

Aus dem Institut für
Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Funktionelle Charakterisierung hochfrequenter Oszillationen
im *Nucleus subthalamicus* von Patienten mit *Morbus Parkinson*

Dissertation

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

vorgelegt von
Melanie Homburger

2014

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

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

Referent: Prof. Dr. Schnitzler

Korreferent: Prof. Dr. Kieseier

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Als Originalarbeit:

Özkurt TE, Butz M, Homburger M, Elben S, Vesper J, Wojtecki L, Schnitzler A. *High frequency oscillations in the subthalamic nucleus: a neurophysiological marker of the motor state in Parkinson's disease*. Exp Neurol. 2011; 229: 324-31.

Als Poster:

Butz M, Özkurt TE, Homburger M, Elben S, Vesper J, Wojtecki L, Schnitzler A. *High frequency oscillations - a neurophysiological marker of the motor state in Parkinson's disease*. 17th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 26-30, 2011, Québec City, Canada, Poster 1.

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit soll die Pathophysiologie des *Morbus Parkinson* - einer der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen vornehmlich des älteren Menschen - weiter aufgeschlüsselt werden. Veränderungen neuronaler Oszillationen aus subkortikalen Hirnregionen wie dem *Nucleus subthalamicus* (STN) wird hierbei eine ausschlaggebende Rolle zugewiesen.

Im Rahmen neuer Therapieverfahren wie der tiefen Hirnstimulation (THS) ist die Möglichkeit geboten, neuronale Oszillationen innerhalb des STN bei Patienten näher zu untersuchen, indem von zu therapeutischen Zwecken implantierten Makroelektroden lokale Feldpotenziale (LFP) abgeleitet werden. Bisher sind Oszillationen in Frequenzbereichen des Alpha (7-12 Hz)-, niedrigen Beta (13-20 Hz)-, hohen Beta (21-35 Hz)-, Gamma (um 70 Hz)-Bandes, sowie hochfrequente Oszillationen (HFO) (100-400 Hz) bekannt.

Um der Rolle der HFO > 100 Hz nachzugehen, wurden im Rahmen dieser Arbeit LFP simultan mit der Magnetenzephalographie (MEG) bei 9 Patienten mit *Morbus Parkinson* vom akinetisch-rigiden Typ aufgezeichnet. Den Patienten wurden am Vortag der Datenerhebung bilateral Makroelektroden zur THS in den STN implantiert. Die Patienten unterlagen einer nächtlichen Pause der Parkinson-Medikamente und wurden bei körperlicher Ruhe sowohl vor, als auch nach der Applikation von Levodopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, L-Dopa) untersucht.

In diese Arbeit wurden die LFP von insgesamt 18 STN in die Analysen eingeschlossen. Der Fokus lag dabei auf zwei Frequenzbereichen. Ein Bereich um 250 Hz (langsame/slow HFO - sHFO), ein anderer um 350 Hz (schnelle/fast HFO - fHFO). Sie zeigten ein charakteristisches Verhalten bezüglich ihrer Amplituden und Kopplungen unter der medikamentösen Intervention. Nach der Administration von Levodopa zeigten alle 18 *Nuclei* einen Abfall des Amplitudenverhältnisses der sHFO zu den fHFO ($p < 10^{-4}$). Jenes korrelierte statistisch signifikant mit den akinetisch-rigiden Anteilen des UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) III-Motorscores der kontralateralen Körperhälfte ($r=0,3618$; $p=0,015$).

Eine Kombination aus dem Verhältnis der sHFO zu den fHFO und der maximalen Beta-Frequenzkomponente korrelierte stärker mit den UPDRS III-Subscores ($r=0,45$; $p=0,004$).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass mit den HFO zwischen 100 und 400 Hz innerhalb des STN ein potentieller prokinetischer neurophysiologischer Marker gefunden wurde. Er vermag über einen Umschlag der oszillatorischen Aktivität im STN von den sHFO um 250 Hz zu den fHFO um 350 Hz die Levodopa-induzierte Verbesserung der klinischen Symptomatik bei Patienten mit *Morbus Parkinson* vorherzusagen. Vor diesem Hintergrund sollte die Rolle der HFO für die Pathophysiologie von *Morbus Parkinson* und die therapeutische Beeinflussung der HFO Gegenstand zukünftiger Forschungen sein.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

- AC/PC – Anteriore Kommissur/Posteriore Kommissur
- BA – Brodmann-Areal
- Bzw. - Beziehungsweise
- COMT – Catechol-O-Methyltransferase
- CT – Computertomographie
- D.h. – Das heißt
- EEG - Elektroenzephalographie
- EMG – Elektromyogramm
- EOG – Elektrookulogramm
- EP – Evozierte Potentiale
- EPSP - Exzitatorische postsynaptische Potentiale
- ET – Essentieller Tremor
- FFT – Schnelle/*fast* Fourier Transformation
- fHFO – Schnelle/*fast* hochfrequente Oszillationen
- GABA – Gammaaminobuttersäure
- GPe – *Globus pallidus pars externus*
- GPi – *Globus pallidus pars internus*
- HFO – Hochfrequente Oszillationen
- Hz – Hertz
- IPS – Idiopathisches Parkinsonsyndrom
- IPSP – Inhibitorische postsynaptische Potentiale
- LCMV – *Linearly Constrained Minimum Variance*
- Levodopa – L-3,4-**D**ihydroxyphenylalanin, L-Dopa
- LFP – Lokale Feldpotenziale
- MAO – Monoaminoxidase
- MCP – Mittelpunkt der AC/PC-Linie
- MEG – Magnetenzephalographie
- mg – Milligramm
- mm - Millimeter
- MPTP - 1-**M**ethyl-4-**p**henyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
- MRT – Magnetresonanztomographie
- n – Anzahl der analysierten Patienten oder zerebralen *Nuclei*

OFF – Ohne Levodopawirkung
6-OHDA – 6-Hydroxydopamine
ON – Unter Levodopawirkung
PD – *Parkinson's Disease*
PPN – *Pedunculopontiner Nucleus*
PPTg - *Pedunculopontiner tegmentaler Nucleus*
sHFO – Langsame/*slow* hochfrequente Oszillationen
SN – *Substantia nigra*
SNe – *Substantia nigra pars compacta*
SNr – *Substantia nigra pars reticulata*
STN – *Nucleus subthalamicus*
THS – Tiefe Hirnstimulation
UPDRS – *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*
ZI – *Zona inerta*
°C – Grad Celsius

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	- 1 -
1.1	<i>MORBUS PARKINSON</i>	- 1 -
1.1.1	<i>Ätiologie</i>	- 1 -
1.1.2	<i>Basalganglienschleife</i>	- 2 -
1.1.3	<i>Klinische Symptome</i>	- 6 -
1.1.4	<i>Medikamentöse Therapie</i>	- 6 -
1.1.5	<i>Tiefe Hirnstimulation (THS)</i>	- 7 -
1.2	<i>NUCLEUS SUBTHALAMICUS (STN)</i>	- 8 -
1.3	NEURONALE OSZILLATIONEN.....	- 9 -
1.4	NEURONALE OSZILLATIONEN BEI PATIENTEN MIT <i>MORBUS PARKINSON</i>	- 11 -
1.4.1	<i>Alpha-Band</i>	- 11 -
1.4.2	<i>Beta-Band</i>	- 12 -
1.4.3	<i>Gamma-Band</i>	- 12 -
1.4.4	<i>Hochfrequente Oszillationen (HFO)</i>	- 13 -
1.5	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	- 15 -
2	MATERIAL UND METHODEN.....	- 17 -
2.1	PATIENTEN UND OPERATION	- 17 -
2.2	AUFZEICHNUNGEN UND PARADIGMA	- 20 -
2.3	VORVERARBEITUNG UND ARTEFAKTREDUKTION	- 22 -
2.4	ANALYSE NEURONALER OSZILLATIONEN	- 23 -
2.4.1	<i>„Power-Spektrum“</i>	- 23 -
2.4.2	<i>Detektion der Amplituden-Maxima</i>	- 24 -
2.4.3	<i>Kohärenz</i>	- 29 -
2.4.4	<i>Kreuzfrequenzanalysen</i>	- 30 -
3	ERGEBNISSE	- 32 -
3.1	HFO IM STN UND DEREN KOPPLUNG MIT DEM BETA-BAND	- 32 -
3.1.1	<i>HFO</i>	- 32 -
3.1.2	<i>Beta-Band</i>	- 34 -
3.1.3	<i>Kreuzfrequenzanalysen</i>	- 35 -
3.1.4	<i>Korrelation zwischen den Amplituden ausgewählter Frequenzen und den UPDRS III-Subscores der kontralateralen Körperhälfte</i>	- 38 -
4	DISKUSSION	- 41 -
4.1	HFO IM STN UND DEREN KOPPLUNG MIT DEM BETA-BAND	- 41 -
4.1.1	<i>Methodische Überlegungen</i>	- 41 -
4.1.2	<i>HFO als neurophysiologischer Marker bei Morbus Parkinson</i>	- 43 -
4.1.3	<i>Einfluss der HFO auf das Beta-Band</i>	- 46 -
4.1.4	<i>HFO im Zusammenhang mit der THS</i>	- 48 -
5	AUSBLICK.....	- 50 -
5.1	WEITERFÜHRENDE ANALYSEN	- 50 -
5.2	NEUE PARADIGMEN.....	- 52 -
6	SCHLUSSFOLGERUNG.....	- 54 -
7	LITERATURVERZEICHNIS	- 55 -
8	ANHANG.....	- 63 -
8.1	TABELLENVERZEICHNIS	- 63 -
8.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	- 63 -

1 EINLEITUNG

1.1 Morbus Parkinson

1.1.1 Ätiologie

Morbus Parkinson – auch als idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) bezeichnet – zählt als zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (Prävalenz: 1% der über 65-Jährigen, 4% der über 85-Jährigen) zu den Systematrophien der Basalganglien (Gehlen und Delank, 2010; Ceballos-Baumann und Conrad, 2005; Bekris et al., 2010).

Bei Patienten mit *Morbus Parkinson* kommt es mit zunehmender Krankheitsdauer zu einem progredienten Untergang melaninhaltiger Neurone der *Substantia nigra* mit nachfolgendem Untergang nigrostriärer, dopaminergischer Bahnen, sowie einer reaktiven Gliose (Gehlen und Delank, 2010). Kennzeichnend sind intraneuronale, eosinophile Einschlusskörper (sogenannte Lewy-Körper), welche immunreaktiv reagieren. Es kommt zu einer Autoaggregation von Proteinen und zu der Ausbildung amyloidähnlicher Filamente (Conway et al., 2001), welche im zerebralen *Cortex* von Patienten mit IPS nachweisbar sind (Hughes et al., 1992). Die daraus resultierende Degeneration neuronaler Zellen betrifft vorwiegend die *Substantia nigra*, aber auch die *Substantia innominata*, den *Locus caeruleus* und den dorsalen Vaguskerne (Ceballos-Baumann und Conrad, 2005). Klinische Symptome treten erst ab einem Zelluntergang von 70-80 % auf und sind abhängig von der Lokalisation der Einschlusskörperchen (Ceballos-Baumann und Conrad, 2005).

Die eigentliche Ursache der Neurodegeneration ist noch immer unbekannt (Gehlen und Delank, 2010; Ceballos-Baumann und Conrad, 2005).

Vermutet wird eine multifaktorielle Genese, bei der sowohl Umwelteinflüsse, als auch genetische Komponenten, bzw. deren Interaktion von Bedeutung zu sein scheinen (Bekris et al., 2010).

Mutationen verschiedener Gene (PARK1 - PARK18) werden vor allem für die frühe Manifestation der klinischen Symptomatik und eine familiäre Häufung der Erkrankung verantwortlich gemacht (Bekris et al., 2010).

1.1.2 Basalganglienschleife

Die Basalganglien bestehen aus der *Substantia nigra pars reticulata* (SNr) und *compacta* (SNc), dem *Striatum*, dem *Globus pallidus* mit einem internen (GPi) und externen (GPe) Anteil, sowie dem *Nucleus subthalamicus* (STN) (Gehlen und Delank, 2010; Ceballos-Baumann und Conrad, 2005).

Sie stellen das Zentrum des sogenannten extrapyramidalmotorischen Systems dar und sind an der Steuerung unwillkürlicher, aber auch willkürlicher Bewegungsabläufe beteiligt. Die Basalganglien liegen in den subkortikalen Regionen des Gehirns und besitzen zahlreiche Verbindungen untereinander, sowie zu kortikalen Strukturen, sensorischen Arealen und dem Kleinhirn (Gehlen und Delank, 2010; Ceballos-Baumann und Conrad, 2005).

Abbildung 1 A zeigt das klassische Modell der Basalganglienschleife eines Gesunden, in dem sich alle dargestellten Strukturen über ihre unterschiedlichen Transmitter im Gleichgewicht befinden. Man unterscheidet innerhalb der Basalganglienschleife zwei unterschiedliche Wege.

Der direkte Pfad reicht vom *Striatum* unmittelbar - ohne andere Strukturen zu involvieren – zu den Ausgangsstrukturen (GPi und SNr). Im Gegensatz dazu agieren im indirekten Pfad GPe und STN als Schaltstellen zwischen den Eingangs- und Ausgangsstrukturen.

Das *Striatum* besitzt verschiedene Subtypen postsynaptischer, dopaminerger Rezeptoren. Eine Aktivierung der D1-Rezeptoren stimuliert die hemmenden Neurone des direkten Pfades und reduziert so die Hemmung im thalamokortikalen Netzwerk.

Der D1-Rezeptor-vermittelte Weg gilt als Motorik-bahnend (Ceballos-Baumann und Conrad, 2005). Eine Stimulation von D2-Rezeptoren innerhalb des indirekten Pfades inhibiert den GPe, sodass sich die exzitatorische Aktivität des STN verstärkt. Daraus folgt eine stärkere Aktivierung des Ausgangskomplexes (GPi und SNr). Die Motorik wird gehemmt (Ceballos-Baumann und Conrad, 2005).

In Abbildung 1 B ist modellhaft dargestellt, wie sich die Interaktionen durch den Untergang dopaminerger Neurone der SNr bei Patienten mit *Morbus Parkinson* verändern. Die aus dem Dopaminmangel, bzw. dem acetylcholinergen Übergewicht resultierende Hypoaktivität des GPe führt zu einer gesteigerten Aktivität des STN und

damit schlussendlich zu einer gesteigerten Aktivität des GABAergen GPi, dessen inhibitorischer Einfluss auf den *Thalamus* verstärkt wird.

Es kommt zu einer geringeren Aktivierung des präzentralen *Cortex*, was zumindest zwei (Akinese, Rigor) der Kardinalsymptome (Akinese, Rigor, Tremor, posturale Instabilität) erklären könnte (Hutchinson et al., 2004).

Bezüglich der Tremor-Symptomatik besteht eine andere Theorie der Genese: Oszillatorische Aktivität in der Tremorfrequenz wird in den Basalganglien generiert und überträgt sich auf den GPi und den *Thalamus*, sodass Anteile des motorischen *Cortex* mit Tremor-Frequenzen stimuliert werden. Jedoch existiert dieses Phänomen auch bei nicht Tremor-dominanten Patienten, was einer weiteren Abklärung des unterliegenden Mechanismus und dessen Funktion bedarf (Brown, 2003).

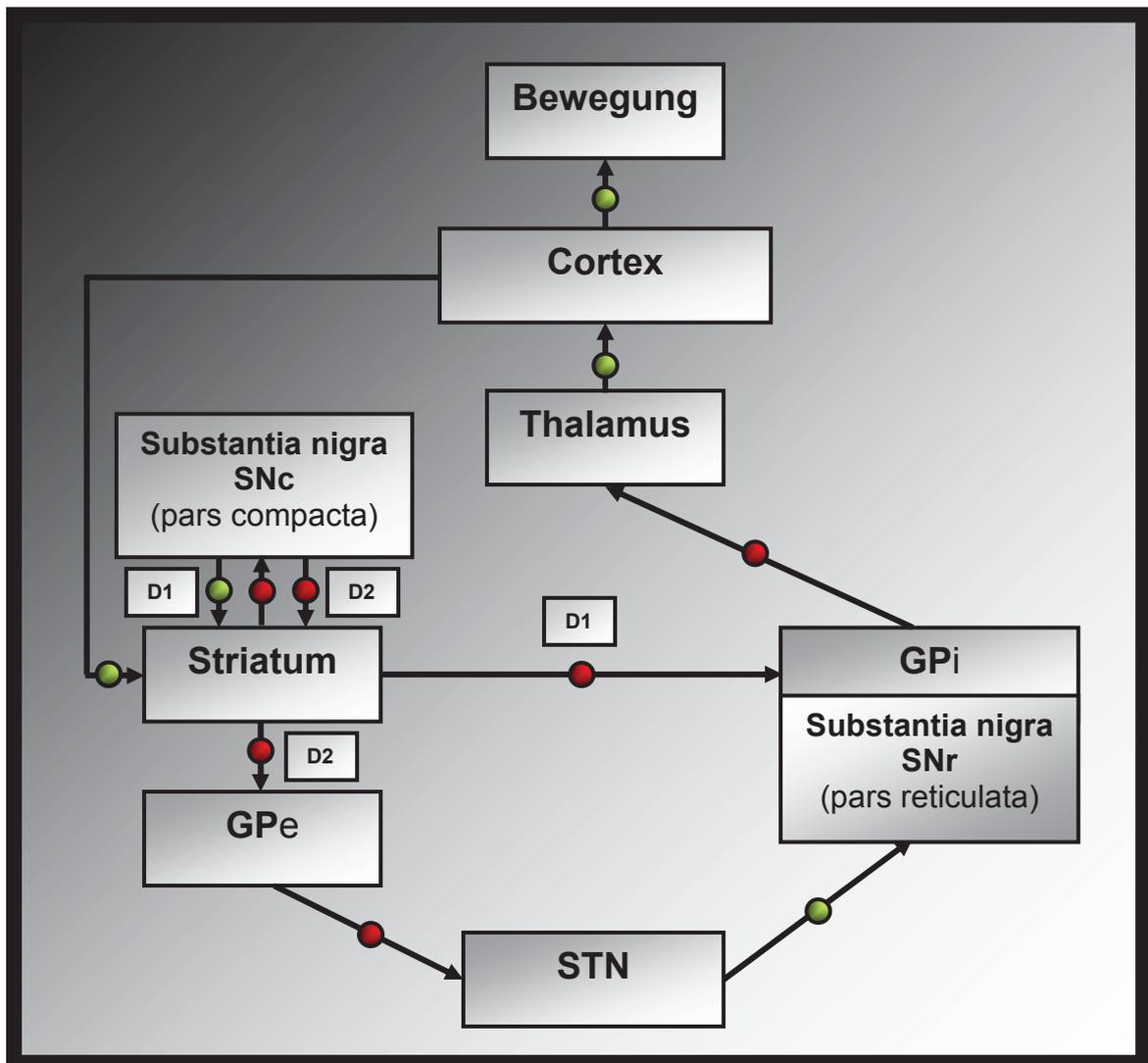


Abbildung 1 A: Modell der Basalganglienschleife eines Gesunden.

Die roten Kreise markieren inhibitorische Verbindungen, die grünen Kreise exzitatorische Verbindungen zwischen den einzelnen Strukturen. GPi und SNr stellen die Ausgangsstrukturen der Basalganglienschleife dar und wirken vornehmlich hemmend auf den motorischen *Thalamus* ein. Das *Striatum* sendet seine Informationen einerseits über den indirekten Pfad, welcher GPe und STN beinhaltet, andererseits über den direkten Pfad an den GPi/SNr-Komplex.

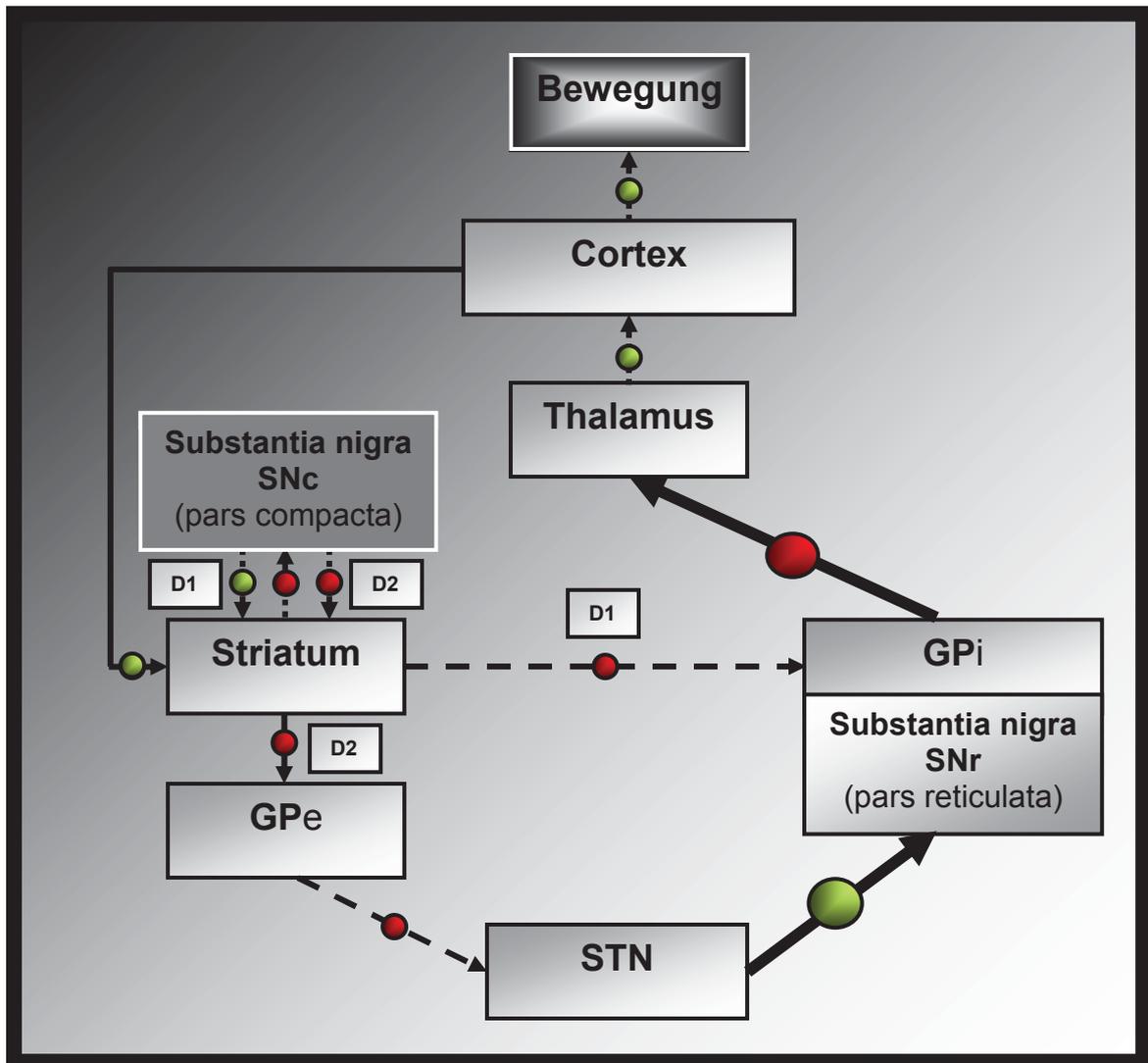


Abbildung 1 B: Modell der Basalganglienschleife bei Patienten mit IPS.

Die roten Kreise markieren inhibitorische Verbindungen, die grünen Kreise exzitatorische Verbindungen. Durch den Untergang dopaminergener Neurone der SNr kommt es nachfolgend zu einer Überaktivität des *Nucleus subthalamicus* innerhalb des indirekten Pfades, sowie zu einer verminderten Hemmung des GPi/SNc-Komplexes, sodass dessen inhibitorischer Einfluss auf den motorischen *Thalamus* verstärkt wird. Dies führt zu einer verminderten Aktivierung des präzentralen *Cortex*.

1.1.3 Klinische Symptome

Klinisch äußern sich die Veränderungen der Balance innerhalb der Basalganglienschleife in den für *Morbus Parkinson* charakteristischen Kardinalsymptomen: Akinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität (Gehlen und Delank, 2010; Ceballos-Baumann and Conrad, 2005).

Bei der dysfunktionalen Motorik steht die Bewegungsarmut (A-, bzw. Hypo- oder Bradykinese) im Vordergrund (Ceballos-Baumann und Conrad, 2005). Hierbei sind sowohl die Willkürmotorik, als auch unwillkürliche Ausdrucks (A-, bzw. Hypomimie)- und Mitbewegungen der Extremitäten betroffen. Außerdem können eine rigide Tonuserhöhung der Muskulatur (Rigor), eine Fallneigung bei Pro-/Retro-/Lateropulsion und ein nicht selten vorhandener Ruhetremor der Hände und Beine auftreten (Gehlen und Delank, 2010; Ceballos-Baumann und Conrad, 2005). Fakultativ können vegetative Symptome wie Sialorrhoe, ein Salbengesicht, nächtliche Hyperhidrose, neurogene Blasenfunktionsstörungen und eine orthostatische Dysfunktion, sowie Störungen der Okulomotorik, der Sprech- und Stimmotorik, aber auch neuropsychiatrische Symptome hinzutreten (Gehlen und Delank, 2010).

Man unterscheidet klinisch drei Prädominanztypen:

Der Tremordominanztyp mit vorherrschendem Ruhetremor besitzt eine günstigere Prognose hinsichtlich der Progression.

Der akinetisch-rigide Typ zeigt einen mäßigen bis fehlenden Tremor, sowie stärkere vegetative und psychiatrische Komplikationen.

Der Äquivalenztyp manifestiert sich mit einer gleichmäßigen Ausprägung von Akinese, Rigor und Tremor (Gehlen und Delank, 2010).

1.1.4 Medikamentöse Therapie

Therapeutisch besteht die Möglichkeit, den Mangel an Dopamin innerhalb der Basalganglienschleife durch die Zufuhr des Dopaminvorläufermoleküls Levodopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, L-Dopa) auszugleichen, Dopaminagonisten zur direkten

Stimulation postsynaptischer dopaminerger Rezeptoren zu applizieren und den Dopaminabbau durch Monoaminoxidase (MAO-B)- Hemmer, bzw. Catechol-O-Methyltransferase (COMT)- Hemmer zu senken. Das acetylcholinerge Übergewicht kann durch die Gabe von Anticholinergika ausgeglichen werden (Gehlen und Delank, 2010).

Unter Levodopa-Wirkung zeigt sich bei Patienten mit *Morbus Parkinson* eine Verbesserung der klinischen Symptomatik, insbesondere der Akinese und des Rigors – jener Zustand wird als medikamentöses „ON“ bezeichnet.

Nach Abklingen der Wirkung befindet sich der Patient im sogenannten medikamentösen „OFF“.

Zur Einschätzung der klinischen Schwere eines IPS und zur Überwachung therapeutischer Maßnahmen hat sich die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) bewährt (Ceballos-Baumann und Conrad, 2005). Der UPDRS-Motorscore ist eine Skala, auf der die Ausprägung klinischer Symptome zwar systematisch, jedoch subjektiv durch einen Untersucher bewertet wird. Sie dient der Verlaufsbeurteilung von Patienten bezüglich ihrer kognitiven Funktionen, ihrem Verhalten und ihrer Stimmung, ihrer Aktivitäten des täglichen Lebens und ihrer motorischen Symptome.

1.1.5 Tiefe Hirnstimulation (THS)

Neben der medikamentösen Therapie existieren operative stereotaktische Maßnahmen zur Symptomlinderung. Sie finden in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien Anwendung.

Bei der tiefen Hirnstimulation (THS) werden Makroelektroden zur chronischen Hochfrequenzstimulation implantiert (Gehlen und Delank, 2010; Ceballos-Baumann und Conrad, 2005). In den meisten Fällen stellt der STN das Zielgebiet der Stimulation dar (Gehlen und Delank, 2010; Ceballos-Baumann und Conrad, 2005; Limousin et al., 2008).

Die exakte Lokalisation der Elektroden wird intraoperativ für jeden Patienten individuell festgelegt und richtet sich nach den Verbesserungen der Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Akinese, sowie nach dem Auftreten von Dyskinesien und anderen

unerwünschten Wirkungen wie Muskelkontraktionen, Dysarthrie und vegetativen Symptomen. Die Implantation des subkutan gelegenen, batteriebetriebenen Impulsgenerators, sowie die der Verbindungskabel erfolgen wenige Tage später unter Vollnarkose (Limousin et al., 2008).

Insgesamt kommt es bei der tiefen Hirnstimulation zu einem Eingriff in das funktionelle Zusammenspiel der Strukturen im Kortiko-Basalganglien-Thalamo-Kortikalen Netzwerk, wobei gerade auf dem Gebiet der Funktionsweise der tiefen Hirnstimulation ein deutlicher Klärungsbedarf besteht.

Als optimale Stimulationsparameter haben sich eine Frequenz von 130 Hz, eine Pulsweite von 60 Micro-Sekunden und eine Spannung von 3 Volt herausgestellt (Moro et al., 2002).

Die THS führt in der Regel zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik. Nach dem Abschalten der Stimulation kommt es innerhalb kurzer Zeit zu einer Verschlechterung der motorischen Symptome, wobei eine deutliche Aggravation der Akinese nach etwa 30 Minuten, des Rigors nach 30-60 Minuten und des Tremors bereits nach 15 Minuten eintreten (Temperli et al., 2003).

1.2 Nucleus subthalamicus (STN)

Der STN als Element der Basalganglienschleife ist zumeist Zielpunkt der THS.

Es handelt sich um ein kleines Kerngebiet ventral der *Zona incerta* (ZI) und dorsal der *Pedunculi cerebri* gelegen mit Projektionen zum GPe und GPi, der SN, dem *Striatum* und dem *Cortex cerebri*. Der STN gilt zum einen als motorische Relais-Station und beinhaltet zusätzlich kognitiv-assoziative, limbische und sensorische Areale (Limousin et al., 1995; Parent et al., 1995).

Afferent wird der STN hauptsächlich von Neuronen des GPe, sowie der SN und des *Cortex cerebri* erreicht (Parent and Hazrati, 1995). Efferent ist er über glutamaterge, exzitatorische Projektionen mit GPe und GPi verbunden und so an der Ausführung von Bewegungen beteiligt (Kita et al., 1991).

Der STN scheint - vor allem bezogen auf seine kortikalen Projektionen (primärer und sekundärer Motorcortex mit den Brodmann-Arealen (BA) 4/6, frontales Augenfeld (BA 8), Assoziationscortex, limbische Cortexareale) - einer somatotopon Gliederung zu unterliegen (Monakow et al., 1978; Nambu et al., 1996; Rodriguez-Oroz et al., 2001).

Eine bewegungsassoziierte Aktivität wird ausschließlich in den dorsalen zwei Dritteln des STN (sensomotorische Region) detektiert, wobei sich der Arm weiter lateral als das Bein präsentiert. Die orofaziale Region liegt eher zentromedial und ventral der eben genannten Areale (Nambu et al., 1996).

Tremor-assoziierte Entladungen mit Frequenzen von im Mittel 6,9 Hz finden sich im dorsolateralen STN. Es wird diskutiert, ob diese Gliederung generell bei Patienten mit *Morbus Parkinson* gestört ist (Rodriguez-Oroz et al., 2001).

Afferenzen des Assoziationscortex bilden sich innerhalb des STN ventromedial des sensomotorischen Anteils, diejenigen limbischer Strukturen eher medial ab (Guridi et al., 1999; Rodriguez-Oroz et al., 2001; Vitek et al., 1998).

Subkortikale Afferenzen erreichen den *Nucleus subthalamicus* aus der SNc, der *Amygdala*, der *Stria terminalis*, dem *Hypothalamus*, dem *Locus coeruleus*, dem *Tegmentum*, der *Zona incerta*, dem *Thalamus* und dem *pedunculopontinen tegmentalen Nucleus* (PPTg) (Joel et al., 1997; Winn, 2006).

1.3 Neuronale Oszillationen

Neuronale Oszillationen sind periodische Schwankungen der Erregbarkeit von synchron aktiven Neuronengruppen (Buzsáki et al., 2012). Die Schwankungen resultieren aus Membranpotenzialänderungen, welche durch Verrechnungsprozesse einfallender Aktionspotentiale, d.h. aus exzitatorischen postsynaptischen Potentialen (EPSP) und inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (IPSP), entstehen (Schnitzler und Gross, 2005). So treten extrazelluläre Ströme auf, welche invasiv, oder nicht-invasiv als lokale Feldpotenziale (LFP) aufgezeichnet werden können (Buzsáki et al., 2012; Schnitzler und Gross, 2005).

Zu den nicht-invasiven Verfahren zählen die MEG oder EEG, zu den invasiven Verfahren zählen die Ableitungen über implantierte Mikro-, bzw. Makroelektroden

(Brown, 2003; Kühn et al., 2004; Marsden et al., 2001; Paradiso et al., 2004; Wichmann et al., 1994).

Bei der Betrachtung neuronaler Oszillationen werden zwei essenzielle Eigenschaften voneinander unterschieden.

Während sich lokale Änderungen der neuronalen Aktivität über die weitverzweigten Verbindungen zwischen den verschiedenen Hirnregionen ausbreiten und diese simultan erregen, stehen die einzelnen Neuronenpopulationen selbst unter einer kontinuierlichen Kontrolle durch übergeordnete Zentren (Varela et al., 2001; Engel et al., 2001). Neuronale Oszillationen dienen hier der Kommunikation (Dehaene et al., 2011; Tononi et al., 1998). Daneben existiert eine permanente, basale Hirnaktivität (Buzsáki, 2007).

Die Frequenzen der bisher bei Säugetieren beschriebenen neuronalen Oszillationen liegen zwischen 0,05 Hz und 500 Hz. Sie werden in verschiedene Frequenzbänder eingeteilt, welche voneinander unabhängig existieren können und denen unterschiedliche Eigenschaften und Funktionen zugeschrieben werden (Buzsaki et al., 2012). Hohe Frequenzen sind dabei eher in kleinen, niedrige Frequenzen eher in großen Neuronenpopulationen zu beobachten (Bibbig et al., 2002; Kopell et al., 2000; Whittington et al., 2000). Die für diese Arbeit relevanten Frequenzbänder werden in Kapitel 1.4 näher erläutert.

Stehen neuronale Oszillationen untereinander in Interaktion, sind verschiedene Prinzipien voneinander zu unterscheiden (Buzsáki et al., 2012). So können Phase, Frequenz und Amplitude in unterschiedlichster Art und Weise miteinander gekoppelt sein (Jensen et al., 2007), was in Kapitel 2.4.4. näher beschrieben ist.

Das Ziel der Untersuchung von neuronalen Oszillationen ist die Erforschung ihrer natürlichen oder pathologischen Existenz, ihrer Häufigkeit und Funktion, aber auch die Aufschlüsselung von statistisch signifikanten Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Frequenzbändern (Schnitzler und Gross, 2005).

1.4 Neuronale Oszillationen bei Patienten mit *Morbus Parkinson*

Bisherige Arbeiten haben sich eingehend mit neuronalen Oszillationen im Bereich der Basalganglien bei Patienten mit *Morbus Parkinson* befasst (Brown, 2003; Hutchison et al., 2004; Kühn et al., 2004; Marsden et al., 2001; Paradiso et al., 2004; Wichmann et al., 1994).

Im Rahmen der Parkinson-Forschung sind vier Frequenzbereiche von vorrangiger Bedeutung: das Alpha (7 - 12 Hz)-, das niedrige Beta (13 - 20 Hz)-, das hohe Beta (21 - 35 Hz)-, das Gamma (70 – 90 Hz)- Frequenzband und die hochfrequenten Oszillationen um 300 Hz (Foffani et al., 2005).

1.4.1 Alpha-Band

Oszillatorische Aktivität im Alpha-Band (3-12 Hz) ist bei 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP)- behandelten Affen, welche unter Einwirkung jener neurotoxischen Substanz Parkinson-typische Symptome entwickeln, sowohl im STN, als auch im GPi gesteigert (Nini et al., 1995; Raz et al., 2000). Bei gesunden Probanden mit selbstinitiierterem Tremor wird ebenfalls eine kortikale Aktivität im Alpha-Band gefunden (Pollok et al., 2004).

Andere Studien bestätigen die Existenz von Oszillationen zwischen 3 und 12 Hz bei Patienten mit tremordominantem *Morbus Parkinson* (Deuschl et al., 2000; Levy et al.; Pollok et al., 2004; Timmermann et al., 2003; Volkmann et al., 1996).

Zudem ist eine Kohärenz zwischen der oszillatorischen Aktivität des primären Motorcortex in Tremorfrequenzen von 4 bis 10 Hz, bzw. doppelten Tremorfrequenzen und den Signalen der Elektromyographie (EMG) des Vorderarmes vorhanden (Timmermann, Gross et al. 2003).

1.4.2 Beta-Band

Neben dem Tremor-assoziierten Alpha-Band findet sich eine, vom klinischen Typ des IPS unabhängige, gesteigerte Synchronisation im Frequenzbereich zwischen 13 und 35 Hz – dem sogenannten Beta-Band (Brown et al., 2006).

Hier werden zwei Frequenzbereiche unterschieden: tiefes (13-20 Hz) und hohes (21-35 Hz) Beta. Im Rahmen der Parkinson-Forschung ist oszillatorische Aktivität innerhalb dieser Frequenzbereiche von besonderer Bedeutung.

Eine gesteigerte Synchronisation im Beta-Band konnte in Studien, in welchen oszillatorische Aktivitäten über Mikro- und Makroelektroden innerhalb des STN und des GPi bei Patienten mit *Morbus Parkinson* aufgezeichnet wurden, bestätigt werden (Brown et al., 2001; Cassidy et al., 2002; Kühn et al., 2004; Levy et al., 2000; Priori et al., 2002; Priori et al., 2004; Silberstein et al., 2003).

Die Verringerung der Amplitude von Oszillationen im Beta-Band korreliert beim Menschen mit einer Verbesserung des UPDRS III-*Motorscores* und dem Übertritt vom medikamentösen *OFF*-, zum *ON*-Status (Kühn et al., 2009).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der Beta-Aktivität kurz vor Beginn und während Willkürbewegungen auftritt (Brown et al., 2001; Kempf et al., 2007; Kühn et al., 2004; Williams et al., 2002).

Eine transkranielle 20-Hz Stimulation des Motorcortex führt zu einer Verlangsamung von Bewegungen (Pogosyan et al., 2009).

Auf Grund dieser Ergebnisse wird das Beta-Band als bewegungshemmend/antikinetic angesehen. Einige Arbeiten deuten darauf hin, dass das tiefe Beta-Band als eigentliche antikinetic, Levodopa- und Bewegungs-responsive oszillatorische Frequenzkomponente anzusehen ist (Foffani et al., 2003; Marceglia et al., 2006b).

1.4.3 Gamma-Band

Dem Beta-Band gegenüber steht eine bewegungsfördernde/prokinetic oszillatorische Aktivität, welche über höhere Frequenzen > 70 Hz vermittelt wird.

Oszillationen in Gamma-Frequenz (> 70 Hz) werden im Bereich der Basalganglien bei Patienten mit *Morbus Parkinson* nach der Verabreichung der dopaminergen Medikation, bzw. vor oder während Willkürbewegungen detektiert (Cassidy et al., 2002; Foffani et al., 2003).

Sie erweisen sich als eher fokales Phänomen (Brown et al., 2001; Cassidy et al., 2002; Crone et al., 1998; Williams et al., 2002).

Wie für alle anderen Frequenzbereiche auch gelten die Aussagen über die Gamma-Aktivität innerhalb der Basalganglien nur für Patienten mit *Morbus Parkinson*, da gesunde Kontrollgruppen fehlen. Diese wären zum Nachweis einer möglichen physiologischen Existenz der Gamma-Aktivität im Bereich der Basalganglien notwendig.

Ergebnisse aus Studien zum Vergleich neuronaler Oszillationen bei Patienten mit *Morbus Parkinson* und Essentiellem Tremor (ET) zeigen eine erhöhte Gamma-Aktivität bei Nicht-Parkinson-Patienten, weshalb deren Vorhandensein als physiologisch angesehen wird (Cassidy et al., 2002; Hutchison et al., 2004; Steigerwald et al., 2008).

1.4.4 Hochfrequente Oszillationen (HFO)

Foffani und Kollegen beschrieben 2003 erstmalig die Existenz von hochfrequenten Oszillationen innerhalb des STN um 300 Hz (319 ± 33 Hz) (Foffani et al., 2003).

Bis dahin wurde jenen Frequenzbereichen lediglich im Zusammenhang mit Epilepsie Bedeutung beigemessen (Bragin et al., 2000; Buzsaki et al., 1992; Cracco et al., 1976; Grenier et al., 2001; Jones et al., 1999; Kandel et al., 1997; Nakano et al., 1999; Staba et al., 2002; Suzuki et al., 1987; Ylinen et al., 1995).

Laut Foffani und Kollegen (Foffani et al., 2003) fehlten HFO in Abwesenheit der Medikation (Levodopa), sowie unter motorischen Ruhebedingungen.

HFO traten jedoch nach Levodopa-, bzw. Apomorphin-Applikation auf und wurden in ihrer Intensität unter selbst initiiertes Bewegung verstärkt.

Andere Arbeitsgruppen hingegen fanden HFO bei IPS-Patienten auch im medikamentösen *OFF*-Status und unter Ruhebedingungen. Dabei detektierten sie eine Kopplung zwischen der Amplitude der HFO und der Phase von Oszillationen im

niedrigen Beta-Frequenzbereich. Diese Kopplung reduzierte sich nach der Applikation von Levodopa und bei Bewegung (Lopez-Azcarate et al., 2010).

Die Sensitivität der HFO gegenüber Bewegungen korrelierte mit einer Verbesserung des UPDRS III-Motorcores für Akinesie und Rigor (Lopez-Azcarate et al., 2010).

HFO konnten auch bei Patienten, denen Makroelektroden zur Behandlung eines Essentiellen Tremors (ET) oder einer Dystonie in das Gebiet des STN implantiert wurden, detektiert werden (Danish, Moyer et al. 2007). Diese Krankheitsbilder besitzen kein pathologisches Korrelat im STN und sind demnach als Äquivalent zu gesunden Kontrollgruppen anzusehen.

Hieraus wird geschlossen, dass HFO Bestandteil der physiologisch im STN vorhandenen LFP sind und bei der Pathophysiologie des *Morbus Parkinson* möglicherweise über eine gesteigerte Kopplung mit Oszillationen im Beta-Band eine Rolle spielen (Foffani et al., 2003; Lopez-Azcarate et al., 2010; Marceglia et al., 2006b).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Zu wissenschaftlichen Zwecken bietet eine Behandlung mittels der THS die seltene Gelegenheit, über externalisierte Kabel die oszillatorische Aktivität im Bereich des STN postoperativ zu messen (Brown et al., 2001; Marsden et al., 2001).

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden postoperative LFP-Messungen mit der MEG kombiniert, wobei für diese Arbeit nur die LFP-Signale Eingang in die weiteren Analysen fanden. Ziel dabei war es, oszillatorische Aktivität innerhalb des Frequenzbereiches zwischen 100 und 400 Hz näher zu charakterisieren.

Basierend auf der Bedeutsamkeit der Oszillationen für die Pathophysiologie des *Morbus Parkinson* und den bisherigen wissenschaftlichen Ergebnissen, stellten sich folgende Fragen:

1. Mit welcher Häufigkeit lassen sich HFO im STN nachweisen?
2. Welchen Einfluss hat die Gabe von Levodopa auf HFO?
3. Welcher Zusammenhang besteht zwischen HFO und dem Beta-Band innerhalb des STN?
4. Welcher Zusammenhang besteht zwischen HFO im STN und der klinischen Symptomatik der Patienten?

Insgesamt stand die Suche nach einem neurophysiologischen Marker im Vordergrund, der möglichst genau die klinische Symptomatik widerspiegelt. Die Erkenntnisse dieser Untersuchungen könnten der Verbesserung der klinischen Effektivität der THS bei Patienten mit *Morbus Parkinson* dienen.

Die genaue Kenntnis über die aktuelle oszillatorische Aktivität innerhalb des STN könnte die Entwicklung neuer Systeme zur THS ermöglichen. Diese könnten in der Lage sein, individuell über geschlossene Schaltkreise und zwischengeschaltete *Feedback*-Mechanismen Oszillationen dahingehend zu modulieren, dass diese möglichst physiologisch erscheinen. Dabei ist das Wissen um die Differenzierung physiologischer und pathologischer Oszillationen von Bedeutung.

Dazu benötigt man weitere Einblicke in die Organisation pathologischer, neuronaler Oszillationen im motorischen System und deren Zusammenhang mit den Kardinalsymptomen Akinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität. Diese Einblicke sollen hier vorangetrieben werden. Der wissenschaftliche Fokus soll neben dem Interesse für das Alpha-, Beta- und Gamma-Band auf den Frequenzbereich der HFO gelenkt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Operation

Die in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten erhielten im Zentrum für Bewegungsstörungen und Neuromodulation der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf die klinische Indikation zur THS. Die bilaterale Implantation der Elektroden zur THS in den STN erfolgte in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf einen Tag vor den Datenerhebungen.

Die Teilnahme zur Studie erfolgte nach der Einverständniserklärung gemäß den Vorgaben des lokalen Ethikkomitees (Studie Nr. 3209) und nach der Deklaration von Helsinki. Die Deklaration beinhaltet die ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, einschließlich der Forschung an identifizierbaren menschlichen Materialien und Daten. Sie stellt sicher, dass das Leben, die Gesundheit, die Würde, die Integrität, das Selbstbestimmungsrecht, die Privatsphäre und die Vertraulichkeit persönlicher Informationen der Versuchsteilnehmer gewährleistet werden.

Die Aufzeichnungen wurden bei insgesamt 9 Patienten mit *Morbus Parkinson* vom akinetisch-rigiden Typ (4 Frauen, 5 Männer; durchschnittliches Alter: 66 ± 6 Jahre, Spannbreite: 55 - 76 Jahre) am Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Hierzu wurde eine nächtliche Medikamentenpause beginnend um 20 Uhr des Vorabends der Operation eingehalten.

Die klinischen Einzelheiten der Studienteilnehmer sind der beigefügten Tabelle 1 zu entnehmen.

Bei dem verwendeten Puls-Generator handelte es sich um das Model Kinetra (Medtronic Corporation, Minneapolis, MN, USA), bei den Elektroden um das Model 3389 (Medtronic Corporation, Minneapolis, MN, USA) mit 4 zylindrischen Platin-Iridium Kontakten. Kontakt 0 war der am weitesten ventral, Kontakt 3 der am weitesten dorsal gelegene.

Die Implantation der Makroelektroden orientierte sich am Schaltenbrand–Wahren-Atlas (Schaltenbrand und Wahren, 1977), welcher das Gehirn in einem dreidimensionalen Koordinatensystem in einer sagittalen, koronaren und axialen Ebene abbildet. Zur Lagedefinition bedient er sich der AC/PC Linie - einer Linie durch die anteriore und

posteriore Kommissur des Gehirns - und deren Mittelpunkt (MCP). Der dorsolaterale Anteil des STN liegt im Schaltenbrand-Wahren-Atlas in der sagittalen Ebene 12 mm lateral zur AC/PC Linie. In koronarer Ebene liegt er 3 mm hinter dem MCP und ca. 4 mm unterhalb der AC/PC Linie. Zur Planung der Trajektorien wurden die Bilder einer präoperativ erhobenen stereotaktischen, kraniellen Computertomographie (CT) und einer hochauflösenden, kraniellen, T1-gewichteten Magnetresonanztomographie (MRT) fusioniert. Intraoperativ wurden für Kontakt 0 Koordinaten 10-12 mm lateral zur AC/PC-Linie, 0-2 mm posterior und 3-5 mm ventral von MCP angestrebt.

Die Operation fand unter Lokalanästhesie statt. Die korrekte Platzierung der Elektroden wurde durch eine intraoperative Stimulation über Makroelektroden, eine unmittelbar postoperative CT, eine intraoperative Erhebung von UPDRS-Subscores und eine intraoperative Ableitung über Mikroelektroden bestätigt.

Die verwendeten Mikroelektroden (zentral, anterior, posterior, lateral, medial) entstammten dem INOMED MER System (INOMED Inc., Termingen, Deutschland) und wurden konzentrisch in einer Distanz von je 2 mm von der zentralen Elektrode (Ben's gun System) angeordnet.

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Krankheitsdauer (Jahre)	UPDRS III ON/OFF	Medikation (Tagesdosis) präoperativ	Medikation (Tagesdosis) postoperativ
1	55	w	10	16/47	Levodopa 800 mg Tolcapon 300 mg Rasagilin 1 mg Ropinirol 24 mg	Levodopa 1400 mg Entacapon 1600 mg
2	69	m	11	33/41	Levodopa 400 mg Entacapon 800 mg Pramipexol 1,4 mg	Levodopa 400 mg Entacapon 800 mg
3	76	w	26	32/50	Levodopa 800 mg Ropinirol 18 mg Rasagilin 1 mg Tolcapon 100 mg	Levodopa 1500 mg Rasagilin 1 mg
4	72	m	16	38/43	Levodopa 1000 mg Entacapon 1200 mg Amantadin 100 mg Ropinirol 10 mg	Levodopa 800 mg Amantadin 100 mg
5	70	m	11	31/39	Levodopa 825 mg Entacapon 1000 mg Pramipexol 3,15 mg Rasagilin 1 mg	Levodopa 400 mg
6	62	m	16	30/44	Levodopa 825 mg Entacapon 1000 mg Rotigotin 4 mg Selegilin 10 mg	Levodopa 700 mg Entacapon 800 mg Selegilin 10 mg
7	62	m	21	32/56	Levodopa 950 mg Entacapon 1000 mg Ropinirol 24 mg Rasagilin 1 mg	Levodopa 950 mg Entacapon 1200 mg
8	64	w	18	9/24	Levodopa 900 mg Amantadin 400 mg Pramipexol 1,4 mg Rasagilin 1 mg	Levodopa 700 mg Rasagilin 1 mg
9	62	w	15	21/27	Levodopa 450 mg Pramipexol 0,54 mg	Levodopa 550 mg

Tabelle 1: Charakteristika der akinetisch-rigiden IPS-Patienten.

Das Alter lag im Mittel bei 66 ± 6 Jahren, w = weiblich, m = männlich (aus Özkurt et al., 2011).

2.2 Aufzeichnungen und Paradigma

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden sowohl elektromagnetische Felder nicht-invasiv über ein 306-Kanal, Ganzkopf-MEG System (Elekta Oy, Helsinki, Finland), als auch LFP aus dem STN simultan bei den oben genannten Patienten abgeleitet. Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung der Stimulator zur THS noch nicht implantiert war, konnten die Signale der intrakraniell gelegenen Makroelektroden über externalisierte Anschlusskabel mit dem MEG-System verbunden und aufgezeichnet werden. Durch die Verwendung nicht-magnetischer Extensionskabel (Medtronic Bakken Research Center, Maastricht, Niederlande) zur Verbindung der Elektroden mit dem MEG wurden Artefakte vermieden (Litvak et al., 2010).

Gleichzeitig wurde die muskuläre Aktivität über 8 Elektromyogramm-Elektroden (EMG) über dem *M. extensor carpi radialis* und dem *M. flexor digitorum longus* beider Vorderarme registriert. Die Referenzelektrode für die LFP-Signale befand sich über dem linken *Processus mastoideus*. Sie ermöglichte die im Nachhinein offline stattfindende bipolare Referenzierung. Die Referenzelektrode für die EMG-Signale lag auf einer Unterarmsehne. Zusätzlich diente ein Elektroofkologramm (EOG) zur Detektion horizontaler und vertikaler Augenbewegungen, welche Artefakte in der MEG verursachen können.

Während der Messung befanden sich die sitzenden Patienten in einem magnetisch abgeschirmten Raum, wobei beide Arme auf einer hölzernen Lehne abgelegt wurden.

In dieser Arbeit wurden ausschließlich die LFP des STN betrachtet. Die Signale der MEG fanden keinen Eingang in die Analysen.

Die LFP-Signale wurden mit einer Abtastrate von 2000 Hz aufgezeichnet, mit einem Band-Pass Filter von 0,1 – 660 Hz (LFP, EMG) gefiltert und für spätere Offline-Analysen gespeichert. Die Datenaufzeichnung erfolgte in zwei Blöcken von jeweils etwa 15 Minuten: einen für das medikamentöse *OFF* nach einer 12-stündigen Levodopa-Pause, sowie einen für das medikamentöse *ON* nach oraler Verabreichung einer individuell angepassten Levodopa-Dosis (Madopar® LT, Roch Pharma AG). Die Höhe richtete sich dabei nach dem vorausgegangenen Levodopa-Test. Zur Bestätigung der Medikamentenwirkung wurde vor der Medikamentengabe, sowie etwa 30 Minuten

danach der UPDRS-III-*Motorscore* erhoben. Eine Verbesserung der Punktwerte um mindestens 30 % definierte das medikamentöse *ON*.

Die postoperativ angesetzte Apomorphin-Applikation wurde im Mittel 2 Stunden vor Beginn der Datenerhebung unterbrochen. Während der Messung, welche einen Tag nach der Implantation der THS-Elektroden stattfand, wurden die Patienten angewiesen, zunächst 5 Minuten zu ruhen.

Im Folgenden waren die Patienten angewiesen, nach Aufforderung die Hand der symptomdominanten Körperhälfte in einem Winkel von selbst ermessenen 45 Grad bei aufgestütztem Ellenbogen anzuheben. Die Finger waren dabei abzuspreizen. Dies entsprach der Haltekondition, welche für 60 Sekunden beibehalten wurde.

Es folgte ein Intervall von 30 Sekunden Dauer, in dem die Hand wieder entspannt abgelegt wurde.

Das Prozedere wiederholte sich 5 Mal.

Danach wurde die Haltekondition durch eine Bewegungskondition ersetzt, bei der die in einem Winkel von etwa 45 Grad gehaltene Faust der symptomdominanten Körperhälfte mit einer Frequenz von einem Hz geöffnet und danach wieder geschlossen wurde.

Insgesamt standen Daten über 5 Minuten unter Ruhebedingungen, sowie unter isometrischer und isotonischer Kontraktion jeweils für die Situation des medikamentösen *OFF* und *ON* zur Verfügung.

Die zeitliche Abfolge ist in Abbildung 2 dargestellt.

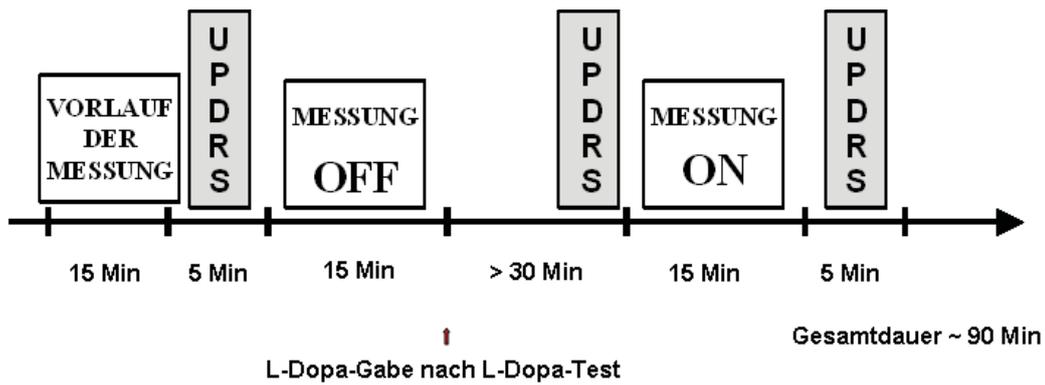


Abbildung 2: Zeitliche Übersicht bezüglich des Ablaufs einer Messung.

2.3 Vorverarbeitung und Artefaktreduktion

Die erhobenen Daten wurden anhand der EMG-Signale in Sequenzen von Bewegungslosigkeit, Halte- und Bewegungskondition unterteilt. So konnten Epochen mit Bewegungen und Artefakten von der Datenanalyse ausgeschlossen werden. Im Mittel wurde für jeden *Nucleus* ein Zeitintervall von 170 ± 31 Sekunden analysiert. Die weitere Analyse basierte auf den offline referenzierten bipolaren Kanälen (01, 12, 23) für jeweils alle 18 *Nuclei*.

Es wurde ein Kerbfilter (*Notch*-Filter) von 50 Hz (± 2 Hz) verwendet um 50 Hz-Rauschen zu eliminieren. Die gesamte Analyse im Rahmen dieser Arbeit wurde in Matlab Version R2010a (The Mathworks, Natick, Massachusetts, MA, USA) vorgenommen.

2.4 Analyse neuronaler Oszillationen

2.4.1 „Power-Spektrum“

In dieser Arbeit wurde zur Quantifizierung der Stärke und somit der Amplitude oszillatorischer Aktivität in den verschiedenen Frequenzbändern das Maß der „Power“ verwendet.

Eine Transformation der erhobenen Daten in die Frequenzdomäne zur Analyse der Amplituden und Phasen fand durch eine schnelle Fourier-Transformation (FFT), d.h. eine Zerlegung des Signals in Sinuswellen, statt (Brillinger et al., 1981). Aus der Fourier-transformierten Zeitreihe ergab sich die Verteilung der Energie der Zeitreihe über den Frequenzen.

Die Darstellung der Amplituden erfolgte anhand eines „Power-Spektrums“.

Ein „Power-Spektrum“ bildet die Höhe der Amplitude oszillatorischer Aktivitäten in Abhängigkeit von der dazugehörigen Frequenz ab.

Zur Ermittlung der „Power-Spektren“ für Frequenzen unterhalb von 100 Hz wurde eine Methode nach Welch (Welch, 1967) angewandt. Es wurde das Signal in sich überlappende Einheiten von je 2048 Datenpunkten aufgeteilt. Dies entsprach bei einer Abtastrate von 2000 Hz einer Frequenzauflösung von ungefähr einem Hertz.

Der sich überschneidende Anteil entsprach einer Anzahl von 1024 Datenpunkten, was bedeutete, dass die letzten 50% der einen Epoche x dem Beginn der darauf folgenden Epoche $x+1$ entsprachen. Die Abschnitte wurden mit einem Hanning-Fenster gefaltet. Für jeden Abschnitt wurde ein Spektrum errechnet. Die Spektren wurden schließlich gemittelt.

Um eine Schätzung der „Power-Spektren“ für Frequenzen oberhalb von 100 Hz zu erhalten, wurde die sogenannte *Multitaper*-Methode verwendet (Thomson et al., 1982). Sie ermöglicht eine statistisch optimale Berechnung der Spektren von Breitband-Oszillationen (Stoica und Moses, 2005). Die *Multitaper*-Methode diente der Identifikation und Charakterisierung von HFO aus dem LFP-Signal.

Auch hier wurden die Daten in Einheiten mit einer Länge von 2048 Datenpunkten und einer 50-prozentigen Überlappung aufgeteilt. Die Abschnitte wurden mit je 10 *Tapern* gefaltet. Die Verwendung von mehreren statt nur einem *Taper* erlaubt eine genauere

Approximation der Amplituden. Sie führt aber zu einer Glättung der Spektren, d.h. zu einer schlechteren Frequenzauflösung. Die Glättung entsprach +/- 10 Hz.

2.4.2 Detektion der Amplituden-Maxima

Die Maxima der „Power-Spektren“ stellen die stärksten oszillatorischen Komponenten in einem Signal dar.

Um die dominierende Frequenz der oszillatorischen Aktivität innerhalb des Beta-Bandes – hier zwischen 8 und 35 Hz – zu definieren, wurde ein Algorithmus zur Detektion der Amplituden-Maxima verwendet.

Dabei wurde die Höhe der Amplitude jeder Frequenz mit der der benachbarten Frequenzen verglichen. Ein Amplituden-Maximum wurde definiert als Frequenz, deren Amplitude größer war als die der vorausgehenden und nachstehenden Frequenzkomponente. Der Algorithmus wurde auf alle LFP-Kanäle angewandt. Der LFP-Kanal mit der insgesamt größten Amplitude innerhalb des Beta-Bandes wurde für die spätere Analyse ausgewählt.

Diese Vorgehensweise diente der Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit bisherigen Studien anderer Arbeitsgruppen, welche sich im Rahmen des IPS mit der Aktivität in jenem Frequenzbereich beschäftigt haben (Brown et al., 2001; Cassidy et al., 2002; Kühn et al., 2004; Levy et al., 2000; Priori et al., 2002; Priori et al., 2004; Silberstein et al., 2003).

Um die dominierende Frequenz der oszillatorischen Aktivität innerhalb des HFO-Bandes – hier zwischen 100 und 400 Hz – zu bestimmen, wurde das Signal im medikamentösen *OFF*-Status für jeden LFP-Kontakt zwischen 100 und 400 Hz betrachtet.

Der für das Beta-Band beschriebene Algorithmus hat sich für die Detektion der Amplituden-Maxima innerhalb der HFO nicht bewährt, da sich HFO häufig nicht deutlich vom Rauschen in diesem Frequenzband absetzen.

Die LFP-Kanäle mit maximaler HFO-Amplitude wurden für alle weiteren Analysen genutzt, sofern nicht anders angegeben.

Ihre gemittelten Positionen sind in Tabelle 2 A und B aufgelistet.

Die Ermittlung der Positionen beruhte auf einer eigens für das STP/Mundinger OP-System erstellten Gleichung zur Berechnung der auf die AC/PC-Linie bezogenen Koordinaten. Die intraoperativ ermittelten Koordinaten der Makroelektroden wurden auf eine AC/PC-Linie von 25 cm – wie sie im Schaltenbrand-Wahren Atlas verwendet wird – normiert. Dann wurden die zu analysierenden LFP-Kanäle im Atlas abgebildet (Abbildung 3A und B).

<u>Patient</u>	<u>LFP-Kontakte STN links</u>	<u>LFP-Kontakte STN rechts</u>
1	23	12
2	12	23
3	23	23
4	23	23
5	23	23
6	01	12
7	23	12
8	01	23
9	12	23

Tabelle 2 A: Zur weiteren Analyse der HFO ausgewählte LFP-Kontaktpaare maximaler HFO-Amplitude.

<u>Patient</u>	<u>Koordinaten STN links</u>			<u>Koordinaten STN rechts</u>		
	x	y	z	x	y	z
1	-13,0	-0,2	0,8	11,4	-0,3	1,8
2	-14,6	-0,9	0,9	15,5	2,4	2,5
3	-13,0	0,9	2,3	11,2	-0,8	0,8
4	-13,9	4,3	0,1	13,1	5,3	-1,6
5	-14,1	-0,5	-0,3	12,4	-1,2	-0,9
6	-12,8	-1,9	-2,1	14,1	-2,1	-0,1
7	-10,0	-1,6	1,0	11,8	-2,6	-0,8
8	-10,9	-0,4	-2,8	15,0	0,8	-1,1
9	-11,3	-1,7	-0,1	13,7	-0,1	1,7
Mittelwert	-12,7	-0,2	0,0	13,2	0,2	0,3
nach Normierung	-12,0	-1,8	-1,6	12,5	-1,4	-1,3

Tabelle 2 B: Koordinaten (in mm) der Kontakte maximaler HFO-Amplitude.

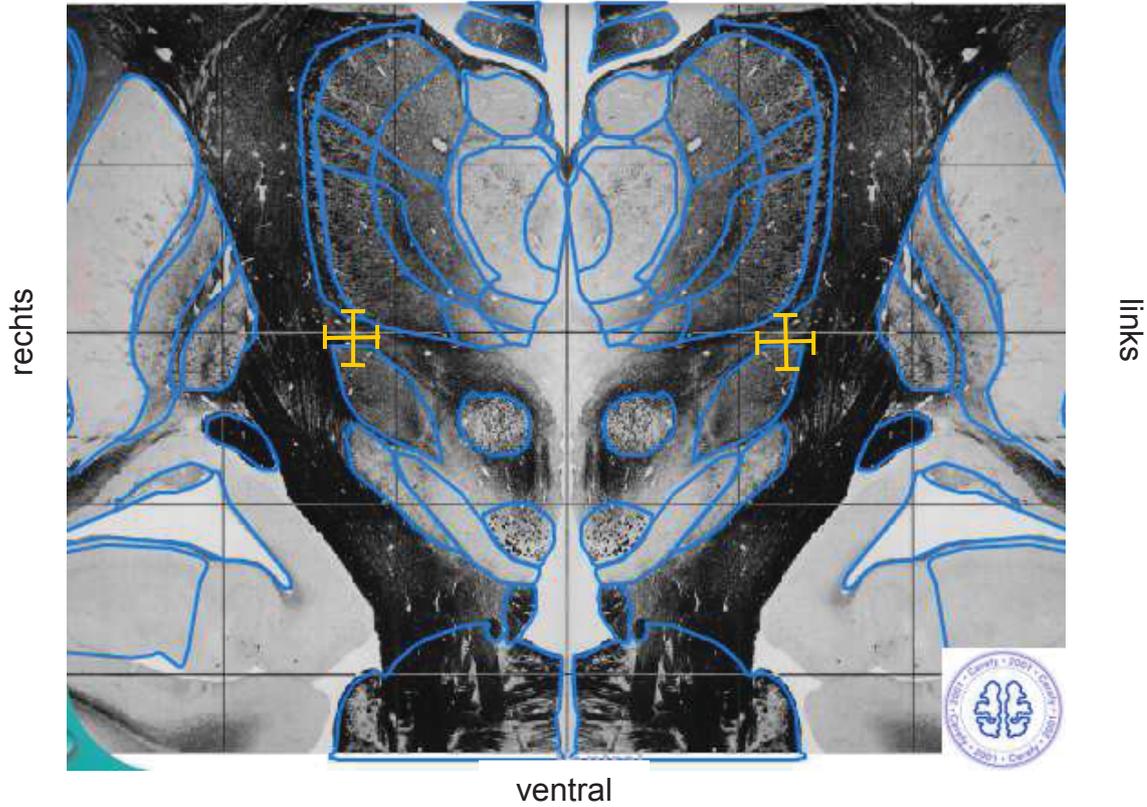


Abbildung 3 A: Projektion der gemittelten Position der ausgewählten LFP-Kontakte.

Dargestellt sind Mittelwerte mitsamt Standardabweichungen im Schaltenbrand–Wahren Atlas. Coronarer Schnitt (- 3,0 mm). Die Größe des Achsenkreuzes beträgt 8 mm (modifiziert nach Özkurt et al., 2011).

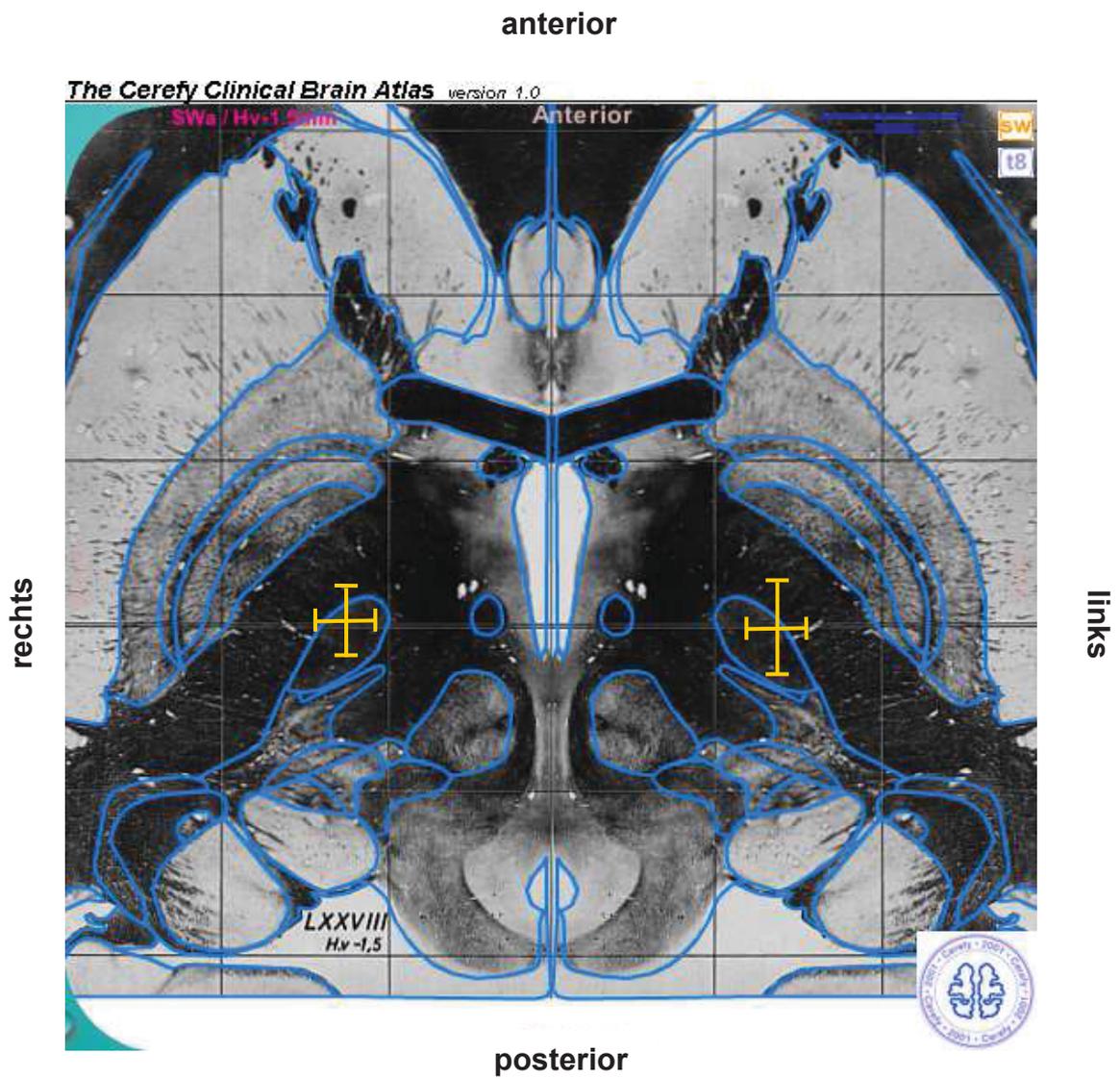


Abbildung 3 B: Projektion der gemittelten Position der ausgewählten LFP-Kontakte. Dargestellt sind Mittelwerte mitsamt Standardabweichungen im Schaltenbrand–Wahren Atlas. Axialer Schnitt (-1.5 mm). Die Größe des Achsenkreuzes beträgt 8 mm (modifiziert nach Özkurt et al., 2011).

Im Verlauf der Analysen zeigte das HFO-Frequenzband zwei voneinander abzugrenzende Maxima. Um die Frequenzkomponenten näher untersuchen zu können, wurde zunächst das gemittelte „Power-Spektrum“ des HFO-Frequenzbereiches ermittelt.

Dann erfolgte die Festlegung der repräsentativen Maxima f_{low} für die langsamen HFO (langsame/slow HFO/sHFO) zwischen 200 und 300 Hz, sowie f_{high} für die schnellen HFO (schnelle/fast HFO/fHFO) zwischen 300 und 400 Hz.

Das Verhältnis der Amplituden um diese Maxima herum erbrachte ein neues Maß und wurde definiert als relative HFO-Amplitude:

$$\text{Relative HFO-Amplitude} = \frac{\int_{f_{low}-10\text{Hz}}^{f_{low}+10\text{Hz}} S(f)df}{\int_{f_{high}-10\text{Hz}}^{f_{high}+10\text{Hz}} S(f)df} .$$

$S(f)$ ist das „Power-Spektrum“, f steht für die Frequenz mit maximaler Amplitude. Auch hier kam es zu einer Glättung der Spektren, d.h. zu einer schlechteren Frequenzauflösung. Die Glättung entsprach +/- 10 Hz.

2.4.3 Kohärenz

Um die Interaktion zwischen verschiedenen Gruppen von Neuronen aus unterschiedlichen Hirnarealen zu quantifizieren hat sich das Maß der Kohärenz in zahlreichen Studien bewährt. Mit ihm gelingt es, funktionelle Verbindungen zu beschreiben.

Kohärenz quantifiziert, in welchem Maße zwei Oszillationen derselben Frequenz ein stabiles Phasen- und Amplitudenverhältnis aufweisen. Zwei Signale sind zu 100 Prozent kohärent, wenn das eine Signal eine verschobene und skalierte Version des anderen Signals darstellt. Kohärenz wird häufig als Maßeinheit für die Effektivität einer Interaktion interpretiert und kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen (Maris et al., 2007). Dabei steht 0 für eine völlige Unabhängigkeit zweier Signale. 1 beschreibt eine vollkommene lineare Beziehung.

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendete Methode zur Berechnung der Kohärenz wird im Folgenden beschrieben.

Mit Hilfe der FFT wurden die aufgezeichneten LFP des STN und die simultan erhobenen Signale der MEG in die Frequenzdomäne transformiert. Die FFT der Datensegmente wurde über die gesamte Messzeit gemittelt (Maris et al., 2007). Es entstand eine Matrix der Kreuzspektren, welche alle Kombinationen der LFP-STN- und LFP-MEG-Signale beinhaltete. Ein Element der Matrix ($S_{x,y}$) stand dabei für das Kreuzspektrum zwischen zwei Signalen (x und y). Die Kohärenz ($C(f)$) ist definiert als das Quadrat des Betrages der Kreuzspektren dividiert durch die Amplitude der Zeitreihen:

$$C(f) = |S_{x,y}(f)|^2 / \sqrt{(S_{x,x} S_{y,y}(f))}$$

Die Kohärenz wurde dann gegen die Frequenz in Hertz aufgetragen.

Die Kohärenzspektren wurden mit einer Auflösung von +/- 10 Hz errechnet.

2.4.4 Kreuzfrequenzanalysen

Zur Quantifizierung einer Interaktion von Signalen verschiedener Frequenzen dient die sogenannte Kreuzfrequenzanalyse.

Es werden diverse Prinzipien unterschieden, über welche Oszillationen unterschiedlicher Frequenzen miteinander in Verbindung stehen können (Jensen et al., 2007); diese werden im Folgenden beschrieben:

1. Amplitude zu Amplitude: Die Amplitude von Signal 1 wird moduliert durch die Amplitude von Signal 2.
2. Phase zu Phase: Die Phase von Signal 1 ist abhängig von der Phase des 2. Signals, sodass das Phasenverhältnis über die Zeit beständig ist.

3. Phase zu Frequenz: Die Frequenz von Signal 1 ist an die Phase von Signal 2 gebunden. Je nach Phase stellt sich die zweite Komponente mit einer anderen Frequenz dar.
4. Phase zu Amplitude: Hier sind beide Komponenten bezüglich ihrer Frequenz über die Zeit stabil, jedoch ändert sich je nach Phase der einen Komponente die Amplitude der anderen (Jensen und Colgin, 2007).

Die Kopplungsstärke kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei hohe Werte eine starke Kopplung und niedrige Werte eine kaum vorhandene widerspiegeln.

Bei der Kopplung handelt es sich - wie bei der Kohärenz auch - lediglich um eine quantitative Darstellung der Verbindung zweier Signale, die keine Deutung über deren Richtung erlaubt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde nach einer Interaktion zwischen den oszillatorischen Aktivitäten in unterschiedlichen Frequenzbändern anhand einer Phasen-Amplituden-Kopplung gesucht.

Es wurden die Phase der Frequenzen unterhalb von 50 Hz (Alpha- und Beta-Band) und die Amplitude der Frequenzen oberhalb von 100 Hz (HFO) verwendet. Die Signale entstammten den LFP-Kanälen maximaler HFO-Amplitude. Zur Berechnung der normalisierten Kopplungsstärke diente die Methode nach Canolty (Canolty et al., 2006).

3 Ergebnisse

3.1 HFO im STN und deren Kopplung mit dem Beta-Band

3.1.1 HFO

In allen untersuchten 18 *Nuclei* konnten HFO während des medikamentösen *OFF*- und *ON*-Status detektiert werden.

Die LFP-Kontakte mit der deutlichsten oszillatorischen Aktivität innerhalb des HFO-Frequenzbandes befanden sich im Bereich des STN (Abbildung 3 A und B). Dort waren sie eher ventral lokalisiert (Abbildung 4).

Abbildung 5 A zeigt das Verhalten der absoluten HFO-Amplituden im *OFF* und im *ON*. Die Amplitude der sHFO zwischen 200 und 300 Hz war in 11 der 18 *Nuclei* im *OFF* größer als im *ON* ($n=18$; $p = 0,434$). Die Amplitude der fHFO zwischen 300 und 400 Hz war in 10 der 18 *Nuclei* im *ON* größer als im *OFF* ($n=18$; $p = 0,013$). Der nach Levodopa-Gabe entstandene Amplitudenzugewinn im Frequenzband der fHFO war statistisch signifikant (gepaarter t-Test; $n=18$; $p = 0,018$). Ein einheitliches, alle *Nuclei* betreffendes Verhalten der absoluten Werte der Amplituden für das sHFO- und das fHFO-Frequenzband konnte im medikamentösen *OFF*- und *ON*-Status nicht gezeigt werden.

Das Verhalten der relativen HFO-Amplitude als das Verhältnis der sHFO zu den fHFO im Vergleich zwischen *OFF* und *ON* war in allen 18 *Nuclei* identisch. Die relative HFO-Amplitude war im *OFF* größer als im *ON* (Abbildung 5 B). Das Ergebnis war ebenfalls statistisch signifikant ($n=18$; $p < 10^{-4}$).

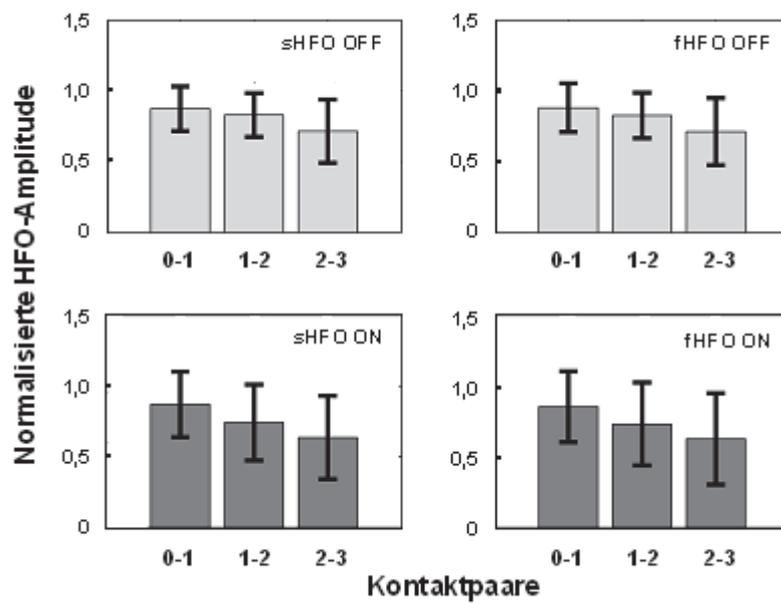


Abbildung 4: Räumliche Verteilung der sHFO und fHFO im Vergleich zwischen *OFF*- und *ON*-Status. Für jeden *Nucleus* und jeden LFP-Kanal wurde die Aktivität zwischen 200 – 300 Hz (sHFO), bzw. 300 – 400 Hz (fHFO) aufsummiert und mittels Division durch das *Nucleus*-spezifische Maximum normalisiert. Die normalisierten Werte der bipolaren Ableitungen (01, 12, 23) wurden über alle *Nuclei* gemittelt (modifiziert nach Özkurt et al., 2011).

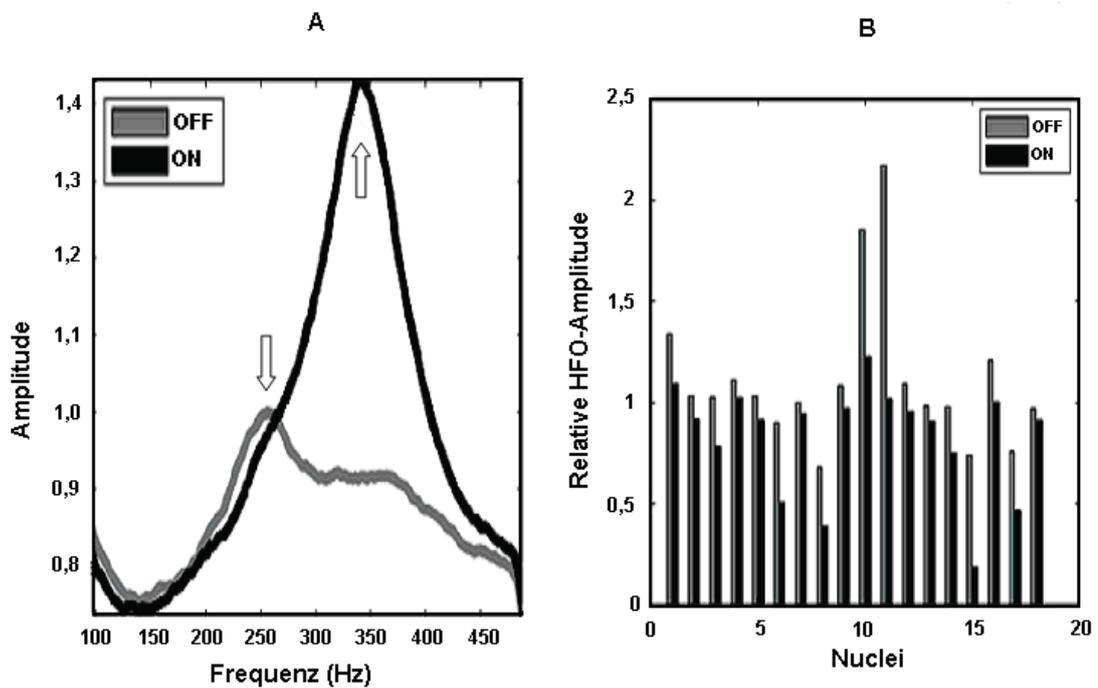


Abbildung 5: HFO-Amplitude.

(A) Nach *Multitaper*-Methode ermittelte absolute HFO-Amplitude im *OFF* (grau) und im *ON* (schwarz). Die Pfeile verdeutlichen die hervorstechenden Maxima der sHFO im *OFF*- und der fHFO im *ON*-Status. (B) Werte der relativen Amplituden aus allen 18 *Nuclei*. Im *OFF*-Status war sie stets größer als im *ON*-Status (modifiziert nach Özkurt et al., 2011).

3.1.2 Beta-Band

Unter Betrachtung der LFP-Kanäle mit der maximalen HFO-Amplitude zeigte sich im *ON* eine statistisch fast signifikante Abnahme ihrer maximalen Amplitude im Beta-Frequenzband (gepaarter t-Test; $n=17$; $p=0,053$). In 14 von 18 *Nuclei* zeigte sich eine Abnahme der maximalen Beta-Amplitude. Eine Zunahme wurde in 3 der 18 *Nuclei* gefunden. 1 *Nucleus* wies kein Amplitudenmaximum innerhalb des Beta-Bandes auf. Er wurde auf Grund der fehlenden Vergleichbarkeit zwischen *OFF*- und *ON*-Status von der Analyse ausgeschlossen.

Unter Verwendung der LFP-Kontaktpaare, welche innerhalb des Beta-Bandes die größte Amplitude aufwiesen, war die Abnahme der maximalen Amplitude innerhalb des

Beta-Frequenzbandes im *ON* statistisch signifikant (gepaarter t-Test; n=17; p=0,0073). In 15 der 18 *Nuclei* zeigte sich eine Abnahme der maximalen Beta-Amplitude. Eine Zunahme wurde in 2 von 18 *Nuclei* gefunden. Der *Nucleus* ohne Amplitudenmaximum innerhalb des Beta-Bandes wurde auch hier von der Analyse ausgeschlossen.

3.1.3 Kreuzfrequenzanalysen

Die Kopplung zwischen der Amplitude der HFO (100 bis 400 Hz) und der Phase der Oszillationen innerhalb des Beta-Frequenzbandes (8 bis 35 Hz) war statistisch signifikant ($p < 0,01$). In 33 der 36 *Nuclei* war sowohl während des medikamentösen *OFF*-, als auch während des medikamentösen *ON*-Status die HFO-Amplitude mit der Beta-Phase gekoppelt.

Im *OFF* lag eine Kopplung der Amplitude des gesamten HFO-Bandes mit der Beta-Phase vor.

Im *ON* zeigte sich eine Kopplung zwischen der Amplitude der fHFO und der Beta-Phase.

Die Abbildungen 6 A und B zeigen die jeweiligen Kopplungsstärken.

Um den Unterschied des Kopplungsverhaltens zwischen *OFF* und *ON* zu verdeutlichen, wurde von der Kopplungsstärke des *OFF* die des *ON* abgezogen. Es verblieb eine Kopplung zwischen der sHFO-Amplitude und der Phase des niedrigen Beta-Bandes (n=18; p=0,033), welche damit dem *OFF*-Status als Charakteristikum zugeschrieben würde.

In 13 der 18 *Nuclei* war im *OFF* die Kopplung zwischen der Amplitude der sHFO (210 - 290 Hz) und der Phase des niedrigen Beta-Bandes (14 – 17 Hz) stärker als im *ON*. Abbildung 6 C zeigt den statistisch signifikanten Unterschied der Kopplung zwischen den medikamentösen Zuständen.

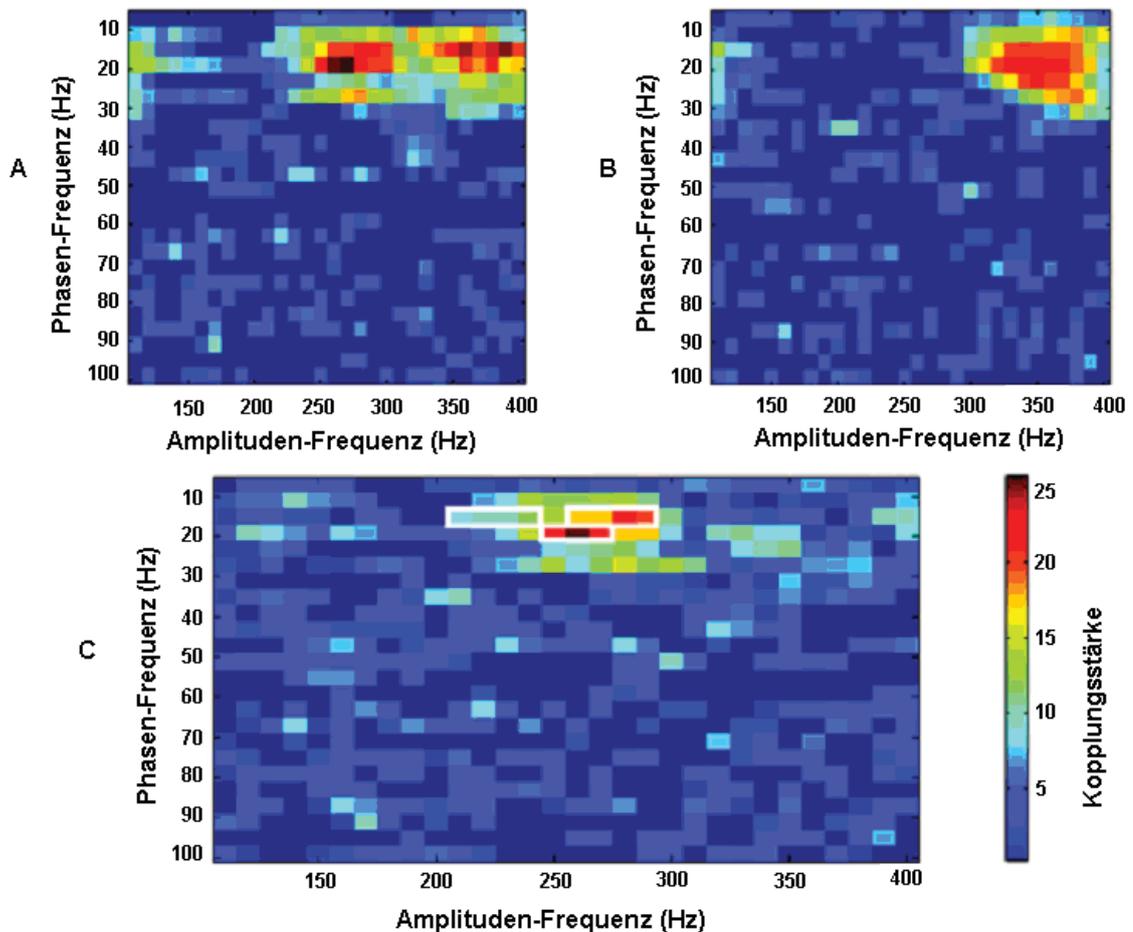


Abbildung 6: Kopplung zwischen der HFO-Amplitude und der Beta-Phase.

Darstellung der Amplituden der Frequenzen zwischen 100 Hz und 400 Hz auf der x-Achse und der Phasen der Frequenzen unter 100 Hz auf der y-Achse. Die Stärke der Kopplung findet sich in der Farbkodierung wieder.

(A) Darstellung der Kopplungsstärke zwischen der Phase des Beta- und der Amplitude des HFO-Frequenzbandes im medikamentösen *OFF*-Status gemittelt über allen *Nuclei*. (B) Darstellung der Kopplungsstärke zwischen der Phase des Beta- und der Amplitude des HFO-Frequenzbandes im medikamentösen *ON*-Status gemittelt über allen *Nuclei*. (C) Unterschiede der Kopplungsstärke (*OFF* abzüglich *ON*). Die weiß umrandeten Anteile der Grafik markieren die Frequenzanteile, welche einen signifikanten Unterschied in ihrer Kopplung mit dem Beta-Band aufwiesen ($p < 0,05$) (modifiziert nach Özkurt et al., 2011).

Die Kopplungsstärke korrelierte weder im *OFF* ($n=18$; $r=0,3127$; $p=0,1130$), noch im *ON* ($n=18$; $r=0,2962$; $p=0,1260$) mit der Höhe der Amplituden der gekoppelten Frequenzen. Das bedeutete, dass nicht die im jeweiligen „Power-Spektrum“ dominierenden Frequenzen miteinander gekoppelt waren.

Abbildung 7 illustriert dies beispielhaft an einem Patienten für das Beta-Band. Die maximale Amplitude im Beta-Frequenzband lag bei 9,8 Hz (niedriges Beta). Die Kopplungsstärke zu den HFO war am stärksten bei 25-30 Hz (hohes Beta).

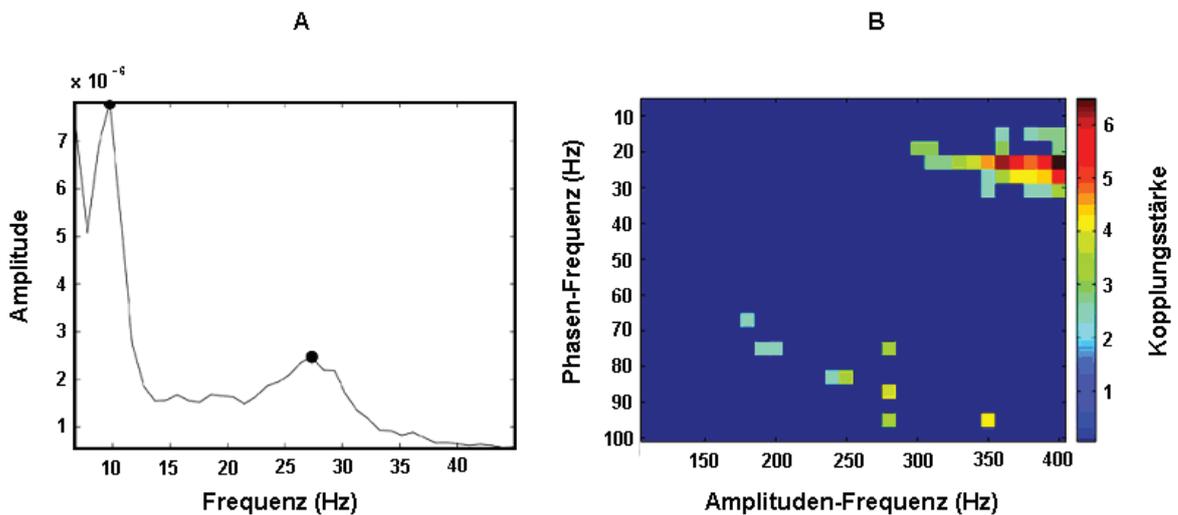


Abbildung 7: Unabhängigkeit von Kopplungsstärke und Amplitude.

(A) Spektrum des Patienten 8 für einen Kanal, welcher sein absolutes Amplitudenmaximum bei 10 Hz besaß. Die Punkte markieren die Maxima des Spektrums. (B) Die Kopplung war prominenter im Bereich des hohen Beta mit ~ 25 Hz. Das in seiner Amplitude stärkere Signal der niedrigen Beta-Aktivität bei ~ 10 Hz besaß keine signifikante Kopplung mit den hohen Frequenzen.

Ein Beispiel für die Unabhängigkeit von Amplitude und Kopplungsstärke für das HFO-Band ist in Abbildung 8 dargestellt. Im *ON* zeigten sich ein Amplitudenabfall der sHFO zwischen 200 und 300 Hz, sowie ein Amplitudenanstieg der fhFO zwischen 300 und 400 Hz.

Der absolute Wert der sHFO-Amplitude blieb im *ON* jedoch größer als der der fhFO-Amplitude. Dennoch bestand die Kopplung im *ON* zwischen der fhFO-Amplitude und der Beta-Phase.

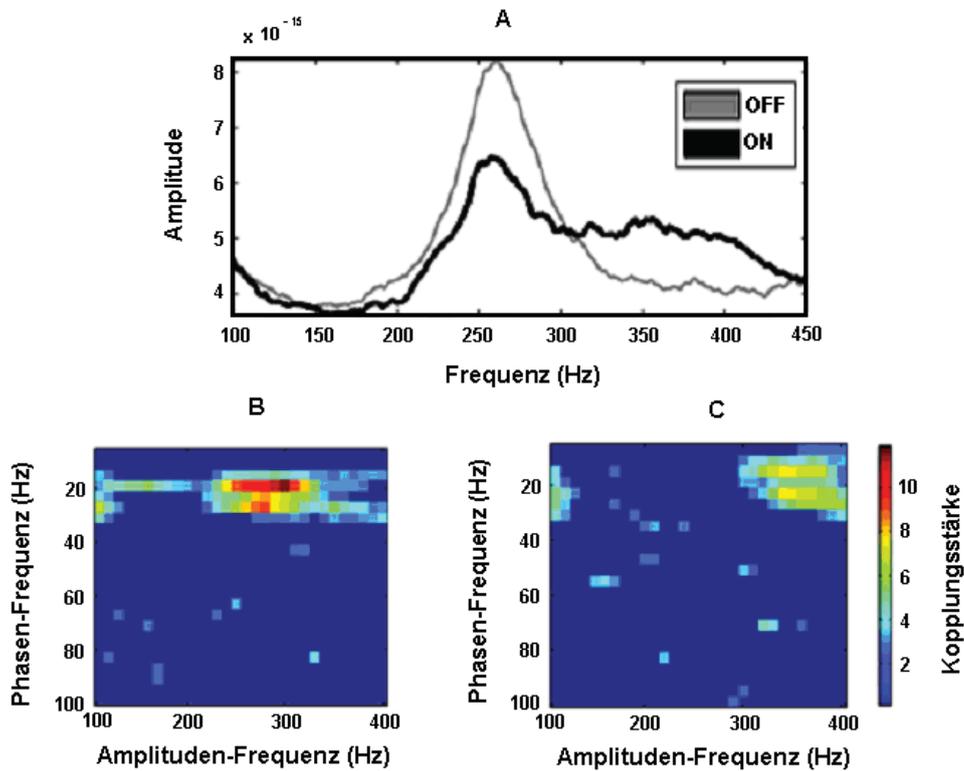


Abbildung 8: Modulation der Kopplung zwischen der Phase des Beta-Bandes und der Amplitude der HFO durch Levodopa.

Die Kopplung wurde von sHFO zu fHFO verschoben, während die dominierende Frequenz mit maximaler Amplitude innerhalb des Spektrums der HFO unverändert blieb. **(A)** Nach *Multitaper*-Methode ermittelte HFO-Amplituden im *OFF* (grau) und im *ON* (schwarz) für den Patienten 2. Obwohl die Amplitude der sHFO abnahm, kam es zu einem Amplitudenanstieg im Frequenzbereich der fHFO unter Levodopa. Das Maximum innerhalb des „Power-Spektrums“ im Bereich der HFO lag sowohl im *OFF*-, als auch im *ON*-Status im Bereich der sHFO. **(B)** Eine signifikante Kopplung zeigte sich während des medikamentösen *OFF*-Status mit den sHFO. **(C)** Eine Kopplung mit fHFO war während des medikamentösen *ON*-Status statistisch signifikant, obwohl die Amplitude innerhalb des „Power-Spektrums“ für die sHFO verglichen mit derjenigen der fHFO größer war, was in **(A)** dargestellt wurde (modifiziert nach Özkurt et al., 2011).

3.1.4 Korrelation zwischen den Amplituden ausgewählter Frequenzen und den UPDRS III-Subscores der kontralateralen Körperhälfte

Für den medikamentösen *OFF*-, sowie für den medikamentösen *ON*-Status wurde eine Analyse der Korrelation zwischen den UPDRS III-Subscores einer Körperhälfte

bezüglich Akinese und Rigor mit der sHFO-Amplitude, der fHFO-Amplitude, der relativen HFO-Amplitude und der maximalen Amplitude im Beta-Band aller - zur sich bewegenden Körperhälfte - kontralateralen *Nuclei* durchgeführt.

Es wurden lediglich die kontralateralen *Nuclei* betrachtet, da bisherige Untersuchungen eine Kohärenz zwischen oszillatorischer Aktivität im Bereich des STN und vornehmlich ipsilateralen, sensomotorischen Strukturen wie dem prä- und postzentralen *Gyrus* gezeigt haben (Hirschmann et al., 2011). Diese Areale steuern Bewegungen der Körpergegensseite. Zudem wurde der Einfluss der Basalganglien auf Bewegungen der kontralateralen Körperhälfte in diversen Arbeiten beschrieben (Guridi et al., 1999; Rodriguez-Oroz et al., 2001).

Die UPDRS III-*Subscores* korrelierten statistisch signifikant ($p < 0,05$) mit der relativen HFO-Amplitude (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient; $n=36$; $r=0,3618$; $p=0,015$) und der Amplitude der dominierenden Beta-Frequenzkomponente (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient; $n=34$; $r=0,3285$; $p=0,028$). In Abbildung 9 A und B sind die Korrelationen graphisch dargestellt.

Eine lineare Regressionsanalyse zeigte, dass die Beiträge der relativen HFO-Amplitude (Koeffizient: 16,8968; $p < 10^{-5}$) und der Amplitude der dominierenden Beta-Frequenzkomponente (Koeffizient: 5,2891; $p=0,04$) an der Vorhersage der UPDRS III-*Subscores* der kontralateralen Körperhälfte statistisch signifikant waren.

Quantitativ betrachtet trug die relative HFO-Amplitude stärker zur Vorhersage der UPDRS III-*Subscores* bei (76 %), als die Amplitude der dominierenden Beta-Frequenzkomponente (24 %).

Eine Addition der normalisierten Werte für die relative HFO-Amplitude mit denen der maximalen Beta-Amplitude ergab die stärkste Korrelation mit den UPDRS III-*Subscores* ($n=34$; $r=0,45$; $p=0,004$). Abbildung 9 C veranschaulicht dies.

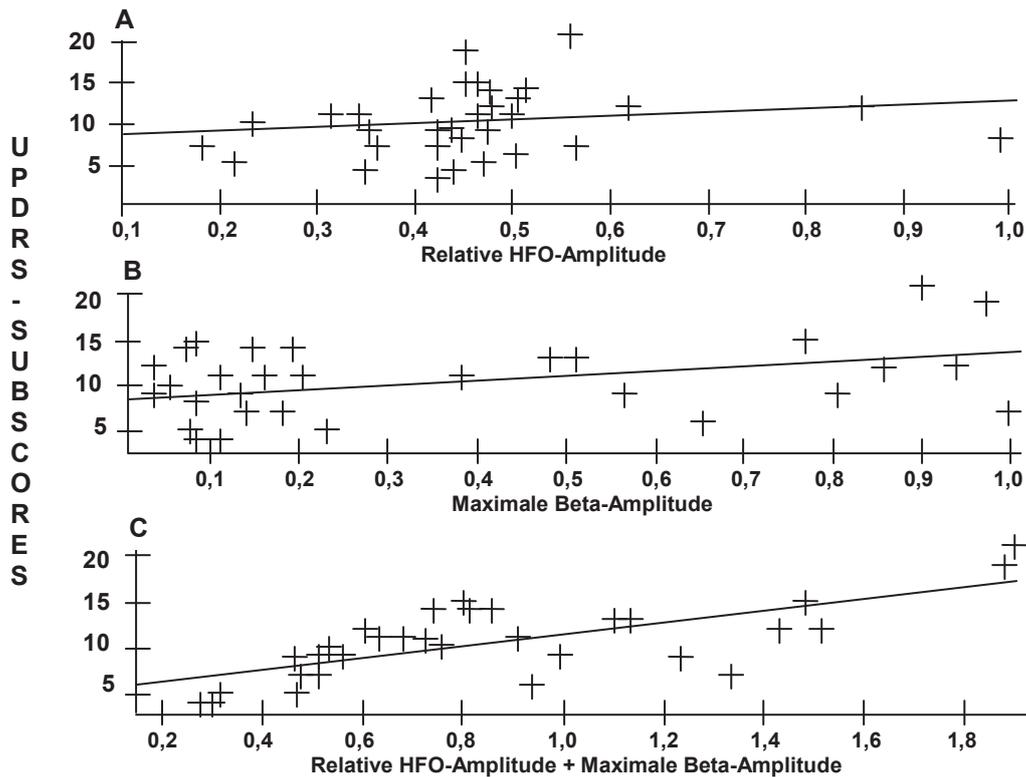


Abbildung 9: Korrelation der UPDRS III-Subscores für Akinesie und Rigor mit der relativen HFO-Amplitude und der dominierenden Beta-Frequenzkomponente.

Dargestellt ist die Korrelation zwischen den akinetisch-rigiden UPDRS III-Subscores einer Körperhälfte und (A) der relativen HFO-Amplitude ($n=36$; $p=0,015$; $r=0,362$), sowie (B) der maximalen Beta-Amplitude ($n=34$; $r=0,329$; $p=0,028$) des kontralateralen *Nucleus*. (C) Korrelation zwischen UPDRS III-Subscores und der Summe aus relativer HFO-Amplitude + maximaler Beta-Amplitude ($n=34$; $r=0,45$; $p=0,004$) (modifiziert nach Özkurt et al., 2011).

Zwischen der relativen HFO-Amplitude und der Amplitude der dominierenden Beta-Frequenzkomponente bestand keine statistisch signifikante Abhängigkeit ($n=34$; $r=0,22$; $p=0,100$).

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Differenz der maximalen Beta-Amplitude zwischen medikamentösem *OFF*- und *ON*-Status und der entsprechenden Amplitudendifferenz im Bereich der sHFO konnte jedoch gezeigt werden ($n=17$; $r= -0,46$; $p=0,032$).

4 Diskussion

Die Existenz der HFO konnte im Rahmen dieser Arbeit durch die Analyse der LFP aus insgesamt 18 STN von Patienten mit *Morbus Parkinson* ausnahmslos bestätigt werden.

Außerdem konnte das Vorhandensein einer Kopplung zwischen der Amplitude der HFO (100 bis 400 Hz) und der Phase der Oszillationen innerhalb des Beta-Frequenzbandes (8 bis 35 Hz) bestätigt werden, wenngleich diese unabhängig von der maximalen Beta-Frequenzkomponente war.

Ein neuer Befund war die Differenzierung der HFO in zwei Frequenzbereiche. Ein Bereich um 250 Hz (langsame/*slow* HFO - sHFO), ein anderer um 350 Hz (schnelle/*fast* HFO - fHFO).

Beide Bereiche zeigten ein charakteristisches Verhalten bezüglich ihrer Amplituden und Kopplungen unter medikamentöser Intervention. Nach der Administration von Levodopa zeigten alle 18 *Nuclei* einen Abfall des Amplitudenverhältnisses der sHFO zu den fHFO ($p < 10^{-4}$). Jenes korrelierte statistisch signifikant mit den akinetisch-rigiden Anteilen des UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) III-Motorscores der kontralateralen Körperhälfte ($r=0,3618$; $p=0,015$).

Eine Kombination aus dem Verhältnis der sHFO zu den fHFO und der maximalen Beta-Frequenzkomponente korrelierte stärker mit den UPDRS III-Subscores ($r=0,45$; $p=0,004$).

4.1 HFO im STN und deren Kopplung mit dem Beta-Band

4.1.1 Methodische Überlegungen

Nur wenige Studien berichteten bisher von hochfrequenten Oszillationen (100-400 Hz) bei Patienten mit *Morbus Parkinson* (Foffani et al., 2005; Foffani et al., 2003; Lopez-Azcarate et al., 2010). Die Erstbeschreibung der HFO bei *Morbus Parkinson* aus dem Jahre 2003 (Foffani et al., 2003) postulierte zu dieser und einer anderen aktuellen Studie von López-Azcárate und Kollegen (Lopez-Azcarate et al., 2010) gegensätzliche Ergebnisse.

Foffani und Kollegen (Foffani et al., 2003) detektierten HFO in einer Minderzahl der analysierten *Nuclei* im medikamentösen *OFF* und in einer Mehrzahl der *Nuclei* im *ON*.

Im Folgenden werden mögliche Gründe dafür erörtert, dass Foffani und Kollegen - im Gegensatz zu dieser Studie – in vielen Fällen keine HFO-Aktivität detektieren konnten.

Einerseits wurde keine Unterscheidung zwischen den sHFO (200 – 300 Hz) und den fHFO (300 – 400 Hz) vorgenommen, sondern eine Gauß-Kurve über dem gesamten HFO-Frequenzbereich zwischen 100 und 1000 Hz angelegt. Die Frequenzkomponenten wurden nicht getrennt voneinander betrachtet.

Andererseits wurde die LFP-Kontaktauswahl zur weiteren Analyse zuvor festgelegt. Sie war unabhängig von der detektierten individuellen HFO-Amplitude und für jeden Patienten gleich.

Außerdem wurden die „Power-Spektren“ mittels der Methode nach Welch (Welch, 1967) erstellt.

Die Gefahr der oben angeführten Punkte bestand darin, existierende HFO zu übersehen. Aus diesem Grund wurden andere Methoden im Rahmen dieser Arbeit verwendet.

Zunächst wurde eine Gauß-Kurve über einem kleineren Frequenzabschnitt (200 – 400 Hz) angelegt.

Dann wurde eine Unterscheidung von sHFO und fHFO vorgenommen. Die Frequenzkomponenten wurden getrennt voneinander betrachtet und es wurde eine patientenspezifische LFP-Kontaktauswahl getroffen. Sie richtete sich nach den LFP-Kanälen mit der stärksten Aktivität innerhalb des HFO-Frequenzbandes im *OFF*. Diese Methode hatte sich bereits in anderen Studien über niedrigere Frequenzbereiche bei *Morbus Parkinson* bewährt (de Solages et al., 2009; de Solages et al., 2010; Kühn et al., 2006; Kühn et al., 2009; Ray et al., 2008).

Zuletzt wurde statt der Methode nach Welch (Welch, 1967) eine *Multitaper*-Methode verwendet.

Die nach dem oben beschriebenen Vorgehen erhaltenen Ergebnisse stimmen mit denen von Lopez-Azcarate und Kollegen (Lopez-Azcarate et al., 2010) überein, womit die verwendete Methodik ihre Rechtfertigung findet.

4.1.2 HFO als neurophysiologischer Marker bei *Morbus Parkinson*

Bisher galt eine Suppression der Aktivität innerhalb des Beta-Frequenzbandes durch die Verabreichung von Levodopa als ein effektiver neurophysiologischer Marker für den Übergang von medikamentösem *OFF*-, zu *ON*-Status (Kühn et al., 2009). Allerdings zeigte dieser neurophysiologische Marker keine zufriedenstellende Sensitivität.

Abbildung 10 verdeutlicht dies am Beispiel eines Patienten. Während einer der LFP-Kanäle eine Suppression der Beta-Aktivität zeigte, stellte sich ein anderer LFP-Kanal desselben Patienten mit gegenteiligem Phänomen dar.

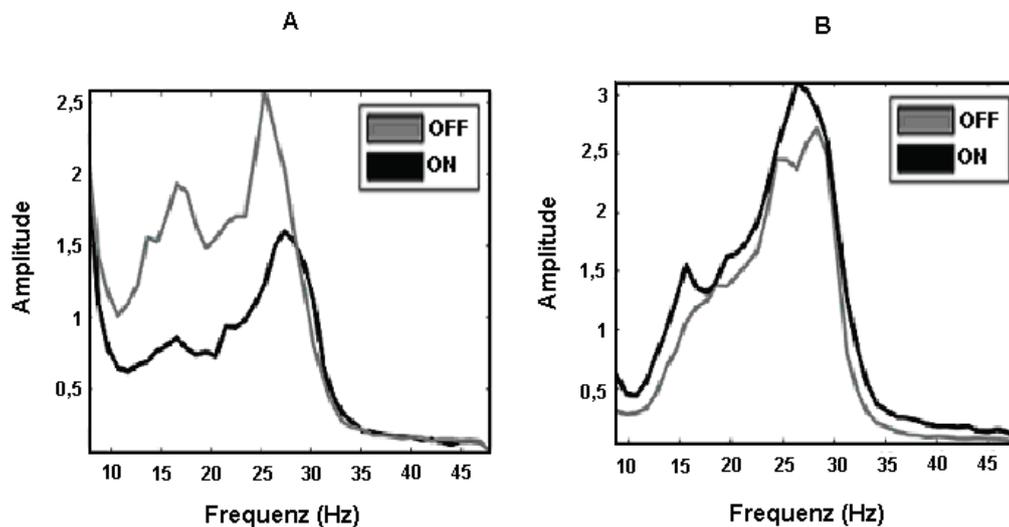


Abbildung 10: Levodopa-abhängige Veränderung der Amplitude im Beta-Frequenzband.

Sie war nicht homogen über allen Kontakten verteilt, obwohl diese denselben *Nucleus* repräsentierten. Schätzungen des Spektrums im Bereich der niedrigen Frequenzen während des medikamentösen *OFF*- (grau) und *ON*-Status (schwarz) bei einem beispielhaft ausgewählten Patienten (2). (A) Der abgebildete LFP-Kanal bezieht sich auf die Kontakte 2 und 3, sowie (B) auf die Kontakte 1 und 2. Während eine Suppression innerhalb des Beta-Bandes in (A) zu erkennen ist, fehlt diese im Falle der Abbildung (B).

Im Rahmen anderer Studien an Patienten mit *Morbus Parkinson* wurde gezeigt, dass nicht die Aktivität im gesamten Beta-Frequenzbereich, sondern vielmehr die Amplitude der dominierenden Frequenz ein verlässlicheres Maß zur Charakterisierung des medikamentösen Status ist (Ray et al., 2008; Weinberger et al., 2006) und in einer Verbindung mit den klinischen Symptomen wie Akinese und Rigor steht (Kühn et al.,

2009). Andererseits verhinderte eine, bei wenigen Patienten auftretende, deutliche Variabilität in der dominierenden Frequenz einen Vergleich zwischen *OFF* und *ON*. In diesen Fällen mussten die erhobenen Daten von den weiteren Analysen ausgeschlossen werden (Kühn et al., 2009).

Bei einer Minderzahl von Patienten trat außerdem das Phänomen auf, dass innerhalb des Beta-Frequenzbereiches keine der Frequenzen dominierte (Kühn et al., 2006; Kühn et al., 2009). Lalo und Kollegen (Lalo et al., 2008) konnten bei keinem der untersuchten Patienten eine Veränderung der Amplituden innerhalb des Beta-Bandes während des Übergangs von medikamentösem *OFF*- zu *ON*-Status aufzeigen.

Bei der Analyse im Rahmen dieser Arbeit zeigte lediglich ein Patient kein erkennbares Amplitudenmaximum im Bereich zwischen 8 und 35 Hz.

Oszillatorische Aktivität innerhalb des HFO-Frequenzbandes stellte hingegen einen zuverlässigeren neurophysiologischen Marker bei Patienten mit *Morbus Parkinson* dar, mit dem zwischen medikamentösem *OFF*- und *ON*-Status unterschieden werden konnte. Die Betrachtung der absoluten Amplituden sowohl der sHFO (200 – 300 Hz), als auch der fHFO (300 – 400 Hz) war dabei wenig zuverlässig. Die relative HFO-Amplitude als das Verhältnis von sHFO zu fHFO unterschied zwischen dem medikamentösen *OFF*- und *ON*-Status in allen Fällen. Im *OFF* verschob sich das Verhältnis zugunsten der sHFO.

Außerdem zeigte die relative HFO-Amplitude eine Korrelation zu den UPDRS III-*Subscores* der kontralateralen Körperhälfte für Akinese und Rigor. Diese Ergebnisse weisen auf eine mögliche Relevanz der HFO für die Pathophysiologie von *Morbus Parkinson* hin.

Da in allen analysierten *Nuclei* HFO-Aktivität gefunden wurden, stellt sich die Frage, ob hochfrequente Oszillationen im Bereich der Basalganglien ein physiologisches Phänomen darstellen, welches unabdingbar für eine ungestörte Motorfunktion ist. Vor dem Hintergrund, dass es während des medikamentösen *ON*-Status zu einer Symptomverbesserung kommt und ein Überwiegen der fHFO innerhalb der relativen HFO-Amplitude mit einer Verringerung der UPDRS III-*Subscores* für Akinese und Rigor der kontralateralen Körperhälfte einhergeht, gilt es zukünftig zu klären, ob HFO, bzw. vor allem fHFO bei Gesunden existieren. Solche Messungen könnten in Tiermodellen von *Morbus Parkinson* (MPTP, 6-OHDA) durchgeführt werden.

Bei ihnen wäre zu zeigen, dass möglicherweise ein relatives Überwiegen der fHFO-Amplitude gegenüber der sHFO-Amplitude vorbesteht und sich unter einer Depletion von Levodopa zugunsten der sHFO verschiebt.

Als Kontrollgruppen galten bisher Patienten mit Essentiellem Tremor (ET) und Dystonie (Danish et al., 2007). Bei ihnen wurden Oszillationen im Bereich der HFO im STN detektiert.

Es wurde keine Aussage über eine Unterscheidung zwischen sHFO und fHFO getroffen, was weitere Untersuchungen nötig macht, um zu zeigen, dass HFO nicht ausschließlich bei Patienten mit *Morbus Parkinson* innerhalb des STN existieren.

Über einen Zusammenhang zwischen der Applikation von Levodopa, der Verbesserung der UPDRS III-*Subscores* und der Veränderung von oszillatorischer Aktivität im HFO-Frequenzband lässt sich nur mutmaßen.

Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich, dass Oszillationen im medikamentösen *ON* zu höheren Frequenzen zwischen 300 und 400 Hz (fHFO) verschoben wurden. Dabei war nicht zu unterscheiden, ob es sich um die Aktivität einer Neuronenpopulation gleicher oszillatorischer Aktivität oder die Aktivität mehrerer Populationen handelte. Viele Neuronenpopulationen, welche asynchron in niedrigen Frequenzen oszillieren, würden ebenso zu HFO führen, wie eine Population mit hochfrequenter Aktivität.

Möglich wäre, dass Levodopa neuronale Netzwerke zu Oszillationen zwischen 300 und 400 Hz (fHFO) anregt.

Außerdem wäre denkbar, dass unabhängig, bzw. abhängig davon oszillatorische Aktivität zwischen 200 und 300 Hz inhibiert wird.

Es ist fraglich, ob eine Levodopa-induzierte Veränderung der oszillatorischen HFO-Aktivität zu einer Symptomlinderung bei Patienten mit *Morbus Parkinson* führt, oder ob eine Levodopa-induzierte Symptomverbesserung Oszillationen im HFO-Frequenzband beeinflusst.

Die Tatsache, dass die UPDRS III-*Subscores* mit dem Verhältnis von sHFO zu fHFO korrelierten, wobei eine Verbesserung des *Score*-Wertes bei einem Überwiegen der fHFO, bzw. einem Unterliegen der sHFO festzustellen war, lässt vermuten, dass fHFO den Erfordernissen, welche für eine schnelle Informationsverarbeitung benötigt werden, eher entsprechen als niedrigere Frequenzen. Diese Beobachtung geht einher mit der Theorie, dass ein vorhandenes Übergewicht des antikinischen Beta-Bandes zur Erlangung einer adäquaten Motorfunktion bei Patienten mit *Morbus Parkinson* zunächst

überwunden werden muss, um die damit verbundenen Symptome wie Akinese und Rigor abzuschwächen (Brown, 2006; Brown, 2007; Hammond et al., 2007).

Generell bleibt bei der Analyse von LFP im HFO-Frequenzband, welche mittels implantierter Makroelektroden gemessen wurden, das Folgende kritisch zu würdigen:

Die Implantation der Elektroden fand im Rahmen dieser Arbeit am Vortag der MEG-Ableitungen und simultanen LFP-Aufzeichnungen statt. Bei Lopez-Azcarate und Kollegen (Lopez-Azcarate et al., 2010) betraf der Abstand zwischen der Datenerhebung und der Operation vier bis fünf Tage. Der kurze Zeitabstand lässt die Frage aufkommen, ob das Auftreten der HFO möglicherweise durch die Operation getriggert wird. Mann und Kollegen konnten nämlich zeigen, dass allein durch die intraoperative Platzierung der Makroelektroden ohne Anschluss an den Stimulator zur THS ein prokinetischer Effekt bezogen auf den UPDRS III-*Motorscore* entstand (Mann et al., 2009).

Da im Rahmen dieser Arbeit ein Zusammenhang zwischen den UPDRS III-*Subscores* und der relativen HFO-Amplitude gefunden wurde, bleibt daher unklar, inwieweit HFO möglicherweise das Resultat einer operativen Manipulation darstellen.

Selbst die Tatsache, dass bei Patienten mit ET und Dystonie (Danish et al., 2007) HFO gefunden wurden, widerspricht jener kritischen Betrachtung nicht, da auch hier Makroelektroden operativ eingebracht wurden und Hirngewebe gereizt, bzw. geschädigt wurde.

4.1.3 Einfluss der HFO auf das Beta-Band

Da dem Beta-Frequenzbereich zwischen 8 und 35 Hz bisher bei Patienten mit *Morbus Parkinson* vorrangig Beachtung geschenkt wurde, ist eine umfassende Datensammlung vorhanden, welche die Unterdrückung der Amplitude des Beta-Bandes unter medikamentöser Therapie bestätigt (Alonso-Frech et al., 2006; Brown et al., 2008; Brown et al., 2001; Hammond et al., 2007).

Eine Beta-Suppression konnte ebenfalls unter Anwendung der THS gefunden werden (Bronte-Stewart et al., 2009; Foffani et al., 2006; Kühn et al., 2008).

Eine Studie von Lopez-Azcarate und Kollegen (Lopez-Azcarate et al., 2010) zeigte eine konsistente Kopplung zwischen dem HFO- und dem Beta-Band im STN.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine Kopplung zwischen der Beta-Phase im STN und der HFO-Amplitude gezeigt werden. Die sHFO-Beta-Kopplung im *OFF* stellte den entscheidenden Unterschied zwischen den medikamentösen Zuständen dar, denn sowohl im *OFF*, als auch im *ON* lag eine gleich starke fHFO-Beta-Kopplung vor. Die Reduktion der sHFO-Beta-Kopplung im *ON* könnte eine die Abschwächung einer antikinetischen Komponente innerhalb des subthalamokortikalen Systems bedingen und somit prokinetisch wirken.

Eine Verschiebung des Gleichgewichts von sHFO zu fHFO könnte ebenfalls in Zusammenhang mit einer Veränderung neuronaler Aktivität im Beta-Band stehen und die klinischen Symptome beeinflussen.

Es stellt sich daher die Frage, welche physiologischen Prozesse für das Auftreten der Kopplung verantwortlich sein könnten.

Möglich wäre, dass verschiedene Neuronenpopulationen bei Patienten mit *Morbus Parkinson* im medikamentösen *OFF* synchron mit Beta-Frequenzen oszillieren.

Im *OFF* korrelierte die Beta-Phase mit der Amplitude des gesamten HFO-Bandes. Nach Subtraktion des *OFFs* vom *ON* überwog die Kopplung zur Amplitude der sHFO. Das könnte bedeuten, dass in Abhängigkeit des medikamentösen Status die Synchronität der im *OFF* mit Beta-Frequenzen oszillierenden Populationen im *ON* unterbrochen würde.

Die Neuronenpopulationen würden dann asynchron oszillieren. Die Kopplung würde abgeschwächt werden. Bei einem Nachlassen der Levodopa-Wirkung würde sich die Synchronität der Beta-Oszillationen wieder einstellen und eine verstärkte Kopplung zur sHFO-Amplitude im *OFF* entstehen lassen. Die Tatsache, dass eine unter Levodopa auftretende Abschwächung der Beta-Oszillationen in verschiedenen Arbeiten gezeigt wurde (Alonso-Frech et al., 2006; Brown et al., 2008; Brown et al., 2001; Hammond et al., 2007), unterstützt die oben genannte Theorie.

Einer Kopplung der Phase der niedrigen Frequenzen mit der Amplitude der hohen Frequenzen wurde in einer anderen Studie ebenfalls eine inhibitorische Bedeutung bezüglich des motorischen Zustandes bei *Morbus Parkinson* zugesprochen (Osipova et al., 2008).

Es kann aus den Ergebnissen dieser Arbeit vermutet werden, dass die oszillatorische Aktivität im HFO-Frequenzbereich – über ihren Zusammenhang mit dem Beta-Band – am motorischen Status des Patienten beteiligt ist.

Unterhalten wird die Vermutung durch die Tatsache, dass die Addition der relativen HFO-Amplitude mit der maximalen Beta-Amplitude = X die höchste Korrelation mit den UPDRS III-Subscores aufwies. Ein Überwiegen der sHFO-, sowie ein Unterliegen der fHFO-Frequenzkomponente führten zu hohen Werten der relativen HFO-Amplitude. Hohe Werte der relativen HFO-Amplitude, sowie hohe Beta-Amplitudenmaxima gingen mit hohen Werten von X einher. Hohe Werte für X korrelierten mit schlechteren Werten innerhalb der UPDRS III-Subscores für Akinese und Rigor der kontralateralen Körperhälfte und demnach mit einem schlechteren klinischen Zustand des Patienten.

Es kann geschlussfolgert werden, dass hohe sHFO- und Beta-Amplituden, sowie niedrige fHFO-Amplituden untereinander in Zusammenhang zu stehen scheinen und ein schlechteres klinisches Ergebnis bedingen. Den sHFO wird daher ein bewegungshemmender Aspekt zugewiesen.

Es sollten zukünftig weitere Anstrengungen darauf verwendet werden, die gegenseitige Beziehung der sHFO, fHFO und dem Beta-Frequenzband weiter aufzudecken.

4.1.4 HFO im Zusammenhang mit der THS

Der Frequenzbereich der HFO (100 – 400 Hz) schließt die Frequenz ein, welche klinisch unter Verwendung der THS (130, bzw. 150 Hz) im STN zur Anwendung kommt.

Bisher wurde zum einen vermutet, dass die THS über eine Unterdrückung der Aktivität im Beta-Frequenzbereich agiert (Foffani et al., 2003; Priori et al., 2006).

Zum anderen bestand die Hypothese, dass die THS in der Lage sei, eine bei Patienten mit *Morbus Parkinson* fehlende HFO-Aktivität innerhalb der Basalganglienschleife zu immitieren (Priori et al., 2006).

Die Aktivität übertrüge sich mit der doppelten Stimulationsfrequenz (diese liegt üblicherweise bei 130 Hz) auf den GPi (Foffani and Priori, 2006; Foffani et al., 2003). Der eigentliche Mechanismus, mit welchem die Therapie eine eindeutige Symptomlinderung erzielt, bleibt jedoch weiterhin ungeklärt.

Bezüglich der Wirkungsweise der THS lassen sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit neue Hypothesen ableiten.

Die Überlegungen basieren auf der Tatsache, dass die Beta-Phase mit der Amplitude der HFO gekoppelt war. Eine durch die THS hervorgerufene Beta-Suppression (Foffani et al., 2003; Priori et al., 2006) könnte zu einer Abschwächung der HFO-Beta-Kopplung führen. Diese würde dem Effekt des medikamentösen *ON*, welcher im Rahmen dieser Arbeit gezeigt wurde, entsprechen. Würde sich unter der THS gleichzeitig die relative HFO-Amplitude zugunsten der fHFO verschieben, würde dies eine Verbesserung der UPDRS III-*Subscores* bedeuten. Die Symptomlinderung unter THS wäre damit zu erklären.

Die THS könnte ebenso als Frequenzmodulator dienen (Chowning et al., 1973). Dabei würde die Stimulationsfrequenz als Modulationsfrequenz und die HFO mit ihrem Mittelwert zwischen sHFO und fHFO im STN als Trägerfrequenz betrachtet.

Die über THS-Elektroden applizierte Frequenz könnte sich zu der bereits innerhalb des STN bestehenden Aktivität aufaddieren oder sich davon abziehen und auf diese Weise den Frequenzumschlag von den sHFO zu den fHFO erreichen. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen keinen definitiven Schluss bezüglich der Wirkungsweise der THS zu. Sie zeigen nur, dass die oszillatorische Aktivität innerhalb der HFO als wesentlicher Bestandteil des positiven, therapeutischen Effektes der THS anzunehmen ist.

Daraus leitet sich die Schlussfolgerung ab, dass die Betrachtung des Zusammenhanges von HFO innerhalb der Basalganglien und der THS in Zukunft erlauben könnte, effektivere klinische Einstellparameter bei der Anwendung der THS zu nutzen. Mit dem Wissen um die individuelle oszillatorische Aktivität eines Patienten könnte eine wesentlich präzisere Einstellung vorgenommen werden. Geschlossene Schaltkreise könnten mittels *Feedback*-Mechanismen Informationen über die neuronalen oszillatorischen Aktivitäten des Individuums erhalten. Sie könnten daraufhin die jeweiligen Stimulationsfrequenz anpassen und stets die optimale Justierung erzeugen (Brittain et al., 2010; Rossi et al., 2007; Rossi et al., 2008).

5 AUSBLICK

5.1 Weiterführende Analysen

Es wurde darauf hingewiesen, dass im Rahmen der hier durchgeführten Studie simultan zur Aufzeichnung der LFP im STN eine nicht-invasive MEG durchgeführt wurde.

Die Analyse der MEG-Daten stellt somit eine zukünftige Herausforderung dar.

Unter Berücksichtigung der bisherigen Ergebnisse dieser Arbeit stellen sich dabei folgende Fragen:

1. Besteht eine Kopplung zwischen den HFO im STN und kortikalem Beta?

Eine Arbeit von Hirschmann und Kollegen beschrieb eine Kohärenz zwischen oszillatorischer Beta-Aktivität des STN und ipsilateralem sensomotorischen *Cortex* (Hirschmann et al., 2010). Da in dieser Arbeit eine Kopplung innerhalb des STN zwischen HFO und den Oszillationen im Beta-Band gefunden wurde, erscheint es sinnvoll, nach einem Zusammenhang zwischen HFO im STN und dem Beta-Band des sensomotorischen *Cortex* zu suchen. Außerdem konnten Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der THS im Tiermodell eine Suppression der Beta-Aktivität über dem Motorcortex zeigen (Li et al., 2007). Es scheint daher nachvollziehbar, wegen des vermuteten Effektes der THS auf die HFO im STN nach einer Beziehung der subkortikalen HFO zum kortikalen Beta-Band zu suchen.

2. Existieren HFO kortikal?

Den Ergebnissen dieser Arbeit folgend scheinen HFO im STN in Zusammenhang mit der Motorfunktion von Patienten mit *Morbus Parkinson* zu stehen.

Kortikale HFO zwischen 80 und 600 Hz wurden bisher hauptsächlich invasiv untersucht (Bragin et al., 2000; Staba et al., 2002).

Bei Patienten mit Epilepsie wurden hochfrequente Oszillationen in Regionen des *Hippocampus* und *Parahippocampus* gefunden und in „*Ripples*“ und „*fast Ripples*“ unterteilt (Bragin et al., 2000; Buzsaki et al., 1992; Staba et al., 2002; Suzuki und Smith, 1987). Physiologische „*Ripples*“ zwischen 80 und 200 Hz reflektierten IPSP, welche von Interneuronen generiert wurden und die Entladung der Hauptneurone

regulierten (Buzsaki et al., 1992; Ylinen et al., 1995). Die sogenannten „fast Ripples“ zwischen 250 und 600 Hz erschienen vornehmlich in interiktalen Ableitungen und waren mit Regionen assoziiert, in denen Krampfanfälle spontan entstanden (Bragin et al., 2000; Staba et al., 2002).

Zwar wurde das Auftreten hochfrequenter Oszillationen zwischen 200 und 600 Hz über dem menschlichen somatosensorischen *Cortex* auch in MEG-Studien beobachtet, jedoch handelte es sich dabei um evozierte Potentiale (EP) während der peripheren Nervenstimulation, zu deren Detektion eine Mittelung tausender Reizantworten notwendig war (Gross et al., 2001; Kotecha et al., 2009). Es wäre daher wünschenswert, die hier erhobenen Daten auf eine Existenz kortikaler HFO zu untersuchen und herauszufinden, ob sie in gleichem Maße mit der klinischen Symptomatik der Patienten mit *Morbus Parkinson* korrelieren wie die subkortikalen HFO.

3. Wenn ja: Besteht eine Kohärenz zwischen den kortikalen HFO und den HFO im STN?

Bisherige Arbeiten haben einen Zusammenhang zwischen niedrigfrequenter oszillatorischer Aktivität innerhalb des STN und kortikalen Arealen nachgewiesen (Baker et al., 2002; Eusebio et al., 2009; Hirschmann et al., 2011). Sowohl das Alpha-Band (7-12 Hz), als auch das Beta-Band (13-35 Hz) zeigten eine statistisch signifikante Kohärenz, welche ipsilateral dominierte. Während Oszillationen des Alpha-Frequenzbereiches vornehmlich zu temporalen Arealen kohärent waren, standen die des Beta-Frequenzbereiches zu Regionen um den *Gyrus precentralis* in Zusammenhang (Hirschmann et al., 2011). Eine Stimulation des STN über Makroelektroden mit Frequenzen zwischen 5 und 30 Hz hatte gezeigt, dass auch diese eine kortikale Repräsentation über dem ipsilateralen mesialen sensomotorischen *Cortex* besaßen. Die genaue Lokalisation der Areale konnte durch evozierte Potenziale detektiert werden (Chen et al., 2007; Eusebio et al., 2009).

Als Erklärung für die Zusammenhänge wurden neuronale Verbindungen zwischen STN und kortikalen Arealen angeführt. Die Verbindungen bestehen über zwischengeschaltete *Nuclei* der Basalganglienschleife, bzw. direkt, wobei ausschließlich kortikale, monosynaptische Afferenzen und keine subthalamischen Efferenzen bekannt sind (Monakow et al., 1978; Nambu et al., 1996; Rodriguez-Oroz et al., 2001). Afferenzen schienen über die THS antidrom aktiviert zu werden

und die hochfrequente Aktivität zu kortikalen Arealen zu übermitteln (Li et al., 2007). Eusebio und Kollegen (Eusebio et al., 2009) beschrieben eine Beeinflussung der kortikalen 20 Hz-Aktivität über Stimulationen des STN mit 5-30 Hz, Li und Kollegen (Li et al., 2007) detektierten eine Suppression der kortikalen Beta-Aktivität bei einer 120 Hz-Stimulation im 6-OHDA-Tiermodell (Ratte).

Die oben genannten Ergebnisse zeigen, dass eine Kohärenz zwischen subkortikalen und kortikalen Oszillationen verschiedener Frequenzbereiche bereits nachgewiesen werden konnte. Im Falle einer Existenz von kortikalen HFO sollte daher nach einem Zusammenhang zu HFO im STN gesucht werden.

5.2 Neue Paradigmen

In den oben beschriebenen Abschnitten wurde dargelegt, dass Oszillationen im STN eine bedeutsame Rolle bei der Pathophysiologie des *Morbus Parkinson* zukommen könnte.

Es wurde beschrieben, dass die THS einen wesentlichen Beitrag zu einer adäquaten Therapie bei Patienten mit *Morbus Parkinson* leistet und klinische Symptome in ihrer Ausprägung deutlich reduziert werden können (Moro et al., 2002; Temperli et al., 2003). Der genaue Wirkmechanismus bleibt jedoch weiterhin unverstanden.

Vor diesem Hintergrund scheint es besonders interessant, den Einfluss der THS auf die hochfrequente oszillatorische Aktivität in STN und *Cortex* näher zu untersuchen.

Über die implantierten Makroelektroden mit ihren externalisierten Kabeln könnten verschiedene Stimulationsfrequenzen während simultaner MEG-Ableitung appliziert werden. Denkbar wäre die Verwendung von Frequenzen, die das Alpha-, Beta-, Gamma- und HFO-Band repräsentieren und sich als relevant für die Pathophysiologie bei Patienten mit *Morbus Parkinson* erwiesen haben (Brown, 2003; Hutchison et al., 2004; Kühn et al., 2004; Marsden et al., 2001; Paradiso et al., 2004; Wichmann et al., 1994).

Neben der Verwendung unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen wäre außerdem eine 130-Hz-Stimulation zu überlegen, deren Impulsabstand Unregelmäßigkeiten beinhaltet. Die Auswirkungen der unterschiedlichen Stimulationsparameter (Impulsabstände und Stimulationsfrequenz), sowie anderer motorischer Konditionen wie isotoner und isometrischer Kontraktionen auf die hochfrequente Aktivität werden weitere Hinweise bezüglich Funktion und Lokalisation von HFO liefern.

6 SCHLUSSFOLGERUNG

Ziel dieser Arbeit war es, oszillatorische Aktivität innerhalb des Frequenzbereiches der HFO zwischen 100 und 400 Hz bezüglich ihrer Rolle bei der Pathophysiologie des *Morbus Parkinson* zu charakterisieren.

Mit der simultanen Aufzeichnung von LFP und MEG war eine geeignete Methode gefunden, jener oszillatorischer Aktivität im Bereich des STN und deren möglichem Zusammenhang zu kortikalen Arealen nachzukommen.

HFO bildeten ein konsistentes Phänomen im medikamentösen *OFF*- und *ON*-Status der Patienten. Eine Differenzierung von sHFO (200 – 300 Hz) und fHFO (300 - 400 Hz) wurde vorgenommen. Die relative HFO-Amplitude (sHFO/fHFO) erwies sich als zuverlässigerer neurophysiologischer Marker zur Unterscheidung zwischen *OFF* und *ON* als die Beta-Amplitude. Die relative HFO-Amplitude zeigte zudem eine signifikante Korrelation mit den UPDRS III-*Subscores* für Akinese und Rigor der kontralateralen Körperhälfte.

Eine Kreuzfrequenzanalyse zwischen der HFO-Amplitude und der Beta-Phase im STN zeigte als Unterschied zwischen medikamentösem *OFF* und *ON* eine im *OFF* überwiegende Kopplung der sHFO-Amplitude mit der Beta-Phase.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Untersuchung von oszillatorischer Aktivität innerhalb der hohen Frequenzen neue Einblicke in die Pathophysiologie von *Morbus Parkinson* liefern kann. HFO bieten die Möglichkeit, den klinischen Zustand von Patienten elektrophysiologisch zuverlässiger zu charakterisieren, als es bisher möglich war. Die Kopplung zu den pathophysiologisch relevanten Beta-Oszillationen weist auf eine mögliche klinische Bedeutung von HFO hin, die in Zukunft für die Verbesserung von Systemen zur THS ausgenutzt werden könnte.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Alonso-Frech F, Zamarbide I, Alegre M, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Manrique M, et al. Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129: 1748-57.
- Baker KB, Montgomery EB, Jr., Rezaei AR, Burgess R, Luders HO. Subthalamic nucleus deep brain stimulus evoked potentials: physiological and therapeutic implications. *Mov Disord* 2002; 17: 969-83.
- Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. The Genetics of Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010; 23: 228-242.
- Bibbig A, Traub RD, Whittington MA. Long-range synchronization of gamma and beta oscillations and the plasticity of excitatory and inhibitory synapses: a network model. *J Neurophysiol* 2002; 88: 1634-54.
- Bragin A, Wilson CL, Engel J, Jr. Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 6: S144-52.
- Brillinger, DR. Time series: Data analysis and Theory. Holden-Day, Inc., San Francisco, CA, 1981 (SIAM, 2001).
- Brittain JS, Probert-Smith P, Aziz TZ. Demand driven deep brain stimulation: regimes and autoregressive hidden Markov implementation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010; 2010: 158-61.
- Bronte-Stewart H, Barberini C, Koop MM, Hill BC, Henderson JM, Wingeier B. The STN beta-band profile in Parkinson's disease is stationary and shows prolonged attenuation after deep brain stimulation. *Exp Neurol* 2009; 215: 20-8.
- Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 357-63.
- Brown P. Bad oscillations in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006: 27-30.
- Brown P. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17: 656-64.
- Brown P, Eusebio A. Paradoxes of functional neurosurgery: clues from basal ganglia recordings. *Mov Disord* 2008; 23: 12-20; quiz 158.
- 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* 2001; 21: 1033-8.
- Buzsaki G, Horvath Z, Urioste R, Hetke J, Wise K. High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science* 1992; 256: 1025-7.

- Buzsaki G. The structure of consciousness. *Nature*. 2007; 446: 267.
- Buzsaki G, Watson BO. Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012; 14: 345-367.
- Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarayan SS, Kirsch HE, et al. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 2006; 15: 1626-28.
- Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V, et al. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain* 2002; 125: 1235-46.
- Ceballos-Baumann, A, Conrad, B. *Bewegungsstörungen*. Thieme, 5. Auflage, Stuttgart, 2005, S. 9-70.
- Chen CC, Litvak V, Gilbertson T, Kühn A, Lu CS, Lee ST, et al. Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2007; 205: 214-21.
- Chowning J. The synthesis of complex audio spectra by means of frequency modulation. *J. Audio Eng. Soc.* 1973; 21: 526-534.
- Conway KA, Rochet JC, Bieganski RM, Lansbury PT, Jr. Kinetic stabilization of the alpha-synuclein protofibril by a dopamine-alpha-synuclein adduct. *Science* 2001; 294: 1346-9.
- Cracco RQ, Cracco JB. Somatosensory evoked potential in man: far field potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1976; 41: 460-6.
- Crone NE, Miglioretti DL, Gordon B, Lesser RP. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain* 1998; 121 (Pt 12): 2301-15.
- Danish SF, Moyer JT, Finkel LH, Baltuch GH, Jaggi JL, Priori A, et al. High-frequency oscillations (>200 Hz) in the human non-parkinsonian subthalamic nucleus. *Brain Res Bull* 2007; 74: 84-90.
- Dehaene S, Changeux J-P. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*. 2011; 70: 200-227.
- de Solages C, Hill BC, Koop MM, Henderson JM, Bronte-Stewart H. Bilateral symmetry and coherence of subthalamic *nuclei* beta band activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2009; 221: 260-6.
- de Solages C, Hill BC, Koop MM, Henderson JM, Bronte-Stewart H. Bilateral symmetry and coherence of subthalamic *nuclei* beta band activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2010; 221: 260-6.

- 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.
- Engel AK, Fries P, Singer W. Dynamic predictions oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2: 704-716.
- Eusebio A, Pogosyan A, Wang S, Averbeck B, Gaynor LD, Cantiniaux S, et al. Resonance in subthalamo-cortical circuits in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132: 2139-50.
- Foffani G, Bianchi AM, Baselli G, Priori A. Movement-related frequency modulation of beta oscillatory activity in the human subthalamic nucleus. *J Physiol* 2005; 568: 699-711.
- Foffani G, Priori A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease can mimic the 300 Hz subthalamic rhythm. *Brain* 2006; 129: e59; author reply e60.
- Foffani G, Priori A, Egidi M, Rampini P, Tamma F, Caputo E, et al. 300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126: 2153-63.
- Gehlen W, Delank HW. *Neurologie*. Thieme, 12. Auflage, Stuttgart, 2010, S. 242-252.
- Grenier F, Timofeev I, Steriade M. Focal synchronization of ripples (80-200 Hz) in neocortex and their neuronal correlates. *J Neurophysiol* 2001; 86: 1884-98.
- 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: 694-9.
- Guridi J, Gorospe A, Ramos E, Linazasoro G, Rodriguez MC, Obeso JA. Stereotactic targeting of the globus pallidus internus in Parkinson's disease: imaging versus electrophysiological mapping. *Neurosurgery* 1999; 45: 278-87; discussion 287-9.
- Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 2007; 30: 357-64.
- Hirschmann J, Ozkurt TE, Butz M, Homburger M, Elben S, Hartmann CJ, et al. Distinct oscillatory STN-cortical loops revealed by simultaneous MEG and local field potential recordings in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage* 2011; 55: 1159-68.
- 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: 181-4.
- Hutchison WD, Dostrovsky JO, Walters JR, Courtemanche R, Boraid T, Goldberg J, et al. Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. *J Neurosci* 2004; 24: 9240-3.

- Jensen O, Colgin LL. Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends Cogn Sci* 2007; 11: 267-9.
- Joel D, Weiner I. The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 23: 62-78.
- Jones MS, Barth DS. Spatiotemporal organization of fast (>200 Hz) electrical oscillations in rat Vibrissa/Barrel cortex. *J Neurophysiol* 1999; 82: 1599-609.
- Kandel A, Buzsaki G. Cellular-synaptic generation of sleep spindles, spike-and-wave discharges, and evoked thalamocortical responses in the neocortex of the rat. *J Neurosci* 1997; 17: 6783-97.
- Kempf F, Brucke C, Kühn AA, Schneider GH, Kupsch A, Chen CC, et al. Modulation by dopamine of human basal ganglia involvement in feedback control of movement. *Curr Biol* 2007; 17: R587-9.
- Kita H, Kitai ST. Intracellular study of rat globus pallidus neurons: membrane properties and responses to neostriatal, subthalamic and nigral stimulation. *Brain Res* 1991; 564: 296-305.
- Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 1867-72.
- Kotecha R, Xiang J, Wang Y, Huo X, Hemasilpin N, Fujiwara H, et al. Time, frequency and volumetric differences of high-frequency neuromagnetic oscillation between left and right somatosensory cortices. *Int J Psychophysiol* 2009; 72: 102-10.
- 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* 2006; 129: 695-706.
- Kühn AA, Kempf F, Brucke C, Gaynor Doyle L, Martinez-Torres I, Pogosyan A, et al. 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: 6165-73.
- Kühn AA, Tsui A, Aziz T, Ray N, Brucke C, Kupsch A, et al. Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp Neurol* 2009; 215: 380-7.
- Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 2004; 127: 735-46.
- Lalo E, Thobois S, Sharott A, Polo G, Mertens P, Pogosyan A, et al. Patterns of bidirectional communication between cortex and basal ganglia during movement in patients with Parkinson disease. *J Neurosci* 2008; 28: 3008-16.

- 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: 7766-75.
- Li S, Arbutnott GW, Jutras MJ, Goldberg JA, Jaeger D. Resonant antidromic cortical circuit activation as a consequence of high-frequency subthalamic deep-brain stimulation. *J Neurophysiol* 2007; 98: 3525-37.
- Limousin P, Martinez-Torres I. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 309-19.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Broussolle E, Perret JE, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995; 10: 672-4.
- Litvak V, Eusebio A, Jha A, Oostenveld R, Barnes GR, Penny WD, et al. Optimized beamforming for simultaneous MEG and intracranial local field potential recordings in deep brain stimulation patients. *Neuroimage* 2010; 50: 1578-88.
- Lopez-Azcarate J, Tainta M, Rodriguez-Oroz MC, Valencia M, Gonzalez R, Guridi J, et al. Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2010; 30: 6667-77.
- Mann JM, Foote KD, Garvan CW, Fernandez HH, Jacobson CE, Rodriguez RL, et al. Brain penetration effects of microelectrodes and DBS leads in STN or GPi. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 794-7.
- Marceglia S, Mrakic-Spota S, Foffani G, Cogiamanian F, Caputo E, Egidio M, et al. Gender-related differences in the human subthalamic area: a local field potential study. *Eur J Neurosci* 2006b; 24: 3213-22.
- Maris E, Schoffelen JM, Fries P. Nonparametric statistical testing of coherence differences. *J Neurosci Methods* 2007; 163: 161-75.
- Marsden JF, Limousin-Dowsey P, Ashby P, Pollak P, Brown P. Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships in Parkinson's disease. *Brain* 2001; 124: 378-88.
- Monakow KH, Akert K, Kunzle H. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp Brain Res* 1978; 33: 395-403.
- Moro E, Esselink RJ, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 2002; 59: 706-13.
- Nakano S, Hashimoto I. Comparison of somatosensory evoked high-frequency oscillations after posterior tibial and median nerve stimulation. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1948-52.

- Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci* 1996; 16: 2671-83.
- Nini A, Feingold A, Slovin 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: 1800-5.
- Özkurt TE, Butz M, Homburger M, Elben S, Vesper J, Wojtecki L, Schnitzler A. High frequency oscillations in the subthalamic nucleus: a neurophysiological marker of the motor state in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2011; 229: 324-31.
- Osipova D, Hermes D, Jensen O. Gamma power is phase-locked to posterior alpha activity. *PLoS One* 2008; 3: e3990.
- Paradiso G, Cunic D, Saint-Cyr JA, Hoque T, Lozano AM, Lang AE, et al. Involvement of human thalamus in the preparation of self-paced movement. *Brain* 2004; 127: 2717-31.
- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 20: 128-54.
- Pogosyan A, Gaynor LD, Eusebio A, Brown P. Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr Biol* 2009; 19: 1637-41.
- Pollok B, Gross J, Dirks M, Timmermann L, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of voluntary tremor. *J Physiol* 2004; 554: 871-8.
- Priori A, Ardolino G, Marceglia S, Mrakic-Sposta S, Locatelli M, Tamma F, et al. Low-frequency subthalamic oscillations increase after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2006; 71: 149-54.
- Priori A, Foffani G, Pesenti A, Bianchi A, Chiesa V, Baselli G, et al. 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, et al. Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004; 189: 369-79.
- Ray NJ, Jenkinson N, Wang S, Holland P, Brittain JS, Joint C, et al. 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: 108-13.
- 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: 8559-71.

- Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, Mewes K, Chockman V, Vitek J, et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001; 124: 1777-90.
- Rossi L, Foffani G, Marceglia S, Bracchi F, Barbieri S, Priori A. An electronic device for artefact suppression in human local field potential recordings during deep brain stimulation. *J Neural Eng* 2007; 4: 96-106.
- Rossi L, Marceglia S, Foffani G, Cogiamanian F, Tamma F, Rampini P, et al. Subthalamic local field potential oscillations during ongoing deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2008; 76: 512-21.
- Schnitzler A, Gross J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 285-96.
- Silberstein P, Kühn AA, Kupsch A, Trottenberg T, Krauss JK, Wöhrle JC, et al. Patterning of globus pallidus local field potentials differs between Parkinson's disease and dystonia. *Brain* 2003; 126: 2597-608.
- Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Fried I, Engel J, Jr. Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80-500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *J Neurophysiol* 2002; 88: 1743-52.
- Steigerwald F, Potter M, Herzog J, Pinsker M, Kopper F, Mehdorn H, et al. Neuronal activity of the human subthalamic nucleus in the parkinsonian and nonparkinsonian state. *J Neurophysiol* 2008; 100: 2515-24.
- Stoica P, Moses R. *Spectral Analysis of Signals*, Pearson Prentice Hall, 1. Auflage, Saddle River, NJ, 2005.
- Suzuki SS, Smith GK. Spontaneous EEG spikes in the normal hippocampus. I. Behavioral correlates, laminar profiles and bilateral synchrony. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 67: 348-59.
- Temperli P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogousslavsky J, Vingerhoets FJ. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology* 2003; 60: 78-81.
- Thomson, D. Spectrum estimation and harmonic analysis. *Proc IEEE* 1982, 70: 1055-1096.
- Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund HJ, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 2003; 126: 199-212.
- Tononi G, Edelman GM. Consciousness and complexity. *Science*. 1998; 282: 1846-1851.
- Varela F, Lachaux J-P, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2: 229-239.

- Vitek JL, Bakay RA, Hashimoto T, Kaneoke Y, Mewes K, Zhang JY, et al. Microelectrode-guided pallidotomy: technical approach and its application in medically intractable Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1998; 88: 1027-43.
- Volkman J, Joliot M, Mogilner A, Ioannides AA, Lado F, Fazzini E, et al. Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography. *Neurology* 1996; 46: 1359-70.
- Weinberger M, Mahant N, Hutchison WD, Lozano AM, Moro E, Hodaie M, et al. Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2006; 96: 3248-56.
- Welch P. The use of fast Fourier transform for the estimation of power-spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans. Audio Electro* 1967; 15: 70-73.
- Whittington MA, Traub RD, Kopell N, Ermentrout B, Buhl EH. Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. *Int J Psychophysiol* 2000; 38: 315-36.
- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 1994; 72: 494-506.
- Williams D, Tijssen M, Van Bruggen G, Bosch A, Insola A, Di Lazzaro V, et al. Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain* 2002; 125: 1558-69.
- Winn P. How best to consider the structure and function of the pedunculopontine tegmental nucleus: evidence from animal studies. *J Neurol Sci* 2006; 248: 234-50.
- Ylinen A, Bragin A, Nadasdy Z, Jando G, Szabo I, Sik A, et al. Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms. *J Neurosci* 1995; 15: 30-46.

8 ANHANG

8.1 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: CHARAKTERISTIKA DER AKINETISCH-RIGIDEN IPS-PATIENTEN.	- 19 -
TABELLE 2 A: ZUR WEITEREN ANALYSE DER HFO AUSGEWÄHLTE LFP-KONTAKTPAARE MAXIMALER HFO-AMPLITUDE.	- 26 -
TABELLE 2 B: KOORDINATEN (IN MM) DER KONTAKTE MAXIMALER HFO-AMPLITUDE.	- 26 -

8.2 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 A: MODELL DER BASALGANGLIENSCHLEIFE EINES GESUNDEN.	- 4 -
ABBILDUNG 1 B: MODELL DER BASALGANGLIENSCHLEIFE BEI PATIENTEN MIT IPS.	- 5 -
ABBILDUNG 2: ZEITLICHE ÜBERSICHT BEZÜGLICH DES ABLAUFES EINER MESSUNG.	- 22 -
ABBILDUNG 3 A: PROJEKTION DER GEMITTELTEN POSITION DER AUSGEWÄHLTEN LFP-KONTAKTE.	- 27 -
ABBILDUNG 3 B: PROJEKTION DER GEMITTELTEN POSITION DER AUSGEWÄHLTEN LFP-KONTAKTE.	- 28 -
ABBILDUNG 4: RÄUMLICHE VERTEILUNG DER SHFO UND FHFO IM VERGLEICH ZWISCHEN <i>OFF</i> - UND <i>ON</i> -STATUS.	- 33 -
ABBILDUNG 5: HFO-AMPLITUDE.	- 34 -
ABBILDUNG 6: KOPPLUNG ZWISCHEN DER HFO-AMPLITUDE UND DER BETA-PHASE.	- 36 -
ABBILDUNG 7: UNABHÄNGIGKEIT VON KOPPLUNGSSTÄRKE UND AMPLITUDE.	- 37 -
ABBILDUNG 8: MODULATION DER KOPPLUNG ZWISCHEN DER PHASE DES BETA-BANDES UND DER AMPLITUDE DER HFO DURCH LEVODOPA.	- 38 -
ABBILDUNG 9: KORRELATION DER UPDRS III- <i>SUBSCORES</i> FÜR AKINESE UND RIGOR MIT DER RELATIVEN HFO-AMPLITUDE UND DER DOMINIERENDEN BETA-FREQUENZKOMPONENTE.	- 40 -
ABBILDUNG 10: LEVODOPA-ABHÄNGIGE VERÄNDERUNG DER AMPLITUDE IM BETA-FREQUENZBAND.	- 43 -

DANKSAGUNG

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof Dr. med. Alfons Schnitzler für die Betreuung dieser Dissertation und die konstruktive Kritik bei der Durchsicht des Manuskriptes bedanken.

Vielen herzlichen Dank an Herrn Dr. Tolga Ötzkurt, Herrn Dr. rer. nat. Markus Butz und Herrn Jan Hirschmann, die mir die Bearbeitung dieses Themas überlassen und mich während der gesamten Zeit kontinuierlich unterstützt haben.

Ich danke außerdem dem medizinischen Personal der Klinik für Neurochirurgie, sowie der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Düsseldorf, sowie den Mitarbeitern des Instituts für klinische Neurowissenschaften für die gute Zusammenarbeit bei der Planung und Umsetzung des Projektes.

Vielen Dank meiner Familie, meinem Lebensgefährten und meinen Freunden, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt und zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

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.

.....
Datum

.....
Unterschrift (Melanie Homburger)