

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften
und Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Zentrale Netzwerkveränderungen im Frühstadium von Morbus Parkinson

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Wiebke Martsch
2012

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referentin: Priv.-Doz. Dr. phil. Pollok

Korreferent: Prof. Dr. Vesper

Wesentliche Anteile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Pollok B, Krause V, Martsch W, Wach C, Schnitzler A, Südmeyer M. Motor-cortical oscillations in early stages of Parkinson's disease. *J Physiol.* 2012;590(Pt 13):3203-12.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Morbus Parkinson	2
1.1.1	Epidemiologie, Ätiologie und Klassifizierung	2
1.1.2	Symptome	3
1.1.3	Diagnose	4
1.1.4	Therapie	5
1.2	Grundlagen der motorischen Steuerung	7
1.2.1	Das physiologische Netzwerk der motorischen Steuerung	7
1.2.2	Zentrale oszillatorische Aktivität	11
1.3	Veränderungen zentraler Oszillationen bei Morbus Parkinson	13
1.4	Herleitung der Fragestellung	16
2.	Material und Methoden	17
2.1	Probanden	17
2.2	Methoden zur Darstellung von Gehirnfunktionen	19
2.3	Versuchsaufbau	22
2.3.1	Paradigma	22
2.3.2	Versuchsablauf	23
2.4	Datenanalyse	23
2.4.1	Vorverarbeitung der Rohdaten	24
2.4.2	Leistungs- und Kohärenzspektren	24
3.	Ergebnisse	25
3.1	Probanden	25
3.2	Leistungsspektrum des Muskels	28
3.3	Zerebro-muskuläre Kohärenz	30
3.4	Analyse des S1/M1- Leistungsspektrums	32

4.	Diskussion	35
4.1	Leistungsspektrum S1/M1	35
4.2	Zerebro-muskuläre Kohärenz	40
4.3	Leistungsspektrum des Muskels	41
4.4	Verfrühte Alterung als Ursache elektrophysiologischer Veränderungen bei MP?	42
4.5	Schlussfolgerung	45
4.6	Ausblick	46
5.	Verzeichnisse und Anhang	47
5.1	Literaturverzeichnis	47
5.2	Abbildungsverzeichnis	61
5.3	Tabellenverzeichnis	61
5.4	Anhang: Medikation der Probanden 1-10	62

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANOVA	Analysis of Variance (= einfaktorielle Varianzanalyse)
BG	Basalganglien
COMT	Carobxy-O-Methyl-Transferase
DAT	präsynaptischer Dopamintransporter
DICS	Dynamic Imaging of Coherent Sources
EDC	M. extensor digitorum communis
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ERD	event-related desynchchronization (= Ereignis-korrelierte Desynchronisation)
FDI	First dorsal interosseus (= M. interosseus dorsalis 1)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
M1	Primärer motorischer Kortex
MAO-B	Monoaminoxidase B
MEG	Magnetenzephalographie
MP	Morbus Parkinson
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
Ncl.	Nucleus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OHDA	6-Hydroxydopamin
PET	Positronenemissionstomographie
PMA	prämotorischer Kortex
PPC	posterior-parietaler Kortex
S1/M1	primärer sensomotorischer Kortex
SEM	Standard error of the mean (= Standardfehler des Mittelwerts)
SMA	supplementär-motorischer Kortex
SNpc	Substantia nigra pars compacta
SNpr	Substantia nigra pars reticularis
SPECT	Single-Photon Computed Emission Tomography
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device
STN	Subthalamic nucleus (= Ncl. subthalamicus)
THS	Tiefenhirnstimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Zusammenfassung

In fortgeschrittenen Stadien des Morbus Parkinson (MP) kommt es zu Veränderungen eines funktionellen Netzwerkes der Bewegungssteuerung (einen Überblick bieten McAuley & Marsden, 2000; Hutchison et al., 2004; Schnitzler & Gross, 2005b). Die Synchronisation neuronaler Oszillationen stellt nach heutigem Wissen die Grundlage für die funktionelle Interaktion zwischen räumlich getrennten Arealen dar (Singer, 1999; Varela et al., 2001; Schnitzler & Gross, 2005b). Über dem sensomotorischen Kortex konnten bei MP-Patienten bei der Durchführung willkürlicher Bewegungen Veränderungen der lokalen oszillatorischen Aktivität in Form veränderter Synchronisation und Desynchronisation gezeigt werden (Defebvre et al., 1993, 1996, 1998; Pfurtscheller et al., 1998; Devos et al., 2003; einen Überblick bieten Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Insbesondere kommt es zu einer Zunahme von Oszillationen im Frequenzbereich von 13-30 Hz, dem sog. Beta-Band (u.a. Salenius et al., 2002; Silberstein et al., 2005). Hierbei stellt die Amplitude des Leistungsspektrums ein etabliertes Maß zur Quantifizierung lokaler Hirnaktivierung in der Frequenzdomäne dar. Darüber hinaus gehen therapeutische Effekte der hochfrequenten elektrischen Stimulation (sog. Tiefenhirnstimulation, THS) des Ncl. subthalamicus (Silberstein et al., 2005) und einer medikamentösen Therapie mit Levodopa (Brown & Marsden, 1999) mit einer Abnahme der lokalen oszillatorischen Aktivität einher. Dies lässt vermuten, dass Veränderungen der oszillatorischen Aktivität relevant für die Entstehung der MP-Symptome sind. Tierexperimentelle Arbeiten deuten allerdings darauf hin, dass diese Veränderungen keine akute Folge des dopaminergen Defizits sind, sondern wahrscheinlich als Folge eines chronischen Dopaminverlusts auftreten (Leblois et al., 2007; Mallet et al., 2008). Neben den Veränderungen lokaler Oszillationen kommt es bei MP-Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zu einer signifikanten Abnahme der zerebro-muskulären Kohärenz, die durch Levodopa (Salenius et al., 2002) und THS (Brown et al., 2001b; Marsden et al., 2001b) normalisiert werden kann. Die zerebro-muskuläre Kohärenz gilt als etabliertes Maß zur Beschreibung der funktionellen Interaktion zwischen dem primären motorischen Kortex und dem Muskel und repräsentiert die Integrität des pyramidal-motorischen Systems (Hari & Salenius, 1999). Es ist bislang unklar, ob die in fortgeschrittenen Stadien beobachteten elektrophysiologischen Veränderungen bereits im Frühstadium des MP auftreten. Die vorliegende Arbeit hat daher die Untersuchung von Netzwerkveränderungen im Frühstadium von MP zum Ziel, wodurch die Bedeutung veränderter oszillatorischer Prozesse für den Krankheitsverlauf tiefergehend beleuchtet werden soll. Zu diesem Zweck wurden drei Gruppen à 10 Probanden gebildet. 20 Probanden waren Patienten im Frühstadium des MP, die sich dadurch voneinander unterschieden, dass die Patienten der einen Gruppe zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit einer Anti-Parkinsonmedikation therapiert wurde, während die andere Gruppe bis

zum Zeitpunkt der Datenerhebung keinerlei Anti-Parkinson-Therapie erhalten hatte (*de novo*-Gruppe). Die Daten wurden mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Die motorische Beeinträchtigung wurde mithilfe der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (Motor Score, UPDRS III) objektiviert. Während einer isometrischen Halteaufgabe des Unterarms wurden die Hirnaktivität mittels Magnetenzephalographie und die Muskelaktivität mittels Elektromyographie aufgezeichnet.

Während bei der zerebro-muskulären Kohärenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auftraten, zeigte die Untersuchung lokaler oszillatorischer Aktivität bei den MP-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine vermehrte Aktivität des primären sensomotorischen Kortex (S1/M1) im Beta-Frequenzband. Bei den gesunden Kontrollprobanden kam es zu einer signifikanten Suppression der Aktivität kontralateral zur ausführenden Extremität liegenden Hemisphäre. Mit zunehmender motorischer Beeinträchtigung der Patienten kam es zu einer Abnahme der Suppression der Beta-Band-Aktivität im kontralateralen S1/M1: Während bei den *de novo*-Patienten beide Hemisphären gleichermaßen stark aktiviert waren, zeigte sich bei den medizierten Patienten ein dem normalen Zustand entgegengesetztes Aktivierungsmuster mit fehlender kontralateraler Suppression. Die Amplitude des Leistungsspektrums im Beta-Band der kontralateralen Hemisphäre korrelierte signifikant mit dem UPDRS III. Die Analyse des Muskelleistungsspektrums zeigte, dass es in der medizierten Gruppe im Vergleich zur *de novo*-Gruppe im Beta-Band zu einer signifikanten Frequenzverschiebung in niedrigere Bereiche kam. Die weitere Analyse weist allerdings darauf hin, dass dieser Befund am ehesten auf die Medikation zurückzuführen ist und nicht mit der Krankheitsschwere variiert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten daraufhin, dass es bei MP-Patienten bereits sehr früh zum Auftreten verstärkter motorkortikaler Beta-Band-Aktivität kommt, die mit dem Fortschreiten der Erkrankung ein verändertes hemisphärisches Gleichgewicht entwickelt. Außerdem konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass die in späteren Erkrankungsstadien beobachtete verminderte zerebro-muskuläre Kohärenz kein charakteristisches Merkmal der frühen Erkrankungsstadien darstellt. Dies deutet darauf hin, dass die elektrophysiologischen Veränderungen bei MP mit dem Grad der Krankheitsausprägung variieren.

1. Einleitung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung von Veränderungen der motorkortikalen oszillatorischen Aktivität im Frühstadium von Morbus Parkinson. MP ist eine chronisch-progredient verlaufende Erkrankung des nigrostriatalen, extrapyramidalen Systems, bei der es zur Neurodegeneration insbesondere der Substantia nigra pars compacta kommt. Der daraus entstehende Dopaminmangel vor allem in den Basalganglien und motorischen Kortexarealen geht mit der Ausbildung von typischen Symptomen wie Ruhetremor, Rigidität und Brady-/Akinesie einher. Hierdurch können die Patienten bei der Initiierung und Durchführung willkürlicher Bewegungen stark eingeschränkt und ihre Lebensqualität deutlich gesenkt werden (Scalzo et al., 2012). Da die Ursachen für den Verlust dopaminerger Neurone weitgehend unklar ist, beschränken sich die therapeutischen Optionen bislang auf die symptomatische Behandlung des MP.

Die Steuerung von Verhalten basiert zum einen auf der hohen funktionellen Spezialisierung der einzelnen Hirnareale. In den letzten Jahren zeigte sich, dass neben der funktionellen Spezialisierung auch die funktionelle Interaktion zwischen den Konstituenten eines Netzwerkes relevante Information kodiert und ebenso bedeutungsvoll für die Verhaltenssteuerung ist (Singer, 1999; Varela et al., 2001; Schnitzler & Gross, 2005b). Die funktionelle Interaktion muss dabei zeitlich hochpräzise koordiniert werden, um einen optimalen Bewegungsablauf zu ermöglichen. Die Synchronisation oszillatorischer Aktivität gilt als etabliertes Maß zur Beschreibung funktioneller Interaktionsmuster (Singer, 1999; Varela et al., 2001). Diese kann mittels elektrophysiologischer Verfahren wie der Magnet- (MEG) oder Elektroenzephalographie (EEG) untersucht werden (Gray & Singer, 1989; Murthy & Fetz, 1996; Schnitzler et al., 2000). Die Stärke der Synchronisation wird durch die Kohärenz quantifiziert, die die Korrelation zweier Signale in einem bestimmten Frequenzband beschreibt (Rappelsberger et al., 1993). Funktionelle Interaktion in Form von Kohärenz kann beispielsweise zwischen einem Signal aus einem Hirnareal und einem Muskelsignal berechnet werden. Diese sog. zerebro-muskuläre Kohärenz kann bei gesunden Probanden während einer isometrischen Kontraktion der Unterarmmuskulatur zwischen dem kontralateralen sensomotorischen Kortex und dem Muskel abgeleitet werden (Conway et al., 1995; Salenius et al., 1997; Brown et al., 1998; Halliday et al., 1998; Gross et al., 2000). Sie gilt als Indikator für die intakte spinale Interaktion (Gross et al., 2000) und spiegelt die Integrität des pyramidalen motorischen Systems wider (Hari & Salenius, 1999).

Störungen der Bewegungsfähigkeit wie bei MP gehen mit pathologischen Veränderungen der funktionellen Interaktion einher (Bevan et al., 2002). Vorausgehende Untersuchungen zeigen übereinstimmend, dass die Neurodegeneration der Substantia nigra und das damit einhergehende dopaminerge Defizit in den Basalganglien von funktionellen Veränderungen eines zen-

tralen Netzwerkes der Bewegungssteuerung begleitet wird (einen Überblick bieten Hutchison et al., 2004, Hammond et al., 2007). Mittels MEG-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es bei MP-Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zu einer signifikanten Abnahme der zerebro-muskulären Kohärenz insbesondere im Bereich des Beta-Bandes (13-30 Hz) kommt, die durch die Gabe der peripheren Dopaminvorstufe Levodopa normalisiert werden kann (Salenius et al., 2002). Darüber hinaus kommt es zu einer Zunahme der lokalen oszillatorischen Aktivität im Bereich der Basalganglien, aber auch im Bereich des primären motorischen Kortex (Bergman et al., 1994; Wichmann et al., 1994; Hutchison et al., 1997; Hurtado et al., 1999; Raz et al., 2000; Levy et al., 2000, 2002; Goldberg et al., 2002; Silberstein et al., 2005; Weinberger et al., 2006). Bisher ist nicht bekannt, ob die Veränderungen der zerebro-muskulären Kohärenz auch bereits im Frühstadium des MP auftreten. Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass die in fortgeschrittenen Stadien beschriebenen Veränderungen der oszillatorischen Aktivität auf das fortgeschrittene dopaminerge Defizit im Rahmen degenerativer Prozesse zurückgeführt werden können und keine Folge eines akuten Dopaminmangels sind (Leblois et al., 2007; Mallet et al., 2008). Zudem wird vermutet, dass es bei MP im Krankheitsverlauf zu Veränderungen synchronisierter oszillatorischer Aktivität kommt (Leblois et al., 2007; Mallet et al., 2008; Stoffers et al., 2008; Degos et al., 2009). Die vorliegende Arbeit soll die Bedeutung veränderter motorkortikaler Oszillationen für die Entstehung der charakteristischen Symptome des MP näher beleuchten.

1.1 Morbus Parkinson

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Klassifizierung

Morbus Parkinson, auch als idiopathisches Parkinson-Syndrom bezeichnet, stellt mit einer Prävalenz von 1:1000 die häufigste neurodegenerative Erkrankung dar. In Europa sind etwa 1% der über 65-Jährigen und 4-5% der über 85-Jährigen (Van Den Eeden et al., 2003) an dieser chronisch-progredient verlaufenden Erkrankung des nigrostriatalen extrapyramidalen Systems erkrankt. Im Rahmen der Parkinson-Krankheit kommt es zu einem irreversiblen Verlust pigmentierter (melaninhaltiger) dopaminerger Neurone in der mesenzephalen Substantia nigra pars compacta, dem Locus coeruleus sowie dem Ncl. dorsalis nervi vagi, und so zu einem Dopaminmangel im Striatum und den motorischen Arealen der Hirnrinde (Gaspar et al., 1991). 80-90% aller Parkinson-Syndrome werden als MP klassifiziert, davon abzugrenzen sind symptomatische (sekundäre) und atypische Parkinson-Syndrome, die deutlich seltener sind und sich hinsichtlich ihrer Ätiopathogenese, der Prognose sowie der Therapie vom MP unterscheiden (Hughes et al., 1992; Gelb et al., 1999; Oertel et al., 2008; Wojtecki et al., 2007). Die Ätiopa-

thogenese des MP ist bisher ungeklärt, allerdings wird eine Störung mitochondrialer Atmungsketten-Enzyme diskutiert (u.a. Finsterer, 2002; Henchcliffe et al., 2008). Es werden zwei klinische Untergruppen unterschieden: Eine tremordominante Form, die eher junge Patienten betrifft, und eine Form mit posturaler Standunsicherheit und Gangstörungen (engl. *postural imbalance and gait disorder – PIGD*). Letztere betrifft vor allem ältere Patienten (> 70 Jahre) und wird neben der Stand- und Gangunsicherheit durch das Auftreten von Akinesie und Rigidität charakterisiert. Das Fortschreiten der Erkrankung verläuft bei der tremordominanten Form im Allgemeinen langsamer als bei der akinetisch-/rigiden Variante (Jankovic et al., 1990; Louis et al., 1999; Selikhova et al., 2009).

Eine Stadieneinteilung der Erkrankung lässt sich nach *Hoehn & Yahr* vornehmen. Während in Stadium I die Symptomatik auf eine Körperhälfte begrenzt ist, ist Stadium II durch eine bilaterale Symptomatik charakterisiert. In Stadium III zeigen die Patienten eine signifikante Verlangsamung der Körperbewegungen und die weiteren Symptome sind deutlicher ausgeprägt als in den Stadien I und II. Patienten in Stadium IV zeigen schwere Symptome. Im letzten Stadium V kommt es zu einer vollständigen Pflegebedürftigkeit (Hoehn & Yahr, 1967). Die Einschränkungen des Patienten werden auch mithilfe der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* erfasst, die sich auf drei Hauptsäulen stützt: I. kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, II. Aktivitäten des täglichen Lebens und III. motorische Aktivität (Fahn et al., 1987).

1.1.2 Symptome

Bis sich das dopaminerge Defizit symptomatisch zeigt, müssen mindestens 70-80% der striatalen Nervenendigungen und 50-60% der Neurone der Substantia nigra pars compacta zugrunde gegangen sein (Bernheimer et al., 1973; Fearnley & Lees, 1990, 1991). Bis dahin kann der Verlust durch vermehrte Dopaminsynthese und -freisetzung aus den verbliebenen Zellen kompensiert werden (Aktories et al., 2009), wobei sich der Prozess der Degeneration über Jahre bis Jahrzehnte erstreckt. Die Kardinalsymptome des MP bestehen aus der Trias Ruhetremor, Brady-/Akinesie und Rigor, sowie einem Verlust der Stell- und Haltereфлекse.

Der *parkinsonsche Ruhetremor* tritt typischerweise mit einer Frequenz von 4-6 Hz auf, ist durch die alternierende Aktivierung antagonistischer Muskeln gekennzeichnet (Deuschl et al., 2001) und betrifft häufiger die oberen Extremitäten. Er betrifft ca. 70% der Parkinsonpatienten und zählt zu den häufigen und sehr spezifischen Frühsymptomen (Rajput et al., 1991; Paulus & Jellinger, 1991; Deuschl et al., 1996). Der parkinsonsche Ruhetremor manifestiert sich typischerweise einseitig und verstärkt sich in Stresssituationen und bei Bewegungen der kontralateralen Seite. Die *Bradykinesie* ist die Verlangsamung willkürlicher und nicht willkürlicher Bewegungen. Sie manifestiert sich zu Beginn der Erkrankung häufig in Form von Schwierigkeiten bei feinmotorischen Tätigkeiten wie dem Schreiben mit der Hand oder dem Zähneput-

zen. Typisch ist auch ein vermindertes oder zum Teil fehlendes Mitschwingen der Arme beim Gehen. Tritt zusätzlich zur Verlangsamung auch eine Verarmung der Willkürmotorik auf, spricht man von *Akinesie*. Der *Rigor* ist durch einen erhöhten Widerstand bei passiven Bewegungen der Extremitäten gekennzeichnet und zeigt eine Verstärkung, sobald der Patient geistig oder motorisch (v.a. kontralateral) aktiv wird. Der *Verlust der Stell- und Haltereфлекse* führt zu der parkinsontypischen gebeugten Haltung in Nacken, Ellenbogen, Hüfte und Knie, sowie zu Gang- und posturaler Standunsicherheit, die sich in einer gesteigerten Stolper- und Sturztendenz der Patienten äußert. Typischerweise beginnen die genannten Symptome einseitig und zeigen für mindestens fünf Jahre ein positives Ansprechen auf Dopaminagonisten oder Levodopa, einer hirnschrankengängigen Vorstufe des Dopamins. Neben den genannten Kardinalsymptomen kommt es häufig auch zu weiteren motorischen, psychischen und vegetativen Funktionsstörungen wie z.B. Sprachstörungen, Hypomimie, Depressionen (40-50%), Zwängen sowie Verlangsamung psychischer und kognitiver Prozesse in Form von Aufmerksamkeitsdefiziten, Exekutivfunktionsstörungen bis hin zur Demenz. Dieser sog. Parkinson-Demenz-Komplex betrifft zirka 10-15% aller Parkinsonpatienten (Böcker et al., 2004). Zudem kann es zu kardialer Hypotonie, Schlafstörungen und Hyp-/Anosmie kommen (Thümler, 2002).

1.1.3 Diagnose

Die Diagnose des MP wird klinisch gestellt. Aktuelle Diagnosekriterien sind das Vorhandensein von Bradykinesie und mindestens eines zusätzlichen Leitsymptoms wie Ruhetremor, Rigor oder Haltungsinstabilität/gestörte posturale Reflexe (Hughes et al., 1992; Gelb et al., 1999; Oertel et al., 2008). Die zusätzliche Diagnostik kann zum Ausschluss nicht-idiopathischer Parkinson-Syndrome hilfreich sein. Ein bestätigendes, diagnostisches Kriterium für MP ist das Ansprechen auf Levodopa mit konsekutiver Verbesserung der motorischen Symptome um mindestens 30% (sog. *L-Dopa-Test*). Neben der zerebralen Computer- und Magnetresonanztomographie (CT/MRT) sowie der transkraniellen Sonographie ist auch eine funktionelle nuklearmedizinische Untersuchungsform wichtiger Bestandteil der MP-Diagnostik geworden. Es handelt sich hierbei um die *Single-Photon Computed Emission Tomography (SPECT)*, die sich auf Grund ihrer hohen Sensitivität besonders für die Diagnose von MP im Frühstadium der Erkrankung eignet. Mit Hilfe der SPECT kann sowohl der prä- als auch der postsynaptische Dopaminrezeptorstatus dargestellt werden. Der präsynaptische Dopamintransporter (DAT) kann mit Hilfe des 123-Iod-markierten Dopamintransporterliganden FP-CIT (radioaktiv markiertes Kokain-Analogon) quantifiziert werden (DaTSCAN™). Durch den DaTSCAN™ kann so zwischen neurodegenerativen (atypischen) Parkinsonsyndromen (MP, Multisystematrophie, progressive supranukleäre Blickparese, kortikobasale Degeneration) einerseits und Erkrankungen ohne präsynaptisches dopaminerges Defizit wie sekundären Parkinsonsyn-

dromen, Tremorsyndromen oder Dopa-responsiver Dystonie andererseits unterschieden werden (Tatsch et al., 2007). Als weitere Zusatzuntersuchungen stehen u.a. die Iodbenzamid-SPECT sowie die kardiale 123-Iod-Metajodobenzylguanidin-Aufnahme zur Verfügung.

1.1.4 Therapie

Die Therapie des MP ist bisher rein symptomatisch und hat zum Ziel die typischen Krankheits-symptome zu mindern sowie ihr Auftreten zeitlich zu verzögern. Hierdurch kann eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten erreicht werden. Die beiden grundlegenden Therapieoptionen sind die medikamentöse und die operative Therapie.

Medikamentöse Therapie

Ziel der medikamentösen Therapie ist der Ausgleich des gestörten Gleichgewichts der dopaminergen und cholinergen Neurotransmission (Hughes et al., 1992; Gelb et al., 1999; Oertel et al., 2008; Wojtecki et al., 2007). Dieses wird im Wesentlichen durch die Substitution von Dopamin erreicht. Wichtigste Präparate sind hierbei die periphere, hirnschrankengängige Dopaminvorstufe Levodopa sowie Dopaminrezeptoragonisten. Im Frühstadium der Erkrankung werden MAO-B-Hemmer eingesetzt, die die striatale Dopaminkonzentration durch Hemmung der Dopamin-abbauenden Enzyme erhöhen (Henchcliffe et al., 2005). Für die Behandlung des Tremors sowie bei therapieassoziierten Dyskinesien im Rahmen des L-Dopa-Langzeit-syndroms (siehe unten) kommen unter anderem COMT-Inhibitoren, die ebenfalls die Dopamin-/Levodopa-abbauenden Enzyme hemmen, NMDA-Antagonisten, die die Dopaminausschüttung fördern, Apomorphin (gemischter Dopaminrezeptoragonist [D1 und D2]), Anticholinergika (Muscarinrezeptor-Antagonisten) und der Betablocker Propranolol zum Einsatz. Rigor und Brady-/Akinesie zeigen meist ein recht gutes Ansprechen auf die medikamentöse Therapie, während der Tremor häufig nicht zufriedenstellend therapierbar ist und sich insbesondere nach langjähriger MP-Behandlung in einigen Fällen komplett refraktär zeigt (Aktories et al., 2005; Wojtecki et al., 2007; Karow & Lang-Roth, 2009).

Die Standardtherapie richtet sich prinzipiell nach dem Krankheitsstadium sowie dem Alter des Patienten. Jüngere Patienten (< 70 Jahre) sollten mit Dopaminrezeptoragonisten, ältere Patienten (> 70 Jahre) mit Levodopa behandelt werden. Der Vorteil der Dopaminrezeptoragonisten besteht darin, dass die gefürchteten Wirkungsfluktuationen (siehe unten), die sehr häufig unter Levodopa-Therapie auftreten, im Verlauf vermindert werden. Allerdings verursachen diese besonders bei älteren Patienten häufiger vegetative Nebenwirkungen und Halluzinationen als Levodopa (Goetz et al., 2001). Aus diesem Grund werden diese Patienten hauptsächlich mit Levodopa therapiert. Typische vegetative Nebenwirkungen der dopaminergen Therapie sind Übelkeit, Blutdruckabfall, Unruhe und Tagesmüdigkeit bis hin zu Schlafattacken (Karow &

Lang-Roth, 2009). Ein großes therapeutisches Problem ist auch das Auftreten motorischer Wirkungsfluktuationen, dem sog. *L-Dopa-Langzeitsyndrom*. Nach durchschnittlich fünf Jahren sind etwa 30% der MP-Patienten davon betroffen (Schrag & Quinn, 2000). Es handelt sich hierbei um Fluktuationen, die sowohl hypo- als auch hyperkinetischer Natur sein können. Zu den hypokinetischen Fluktuationen gehören das *wearing-off-Phänomen*, das eine zunehmende Wirkungsabschwächung des Medikaments beschreibt, *end of dose-Akinesien*, also eine verkürzte Wirkungsdauer verbunden mit dem Auftreten von Akinesie am Ende des Dosisintervalls, sowie das *Freezing*, eine plötzliche Bewegungsunfähigkeit mit erhöhtem Sturzrisiko. *Spitzendosendyskinesien* zählen zu den hyperkinetischen Fluktuationen und bezeichnen das Auftreten von unwillkürlichen Bewegungen bei maximalen Levodopa-Plasmaspiegeln. Mit Ausnahme des *wearing-off-Phänomens*, das anfangs noch verhältnismäßig gut durch Dosiserhöhung, bzw. der häufigen Applikation kleinerer Mengen von Levodopa aufgefangen werden kann, lassen sich weder die hypo- noch die hyperkinetischen Fluktuationen medikamentös dauerhaft zufriedenstellend kontrollieren (Thümler, 2002). Das *L-Dopa-Langzeitsyndrom* oder der therapierefraktäre Tremor stellen eine Indikation zur Tiefenhirnstimulation dar (Wojtecki et al., 2007).

Operative Therapie

Die Tiefenhirnstimulation steht neben der medikamentösen Therapie als weitere Therapieoption zur Behandlung des MP zur Verfügung. Bei der THS wird dem Patient abhängig von seiner individuellen Beschwerdesymptomatik eine Stimulationselektrode in den Ncl. subthalamicus, in selteneren Fällen in den Globus pallidus internus, implantiert. Die Elektrode ist mit einem Pulsgenerator verbunden. Experimentelle und klinische Daten zeigen, dass die therapeutisch wirksame Stimulationsfrequenz bei ~130 Hz liegt (u.a. Timmermann et al., 2004; Kühn et al., 2008). Obwohl die der THS zugrunde liegenden Mechanismen nicht vollständig geklärt sind, geht man davon aus, dass sie die bei MP pathologisch verstärkten Oszillationen (ausführlich siehe Abschnitt 1.3) blockiert und so zu einer Verbesserung der Symptomatik führt (Bergman et al., 1990, 1998; Brown et al., 2004; einen Überblick bieten Breit et al., 2004). Eine erfolgreiche THS-Therapie zeichnet sich u.a. durch eine signifikante Verbesserung des UPDRS III-Wertes von 20 bis zu 70% aus (Krack et al., 1998; Kumar et al., 1998; Limousin et al., 1998; Fraix et al., 2000; Houeto et al., 2000; Volkmann et al., 2001; Tavella et al., 2002; Vesper et al., 2002; Herzog et al., 2003; Pahwa et al., 2003). Zudem kann durch die THS eine Dosisreduktion von Levodopa um bis zu 50% (Moro et al., 1999; Volkmann et al., 2001; Herzog et al., 2003) sowie eine Verminderung der Levodopa-induzierten Dyskinesien erzielt werden (Krack et al., 1999). Das operationsbezogene Risiko für dauerhafte Beeinträchtigungen liegt bei 1-3% und ist damit als eher gering zu bewerten (Breit et al., 2004). Postoperativ können vorüberge-

hend akute Nebenwirkungen wie tonische Muskelkontraktionen, Sprachprobleme, Gang- und posturale Standunsicherheit sowie psychische Komplikationen auftreten (Limousin et al., 1998; Volkmann et al., 2001; einen Überblick bieten Breit et al., 2004). Häufig werden die Nebenwirkungen allerdings nicht durch die Stimulation selbst hervorgerufen, vielmehr werden bereits bestehende Krankheitssymptome durch eine Reduktion der Levodopa-Dosis demaskiert (Breit et al., 2004). Es bleibt zu beachten, dass die Patienten im Vorfeld einer THS sorgfältig ausgewählt werden müssen, denn nicht alle Patienten profitieren gleichermaßen von dieser Therapie. Als wichtigster prädiktiver Marker für den Erfolg der THS des Ncl. subthalamicus konnte das vorherige Ansprechen auf Levodopa identifiziert werden (Charles et al., 2002; Welter et al., 2002). Die Behandlung mit THS zeigt bisher einen zeitlich stabilen therapeutischen Effekt (Krack et al., 2003) und bietet zudem den Vorteil bei Wirkungsverlust eine medikamentöse Therapie ergänzend einzusetzen (Breit et al., 2004). Experimentelle Untersuchungen deuten daraufhin, dass die Kombination aus Levodopa und THS effektiver ist als beide Therapieformen allein (Gross et al., 1997; Timmermann et al., 2008), was auf einen komplementären Mechanismus beider Ansätze hindeutet (Timmermann et al., 2008).

Neben der medikamentösen und operativen Therapie kommen auch der frühe Einsatz von Physiotherapie, Logopädie und psychosozialer Betreuung von Patienten und deren Angehöriger eine besondere Bedeutung zu. Sie sind als ebenso unverzichtbare Bestandteile der Behandlung von MP zu betrachten.

1.2 Grundlagen der motorischen Steuerung

1.2.1 Das physiologische Netzwerk der motorischen Steuerung

Die Steuerung von Bewegungen ist mit einem komplexen Netzwerk assoziiert, das sowohl kortikale als auch subkortikale Areale umfasst. Zu den Komponenten dieses Netzwerkes zählen neben dem primären motorischen Areal (M1, Brodmann-Areal 4) der prämotorische (Brodmann-Areal 6) und der posteriore parietale Kortex (Brodmann-Areal 7), das Kleinhirn, der Thalamus sowie die Basalganglien (Abbildung 1 und 2).

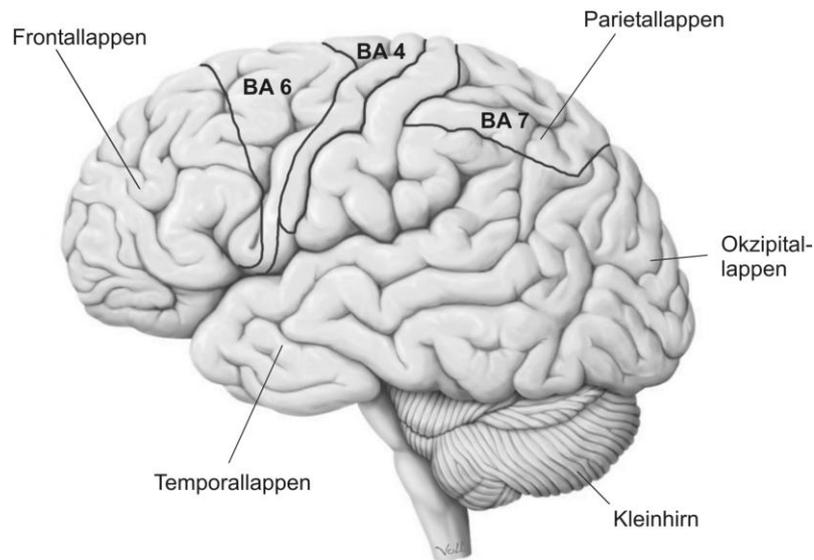


Abbildung 1: Makroskopische Gliederung des Kortex. BA = Brodmann-Areal (modifiziert nach Schünke et al., 2007).

Das Brodmann-Areal 6 lässt sich in zwei somatotop gegliederte Felder unterteilen. Der laterale Anteil wird als prämotorisches Areal (PMA) bezeichnet, der mediale als supplementär-motorisches Areal (SMA). Beide Areale werden mit Bewegungsplanung sowie der Vorbereitung der Bewegungsdurchführung assoziiert (Halsband et al., 1993, 1994). Der posteriore parietale Kortex (PPC) und das Kleinhirn werden mit der Integration sensorischer Information in die Bewegungsplanung und -ausführung in Verbindung gebracht. Es wird vermutet, dass sie eine funktionelle Schleife bilden, die für die Bewegungskorrektur und -kontrolle notwendig ist (Blakemore & Sirigu, 2003).

Als subkortikale motorische Zentren sind die diencephalen Strukturen Striatum (bestehend aus dem Putamen und dem Ncl. caudatus), Globus pallidus internus und externus, Ncl. subthalamicus, die motorischen Thalamuskern (im Wesentlichen Ncl. ventralis lateralis, Ncl. ventralis anterior) sowie die mesenzephalische Substantia nigra (Pars compacta und Pars reticularis) zu nennen. Zusammen bilden diese Strukturen die Basal- oder Stammganglien (Abbildung 2).

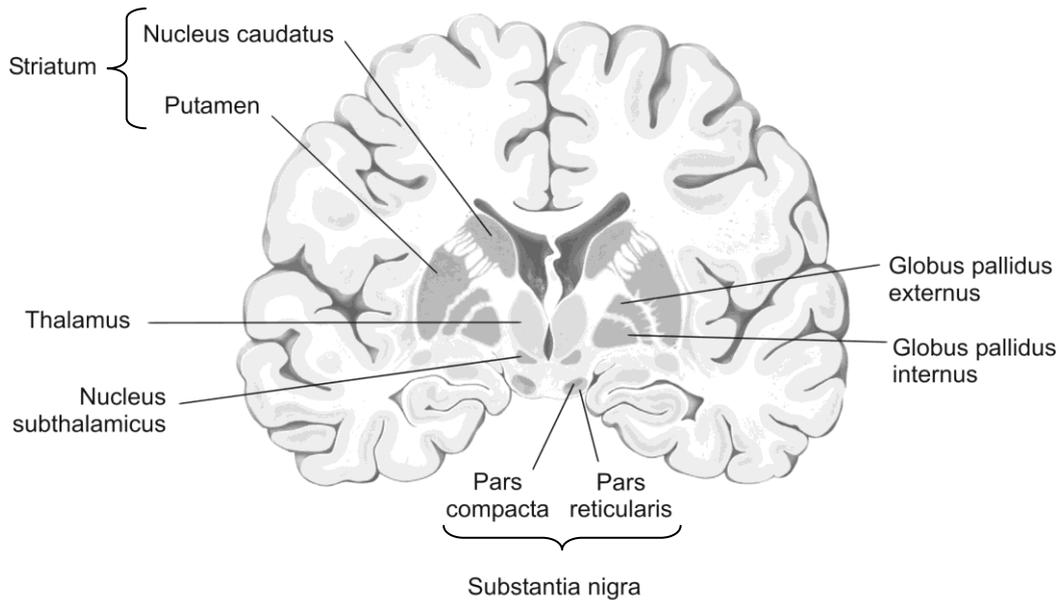


Abbildung 2: Die subkortikalen motorischen Kerngebiete im Frontalschnitt (modifiziert nach Schünke et al., 2007).

Der Informationsfluss in den subkortikalen Kerngebieten kann mit Hilfe des *klassischen Modells der Basalganglienschleife* dargestellt werden (Alexander et al., 1990; DeLong, 1990). Alle kortikalen motorischen Areale haben exzitatorische Projektionen zum Striatum (Kandel et al., 2000). Innerhalb der Basalganglien (BG) werden eine interne, direkte und eine externe, indirekte Schleife voneinander unterschieden (Abbildung 3).

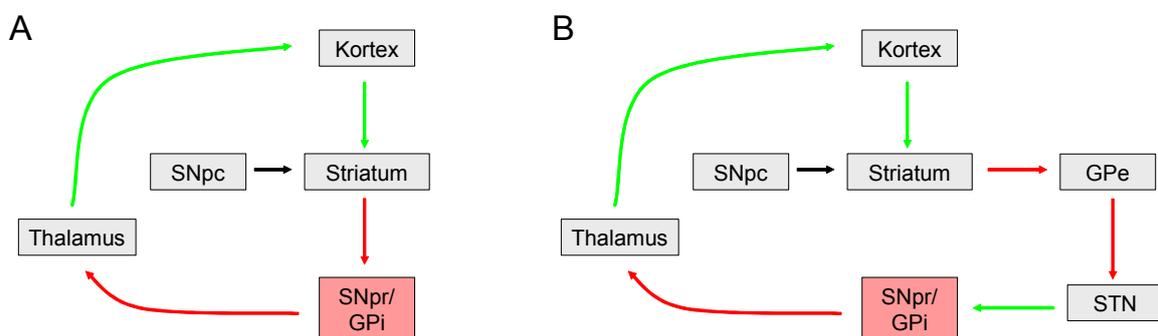


Abbildung 3: Physiologische Verschaltung in den Basalganglien. (A) Interne Schleife (B) Externe Schleife. Die grünen Pfeile kennzeichnen glutamaterge, exzitatorische Verbindungen, die roten GABA-erge, inhibitorische Verbindungen. Der schwarze Projektionspfeil stellt die dopaminerge Verbindung der beiden Strukturen dar und ist abhängig von den striatalen Dopaminrezeptoren exzitatorisch oder inhibitorisch (zusammengefasst nach DeLong (1990), Graybiel (1995), Kandel et al. (2000), Bear et al. (2009)).

Über die interne Schleife (Abbildung 3A) verlaufen direkte inhibitorische Projektionen vom Striatum zu den Ausgangskernen Globus pallidus internus (GPi) und Substantia nigra (Pars reticularis, SNpr). Über die externe Schleife (Abbildung 3B) projiziert das Striatum zum Globus pallidus externus (GPe) und dieser weiter zum Ncl. subthalamicus (STN), welcher schließlich exzitatorisch zu den Ausgangskernen projiziert. Im Ruhezustand sind die einzelnen Kompartimente der BG funktionell voneinander getrennt. Die Neurone in GPe, GPi und STN zeigen gleichbleibende, voneinander unabhängige Entladungsmuster bei ~70 Hz (Brown et al., 2001a; Bevan et al., 2002) und weder innerhalb noch zwischen diesen Kerngebieten kommt es zu korrelierter Aktivität (Nini et al., 1995; Bergman et al., 1994, 1998; Raz et al., 2000; Wilson et al., 2004). Durch die Aktivierung der internen Schleife werden die Ausgangskerne gehemmt, wodurch sich der inhibitorische Einfluss auf den Thalamus reduziert. Dies führt zu vermehrter Aktivierung kortikaler Areale. Bei der Aktivierung der externen Schleife werden die Ausgangskerne aktiviert und der Thalamus so stärker gehemmt. Die kortikale Aktivierung ist dadurch entsprechend vermindert. Anders ausgedrückt ermöglicht die Aktivierung der internen Schleife die Bewegungsausführung, die der externen Schleife hingegen hemmt sie. Funktionieren diese beiden Systeme im Gleichgewicht, erlaubt dies die Ausführung koordinierter Bewegung. Bei der Verschaltung innerhalb der BG spielen insbesondere die drei Neurotransmitter Glutamat, Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Dopamin eine wichtige Rolle, und ein unausgeglichenes Verhältnis der Transmitter führt zu Störungen der motorischen Steuerung. Von besonderer Bedeutung für die Bewegungssteuerung ist das Dopamin. Die striatalen Neurone der internen Schleife besitzen exzitatorische D1-Rezeptoren, die der externen Schleife inhibitorische D2-Rezeptoren (Gerfen et al., 1990). Zwar haben die dopaminergen Projektionen der SNpc zum Striatum auf striataler Ebene eine entgegengesetzte Wirkung, insgesamt haben sie dennoch den gleichen Effekt: Durch verminderte Hemmung thalamo-kortikaler Neurone fördern sie die Bewegungsausführung.

Anhand dieses Modells der Basalganglienschleife lässt sich auch ein großer Teil der Pathophysiologie des MP erklären, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Übersichtlichkeit des Modells gleichzeitig zu einer starken Vereinfachung der Zusammenhänge führt.

Bei MP kommt es zu einem veränderten Informationsfluss in der Basalganglienschleife, der in Abbildung 4 dargestellt ist.

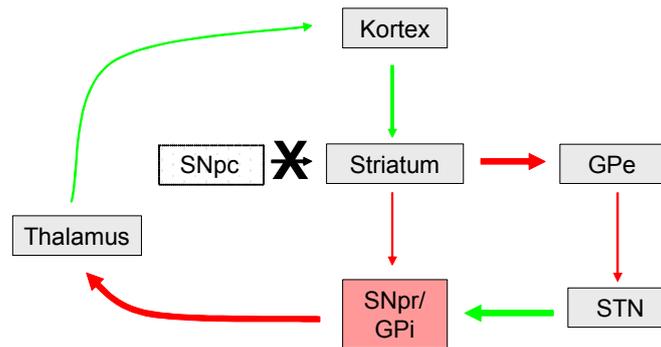


Abbildung 4: Pathologischer Informationsfluss in den Basalganglien bei MP. Die grünen Pfeile kennzeichnen glutamaterge, exzitatorische Verbindungen, die roten GABAerge, inhibitorische Verbindungen. Der schwarze Projektionspfeil stellt die dopaminerge Verbindung dar (zusammengefasst nach DeLong (1990), Graybiel (1995), Kandel et al. (2000), Bear et al. (2009)).

Dopaminmangel führt durch die verminderte inhibitorische Projektion von der SNpc zum Striatum letztendlich zu einer Hemmung des Thalamus und somit der thalamo-kortikalen Efferenzen. Dies kann möglicherweise das Auftreten von Rigor und Akinesie erklären. Die Entstehung des Tremors lässt sich bisher nur unzureichend über diese spezifischen Veränderungen in den Basalganglien erklären. Vielmehr werden veränderte Oszillationen und pathologische thalamo-kortikale Synchronisationsmuster in motorischen Netzwerken für die Tremorgenese verantwortlich gemacht (Volkman et al., 1996; Deuschl et al., 2000, 2001; Timmermann et al., 2003; Pollok et al., 2009a), auf die in Abschnitt 1.3 ausführlicher eingegangen wird.

1.2.2 Zentrale oszillatorische Aktivität

Neben der Spezialisierung von Hirnarealen stellt die Integration von Informationen aus verschiedenen Hirnarealen einen grundlegenden Mechanismus der funktionellen Organisation des Gehirns dar. Die Aktivität großer Neuronenpopulationen kann in Form elektrischer und magnetischer Felder mit Hilfe der EEG und MEG an der Schädeloberfläche abgeleitet und als oszillatorische Muster dargestellt werden. Die Oszillationen werden in unterschiedliche Frequenzbänder unterteilt. Für die zentrale motorische Aktivität ist insbesondere das Beta-Band (13-30 Hz, Engel & Fries, 2010) von Bedeutung, das in ein niedriges (<20 Hz) und ein hohes Band (>20 Hz) unterteilt wird. Beta-Oszillationen finden sich nicht nur in M1, bzw. S1/M1 (Conway et al., 1995; Gross et al., 2000; Salenius et al., 2002), sondern ebenso im PMA/SMA (Sanes et al., 1993; Lee, 2003) und im parietalen Kortex (Murthy & Fetz, 1992; Brovelli et al., 2004), sowie im Kleinhirn (Courtemanche et al., 2003), im STN (Levy et al., 2002b) und im Striatum (Courtemanche et al., 2003). Oszillationen im Beta-Frequenzbereich treten in Ruhe auf, sie zeigen sich im STN bei willkürlich unterdrückter Bewegung (Kühn et al., 2004) und

werden allgemein als bewegungshemmend (= antikinetisch) angesehen (Brown, 2003; Kühn et al., 2004). Damit konform werden sie vor und während willkürlicher Bewegung unterdrückt (Cassidy et al., 2002; Williams et al., 2002; Kühn et al., 2004; Doyle et al., 2005; Kempf et al., 2007). In diesem Zusammenhang konnte in EEG- und MEG-Ruheableitungen über sensomotorischen Kortexarealen eine Kombination aus einer Beta-Komponente um 20 Hz und einer Alpha-Komponente um 10 Hz identifiziert werden, die als *μ -Rhythmus* bezeichnet wird (Pfurtscheller & Aranibar, 1979; Tiihonen et al., 1989; Salmelin & Hari, 1994; Stančák & Pfurtscheller, 1996; Leocani et al., 1997). Eine willkürliche Bewegung führt zu einer Desynchronisation, also einer Suppression dieser beiden Komponenten. Die Alpha-Aktivität wird im postzentralen, sensomotorischen kortikalen Handareal lokalisiert, während die Beta-Aktivität in präzentralen Arealen generiert wird (Salmelin & Hari, 1994). Daneben wird die Alpha-Aktivität mit der Verarbeitung sensorischer Reize assoziiert (Klimesch et al., 1993, 1997), Aktivität im Beta-Band mit der expliziten Steuerung von Bewegung (Pollok et al., 2009b). Neben der oszillatorischen Aktivität im Beta-Band ist auch das Gamma-Band (30-90 Hz) bedeutungsvoll für die Steuerung willkürlicher Bewegung (Siegfried & Lippitz, 1994; Limousin et al., 1995). Generell scheinen Oszillationen im Gamma-Band bewegungsfördernd (= prokinetisch) zu sein (Brown, 2003; Brown & Williams, 2005). Dies zeigt sich zum Beispiel anhand des Auftretens von Oszillationen in diesem Frequenzbereich vor und während der Ausführung willkürlicher Bewegung sowohl im STN (Cassidy et al., 2002; Brown, 2003) als auch auf kortikaler Ebene (Brown, 1997; Brown et al., 1998). Ihr prokinetischer Einfluss wird weiterhin dadurch unterstrichen, dass es unter Levodopa-Therapie im STN und GPi zu vermehrtem Auftreten von Gamma-Oszillationen um 70 Hz kommt (Brown et al., 2001a; Levy et al., 2001; Williams et al., 2002; Silberstein et al., 2003; Priori et al., 2004) und sich gleichzeitig eine deutliche klinische Verbesserung zeigt (Cassidy et al., 2002; Williams et al., 2002; Alonso-Frech et al., 2006; Androulidakis et al., 2007). Entsprechende Antiparkinson-Effekte konnten auch bei STN- oder GPi-Stimulation in Bereichen von >60 Hz erzielt werden (Siegfried & Lippitz, 1994; Limousin et al., 1995).

Ein etabliertes Maß zur Beschreibung funktioneller Interaktionsmuster in einem zentralen Netzwerk ist die Synchronisation oszillatorischer Aktivität von räumlich getrennten Neuronenpopulationen (einen Überblick liefern Singer, 1999; Varela et al., 2001). Das Ausmaß der Synchronisation, also die Korrelation zweier Signale in einem definierten Frequenzband, wird durch die *Kohärenz* quantifiziert (Rappelsberger et al., 1993). Diese nimmt Werte zwischen 0 (vollkommene Unabhängigkeit der beiden Signale voneinander) bis 1 (vollkommene lineare Abhängigkeit) an. Kohärenz kann zwischen verschiedenen MEG- oder EEG-Signalen (zerebro-zerebrale Kohärenz), zwischen einem EEG/MEG- und einem intraoperativ intrazerebral abgeleiteten Signal, oder auch zwischen einem EEG/MEG-Signal und einem mittels Elektro-

myographie abgeleiteten peripheren Muskelsignal (zerebro-muskuläre Kohärenz) berechnet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die zerebro-muskuläre Kohärenz untersucht. Sie gilt als Maß der funktionellen Interaktion zwischen Kortex und Muskel, spiegelt die Integrität des pyramidal-motorischen Systems wider (Hari & Salenius, 1999) und wird als solche auch als Indikator für die intakte spinale Interaktion angesehen (Gross et al., 2000). Beim Menschen tritt die zerebro-muskuläre Kohärenz im Beta-Band während der isometrischen Muskelkontraktion zwischen dem kontralateralen sensomotorischen Kortex und dem Muskel auf (Conway et al., 1995; Salenius et al., 1996, 1997; Brown et al., 1998; Halliday et al., 1998; Gross et al., 2000) und ist relevant für die adäquate Bewegungssteuerung (Mackay, 1997; Classen et al., 1998; Kilner et al., 1999; Kristeva et al., 2007; Witte et al., 2007).

1.3 Veränderungen zentraler Oszillationen bei Morbus Parkinson

Vorausgehende Untersuchungen von MP-Patienten (Brown et al., 2001a; Cassidy et al., 2002; Weinberger et al., 2006; einen Überblick bieten Hutchison et al., 1997) und an Parkinson-Tiermodellen wie der 6-Hydroxydopamin-Ratte (OHDA) und dem 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Affen (MPTP, Filion & Tremblay, 1991; Wichmann et al., 1994; Raz et al., 1996, 2000; Ruskin et al., 2003; Goldberg et al., 2004; Rivlin-Etzion et al., 2006) weisen übereinstimmend darauf hin, dass Veränderungen zentraler Oszillationen relevant für die Pathophysiologie des MP sind. Diese pathologisch veränderten Oszillationen können medikamentös moduliert werden (Jenkins et al., 1992; Brown, 1997; Brown et al., 2001a, 2002; Salenius et al., 2002; Pollok et al., 2009a). Die am Besten untersuchte Substanz bezüglich ihrer Effekte auf zentrale Oszillationen und die klinische Symptomatik stellt Levodopa dar. Es kann das Dopamindefizit in den BG vorübergehend rückgängig machen, wobei es die noradrenergen und serotoninergeren Systeme kaum beeinflusst (Bartholini & Pletscher, 1968; Scatton et al., 1983).

In Ruhe kommt es bei MP zu einer Zunahme der Synchronisation im Alpha- und Beta-Band sowie zu einer Abnahme von Gamma-Band-Oszillationen in M1, GPe, GPi und STN (Bergman et al., 1994; Wichmann et al., 1994; Hutchison et al., 1997; Hurtado et al., 1999; Raz et al., 2000; Levy et al., 2000, 2002; Brown et al., 2001a; Cassidy et al., 2002; Goldberg et al., 2002; Silberstein et al., 2005; Weinberger et al., 2006). Insbesondere Oszillationen im niedrigen Beta-Band reagieren dopaminsensitiv (Priori et al., 2004) und scheinen von besonderer Bedeutung für die Genese von MP zu sein. Eine erhöhte Aktivität im höheren Beta-Band ist zum Teil unabhängig von MP und möglicherweise physiologisch (Marceglia et al., 2006). Es wird davon ausgegangen, dass diese pathologische neuronale oszillatorische Synchronisation sehr wahrscheinlich eine direkte Folge des Dopaminmangels darstellt, da sie durch die Gabe dopaminer-

ger Substanzen normalisiert wird (Heimer et al., 2002; Levy et al., 2002a). Insbesondere Levodopa führt zu einer Abnahme der Synchronisation im niedrigen Beta-Band (Brown et al., 2001a; Kühn et al., 2006a; Marsden et al., 2001a; Levy et al., 2000, 2002; Heimer et al., 2002; Priori et al., 2002, 2004; Williams et al., 2002; Silberstein et al., 2005; Ray et al., 2008), und dass dieser Effekt eindeutig Levodopa zugeordnet werden kann, wird dadurch begründet, dass es nach dem Entzug der Medikation wieder zu einer deutlichen Steigerung der oszillatorischen Aktivität in den genannten Kernen kommt (Brown & Williams, 2005).

Bei MP lassen sich klinisch eine tremordominante und eine akinetisch-rigide Patientengruppe voneinander unterscheiden und Studien konnten zeigen, dass sich diese beiden Gruppen auch auf elektrophysiologischer Ebene unterscheiden. So wird Brady-/Akinesie mit vermehrter Aktivität im Beta-Band assoziiert (Bergman et al., 1998; Brown & Marsden, 1998; Brown, 2003; Kühn et al., 2004, 2006a, 2008; Chen et al., 2007; Ray et al., 2008; einen Überblick liefern Schnitzler & Gross, 2005b), Tremor hingegen mit Veränderungen im Alpha-Frequenzbereich (Volkman et al., 1996; Tass et al., 1998; Timmermann et al., 2003). Die Zunahme von Beta-Oszillationen im STN und GPi wird wahrscheinlich durch kortikale Neuronenverbände hervorgerufen (Marsden et al., 2001a; Williams et al., 2002). Möglicherweise führen die infolge des Dopaminmangels auftretenden antikinischen, kortikal generierten Beta-Oszillationen zu einer Unterdrückung von prokinetischen Gamma-Oszillationen in den BG (Brown et al., 2001a; Levy et al., 2002b; Schnitzler & Gross, 2005b). Die verminderte Fähigkeit zur Desynchronisation der Beta-Oszillationen im Bereich von M1 und der BG scheint mit dem Auftreten von Brady-, bzw. Akinesie einherzugehen (Bergman et al., 1998; Brown & Marsden, 1998; Brown, 2003; Kühn et al., 2006a, 2008; Chen et al., 2007; Ray et al., 2008; einen Überblick liefern Kühn et al., 2004; Schnitzler & Gross, 2005b). Unterstützt wird diese Vermutung durch Untersuchungen, in denen eine STN-Stimulation mit 10 und 20 Hz zu einer Verschlechterung der Akinesie führte (Timmermann et al., 2004; Chen et al., 2007), sowie die Tatsache, dass es bei MP-Patienten sowohl durch die Gabe von Levodopa als auch durch die hochfrequente STN-Stimulation zu einer Reduktion der oszillatorischen Aktivität im Beta-Band in den BG, im STN und dem Kortex mit begleitender Verbesserung der Bradykinesie und Rigidity kommt (Brown et al., 2001a, 2004; Kühn et al., 2004; 2006a; Silberstein et al., 2005; Kringelbach et al., 2007; einen Überblick bieten Hammond et al., 2007). Reziprok zur Verminderung der Beta-Aktivität kommt es nach Einnahme von Levodopa im STN und GPi zum vermehrten Auftreten von Gamma-Oszillationen um 70 Hz (Brown et al., 2001a; Levy et al., 2001; Silberstein et al., 2003; Williams et al., 2003; Priori et al., 2004), die ebenfalls mit der Verbesserung der klinische Symptome einhergehen (Cassidy et al., 2002; Williams et al., 2002; Alonso-Frech et al., 2006; Androulidakis et al., 2007). Neben der veränderten intrazerebralen Interaktion kommt es bei MP-Patienten auch zu einer Abnahme der zerebro-muskulären Kohärenz zwi-

schen S1/M1 und dem Elektromyogramm (EMG) im Beta-Band. Diese kann durch die Einnahme von Levodopa (Salenius et al., 2002) oder die THS (Brown et al., 2001b; Marsden et al., 2001b) wieder normalisiert werden, was wiederum von einer Verbesserung der Bradykinesie begleitet wird (Brown et al., 2001b). Auf der Ebene des EMGs führt Levodopa zu Veränderungen der Oszillationsmuster, des sog. Piper-Rhythmus. Der Piper-Rhythmus des Muskels entsteht durch die Tendenz der motorischen Einheiten in einem Rhythmus um 30-50 Hz synchron zu pulsieren (Merton, 1981). MEG-Untersuchungen zeigten, dass dieser Rhythmus eine gleichartige Aktivität im Kortex widerspiegelt, wodurch die Annahme einer kausalen Beziehung zwischen Kortex- und Muskelaktivität bestärkt wird (Brown et al., 1998). Bei MP-Patienten im fortgeschrittenen Stadium ist der Piper-Rhythmus im Medikamenten-OFF nicht mehr nachweisbar, er wird aber nach der Einnahme von Levodopa wiederhergestellt (Brown, 1997).

Vardy et al. (2011) untersuchten neuronale Aktivität im kontralateralen M1 von MP-Patienten während der Bewegungsausführung. Sie konnten zeigen, dass die MP-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine Frequenzverschiebung motorkortikaler Alpha- und Beta-Oszillationen in niedrigere Frequenzbereiche aufwiesen, die mit der motorischen Beeinträchtigung korrelierte. Obwohl zahlreiche Untersuchungen darauf hindeuten, dass eine Zunahme von Beta-Band-Oszillationen mit motorischen Defiziten in Verbindung steht (u.a. Brown et al., 2001a, 2004; Kühn et al., 2004; 2006a; Silberstein et al., 2005; einen Überblick bieten Hammond et al., 2007), ist es bisher nicht möglich diesbezüglich eine eindeutige Ursachen-Wirkungs-Beziehung herzustellen. Zudem kam es im Rattenmodell erst nach dem Auftreten von Bradykinesie zu Veränderungen der Beta-Oszillationen in den BG (Degos et al., 2009), und auch andere tierexperimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass synchronisierte oszillatorische Aktivität im GPi und STN (Leblois et al., 2007) sowie im Kortex (Mallet et al., 2008) keine akute Folge eines dopaminergen Defizits ist. Sie leisten somit keinen ursächlichen Beitrag zu den frühen motorischen MP-Symptomen (Leblois et al., 2007), sondern stellen vermutlich eher eine Folge des chronischen dopaminergen Defizits (Mallet et al., 2008) und damit einhergehenden plastischen Veränderungen innerhalb des motorischen Netzwerkes dar (Brown, 2007; Degos et al., 2009). Dafür spricht insbesondere, dass verstärkte STN-Oszillationen erst nach dem Auftreten von Brady- und Akinesie ableitbar waren (Leblois et al., 2007; Degos et al., 2009). So stellt sich die Frage, ob die pathologisch verstärkte Beta-Band-Aktivität tatsächlich ursächlich für das Auftreten motorischer Symptome bei Patienten im Frühstadium von MP sein kann. Untersuchungen an Patienten im Frühstadium des MP zeigen, dass sich die elektrophysiologischen Veränderungen zu Beginn der Erkrankung von denen von Patienten in fortgeschrittenen Stadien mit langer Erkrankungsdauer und begleitender medikamentöser Therapie unterscheiden. Stoffers und Mitarbeiter (2008) zeigten, dass es bei unbe-

handelten MP-Patienten in frühen Krankheitsstadien im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden in der Ruhekondition zu einer verstärkten funktionellen zerebro-zerebralen Interaktion im 8-10 Hz-Bereich kommt. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung breitet sich die verstärkte Synchronisation bei moderat betroffenen und medikamentös behandelten MP-Patienten im Medikamenten-OFF auf höhere Frequenzbereiche (4-30 Hz) aus. Die Kopplungsstärke im Theta- und Beta-Band korreliert dabei positiv mit dem Ausmaß des Parkinsonismus im OFF (Stoffers et al., 2008a). Es bleibt unklar, ob die Ausbreitung der Synchronisation in höhere Frequenzbereiche auf die medikamentöse dopaminerge Stimulation, die Erkrankungsdauer oder aber die damit assoziierte klinische Verschlechterung zurückzuführen ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der chronische striatale Dopaminmangel grundlegend für die Entstehung von MP ist. Zudem kommt es zu einer pathologisch verstärkten Synchronisation oszillatorischer Aktivität insbesondere im Beta-Band, die mit der akinetischen Symptomatik einherzugehen scheint (Brown, 2003; Hammond et al., 2007). Allerdings ist noch unklar, ob die elektrophysiologischen Veränderungen bereits im Frühstadium der Erkrankung auftreten und einen charakteristischen neurophysiologischen Parameter des MP darstellen.

1.4 Herleitung der Fragestellung

Die Bedeutung zentraler Oszillationen für die Steuerung willkürlicher Bewegung gilt als gut belegt (einen Überblick bieten Schnitzler & Gross, 2005b). Eine pathologisch verstärkte Synchronisation im Beta-Band ist mit dem Auftreten von Bewegungsstörungen, vor allem mit Akinesie, assoziiert (einen Überblick bieten Hutchison et al., 2004). Tierexperimentelle Studien lassen vermuten, dass diese in späteren Stadien der Erkrankung auftretenden Veränderungen keine Folge eines akuten Dopamindefizits, sondern Ausdruck plastischer Veränderungen infolge eines chronischen Dopaminmangels sind (Brown, 2007; Leblois et al., 2007; Mallet et al., 2008; Degos et al., 2009). Ziel dieser Arbeit war daher die Charakterisierung von Veränderungen der motorkortikalen oszillatorischen Aktivität und der zerebro-muskulären Kohärenz im Frühstadium von MP. Um zusätzlich den Effekt einer chronischen Medikation auf zentrale Oszillationen zu untersuchen, wurde neben einer reinen *de novo*-Gruppe eine Gruppe von Patienten mit einer chronischen Anti-Parkinson-Medikation eingeschlossen. Die Daten wurden mit denen einer gesunden Kontrollstichprobe verglichen.

2. Material und Methoden

2.1 Probanden

Insgesamt nahmen 30 Probanden an der Studie teil. Aus der Ambulanz für Bewegungsstörungen der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf wurden 20 MP-Patienten mit überwiegender akinetisch-rigider Symptomatik akquiriert, von denen 10 medikamentös therapiert wurden. Die anderen 10 Patienten waren zum Zeitpunkt der MEG-Messung noch ohne jegliche Therapie und wurden deshalb als *de novo*-Gruppe bezeichnet. Die Diagnosestellung erfolgte durch einen erfahrenen Neurologen nach den UK Brain Bank Kriterien (Hughes et al., 1992). Zusätzlich wurde eine DaTSCAN™-Analyse durchgeführt. Neben den 20 MP-Patienten wurden 10 gesunde Kontrollprobanden in die Studie eingeschlossen. Die Gruppen waren im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Händigkeit und ausführende Seite parallelisiert. Die motorischen Funktionen aller Probanden wurden direkt vor oder nach der MEG-Messung anhand des UPDRS III durch einen erfahrenen Neurologen der hiesigen Neurologischen Klinik erfasst. Bei keinem der 30 Probanden lagen weitere neurologische Erkrankungen vor und die jeweils zeitnah zum Zeitpunkt der Messung angefertigte zerebrale MRT-Aufnahme zeigte für alle Probanden einen unauffälligen, altersentsprechenden Befund. Nach ausführlicher Aufklärung über den Versuchsablauf gaben alle Probanden ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie, die im Vorfeld von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf genehmigt wurde (Aktenzeichen 3584).

Medikamentös therapierte Patientengruppe

Die Probanden 1-10 (3 weiblich, 7 männlich) wurden medikamentös therapiert und waren auch zum Zeitpunkt der MEG-Messung im Medikamenten-ON. Die Medikation bestand aus einem MAO-B-Hemmer (Rasagilin, Dosis 1 mg), einem Dopaminagonisten (Pramipexol, Dosis 0,35-1,05 mg) und/oder Levodopa (Dosis 50-100 mg), z.T. in Kombination mit dem L-DOPA-Decarboxylasehemmer Benserazid (Dosis 12,5-25 mg). Die mittlere Levodopa-Äquivalenzdosis (Baas, 2006) betrug 190 ± 27 mg (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts). Der individuelle Medikationsplan mitsamt Dosis findet sich im Anhang. Das durchschnittliche Alter dieser Gruppe betrug $54,6 \pm 2,6$ Jahre und die mittlere Erkrankungsdauer lag bei $28,5 \pm 3,1$ Monaten. Fünf der Probanden befanden sich im Hoehn & Yahr-Stadium I, 5 Probanden im Stadium I-II. Der UPDRS III dieser Gruppe lag bei durchschnittlich $13,1 \pm 1,1$ Punkten und der im DaT-SCAN™ ermittelte durchschnittliche Quotient (gesamtes Striatum) betrug $2,7 \pm 0,2$ ipsilateral und $2,3 \pm 0,2$ kontralateral zur klinisch betroffenen Seite (altersabhängiger

Normwert: > 3,00). Für einen Probanden dieser Gruppe lag kein DaT-SCAN™-Befund vor. Die Charakteristika aller Probanden sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

medizierte Patienten												
Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	MW	SEM
Geschlecht	m	m	m	m	f	m	f	f	m	m	-	-
Alter (Jahre)	52	64	69	54	47	59	60	45	52	44	54,6	2,6
ED (Monate)	30	30	36	12	36	24	15	24	42	36	28,5	3,1
H&Y	I-II	I	I-II	I	I-II	I-II	I	I	I-II	I	-	-
UPDRS III	17	11	16	12	16	17	11	10	14	7	13,1	1,1
Seite Klinik	rechts	rechts	links	links	rechts	links	rechts	links	links	links	-	-
DAT ipsi	2,47	-	2,68	2,34	1,4	3,28	3,77	2,84	2,91	3,37	2,7	0,2
DAT kontra	2,27	-	2,19	1,89	1,1	2,67	2,97	2,57	2,21	2,76	2,3	0,2

de novo-Patienten												
Proband	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	MW	SEM
Geschlecht	m	m	m	m	f	m	f	m	f	m	-	-
Alter (Jahre)	72	42	56	62	63	56	71	51	71	43	58,7	3,5
ED (Monate)	11	18	6	5	12	6	6	24	24	30	14,2	2,9
H&Y	I	I	I	I	I	I	I	I-II	I	I	-	-
UPDRS III	6	10	5	6	12	4	5	8	12	13	8,1	1,1
Seite Klinik	rechts	rechts	rechts	links	rechts	links	rechts	links	links	links	-	-
DAT ipsi	3,27	1,7	3,2	2,73	-	1,37	2,49	-	2,1	2,95	2,4	0,2
DAT kontra	2,96	1,4	3,4	2,34	-	0,92	2,66	-	2,2	2,77	2,3	0,2

Kontrollgruppe												
Proband	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	MW	SEM
Geschlecht	m	f	f	f	m	m	m	f	m	m	-	-
Alter (Jahre)	59	60	45	48	45	45	51	70	70	68	56,1	3,3
UPDRS III	4	3	0	6	3	0	0	0	1	2	1,9	0,7
Seite	links	rechts	rechts	rechts	links	rechts	links	rechts	rechts	links	-	-

Tabelle 1: Probandendaten. ED = Erkrankungsdauer; H&Y = Hoehn & Yahr-Stadium; UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Motor Score; DAT ipsi/kontra = im DaTSCAN™ ermittelte Werte ipsi-/ kontralateral zu der klinisch betroffenen Seite; MW = Mittelwert; SEM = standard error of the mean = Standardfehler des Mittelwertes. Die UPDRS III-Werte der Probanden 1-10 wurden im ON-Zustand (= mit Medikation) erhoben. Bei den unbehandelten *de novo*-Probanden wurden die OFF-Werte angegeben.

de novo-Patientengruppe

Die Probanden 11-20 (3 weiblich, 7 männlich) waren *de novo*-Patienten. Entsprechend fand ihre Messung im Medikamenten-OFF statt. Das durchschnittliche Alter dieser Gruppe betrug $58,7 \pm 3,5$ Jahre und die mittlere Erkrankungsdauer lag bei $14,2 \pm 2,9$ Monaten. 9 der Probanden befanden sich im Hoehn & Yahr-Stadium I, 1 Proband im Stadium I-II. Der UPDRS III dieser Gruppe lag bei durchschnittlich $8,1 \pm 1,1$ Punkten und der im DaT-SCAN™ ermittelte

Quotient (gesamtes Striatum) betrug $2,4 \pm 0,2$ ipsilateral und $2,3 \pm 0,2$ kontralateral zur klinisch betroffenen Seite (altersabhängiger Normwert: $> 3,00$). Für zwei Probanden dieser Gruppe lag kein DaTSCAN™-Befund vor.

Kontrollprobanden

Die Probanden 21-30 (4 weiblich, 6 männlich) waren gesunde Kontrollprobanden. Das durchschnittliche Alter betrug $56,1 \pm 3,3$ Jahre. Der UPDRS III lag bei $1,9 \pm 0,7$. Eine DaTSCAN™-Untersuchung sowie eine Erhebung des Hoehn & Yahr-Stadiums wurden bei diesen Probanden nicht durchgeführt.

2.2 Methoden zur Darstellung von Gehirnfunktionen

Zur Untersuchung von Gehirnfunktionen finden neben den hämodynamisch basierten Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), der Nahinfrarotspektroskopie, der Positronenemissionstomographie (PET) und der Einzelphotonenemissionstomographie (SPECT) auch elektrophysiologische Verfahren Anwendung. Ein wesentlicher Nachteil der hämodynamisch basierten Verfahren ist die vergleichsweise niedrige zeitliche Auflösung, die bei der fMRT bei zirka 1 Sekunde, bei der PET sogar bei 10-100 Sekunden liegt (Lounasmaa et al., 1996). Zu den elektrophysiologischen Verfahren zählen die EEG und die MEG. Mit Hilfe beider Methoden werden direkte Korrelate neuronaler Aktivität gemessen und die Dynamik neuronaler Aktivität mit einer hohen zeitlichen Auflösung im Millisekundenbereich nicht-invasiv erfasst (einen Überblick liefern Hari, 1993; Schnitzler & Gross, 2005a).

Neurophysiologische Grundlagen der EEG und der MEG

Die neuronale Signalübertragung geht mit einer Ladungsverschiebung einher, die sich in Form intrazellulärer Primär- und extrazellulärer Sekundärströme zeigt. Dadurch kommt es zu Potentialschwankungen, die an der Kopfoberfläche durch die EEG registriert werden können. Orthogonal zu diesen elektrischen Strömen entstehen Magnetfelder, die durch die MEG abgeleitet werden können. Obwohl die MEG und die EEG viele Gemeinsamkeiten aufweisen, unterscheiden sie sich in drei Punkten wesentlich voneinander. Zum einen werden durch die MEG ausschließlich die tangentialen Quellen der fissuralen Kortexareale erfasst, wohingegen die EEG zusätzlich auch die radialen Quellen detektiert (Hari, 1993). Allerdings ist die Interpretation der Aktivierung eindeutiger, wenn nur die tangentialen Quellen erfasst werden (Hari, 1993). In der vorliegenden Arbeit wurde die oszillatorische Aktivität motorkortikaler Neurone untersucht, die als Pyramidenzellen orthogonal zur Kortexoberfläche liegen und somit den größten Beitrag zu der mit Hilfe der MEG nachweisbaren Hirnaktivität leisten. Ein weiterer

Vorteil der MEG ist, dass das sog. *inverse Problem* geringer ist. Hierunter versteht man die Schwierigkeit von den an der Schädeloberfläche gemessenen neuromagnetischen oder -elektrischen Signalen auf die Zellverbände zurück schließen zu können, die diese Aktivität generieren. Die abgeleiteten, kortikalen elektrischen Felder sind in der EEG von der Leitfähigkeit der einzelnen Gewebsschichten abhängig und können somit verzerrt werden (Lutzenberger et al., 1985), wodurch die Zuverlässigkeit der Quellenlokalisierung abnimmt. Da Magnetfelder weitestgehend unabhängig von der Leitfähigkeit der einzelnen Gewebsschichten sind, ist die Lokalisationsgenauigkeit der MEG im Vergleich zur EEG besser (Kaufman et al., 1981; Sarvas, 1987; Hari, 1993). Des Weiteren werden MEG- im Gegensatz zu EEG-Messungen referenzfrei durchgeführt, sodass die Ergebnisse nicht von der Position der Referenzelektrode abhängen (Hari, 1993). Im Rahmen der MEG-Messung wird das inverse Problem zusätzlich durch geeignete Lokalisationsalgorithmen wie räumliche Filter reduziert (Schnitzler & Gross, 2005a).

Prinzip der Magnetenzephalographie

Die neuromagnetischen Signale des Gehirns weisen eine Stärke im Bereich weniger Femto-tesla ($= 10^{-15}$ Tesla) auf (Hari, 1993). Die Messung solch kleiner Magnetfelder ist nur im Zustand der Supraleitung möglich. Die neuromagnetischen Signale werden durch spezielle Sensoren gemessen, die aus einer Nachweisspule sowie einem sog. **Superconducting Quantum Interference Device (SQUID)**, einer Einheit mit supraleitender Eigenschaft, bestehen. Es werden zwei verschiedene Typen von Nachweisspulen unterschieden, Magnetometer und Gradiometer. Magnetometer bestehen aus einer einzigen Spule und messen das absolute Magnetfeld. Sie detektieren insbesondere Aktivität weiter entfernt liegender Quellen und weisen im Vergleich zu den Gradiometern eine schlechtere räumliche Auflösung auf. Gradiometer bestehen aus zwei Spulen und messen den Magnetfeldgradienten zwischen den Spulen. Dadurch sind sie relativ unempfindlich für das sich räumlich nur langsam verändernde Magnetfeld weiter entfernt liegender Quellen. Man unterscheidet axiale und planare Gradiometer, die sich durch die unterschiedliche Anordnung ihrer beiden Spulen zueinander auszeichnen. Bei den axialen Gradiometern sind die Spulen mit entgegengesetzter Windungsrichtung im Abstand weniger Zentimeter entlang der Symmetrieachse angeordnet. Die stärksten durch diesen Sensortyp gemessenen Signale werden konzentrisch in der Umgebung der Quelle detektiert. Planare Gradiometer bestehen aus einer achtförmigen Spule und sind am empfindlichsten für Quellen, die sich direkt unter ihnen befinden, was die Interpretation von Messsignalen deutlich erleichtert (Hari, 1993; Schnitzler & Gross, 2005a). In der vorliegenden Arbeit wurde die Hirnaktivität mit einem 306-Kanal-Ganzkopfmagnetometer (Elekta Neuromag™) gemessen, das über 204 Gradiometer und 102 Magnetometer verfügt. Die 306 Sensoren sind als Triplets angeordnet (je 1 planares Gradiometerpaar, 1 Magnetometer) und umgeben den Kopf helmartig. Die Nachweis-

spulen leiten die detektierten magnetischen Signale an die SQUIDs weiter. SQUIDs bestehen aus zwei supraleitenden Ringen, die durch zwei Josephson-Kontakte unterbrochen sind (Josephson, 1962). Im Zustand der Supraleitung geht der elektrische Widerstand von Metallen gegen null, wodurch es möglich wird sehr kleine Magnetfelder in messbare Signale umzuwandeln (Lounasmaa, 1974). Die supraleitenden Eigenschaften der SQUIDs werden dadurch erzielt, dass die Sensoren mit flüssigem Helium auf den absoluten Nullpunkt (0 Kelvin, bzw. -273 Grad Celsius) gekühlt werden (Schnitzler & Gross, 2005a).

Für die Messung dieser kleinen magnetischen Signale benötigt man neben den speziellen, hochempfindlichen SQUID-Sensoren auch geeignete Abschirmmaßnahmen gegen die erheblich größeren Magnetfelder äußerer Störquellen wie zum Beispiel technische Geräte. Die Messungen werden deshalb in einer speziellen Messkammer durchgeführt, die mit Aluminium und μ -Metall, einer Speziallegierung aus Nickel, Eisen und Kupfer, abgeschirmt ist (Hari, 1993). Die Messeinrichtung, in der die Daten der vorliegenden Arbeit erhoben wurden, befindet sich in der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Abbildung 5 stellt die MEG-Messeinheit schematisch dar.

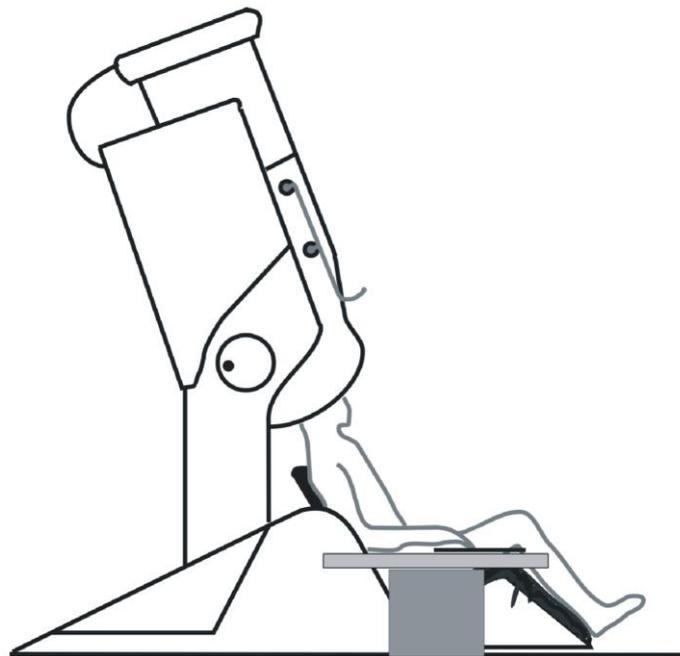


Abbildung 5: Schematische Seitenansicht des MEG-Systems. Der Proband sitzt unter dem mit Helium gefüllten Sensorhelm. Dabei wird sein Kopf so unter dem Helm positioniert, dass die Schädeloberfläche möglichst dicht an der Helminnenseite anliegt. Die Sicht des Probanden bleibt weitestgehend frei (modifiziert nach Schnitzler & Gross, 2005a).

Übertragung der MEG-Daten auf die individuelle Hirnanatomie der Probanden

Bei den im MEG erhobenen Daten handelt es sich um funktionelle Daten. Um eine Aussage über die zugrundeliegenden neuronalen Quellen treffen zu können, müssen die MEG-Daten auf die individuelle Neuroanatomie des Probanden übertragen werden. Zu diesem Zweck wurde von jedem Probanden eine hochauflösende MRT-Aufnahme des Kopfes angefertigt (Siemens 3 Tesla MAGNETOM Trio™ mit Tim System®; 192 Schichten im 3D-Block, Schichtdicke 1mm, T1-gewichtet). Die MRT-Aufnahmen wurden für die Anfertigung individueller, realistischer Hirnmodelle, sog. Boundary Element Models, genutzt, die über die Berechnung des individuellen Hirnvolumens die Lokalisation der individuellen magnetischen Aktivität erlauben. Zur Lokalisation der neurophysiologischen Daten muss zunächst eine Ko-Registrierung der MEG- und MRT-Daten durchgeführt werden. Hierzu wurden im Vorfeld der MEG-Ableitung mit Hilfe eines 3D-Digitalisierungssystems (Polhemus Isotrak®) drei anatomische Punkte am Kopf des Probanden (rechter und linker präaurikulärer Punkt und das Nasion) lokalisiert. Diese Punkte bilden ein für jeden Probanden individuelles Koordinatensystem, das in die individuelle MRT-Aufnahme übertragen und mit Hilfe der drei auch in der MRT-Aufnahme gut identifizierbaren anatomischen Punkte ausgerichtet wird. Zusätzlich wurden vor der Messung vier Registrierungsspulen an beiden Seiten der Stirn sowie hinter den Ohren des Probanden angebracht. Ihre genaue Position wurde mit Hilfe des 3D-Digitalisierungssystems vor der Messung in Referenz zu den drei anatomischen Punkten bestimmt. Vor der eigentlichen MEG-Ableitung wurde im Rahmen einer Kopfpositionsmessung in der Messkammer die aktuelle Position der Spulen sowie ihre räumliche Beziehung zueinander in Referenz zu den MEG-Sensoren bestimmt, indem ein schwacher, für den Probanden nicht wahrnehmbarer Strom durch die Spulen geleitet wurde. Hierdurch lassen sich die mit Hilfe des MEG erhobenen Daten auf die individuelle MRT-Aufnahme des Probanden übertragen und es gelingt schließlich eine möglichst genaue anatomische Lokalisation der neuronalen Quellen.

2.3 Versuchsaufbau

2.3.1 Paradigma

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit führten die Probanden eine isometrische Halteaufgabe des Unterarms aus. Diese wurde in vier jeweils 60 Sekunden dauernde Episoden gegliedert, in denen der Proband seinen Unterarm um etwa 60 Grad anhub und die Unterarmmuskulatur durch Dorsalextension des Handgelenkes anspannte. Die Patienten führten die Halteaufgabe mit der klinisch stärker beeinträchtigten Seite aus. Die gesunden Kontrollprobanden führten die Auf-

gabe entsprechend des Matching-Partners aus. Nach jeder Anspannungsepisode folgte eine Entspannungsphase von 30 Sekunden.

2.3.2 Versuchsablauf

Nach der verbalen Instruktion und der schriftlichen Einverständniserklärung wurde ein etablierter Händigkeitstest (*Edinburgh Handedness Inventory*; Oldfield, 1971) durchgeführt. Die Muskelaktivität der Unterarmmuskeln *M. extensor digitorum communis* (EDC) und *M. interosseus dorsalis 1* (engl. First dorsal interosseus = FDI) wurde mit Hilfe eines Oberflächen-EMGs parallel zur MEG-Messung aufgezeichnet. Die Ableitelektrode wurde über dem Muskelbauch appliziert, eine zweite Referenzelektrode etwas weiter distal. An der Unterarminnen-seite wurde außerdem eine Erdungselektrode angebracht. Zur Detektion von Augenbewegungen des Probanden wurde zusätzlich ein vertikales Elektroofokulogramm (EOG) aufgezeichnet, sodass bei der Auswertung die durch Augenbewegung gestörten Signalsegmente identifiziert und aus der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen werden konnten. Die beiden EOG-Elektroden wurden ober- und unterhalb des linken Auges des Probanden platziert. Außerdem wurden die Registrierungsspulen jeweils am Haaransatz links und rechts an der Stirn sowie hinter den Ohren angebracht. Anschließend erfolgte die Vermessung der drei anatomischen Landmarken sowie der Spulen am Kopf des Probanden. Da metallene Gegenstände in der Messkammer die empfindlichen Sensoren schädigen können, wurde der Proband gebeten alle metallenen Gegenstände vor Betreten der Kammer abzulegen. Nach diesen Vorbereitungen wurde der Proband in die Messkammer geführt und gebeten eine möglichst entspannte und bequeme Sitzposition im vorgesehenen Sitz einzunehmen. Spulen und Elektroden wurden mit der Aufzeichnungseinheit des MEG verbunden. Danach wurde der MEG-Helm so justiert, dass die Helminnenseite mit leichtem Druck auf der Oberfläche des Kopfes anlag, damit sich die Sensoren möglichst nah an der Ableitoberfläche befanden. Nach dem Schließen der Messkammer erfolgte die Aufzeichnung der neuromagnetischen Hirnaktivität, wobei die MEG- und EMG-Signale mit einer Abtastrate von 1000 Hz aufgenommen und mit einem Bandpassfilter von 0,03-330 Hz gefiltert wurden. Während der gesamten Messzeit war der Proband über eine Kamera und ein Mikrofon mit den Versuchsleitern verbunden. Vor der Messung wurden sämtliche Kanäle auf Artefakte geprüft. Die Datensicherung erfolgte im Anschluss an die Ableitung.

2.4 Datenanalyse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden lediglich die Daten der 204 Gradiometer und des EMGs ausgewertet. Bei der Analyse des Leistungsspektrums von S1/M1 wurde die logarithmische Transformation gewählt, um den Effekt interindividuelle Unterschiede zu reduzieren. Die Da-

tenanalyse erfolgte mit den Programmen der Neuromag™-eigenen Software (Elekta Neuromag™) und dem auf der Programmiersprache MATLAB® basierenden Programm Fieldtrip (<http://fieldtrip.fcdonders.nl/>). Die statistische Auswertung der Daten wurde mithilfe der Analysesoftware IBM SPSS® Statistics 19 durchgeführt. Mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest wurde die Normalverteilung der Daten getestet. Für den statistischen Gruppenvergleich wurde eine einfaktorische Varianzanalyse (Analysis of Variance = ANOVA) angewendet. Die Post-Hoc-Testung erfolgte mit Hilfe des Scheffé-Tests. Für den statistischen Vergleich des ipsi- und kontralateralen Quotienten im DaTSCAN™ über das gesamte Probandenkollektiv wurde der t-Test bei gepaarten Stichproben verwendet. Die Korrelation zwischen UPDRS III und neurophysiologischen Messgrößen wurde mit Hilfe der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson berechnet.

2.4.1 Vorverarbeitung der Rohdaten

Nach der Datenaufzeichnung erfolgte die visuelle Kontrolle der MEG-Rohdaten, um artefakt-behaftete Zeitbereiche oder Kanäle aus der weiteren Analyse auszuschließen. Die Zeitfenster der artefaktfreien Intervalle wurden notiert und nur diese der weiteren Analyse zugeführt. Zudem wurden nur die Zeitintervalle der isometrischen Kontraktion bei der Datenauswertung berücksichtigt. Das EMG wurde mit einem 20 Hz-Hochpassfilter gefiltert und anschließend gleichgerichtet. Zur Visualisierung der Rohdaten wurde das Programm Graph™ (Elekta Neuromag™) verwendet.

2.4.2 Leistungs- und Kohärenzspektren

Für die Berechnung der Leistungs- und Kohärenzspektren wurde eine Spektralanalyse durchgeführt. Hierfür wurde die Fourier Transformation (FT) angewendet, mit deren Hilfe die Daten von der Zeitdomäne in die Frequenzdomäne überführt werden. Die FT zerlegt eine Funktion in ihre Basisfunktionen, also die Summe ihrer Sinus- und Kosinusfunktionen verschiedener Frequenzen, Amplituden und Phasen. Die Fast Fourier Transformation (FFT) stellt durch die Vermeidung der Berechnung redundanter Terme einen schnellen Algorithmus zur Berechnung der FT dar. Unter Verwendung eines Hanning-Fensters wurde dann das Kreuzspektrum berechnet. Die Frequenzauflösung wird bei der Spektralanalyse durch die Fensterlänge der FFTs bestimmt, die in dieser Studie 1024 Datenpunkte betrug. Die Fensterlänge überlappte jeweils zur Hälfte. Die Daten wurden mit einer Abtastrate von 1000 Hz aufgezeichnet, woraus sich eine Frequenzauflösung von $1000 \text{ Hz}/1024 = 0,98 \text{ Hz}$ ergibt.

Die für diese Arbeit relevanten Frequenzbereiche waren das Alpha- (8-12 Hz), das Beta- (13-30 Hz) und das Gamma-Band (30-90 Hz). Im *Leistungsspektrum* wird die Verteilung der Signalstärke über ein Frequenzband dargestellt. So kann der Frequenzbereich mit der größten

Stärke oszillatorischer Signale identifiziert werden. Die *Kohärenz* ist ein etabliertes Maß zur Beschreibung neuronaler Interaktion. Die Abhängigkeit zweier räumlich getrennter Signale voneinander wird hierbei quantifiziert und in Werten zwischen 0 (vollkommene Unabhängigkeit der beiden Signale voneinander) und 1 (vollkommene lineare Abhängigkeit) angegeben. Sie lässt sich berechnen, indem man die Kreuzspektren zunächst quadriert und anschließend durch die Summe der Stärke der Leistungsspektren dividiert. Das Kohärenzspektrum wird sowohl durch die Dynamik der Signalamplitude, als auch durch die Dynamik der Signalphase beeinflusst. Eine Trennung von Phase und Amplitude erfolgt durch die Hilbert- oder die Wavelet-Transformation. In dieser Arbeit wurde die Hilbert-Transformation durchgeführt, die Kohärenz basiert demnach auf der Signalamplitude. Für die Lokalisation der zentralen oszillatorischen Aktivität wurde das Analyseprogramm *Dynamic Imaging of Coherent Sources* (DICS) verwendet (Gross et al., 2001). Mithilfe der MRT-Aufnahmen, die zur Erstellung der Boundary Element Models dienen, wurde ein realistisches Volumenleitermodell des Gehirns angefertigt. Auf der Basis dieser Kopfmodelle können mit Hilfe von DICS unter Verwendung räumlicher Filter in einem spezifischen Frequenzbereich Leistungs- und Kohärenzspektren in Form tomographischer Bilder lokalisiert werden.

Die Leistungs- und Kohärenzspektren wurden mit dem Programm Fieldtrip berechnet.

Die Auswertung erfolgte jeweils für die kontra- und ipsilateral zur klinisch stärker betroffenen oberen Extremität gelegene Hemisphäre und es wurden die Maxima von Leistungsspektren und Kohärenz innerhalb des Alpha-, Beta- und Gamma-Bandes ermittelt.

3. Ergebnisse

3.1 Probanden

Bezüglich des Alters konnte zwischen den medizierten ($54,6 \pm 2,6$ Jahre), den *de novo*-Probanden ($58,7 \pm 3,5$ Jahre) und den Kontrollprobanden ($56,1 \pm 3,3$ Jahre) kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($F(2, 27) = 0.42$, $p = 0.66$). Die Auswertung des Händigkeitstests zeigte, dass in der *de novo*-Gruppe 7 Probanden rechtshändig, 2 linkshändig und 1 Proband beidhändig war. Die medizierten Probanden waren allesamt rechtshändig. In der Kontrollgruppe waren 5 Probanden rechtshändig, 3 links- und 2 beidhändig. In Bezug auf das Hoehn & Yahr-Stadium unterschieden sich die medizierten und die *de novo*-Probanden signifikant voneinander ($t(18) = 2.058$, $p = 0.05$; Abbildung 6A), und auch hinsichtlich der Erkrankungsdauer konnte ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen festgestellt werden ($t(18) = 3.38$, $p < 0.01$). Die medizierten Probanden waren im Mittel 14 Monate länger erkrankt als die *de novo*-Probanden (Abbildung 6B).

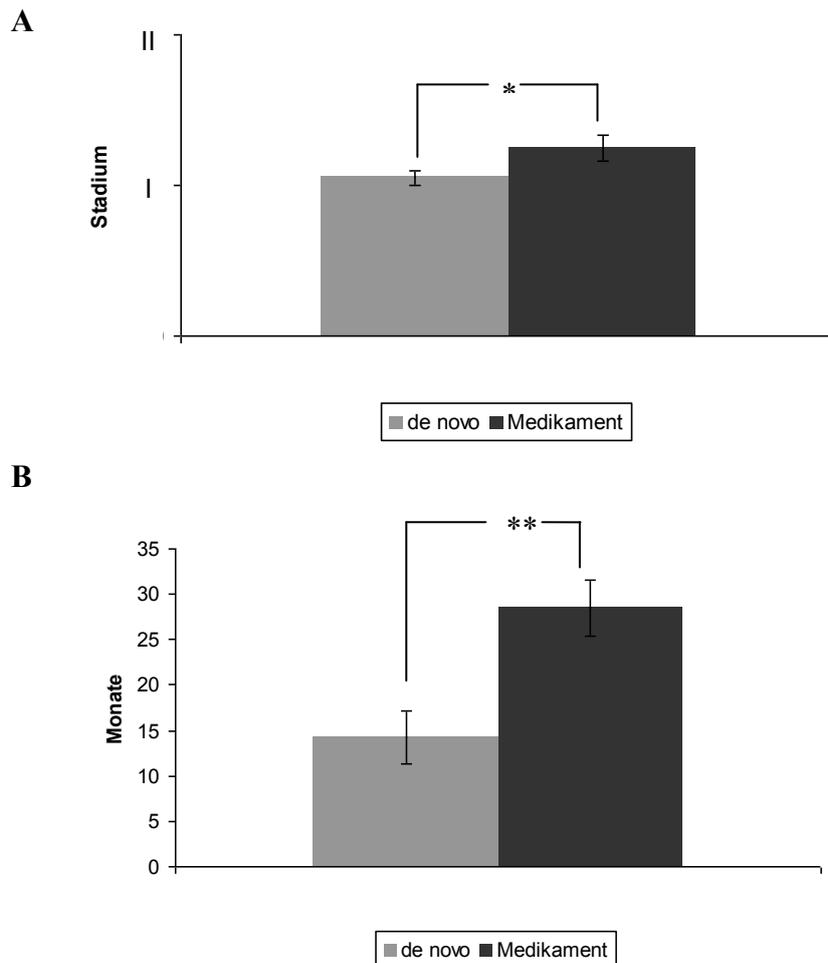


Abbildung 6: (A) Durchschnittliches Hoehn & Yahr-Stadium und (B) durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patienten. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes an (* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$).

Bei der Auswertung des UPDRS III (Beurteilung der motorischen Beeinträchtigung) lag der Wert der medizierten Probanden bei $13,1 \pm 1,1$ Punkten, der der *de novo*-Probanden bei durchschnittlich $8,1 \pm 1,1$ Punkten, und der der Kontrollgruppe bei $1,9 \pm 0,7$ Punkten. Der statistische Vergleich zeigte einen hochsignifikanten Haupteffekt des Faktors *Gruppe* ($F(2, 27) = 34.45$, $p < 0.00$). Abbildung 7 stellt die Ergebnisse des Post-Hoc Scheffé-Tests dar. Der UPDRS III-Wert war in der Kontrollgruppe signifikant niedriger als der der medizierten ($p < 0.001$) und der *de novo*-Patienten ($p < 0.001$). Die UPDRS III-Werte der beiden Patientengruppen unterschieden sich ebenfalls signifikant voneinander ($p = 0.004$).

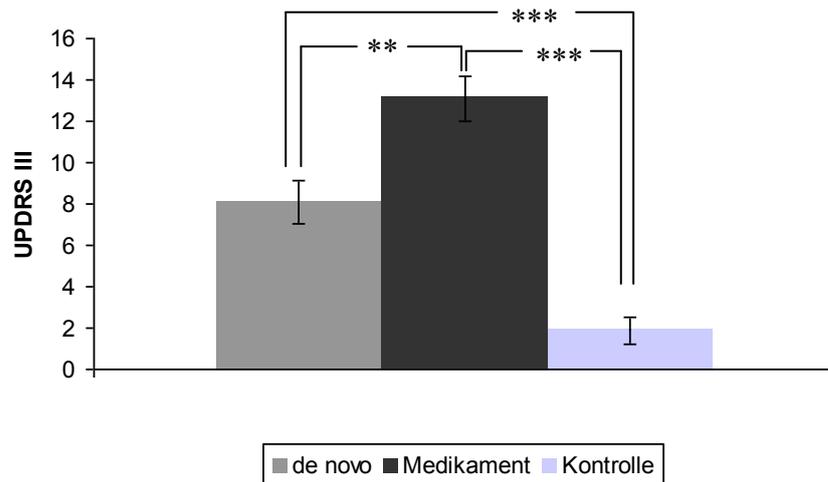


Abbildung 7: Durchschnittlicher Wert im UPDRS III. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes an (** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$).

DaTSCAN™-Analyse

Da die Diagnose *Morbus Parkinson* klinisch gestellt wird und dies gerade im Frühstadium auf Grund der zum Teil unspezifischen Symptomkonstellation schwierig sein kann, kann die DaTSCAN™-Untersuchung zur Diagnosesicherung eingesetzt werden. Die statistische Analyse zeigte, dass sich der kontralaterale Wert der im DaTSCAN™ ermittelten Quotienten (gesamtes Striatum) hochsignifikant von dem ipsilateralen Wert unterschied ($t(16) = 4.7$, $p < 0.00$; Abbildung 8). Dies deutet auf eine unilateral herabgesetzte Dopaminausschüttung hin und unterstützt die klinische Diagnose maßgeblich. Im Vergleich der MP-Patientengruppen unterscheiden sich die DaTSCAN™-Ergebnisse jedoch nicht signifikant voneinander (kontralateral: $t(15) = -0.1$, $p = 0.91$; ipsilateral: $t(15) = 0.9$, $p = 0.37$).

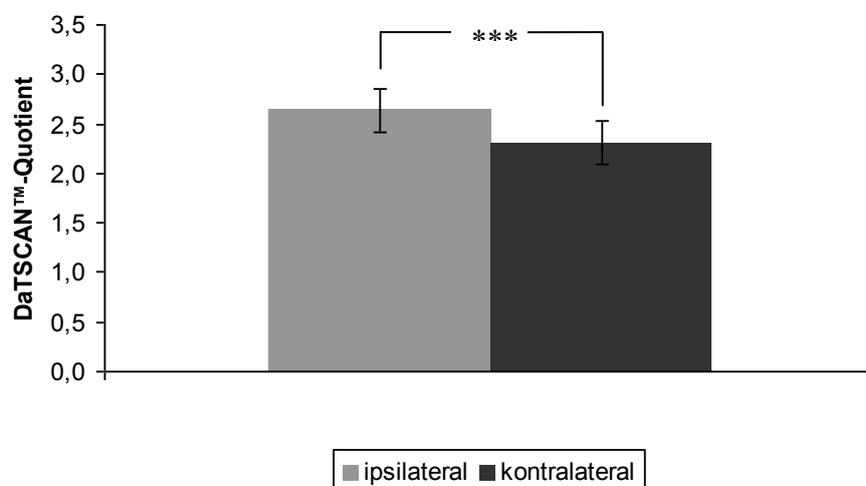


Abbildung 8: Durchschnittlicher DaTSCAN™-Quotient der ipsi- und kontralateralen Seite. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes an (*** = $p < 0.001$).

3.2 Leistungsspektrum des Muskels

Die Analyse der Muskelaktivität in Form von Leistungsspektren ergab für alle Probanden Maxima im Alpha-, Beta- und Gamma-Band (Abbildung 9).

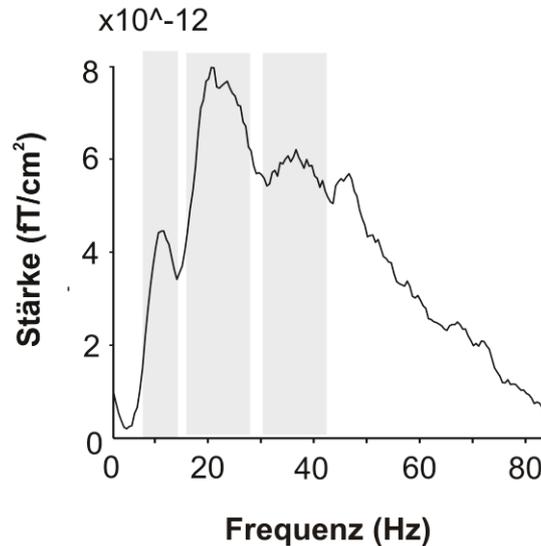


Abbildung 9: EMG-Leistungsspektrum eines repräsentativen Kontrollprobanden während der isometrischen Halteaufgabe. Es zeigen sich deutliche Maxima im Alpha (8-12 Hz), Beta- (13-30 Hz) und Gamma-Band (30-90 Hz).

Im Alpha-Band lag das Maximum der medizierten Gruppe bei einer Frequenz von $9,6 \pm 0,4$ Hz. Die durchschnittliche Stärke betrug $286,6 \pm 69,5 \mu\text{V}$. In der Gruppe der *de novo*-Patienten lag das Maximum bei $10,1 \pm 0,4$ Hz und wies eine Amplitude von $221,9 \pm 31,8 \mu\text{V}$ auf. In der Kontrollgruppe lag das Maximum bei $9,4 \pm 0,4$ Hz mit einer Stärke von $205,1 \pm 28,8 \mu\text{V}$. Die statistische Analyse mittels ANOVA zeigte weder bezüglich der Frequenz ($F(2, 27) = 0,68$, $p = 0,52$) noch im Hinblick auf die Amplitude ($F(2, 27) = 0,83$, $p = 0,45$) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Im Beta-Band lag das Maximum der medizierten Gruppe bei einer Frequenz von $16,0 \pm 0,6$ Hz. Die Amplitude betrug $258,8 \pm 62,8 \mu\text{V}$. Das Maximum in der *de novo*-Gruppe lag bei $19,0 \pm 1,3$ Hz, die Amplitude betrug von $230,97 \pm 39,95 \mu\text{V}$. Die Kontrollgruppe zeigte ihr Maximum bei einer Frequenz von $18,5 \pm 0,5$ Hz mit einer Amplitude von $206,3 \pm 30,9 \mu\text{V}$. Die Analyse der Frequenzen zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($F(2, 27) = 4,53$, $p = 0,02$). Der Scheffé-Test zeigte, dass es in der medizierten Gruppe zu einer signifikanten Frequenzverschiebung in niedrigere Bereiche im Vergleich zu den *de novo*-Patienten ($p = 0,03$) kam. Bezüglich der Amplitude konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($F(2, 27) = 0,32$, $p = 0,73$).

Im Gamma-Band wies die medizierte Gruppe ein durchschnittliches Maximum bei $40,0 \pm 2,4$ Hz mit einer Stärke von $166,5 \pm 32,7 \mu\text{V}$ auf. In der *de novo*-Gruppe lag das Maximum bei $42,5 \pm 3,0$ Hz. Die Amplitude betrug $161,5 \pm 27,2 \mu\text{V}$. Die Kontrollgruppe zeigte ihr Maximum bei $36,8 \pm 1,4$ Hz mit einer Stärke von $112,5 \pm 28,0 \mu\text{V}$. Die statistische Analyse mittels ANOVA zeigte weder bezüglich der Frequenz ($F(2, 27) = 1.48, p = 0.25$) noch der Amplitude ($F(2, 27) = 1.03, p = 0.37$) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Abbildung 10 und 11 stellen die Ergebnisse des Muskelleistungsspektrums zusammenfassend dar.

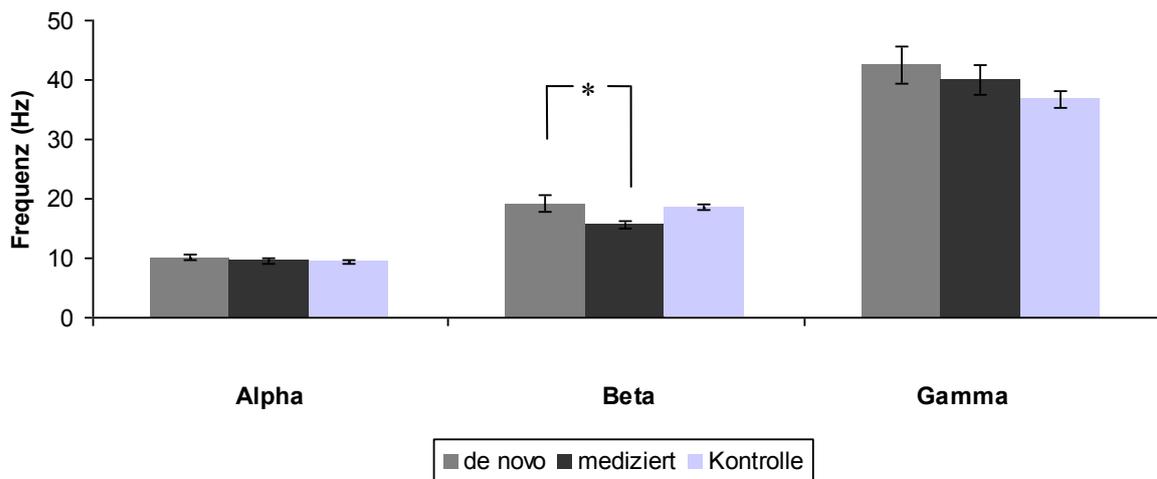


Abbildung 10: Mittlere Frequenz des Muskelleistungsspektrums. Die medizierte Gruppe zeigte im Beta-Band eine signifikante Frequenzverschiebung in niedrigere Bereiche. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes an (* = $p < 0.05$).

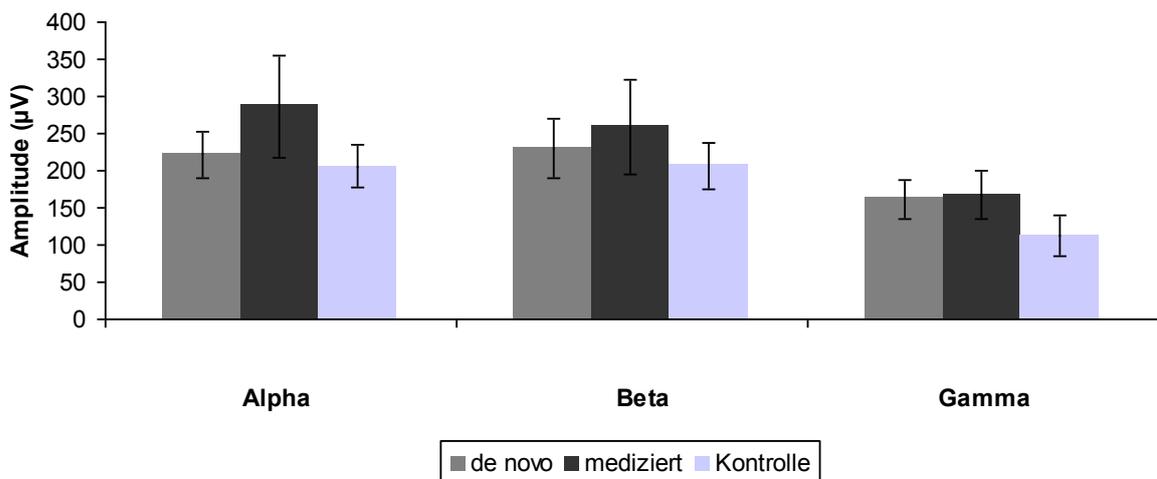


Abbildung 11: Mittlere Amplitude des Muskelleistungsspektrums. Die statistische Analyse mittels ANOVA ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes an.

Da sich die beiden Patienten-Gruppen nicht nur bezüglich der Medikation unterschieden, sondern auch hinsichtlich der Krankheitsschwere und Erkrankungsdauer, wurde eine zusätzliche Kovarianzanalyse mit der Erkrankungsdauer und dem UPDRS III als Kovariate berechnet, um den jeweiligen Einfluss verdeutlichen zu können. Die Analyse zeigte, dass weder die Erkrankungsdauer ($F(1, 16) = 0.79, p = 0.38$) noch die Krankheitsschwere ($F(1,16) = 1.39, p = 0.25$) die EMG-Frequenz signifikant beeinflussen.

3.3 Zerebro-muskuläre Kohärenz

Bei allen Probanden befand sich das Gesamt-Maximum der zerebro-muskulären Kohärenz im Beta-Band. Die Quelle der Kohärenz wurde in M1 (Brodmann-Areal 4) lokalisiert (Abbildung 12).

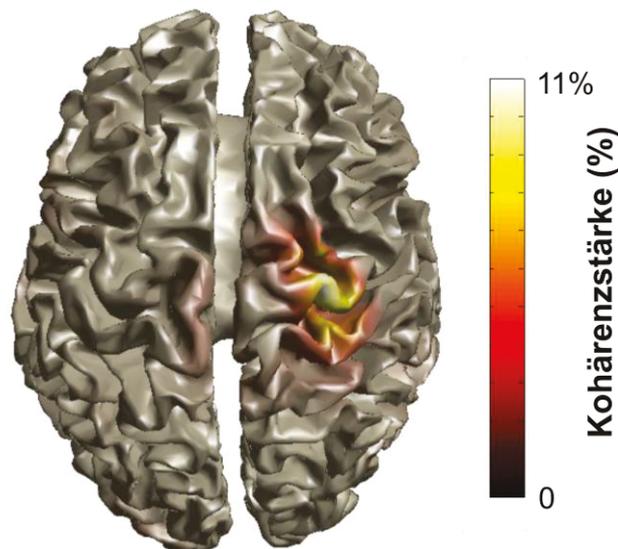


Abbildung 12: Zerebro-muskuläre Kohärenz im Beta-Band eines Kontrollprobanden während der isometrischen Halteaufgabe. Der Proband führte die Kontraktion mit dem linken Unterarm aus, der Ort maximaler Kohärenz befindet sich im Bereich des kontralateralen M1 (BA 4).

In der medizierten Gruppe lag das Maximum bei $16,2 \pm 1,0$ Hz, in der *de novo*-Gruppe bei $18,3 \pm 1,7$ Hz und in der Kontrollgruppe bei $19,2 \pm 1,0$ Hz ($F(2, 27) = 1.27, p = 0.29$). Die durchschnittliche Amplitude betrug $14,1 \pm 1,8\%$ (medizierte Patienten), $10,9 \pm 1,4\%$ (*de novo*-Patienten) und $12,2 \pm 1,5\%$ (Kontrollprobanden). Die ANOVA zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied ($F(2, 27) = 0.23, p = 0.79$).

Im Alpha-Band konnten in der medizierten Gruppe Kohärenzspitzen bei $11,2 \pm 0,4$ Hz detektiert werden. Die mittlere Stärke betrug $8,9 \pm 1,2\%$. In der *de novo*-Gruppe lag das durch-

schnittliche Maximum mit $8,3 \pm 1,6\%$ bei $11,1 \pm 0,4$ Hz. Für die Kontrollgruppe lag es mit einer Stärke von $7,9 \pm 0,38\%$ bei $9,6 \pm 0,2$ Hz. Die statistische Analyse zeigte erneut weder im Hinblick auf die Frequenz ($F(2, 27) = 0.68, p = 0.52$) noch die Amplitude ($F(2, 27) = 0.18, p = 0.84$) einen signifikanten Gruppenunterschied (Abbildungen 13 und 14).

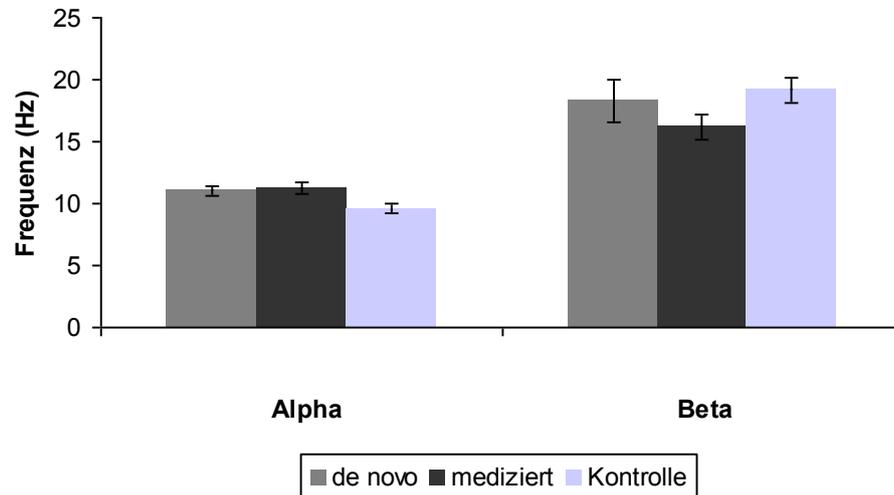


Abbildung 13: Mittlere Frequenz der zerebro-muskulären Kohärenz im Alpha- (8-12 Hz) und Beta-Band (13-30Hz). In der statistischen Analyse mittels ANOVA konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes an.

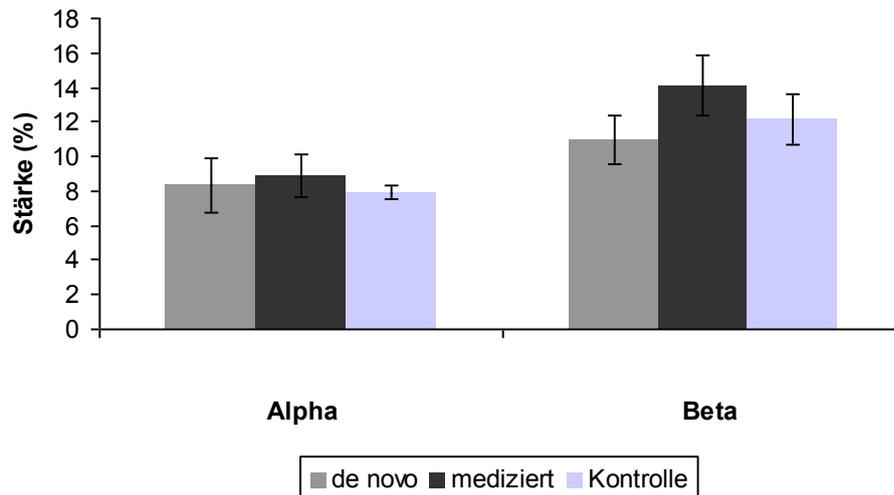


Abbildung 14: Mittlere Amplitude der zerebro-muskulären Kohärenz im Alpha- (8-12 Hz) und Beta-Band (13-30Hz). In der statistischen Analyse mittels ANOVA konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes an.

3.4 Analyse des S1/M1-Leistungsspektrums

Das Maximum des Leistungsspektrums lag im Beta-Band bei den medizierten Patienten bei $19,2 \pm 1,3$ Hz, bei den *de novo*-Patienten bei $17,6 \pm 0,6$ Hz und in der Kontrollgruppe bei $18,5 \pm 0,5$ Hz. Auf der ipsilateralen Seite zeigte sich das Maximum bei einer Frequenz von $17,5 \pm 0,4$ Hz (mediziert), $17,3 \pm 0,7$ Hz (*de novo*) sowie $17,9 \pm 0,3$ Hz (Kontrolle). Die durchschnittliche maximale Amplitude lag kontralateral bei $-23,66 \pm 0,1$ fT/cm² (log) in der medizierten Gruppe, bei $-24,04 \pm 0,1$ fT/cm² (log) in der *de novo*-Gruppe und in der Kontrollgruppe bei $-24,54 \pm 0,0$ fT/cm² (log). Auf der ipsilateralen Seite lag sie bei $-24,03 \pm 0,1$ fT/cm² (log) (mediziert), $-24,11 \pm 0,1$ fT/cm² (log) (*de novo*) sowie $-24,33 \pm 0,1$ fT/cm² (log) (Kontrolle). Im Beta-Band unterschieden sich die Gruppen bezüglich der Frequenz nicht signifikant voneinander (kontralateral: $F(2,27) = 0.10$, $p = 0.90$; ipsilateral: $F(2,27) = 0.45$, $p = 0.64$). Allerdings zeigte die Analyse der Amplitude einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Gruppe* ($F(2, 27) = 21.02$, $p < 0.00$) sowie eine signifikante *Hemisphäre* x *Gruppe*-Interaktion ($F(2, 27) = 10.70$, $p < 0.00$). In der Kontrollgruppe war die Amplitude der kontralateralen Hemisphäre im Vergleich zur ipsilateralen Seite signifikant kleiner ($t(9) = 3.60$, $p = 0.01$). Bei den *de novo*-Probanden zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Hemisphären ($t(9) = 0.90$, $p = 0.39$), und bei den medizierten Patienten war es umgekehrt, sodass die Amplitude in dieser Gruppe ipsilateral kleiner war ($t(9) = -2.66$, $p = 0.03$; Abbildung 15).

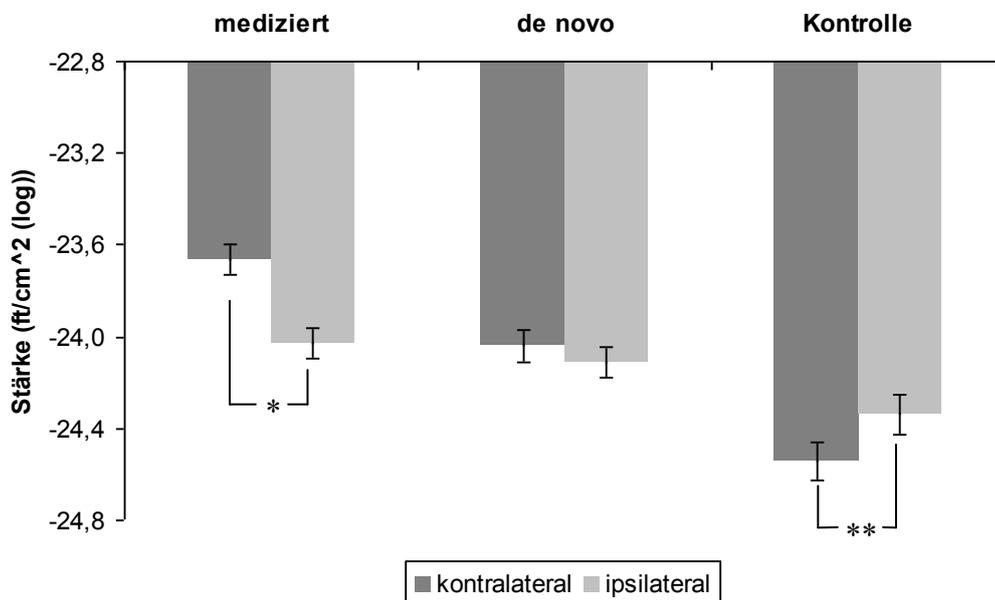


Abbildung 15: Mittlere Amplitude des Leistungsspektrums im Beta-Band. Während bei den Kontrollprobanden die Aktivität der kontralateral zur Bewegung gelegenen Hemisphäre supprimiert wird, konnte bei den *de novo*-Patienten kein Unterschied zwischen den Hemisphären gezeigt werden. Bei den medizierten Patienten kehrte sich das Verhältnis im Vergleich zu den Kontrollprobanden um (* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$).

Die weitere Analyse des Leistungsspektrums zeigte eine hochsignifikante Korrelation zwischen der Amplitude des kontralateralen S1/M1 und dem UPDRS III ($R = 0.7, p < 0.00$), während die Amplitude des ipsilateralen S1/M1 nicht signifikant mit dem UPDRS III korrelierte ($R = 0.33, p = 0.15$). Der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung, gemessen am UPDRS III, und der Stärke im S1/M1-Leistungsspektrum der kontralateralen Seite ist in Abbildung 16 dargestellt.

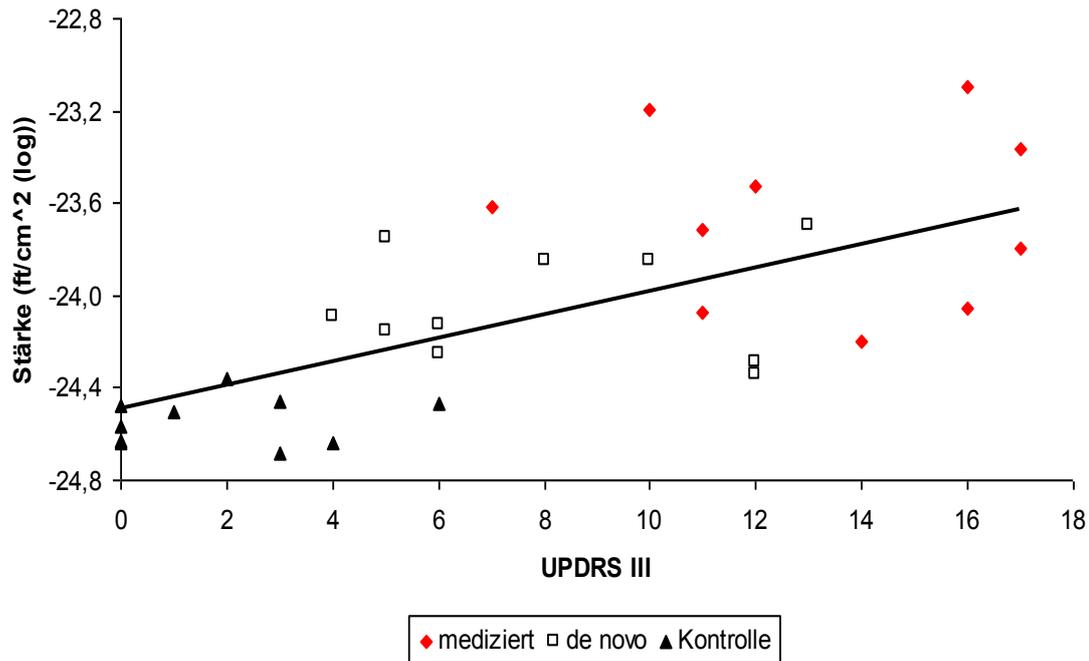


Abbildung 16: Korrelation zwischen der Amplitude des Leistungsspektrums des kontralateralen S1/M1 und dem UPDRS III. Jeder Datenpunkt entspricht einem Probanden. Zwei Kontrollprobanden wiesen einen UPDRS III-Wert von Null auf bei gleichzeitig sehr ähnlichen Amplitudenwerten (-24,64 und -24,63 ft/cm² (log)), sodass der niedrigste Datenpunkt auf der Y-Achse die überlagerten Daten dieser beiden Probanden darstellt.

Da sich die beiden Patienten-Gruppen nicht nur bezüglich der Medikation unterschieden, sondern auch hinsichtlich der Krankheitsschwere und Erkrankungsdauer, wurde eine weitere Analyse durchgeführt, um den Einfluss der Krankheitsschwere und der Erkrankungsdauer einschätzen zu können. Zu diesem Zweck wurde die gesamte Patienten-Gruppe im Hinblick auf die Erkrankungsdauer in eine Gruppe mit kurzer (< 20 Monate ($10,1 \pm 1,5$ Monate; Spannweite 5-18 Monate)) und eine Gruppe mit längerer Erkrankungsdauer (> 20 Monaten ($31,3 \pm 2,0$ Monate; Spannweite 24-42 Monate)) eingeteilt. Zusätzlich wurde die gesamte Patienten-Gruppe im Hinblick auf den UPDRS III eingeteilt. Hierbei wurden die Patienten unabhängig von der Medikation entweder einer Gruppe mit niedrigen (< 10 ($6,7 \pm 0,7$)) oder hohen UPDRS III-Werten (> 10 ($14,0 \pm 0,8$)) zugeordnet. Diese Gruppen wurden hinsichtlich der

Amplitude im S1/M1-Leistungsspektrum miteinander verglichen. Während die nach UPDRS III unterteilten Gruppen eine signifikante Interaktion zwischen *Hemisphäre* und *Gruppe* zeigten ($F(1, 18) = 5.1, p = 0.04$), zeigte der Vergleich der im Hinblick auf die Erkrankungsdauer unterteilten Gruppen keine signifikante Interaktion ($F(1, 18) = 1.7, p = 0.21$).

Im Alpha-Band lag das Maximum des Leistungsspektrums der kontralateral zur ausführenden Seite gelegenen Hemisphäre bei $9,4 \pm 0,2$ Hz (mediziert), $9,8 \pm 0,2$ Hz (*de novo*) sowie $9,3 \pm 0,2$ Hz (Kontrolle). Die durchschnittliche maximale Stärke lag für die medizierte Gruppe bei $-23,7 \pm 0,1$ fT/cm² (log), in der *de novo*-Gruppe bei $-23,8 \pm 0,1$ fT/cm² (log) und in der Kontrollgruppe bei $-24,1 \pm 0,1$ fT/cm² (log). Die statistische Analyse ergab im Alpha-Band weder bezüglich der Frequenz ($F(2,27) = 0.43, p = 0.65$) noch der Stärke (kontralateral: $F(2,27) = 2.51, p = 0.10$) signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Alle Probanden zeigten auch im Gamma-Band Maxima zwischen 55 und 70 Hz. Die statistische Analyse der Leistungsspektrumsamplitude ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen ($F(2,27) = 0.08, p = 0.99$).

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Analyse des Muskelleistungsspektrums zeigte, dass es in der medizierten Gruppe im Beta-Band zu einer signifikanten Frequenzverschiebung in niedrigere Bereiche im Vergleich mit den *de novo*-Patienten kam. Die Kovarianzanalyse weist darauf hin, dass dieses Ergebnis am Ehesten auf die Medikation zurückzuführen ist. Die Analyse der Amplitude des S1/M1-Leistungsspektrums zeigte bei der Berechnung einen Haupteffekt des Faktors *Gruppe* und eine signifikante *Hemisphäre x Gruppe*-Interaktion. In der Kontrollgruppe war die Leistungsspektrumsamplitude der kontralateralen Hemisphäre signifikant stärker als die der ipsilateralen Hemisphäre. Bei den *de novo*-Probanden zeigte sich das Verhältnis ausgeglichen, und bei den medizierten Patienten war die Amplitude der ipsilateralen Seite stärker. Darüber hinaus korreliert die Amplitude der kontralateralen Seite signifikant mit dem UPDRS III. Bei der Analyse zur Differenzierung der Einflussnahme von UPDRS III und Erkrankungsdauer auf die Ergebnisse zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen *Hemisphäre* und *Gruppe* nur bei den nach UPDRS III unterteilten Gruppen. Bezüglich der zerebro-muskulären Kohärenz konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die synchronisierte oszillatorische Aktivität bei MP-Patienten im Frühstadium der Erkrankung untersucht. Die Daten zeigen erstmalig, dass Veränderungen der zerebro-muskulären Kohärenz im Beta-Band, die charakteristischerweise in späteren Krankheitsstadien auftreten, im Frühstadium des MP nicht zu beobachten sind. Darüber hinaus zeigen die Daten, dass sich das Verhältnis zwischen ipsi- und kontralateraler kortikaler Aktivität mit dem Ausmaß der klinischen Schwere verändert: Je ausgeprägter die klinische Symptomatik war, desto weniger wurde die Beta-Band-Aktivität des kontralateralen S1/M1 während der isometrischen Kontraktion supprimiert. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die Hypothese, dass sich die Muster synchronisierter oszillatorischer Aktivität mit dem Voranschreiten der Erkrankung verändern. Während das pyramidal-motorische System zwar in späten, nicht jedoch in frühen Stadien des MP betroffen ist, ist bereits zu Beginn der Erkrankung die Fähigkeit von S1/M1, Oszillationen im Beta-Band während der Ausführung von Bewegungen zu supprimieren, reduziert.

4.1 Leistungsspektrum S1/M1

Die Analyse der Amplitude des Leistungsspektrums deutet darauf hin, dass oszillatorische Aktivität im Beta-Band abhängig vom Schweregrad der Erkrankung variiert. In der Kontrollgruppe konnte in Übereinstimmung mit vorausgehenden Arbeiten (Pfurtscheller & Aranibar, 1979; Pfurtscheller & Berghold, 1989; Derambure et al., 1993; Salmelin & Hari, 1994; Stančák & Pfurtscheller, 1996; Leocani et al., 1997) bei der Ausführung der isometrischen Halteaufgabe eine Suppression der oszillatorischen Aktivität des kontralateralen S1/M1 im Beta-Band gezeigt werden. Die Amplitude des Leistungsspektrums stellt ein etabliertes Maß zur Quantifizierung lokaler Hirnaktivierung in der Frequenzdomäne dar. In sensomotorischen Arealen repräsentieren Oszillationen im Alpha- und Beta-Band wahrscheinlich einen Ruherhythmus (Pfurtscheller, 1977; Pfurtscheller & Aranibar, 1977), der durch Bewegung vermindert wird. Eine Vergrößerung der Amplitude deutet demzufolge wahrscheinlich auf eine verminderte neuronale Aktivierung hin (Hari & Salmelin, 1997). In der *de novo*-Gruppe konnte die Suppression im Vergleich mit der Kontrollgruppe bereits nicht mehr nachgewiesen werden. Hier war die oszillatorische Aktivität beider Hemisphären vergleichbar stark. In der Gruppe der medizierten Patienten zeigte sich im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe das umgekehrte Bild: Hier war die Amplitude der kontralateralen Seite größer als die der ipsilateralen Seite. In vorausgegangenen Studien konnten bereits veränderte S1/M1-Aktivierungsmuster bei MP-Patienten gezeigt werden (einen Überblick bieten Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Bei Gesunden wurde beobachtet, dass es bereits vor Beginn der Bewegung zu einer Desynchronisation über sensomotorischen Arealen kommt (engl. *event-related desynchronization*, ERD),

und es wird davon ausgegangen, dass diese umschriebene Desynchronisation die Aktivierung motorkortikaler Neurone repräsentiert (Pfurtscheller et al., 1996; Chen et al., 1998; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Im Vergleich dazu beginnt die ERD bei MP-Patienten verspätet und ist weniger stark auf das kontralaterale sensomotorische Areal lateralisiert, was auf eine beeinträchtigte Bewegungsplanung hindeutet (Defebvre et al., 1993, 1996, 1998; einen Überblick bieten Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Zudem ist bei MP-Patienten in fortgeschrittenen Stadien die Amplitude im Beta-Band im Medikamenten-OFF im Vergleich zum ON signifikant erhöht (u.a. Salenius et al., 2002; Silberstein et al., 2005). Die in der vorliegenden Arbeit bei den MP-Patienten gezeigte generelle Zunahme der Amplitude auf der kontralateral zur Bewegung liegenden Hemisphäre steht im Einklang mit diesen Daten. Die Ergebnisse bezüglich des Verhältnisses zwischen kontra- und ipsilateraler Seite wurden bislang noch nicht gezeigt und ergänzen die vorhandenen Daten grundlegend. Diese deuten auf ein Ungleichgewicht ipsi- und kontralateraler motorkortikaler Aktivierung im Beta-Frequenzbereich bei MP-Patienten im Frühstadium hin, das im Laufe der ersten zwei Jahre der Erkrankung fortschreitet.

Da die oszillatorische Aktivität des S1/M1 und die des STN zu einem erheblichen Teil synchronisiert sind (Brown et al., 2001a; Marsden et al., 2001; Cassidy et al., 2002; Williams et al., 2002; Fogelson et al., 2005, 2006; Lalo et al., 2008; Hirschmann et al., 2011; Litvak et al., 2011), geht man davon aus, dass Veränderungen in S1/M1 das gesamte Basalganglien-kortikale Netzwerk repräsentieren (Brown & Williams, 2005; Hammond et al., 2007). Vorausgehende Arbeiten zeigen den Zusammenhang zwischen der klinischen Symptomverbesserung durch die dopaminerge Therapie (Weinberger et al., 2006; Stoffers et al., 2008b; Kühn et al., 2009) oder die THS (Ray et al., 2008) und veränderten STN-Oszillationen. Diese Daten führten zu der Hypothese, dass eine Zunahme oszillatorischer Aktivität relevant für die Entstehung der typischen MP-Symptomatik ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen darüber hinausgehend einen linearen Zusammenhang zwischen der klinischen Beeinträchtigung und der Stärke von S1/M1-Oszillationen im Beta-Band. Zeigten die Kontrollprobanden erwartungsgemäß eine physiologische Suppression der mit Bewegung assoziierten kortikalen Beta-Band-Aktivität der kontralateralen Hemisphäre, so kam es insbesondere bei den motorisch stärker beeinträchtigten Patienten der medizierten Gruppe nicht dazu. Diese Unfähigkeit des primären sensomotorischen Kortex sich aus der pathologisch verstärkten synchronisierten Aktivität im Beta-Band zu entkoppeln, könnte ein frühes Merkmal des MP darstellen. Die fehlende Suppression zeigte sich auch bereits bei den motorisch weniger stark beeinträchtigten *de novo*-Patienten in Form eines ausgeglichenen Verhältnisses kontra- und ipsilateraler Aktivierung. Die medizierten Patienten zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollstichprobe sogar ein komplett entgegengesetztes Muster der motorkortikalen Aktivierung. Da sich die MP-

Gruppen nicht nur bezüglich der Medikation unterscheiden, sondern auch hinsichtlich der Krankheitsschwere und Erkrankungsdauer, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, welche/r dieser Faktoren die beobachteten Unterschiede zwischen den Gruppen maßgeblich bedingen. Allerdings weisen Untersuchungen darauf hin, dass eine Normalisierung der Dopaminverfügbarkeit durch Levodopa-Gabe zu einer weitestgehenden Normalisierung veränderter oszillatorischer Muster führt (Kühn et al., 2006a). Dies spricht wiederum dafür, dass die in dieser Studie gezeigten Veränderungen nicht auf die Medikation zurückzuführen sind. Um den Einfluss der Krankheitsschwere und der Erkrankungsdauer einschätzen zu können, wurde die gesamte MP-Gruppe nach der Erkrankungsdauer in eine Gruppe mit einer Erkrankungsdauer < 20 Monate und eine Gruppe mit > 20 Monaten eingeteilt. Zusätzlich wurden die MP-Patienten unabhängig von der Medikation in eine Gruppe mit niedrigen oder mit hohen UPDRS-III-Werten eingeteilt. Der Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Amplitude im S1/M1-Leistungsspektrum zeigte bei den nach UPDRS III unterteilten Gruppen eine signifikante Interaktion zwischen *Hemisphäre* und *Gruppe*, während die nach Erkrankungsdauer unterteilten Gruppen dies nicht zeigen konnten. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass das beobachtete Ungleichgewicht zwischen den Hemisphären auf die Krankheitsschwere und nicht auf die Erkrankungsdauer zurückzuführen ist, während die generelle Zunahme oszillatorischer Aktivität beider Hemisphären sowohl von der Krankheitsschwere als auch von der Erkrankungsdauer abhängig zu sein scheint.

Die vorliegenden Daten stehen mit der Hypothese im Einklang, dass oszillatorische Aktivität in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung variiert. Daten vorausgehender Untersuchungen am Tiermodell zeigen, dass synchronisierte oszillatorische Aktivität im GPi und STN (Leblois et al., 2007) sowie im Kortex (Mallet et al., 2008) keine akute Folge eines dopaminergen Defizits sind, sondern eher eine Folge des chronischen dopaminergen Defizits darstellen (Mallet et al., 2008), und somit keinen ursächlichen Beitrag zu den frühen motorischen MP-Symptomen leisten (Leblois et al., 2007). Für diese Hypothese spricht, dass verstärkte STN-Oszillationen erst nach dem Auftreten von Brady- und Akinesie ableitbar waren (Leblois et al., 2007; Degos et al., 2009). Natürlich darf nicht vergessen werden, dass es sich hierbei um Untersuchungen am Tiermodell handelt und dass der artifiziell herbeigeführte Parkinsonismus einen bedeutend rascheren und möglicherweise auch anderen Verlauf als der MP beim Menschen zeigt. Aber auch Studien an Patienten im Frühstadium des MP zeigen, dass sich die elektrophysiologischen Veränderungen zu Beginn der Erkrankung von denen von Patienten in fortgeschrittenen Stadien mit langer Erkrankungsdauer und einer begleitenden medikamentösen Therapie unterscheiden. Stoffers et al. (2008) untersuchten die funktionelle Konnektivität zwischen Kortexarealen bei MP-Patienten im Ruhezustand. Bei den *de novo*-Patienten in frühen Stadien zeigte sich zunächst eine verstärkte funktionelle zerebro-zerebrale Interaktion im

8-10 Hz-Bereich, die sich mit dem Fortschreiten der Erkrankung auf höhere Frequenzbereiche (4-30 Hz) ausbreitete. Zudem korrelierte die Kopplungsstärke im Beta-Band positiv mit dem Ausmaß des Parkinsonismus im OFF-Status (Stoffers et al., 2008a). Diese Daten unterstützen die Annahme, dass im Frühstadium von MP lediglich Veränderungen lokaler Oszillationen auftreten. Erst mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer Beeinträchtigung der funktionellen Interaktion zwischen räumlich getrennten Arealen, wie zum Beispiel in Form veränderter intrazerebraler, interhemisphärischer (Cassidy & Brown, 2001; Silberstein et al., 2005) und zerebro-muskulärer Kohärenz (Volkman et al., 1996; Conway et al., 1999; Hellwig et al., 2000; Salenius et al., 2002; Pollok et al., 2009a; einen Überblick bieten Hutchison et al., 2004; Schnitzler & Gross, 2005b). Es muss allerdings angemerkt werden, dass Stoffers und Mitarbeiter (2008) MP-Patienten in der Ruhekondition untersuchten und die Daten somit nur bedingt mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichbar sind. Dennoch deuten beide Arbeiten darauf hin, dass sich die zentrale oszillatorische Aktivität in einer typischen chronologischen Abfolge verändert: Im Frühstadium scheinen ausschließlich lokale Netzwerke betroffen zu sein, während in fortgeschrittenen Stadien Veränderungen der funktionellen Interaktion in einem zerebello-thalamo-kortikalen Netzwerk auftreten. Die vorliegende Arbeit unterstützt diese Hypothese, indem bei den untersuchten Patienten zwar Veränderungen der lokalen S1/M1-Aktivität beobachtet werden konnten, die zerebro-muskuläre Kohärenz allerdings unbeeinträchtigt blieb. Hieraus ergibt sich weitere Evidenz dafür, dass die zerebro-muskuläre Kohärenz und motorkortikale Oszillationen voneinander unabhängige Maße sind (Baker & Baker, 2003; Riddle et al., 2004).

Ein vergleichbarer Effekt der Krankheitsschwere auf die oszillatorische Aktivität im Gamma-Band konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Auch wenn die Amplitude eher klein war, so konnten doch bei allen Probanden deutliche Maxima bei einer Frequenz > 50 Hz gefunden werden. Innerhalb der BG wird synchronisierte Gamma-Band-Aktivität mit physiologischer motorischer Funktion assoziiert (u.a. Cassidy et al., 2002; Brown & Williams, 2005), zudem tritt sie bei MP-Patienten nach Levodopa-Gabe vermehrt auf (u.a. Brown et al., 2001a; Silberstein et al., 2003; Androulidakis et al., 2007) und geht mit einer Verbesserung der motorischen Leistungsfähigkeit einher (u.a. Kühn et al., 2006). Über motorkortikalen Arealen konnten Oszillationen im Gamma-Band bei MP-Patienten in fortgeschrittenen Stadien jedoch selbst im Medikamenten-ON nicht nachgewiesen werden (Devos et al., 2006). Vor diesem Hintergrund lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit möglicherweise so interpretieren, dass bei MP-Patienten im Frühstadium die physiologische Gamma-Band-Synchronisation noch erhalten ist, während die lokalen Oszillationen im Beta-Band bereits verändert sind. Synchronisierte oszillatorische Aktivität in unterschiedlichen Frequenzbändern könnte somit abhängig vom Krankheitsstadium unterschiedlich betroffen sein. Während eine Zunahme lokaler

motorkortikaler Oszillationen im Beta-Band bereits im Frühstadium der Erkrankung auftritt, scheint die Abnahme lokaler Oszillationen im Gamma-Band ein Kennzeichen des fortgeschrittenen Stadiums zu sein.

Die in dieser Arbeit gezeigten, stadienabhängigen Veränderung oszillatorischer Aktivierungsmuster in S1/M1 im Beta-Frequenzbereich stellen möglicherweise auch Kompensationsmechanismen dar, die die intakte Bewegungskontrolle trotz des zunehmenden dopaminergen Defizits möglichst lange erhalten sollen. Ist der kontralaterale S1/M1 nicht mehr in der Lage kontrollierte Bewegungen zu generieren, wird zunehmend der ipsilaterale S1/M1 für die Bewegungskontrolle rekrutiert und miteinbezogen, hier gezeigt am komplementären Aktivierungsmuster der medizierten Patienten mit einer verstärkten ipsilateralen Aktivierung. Die *de novo*-Gruppe zeigte bei einer generell verminderten neuronalen Aktivierung (angezeigt durch eine vergrößerte Leistungsspektrumsamplitude) ein ausgeglichenes Aktivierungsmuster. Möglicherweise stellt diese Konstellation eine Art Prä-Kompensationszustand dar, bei dem der kontralaterale Kortex zwar bereits in seiner Funktion eingeschränkt ist (→ verminderte Aktivierung), eine Kompensation jedoch noch nicht erfolgt (→ ipsilaterale Kortexaktivierung nicht verstärkt). Es ist zu bemerken, dass sich hierbei jedoch lediglich um eine Spekulation handelt. Allerdings deuten auch die Untersuchungen von Moran et al. (2011) darauf hin, dass die auftretenden Veränderungen oszillatorischer Aktivität, insbesondere die im Beta-Band, zu veränderter Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnarealen führen. Diese seien zum Teil pathogener Natur, zum Teil beruhen sie auch auf kompensatorischen, bzw. adaptiven Veränderungen. PET- und fMRT-Untersuchungen (Palmer et al., 2010; Payoux et al., 2010; Blesa et al., 2011; Kalmar et al., 2011; Wu et al., 2011; Kojovic et al., 2012) unterstützen die Hypothese, dass es bei MP-Patienten zu Kompensationsmechanismen kommt. So sind bei diesen Patienten alternative Netzwerke, bzw. Netzwerkkomponenten wie beispielsweise die striato-kortikalen und striato-zerebellären Verbindungen schwächer ausgeprägt, während die Verbindungen zwischen kortiko-zerebellären motorischen Regionen stärker ausgeprägt sind und möglicherweise die Dysfunktion der BG kompensieren (Kalmar et al., 2011; Wu et al., 2011). Auf dieser Befundlage ließe sich insbesondere das Aktivierungsmuster der medizierten Patienten als ein solcher Mechanismus zur Kompensation des eingeschränkten, kontralateralen S1/M1 interpretieren.

4.2 Zerebro-muskuläre Kohärenz

Die zerebro-muskuläre Kohärenz stellt ein etabliertes Maß zur Quantifizierung der funktionellen Interaktion zwischen M1 und dem Muskel dar. Sie spiegelt die Integrität des pyramidal-motorischen Systems wider (Hari & Salenius, 1999) und wird als solche auch als Indikator für die intakte spinale Interaktion angesehen (Gross et al., 2000). Während leichter bis mäßiger isometrischer Muskelkontraktion tritt sie zwischen dem kontralateralen S1/M1 und dem Muskel insbesondere im Beta-Band auf (Conway et al., 1995; Salenius et al., 1996, 1997; Brown et al., 1998; Halliday et al., 1998; Gross et al., 2000). Bei MP-Patienten in fortgeschrittenen Stadien ist die zerebro-muskuläre Kohärenz im Medikamenten-OFF vermindert, kann jedoch durch Levodopa (Salenius et al., 2002) oder THS (Brown et al., 2001b; Marsden et al., 2001b) normalisiert werden. Die Normalisierung der zerebro-muskulären Kohärenz geht mit einer Verbesserung der Bradykinesie einher (Brown et al., 2001b). Die vorliegende Studie untersucht MP-Patienten in frühen Stadien der Erkrankung, um die funktionelle Relevanz veränderter Oszillationsmuster bei der Entstehung der für MP typischen Symptome zu klären. Alle drei Probandengruppen wiesen ein Kohärenzmaximum im niedrigen Beta-Band auf, und weder bezüglich der Frequenz noch der Stärke konnten signifikante Unterschiede zwischen den MP-Patienten und den Kontrollprobanden festgestellt werden. Dies lässt darauf schließen, dass die bei MP-Patienten in späten Erkrankungsstadien beschriebene Verminderung der zerebro-muskulären Kohärenz im Beta-Band (Salenius et al., 2002) kein charakteristisches Merkmal des MP in frühen Stadien ist. Die Frage, warum es bei MP-Patienten in späten Stadien zu einer Verminderung der zerebro-muskulären Kohärenz im Beta-Band kommt, bleibt weiter offen. Es ist vorstellbar, dass die relativ kleine Stichprobengröße von zehn Probanden pro Gruppe zu dem hier vorliegenden nichtsignifikanten Ergebnis beigetragen haben könnte, jedoch konnten in Studien mit MP-Patienten in fortgeschrittenen Stadien signifikante Effekte des dopaminergen Status auf die zerebro-muskuläre Kohärenz in einer Gruppe vergleichbarer Größe ausgemacht werden (siehe Salenius et al., 2002). Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse darf allerdings nicht vergessen werden, dass die medizierten Patienten im Medikamenten-ON gemessen wurden. Die Mehrzahl dieser Gruppe erhielt den Dopaminagonist Pramipexol und/oder den MAO-B-Hemmer Rasagilin (individuelle Medikation siehe Anhang). Aus Studien mit Patienten in fortgeschrittenen Stadien ist bekannt, dass Levodopa die verminderte zerebro-muskuläre Kohärenz normalisiert (Salenius et al., 2002). Für Pramipexol und Rasagilin liegen bisher keine vergleichbaren Daten vor und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse der medizierten Gruppe medikamentös beeinflusst wurden. Zukünftige Untersuchungen sollten die Chronologie der Veränderungen der zerebro-muskulären Kohärenz bei MP in den Fokus rücken und herausfinden, ab welchem Zeitpunkt, bzw. ab welchem Er-

krankungsstadium und unter welchen Bedingungen die Verminderung auftritt, um ihre Bedeutung für den Verlauf des MP besser einschätzen zu können.

4.3 Leistungsspektrum des Muskels

Die Analyse des Muskelleistungsspektrums zeigte für alle drei Probandengruppen deutliche Maxima um 10 Hz, 20 Hz sowie 40 Hz. Bei MP-Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien ist der sog. Piper-Rhythmus um 40 Hz im OFF nicht nachweisbar, wird jedoch durch Levopdopa wiederhergestellt (Brown, 1997). Da diese Komponente in der vorliegenden Arbeit bei allen MP-Patienten gefunden wurde, ist davon auszugehen, dass der in fortgeschrittenen Stadien beobachtete Verlust kein charakteristisches Frühmerkmal des MP darstellt.

Das Frequenzmaximum des Muskelleistungsspektrums lag für alle Gruppen im Beta-Frequenzbereich. Bei den medizierten Patienten kam es im Vergleich mit den anderen Gruppen zu einer Frequenzverschiebung in niedrigere Bereiche, die sich allerdings nur im Vergleich mit den *de novo*-Patienten als signifikant erwies. Da sich die medizierten und *de novo*-Patienten wie bereits oben erwähnt nicht nur durch die Medikation, sondern auch durch die Erkrankungsdauer und Krankheitsschwere unterschieden, wurde eine Kovariatanalyse durchgeführt. Diese deutet darauf hin, dass die bei den medizierten Patienten beobachtete Frequenzverschiebung in niedrigere Bereiche am Ehesten auf die chronische Medikation zurückzuführen ist.

Robichaud et al. (2009) lieferten erste Belege dafür, dass Veränderungen der Oberflächen-EMG-Muster ein neurophysiologisches Charakteristikum des MP darstellen könnten. Sie untersuchten u.a. Patienten mit milder Symptomatik (durchschnittlicher UPDRS-III-Wert = 14), die mit der medizierten Patientengruppe der vorliegenden Arbeit (durchschnittlicher UPDRS-III-Wert = 13) vergleichbar ist. Das Paradigma bestand aus schnellen Beugebewegungen des Ellenbogengelenks und die Ergebnisse zeigten, dass die Patienten eine vermehrte Variabilität der EMG-Muster im Vergleich zu Gesunden aufweisen. Die Sensitivität der EMG zwischen MP-Patienten und Gesunden zu unterscheiden belief sich in der Untersuchung von Robichaud et al. (2009) auf 100%, die Spezifität lag ebenfalls bei 100%. Die in der Literatur angegebene Sensitivität der bisher zur Diagnosesicherung des MP eingesetzten apparativen Verfahren wie PET und SPECT liegt zwischen 85% (Morrish et al., 1995) und 100% (Hu et al., 2001). Diese Untersuchungen sind sehr aufwendig, nur in großen Zentren möglich und bergen zudem ein gewisses Risiko bei der Kontrastmittelapplikation. Somit stellt die EMG-Analyse ein einfaches, nicht-invasives und zudem mindestens genauso sensitives Alternativverfahren zur apparativen Diagnosesicherung des MP dar. Einen interessanten Sonderfall innerhalb der Kohorte von Robichaud und Mitarbeitern (2009) stellt eine Kontrollprobandin dar, die einen UPDRS III-Wert von Null aufwies und auch sonst keinerlei Parkinsonsymptome zeigte, jedoch eine von den anderen Kontrollprobanden abweichende EMG-Mustervariabilität aufwies, die der der

mild bis moderat betroffenen Patientengruppen entsprach. Bei einer Nachuntersuchung 30 Monate später wurde bei der Patientin MP diagnostiziert. Es bleibt zu bedenken, dass es sich hierbei um einen Einzelfall handelt, der in dieser Form zurzeit sicherlich nicht reproduzierbar ist. Trotzdem fügt er sich sehr genau in o.g. Hypothese ein. Obwohl sich die Paradigmen und Datenanalyseverfahren der beiden Untersuchungen unterscheiden, deuten auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit darauf hin, dass es im Rahmen des MP zu veränderten Mustern des Oberflächen-EMG kommt und unterstützen damit die Ergebnisse von Robichaud et al. (2009).

4.4 Verfrühte Alterung als Ursache der elektrophysiologischen Veränderungen bei MP?

Als der deutsche Gelehrte Wilhelm von Humboldt Mitte des 19. Jahrhunderts präzise seinen gesundheitlichen Zustand beschrieb, interpretierte er diesen als eine extreme Variante natürlichen Alterns (Horowski et al., 1995). Wie man allerdings heute weiß, schilderte er vielmehr den typischen Symptomverlauf bei MP. Zwar gilt MP mittlerweile seit langem als eigenständiges Krankheitsbild, jedoch wird ein Zusammenhang zwischen physiologischem Altern und MP bis heute diskutiert (Collier et al., 2011).

Strukturelle Parallelen

Das alternde Gehirn ist durch die Degeneration der der Motorik zugrunde liegenden Netzwerke charakterisiert, was sich beispielsweise in Form langsamerer Reaktionszeiten, erhöhter Fehleraten und herabgesetzter Koordinationsfähigkeit älterer Erwachsener insbesondere bei komplexeren Bewegungen zeigt (Houx & Jolles, 1993; Smith et al., 1999; Mattay et al., 2002; Seidler et al., 2010; einen Überblick bieten Krampe, 2002). Die Degeneration findet dabei u.a. auf anatomischer, metabolischer und muskulo-skeletaler Ebene statt (Kuhl et al., 1982; Leenders et al., 1990; Marchal et al., 1992), und die Gesamtheit dieser Veränderungen wird für die eingeschränkte motorische Funktion des Älteren verantwortlich gemacht (Raz & Rodrigue, 2006; Ward, 2006; Seidler et al., 2010; einen Überblick bieten Krampe, 2002). Aber auch ohne motorische Einschränkungen aufzuzeigen kommt es im alternden Gehirn offenbar zu deutlichen Veränderungen. So konnten neuropathologische post mortem-Untersuchungen von Gehirnen neurologisch Gesunder zeigen, dass es zu einer Degeneration dopaminergere Zellverbände kommt (Fearnley & Lees, 1991). Obwohl die Patienten prä-mortem keine neurologischen Auffälligkeiten zeigten, wiesen sie eine Zellzahlreduktion nigrostriataler Neurone von durchschnittlich 4,7% pro Lebensdekade auf. Zahlreiche Studien mittels PET weisen darauf hin, dass es mit zunehmendem Alter zu einer Abnahme der D1- (Suhara et al., 1991) und D2-Rezeptordichte (Wong et al., 1984; Rinne et al., 1993) kommt. Volkow et al. (1996) konnten zeigen, dass, obwohl keiner der Probanden unter motorischen Defiziten litt, die älteren Pro-

banden 25-37% niedrigere Werte aufwiesen als die jüngeren. Innerhalb einer Altersspanne von 20-80 Jahren betrug der durchschnittliche Verlust dopaminerger Zellen in der Studie zirka 40%. Die durchschnittliche Abnahme der Dopamintransporterdichte liegt bei bildgebenden Verfahren abhängig von der Tracersubstanz bei zirka 7% pro Lebensdekade (Volkow et al., 1996). Die vermehrte Dopamintransporterabnahme im Vergleich zu den in post-mortem-Untersuchungen nachgewiesenen Zellverlusten von 4,7% ist möglicherweise dadurch bedingt, dass es mit steigendem Alter nicht nur zu Zellverlusten kommt, sondern zusätzlich auch zu einer verminderten Syntheseleistung der noch vorhandenen Zellen. Dies zeigte eine Studie, in der eine deutliche Reduktion der für Dopamintransporter kodierenden mRNA mit steigendem Alter nachgewiesen werden konnte (Bannon et al., 1992). Der Untergang dopaminerger Zellen kann somit als physiologischer Prozess im Rahmen der normalen Alterung des Gehirns betrachtet werden. Zunächst ungeachtet seiner Ursache ließe sich der Verlust dopaminerger Zellen bei MP-Patienten auf dem Hintergrund dieser neuropathologischen und neurobildgebenden Untersuchungen möglicherweise als eine verfrühte vorschnelle Alterung im Rahmen der Erkrankung interpretieren.

Elektrophysiologische Parallelen

Auf elektrophysiologischer Ebene kommt es im Alter zu einer Verlangsamung der Hirnaktivität (Seidler et al., 2010; einen Überblick liefern Krampe, 2002). So zeigte sich im Alpha- und Beta-Band des EMG-Leistungsspektrums mit zunehmendem Alter eine Frequenzverlangsamung (Esposito et al., 1996; Kamp et al., 2013). Zudem konnte bei älteren Probanden während einer isometrischen Kontraktion der Handmuskulatur eine Verschiebung der Kohärenz der motorischen Einheiten in niedrigere Frequenzbereiche beobachtet werden (Semmler et al., 2003). Die Verlangsamung der EMG-Aktivität wird mit dem fortschreitenden Verlust motorischer Einheiten in Verbindung gebracht, der wiederum mit dem normalen Alterungsprozess assoziiert wird (Brown et al., 1988; Doherty et al., 1993; Wang et al., 1999). Die Analyse des Muskelleistungsspektrums der vorliegenden Arbeit zeigte, dass es in der medizierten Gruppe im Beta-Band zu einer Frequenzverschiebung in niedrigere Bereiche kam, die im Vergleich mit den *de novo*-Patienten signifikant ausfiel. Die aktuelle Studienlage deutet an, dass es mit zunehmendem Alter zu einer Frequenzverlangsamung im EMG-Leistungsspektrum kommt (Esposito et al., 1996; Kamp et al., 2013). Obwohl sich die Probandengruppen bezüglich des Alters nicht signifikant unterscheiden, ließen sich die medizierten Patienten auf Grund ihres länger andauernden dopaminergen Defizits nun möglicherweise als die biologisch und auf dem Hintergrund der o.g. neuropathologischen Untersuchungsergebnisse tendenziell am stärksten gealterte Untergruppe betrachten. Als Alternative zum Einfluss der Medikation könnte es sich

bei dem im Muskelleistungsspektrum gezeigten Ergebnis auch um eine altersentsprechende Frequenzverlangsamung handeln. Dies ist allerdings rein spekulativ.

Wie bereits erwähnt deuten viele Untersuchungen darauf hin, dass der normale Alterungsprozess mit einer Verlangsamung der Hirnaktivität einhergeht (Seidler et al., 2010; einen Überblick liefern Krampe, 2002). Die beobachtete Aktivierungsverminderung im kontralateralen M1 mit zunehmendem Alter kann hierbei möglicherweise als allgemeines Merkmal des Altern angesehen werden (Kamp et al., 2013). Die Ursache dieser verminderten Aktivierung könnte einerseits die bei älteren Probanden gezeigte Reduktion grauer Hirnsubstanz widerspiegeln (Raz & Rodrigue, 2006), möglicherweise sind die motorkortikalen Neurone aber auch nicht mehr ausreichend in der Lage ihre oszillatorische Aktivität zu desynchronisieren (Kamp et al., 2013). Letztere Vermutung wird durch eine Untersuchung gestützt, die zeigte, dass ältere Probanden eine weniger effiziente Motorneuronrekrutierung während der isometrischen Muskelkontraktion aufweisen (Erim et al., 1999). Die Analyse der Amplitude des S1/M1-Leistungsspektrums in der vorliegenden Arbeit deutet darauf hin, dass oszillatorische Aktivität abhängig vom Schweregrad der Erkrankung variiert und es zu einem Ungleichgewicht zwischen ipsi- und kontralateraler S1/M1-Aktivierung kommt. Je stärker die MP-Patienten motorisch eingeschränkt waren, desto weniger wurde die Beta-Band-Aktivität im kontralateralen S1/M1 während der isometrischen Kontraktion supprimiert, was vermuten lässt, dass S1/M1 möglicherweise nicht mehr in der Lage ist, sich aus dieser pathologisch verstärkten synchronisierten Aktivität im Beta-Band zu entkoppeln (Pollok et al., 2012). Dies wiederum entspricht dem vermuteten Mechanismus verminderter kontralateraler M1-Aktivierung im Rahmen physiologischer Alterung von Kamp und Mitarbeitern (2013). Interessant ist, dass sich auch die beiden MP-Untergruppen bezüglich des S1/M1-Aktivierungsmusters signifikant voneinander unterscheiden. Während die medizierte Gruppe ein der Kontrollgruppe entgegengesetztes Aktivierungsmuster aufweist, nehmen die *de novo*-Patienten gewissermaßen eine Übergangsstellung zwischen den beiden Extremen ein. Hinsichtlich der Tatsache, dass sie zwar an MP leiden, sich bezüglich der Krankheitsschwere und -dauer jedoch signifikant von den medizierten Patienten unterscheiden, spiegelt sich ihre Übergangsstellung zwischen *gesund* und *deutlich krank* somit auch in ihrem S1/M1-Aktivierungsmuster wider. Zwar ließen sich im DaT-SCAN™ keine signifikanten quantitativen Unterschiede zwischen den beiden MP-Gruppen ausmachen, jedoch ist hierbei zu bedenken, dass die Sensitivität dieses Verfahrens zwar die Bestätigung für oder gegen das Vorliegen eines MP zulässt, eine Differenzierung der Stadien lässt sich bisher allerdings nicht vornehmen (Tatsch et al., 2007). Es ist also durchaus realistisch anzunehmen, dass die medizierten Probanden ein zwar mit den momentan zur Verfügung stehenden Methoden nicht nachweisbares, aber dennoch vorhandenes und v.a. größeres dopaminerges Defizit aufweisen als die *de novo*-Patienten. Vor diesem Hintergrund könnte auch

hier spekuliert und die Ergebnisse im Sinne einer verfrühten und rascher voranschreitenden Alterung interpretiert werden.

Die Analyse der zerebro-muskulären Kohärenz in dieser Arbeit zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. In der Untersuchung von Kamp et al. (2013) zu den Veränderungen der zerebro-muskulären Kohärenz im Rahmen physiologischer Alterungsprozesse konnte u.a. gezeigt werden, dass es zu einer Verlangsamung der Frequenz und einer gleichzeitigen Vergrößerung der Amplitude kommt. Während die vergrößerte Amplitude der zerebro-muskulären Kohärenz möglicherweise einen Kompensationsmechanismus anzeigt, um eine isometrische Muskelkontraktion aufrechterhalten zu können, repräsentiert die verlangsamte Frequenz möglicherweise ein allgemeines Merkmal des Alterns. Da sich die Vergrößerung der Amplitude der zerebro-muskulären Kohärenz erst mit zunehmendem Alter einstellt, vermuten die Autoren, dass kompensatorische Prozesse nicht zeitgleich mit den altersabhängigen Frequenzverlangsamungen im EMG-Leistungsspektrum auftreten, sondern erst, wenn diese Veränderungen persistieren (Kamp et al., 2013). Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse ließe sich vermuten, dass der biologisch-neuropathologische Altersunterschied zwischen den Gruppen der vorliegenden Arbeit noch nicht ausgeprägt genug ist, um Veränderungen der zerebro-muskulären Kohärenz hervorzurufen.

Trotz der bisher eher spekulativen Ansätze lässt sich insgesamt sagen, dass ein Zusammenhang zwischen MP im Frühstadium und physiologischem Altern auf Grund der Symptomähnlichkeit sicherlich auch in Zukunft diskutiert werden wird. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass Altern den größten Risikofaktor für die Ausprägung eines MP darstellt (Bennet et al., 1996; Morens et al., 1996; Tanner et al., 1996) und möglicherweise aktiv einen prä-parkinsonschen Zustand erzeugt, der durch die Kombination mit genetischen sowie Umweltfaktoren schließlich zur Ausprägung des MP führt (Collier et al., 2011).

4.5 Schlussfolgerung

Die Daten der vorliegenden Arbeit stehen im Einklang mit den Ergebnissen vorausgegangener Studien, die vermuten lassen, dass es bei MP abhängig vom Krankheitsstadium zu Veränderungen synchronisierter oszillatorischer Aktivität kommt (Leblois et al., 2007; Mallet et al., 2008; Stoffers et al., 2008; Degos et al., 2009). Zudem wird gezeigt, dass es bei MP nicht von Beginn an zu einer veränderten Kommunikation zwischen Kortex und Muskel kommt, sondern dass die Veränderungen offenbar stadienabhängig erfolgen. So zeigen Patienten in frühen Erkrankungsstadien veränderte lokale S1/M1-Aktivierungsmuster, während Patienten in fortgeschrittenen Stadien eine verminderte zerebro-muskuläre Kohärenz im Sinne einer gestörten kortiko-muskulären Steuerung aufweisen. Grund dafür könnte möglicherweise ein Überwiegen

lokaler zentraler Beta-Oszillationen sein, die der Kortex zu Beginn der Erkrankung noch durch Kompensationsmechanismen auszugleichen vermag. Im späteren Krankheitsverlauf kommt es dann zu Veränderungen der spinalen Kopplung in Form verminderter zerebro-muskulärer Kohärenz. Daneben unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auch die Hypothese eines möglichen Zusammenhangs zwischen MP und physiologischer Alterung.

4.6 Ausblick

Die Pathogenese der typischen MP-Symptome und auch der genaue kausale Zusammenhang zwischen Symptomen und veränderter oszillatorischer Aktivität sind bisher unklar. Durch die vorliegende Arbeit konnten neue Erkenntnisse über die bei MP auftretenden spezifischen elektrophysiologischen Veränderungen sowie deren zeitlichen Verlauf gewonnen werden und sie trägt damit dazu bei, die Pathophysiologie dieser Erkrankung weiter zu entschlüsseln. Zukünftige Untersuchungen sollten die elektrophysiologischen Veränderungen bei MP-Patienten im Frühstadium tiefergehend untersuchen und sich insbesondere mit der Chronologie der auftretenden Veränderungen oszillatorischer Aktivität befassen. Beispielsweise ist weiter unklar, wann es zu einer Verminderung der zerebro-muskulären Kohärenz kommt und welche Bedeutung ihr hinsichtlich des Fortschreitens des MP zukommt. Um dieser Frage nachzugehen, wäre eine Längsschnittstudie sinnvoll, bei der die neurophysiologischen Veränderungen bei MP-Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung wiederholt gemessen werden. Des Weiteren wäre es interessant, den vermuteten Kausalzusammenhang zwischen Veränderungen der oszillatorischen Aktivität und der klinischen Symptomatik genauer zu untersuchen. Hierfür sollten Studien mit weiteren MP-Patienten im Frühstadium, des Vergleiches wegen aber auch insbesondere in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien durchgeführt werden, die die Veränderungen der motorkortikalen Aktivierung in den Fokus rücken und an die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit anknüpfen. So können weitere neuro- und elektrophysiologische Erkenntnisse gewonnen werden, die dazu beitragen das Wissen über die Pathophysiologie dieser Erkrankung zu erweitern.

5. Verzeichnisse und Anhang

5.1 Literaturverzeichnis

- Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Elsevier, Urban & Fischer Verlag. 2005.
- Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer Verlag. 2009.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res.* 1990;85:119-46.
- Alonso-Frech F, Zamarbide I, Alegre M, Rodríguez-Oroz MC, Guridi J, Manrique M, Valencia M, Artieda J, Obeso JA. Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain.* 2006;129(Pt 7):1748-57.
- Androulidakis AG, Kühn AA, Chen CC, Blomstedt P, Kempf F, Kupsch A, Schneider GH, Doyle L, Dowsley-Limousin P, Hariz MI, Brown P. Dopaminergic therapy promotes lateralized motor activity in the subthalamic area in Parkinson's disease. *Brain.* 2007;130(Pt 2):457-68.
- Baas H. Pharmakotherapie und Leitlinien: Das Parkinson-Syndrom. *Pharm Unserer Zeit.* 2006;35(3):242-8.
- Baker MR, Baker SN. The effect of diazepam on motor cortical oscillations and corticomuscular coherence studied in man. *J Physiol.* 2003;546:931-942
- Bannon MJ, Poosch MS, Xia Y, Goebel DJ, Cassin B, Kapatos G. Dopamine transporter mRNA content in human substantia nigra decreases precipitously with age. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(15):7095-9.
- Bartholini G, Pletscher A. Cerebral accumulation and metabolism of C14-dopa after selective inhibition of peripheral decarboxylase. *J Pharmacol Exp Ther.* 1968;161(1):14-20.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurowissenschaften – Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg 2009. S. 511-522.
- Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, Shannon KM, Goetz CG, Pilgrim DM, Evans DA. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med.* 1996;334(2):71-6.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science.* 1990;249(4975):1436-8.
- Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol.* 1994;72(2):507-20.
- Bergman H, Feingold A, Nini A, Raz A, Slovin H, Abeles M, Vaadia E. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci.* 1998; 21(1):32-8.
- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci.* 1973;20(4):415-55.
- Bevan MD, Magill PJ, Terman D, Bolam JP, Wilson CJ. Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends Neurosci.* 2002;25(10):525-31.

- Blakemore SJ, Sirigu A. Action prediction in the cerebellum and in the parietal lobe. *Exp Brain Res.* 2003; 153(2):239-45.
- Blesa J, Juri C, García-Cabezas MÁ, Adánez R, Sánchez-González MÁ, Cavada C, Obeso JA. Inter-hemispheric asymmetry of nigrostriatal dopaminergic lesion: a possible compensatory mechanism in Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci.* 2011;5:92.
- Böcker W, Denck H, Heitz PU. *Pathologie.* Elsevier, Urban & Fischer Verlag, 2004.
- Breit S, Schulz JB, Benabid AL. Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res.* 2004;318(1):275-88.
- Brovelli A, Ding M, Ledberg A, Chen Y, Nakamura R, Bressler SL. Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: directional influences revealed by Granger causality. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(26):9849-54.
- Brown P. Muscle sounds in Parkinson's disease. *Lancet.* 1997;349(9051):533-5.
- Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18(4):357-63.
- Brown P. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17(6):656-64.
- Brown P, Marsden CD. What do the basal ganglia do? *Lancet.* 1998;351(9118):1801-4.
- Brown P, Marsden CD. Bradykinesia and impairment of EEG desynchronization in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1999;14(3):423-9.
- Brown P, Salenius S, Rothwell JC, Hari R. Cortical correlate of the Piper rhythm in humans. *J Neurophysiol.* 1998;80(6):2911-7.
- Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2001a;21(3):1033-8.
- Brown P, Marsden J, Defebvre L, Cassim F, Mazzone P, Oliviero A, Altibrandi MG, Di Lazzaro V, Limousin-Dowsey P, Fraix V, Odin P, Pollak P. Intermuscular coherence in Parkinson's disease: relationship to bradykinesia. *Neuroreport.* 2001b;12(11):2577-81.
- Brown P, Mazzone P, Oliviero A, Altibrandi MG, Pilato F, Tonali PA, Di Lazzaro V. Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2004; 188(2):480-90.
- Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(11):2510-9.
- Brown WF, Strong MJ, Snow R. Methods for estimating numbers of motor units in biceps-brachialis muscles and losses of motor units with aging. *Muscle Nerve.* 1988;11(5):423-32.
- Cassidy M, Brown P. Task-related EEG-EEG coherence depends on dopaminergic activity in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2001;12:703-707.
- Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V, Brown P. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain.* 2002;125(Pt 6):1235-46.
- Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, Benabid AL, Pollak P. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology.* 2002;59(6):932-4.
- Chen CC, Litvak V, Gilbertson T, Kühn A, Lu CS, Lee ST, Tsai CH, Tisch S, Limousin P, Hariz M, Brown P. Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2007;205(1):214-21.

- Chen R, Yaseen Z, Cohen LG, Hallett M. Time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements. *Ann Neurol.* 1998;44(3):317-25.
- Classen J, Gerloff C, Honda M, Hallett M. Integrative visuomotor behavior is associated with interregionally coherent oscillations in the human brain. *J Neurophysiol* 1998;79(3):1567-73.
- Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: evidence from studies of non-human primates. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(6):359-66.
- Conway BA, Halliday DM, Farmer SF, Shahani U, Maas P, Weir AI, Rosenberg JR. Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man. *J Physiol.* 1995;489 (Pt 3):917-24.
- Conway BA, Halliday DM, Rosenberg JR. Rhythmic cortical activity and its relation to the neurogenic components of normal and pathological tremors. *Prog Brain Res.* 1999;123:437-44.
- Courtemanche R, Fujii N, Graybiel AM. Synchronous, focally modulated beta-band oscillations characterize local field potential activity in the striatum of awake behaving monkeys. *J Neurosci.* 2003; 23(37):11741-52.
- Defebvre L, Derambure P, Bourriez JL, Jacquesson JM, Dujardin K, Destee A, Guieu JD. Spatiotemporal study of event-related desynchronization in idiopathic Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993;60:422-428.
- Defebvre L, Bourriez JL, Destee A, Guieu JD. Movement-related desynchronization pattern preceding voluntary movement in untreated Parkinson's disease. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1996;60:307-312.
- Defebvre L, Bourriez JL, Derambure P, Duhamel A, Guieu JD, Destee A. Influence of chronic administration of L-DOPA on event-related desynchronization of mu rhythm preceding voluntary movement in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;109:161-167.
- Degos B, Deniau JM, Chavez M, Maurice N. Chronic but not acute dopaminergic transmission interruption promotes a progressive increase in cortical beta frequency synchronization: relationships to vigilance state and akinesia. *Cereb Cortex.* 2009;19(7):1616-30.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990; 13(7): 281-5.
- Derambure P, Defebvre L, Dujardin K, Bourriez JL, Jacquesson JM, Destee A, Guieu JD. Effect of aging on the spatio-temporal pattern of event-related desynchronization during a voluntary movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993;89(3):197-203.
- Deuschl G, Krack P, Lauk M, Timmer J. Clinical neurophysiology of tremor. *J Clin Neurophysiol.* 1996; 13(2):110-21.
- Deuschl G, Raethjen J, Baron R, Lindemann M, Wilms H, Krack P. The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *J Neurol.* 2000;247 Suppl 5:V33-48.
- Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve.* 200; 24(6):716-35.
- Devos D, Labyt E, Derambure P, Bourriez JL, Cassim F, Guieu JD, Destée A, Defebvre L. Effect of L-Dopa on the pattern of movement-related (de)synchronisation in advanced Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin.* 2003;33(5):203-12.
- Devos D, Szurhaj W, Reyns N, Labyt E, Houdayer E, Bourriez JL, Cassim F, Krystkowiak P, Blond S, Destée A, Derambure P, Defebvre L. Predominance of the contralateral movement-related activity in the subthalamo-cortical loop. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(10):2315-27.
- Doherty TJ, Vandervoort AA, Taylor AW, Brown WF. Effects of motor-unit losses on strength in older men and women. *J Appl Physiol.* 1993;74(2):868-74.

- Doyle LM, Kühn AA, Hariz M, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Levodopa-induced modulation of subthalamic beta oscillations during self-paced movements in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2005;21(5):1403-12.
- Engel AK, Fries P. Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol.* 2010;20(2):156-65.
- Erim Z, BegMF, Burke DT, de Luca CJ. Effects of aging on motor-unit control properties. *J Neurophysiol.* 1999;82(5):2081-91.
- Espósito F, Malgrati D, Veicsteinas A, Orizio C. Time and frequency domain analysis of electromyogram and sound myogram in the elderly. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996;73(6):503-10.
- Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p 153–163, 293–304.
- Fearnley JM, Lees AJ. Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. *Brain.* 1990;113 (Pt 6):1823-42.
- Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain.* 1991;114 (Pt 5):2283-301.
- Filion M, Tremblay L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res.* 1991;547(1):142-51.
- Finsterer J. Parkinson syndrome as a manifestation of mitochondriopathy. *Acta Neurol Scand.* 2002;105(5):384-9.
- Fogelson N, Pogosyan A, Kühn AA, Kupsch A, van Bruggen G, Speelman H, Tijssen M, Quartarone A, Insola A, Mazzone P, Di Lazzaro V, Limousin P, Brown P. Reciprocal interactions between oscillatory activities of different frequencies in the subthalamic region of patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2005;22(1):257-66.
- Fogelson N, Williams D, Tijssen M, van Bruggen G, Speelman H, Brown P. Different functional loops between cerebral cortex and the subthalamic area in Parkinson's disease. *Cereb Cortex.* 2006;16: 64-75.
- Fraix V, Pollak P, Van Blercom N, Xie J, Krack P, Koudsie A, Benabid AL. Effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2000;26;55(12):1921-3.
- 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;30(3):365-74.
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999;56(1):33-9.
- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ Jr, Sibley DR. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science.* 1990;250(4986): 1429-32.
- Gharib S, Sutherling WW, Nakasato N, Barth DS, Baumgartner C, Alexopoulos N, Taylor S, Rogers RL. MEG and ECoG localization accuracy test. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995;94(2):109-14.
- Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Stemer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology.* 2001;57(11):2078-82.
- Goldberg JA, Boraud T, Maraton S, Haber SN, Vaadia E, Bergman H. Enhanced synchrony among primary motor cortex neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2002;22(11):4639-53.

- Goldberg JA, Rokni U, Boraud T, Vaadia E, Bergman H. Spike synchronization in the cortex/basal-ganglia networks of Parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials. *J Neurosci*. 2004;24(26):6003-10.
- Gray CM, Singer W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(5):1698-702.
- Graybiel AM. Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*. 1995;5(6):733-41.
- Gross C, Rougier A, Guehl D, Boraud T, Julien J, Bioulac B. High-frequency stimulation of the globus pallidus internalis in Parkinson's disease: a study of seven cases. *J Neurosurg*. 1997;87(4):491-8.
- Gross J, Tass PA, Salenius S, Hari R, Freund HJ, Schnitzler A. Cortico-muscular synchronization during isometric muscle contraction in humans as revealed by magnetoencephalography. *J Physiol*. 2000; 527 Pt 3:623-31.
- Gross J, Kujala J, Hamalainen M, Timmermann L, Schnitzler A, Salmelin R. Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2): 694-9.
- Halliday DM, Conway BA, Farmer SF, Rosenberg JR. Using electroencephalography to study functional coupling between cortical activity and electromyograms during voluntary contractions in humans. *Neurosci Lett*. 1998;241(1):5-8.
- Halsband U, Ito N, Tanji J, Freund HJ. The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain*. 1993;116 (Pt 1):243-66.
- Halsband U, Matsuzaka Y, Tanji J. Neuronal activity in the primate supplementary, pre-supplementary and premotor cortex during externally and internally instructed sequential movements. *Neurosci Res*. 1994;20(2):149-55.
- Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci*. 2007;30(7):357-64.
- Hari, R. Magnetencephalography as a Tool of Clinical Neurophysiology. In: Niedermeyer, E. & Lopes Da Silva, F. (Hrsg.), *Electroencephalography Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 1993 Baltimore: Williams & Wilkins.
- Hari R, Salenius S. Rhythmical corticomotor communication. *Neuroreport*. 1999;10(2):R1-10.
- Hari R, Salmelin R. Human cortical oscillations: a neuromagnetic view through the skull. *Trends Neurosci*. 1997;20(1):44-9.
- 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;22(18):7850-5.
- Hellwig B, Häussler S, Lauk M, Guschlbauer B, Köster B, Kristeva-Feige R, Timmer J, Lücking CH. Tremor-correlated cortical activity detected by electroencephalography. *Clin Neurophysiol*. 2000; 111(5):806-9.
- Henchcliffe C, Schumacher HC, Burgut FT. Recent advances in Parkinson's disease therapy: use of monoamine oxidase inhibitors. *Expert Rev Neurother*. 2005;5(6):811-21.
- Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(11):600-9.
- Herzog J, Volkmann J, Krack P, Kopper F, Pötter M, Lorenz D, Steinbach M, Klebe S, Hamel W, Schrader B, Weinert D, Müller D, Mehdorn HM, Deuschl G. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(11):1332-7.

- Hirschmann J, Özkurt TE, Butz M, Homburger M, Elben S, Hartmann CJ, Vesper J, Wojtecki L, Schnitzler A. Distinct oscillatory STN-cortical loops revealed by simultaneous MEG and local field potential recordings in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2011;55(3):1159-68.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-442.
- Hoehn MM. The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurol Clin*. 1992;10(2):331-9.
- Horowski R, Horowski L, Vogel S, Poewe W, Kielhorn FW. An essay on Wilhelm von Humboldt and the shaking palsy: first comprehensive description of Parkinson's disease by a patient. *Neurology*. 1995; 45(3 Pt 1):565-8.
- Houeto JL, Damier P, Bejjani PB, Staedler C, Bonnet AM, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: a multidisciplinary approach. *Arch Neurol*. 2000; 57(4):461-5.
- Houx PJ, Jolles J. Age-related decline of psychomotor speed: effects of age, brain health, sex, and education. *Percept Mot Skills*. 1993;76(1):195-211.
- Hu MT, White SJ, Herlihy AH, Chaudhuri KR, Hajnal JV, Brooks DJ. A comparison of (18)F-dopa PET and inversion recovery MRI in the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;56:1195-1200.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
- Hurtado JM, Gray CM, Tamas LB, Sigvardt KA. Dynamics of tremor-related oscillations in the human globus pallidus: a single case study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(4):1674-9.
- Hutchison WD, Levy R, Dostrovsky JO, Lozano AM, Lang AE. Effects of apomorphine on globus pallidus neurons in parkinsonian patients. *Ann Neurol*. 1997;42(5):767-75.
- Hutchison WD, Dostrovsky JO, Walters JR, Courtemanche R, Boraud T, Goldberg J, Brown P. Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. *J Neurosci*. 2004;24(42):9240-3.
- Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Huber S, Koller W, Olanow C, Shoulson I, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990;40(10):1529-34.
- Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE, Brooks DJ. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol*. 1992;32(6):749-57.
- Josephson, BD. Possible new effects in superconductive tunnelling. *Physics Letters*. 1962; 1:251-253.
- Kalmar Z, Kovacs N, Perlaki G, Nagy F, Aschermann Z, Kerekes Z, Kaszas B, Balas I, Orsi G, Komoly S, Schwarcz A, Janszky J. Reorganization of motor system in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 2011;66(4):220-6.
- Kamp D, Krause V, Butz M, Schnitzler A, Pollok B. Changes of cortico-muscular coherence: an early marker of healthy aging? *Age (Dordr)*. 2013;35(1):49-58.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. McGraw-Hill (Hrsg.). 2000.
- Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. 17. Auflage. 2009.
- Kaufman L, Okada Y, Brenner D, Williamson SJ. On the relation between somatic evoked potentials and fields. *Int J Neurosci*. 1981;15(4):223-39.

- Kempf F, Kühn AA, Kupsch A, Brücke C, Weise L, Schneider GH, Brown P. Premovement activities in the subthalamic area of patients with Parkinson's disease and their dependence on task. *Eur J Neurosci*. 2007;25(10):3137-45.
- Kilner JM, Baker SN, Salenius S, Jousmäki V, Hari R, Lemon RN. Task-dependent modulation of 15-30 Hz coherence between rectified EMGs from human hand and forearm muscles. *J Physiol*. 1999; 516 (Pt 2):559-70.
- Klimesch W, Schimke H, Pfurtscheller G. Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain Topogr*. 1993;5(3):241-51.
- Klimesch W, Doppelmayr M, Pachinger T, Russegger H. Event-related desynchronization in the alpha band and the processing of semantic information. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1997;6(2):83-94.
- Kojovic M, Bologna M, Kassavetis P, Murase N, Palomar FJ, Berardelli A, Rothwell JC, Edwards MJ, Bhatia KP. Functional reorganization of sensorimotor cortex in early Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(18):1441-8.
- Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Le Bas JF, Koudsie A, Benabid AL. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1998;43(2):180-92.
- Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Deuschl G, Benabid AL. From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain*. 1999;122 (Pt 6): 1133-46.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1925-34.
- Krampe RT. Aging, expertise and fine motor movement. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(7):769-76.
- Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SL, Aziz TZ. Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(8):623-35.
- Kristeva R, Patino L, Omlor W (2007) Betarange cortical motor spectral power and corticomuscular coherence as a mechanism for effective corticospinal interaction during steady-state motor output. *Neuroimage*. 2007;36(3):785-92.
- Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, Phelps ME. Effects of human aging on patterns of local cerebral glucose utilization determined by the [18F]fluorodeoxyglucose method. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1982;2(2):163-71.
- Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, Yarrow K, Brown P. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain*. 2004;127(Pt 4):735-46.
- 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*. 2006a;23(7):1956-60.
- Kühn AA, Doyle L, Pogosyan A, Yarrow K, Kupsch A, Schneider GH, et al. Modulation of beta oscillations in the subthalamic area during motor imagery in Parkinson's disease. *Brain* 2006b;129:695-706
- Kühn AA, Kempf F, Brücke C, Gaynor Doyle L, Martinez-Torres I, Pogosyan A, Trottenberg T, Kupsch A, Schneider GH, Hariz MI, Vandenberghe W, Nuttin B, Brown P. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J Neurosci*. 2008;28(24):6165-73.
- Kühn AA, Tsui A, Aziz T, Ray N, Brücke C, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp Neurol*. 2009;215(2):380-7.

- Kuhlman WN. EEG feedback training: enhancement of somatosensory cortical activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1978;45(2):290-4.
- Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, Lang AE. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 1:73-82.
- Lalo E, Thobois S, Sharott A, Polo G, Mertens P, Pogosyan A, Brown P. Patterns of bidirectional communication between cortex and basal ganglia during movement in patients with Parkinson disease. *J Neurosci.* 2008;28(12):3008-16.
- Leahy RM, Mosher JC, Spencer ME, Huang MX, Lewine JD. A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;107(2):159-73.
- Leblois A, Meissner W, Bioulac B, Gross CE, Hansel D, Boraud T. Late emergence of synchronized oscillatory activity in the pallidum during progressive Parkinsonism. *Eur J Neurosci.* 2007;26(6):1701-13.
- Lee D. Coherent oscillations in neuronal activity of the supplementary motor area during a visuomotor task. *J Neurosci.* 2003;23(17):6798-809.
- Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJ, Gibbs JM, Wise RJ, Hatazawa J, Herold S, et al. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain.* 1990;113 (Pt 1):27-47.
- Leocani L, Toro C, Manganotti P, Zhuang P, Hallett M. Event-related coherence and event-related desynchronization/synchronization in the 10 Hz and 20 Hz EEG during self-paced movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;104(3):199-206.
- Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J Neurosci.* 2000;20(20):7766-75.
- Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, Sime E, Hutchison WD, Lozano AM. Effects of apomorphine on subthalamic nucleus and globus pallidus internus neurons in patients with Parkinson's disease. *J Neurophysiol.* 2001;86(1):249-60.
- Levy R, Ashby P, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain.* 2002a;125(Pt 6):1196-209.
- Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. Synchronized neuronal discharge in the basal ganglia of parkinsonian patients is limited to oscillatory activity. *J Neurosci.* 2002b;22(7):2855-61.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet.* 1995;345(8942):91-5.
- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1998;339(16):1105-11.
- Litvak V, Jha A, Eusebio A, Oostenveld R, Foltynie T, Limousin P, Zrinzo L, Hariz MI, Friston K, Brown P. Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. *Brain.* 2011;134(Pt 2):359-74.
- Louis ED, Tang MX, Cote L, Alfaro B, Mejia H, Marder K. Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999;56(3):334-7.
- Lounasmaa, O.V. *Experimental Principles and Methods Below 1K.* London: Academic. 1974.
- Lounasmaa OV, Hämäläinen M, Hari R, Salmelin R. Information processing in the human brain: magnetoencephalographic approach. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(17):8809-15.

- Lutzenberger W, Elbert Th, Rockstroh B, Birbaumer N. (Hrsg.) Das EEG. Berlin: Springer-Verlag. 1985.
- McAuley JH, Marsden CD. Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control. *Brain*. 2000;123 (Pt 8):1545-67.
- Mackay WA. Synchronized neuronal oscillations and their role in motor processes. *Trends Cogn Sci*. 1997; 1(5):176-83.
- Mallet N, Pogosyan A, Sharott A, Csicsvari J, Bolam JP, Brown P, Magill PJ. Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated beta oscillations in subthalamic nucleus and cerebral cortex. *J Neurosci*. 2008;28(18):4795-806.
- Marchal G, Rioux P, Petit-Taboué MC, Sette G, Travère JM, Le Poec C, Courtheoux P, Derlon JM, Baron JC. Regional cerebral oxygen consumption, blood flow, and blood volume in healthy human aging. *Arch Neurol*. 1992;49(10):1013-20.
- Marceglia S, Foffani G, Bianchi AM, Baselli G, Tamma F, Egidi M, Priori A. Dopamine-dependent non-linear correlation between subthalamic rhythms in Parkinson's disease. *J Physiol*. 2006;571(Pt 3): 579-91.
- Marsden JF, Limousin-Dowsey P, Ashby P, Pollak P, Brown P. Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships in Parkinson's disease. *Brain*. 2001a;124(Pt 2):378-88.
- Marsden J, Limousin-Dowsey P, Fraix V, Pollak P, Odin P, Brown P. Intermuscular coherence in Parkinson's disease: effects of subthalamic nucleus stimulation. *Neuroreport*. 2001b;12(6):1113-7.
- Mattay VS, Fera F, Tessitore A, Hariri AR, Das S, Callicott JH, Weinberger DR. Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology*. 2002;58(4):630-5.
- Merton PA. Neurophysiology on man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 861-70.
- Moran RJ, Mallet N, Litvak V, Dolan RJ, Magill PJ, Friston KJ, Brown P. Alterations in brain connectivity underlying beta oscillations in Parkinsonism. *PLoS Comput Biol*. 2011;7(8):e1002124.
- Morens DM, Davis JW, Grandinetti A, Ross GW, Popper JS, White LR. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology*. 1996;46(4):1044-50.
- Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology*. 1999;53(1):85-90.
- Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. Clinical and [18F] dopa PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:597-600.
- Murthy VN, Fetz EE. Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(12):5670-4.
- Murthy VN, Fetz EE. Synchronization of neurons during local field potential oscillations in sensorimotor cortex of awake monkeys. *J Neurophysiol*. 1996a;76(6):3968-82.
- Murthy VN, Fetz EE. Oscillatory activity in sensorimotor cortex of awake monkeys: synchronization of local field potentials and relation to behavior. *J Neurophysiol*. 1996b;76(6):3949-67.
- Nini A, Feingold A, Sloviter H, Bergman H. 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*. 1995;74(4):1800-5.
- Oertel WH, Diener HC, Putzki N, Berlit P, Deuschl G, Elger E, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallech EW, Weller M. Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie. In: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York. 2008.

- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971; 9(1):97-113.
- Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease: long-term follow up. *J Neurosurg*. 2003;99(1):71-7.
- Palmer SJ, Li J, Wang ZJ, McKeown MJ. Joint amplitude and connectivity compensatory mechanisms in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2010;166(4):1110-8.
- Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1991;50(6):743-55.
- Payoux P, Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Regragui W, Thalamas C, Balduyck S, Durif F, Azulay JP, Tison F, Blin O, Esquerre JP, Rascol O. Motor activation in multiple system atrophy and Parkinson disease: a PET study. *Neurology*. 2010;75(13):1174-80.
- Pfurtscheller G. Graphical display and statistical evaluation of event-related desynchronization (ERD). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1977;43(5):757-60.
- Pfurtscheller G, Aranibar A. Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1977;42(6):817-26.
- Pfurtscheller G, Aranibar A. Evaluation of event-related desynchronization (ERD) preceding and following voluntary self-paced movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1979;46(2):138-46.
- Pfurtscheller G, Berghold A. Patterns of cortical activation during planning of voluntary movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;72(3):250-8.
- Pfurtscheller G, Stancák A Jr, Neuper C. Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996a;98(4):281-93.
- Pfurtscheller G, Stancák A Jr, Neuper C. Event-related synchronization (ERS) in the alpha band--an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *Int J Psychophysiol*. 1996b;24(1-2):39-46.
- Pfurtscheller G, Pichler-Zalaudek K, Ortmayr B, Diez J, Reisecker F. Postmovement beta synchronization in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15(3):243-50.
- Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*. 1999;110(11):1842-57.
- Pollok B, Makhlofi H, Butz M, Gross J, Timmermann L, Wojtecki L, Schnitzler A. Levodopa affects functional brain networks in Parkinsonian resting tremor. *Mov Disord*. 2009a;24(1):91-8.
- Pollok B, Krause V, Butz M, Schnitzler A. Modality specific functional interaction in sensorimotor synchronization. *Hum Brain Mapp*. 2009b;30(6):1783-90.
- Pollok B, Krause V, Martsch W, Wach C, Schnitzler A, Südmeyer M. Motor-cortical oscillations in early stages of Parkinson's disease. *J Physiol*. 2012;590(Pt 13):3203-12.
- Priori A, Foffani G, Pesenti A, Bianchi A, Chiesa V, Baselli G, Caputo E, Tamma F, Rampini P, Egidio M, Locatelli M, Barbieri S, Scarlato G. Movement-related modulation of neural activity in human basal ganglia and its L-DOPA dependency: recordings from deep brain stimulation electrodes in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2002;23 Suppl 2:S101-2.
- Priori A, Foffani G, Pesenti A, Tamma F, Bianchi AM, Pellegrini M, Locatelli M, Moxon KA, Villani RM. Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2004;189(2):369-79.
- Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L. Occurrence of resting tremor in Parkinson's disease. *Neurology*. 1991; 41(8):1298-9.

- Rappelsberger P, Lacroix D, Petsche H. Amplitude and coherence mapping: its application in psycho- and patho-physiological studies." In: Rother M, Zwiener U (Hrsg.). Quantitative EEG analysis – Clinical utility and New Methods. Jena: Druckhaus Mayer GmbH, Universitätsverlag. 1993:179-186.
- Ray NJ, Jenkinson N, Wang S, Holland P, Brittain JS, Joint C, Stein JF, Aziz T. Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Exp Neurol*. 2008; 213(1):108-13.
- Raz A, Feingold A, Zelanskaya V, Vaadia E, Bergman H. Neuronal synchronization of tonically active neurons in the striatum of normal and parkinsonian primates. *J Neurophysiol*. 1996;76(3):2083-8.
- Raz A, Vaadia E, Bergman H. 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*. 2000;20(22):8559-71.
- Raz N, Rodrigue KM. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(6):730-48.
- Riddle CN, Baker MR, Baker SN. The effect of carbamazepine on human corticomuscular coherence. *Neuroimage*. 2004;22(1):333-40.
- Rinne JO, Hietala J, Ruotsalainen U, Säkö E, Laihinne A, Nägren K, Lehtikainen P, Oikonen V, Syvälahti E. Decrease in human striatal dopamine D2 receptor density with age: a PET study with [¹¹C]raclopride. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993;13(2):310-4.
- Rivlin-Etzion M, Marmor O, Heimer G, Raz A, Nini A, Bergman H. Basal ganglia oscillations and pathophysiology of movement disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(6):629-37.
- Robichaud JA, Pfann KD, Leurgans S et al. Variability of EMG patterns: a potential neurophysiological marker of Parkinson's disease? *Clin Neurophysiol*. 2009;120:390-397
- Ruskin DN, Bergstrom DA, Tierney PL, Walters JR. Correlated multisecond oscillations in firing rate in the basal ganglia: modulation by dopamine and the subthalamic nucleus. *Neuroscience*. 2003;117(2):427-38.
- Salenius S, Salmelin R, Neuper C, Pfurtscheller G, Hari R. Human cortical 40 Hz rhythm is closely related to EMG rhythmicity. *Neurosci Lett*. 1996;213(2):75-8.
- Salenius S, Portin K, Kajola M, Salmelin R, Hari R. Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction. *J Neurophysiol*. 1997;77(6):3401-5.
- Salenius S, Avikainen S, Kaakkola S, Hari R, Brown P. Defective cortical drive to muscle in Parkinson's disease and its improvement with levodopa. *Brain*. 2002;125(Pt 3):491-500.
- Salmelin R, Hari R. Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience*. 1994;60(2):537-50.
- Sanes JN, Donoghue JP. Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(10):4470-4.
- Sarvas J. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Phys Med Biol*. 1987;32(1):11-22.
- Scalzo PL, Flores CR, Marques JR, Robini SC, Teixeira AL. Impact of changes in balance and walking capacity on the quality of life in patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70(2):119-24.
- Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res*. 1983;275(2):321-8.
- Schnitzler A, Gross J, Timmermann L. Synchronised oscillations of the human sensorimotor cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2000;60(2):271-87.

- Schnitzler A, Gross J. Magnetencephalographie (MEG). In: Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Walter H (Hrsg.). Schattauer GmbH Stuttgart. 2005a:151-161.
- Schnitzler A, Gross J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2005b;6(4):285-96.
- Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain*. 2000;123(Pt 11):2297-305.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Kopf und Neuroanatomie. Prometheus-DVD. Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart, New York. 2007.
- Seidler RD, Bernard JA, Burutolu TB, Fling BW, Gordon MT, Gwin JT, Kwak Y, Lipps DB. Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(5):721-33.
- Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132(Pt 11):2947-57.
- Semmler JG, Kornatz KW, Enoka RM. Motor-unit coherence during isometric contractions is greater in a hand muscle of older adults. *J Neurophysiol*. 2003;90(2):1346-9.
- Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery*. 1994; 35(6):1126-9; discussion 1129-30.
- Silberstein P, Kühn AA, Kupsch A, Trottenberg T, Krauss JK, Wöhrle JC, Mazzone P, Insola A, Di Lazzaro V, Oliviero A, Aziz T, Brown P. Patterning of globus pallidus local field potentials differs between Parkinson's disease and dystonia. *Brain*. 2003;126(Pt 12):2597-608.
- Silberstein P, Pogosyan A, Kuhn AA, et al. Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain* 2005;128:1277-1291.
- Singer W. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron*. 1999;24(1):49-65, 111-25.
- Smith CD, Umberger GH, Manning EL, Slevin JT, Wekstein DR, Schmitt FA, Markesbery WR, Zhang Z, Gerhardt GA, Kryscio RJ, Gash DM. Critical decline in fine motor hand movements in human aging. *Neurology*. 1999;53(7):1458-61.
- Stancák A Jr, Pfuerscheller G. Event-related desynchronisation of central beta-rhythms during brisk and slow self-paced finger movements of dominant and nondominant hand. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1996; 4(3):171-83.
- Sternad D, Corcos D. Effect of task and instruction on patterns of muscle activation: Wachholder and beyond. *Motor Control* 2001;5:307-336.
- Stoffers D, Bosboom JL, Deijen JB, Wolters ECh, Stam CJ, Berendse HW. Increased cortico-cortical functional connectivity in early-stage Parkinson's disease: an MEG study. *Neuroimage*. 2008a; 41(2):212-22.
- Stoffers D, Bosboom JL, Wolters ECh, Stam CJ, Berendse HW. Dopaminergic modulation of cortico-cortical functional connectivity in Parkinson's disease: an MEG study. *Exp Neurol*. 2008b;213(1):191-5.
- Suhara T, Fukuda H, Inoue O, Itoh T, Suzuki K, Yamasaki T, Tateno Y. Age-related changes in human D1 dopamine receptors measured by positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;103(1):41-5.
- Tatsch K, Bartenstein P, Brust P, Coenen HH, Grunwald F, Kuwert T, Krause BJ, Sabri O. SPECT-Untersuchungen mit dem ¹²³I -markierten Dopamintransporter Liganden FP-CIT (DaTSCAN). In: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.. 2007.

- Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin.* 1996;14(2):317-35.
- Tass P, Rosenblum MG, Weule J, Kurths J, Pikovsky A, Volkmann J, Schnitzler A, Freund HJ. Detection of n:m Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography. *Phys. Rev. Lett.* 1998;81:3291-3294.
- Tavella A, Bergamasco B, Bosticco E, Lanotte M, Perozzo P, Rizzone M, Torre E, Lopiano L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: long-term follow-up. *Neurol Sci.* 2002;23 Suppl 2:S111-2.
- Thümler R. *Morbus Parkinson - Ein Leitfaden für Klinik und Praxis.* Springer Verlag. 2002.
- Tiihonen J, Kajola M, Hari R. Magnetic mu rhythm in man. *Neuroscience.* 1989;32(3):793-800.
- Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund HJ, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain.* 2003;126(Pt 1):199-212.
- Timmermann L, Wojtecki L, Gross J, Lehrke R, Voges J, Maarouf M, Treuer H, Sturm V, Schnitzler A. Ten-Hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004;19(11):1328-33.
- Timmermann L, Braun M, Groiss S, Wojtecki L, Ostrowski S, Krause H, Pollok B, Südmeyer M, Ploner M, Gross J, Maarouf M, Voges J, Sturm V, Schnitzler A. Differential effects of levodopa and subthalamic nucleus deep brain stimulation on bradykinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(2):218-27.
- Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2003;157(11):1015-22.
- Vardy AN, van Wegen EE, Kwakkel G, Berendse HW, Beek PJ, Daffertshofer A. Slowing of M1 activity in Parkinson's disease during rest and movement--an MEG study. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(4):789-95.
- Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(4):229-39.
- Vesper J, Klostermann F, Stockhammer F, Funk T, Brock M. Results of chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a 1-year follow-up study. *Surg Neurol.* 2002;57(5):306-11; discussion 311-3.
- Volkmann J, Joliot M, Mogilner A, Ioannides AA, Lado F, Fazzini E, Ribary U, Llinás R. Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography. *Neurology.* 1996;46(5):1359-70.
- Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology.* 2001;56(4):548-51.
- Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Smith G, Fields SD, Gur R. Dopamine transporters decrease with age. *J Nucl Med.* 1996;37(4):554-9.
- Wang FC, de Pasqua V, Delwaide PJ. Age-related changes in fastest and slowest conducting axons of thenar motor units. *Muscle Nerve.* 1999;22(8):1022-9.
- Ward NS. Compensatory mechanisms in the aging motor system. *Ageing Res Rev.* 2006;5(3):239-54.
- Weinberger M, Mahant N, Hutchison WD, Lozano AM, Moro E, Hodaie M, Lang AE, Dostrovsky JO. Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *J Neurophysiol.* 2006;96(6):3248-56.

- Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*. 2002;125(Pt 3):575-83.
- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. 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*. 1994;72(2):521-30.
- 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.
- Williams D, Tijssen M, Van Bruggen G, Bosch A, Insola A, Di Lazzaro V, Mazzone P, Oliviero A, Quartarone A, Speelman H, Brown P. Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain*. 2002;125(Pt 7):1558-69.
- Witte M, Patino L, Andrykiewicz A, Hepp-Reymond MC, Kristeva R. Modulation of human corticomuscular beta-range coherence with low-level static forces. *Eur J Neurosci*. 2007;26(12):3564-70.
- Wojtecki L, Südmeyer M, Schnitzler A. Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Deutsches Ärzteblatt*. 2007;104(37): A2513-2521.
- Wong DF, Wagner HN Jr, Dannals RF, Links JM, Frost JJ, Ravert HT, Wilson AA, Rosenbaum AE, Gjedde A, Douglass KH, et al. Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science*. 1984;226(4681):1393-6.
- Wu T, Wang L, Hallett M, Chen Y, Li K, Chan P. Effective connectivity of brain networks during self-initiated movement in Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2011;55(1):204-15.
- Yamamoto T, Williamson SJ, Kaufman L, Nicholson C, Llinás R. Magnetic localization of neuronal activity in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(22):8732-6.

5.2 Abbildungsverzeichnis

	Seite
1 Makroskopische Gliederung des Kortex	8
2 Die subkortikalen motorischen Kerngebiete im Frontalschnitt	9
3 Physiologische Verschaltung in den Basalganglien	9
4 Pathologischer Informationsfluss in den Basalganglien bei MP	11
5 Schematische Seitenansicht des MEG-Systems	21
6 (A) Durchschnittliches Hoehn & Yahr-Stadium der Patienten und (B) durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patienten	26
7 Durchschnittlicher Wert im UPDRS III	27
8 Durchschnittlicher DaTSCAN™-Quotient der ipsi- und kontralateralen Seite	27
9 EMG-Leistungsspektrum eines repräsentativen Kontrollprobanden während der isometrischen Halteaufgabe	28
10 Mittlere Frequenz des Muskelleistungsspektrums	29
11 Mittlere Stärke des Muskelleistungsspektrums	29
12 Zerebro-muskuläre Kohärenz im Beta-Band eines Kontrollprobanden während der isometrischen Halteaufgabe	30
13 Mittlere Frequenz der zerebro-muskulären Kohärenz im Alpha- (8-12 Hz) und Beta-Band (13-30Hz)	31
14 Mittlere Amplitude der zerebro-muskulären Kohärenz im Alpha- (8-12 Hz) und Beta-Band (13-30Hz)	31
15 Mittlere Amplitude des Leistungsspektrums im Beta-Band	32
16 Korrelation zwischen der Leistungsamplitude des kontralateralen S1/M1 und dem UPDRS III	33

5.3 Tabellenverzeichnis

	Seite
1 Probandendaten	18

5.4 Anhang: Medikation der Probanden 1-10

Proband	Anti-Parkinson-Medikation
1	Rasagilin 1 mg, Pramipexol 3x 0,35 mg
2	Pramipexol 3x 0,7 mg
3	Rasagilin 1 mg
4	Rasagilin 1 mg
5	Rasagilin 1 mg
6	Pramipexol 3x 0,35 mg
7	Rasagilin 1 mg, Pramipexol ret. 1,05 mg
8	Levodopa 100 mg, Pramipexol 3x 0,35 mg
9	Rasagilin 1 mg
10	Rasagilin 1 mg, Pramipexol 3x 0,35 mg

Rasagilin = MAO-B-Hemmer

Pramipexol = Dopaminagonist

Danksagung

Ich hatte das große Glück bei meinem Promotionsvorhaben von einer Vielzahl sehr hilfsbereiter und kompetenter Menschen umgeben gewesen zu sein, ohne die die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei PD Dr. Bettina Pollok für ihre exzellente Betreuung bedanken. Sie stand mir mit viel Elan und ihrem umfangreichem Fachwissen bei der Planung und Durchführung der Experimente stets uneingeschränkt zur Seite und war mir durch ihre zahlreichen nützlichen Tipps und Ratschläge auch bei der Datenauswertung und Niederschrift eine unverzichtbare Hilfe. Ebenfalls möchte ich mich herzlich bei PD Dr. Martin Südmeyer für die Rekrutierung der Probanden, seine kreativen Anregungen und jederzeit motivierenden Worte bedanken. Darüber hinaus gilt mein Dank Dr. Vanessa Krause, Dr. Markus Butz und Dr. Holger Krause für ihre Unterstützung mit Fachwissen und vielen aufmunternden Worten insbesondere bei technischen Problemen während der Datenauswertung, und Erika Rädisch für die unkomplizierte Durchführung sämtlicher MRT-Aufnahmen. Mein besonderer Dank gilt Birgit Wielenberg, die ohne es zu wissen zu einem wichtigen Zeitpunkt die richtigen Worte fand, sowie David Latz, Lena Friggemann und Johanna Halacz, die immer ein offenes Ohr für mich hatten. Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie für die freundliche Aufnahme bedanken, die es sehr erleichtert hat bei kleinen Problemen direkt und ohne Scheu zu fragen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Ort, Datum

Wiebke Martsch