufmerksamkeitsprozesse und Verhaltensänderungen moduliert (siehe Salinas und Sejnowski, 2001). Welche Rolle S2 für die Tremorentstehung spielt, ist weitgehend unbekannt. Neben früheren MEG-Untersuchungen, die die Beteiligung von S2 an einem Tremornetzwerk beschrieben (Timmermann et al., 2003), konnte auch in der vorliegenden Studie

Aktivität in S2 ermittelt werden. Dies ist nicht verwunderlich, da der Tremor mit starken somatosensorischen Reafferenzen assoziiert war. Der Vergleich OFF/ON erbrachte keine signifikanten Unterschiede weder in der Power der S2-Quelle noch in den Kopplungen zu anderen Arealen. S2-Aktivität findet sich also aller Wahrscheinlichkeit nach als Folge und nicht als Ursache des Tremors.
Dass sich für die PPC-Quelle ein signifikanter Unterschied in der Power im OFF/ON-Vergleich findet und nicht für S2, obwohl beide Areale an sensorischer Informationsverarbeitung beteiligt sind, könnte für eine geringere Rolle der S2-Quelle als der PPC-Quelle im dynamischen Tremornetzwerk sprechen. Warum es trotz Rückgangs des somatosensorischen Feedbacks nicht zu einer Veränderung der Power oder der Kopplungen zwischen PPC/S2 und anderen Hirnarealen kommt, bleibt unklar.

4.3.7 Der prämotorische Kortex

PMC spielt eine wichtige Rolle bei der Bewegungsplanung/Bewegungsvorbereitung und bei der Kontrolle proximaler und axialer Muskulatur (Schubotz und von Cramon, 2003). Die vorliegende Untersuchung zeigte die Beteiligung des PMC an der zentralen Repräsentation des RT und replizierte die Ergebnisse vorangehender Untersuchungen (Volkmann et al., 1996; Timmermann et al., 2003). Interessant ist, mit welchen Hirnquellen PMC Kopplungen eingeht und inwieweit diese durch L-DOPA eine Modulation erfahren. PMC zeigte kohärente Aktivität zu M1/S1, vorwiegend in der doppelten Tremorfrequenz. Die pathologisch veränderte Kopplungsstärke zwischen PMC und M1/S1 kann als Erklärung dienen, warum Parkinsonpatienten Schwierigkeiten bei der Initiierung, dem Entwurf und der Ausführung komplexer motorischer Handlungen haben. Veränderungen zwischen OFF und ON in der Kopplungsanalyse werden im Kapitel 4.5.2 diskutiert.

4.4 Kortiko-muskuläre Kohärenz

Die Kopplung zwischen kortikaler und muskulärer Aktivität wurde erstmals bei einem Epilepsiepatienten mittels EEG und EMG aufgezeichnet (McLachlan und Leung, 1991; zur Übersicht siehe auch Mima und Hallett, 1999). Die erste systematische Untersuchung des Phänomens der *kortiko-muskulären Kohärenz* erfolgte mittels MEG und EMG (Conway et al., 1995). Hier fanden sich bei willkürlichen Kontraktionen eine signifikante kortiko-muskuläre Kohärenz hauptsächlich im β-Band ($13 - 35$ Hz). Weitere Studien konnten dieses Phänomen mittels MEG (Salenius et al., 1996; Salenius et al., 1997), EEG (Halliday et al., 1998) und kortikalen Elektrodenableitungen (Baker et al., 1997) reproduzieren. Die besondere Bedeutung der *kortiko-muskulären Kohärenz* wird ersichtlich, wenn man sich die funktionelle Bedeutung neuronaler oszillatorischer Aktivität und deren Synchronization bei der Informationsverarbeitung vergegenwärtigt. Das motorische System als Ganzes, von der Fassung der Absicht bis zur eigentlichen Ausführung einer Bewegung, er-

fordert die Interaktion verschiedener Neuronenpopulationen. Kortiko-muskuläre Kohärenz ist hierbei ein Glied in der Kette des motorischen Netzwerkes.

Kortiko-muskuläre Kohärenz ist nicht nur bei normaler Kommunikation zwischen Hirnrinde und Muskel von Bedeutung, sondern bietet auch bei pathologischen Phänomenen neue Einblicke. So findet sich bei Parkinsonpatienten eine verstärkte kortiko-muskuläre Kohärenz im $3-6$ Hz Frequenzband zwischen dem kontralateralen prämotorischen, motorischen und somatosensorischen Kortex (Volkmann et al., 1996). Es ist möglich, dass diese Kohärenz die Aktivität eines zentralen Tremorgenerators, der innerhalb der thalamokortikalen Schleife die $4-5$ Hz Oszillationen generiert, widerspiegelt (Llinas und Jahnsen, 1982). Neben der parkinsonschen Erkrankung findet sich verstärkte kortiko-muskuläre Kohärenz auch beispielsweise bei der Pseudochoreoathetose in einem Frequenzband zwischen 6 und 20 HZ (Timmermann et al., 2001).

Die Analyse der zerebro-muskulären Kopplung der vorliegenden Arbeit zeigte eine signifikante Kohärenz zwischen EMG und M1/S1 wie auch bereits in früheren Untersuchungen beschrieben (Volkmann et al., 1996; Timmermann et al., 2003). L-DOPA führte zur Abnahme der zerebro-muskulären Kopplung. Die Abnahme dieser Kopplung war jedoch nur in der doppelten Tremorfrequenz signifikant. Dieses Ergebnis repliziert eine frühere Studie (Salenius et al., 2002). Sie zeigte die Abnahme der kortiko-muskulären Kohärenz zusammenfassend im $3-12$ Hz Frequenzband, differenzierte allerdings nicht zwischen einfacher und doppelter Tremorfrequenz. Darüber hinaus ist nicht ganz klar, ob in der Studie ausschließlich tremordominante oder auch akinetisch-ridige Patienten untersucht worden sind.

Eine Erklärung für die Abnahme der kortiko-muskulären Kohärenz ist, dass L-DOPA zu einer Veränderung kortikaler Aktivität führt (siehe auch Abschnitt 4.5.2). Diese wiederum führt zur Modulation der zerebro-muskulären Kohärenz im ON. Warum diese Kohärenzänderung nur in der doppelten Tremorfrequenz stattfindet, ist letztlich nicht ganz klar. Dieses Ergebnis könnte als ein weiteres Indiz für die Existenz einer motorischen Grundfrequenz bei $\sim$10 Hz betrachtet werden (siehe Abschnitt 4.5).

In einer früheren Studie fand sich eine Kopplung zwischen dem EMG, der vom Tremor betroffenen Muskeln und zentraler neuromagnetischer Aktivität im doppelten Tremorfrequenzband (EMG : MEG entspricht $1:2$) (Tass et al., 1998). Weil der RT antagonistische alternierende EMG-Feuerungsmuster zeigt, besteht die Möglichkeit, dass ein Tremorzyklus mit zwei motorischen Signalen (dem agonistischen und dem antagonistischen Signal) auf zentraler Ebene korreliert. In diesem Fall entspricht die Frequenz des eigentlichen Tremorgenerators der doppelt gemessenen Tremorfrequenz. Eine alternative Erklärung für die $1:2$ Kopplung zwischen kortikaler Aktivität und Tremor könnte somit die Summation der agonistischen und antagonistischen Tremoraktivität auf kortikaler Ebene sein.

4.5 Zerebro-zerebrale Kohärenz

Die Analyse von Korrelationen zwischen Neuronengruppen liefert wichtige Einblicke in das funktionale Zusammenspiel verschiedener Hirnareale (zur Übersicht siehe Salinas und Sejnowski, 2001). Weitergehende Aussagen erlauben Veränderungen in Korrelationen innerhalb neuronaler Schleifen, die wiederum Veränderungen der funktionellen Konnektivität repräsentieren können (Schnitzler und Gross, 2005).
Zerebro-zerebrale als auch zerebro-muskuläre Kopplung fanden sich sowohl in der einfachen als auch in der doppelten Tremorfrequenz. Dennoch fand sich zerebro-muskuläre Kohärenz vorwiegend in der einfachen Tremorfrequenz (∼4.8 Hz), wohingegen die zerebro-zerebrale Kohärenz hauptsächlich in der doppelten Tremorfrequenz (∼9.4 Hz) dominierte. Für den RT (Timmermann et al., 2003) und für simulierte Tremorbewegungen (Pollok et al., 2004) konnten vergleichbare Ergebnisse gezeigt werden.

4.5.1 Eine motorische Grundfrequenz

Die genaue funktionelle Bedeutung der Kopplung zwischen 8 und 12 Hz, die der doppelten Tremorfrequenz entspricht, ist unklar. Auf der einen Seite kann die doppelte Tremorfrequenz einfach der ersten Harmonischen der Tremorfrequenz entsprechen. Dann müssten alle Veränderungen, die sich im einfachen Tremorfrequenzband finden, parallel dazu auch in der doppelten Tremorfrequenz finden und umgekehrt. Im Widerspruch dazu steht, dass der Vergleich OFF/ON der kortiko-muskulären Kohärenz den signifikanten Unterschied nur in der doppelten Tremorfrequenz zeigt.
Auf der anderen Seite gibt es Evidenz dafür, dass Kopplungen in diesem Frequenzband ein physiologisches Merkmal des motorischen Systems sein können (Timmermann et al., 2003; Pollok et al., 2004). Letztere Vorstellung basiert auf der Beobachtung, dass Diskontinuitäten bei langsamen Fingerbewegungen (so genannte *slow finger movements*) mit zentralen Oszillationen bei $8-10$ Hz innerhalb einer zerebello-thalamo-kortikalen Schleife assoziiert sind (Gross et al., 2002). Dies könnte bedeuten, dass motorische Aktionen mit einer Grundfrequenz von ∼10 Hz moduliert werden.
Darüber hinausgehend ist die Frequenz $8-10$ Hz, die maximal erreichbare schnellste alternierende Handbewegung (so genannte *fastest alternating hand movements*) (Freund, 1983) und charakterisiert zusätzlich das Frequenzband des physiologischen Tremors (Deuschl et al., 1998). Die Idee einer Grundfrequenz ist nicht neu, wurde sie doch bereits von Harris (1894) beschrieben. Jahre später schreibt Travis (1929):

> „a voluntary movement is, in most instances, a continuation of a **tremor** [and] [...] fit[s] into the kinetic melody **determined by the brain**“

Marshall und Geoffrey-Walsh (1956) beobachteten, dass die Frequenz solcher Diskontinutäten bei Willkürbewegungen unabhängig von der Bewegungsgeschwindigkeit ist. Ein

Jahrzehnt später betont Bernstein (1967) die Wichtigkeit des physiologischen Tremors in der Organisation von Bewegungen und deren Beziehung zu 8-14 Hz Diskontinutäten. Die folgende Aussage von Bernstein gibt eine mögliche Interpretation wieder:

> "Is there no reason to suppose that this frequency marks the appearance of rhythmic oscillations in the excitability [...] of the main elements of the motor [...] apparatus, in which a mutual synchronization through rhythm is doubtless necessary?"

Zusammenfassend gibt es Evidenz für die Theorie einer motorischen Grundfrequenz, die ein wichtiges Element der motorischen Kontrolle sein könnte.

Es ist nötig zu erwähnen, dass die in der vorliegenden Untersuchung registrierte Tremorfrequenz nicht exakt dem doppelten der Tremorfrequenz entspricht. Dies liegt an der Tatsache, dass die Berechnung der Kohärenz mit einer Auflösung von 1.3 Hz erfolgte und daher Schwankungen der Frequenz innerhalb der doppelten Auflösung von $\pm$ 2.6 Hz zu erwarten sind.

4.5.2 Vergleich OFF/ON

Ausgangsfrage der vorliegenden Arbeit war, ob L-DOPA innerhalb des zentralen Netzwerks zu generellen Veränderungen führt oder ob ein Effekt nur auf spezifische Verbindungen vorliegt. Die Studie von Pollok et al. (2004) zeigte, dass die Simulation des RT im Vergleich zu Parkinsonpatienten mit einer verminderten Kopplung zwischen Thalamus und M1/S1 verbunden ist. Das führte zum einen zu der Vermutung, dass Tremor auf einem physiologischen Netzwerk beruht, und zum anderen dazu, dass L-DOPA sehr spezifisch einzelne Verbindungen beeinflußt. Die vorliegende Analyse der zerebro-zerebralen Kohärenz zeigte, dass DA tatsächlich die Kohärenzstärke zwischen bestimmten Hirnarealen beeinflusst. Genauer kam es zu einer Abnahme der Kohärenz zwischen Thalamus und PMC, zwischen PMC und M1/S1, und zwischen M1/S1 und Thalamus.
DA scheint die Aktivität der Ausgangskerne (GPi/SNpr) der BG zu modulieren (Wichmann und DeLong, 2003). Verschiedene Untersuchungen zeigten eine Zunahme der neuronalen Entladungen im GPi beim MP (für einen Überblick siehe Wichmann und DeLong, 2003). Dies ist besonders wichtig, weil das innere Segment des Globus pallidus (GPi) neben SNpr die Hauptausgangsstruktur ist. Das Fehlen von DA kann entweder zu einem Aktivitätsanstieg (Wichmann und DeLong, 2003) und/oder zur abnormalen neuronalen Synchronization (Heimer et al., 2002) der Ausgangskerne der BG führen. Im Gegensatz dazu führt die Verabreichung von L-DOPA oder des Dopaminagonisten Apomorphin bei MPTP-behandelten Affen und bei Parkinsonpatienten zur Reduktion der Feuerrate des GPi (Wichmann und DeLong, 2003). Übereinstimmend stellten Stefani und Mitarbeiter fest, dass die Aktivität im GPi bei Parkinsonpatienten unter Apomorphin abnimmt (Stefani et al., 1997). Daher wird vermutet, dass die Reduktion der Erregbarkeit des GPi

einer der Mechanismen ist, der die Wirksamkeit des Dopamins erklärt. Zusätzlich führt DA zur Desynchronization der Aktivität des Pallidums (Heimer et al., 2002). Gleichzeitig projiziert der motorische Teil des GPi vorwiegend zu thalamischen Kernen, die wiederum zu M1/S1 und zu PMC projizieren (siehe Abbildung 14).

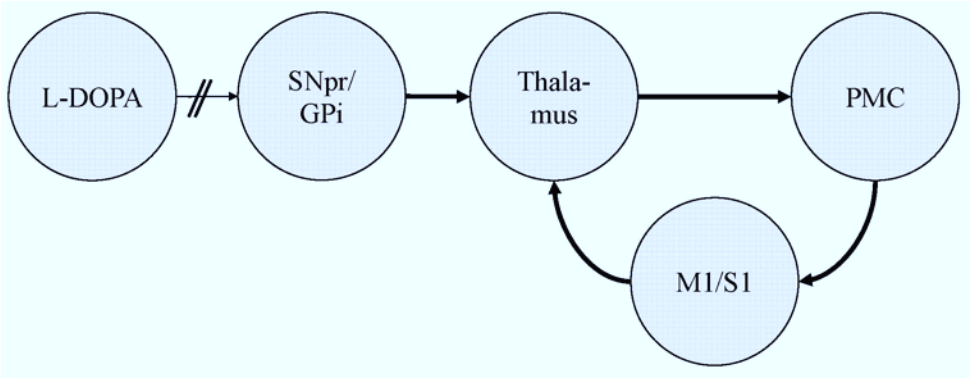

Abbildung 14: **Wirkung von L-DOPA auf die thalamo-kortikale Kopplung.**

Auch Bevan und Mitarbeiter zeigten, dass die Aktivität von STN und GP sehr gut mit kortikaler Aktivität korreliert (Magill et al., 2000; für eine Übersicht siehe Bevan et al., 2002). Im Ruhezustand entladen STN- und GPe-Neurone unterschiedlich, ohne Rhythmus oder Korrelation innerhalb oder zwischen den Kerngebieten (Bergman et al., 1998; Nini et al., 1995; Raz et al., 2000). Bei willkürlichen oder passiven Bewegungen zeigen STN- und GPe-Neurone Aktivitätsänderungen, die mit der motorischen Handlung korrelieren (Bergman et al., 1998). Bei Parkinsonpatienten findet sich rhythmische Entladungsaktivität zwischen 4-10 Hz und 15-30 Hz im STN, GPe und anderen Teilen der BG (Bergman et al., 1998; Levy et al., 2000; Levy et al., 2002; Nini et al., 1995; Raz et al., 2000). Diese Aktivität korreliert innerhalb und zwischen den Kerngebieten (Bergman et al., 1998; Levy et al., 2000; Levy et al., 2002; Nini et al., 1995; Raz et al., 2000). Diese kohärente Aktivität führt vermutlich zur Störung der Bewegungsausführung und der somatotopen Organisation der Aktivität (Boraud et al., 2000).
Zusammenfassend weist die aktuelle Datenlage daraufhin, dass Veränderungen im Ausgang der BG mit Veränderungen zerebro-zerebraler Kopplung assoziiert sind (Silberstein et al., 2005). Dies könnte eine Erklärung für die Beobachtungen der vorliegenden Untersuchung liefern, dass L-DOPA selektiv Kopplungen innerhalb eines Netzwerks zwischen Thalamus, M1 und PMC beeinflusste.
L-DOPA scheint oszillatorische Kopplungen im demonstrierten Netzwerk zu normalisieren. Weiterhin sprechen die vorliegenden Daten dafür, dass die verstärkte Kopplung zwischen PMC, M1/S1 und Thalamus eine wichtige pathophysiologische Rolle beim MP spielt.

4.6 Die Rolle oszillatorischer Aktivität um 20 Hz

Der sensomotorische Kortex eines entspannten Menschen präsentiert rhythmische Oszillationen zwischen 10 und 20 Hz (μ-Rhythmus), die nicht-invasiv durch EEG und MEG abgeleitet werden können. Während durch Öffnen oder Schließen der Augen der μ-Rhythmus nicht beeinflußt wird, wird er durch Bewegungen und taktile Stimulation unterdrückt. Es zeigt sich, dass die 20 Hz Komponente im präzentralen Kortex und die 10 Hz im Gegensatz dazu im postzentralen Kortex ihren Ursprung nehmen (Salmelin und Hari, 1994). Dies unterstreicht die Unterschiede ihrer funktionellen Bedeutung.
Obwohl vorangehende Untersuchungen bei Parkinsonpatienten zusätzlich Kopplung im 20 Hz Bereich (β-Band) zeigten (Brown et al., 2001; Timmermann et al., 2003), wird in dieser aktuellen Untersuchung keine konsistente Aktivität in diesem Frequenzband gefunden. Oszillationen im β-Band scheinen jedoch eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Parkinsonschen Erkrankung zu spielen (zur Übersicht siehe Brown, 2003), besonders weil sie bei Abwesenheit von Dopamin in BG aufgezeichnet werden können.
Mikroelektrodenuntersuchungen an Parkinsonpatienten zeigten Synchronisationsphänomene in STN (Levy et al., 2000; Levy et al., 2002) und GPi (Levy et al., 2001) zwischen 11 und 30 Hz. Oszillationen zwischen 11 und 30 Hz und die Kopplungen im gleichen Frequenzband zwischen STN, GPi und der Hirnrinde sind in der Abwesenheit von Dopamin verstärkt (Brown et al., 2001; Levy et al., 2002). Brown et al. (2001) haben festgestellt, dass ohne L-DOPA die Aktivität und die Kohärenz zwischen GPi und STN durch eine Aktivität $<$30 Hz dominiert wird. Die Behandlung mit L-DOPA reduziert diese niedrigfrequente Aktivität und führt zu Aktivitätszunahme bei 70 Hz. Dieses Synchronisationsmuster hängt wesentlich von dem Grad der dopaminergen Aktivität ab. Die L-DOPA-induzierte Reduktion der neuronalen Aktivität zwischen 8-35 Hz korreliert auch stark mit der Verbesserung der motorischen Performanz (Kühn et al., 2006). Wenn auch eine Korrelation keine kausalen Aussagen erlaubt, unterstützt sie die Hypothese, dass die L-DOPA-induzierte Unterdrückung der synchronisierten oszillatorischen Aktivität zwischen 8-35 Hz mit Verbesserung des Parkinsonschen Zustand verbunden ist, besonders Akinesie und Rigidität (Kühn et al., 2006).
Interessanterweise zeigen Tierversuche, dass als Folge des dopaminergen Defizits STN empfänglicher für rhythmische kortikale Informationen ist (Magill et al., 2001). Dies könnte bedeuten, dass oszillatorische Aktivität, die sich auf kortikale Areale ausgedehnt hat, wiederum Einfluß nehmen kann auf STN. Hier ist eine oszillatorische Schleife vorstellbar, die über diesen Kopplungsmechanismus rhythmische Aktivität erlaubt.
Da eine Modulation der Oszillationen im β-Bereich durch L-DOPA eher bei akinetisch-rigiden Parkinsonpatienten (Kühn et al., 2006) zu finden ist, könnte der fehlende Nachweis von Kopplungen in diesem Frequenzband auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass ausschließlich tremordominante Patienten untersucht wurden.

4.7 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass L-DOPA bei Parkinsonpatienten selektiv die Kommunikation in einem thalamo-kortikalen Netzwerk zwischen PMC, M1/S1 und Thalamus modifiziert. Dies scheint durch die Modulation der Aktivität der BG durch L-DOPA des RT erklärbar. Dieses Ergebnis unterstützt die Vorstellung, dass veränderte Kopplungsstärken der Interaktionen in einem neuronalen Netzwerk eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des RT spielen.

5 Zusammenfassung

Der Ruhetremor des Morbus Parkinson (MP) ist mit einem oszillatorischen Netzwerk, das kortikale und subkortikale Hirnareale umfasst, assoziiert. Obwohl Dopamin (DA) effektiv Tremorsymptome lindern kann, ist nur wenig über den Effekt von DA auf oszillatorische Aktivität innerhalb dieses Netzwerks bekannt. Daher bestand das Ziel der vorliegenden Arbeit darin, den Effekt von L-DOPA auf das oszillatorische zerebrale Netzwerk des Parkinsonschen Ruhetremors (RT) zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden zehn Patienten mit Tremor-dominantem MP untersucht. Hierfür wurde die (i) Muskelaktivität der Unterarmmuskeln mittels EMG und die (ii) Hirnaktivität mittels Magnetenzephalogramm (MEG) aufgezeichnet. Die Datenauswertung erfolgte mithilfe der Analysesoftware DICS. Die erste Messung wurde nach einer mindestens 12-stündigen Medikamentenkarenz ohne L-DOPA (OFF) durchgeführt. Die zweite Messung erfolgte $30 - 60$ Minuten nach Gabe von L-DOPA (ON).

Im OFF zeigten alle Patienten den typischen RT ($4 - 7$ Hz). Der Tremor war mit einer signifikanten Kohärenz zwischen dem EMG der Unterarmmuskeln und der Aktivität des kontralateralen primären somatosensorischen Kortex (M1/S1) assoziiert. Darüberhinaus konnte zerebrale Aktivität in (1) M1/S1, (2) supplementär-motorischen Arealen (SMA), (3) lateralem prämotorischem Kortex (PMC), (4) dienzephaler Aktivität, (5) sekundärem somatosensorischem Kortex (S2), (6) posterior-parietalem Kortex (PPC), und (7) ipsilateralem Kleinhirn festgestellt werden. Im ON wurde eine signifikante Abnahme der EMG Power, aber auch der M1/S1- und PPC-Aktivität festgestellt. Die zerebro-muskuläre Kohärenz (M1/S1 - EMG) nahm signifikant unter L-DOPA ab. Zudem wurde im ON eine signifikante Abnahme der zerebro-zerebralen Kopplung zwischen PMC und Dienzephalon und eine tendenzielle Abnahme zwischen M1/S1 und Dienzephalon sowie M1/S1 und PMC festgestellt.

Die Daten der vorliegenden Arbeit lassen vermuten, dass eine verstärkte Kopplung innerhalb des Netzwerks zwischen thalamischen, prämotorischen und primär motorischen Hirnarealen für die Genese des RT pathologisch bedeutsam ist. L-DOPA beeinflusst selektiv pathologische oszillatorische Aktivität und Kommunikation innerhalb des Tremor-bezogenen Netzwerks und reduziert dadurch den RT.

6 Literaturverzeichnis

Ahonen, A. I., Hämäläinen, M. S., et al. (1993). 122-channel SQUID instrument for investigating the magnetic signals from the human brain. Physica Scripta, T49, p. 198-205.
Andersen, R. A. und Buneo, C. A. (2002). Intentional maps in posterior parietal cortex. Annu Rev Neurosci, 25, p. 189-220.
Baker, S. N., Olivier, E., et al. (1997). Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation. J Physiol, 501 (Pt 1), p. 225-41.
Berger, H. (1929). On the electroencephalogram of man. Arch. Psychiat. Nervenkr., 87, p. 527.
Bergman, H. und Deuschl, G. (2002). Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. Mov Disord, 17 Suppl 3, p. S28-40.
Bergman, H., Feingold, A., et al. (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. Trends Neurosci, 21, (1), p. 32-8.
Bergman, H., Wichmann, T., et al. (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. J Neurophysiol, 72, (2), p. 507-20.
Bernstein, N. A. (1967). The Coordination and Regulation of Movements. London, Pergamon, p.
Bevan, M. D., Magill, P. J., et al. (2002). Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. Trends Neurosci, 25, (10), p. 525-31.
Blandini, F., Nappi, G., et al. (2000). Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. Prog Neurobiol, 62, (1), p. 63-88.
Boraud, T., Bezard, E., et al. (2002). From single extracellular unit recording in experimental and human Parkinsonism to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control. Prog Neurobiol, 66, (4), p. 265-83.
Brillinger, D. R. (1983). The Finite Fourier Transform of a Stationary Process. In: Handbook of Statistics, Vol. 3. D. R. Brillinger und P. R. Krishnaiah. Elsevier Science Publishers, Amsterdam
Brown, P. (2003). Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. Mov Disord, 18, (4), p. 357-63.
Brown, P., Oliviero, A., et al. (2001). Dopamine Dependency of Oscillations between Subthalamic Nucleus and Pallidum in Parkinson's Disease. J Neurosci, 21, (3), p. 1033-1038.
Butz, M., Gross, J., et al. (2004). Perilesional pathological oscillatory activity in the magnetoencephalogram of patients with cortical brain lesions. Neurosci Lett, 355, (1-2), p. 93-6.
Conway, B. A., Halliday, D. M., et al. (1995). Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man. J Physiol, 489 (Pt 3), p. 917-24.
Conway, B. A., Halliday, D. M., et al. (1999). Rhythmic cortical activity and its relation to the neurogenic components of normal and pathological tremors. Prog Brain Res, 123, p. 437-44.
Deiber MP, Pollak P, Passingham R, Landais P, Gervason C, Cinotti L, Friston K, Frackowiak R, Mauguiere F, Benabid AL. Thalamic stimulation and suppression of parkinsonian tremor. Evidence of a cerebellar deactivation using positron emission tomography. Brain. 1993 Feb;116 (Pt 1):267-79.
DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci, 13, (7), p. 281-5.
Deuschl, G., Bain, P., et al. (1998). Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord, 13 Suppl 3, p. 2-23.
Deuschl, G., Raethjen, J., et al. (2000). The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. J Neurol, 247 Suppl 5, p. V33-48.
Deuschl, G., Raethjen, J., et al. (2001). The pathophysiology of tremor. Muscle Nerve, 24, (6), p. 716-35.
Deuschl, G., Wilms, H., et al. (1999). Function of the cerebellum in Parkinsonian rest tremor and Holmes' tremor. Ann Neurol, 46, (1), p. 126-8.
Evarts EV. Relation of Discharge Frequency to Conduction Velocity in Pyramidal Tract Neurons. J Neurophysiol. 1965 Mar;28:216-28.
Fahn, S. (1999). Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA. Arch Neurol, 56, (5), p. 529-35.
Fearnley, J. M. und Lees, A. J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain, 114 (Pt 5), p. 2283-301.
Feigin, A., Fukuda, M., et al. (2001). Metabolic correlates of levodopa response in Parkinson's disease. Neurology, 57, (11), p. 2083-8.
Filion, M. und Tremblay, L. (1991). Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. Brain Res, 547, (1), p. 142-51.
Fink, G. R., Marshall, J. C., et al. (1999). The neural consequences of conflict between intention and the senses.

Brain, 122 (Pt 3), p. 497-512.
Freund, H. J. (1983). Motor unit and muscle activity in voluntary motor control. Physiol Rev, 63, (2), p. 387-436.
Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. Trends Cogn Sci. 2005 Oct;9(10):474-80.
Fukuda M, Mentis MJ, Ma Y, Dhawan V, Antonini A, Lang AE, Lozano AM, Hammerstad J, Lyons K, Koller WC, Moeller JR, Eidelberg D. Networks mediating the clinical effects of pallidal brain stimulation for Parkinson's disease: a PET study of resting-state glucose metabolism. Brain. 2001 Aug;124(Pt 8):1601-9.
Gaspar P, Duyckaerts C, Alvarez C, Javoy-Agid F, Berger B. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease. Ann Neurol. 1991 Sep;30(3):365-74.
Gatev P, Darbin O, Wichmann T. Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. Mov Disord. 2006 Oct;21(10):1566-77.
Ghaemi M, Raethjen J, Hilker R, Rudolf J, Sobesky J, Deuschl G, Heiss WD. Monosymptomatic resting tremor and Parkinson's disease: a multitracer positron emission tomographic study. Mov Disord. 2002 Jul;17(4):782-8.
Goldberg, J. A., Rokni, U., et al. (2004). Spike synchronization in the cortex/basal-ganglia networks of Parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials. J Neurosci, 24, (26), p. 6003-10.
Goodale, M. A. und Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. Trends Neurosci, 15, (1), p. 20-5.
Gordon AM, Lee JH, Flament D, Ugurbil K, Ebner TJ. Functional magnetic resonance imaging of motor, sensory, and posterior parietal cortical areas during performance of sequential typing movements. Exp Brain Res. 1998 Jul;121(2):153-66.
Grafton, S. T., Arbib, M. A., et al. (1996). Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination. Exp Brain Res, 112, (1), p. 103-11.
Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., et al. (1992). Human functional anatomy of visually guided finger movements. Brain, 115 (Pt 2), p. 565-87.
Gray, C. M., König, P., et al. (1989). Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. Nature, 338, (6213), p. 334-7.
Gray CM, Singer W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989 Mar;86(5):1698-702.
Graybiel, A. M. (1995). Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol, 5, (6), p. 733-41.
Gross, J., Kujala, J., et al. (2001). Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. Proc Natl Acad Sci U S A, 98, (2), p. 694-9.
Gross, J., Timmermann, L., et al. (2002). The neural basis of intermittent motor control in humans. Proc Natl Acad Sci U S A, 99, (4), p. 2299-302.
Hallett M. Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. Brain Res Brain Res Rev. 2001 Oct;36(2-3):169-74.
Halliday, D. M., Conway, B. A., et al. (1998). Using electroencephalography to study functional coupling between cortical activity and electromyograms during voluntary contractions in humans. Neurosci Lett, 241, (1), p. 5-8.
Halliday, D. M., Rosenberg, J. R., et al. (1995). 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, 64, (2-3), p. 237-78.
Harris, D. F. (1894). The time relations of the voluntary teteanus in man. J Physiol, 17, p. 315-330.
Haslinger B, Erhard P, Kampfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, Conrad B, Ceballos-Baumann AO. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. Brain. 2001 Mar;124(Pt 3):558-70.
Heimer G, Bar-Gad I, Goldberg JA, Bergman H. Dopamine replacement therapy reverses abnormal synchronization of pallidal neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of parkinsonism. J Neurosci. 2002 Sep 15;22(18):7850-5.
Hellwig, B., Haussler, S., et al. (2000). Tremor-correlated cortical activity detected by electroencephalography. Clin Neurophysiol, 111, (5), p. 806-9.
Hua, S., Reich, S. G., et al. (1998). The role of the thalamus and basal ganglia in parkinsonian tremor. Mov Disord, 13 Suppl 3, p. 40-2.
Hurtado, J. M., Gray, C. M., et al. (1999). Dynamics of tremor-related oscillations in the human globus pallidus: a single case study. Proc Natl Acad Sci U S A, 96, (4), p. 1674-9.
Hutchison, W. D., Allan, R. J., et al. (1998). Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. Ann Neurol, 44, (4), p. 622-8.
Hutchison, W. D., Dostrovsky, J. O., et al. (2004). Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement dis-

orders: evidence from whole animal and human recordings. J Neurosci, 24, (42), p. 9240-3.
Hutchison, W. D., Lozano, A. M., et al. (1997). Identification and characterization of neurons with tremor-frequency activity in human globus pallidus. Exp Brain Res, 113, (3), p. 557-63.
Inase, M. und Tanji, J. (1995). Thalamic distribution of projection neurons to the primary motor cortex relative to afferent terminal fields from the globus pallidus in the macaque monkey. J Comp Neurol, 353, (3), p. 415-26.
Jellinger, K. A. (1999). Post mortem studies in Parkinson's disease–is it possible to detect brain areas for specific symptoms? J Neural Transm Suppl, 56, p. 1-29.
Josephson, B. D. (1962). Possible new effects in superconductive tunneling. Pys. Lett., 1, (251-253), p.
Kandel, E. R., Schwartz, J. H., et al. (2000). Principles of Neural Sciences. McGraw-Hill.
Kawashima R, Matsumura M, Sadato N, Naito E, Waki A, Nakamura S, Matsunami K, Fukuda H, Yonekura Y. Regional cerebral blood flow changes in human brain related to ipsilateral and contralateral complex hand movements–a PET study. Eur J Neurosci. 1998 Jul;10(7):2254-60.
Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellermann JM, Merkle H, Ugurbil K, Georgopoulos AP. Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. Science. 1993 Jul 30;261(5121):615-7.
Krack, P., Poepping, M., et al. (2000). Thalamic, pallidal, or subthalamic surgery for Parkinson's disease? J Neurol, 247 Suppl 2, p. II122-34.
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. 2006 Apr;23(7):1956-60.
Lang, A. E. und Lozano, A. M. (1998). Parkinson's disease. Second of two parts. N Engl J Med, 339, (16), p. 1130-43.
Lang, A. E. und Lozano, A. M. (1998). Parkinson's disease. First of two parts. N Engl J Med, 339, (15), p. 1044-53.
Lenz, F. A., Gracely, R. H., et al. (1994a). A population of cells in the human thalamic principal sensory nucleus respond to painful mechanical stimuli. Neurosci Lett, 180, (1), p. 46-50.
Lenz, F. A., Kwan, H. C., et al. (1994b). Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group. Tremor-related activity in functionally identified cells. Brain, 117 (Pt 3), p. 531-43.
Lenz, F. A., Tasker, R. R., et al. (1988). 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, 8, (3), p. 754-64.
Levy, R., Ashby, P., et al. (2002a). Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. Brain, 125, (Pt 6), p. 1196-209.
Levy, R., Dostrovsky, J. O., et al. (2001). Effects of apomorphine on subthalamic nucleus and globus pallidus internus neurons in patients with Parkinson's disease. J Neurophysiol, 86, (1), p. 249-60.
Levy, R., Hutchison, W. D., et al. (2000). High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. J Neurosci, 20, (20), p. 7766-75.
Levy, R., Hutchison, W. D., et al. (2002b). Synchronized neuronal discharge in the basal ganglia of parkinsonian patients is limited to oscillatory activity. J Neurosci, 22, (7), p. 2855-61.
Llinas, R. und Jahnsen, H. (1982). Electrophysiology of mammalian thalamic neurones in vitro. Nature, 297, (5865), p. 406-8.
Llinas, R. und Pare, D. (1995). Role of intrinsic neuronal oscillations and network ensembles in the genesis of normal pathological tremors. In: Handbook of tremor disorders. L. J. Findley und W. C. Koller. Marcel Dekker, New York
Llinas, R. und Volkind, R. A. (1973). The olivo-cerebellar system: functional properties as revealed by harmaline-induced tremor. Exp Brain Res, 18, (1), p. 69-87.
Llinas, R. R., Ribary, U., et al. (1999). Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, (26), p. 15222-7.
Lotze M, Erb M, Flor H, Huelsmann E, Godde B, Grodd W. fMRI evaluation of somatotopic representation in human primary motor cortex. Neuroimage. 2000 May;11(5 Pt 1):473-81.
Magill, P. J., Bolam, J. P., et al. (2000). Relationship of activity in the subthalamic nucleus-globus pallidus network to cortical electroencephalogram. J Neurosci, 20, (2), p. 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.
Marsden, J. F., Ashby, P., et al. (2000). Coherence between cerebellar thalamus, cortex and muscle in man: cerebellar thalamus interactions. Brain, 123, (Pt 7), p. 1459-70.
Marshall, J. und Geoffrey-Walsh, E. (1956). Physiological tremor. J Neurol Neurosurg Psychiat, 19, p. 260-267.
Martinez-Martin, P., Gil-Nagel, A., et al. (1994). Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. Mov Disord, 9, (1), p. 76-83.
Mayeux, R., Marder, K., et al. (1995). The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. Am J Epidemiol, 142, (8), p. 820-7.
McAuley, J. H. und Marsden, C. D. (2000). Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor

control. Brain, 123 (Pt 8), p. 1545-67.
McLachlan, R. S. und Leung, L. W. (1991). A movement-associated fast rolandic rhythm. Can J Neurol Sci, 18, (3), p. 333-6.
Miller, R. und Schwinn, D. A. (1997). Scientific Priciples of Anethesia. Current Medicine, Inc.
Mima, T. und Hallett, M. (1999). Corticomuscular coherence: a review. J Clin Neurophysiol, 16, (6), p. 501-11.
Mima, T., Matsuoka, T., et al. (2000). Functional coupling of human right and left cortical motor areas demonstrated with partial coherence analysis. Neurosci Lett, 287, (2), p. 93-6.
Mountcastle, V. B., Lynch, J. C., et al. (1975). Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. J Neurophysiol, 38, (4), p. 871-908.
Murthy, V. N. und Fetz, E. E. (1996a). Synchronization of neurons during local field potential oscillations in sensorimotor cortex of awake monkeys. J Neurophysiol, 76, (6), p. 3968-82.
Murthy, V. N. und Fetz, E. E. (1996b). Oscillatory activity in sensorimotor cortex of awake monkeys: synchronization of local field potentials and relation to behavior. J Neurophysiol, 76, (6), p. 3949-67.
Narabayashi, H. (1982). Surgical approach to tremor. In: Movement Disorders. C. Marsden und S. Fahn. Butterworth, London
Nini, A., Feingold, A., et al. (1995). Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism. J Neurophysiol, 74, (4), p. 1800-5.
Nirkko AC, Ozdoba C, Redmond SM, Burki M, Schroth G, Hess CW, Wiesendanger M. Different ipsilateral representations for distal and proximal movements in the sensorimotor cortex: activation and deactivation patterns. Neuroimage. 2001 May;13(5):825-35.
Nutt, J. G. und Holford, N. H. (1996). The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. Ann Neurol, 39, (5), p. 561-73.
Ohara, S., Mima, T., et al. (2001). Increased synchronization of cortical oscillatory activities between human supplementary motor and primary sensorimotor areas during voluntary movements. J Neurosci, 21, (23), p. 9377-86.
Pare, D., Curro'Dossi, R., et al. (1990). Neuronal basis of the parkinsonian resting tremor: a hypothesis and its implications for treatment. Neuroscience, 35, (2), p. 217-26.
Plenz, D. und Kital, S. T. (1999). A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. Nature, 400, (6745), p. 677-82.
Pollock, L. und Davis, L. (1930). Muscle tone in parkinsonian states. Arch Neurol Psychiat, 23, p. 303–309.
Pollok, B., Gross, J., et al. (2004). The cerebral oscillatory network of voluntary tremor. J Physiol, 554, (Pt 3), p. 871-8.
Prochazka A, Trend PS. Instability in human forearm movements studied with feed-back-controlled muscle vibration. J Physiol. 1988 Aug;402:421-42.
Rack PM, Ross HF. The role of reflexes in the resting tremor of Parkinson's disease. Brain. 1986 Feb;109 (Pt 1):115-41.
Putnam TJ (1940). The operative treatment of diseases characterized by involuntary movements (tremor,athetosis). Association into the Research of Nervous and Mental Disorders, 21, 666-696.
Rajput, A. H. (1992). Frequency and cause of Parkinson's disease. Can J Neurol Sci, 19, (1 Suppl), p. 103-7.
Ramnani, N., Toni, I., et al. (2001). The cerebellum and parietal cortex play a specific role in coordination: a PET study. Neuroimage, 14, (4), p. 899-911.
Raz, A., Feingold, A., et al. (1996). Neuronal synchronization of tonically active neurons in the striatum of normal and parkinsonian primates. J Neurophysiol, 76, (3), p. 2083-8.
Raz, A., Vaadia, E., et al. (2000). Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. J Neurosci, 20, (22), p. 8559-71.
Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, Lisk LM, Morris GL, Mueller WM, Estkowski LD, et al. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. Neurology. 1993 Nov;43(11):2311-8.
Robinson, D. L., Goldberg, M. E., et al. (1978). Parietal association cortex in the primate: sensory mechanisms and behavioral modulations. J Neurophysiol, 41, (4), p. 910-32.
Rodriguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. Mov Disord. 1998;13 Suppl 3:111-8.
Rosenblum, M. G. und Pikovsky, A. S. (2001). Detecting direction of coupling in interacting oscillators. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys, 64, (4 Pt 2), p. 045202.
Ruskin, D. N., Bergstrom, D. A., et al. (1999). Multisecond oscillations in firing rate in the basal ganglia: robust modulation by dopamine receptor activation and anesthesia. J Neurophysiol, 81, (5), p. 2046-55.
Ruskin, D. N., Bergstrom, D. A., et al. (2003). Correlated multisecond oscillations in firing rate in the basal

ganglia: modulation by dopamine and the subthalamic nucleus. Neuroscience, 117, (2), p. 427-38.
Sadato N, Campbell G, Ibanez V, Deiber M, Hallett M. Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. J Neurosci. 1996 Apr 15;16(8):2691-700.
Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, Bozzao L, Berry I, Montastruc JL, Chollet F, Rascol O. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. Brain. 2000 Feb;123 (Pt 2):394-403.
Sakata, H., Taira, M., et al. (1997). The TINS Lecture. The parietal association cortex in depth perception and visual control of hand action. Trends Neurosci, 20, (8), p. 350-7.
Salenius, S., Avikainen, S., et al. (2002). Defective cortical drive to muscle in Parkinson's disease and its improvement with levodopa. Brain, 125, (Pt 3), p. 491-500.
Salenius, S., Portin, K., et al. (1997). Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction. J Neurophysiol, 77, (6), p. 3401-5.
Salenius, S., Salmelin, R., et al. (1996). Human cortical 40 Hz rhythm is closely related to EMG rhythmicity. Neurosci Lett, 213, (2), p. 75-8.
Salinas, E. und Sejnowski, T. J. (2001). Correlated neuronal activity and the flow of neural information. Nat Rev Neurosci, 2, (8), p. 539-50.
Salmelin R, Hari R. Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. Neuroscience. 1994 May;60(2):537-50.
Samii, A., Nutt, J. G., et al. (2004). Parkinson's disease. Lancet, 363, (9423), p. 1783-93.
Schnitzler, A. und Gross, J. (2005). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. Nat Rev Neurosci, 6, (4), p. 285-96.
Schnitzler, A., Gross, J., et al. (2000). Synchronised oscillations of the human sensorimotor cortex. Acta Neurobiol Exp (Wars), 60, (2), p. 271-87.
Schubotz, R. I. und von Cramon, D. Y. (2003). Functional-anatomical concepts of human premotor cortex: evidence from fMRI and PET studies. Neuroimage, 20 Suppl 1, p. S120-31.
Silberstein P, Pogosyan A, Kuhn AA, Hotton G, Tisch S, Kupsch A, Dowsey-Limousin P, Hariz MI, Brown P. Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. Brain. 2005 Jun;128(Pt 6):1277-91. Epub 2005 Mar 17.
Singer, W. (1999). Neurobiology. Striving for coherence. Nature, 397, (6718), p. 391, 393.
Smith, Y., Bevan, M. D., et al. (1998). Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. Neuroscience, 86, (2), p. 353-87.
Snyder, B. J. und Olanow, C. W. (2005). Stem cell treatment for Parkinson's disease: an update for 2005. Curr Opin Neurol, 18, (4), p. 376-85.
Snyder, L. H., Batista, A. P., et al. (2000). Intention-related activity in the posterior parietal cortex: a review. Vision Res, 40, (10-12), p. 1433-41.
Stefani A, Stanzione P, Bassi A, Mazzone P, Vangelista T, Bernardi G. Effects of increasing doses of apomorphine during stereotaxic neurosurgery in Parkinson's disease: clinical score and internal globus pallidus activity. Short communication. J Neural Transm. 1997;104(8-9):895-904.
Steriade, M. (1997). Synchronized activities of coupled oscillators in the cerebral cortex and thalamus at different levels of vigilance. Cereb Cortex, 7, (6), p. 583-604.
Tass, P., Rosenblum, M. G., et al. (1998). Detection of n:m Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography. Phys. Rev. Lett., 81, (15), p. 3291-3294.
Timmermann, L., Gross, J., et al. (2003). The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. Brain, 126, (Pt 1), p. 199-212.
Timmermann, L., Gross, J., et al. (2001). Involvement of the motor cortex in pseudochoreoathetosis. Mov Disord, 16, (5), p. 876-81.
Travis, L. E. (1929). The relation of voluntary movement to tremors. Journal of Experimental Psychology, 12, p. 515-524.
Vallbo, A. B. und Wessberg, J. (1993). Organization of motor output in slow finger movements in man. J Physiol, 469, p. 673-91.
Varela, F., Lachaux, J. P., et al. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. Nat Rev Neurosci, 2, (4), p. 229-39.
Volkmann, J., Joliot, M., et al. (1996). Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography. Neurology, 46, (5), p. 1359-70.
Walshe, FMR (1924). Observations on the nature of muscular rigidity of paralysis agitans, and its relationship to tremor. Brain, 47, 159-177.
Wessberg, J. und Vallbo, A. B. (1995). Coding of pulsatile motor output by human muscle afferents during slow

finger movements. J Physiol, 485 (Pt 1), p. 271-82.
Wessberg, J. und Vallbo, A. B. (1996). Pulsatile motor output in human finger movements is not dependent on the stretch reflex. J Physiol, 493 (Pt 3), p. 895-908.
Wichmann, T., Bergman, H., et al. (1994). The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. J Neurophysiol, 72, (2), p. 521-30.
Wichmann T, DeLong MR. Pathophysiology of Parkinson's disease: the MPTP primate model of the human disorder. Ann N Y Acad Sci. 2003 Jun;991:199-213.
Williams, D., Tijssen, M., et al. (2002). Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. Brain, 125, (Pt 7), p. 1558-69.
Wilson CL, Puntis M, Lacey MG. Overwhelmingly asynchronous firing of rat subthalamic nucleus neurones in brain slices provides little evidence for intrinsic interconnectivity. Neuroscience. 2004;123(1):187-200.
Wise, S. P., Boussaoud, D., et al. (1997). Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. Annu Rev Neurosci, 20, p. 25-42.
Wu T, Hallett M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. Brain. 2005 Oct;128(Pt 10):2250-9. Epub 2005 Jun 15.

7 Anhang

Abbildungsverzeichnis

1 Die Hirnlappen des Gehirns und Frontalschnitt durch die Basalganglien 3
2 Vereinfachte Darstellung der Ein- und Ausgänge der Basalganglien 5
3 Normale und pathologische Verschaltung der BG 8
4 Ein zerebello-thalamo-kortikales Netzwerk als Ursprung der *SFM* 14
5 Weiträumige Synchronisationen beim M. Parkinson 16
6 Schaltbild zum Versuchsaufbau 18
7 Schemazeichung zur partiellen Kohärenz 24
8 EMG und Leistungsspektrum des EMGs eines repräsentativen Patienten 25
9 Mittleres EMG-Leistungsspektrum. 26
10 Mittlere Kohärenz zwischen EMG und M1/S1 27
11 Mittlere Aktivität aller lokalisierten Hirnquellen 28
12 Zerebro-zerebrale Kopplungen über alle Patienten 30
13 Kohärenz zwischen M1/S1, Thalamus und PMC der Einzelwerte 31
14 Wirkung von L-DOPA auf die thalamo-kortikale Kopplung. 41

Tabellenverzeichnis

1 Patientendaten 17
2 Maxima der Leistungsspektren der EMG- und MEG-Signale in der einfachen Tremorfrequenz 29
3 Maxima der Leistungsspektren der EMG- und MEG-Signale in der doppelten Tremorfrequenz 29
4 Ergebnisse der Berechnung der Kopplungsrichtung. 30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BG	Basalganglien
COMT	Carboxy-O-Methyl-Transferase
DA	Dopamin
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulogramm
ET	essentieller Tremor
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
GP	Globus pallidus
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus interus
LFP	lokale Feldpotentiale
M1/S1	primärer sensomotorischer Kortex
MAO	Monoaminooxidase
MEG	Magnetenzephalographie
MP	Morbus Parkinson
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MRT	Magnetresonanztomographie
PD	Parkinson's Disease (= Parkinsonsche Erkrankung)
PET	Positronenemissionstomographie
PMC	prämotorischer Kortex
PPC	posteriorer parietaler Kortex
RT	Parkinsonscher Ruhetremor
S2	sekundär sensorischer Kortex
SD	Standard Deviation (= Standardabweichung)
SEM	Standard Error of the Mean (= Standardfehler des Mittelwerts)
SMA	supplementär-motorischer Kortex
SN	Substantia nigra
SNpc	Substantia nigra pars compacta
SNpr	Substantia nigra pars reticularis
STN	Subthalamic nucleus (= Nucleus subthalamicus)
ZNS	Zentralnervensystem

Lebenslauf

Persönliche Daten

Anschrift	Charlottenstr. 59, 42105 Wuppertal
Geburtsdatum u. -ort	1. März 1979, Beni Touzine/Marokko

Schulbildung

Jun 1998	Allgemeine Hochschulreife
Aug 89 – Jun 1998	Else-Lasker Schüler Gesamtschule, Wuppertal
Aug 85 – Jun 1989	Grundschule Markomannenstraße, Wuppertal

Hochschulbildung

Apr 1999	Studium der Medizin, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf
2004/2005	Praktisches Jahr
Nov 2005	Approbation

Promotion

2002 – 2008	Labor für Magnetenzephalographie (MEG), Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. A. Schnitzler. Thema: Die Wirkung von L-DOPA auf das zerebrale oszillatorische Netzwerk des Parkinsonschen Ruhetremors

Berufliche Tätigkeit

Mar 2006 – Mar 2008	Assistenzarzt, Klinik für Nephrologie, UKD

Düsseldorf, 21.12.2008

Abstract

Der Ruhetremor des Morbus Parkinson (MP) ist mit einem oszillatorischen Netzwerk, das kortikale und subkortikale Hirnareale umfasst, assoziiert. Obwohl Dopamin (DA) effektiv Tremorsymptome lindern kann, ist nur wenig über den Effekt von DA auf oszillatorische Aktivität innerhalb dieses Netzwerks bekannt. Daher bestand das Ziel der vorliegenden Arbeit darin, den Effekt von L-DOPA auf das oszillatorische zerebrale Netzwerk des Parkinsonschen Ruhetremors (RT) zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden zehn Patienten mit Tremor-dominantem MP untersucht. Hierfür wurde die (i) Muskelaktivität der Unterarmmuskeln mittels EMG und die (ii) Hirnaktivität mittels Magnetenzephalogramm (MEG) aufgezeichnet. Die Datenauswertung erfolgte mithilfe der Analysesoftware DICS. Die erste Messung wurde nach einer mindestens 12-stündigen Medikamentenkarenz ohne L-DOPA (OFF) durchgeführt. Die zweite Messung erfolgte 30 − 60 Minuten nach Gabe von L-DOPA (ON).

Im OFF zeigten alle Patienten den typischen RT (4−7 Hz). Der Tremor war mit einer signifikanten Kohärenz zwischen dem EMG der Unterarmmuskeln und der Aktivität des kontralateralen primären somatosensorischen Kortex (M1/S1) assoziiert. Darüberhinaus konnte zerebrale Aktivität in (1) M1/S1, (2) supplementär-motorischen Arealen (SMA), (3) lateralem prämotorischem Kortex (PMC), (4) dienzephaler Aktivität, (5) sekundärem somatosensorischem Kortex (S2), (6) posterior-parietalem Kortex (PPC), und (7) ipsilateralem Kleinhirn festgestellt werden. Im ON wurde eine signifikante Abnahme der EMG Power, aber auch der M1/S1- und PPC-Aktivität festgestellt. Die zerebro-muskuläre Kohärenz (M1/S1 - EMG) nahm signifikant unter L-DOPA ab. Zudem wurde im ON eine signifikante Abnahme der zerebro-zerebralen Kopplung zwischen PMC und Dienzephalon und eine tendenzielle Abnahme zwischen M1/S1 und Dienzephalon sowie M1/S1 und PMC festgestellt.

Die Daten der vorliegenden Arbeit lassen vermuten, dass eine verstärkte Kopplung innerhalb des Netzwerks zwischen thalamischen, prämotorischen und primär motorischen Hirnarealen für die Genese des RT pathologisch bedeutsam ist. L-DOPA beeinflusst selektiv pathologische oszillatorische Aktivität und Kommunikation innerhalb des Tremorbezogenen Netzwerks und reduziert dadurch den RT.