

Aus der Klinik für Neurochirurgie
Sektion Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. med. Jan Vesper
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger)

Hochfrequente Oszillationen im
Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM) bei Patienten mit
unterschiedlichen Tremorerkrankungen

Dissertation

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

vorgelegt von
Sarah Katharina Schnitzler

2019

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Jan Vesper

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Harald Rieder

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Als Originalarbeit:

Schnitzler, S., Hartmann, C.J., Groiss, S.J., Wojtecki, L., Schnitzler, A., Vesper, J., Hirschmann, J., (2018) *Occurrence of thalamic high frequency oscillations in patients with different tremor syndromes*. Clin. Neurophysiol., (129) 959–966.

Zusammenfassung

Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, dass neuronale Oszillationen unterschiedlicher Frequenzen eine Rolle in der Pathophysiologie neurologischer Bewegungsstörungen spielen.

Bei Tremorsyndromen wie dem Parkinson-Ruhetremor oder dem Essentiellen Tremor (ET) wird typischerweise eine Kopplung niederfrequenter neuronaler Oszillationen im *Thalamus* um 4-10 Hz mit dem Tremor-Elektromyogramm beobachtet. *Beta*-Oszillationen (13-30 Hz) im *Nucleus subthalamicus* korrelieren dagegen mit der Akinese bei Parkinson-Patienten. Interessanterweise wurde kürzlich gezeigt, dass *Beta*-Oszillationen an hochfrequente Oszillationen (HFO) zwischen 200 und 400 Hz gekoppelt sind. Deren funktionelle Bedeutung ist bislang jedoch noch weitgehend unklar.

Ziel dieser Arbeit war es, weitere Erkenntnisse über die Bedeutung von HFO beim Menschen zu gewinnen. Insbesondere sollte untersucht werden, ob HFO auch außerhalb der Basalganglien nachgewiesen werden können und ob das Auftreten von HFO krankheitsspezifisch ist. Dazu wurden Patienten mit verschiedenen Tremorsyndromen untersucht, bei denen aus klinisch-therapeutischer Indikation eine Tiefe Hirnstimulation (THS) im *Nucleus ventralis intermedius* (VIM) des *Thalamus* durchgeführt wurde.

Das operative Vorgehen im Rahmen der THS bietet die Möglichkeit, neuronale Oszillationen aus dem *Thalamus* oder anderen subkortikalen Strukturen zu untersuchen. Dafür werden von intraoperativen Mikro-/Makroelektroden, während des Vorschubens zum zuvor, mittels Bildgebung, ermittelten stereotaktischen Zielpunkt, lokale Feldpotenziale (LFP) abgeleitet und später analysiert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 22 Patienten mit unterschiedlichen Tremorformen untersucht, die aufgrund ihrer Tremorerkrankung eine Operation zur Implantation von Elektroden zur unilateralen oder bilateralen THS im VIM erhielten: ET (n=16), Parkinson-Tremor (n=3), Holmes-Tremor (n=2) und dystoner Tremor (n=1). Intraoperativ wurden LFP abgeleitet und auf das Vorkommen von HFO untersucht. Die Ableitungen erfolgten mit bis zu 5 Mikro-/Makroelektroden, die gleichzeitig zum stereotaktischen Zielpunkt vorgeschoben wurden. 11 Patienten waren während der Ableitungen wach und in Ruhe, 11 waren in Intubationsnarkose.

Insgesamt wurden LFP von 40 VIM-Kernen in die Analysen einbezogen. Dabei lag der Fokus der Analyse auf HFO über 150 Hz. HFO konnten in allen untersuchten Kernen gefunden werden. Dabei konnten langsame/*slow* HFO (sHFO) im Bereich 200-300 Hz und schnelle/*fast* HFO (fHFO) im Bereich 300-500 Hz beobachtet werden. Eine genauere Analyse der Patienten mit ET ergab, dass HFO häufiger in medialen als in anderen Elektrodentrajekten detektiert wurden. Die höchsten HFO-Amplituden lagen bei 4 mm oberhalb des stereotaktischen Zielpunktes. Außerdem hing die Art des Auftretens der HFO von der Art der Ableitelektrode ab: sowohl Mikro- als auch Makroelektroden zeichneten fHFO auf, aber nur die Makroelektroden zeichneten zusätzlich auch sHFO auf, die über mehrere Tiefen und Kanäle hinweg beobachtet werden konnten. Eine signifikante *Beta*-HFO Phasen-Amplituden-Kopplung oder eine Modulation der HFO durch die Anästhesie konnte nicht beobachtet werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass HFO im motorischen Teil des *Thalamus* beim Menschen in zwei Frequenzbereichen als sHFO und fHFO vorkommen, die unterschiedlich von Mikro- und Makroelektroden erfasst werden. HFO sind nicht spezifisch für eine der hier untersuchten Tremorerkrankungen und sind räumlich nicht gleichmäßig im VIM verteilt. Insgesamt stimmen die Ergebnisse mit anderen Studien überein, die gezeigt haben, dass HFO in verschiedenen Erkrankungen und subkortikalen Strukturen vorkommen. Dieses krankheitsunspezifische Auftreten lässt vermuten, dass HFO Teil der physiologischen Hirnaktivität sind.

Abstract

Research of the last years has shown that neuronal oscillations play a pivotal role in the pathophysiology of neurological movement disorders.

In tremor syndromes like parkinsonian rest tremor or essential tremor (ET) neuronal oscillations around 4-10 Hz are coupled with the tremor electromyogram. In contrast, beta-oscillations (13-30 Hz) in the subthalamic nucleus (STN) correlate with akinesia in Parkinson's disease. Interestingly, recently it was shown, that beta-oscillations couple with high frequency oscillations (HFO) in the range of 200 to 400 Hz. So far, the functional role of these HFO remains widely unclear.

The aim of this study was to obtain further insights in the role of human HFO and in particular to investigate whether HFO also occur outside the basal ganglia and whether they are disease-specific. To this end, patients with different tremor syndromes and clinical indication for deep brain stimulation (DBS) in the ventral intermediate nucleus of the thalamus (VIM) who underwent implantation of DBS electrodes were investigated.

The surgical procedure for DBS provides the opportunity to investigate neural oscillations from deep brain structures, for example the STN and the thalamus. While the intraoperative electrodes are advanced to the stereotactic target, local field potentials (LFP) can be recorded.

LFP from the VIM of the thalamus were recorded during implantation of electrodes for unilateral or bilateral DBS in 22 patients with different tremor syndromes: ET (n=16), Parkinsonian Tremor (n=3), Holmes Tremor (n=2), and Dystonic Tremor (n=1). LFP were recorded intraoperatively and the occurrence of HFO was investigated. Recordings were performed with up to 5 micro-/macroelectrodes, that were simultaneously advanced to the predetermined stereotactic target. 11 patients were awake and resting, 11 patients were under general anaesthesia.

A total of 40 VIM-nuclei were analysed. The analysis focused on frequencies above 150 Hz. HFO were found in all investigated nuclei. Slow HFO (sHFO; 200-300 Hz) were observed as well as fast HFO (fHFO; 300-500 Hz). An analysis of the ET sub-group showed that medial electrodes recorded HFO more frequently than others, and that the highest HFO peaks were observed 4 mm above the stereotactic target. Furthermore, macro- and microelectrodes differed in their sensitivity to HFO: both detected peaks in the fast HFO range but only macroelectrodes additionally detected slow HFO peaks, which were stable across several depths and channels. There was neither a significant beta-HFO phase-amplitude-coupling nor a modulation of HFO by anaesthesia.

In conclusion, this study shows that HFO exist in the human motor thalamus and that they occur in two frequency bands (sHFO and fHFO). Micro- and macroelectrodes differ in their sensitivity to those two frequency bands. HFO are not specific to any of the investigated tremor syndromes and they are not equally distributed within the VIM. These results concur with other studies demonstrating that HFO occur in various disorders and subcortical areas. This unspecific occurrence suggests that HFO might be part of normal brain physiology.

Abkürzungsverzeichnis

μs	Mikrosekunden
Abb.	Abbildung
DBS	<i>Deep Brain Stimulation</i>
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
ET	Essentieller Tremor
FFT	<i>Fast-Fourier-Transformation</i>
fHFO	schnelle/ <i>fast</i> HFO
GABA	<i>Gamma-Aminobuttersäure</i>
GPe	<i>Globus pallidus externus</i>
GPi	<i>Globus pallidus internus</i>
HFO	Hochfrequente Oszillationen
Hz	Hertz
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
LFP	Lokale Feldpotenziale
MEG	Magnetenzephalographie
mm	Millimeter
n	Anzahl der analysierten Patienten
NOI	<i>Nucleus olivaris inferior</i>
sHFO	langsame/ <i>slow</i> HFO
SN	<i>Substantia nigra</i>
SPL	<i>spike-phase-locking</i>
STA	<i>spike-triggered-average</i>
STN	<i>Nucleus subthalamicus</i>
THS	Tiefe Hirnstimulation
V	Volt
VIM	<i>Nucleus ventralis intermedius</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Tiefe Hirnstimulation	1
1.2	Neuronale Oszillationen	3
1.2.1	Messung neuronaler Oszillationen	3
1.2.2	Analyse neuronaler Oszillationen	3
1.2.3	Neuronale Oszillationen in Basalganglien und <i>Thalamus</i>	4
1.2.4	Hochfrequente Oszillationen	6
1.3	Tremor	7
1.3.1	Definition	7
1.3.2	Anatomie	7
1.4	Essentieller Tremor	9
1.4.1	Symptome.....	9
1.4.2	Pathophysiologie.....	9
1.4.3	Therapie.....	10
1.5	Andere Tremorformen	11
1.5.1	Parkinson-Tremor.....	11
1.5.2	Holmes-Tremor	11
1.5.3	Dystoner Tremor	11
1.6	Ethikvotum	12
1.7	Zielsetzung der Arbeit	12
2	Occurrence of thalamic high frequency oscillations in patients with different tremor syndromes. Schnitzler, S., Hartmann, C.J., Groiss, S.J., Wojtecki, L., Schnitzler, A., Vesper, J., Hirschmann, J., Clinical Neurophysiology, 129: 959–966, (2018)	13
3	Diskussion	14
3.1	Abgrenzung zu anderen hochfrequenten Oszillationen	14
3.2	Unterschiede zwischen Mikro- und Makroelektroden	16

3.3	Ursprungsort der HFO	17
3.4	Phasen-Amplituden-Kopplung	19
3.5	Funktion hochfrequenter Oszillationen	22
3.6	Schlussfolgerung und Ausblick	22
4	Literaturverzeichnis	24
5	Anhang	32
6	Danksagung	33

1 Einleitung

Veränderungen neuronaler Oszillationen scheinen eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie von neurologischen Bewegungsstörungen zu spielen. Die Tiefe Hirnstimulation (THS), eine Methode, die zur Behandlung verschiedener Bewegungsstörungen, wie beispielsweise dem idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) oder dem Essentiellen Tremor (ET), angewendet wird, bietet die Möglichkeit neuronale Aktivität aus subkortikal gelegenen Strukturen des Gehirns, beispielsweise dem *Nucleus subthalamicus* (STN) oder dem *Thalamus*, abzuleiten und zu analysieren.

1.1 Tiefe Hirnstimulation

Die THS ist eine etablierte Therapie bei Patienten mit neurologischen Bewegungsstörungen. Am häufigsten findet sie Anwendung bei Patienten mit IPS in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (Deuschl et al., 2006; Schuurman et al., 2000) sowie bei Tremor- und Dystonie-Patienten, bei denen die Krankheitssymptome nicht ausreichend auf eine medikamentöse Therapie ansprechen (Isaias et al., 2009; Kupsch et al., 2006; Limousin et al., 1999; Schuurman et al., 2000; Vidailhet et al., 2005). Bei der THS werden über implantierte Elektroden kontinuierlich elektrische Impulse in bestimmte Hirngebiete abgegeben. Abhängig von der Erkrankung werden unterschiedliche Kerngebiete angesteuert. Ein klinisch wirksamer Zielpunkt der THS bei Tremor-Patienten ist der *Nucleus ventralis intermedius* (VIM) des *Thalamus* (Benabid et al., 1991; Schuurman et al., 2000).

Die Implantation der Elektroden erfolgt in einer stereotaktischen Operation, die sowohl im Wachzustand unter Analgosedierung, als auch in Intubationsnarkose durchgeführt werden kann. Präoperativ wird mittels Bildgebung die individuelle Lage des Kerngebietes und ein sicherer Zugangsweg zu diesem Zielpunkt berechnet. Intraoperativ werden kombinierte Mikro-/Makroelektroden zum Zielpunkt vorgeschoben. In den Mikroelektrodenableitungen zeigen sich typische Entladungsmuster der Nervenzellen für das jeweilige Kerngebiet, die für eine elektrophysiologische Zielpunktlokalisation genutzt werden können. Über die Makroelektroden findet intraoperativ eine Teststimulation auf Wirkung und Nebenwirkungen statt. Somit liefern die Mikroelektrodenableitungen und

die Teststimulation mittels Makroelektroden, wichtige Informationen für die endgültige Platzierung der Elektroden (Krauss und Volkmann, 2004).

Mikroelektroden haben im Vergleich zu Makroelektroden einen kleineren Durchmesser und eine kleinere Oberfläche und somit eine höhere Impedanz. Makroelektroden sind aufgrund ihrer größeren Oberfläche und niedrigeren Impedanz gut geeignet, um extrazelluläre Potenziale, sogenannte lokale Feldpotenziale (LFP), zu messen, die die Gesamtaktivität der Neuronenpopulationen in der Umgebung des Makroelektrodenkontakts repräsentieren. Mittels Mikroelektroden kann extrazellulär die elektrische Aktivität einzelner Nervenzellen, die sogenannte *single-unit*-Aktivität, abgeleitet werden. Mit Mikroelektroden können ebenfalls LFP erfasst werden, allerdings räumlich begrenzter als mit Makroelektroden (Gross et al., 2006).

Nach der funktionellen Zielpunktlokalisation mittels kombinierter Mikro-/Makroelektrode erfolgt die Implantation der therapeutischen Elektrode. Dabei handelt es sich um eine Elektrode mit mehreren übereinanderliegenden Makrokontakten.

Anschließend wird ein Impulsgenerator subkutan implantiert, der die elektrischen Pulse generiert, die über die therapeutische Elektrode an das umliegende Hirngewebe abgegeben werden. Typische Stimulatoreinstellungen haben dabei eine Stimulationsfrequenz zwischen 130 und 185 Hz, eine Impulsdauer der Stimulation von 60 bis 210 μ s und eine Stimulationsamplitude zwischen 1 und 3,5 V (Kuncel und Grill, 2004).

Die genaue Wirkungsweise der THS ist bisher nicht vollständig geklärt. Neben anderen Effekten scheint ein wesentlicher Mechanismus die Modulation pathologischer neuronaler oszillatorischer Aktivität zu sein (Hammond et al., 2007).

1.2 Neuronale Oszillationen

Neuronale Oszillationen sind periodische Schwankungen, die durch Änderungen im Membranpotenzial von synchronisierten Neuronenpopulationen entstehen. Diese Membranpotenzialschwankungen resultieren aus inhibitorischen und exzitatorischen postsynaptischen Potenzialen (Schnitzler und Gross, 2005). Jede erregbare Membran und jeder transmembranöse Stromfluss trägt zur Erzeugung eines extrazellulären elektrischen Feldes bei, das mittels invasiver und nicht-invasiver Techniken gemessen werden kann (Buzsáki et al., 2012).

1.2.1 Messung neuronaler Oszillationen

Die Messung neuronaler Oszillationen kann invasiv und nicht-invasiv mit unterschiedlicher räumlicher Auflösung erfolgen. Zu den nicht-invasiven Techniken gehören Verfahren mit geringerer räumlicher Auflösung, wie beispielsweise die Elektroenzephalographie (EEG) und die Magnetenzephalographie (MEG).

Zu den räumlich höher aufgelösten invasiven Verfahren gehören die Ableitungen der LFP mittels implantierter Mikro- oder Makroelektroden, beispielsweise im Rahmen der THS, aus subkortikalen Hirnstrukturen.

Die Messung kann sowohl direkt während, als auch wenige Tage nach der Operation erfolgen. Intraoperativ können mit dem sogenannten Ben-Gun-System zeitgleich mit bis zu 5 kombinierten Mikro-/Makroelektroden, die kreuzförmig angeordnet sind, LFP gemessen werden. Die Messung erfolgt dabei während des Vorschiebens der Elektrode zum stereotaktischen Zielpunkt auf verschiedenen Ebenen. Dies ermöglicht auch eine räumliche Analyse der Oszillationen. In den Tagen nach der Operation bis zur Implantation des Impulsgebers erfolgt die Messung der LFP mittels der therapeutischen Elektrode, die über Kabel an der Kopfhaut ausgeleitet wird.

1.2.2 Analyse neuronaler Oszillationen

Elektrophysiologische Signale können unter Anwendung der *Fast-Fourier-Transformation* (FFT) in ihre Frequenzanteile zerlegt werden. Das Maß für die Stärke der oszillatorischen Aktivität ist die *Power*. Mittels FFT lässt sich das Powerspektrum berechnen, das die Amplitude der jeweiligen Frequenz der Oszillationen zeigt, die Bestandteile des

elektrophysiologischen Signals sind (Buzsáki und Watson, 2012). So kann das Signal auf vorherrschende Frequenzen und deren Amplituden untersucht werden. Neuronale Signale haben ein komplexes Powerspektrum, in dem die Maxima (*peaks*) des Spektrums die vorherrschenden Frequenzen kennzeichnen (Buzsáki und Watson, 2012).

Neuronale Oszillationen des *Cortex* werden traditionell anhand ihrer Frequenzen in *Delta-* (<4 Hz), *Theta-* (4-7 Hz), *Alpha-* (8-12 Hz), *Beta-* (13-30 Hz) und *Gamma-* (>30 Hz) Oszillationen eingeteilt. In den Basalganglien wurden auch Oszillationen mit Frequenzen über 150 Hz beschrieben, sogenannte hochfrequente Oszillationen (HFO) (Foffani et al., 2003; López-Azcárate et al., 2010; Özkurt et al., 2011).

Oszillationen unterschiedlicher Frequenzen können funktionell miteinander interagieren und dabei unterschiedliche Interaktionsmuster aufweisen (Jensen und Colgin, 2007):

Amplituden-Amplituden-Kopplung: Die Amplitude der einen Oszillation wird von der Amplitude der anderen Oszillation moduliert.

Phasen-Phasen-Kopplung: Die Phasen zweier Oszillationen sind aneinander gekoppelt. Somit ist das Phasenverhältnis konstant.

Phasen-Frequenz-Kopplung: Die Frequenz der einen Oszillation wird durch die Phase der anderen Oszillation moduliert.

Phasen-Amplituden-Kopplung: Die Amplitude der einen Oszillation ist an die Phase der anderen Oszillation gebunden, ändert sich also je nach Phase der anderen Oszillation.

Diese Kopplungen zwischen verschiedenen Oszillationen, die erstmals bei *Theta*- und *Gamma*-Oszillationen nachgewiesen wurden, scheinen ein genereller Kommunikationsmechanismus des Gehirns zu sein und sind ein Hinweis für die hierarchische Organisation der Oszillationen im Gehirn (Buzsáki und Watson, 2012).

1.2.3 Neuronale Oszillationen in Basalganglien und *Thalamus*

Viele bisherige Arbeiten haben sich mit Veränderungen neuronaler Oszillationen bei Patienten mit IPS beschäftigt (Brown et al., 2001; Cassidy et al., 2002; Kühn et al., 2009; Priori et al., 2004). Dabei konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte *Beta*-Aktivität im STN bei Patienten mit IPS mit den Symptomen Rigor und Akinese assoziiert ist (Kühn et al., 2009; Ray et al., 2008a). Im Bereich der *Beta*-Aktivität werden wiederum zwei

Frequenzbänder unterschieden: niedrige *Beta*-Oszillationen (13-20 Hz) und hohe *Beta*-Oszillationen (21-30 Hz). Die Einnahme dopaminerger Medikation (Brown et al., 2001; Levy et al., 2002; Priori et al., 2004), Willkürbewegungen (Cassidy et al., 2002; Levy et al., 2002) und das Auftreten eines Ruhetremors (Shreve et al., 2017) führen zu einer Unterdrückung der *Beta*-Oszillationen in den Basalganglien. Daher wird davon ausgegangen, dass *Beta*-Oszillationen eine antikinetiche Funktion haben. Einige Studien deuten darauf hin, dass dabei insbesondere niedrige *Beta*-Oszillationen eine wichtige Rolle spielen (Marceglia et al., 2006; Priori et al., 2004).

Dem gegenüber wird angenommen, dass *Gamma*-Aktivität eine prokinetiche Bedeutung hat. In früheren Experimenten konnte gezeigt werden, dass sie bei der Ausführung von Bewegung und nach Gabe dopaminerger Medikation im Bereich der Basalganglien verstärkt auftritt (Brown et al., 2001; Cassidy et al., 2002).

Bei Patienten, die aufgrund von therapierefraktären Tremorsyndromen, chronischen Schmerzen oder eines tremordominanten IPS eine THS im VIM erhielten, wurde dort ebenfalls eine erhöhte *Beta*-Aktivität beobachtet, die durch willkürliche Bewegung unterdrückt werden konnte (Basha et al., 2014; Paradiso et al., 2004). Dies lässt vermuten, dass *Beta*-Oszillationen auch im VIM eine antikinetiche Funktion haben könnten. Im Gegensatz dazu könnte *Gamma*-Aktivität auch im VIM eine prokinetiche Bedeutung zukommen, da dort ein Anstieg der *Gamma*-Aktivität während der Ausführung von Bewegungen beobachtet werden konnte (Kempf et al., 2009). Des Weiteren korrelierte in einer Studie die *Gamma*-Aktivität mit der Reaktionszeit der Patienten (Brücke et al., 2013).

Zudem konnte charakteristischerweise bei Tremor-Patienten gezeigt werden, dass Nervenzellen im VIM im Tremorfrequenzbereich eine Kohärenz mit der Elektromyographie (EMG) von Muskeln der oberen Extremität aufweisen (Lenz et al., 1994) und dass LFP-Oszillationen im VIM im Tremorfrequenzband kohärent sind (Kane et al., 2009). Pedrosa und Kollegen konnten zeigen, dass die tremorassoziierten Oszillationen, sowohl bei ET, als auch bei Parkinson-Patienten, örtlich auf verschiedene Bereiche innerhalb des VIM, sogenannte Tremor-Cluster, begrenzt sind (Pedrosa et al., 2012). Diese sind ungleichmäßig innerhalb des VIM verteilt. Tremor-Cluster, die eine Kohärenz zwischen LFP und EMG der Unterarmstrecker aufwiesen, befanden sich dabei in beiden Patientengruppen innerhalb des VIM weiter kaudal, als Tremor-Cluster, die eine

Kohärenz zwischen LFP und EMG der Unterarmbeuger aufwiesen. Tremor-Cluster wurden zuvor auch schon im STN bei Parkinson-Patienten beschrieben (Reck Christiane et al., 2010). Dort konnte gezeigt werden, dass Tremor-Cluster, die eine Kohärenz zwischen LFP und EMG beim Haltetremor zeigten, nicht auf den gleichen Höhen innerhalb des STN lokalisiert sind, wie Tremor-Cluster mit Kohärenz zwischen EMG und LFP beim Ruhetremor. Diese und andere Studien (Hurtado et al., 2000; Levy et al., 2000; Raethjen et al., 2000; Reck et al., 2009) unterstützen die Hypothese, dass verschiedene, unabhängig voneinander oszillierende neuronale Schaltkreise existieren, die zur Entstehung des Tremors beitragen.

1.2.4 Hochfrequente Oszillationen

Hochfrequente Oszillationen im STN wurden erstmals 2003 von Foffani und Kollegen nachgewiesen (Foffani et al., 2003). Bis dahin waren Oszillationen über 150 Hz vor allem im *Hippocampus* von Patienten mit Epilepsie beschrieben worden (Bragin et al., 1999; Buzsaki et al., 1992; Draguhn et al., 2000; Staba et al., 2002).

Kürzlich konnte nachgewiesen werden, dass hochfrequente Oszillationen (>150 Hz) im STN und im GPi an *Beta*-Oszillationen gekoppelt sind (Connolly et al., 2015; López-Azcárate et al., 2010; Özkurt et al., 2011; Yang et al., 2014). Es wurden zwei verschiedene Frequenzbänder der HFO identifiziert: langsame/*slow* HFO (sHFO) um 250 Hz und schnelle/*fast* HFO (fHFO) um 350 Hz (Özkurt et al., 2011). Nach Gabe von Levodopa kam es im STN zu einer Verschiebung von sHFO hin zu fHFO und das Verhältnis der Amplituden von sHFO zu fHFO korrelierte mit motorischen Symptomen der Parkinson-Patienten (Özkurt et al., 2011). Eine andere Studie zeigte, dass Parkinson-Patienten mit Ruhetremor tremorassoziierte Veränderungen in den Frequenzbändern der HFO aufweisen (Hirschmann et al., 2016).

HFO konnten auch bei Patienten mit ET und Dystonie im STN beobachtet werden (Danish et al., 2007). Somit scheinen sie nicht spezifisch für die Pathophysiologie des IPS zu sein. Es wird vermutet, dass sie physiologischer Weise im STN vorkommen und eine gesteigerte Kopplung an *Beta*-Oszillationen pathophysiologisch relevant sein könnte (López-Azcárate et al., 2010; Özkurt et al., 2011; van Wijk et al., 2016).

Bisher gibt es keine Berichte über das Vorkommen von HFO im motorischen Teil des *Thalamus*.

1.3 Tremor

1.3.1 Definition

Als Tremor wird eine unwillkürliche, rhythmisch-oszillierende Bewegung eines oder mehrerer Körperregionen bezeichnet. Der Tremor ist ein Symptom und ätiologisch heterogen. Verschiedene Tremorformen können klinisch unter Zuhilfenahme folgender Kriterien unterschieden werden: Frequenz, Amplitude, Aktivierungsbedingung (Ruhetremor, Haltetremor, Intentionstremor). Des Weiteren ist für die Einordnung bedeutsam, ob es sich um einen isolierten Tremor handelt, oder ob er mit weiteren Symptomen einhergeht, wie beispielsweise einer Dystonie (Deuschl et al., 1998).

1.3.2 Anatomie

Welche Strukturen an der Entstehung des Tremors beteiligt sind, ist am besten bei Parkinson-Tremor und ET erforscht. Es wird vermutet, dass das Symptom Tremor aus einer Dysfunktion im cerebello-thalamo-kortikalen Netzwerk, sowie den Basalganglien resultiert. Beteiligte Strukturen sind unter anderem GPI, Kleinhirn, ventrolateraler *Thalamus* und *Nucleus olivaris inferior* (NOI). Der GPI sendet GABAerge inhibitorische Fasern zum anterioren Teil des ventrolateralen *Thalamus*. Exzitatorische glutamaterge Neurone projizieren von den Kleinhirnkernen zum posterioren Teil des ventrolateralen *Thalamus*. Thalamische Fasern wiederum projizieren zum Motorcortex. Somit wird motorische Aktivität über den GPI inhibiert und über die Kleinhirnschleife gefördert. Der NOI erhält inhibitorische Projektionen von den Kleinhirnkernen und entsendet selbst exzitatorische Fasern zu den Kleinhirnkernen und den im cerebellären *Cortex* gelegenen Purkinje-Zellen. Die Basalganglienschleife und die Kleinhirnschleife sind über den STN anatomisch miteinander verbunden (Helmich et al., 2013). Abbildung 1 zeigt ein vereinfachtes Modell dieses Netzwerkes.

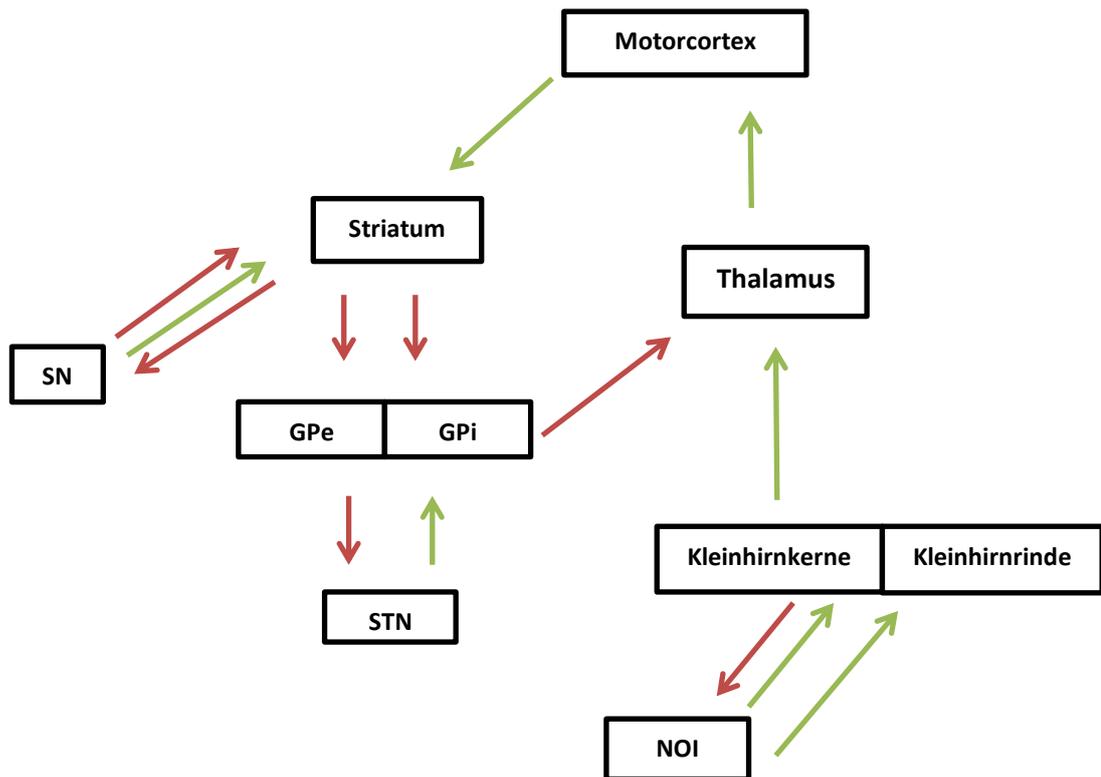


Abb. 1: Vereinfachtes Modell der Basalganglien- und Kleinhirnschleife.

Rote Pfeile stellen inhibitorische, grüne Pfeile exzitatorische Verbindungen zwischen den einzelnen Strukturen dar. SN: *Substantia nigra*, GPe: *Globus pallidus externus*, GPi: *Globus pallidus internus*, STN: *Nucleus subthalamicus*, NOI: *Nucleus olivaris inferior*. (modifiziert nach Helmich et al., 2013)

1.4 Essentieller Tremor

1.4.1 Symptome

Der ET gehört mit einer Prävalenz um 1% über alle Altersgruppen hinweg zu den häufigsten neurologischen Bewegungsstörungen und ist klinisch durch einen überwiegend symmetrischen Halte- und Aktionstremor ohne dystone Fehlstellung gekennzeichnet. Dabei handelt es sich meistens um einen Tremor der Hände (94%), seltener des Kopfes (33%), der Beine (12%), der Stimme (16%), des Gesichtes (3%) oder des Rumpfes (3%) (Deuschl et al., 1998). Der Erkrankungsbeginn hat zwei Häufigkeitsgipfel: der eine liegt zwischen 20 und 40 Jahren, der andere um 60 Jahre (Louis und Dogu, 2007). Eine familiäre Häufung konnte bei über 60% der Patienten beobachtet werden. Bei etwa zwei Drittel der Patienten tritt eine Besserung des Tremors unter Alkoholkonsum ein (Koller et al., 1994).

1.4.2 Pathophysiologie

Ätiologie und Pathogenese des ET konnten bisher nicht eindeutig geklärt werden. Genetische und Umweltfaktoren scheinen eine gewisse Rolle zu spielen. In Zwillingsstudien konnte eine erhöhte Konkordanz bei eineiigen im Vergleich mit zweieiigen Zwillingen gezeigt werden (Lorenz et al., 2004; Tanner et al., 2001). Zusätzlich konnten einige Gene identifiziert werden, bei denen eine Assoziation mit ET vermutet wird (Gulcher et al., 1997; Higgins et al., 1997; Merner et al., 2012; Shatunov et al., 2006; Stefansson et al., 2009; Thier et al., 2012). Als Umweltfaktoren, die einen ET auslösen, konnten bisher neurotoxische *Beta*-Carbolin-Alkaloide identifiziert werden. Diese lösten in Tierversuchen einen Tremor aus (Park et al., 2010). Außerdem konnte bei einigen ET-Patienten ein erhöhter *Beta*-Carbolin-Spiegel im Blut festgestellt werden (Louis et al., 2002).

Seit einigen Jahren wird kontrovers diskutiert, ob es sich beim ET um eine neurodegenerative Erkrankung handelt.

Für eine Neurodegeneration sprechen Studien, in denen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz des Kleinhirns (Bagepally et al., 2012; Nicoletti et al., 2010), sowie auch im frontalen und parietalen *Cortex* (Benito-León et al., 2009) und ein Untergang an

Purkinje-Zellen des Kleinhirns (Axelrad et al., 2008; Louis et al., 2007; Shill et al., 2008) nachgewiesen werden konnten. Demgegenüber stehen Studien, die keine degenerativen Veränderungen finden konnten (Buijink et al., 2013; Rajput et al., 2012).

Pathophysiologisch werden für die Entstehung des Tremors eine verminderte GABAerge Aktivität im Bereich des cerebello-corticalen Netzwerks (Boecker et al., 2010; Gironell et al., 2012; Málly et al., 1996; Paris-Robidas et al., 2012), sowie zentrale Netzwerkoszillationen (Muthuraman et al., 2018) verantwortlich gemacht.

Als zentraler Oszillator wird unter anderem die untere Olive im Hirnstamm diskutiert, da in ET-Tiermodellen gezeigt werden konnte, dass sie autonome synchrone Oszillationen aufweist, die unter anderem über das Kleinhirn an Motoneurone weitergeleitet werden (De Montigny und Lamarre, 1973; Llinás und Volkind, 1973). Somit führen beim ET möglicherweise rhythmische Entladungen der unteren Olive zu einer Dysfunktion des Kleinhirns in seiner Kontrollfunktion für Bewegungen (Boutin et al., 2015). Des Weiteren konnte in Kohärenzanalysen mittels MEG gezeigt werden, dass die oszillatorische Aktivität im Kleinhirn in der Tremorfrequenz mit Muskelaktivität korreliert (Schnitzler et al., 2009). Auch der *Thalamus* scheint in die Tremorgenese involviert zu sein. Thalamische Neurone im VIM zeigen rhythmische *Burst*-Aktivität (für kurze Zeit, schnell aufeinanderfolgende Entladungen von Nervenzellen), die mit dem Tremor-EMG korreliert (Hua und Lenz, 2005). Läsionen und eine THS, sowie Mikroinjektionen von Muscimol, einem GABA-A-Agonisten, im Bereich des *Thalamus*, führen zu einer Besserung des Tremors (Dupuis et al., 2010; Pahapill et al., 1999).

1.4.3 Therapie

Nicht alle Patienten, die unter ET leiden, benötigen eine Therapie. Ob eine Therapie erforderlich ist, hängt vor allem vom Schweregrad des Tremors und der damit verbundenen funktionellen motorischen Beeinträchtigung und/oder sozialen Stigmatisierung mit entsprechender Einschränkung der Lebensqualität ab.

Die Behandlung des ET ist symptomatisch und erfolgt medikamentös oder durch THS. Medikamente der ersten Wahl sind der *Beta*-Blocker Propranolol und das Antikonvulsivum Primidon (Deuschl et al., 2011; Fasano und Deuschl, 2015).

Weitere Medikamente mit einer geringeren Wirkung, als die beiden bereits genannten Medikamente, sind Atenolol, Sotalol, Alprazolam, Topiramamat und Gabapentin (Deuschl et

al., 2011). Bei unzureichender Wirkung der medikamentösen Therapie und einer relevanten Behinderung des Patienten durch den Tremor, steht als etablierte und wirksame Therapieoption die THS im *Thalamus* (VIM) zur Verfügung (Limousin et al., 1999; Schuurman et al., 2000).

1.5 Andere Tremorformen

Im Folgenden werden kurz die Charakteristika von drei weiteren Tremorformen beschrieben, die für die vorliegende Arbeit von Bedeutung sind.

1.5.1 Parkinson-Tremor

Der Parkinson-Tremor tritt im Rahmen von Parkinson-Syndromen auf. Charakteristisch für das IPS ist ein einseitig betonter Ruhetremor mit einer Tremorfrequenz von 4-6 Hz. Er tritt bei 75 % der Parkinson-Patienten auf. Bei einigen Patienten kommt auch ein Halte- und Aktionstremor vor (Helmich et al., 2013).

1.5.2 Holmes-Tremor

Beim Holmes-Tremor handelt es sich um einen langsamen Ruhe- und Intentionstremor (4-5 Hz oder weniger). Er ist weniger rhythmisch als andere Tremorformen (Schneider und Deuschl, 2014). Die Ursache des Tremors liegt in einer Schädigung im Bereich des Mittelhirns, beispielsweise durch einen Schlaganfall, einen Tumor oder ein Schädel-Hirn-Trauma (Zeuner und Deuschl, 2012).

1.5.3 Dystoner Tremor

Der dystone Tremor ist definiert als ein Tremor, der gemeinsam mit einer Dystonie auftritt. Dabei tritt der Tremor in der gleichen Körperregion auf, wie die Dystonie. In manchen Fällen kann er der Manifestation der Dystonie vorausgehen. Es handelt sich meist um einen asymmetrischen Halte- und Aktionstremor, er kann aber auch in Ruhe auftreten. Am häufigsten betrifft der Tremor den Kopf oder die Arme, manchmal aber auch Stimme, Kiefer oder Gesicht (Gövert und Deuschl, 2015).

1.6 Ethikvotum

Der Antrag auf Durchführung der Studie mit der Nummer 2459 wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zustimmend bewertet.

1.7 Zielsetzung der Arbeit

In elektrophysiologischen Ableitungen, im Rahmen von THS Operationen bei Patienten mit IPS und Dystonie, sind HFO zwischen 150 und 500 Hz im STN und GPi beschrieben worden, die zum Teil mit der Ausprägung klinischer Symptome korrelieren und durch therapeutische Interventionen moduliert werden. Die funktionelle Relevanz dieser HFO ist allerdings noch völlig unklar. Bislang ist auch noch nicht bekannt, ob sie spezifisch für Basalganglienkerne sind oder auch im *Thalamus* nachgewiesen werden können. In der vorliegenden Arbeit wurden daher intraoperative Ableitungen aus dem motorischen *Thalamus* (VIM) bei Patienten mit Tremorerkrankungen analysiert, die aus klinisch-therapeutischer Indikation eine THS im VIM erhielten.

Im Einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Kommen HFO auch im motorischen Teil des *Thalamus* (VIM) bei Patienten mit unterschiedlichen Tremorerkrankungen vor?
2. Sind HFO krankheitsspezifisch?
3. Wie sind HFO im VIM räumlich verteilt?
4. Gibt es eine Interaktion zwischen HFO und Oszillationen anderer Frequenzbereiche?
5. Werden HFO durch Anästhesie moduliert?

- 2 Occurrence of thalamic high frequency oscillations in patients with different tremor syndromes. Schnitzler, S., Hartmann, C.J., Groiss, S.J., Wojtecki, L., Schnitzler, A., Vesper, J., Hirschmann, J., *Clinical Neurophysiology*, 129: 959–966, (2018)

3 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit konnten bei allen untersuchten Patienten HFO im VIM nachgewiesen werden. Somit zeigt diese Arbeit zum ersten Mal, dass HFO nicht auf die Basalganglien beschränkt sind, sondern dass sie auch im motorischen Teil des *Thalamus* beim Menschen vorkommen.

Da HFO gleichermaßen bei Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen beobachtet wurden, kann ein krankheitsspezifisches Vorkommen ausgeschlossen werden. Vielmehr lässt dies vermuten, dass HFO nicht per se als pathologisch, sondern als Teil der physiologischen Hirnaktivität zu betrachten sind.

3.1 Abgrenzung zu anderen hochfrequenten Oszillationen

Die HFO, die Gegenstand dieser Arbeit waren, sind von anderen Oszillationen von etwa 80 bis 150 Hz zu unterscheiden, die in der Literatur ebenfalls als hochfrequente Oszillationen bezeichnet werden.

Hochfrequente Oszillationen im Frequenzbereich von 80 bis 150 Hz werden auch als hohe *Gamma*-Band-Oszillationen (*high-Gamma*-Band) oder auch als *Epsilon*-Band bezeichnet. Einige Arbeiten geben Hinweise darauf, dass diese Aktivität hauptsächlich durch *multi-unit*-Aktivität, d.h. Aktionspotentiale nahegelegener Nervenzellen entsteht (Buzsáki et al., 2012; Manning et al., 2009; Ray et al., 2008b). So korrelierte beispielsweise in einer Studie die *Gamma*-Aktivität mit der Entladungsrate der Nervenzellen (Ray et al., 2008b). In einer anderen Studie kam es durch die rechnerische Entfernung der Aktionspotentiale aus dem elektrophysiologischen Signal zu einer Reduktion der *Power* im *high-Gamma*-Band (Belluscio et al., 2012). Im Gegensatz dazu gibt es jedoch auch Hinweise, dass neben dieser durch Aktionspotentiale entstehenden *Gamma*-Aktivität, echte Oszillationen in diesem Frequenzband im Gehirn auftreten (Scheffer-Teixeira et al., 2013).

High-Gamma-Oszillationen wurden, im Gegensatz zu den in dieser Arbeit beschriebenen thalamischen und in Basalganglien beobachteten HFO, überwiegend in kortikalen Arealen beobachtet. Bei Parkinson-Patienten konnten beispielsweise *Gamma*-Oszillationen im motorischen *Cortex* beobachtet werden, nachdem die Patienten längere Zeit keine

Medikation eingenommen hatten (Crowell et al., 2012; Rowland et al., 2015). Außerdem zeigte sich bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu ET- und Dystonie-Patienten eine erhöhte *Gamma*-Aktivität im primären Motorcortex (Crowell et al., 2012). Insgesamt wird davon ausgegangen, dass *high-Gamma*-Aktivität mit der Erzeugung von Bewegung assoziiert ist und durch willkürliche Bewegungen moduliert wird (Crone et al., 1998; Miller et al., 2007).

Während die hier beschriebenen HFO kontinuierlich auftreten, ist eine andere Form hochfrequenter Oszillationen durch ein intermittierendes Auftreten von wenigen hundert Millisekunden Dauer charakterisiert. Diese als *ripples* bezeichneten Oszillationen werden in hippokampalen und parahippokampalen Regionen beobachtet und wurden u.a. bei Epilepsie-Patienten erforscht (Draguhn et al., 2000). Hierbei wird auch, ähnlich wie bei den HFO in Basalganglien und *Thalamus*, zwischen langsamen, sogenannten *ripples*, und schnellen Oszillationen, sogenannten *fast ripples*, unterschieden. Physiologische *ripples* (80-160 Hz) treten spontan auf, häufig während einer bestimmten Schlafphase (*slow-wave*-Schlaf). Ihnen wird eine Rolle im Transfer von transienten zu dauerhaft gespeicherten Erinnerungen, also in der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten, zugeschrieben (Draguhn et al., 2000).

Fast ripples sind intermittierend auftretende hochfrequente Oszillationen mit einer Frequenz von 250-500 Hz und bewegen sich somit im gleichen Frequenzbereich wie die HFO, über die in dieser Arbeit berichtet wird. Sie sind allerdings mit epileptogenem Hirngewebe assoziiert und treten in interiktalen Ableitungen zusammen mit bestimmten Mustern im EEG, sogenannten *EEG-spikes*, auf (Anatol et al., 1999; Jacobs et al., 2008; Staba et al., 2002). Außerdem konnten *fast ripples* auch zu Beginn epileptischer Anfälle beobachtet werden (Anatol et al., 1999, 2005). Daher wird angenommen, dass ihr Vorkommen pathologisch ist (Bragin et al., 1999; Jacobs et al., 2012).

Kürzlich wurden hochfrequente Oszillationen auch im anterioren Teil des *Thalamus* bei Patienten mit Epilepsie beschrieben (Rektor et al., 2016). Es handelte sich dabei um kurze, repetitive Ereignisse, ähnlich den als pathologisch beschriebenen *fast ripples*. Somit unterscheiden sie sich von den in dieser Arbeit beschriebenen kontinuierlichen Oszillationen in den Basalganglien und im *Thalamus* (Connolly et al., 2015; López-Azcárate et al., 2010; Özkurt et al., 2011; Wang et al., 2014; van Wijk et al., 2017; Yang et al., 2014).

Diese kontinuierlichen HFO scheinen, im Gegensatz zu *fast ripples*, eher Teil der physiologischen oszillatorischen Aktivität des Gehirns zu sein.

Des Weiteren müssen diese spontan auftretenden HFO unterschieden werden von hochfrequenten Oszillationen, die durch einen bestimmten Reiz ausgelöst werden. So wurden bei Ratten kortikale HFO zwischen 130 und 160 Hz nach niedrig dosierter Gabe von Ketamin beobachtet. Diese verschwanden jedoch wieder nach Gabe höherer Dosen, die zum Verlust des Bewusstseins bei den Ratten führten (Flores et al., 2015). Beim Menschen wurden HFO im Bereich von 160 Hz im STN nach Medianusstimulation beschrieben (Elben et al., 2018).

3.2 Unterschiede zwischen Mikro- und Makroelektroden

In früheren Studien, in denen LFP mittels Makroelektroden abgeleitet wurden, konnten sowohl fHFO, als auch sHFO beobachtet werden (López-Azcárate et al., 2010; Özkurt et al., 2011). Dagegen wurden in einer Studie, die hauptsächlich Mikroelektroden zur Ableitung verwendete, überwiegend fHFO, jedoch kaum sHFO (Wang et al., 2014) beschrieben. Eine weitere Untersuchung, in der von reinen Mikroelektroden aufgezeichnete LFP analysiert wurden, wurden die größten *peaks* in den berechneten Powerspektren hauptsächlich im Frequenzbereich der fHFO beobachtet, sowie in einigen Ableitungen auch kleinere *peaks* im Frequenzbereich der sHFO (Danish et al., 2007). In einer Untersuchung an Epilepsie-Patienten, in der beide Elektrodentypen verwendet wurden, wurde beobachtet, dass Oszillationen im Frequenzband von sHFO häufiger von Makroelektroden aufgezeichnet wurden (Worrell et al., 2008). In Einklang mit diesen Studien, konnte in der vorliegenden Arbeit eine gute Übereinstimmung zwischen Mikro- und Makroelektrodenableitung bezüglich der fHFO, nicht jedoch der sHFO, beobachtet werden. Makroelektroden detektierten signifikant häufiger sHFO als Mikroelektroden.

Eine mögliche Erklärung ist, dass thalamische sHFO die Aktivität größerer Neuronenverbände widerspiegeln könnten, die möglicherweise von Mikroelektroden, aufgrund ihrer hohen Impedanz, nicht gemessen werden können. Passend dazu konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass sHFO von Makroelektroden über mehrere Tiefen und Kanäle hinweg konstant gemessen wurden. Dies lässt annehmen, dass diese Oszillationen von einem großen neuronalen Oszillator ausgehen. Durch die bipolare

Rereferenzierung benachbarter Elektroden kann aber davon ausgegangen werden, dass dieser Oszillator innerhalb des VIM liegt. Mikroelektroden erfassen dagegen möglicherweise die Aktivität solcher Generatoren gar nicht, da sie, aufgrund ihrer höheren Impedanz, eine viel kleinere räumliche Umgebung erfassen und somit auch eine geringere Anzahl an Neuronen.

Hinsichtlich der Genese der HFO stellt sich die Frage, ob von Mikroelektroden aufgezeichnete Aktionspotentiale verschiedener Nervenzellen (*multi-unit*-Aktivität) zum gemessenen HFO Signal beitragen. Wie bereits weiter oben erwähnt, gibt es vor allem in Bezug auf *high-Gamma*-Aktivität Hinweise darauf, dass diese zum Großteil *multi-unit*-Aktivität widerspiegelt (Belluscio et al., 2012; Buzsáki et al., 2012; Manning et al., 2009; Ray et al., 2008b). Wang und Kollegen konnten jedoch zeigen, dass das rechnerische Entfernen von Aktionspotentialen aus dem elektrophysiologischen Signal nicht zur Folge hatte, dass HFO verschwanden (Wang et al., 2014). Durch das Entfernen der Aktionspotentiale kam es jedoch zu einer geringgradigen Reduzierung der HFO-Amplituden. Dabei könnte es sich entweder um einen unspezifischen Effekt handeln, oder es könnte den Einfluss von Aktionspotentialen auf die Amplitude der HFO widerspiegeln. Passend dazu konnte in der vorliegenden Arbeit eine sehr schwache Korrelation zwischen HFO-Amplitude und *multi-unit*-Aktivität gezeigt werden und damit ein schwacher Einfluss von *multi-unit*-Aktivität auf die HFO-Amplitude. Somit ist es sehr unwahrscheinlich, dass *multi-unit*-Aktivität einen wesentlichen Beitrag zur Entstehung von HFO liefert. Aktionspotentiale könnten aber zumindest teilweise zur Entstehung der HFO beitragen.

3.3 Ursprungsort der HFO

HFO konnten in mehreren Kanälen und auf mehreren Tiefen beobachtet werden. Die Häufigkeit des Auftretens und die Amplitude der HFO waren jedoch abhängig vom Ort der Ableitung. Am häufigsten kamen HFO 4 mm oberhalb des stereotaktischen Zielpunktes vor, wo auch die größten HFO-Amplituden beobachtet wurden. Außerdem wurden HFO häufiger von Elektroden entlang der medialen Trajekte aufgezeichnet. Bei genauerer Betrachtung der Anatomie des VIM mit einem anterioren Winkel von etwa 20° ausgehend

von einem gedachten Lot zur Interkommissurallinie, einer rostrokaudalen Tiefe von 3-3,5mm in seinem lateralen Anteil und 1,5 mm in seinem medialen Anteil, einer dorsoventralen Höhe von 8-9 mm und einer mediolateralen Breite von 8,9 mm (Hirai et al., 1989), ist es sehr wahrscheinlich, dass sich diese Ableitpunkte innerhalb des VIM befinden. Abbildung 2 zeigt beispielhaft für einen Patienten (Et02, linke Hemisphäre) die Lokalisation der Tiefen in Bezug zur Elektrodenlage innerhalb des VIM. Die Tiefenbestimmung basiert auf der Lokalisation der therapeutischen Elektrode, deren Lage nach der Operation mittels Computertomographie überprüft wurde. In dem vorliegenden Fall folgt die Elektrode dem gleichen Trajekt wie die zentrale intraoperative Mikro-/Makroelektrode. Die therapeutischen Elektroden haben mehrere übereinanderliegende Makrokontakte, die zur Stimulation genutzt werden können. Bei Implantation der therapeutischen Elektrode wurde der unterste Kontakt auf Höhe des präoperativ mittels Bildgebung berechneten Zielpunktes platziert. So diente dieser untere Kontakt bei der postoperativen Elektrodenlokalisierung als Marker für den Zielpunkt. Ausgehend vom Zielpunkt ließ sich so entlang des Trajekts die Ableittiefe 4 mm oberhalb des Zielpunktes berechnen und darstellen. Die Lokalisation wurde mit Lead-DBS für Matlab (Horn und Kühn, 2015) durchgeführt und Größe und Form des VIM wurden unter Verwendung des DISTAL-Atlas dargestellt (Ewert et al., 2018).

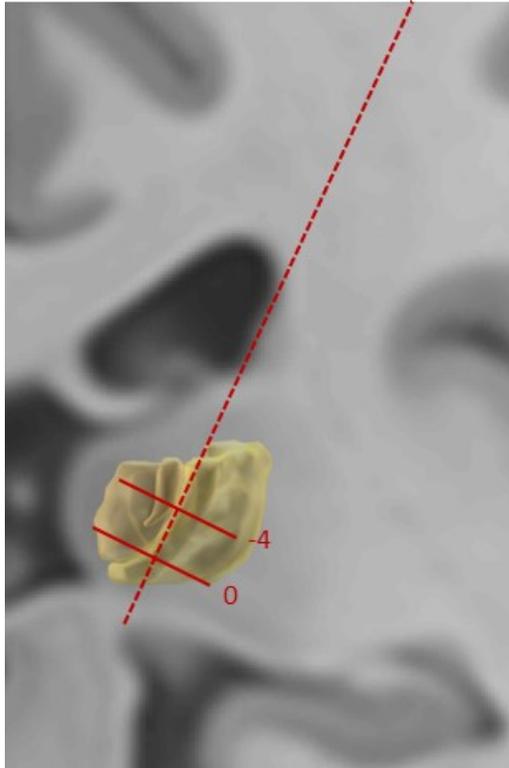


Abb. 2: Darstellung der Elektrode und der Ableittiefen in Bezug auf den VIM.

Die Abbildung zeigt den VIM (gelbe Struktur), das Trajekt der zentralen Elektrode (gestrichelte rote Linie), die Lokalisation des Zielpunktes (0), und die Lokalisation der Tiefe -4, welche sich 4 mm oberhalb des Zielpunktes befindet, anhand eines Beispielpatienten (et02, linke Hemisphäre). (Schnitzler et al., 2018)

3.4 Phasen-Amplituden-Kopplung

Phasen-Amplituden-Kopplungen (PAC) zwischen Oszillationen stellen ein Maß für funktionelle Interaktion dar. PAC wurden insbesondere zwischen Oszillationen im *Theta*- und *Gamma*-Band in verschiedenen Hirnregionen, wie beispielsweise *Hippocampus* (Tort et al., 2010) und *Cortex* (Canolty et al., 2006), beobachtet. In Zusammenhang mit HFO wurde über PAC bisher nur in den Basalganglien berichtet (Connolly et al., 2015; López-Azcárate et al., 2010; Özkurt et al., 2011; van Wijk et al., 2016, 2017; Yang et al., 2014). In

diesen Arbeiten wurde insbesondere eine Kopplung zwischen der Phase der *Beta*-Oszillationen und der Amplitude der HFO beobachtet. Dabei ging eine stärkere *Beta*-HFO PAC auch mit einer stärkeren Beeinträchtigung durch Akinese und Rigor einher (van Wijk et al., 2016). Dies lässt vermuten, dass nicht nur die Oszillationen selbst, sondern insbesondere auch die Interaktionen zwischen verschiedenen Oszillationen, pathologisch verändert sein können. In der hier vorliegenden Arbeit konnte keine PAC zwischen *Beta*-Oszillationen und HFO innerhalb des *Thalamus* bei Tremor-Patienten beobachtet werden. Dadurch wird die Vermutung unterstützt, dass *Beta*-HFO PAC, im Gegensatz zu HFO alleine, tatsächlich auf die Basalganglien beschränkt sein oder zur Pathophysiologie des IPS beitragen könnte. Es muss jedoch bedacht werden, dass die Datenlänge für die PAC-Analyse grenzwertig kurz war, bedingt durch die zeitliche Begrenzung von operativen Messungen. Somit besteht die Möglichkeit, dass PAC nicht richtig erfasst werden konnten.

In einigen Fällen war jedoch eine Kopplung zwischen der Phase von *Gamma*-Oszillationen und der Amplitude von HFO nachweisbar. Diese *Gamma*-HFO Kopplung konnte allerdings nur in Mikroelektrodenableitungen beobachtet werden, nicht in Makroelektrodenableitungen. Daher wäre es durchaus auch denkbar, dass Aktionspotentiale, die von Makroelektroden nicht erfasst werden, eine Rolle bei der Entstehung dieser Kopplung spielen.

Wenn Aktionspotentiale (*spikes*) an eine bestimmte Phase im *Gamma*-Zyklus gebunden sind, auch bezeichnet als *spike-phase-locking* (SPL), kann dies zu PAC führen. Um die Beziehung zwischen *spikes* und der Phase des LFP-Signals zu analysieren, wurde in dieser Arbeit ein *spike-triggered average* (STA) berechnet, indem *spikes* als Trigger zur Mittelung des LFP-Signals benutzt wurden (Abb. 3B). Treten *spikes* präferenziell zu einer bestimmten Phase der LFP-*Gamma*-Oszillation auf, dann summiert sich bei der Mittelung die LFP-Oszillation auf und wird im STA um den *spike* herum sichtbar. Anderenfalls werden die LFP-Fluktuationen durch die Mittelung ausgelöscht und der STA besteht aus einer flachen Linie.

Tatsächlich konnte SPL zu *Gamma*-Oszillationen in einigen der Fälle von PAC beobachten werden (Abb. 3). Der STA zeigt hier in einen Fall eine Oszillation um 30 Hz (Abb. 3B, links) und im anderen Fall eine Oszillation um 55 Hz (Abb. 3B, rechts), was sich entsprechend

mit einer langsameren (Abb. 3A, links) und einer schnelleren PAC-Phase (Abb. 3A, rechts) deckt.

Andererseits zeigen die Powerspektren eindeutige *peaks* in den hohen Frequenzbändern. Eine Zunahme der *Power*, verursacht durch aufeinanderfolgende Aktionspotentiale, sogenannte *spike trains*, zeigt sich im Powerspektrum eher als ein sehr flacher, breiter Anstieg der *Power*. Eindeutige *peaks*, wie sie hier beobachtet wurden, sprechen eher für echte Oszillationen.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse also für eine Entstehung des PAC durch SPL, eine Kopplung zwischen echten Oszillationen kann anhand der vorliegenden Ergebnisse jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden.

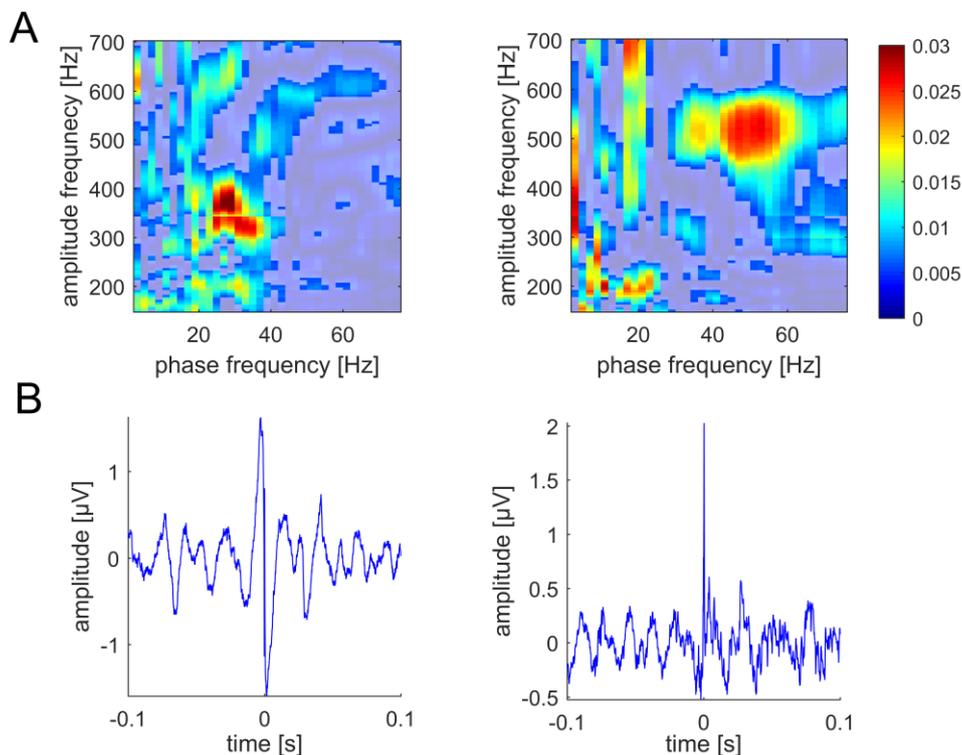


Abb. 3: Beziehung zwischen Gamma-HFO PAC und spike-phase-locking.

A Phasen-Amplituden-Kopplung (farb-kodiert) und B *spike-triggered-average* zweier Beispielpatienten (links: et01, rechte Hemisphäre, Tiefe 0, Kanal anterior-central, rechts: et13, rechte Hemisphäre, Tiefe -4, Kanal posterior-medial). (Schnitzler et al., 2018)

3.5 Funktion hochfrequenter Oszillationen

Bisher hat die Forschung unser Verständnis von HFO voran gebracht, indem sie deren Beziehung zu Aktionspotentialen, anderen Oszillationen und klinischen Symptomen charakterisiert und HFO in unterschiedlichen Regionen des Gehirns untersucht hat (Foffani et al., 2003; Hirschmann et al., 2016; López-Azcárate et al., 2010; Özkurt et al., 2011; Wang et al., 2014; van Wijk et al., 2016). Die genaue Funktion dieser HFO bleibt aber weiterhin unklar. Einige Studien haben eine Modulation der HFO im STN und im GPi durch die Ausführung willkürlicher Bewegungen gezeigt. In der vorliegenden Arbeit wurde analysiert, ob HFO durch die Form der Anästhesie moduliert werden. Ein Vergleich der beiden Anästhesieformen Analgosedierung gegenüber Intubationsnarkose zeigte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Amplitude oder Frequenzband der HFO. Es muss jedoch einschränkend bedacht werden, dass die Patientenzahl (8 Patienten in Analgosedierung, 8 Patienten in Intubationsnarkose) für den Vergleich klein war und für eine definitive Aussage darüber, ob HFO durch den Wachheitszustand moduliert werden oder nicht, weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen erforderlich sind.

3.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Ziel dieser Studie war es, intraoperativ thalamische LFP bei Patienten mit verschiedenen Tremorformen abzuleiten und auf das Vorkommen von HFO mit einer Frequenz über 150 Hz zu untersuchen.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass HFO im VIM von Patienten mit Tremorformen unterschiedlicher Ätiologie vorkommen. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass HFO Teil der physiologischen Gehirnaktivität sind.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse und der Tatsache, dass in dieser Studie LFP nur unter Ruhebedingung abgeleitet wurden, stellt sich nun die Frage, ob HFO im *Thalamus* bei Patienten mit Haltetremor auch unter Halte- und Aktionsbedingungen vorkommen, beziehungsweise, ob sie durch das Auftreten des Tremors moduliert werden. Eine Modulation der im STN vorkommenden HFO durch das Auftreten eines Ruhetremors wurde schon von Hirschmann und Kollegen beschrieben (Hirschmann et al., 2016). Bei Auftreten des Ruhetremors änderte sich das Verhältnis der Amplituden von sHFO und

fHFO. Diese Änderung konnte sowohl unter Einfluss des Parkinson-Medikaments L-Dopa, als auch nach dessen Pausieren beobachtet werden.

Unklar bleibt auch, ob es bei Tremor-Patienten unter unterschiedlichen motorischen Bedingungen zu einer veränderten Kopplung zwischen verschiedenen Oszillationen kommt, beziehungsweise, ob überhaupt eine Kopplung auftritt. Unter Ruhebedingungen konnte in dieser Arbeit keine eindeutige PAC zwischen HFO und anderen Oszillationen gefunden werden. Hier stellt sich die Frage, ob irgendeine Form der Kopplung zwischen Oszillationen bei Auftreten des Tremors beobachtet werden kann und diese somit eventuell zur Pathophysiologie des Tremors beitragen könnte.

Wie in der Einleitung beschrieben, besteht neben den intraoperativen Ableitungen auch die Möglichkeit einer Ableitung zum Zeitpunkt zwischen der Implantation der Stimulationselektroden und des Impulsgenerators. Die therapeutischen Stimulationselektroden besitzen mehrere Kontakte, die ringförmig übereinander angeordnet sind. Sie bieten die Möglichkeit, LFP zeitgleich über mehrere Kontakte abzuleiten. Diese Kontakte werden dann später, nach der Implantation des Impulsgenerators, auch zur therapeutischen Stimulation genutzt.

Bei im STN implantierten Parkinson-Patienten konnte so beispielsweise gezeigt werden, dass unter den beiden Stimulationskontakten, von denen die höchste *Beta*-Aktivität aufgezeichnet wurde, in 92 % der Fälle auch der Kontakt mit dem besten klinischen Effekt zu finden war (Tinkhauser et al., 2018). Ähnlich ist es auch denkbar, bei Patienten mit verschiedenen Tremorerkrankungen eine Beziehung zwischen der thalamischen Aktivität und dem späteren Wirkeffekt der Kontakte zu analysieren. Dies wäre vor allem auch im Hinblick auf die HFO interessant, die, wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, innerhalb des VIM nicht gleichmäßig verteilt zu sein scheinen.

Somit könnte die Untersuchung elektrophysiologischer Signale im Frequenzbereich der hochfrequenten Oszillationen neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie des ET und anderer seltenerer Tremorformen liefern.

4 Literaturverzeichnis

Anatol, B., Engel, J., Wilson, C.L., Vizenin, E., and Mathern, G.W. (1999). Electrophysiologic analysis of a chronic seizure model after unilateral hippocampal KA injection. *Epilepsia* *40*, 1210–1221.

Anatol, B., Azizyan, A., Almajano, J., Wilson, C.L., and Engel, J. (2005). Analysis of chronic seizure onsets after intrahippocampal kainic acid injection in freely moving rats. *Epilepsia* *46*, 1592–1598.

Axelrad, J.E., Louis, E.D., Honig, L.S., Flores, I., Ross, G.W., Pahwa, R., Lyons, K.E., Faust, P.L., and Vonsattel, J.P.G. (2008). Reduced Purkinje cell number in essential tremor. *Arch. Neurol.* *65*, 101–107.

Bagepally, B.S., Bhatt, M.D., Chandran, V., Saini, J., Bharath, R.D., Vasudev, M., Prasad, C., Yadav, R., and Pal, P.K. (2012). Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3T MRI. *J. Neuroimaging* *22*, 275–278.

Basha, D., Dostrovsky, J.O., Lopez Rios, A.L., Hodaie, M., Lozano, A.M., and Hutchison, W.D. (2014). Beta oscillatory neurons in the motor thalamus of movement disorder and pain patients. *Exp. Neurol.* *261*, 782–790.

Belluscio, M.A., Mizuseki, K., Schmidt, R., Kempter, R., and Buzsáki, G. (2012). Cross-frequency phase-phase coupling between theta and gamma oscillations in the hippocampus. *J. Neurosci.* *32*, 423–435.

Benabid, A., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D., Hommel, M., Perret, J., and de Rougemont, J. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* *337*, 403–406.

Benito-León, J., Alvarez-Linera, J., Hernández-Tamames, J.A., Alonso-Navarro, H., Jiménez-Jiménez, F.J., and Louis, E.D. (2009). Brain structural changes in essential tremor: voxel-based morphometry at 3-Tesla. *J. Neurol. Sci.* *287*, 138–142.

Boecker, H., Weindl, A., Brooks, D.J., Ceballos-Baumann, A.O., Liedtke, C., Miederer, M., Sprenger, T., Wagner, K.J., and Miederer, I. (2010). GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *J. Nucl. Med.* *51*, 1030–1035.

Boutin, E., Vaugoyeau, M., Eusebio, A., Azulay, J.-P., and Witjas, T. (2015). News and controversies regarding essential tremor. *Rev. Neurol.* *171*, 415–425.

Bragin, A., Engel, J., Wilson, C.L., Fried, I., and Mathern, G.W. (1999). Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100–500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia* *40*, 127–137.

Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P., and Di Lazzaro, V. (2001). Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* *21*, 1033–1038.

Brücke, C., Bock, A., Huebl, J., Krauss, J.K., Schönecker, T., Schneider, G.-H., Brown, P., and Kühn, A.A. (2013). Thalamic gamma oscillations correlate with reaction time in a Go/noGo task in patients with essential tremor. *NeuroImage* *75*, 36–45.

- Buijink, A.W.G., Caan, M.W.A., Tijssen, M.A.J., Hoogduin, J.M., Maurits, N.M., and Rootselaar, A.-F. van (2013). Decreased cerebellar fiber density in cortical myoclonic tremor but not in essential tremor. *Cerebellum* 12, 199–204.
- Buzsáki, G., and Watson, B.O. (2012). Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin. Neurosci.* 14, 345–367.
- Buzsáki, G., Horvath, Z., Urioste, R., Hetke, J., and Wise, K. (1992). High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science* 256, 1025–1027.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C.A., and Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 407.
- Canolty, R.T., Edwards, E., Dalal, S.S., Soltani, M., Nagarajan, S.S., Kirsch, H.E., Berger, M.S., Barbaro, N.M., and Knight, R.T. (2006). High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313, 1626–1628.
- Cassidy, M., Mazzone, P., Oliviero, A., Insola, A., Tonali, P., Di Lazzaro, V., and Brown, P. (2002). Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain* 125, 1235–1246.
- Connolly, A.T., Jensen, A.L., Bello, E.M., Netoff, T.I., Baker, K.B., Johnson, M.D., and Vitek, J.L. (2015). Modulations in oscillatory frequency and coupling in globus pallidus with increasing parkinsonian severity. *J. Neurosci.* 35, 6231–6240.
- Crone, N.E., Miglioretti, D.L., Gordon, B., and Lesser, R.P. (1998). Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain* 121 (Pt 12), 2301–2315.
- Crowell, A.L., Ryapolova-Webb, E.S., Ostrem, J.L., Galifianakis, N.B., Shimamoto, S., Lim, D.A., and Starr, P.A. (2012). Oscillations in sensorimotor cortex in movement disorders: an electrocorticography study. *Brain* 135, 615–630.
- Danish, S.F., Moyer, J.T., Finkel, L.H., Baltuch, G.H., Jaggi, J.L., Priori, A., and Foffani, G. (2007). High-frequency oscillations (>200 Hz) in the human non-parkinsonian subthalamic nucleus. *Brain Res. Bull.* 74, 84–90.
- De Montigny, C., and Lamarre, Y. (1973). Rhythmic activity induced by harmaline in the olivo-cerebello-bulbar system of the cat. *Brain Res.* 53, 81–95.
- Deuschl, G., Bain, P., and Brin, M. (1998). Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov. Disord.* 13 Suppl 3, 2–23.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schäfer, H., Bötzel, K., Daniels, C., Deutschländer, A., Dillmann, U., Eisner, W., et al. (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 355, 896–908.
- Deuschl, G., Raethjen, J., Hellriegel, H., and Elble, R. (2011). Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurology* 10, 148–161.
- Draguhn, A., Traub, R.D., Bibbig, A., and Schmitz, D. (2000). Ripple (approximately 200-Hz) oscillations in temporal structures. *J. Clin. Neurophysiol.* 17, 361–376.

- Dupuis, M.J.-M., Evrard, F.L.A., Jacquerye, P.G., Picard, G.R., and Lermen, O.G. (2010). Disappearance of essential tremor after stroke. *Mov. Disord.* *25*, 2884–2887.
- Elben, S., Trenado, C., Vesper, J., Schnitzler, A., and Wojtecki, L. (2018). Human subthalamic oscillatory dynamics following somatosensory stimulation. *Clin. Neurophysiol.* *129*, 79–88.
- Ewert, S., Plettig, P., Li, N., Chakravarty, M.M., Collins, D.L., Herrington, T.M., Kühn, A.A., and Horn, A. (2018). Toward defining deep brain stimulation targets in MNI space: A subcortical atlas based on multimodal MRI, histology and structural connectivity. *NeuroImage* *170*, 271–282.
- Fasano, A., and Deuschl, G. (2015). Therapeutic advances in tremor. *Mov. Disord.* *30*, 1557–1565.
- Flores, F.J., Ching, S., Hartnack, K., Fath, A.B., Purdon, P.L., Wilson, M.A., and Brown, E.N. (2015). A PK-PD model of ketamine-induced high-frequency oscillations. *J Neural Eng* *12*, 056006.
- Foffani, G., Priori, A., Egidi, M., Rampini, P., Tamma, F., Caputo, E., Moxon, K.A., Cerutti, S., and Barbieri, S. (2003). 300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease. *Brain* *126*, 2153–2163.
- Gironell, A., Figueiras, F.P., Pagonabarraga, J., Herance, J.R., Pascual-Sedano, B., Trampal, C., and Gispert, J.D. (2012). GABA and serotonin molecular neuroimaging in essential tremor: a clinical correlation study. *Parkinsonism Relat. Disord.* *18*, 876–880.
- Gövert, F., and Deuschl, G. (2015). Tremor entities and their classification: an update. *Curr. Opin. Neurol.* *28*, 393–399.
- Gross, R.E., Krack, P., Rodriguez-Oroz, M.C., Rezai, A.R., and Benabid, A.-L. (2006). Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. *Mov. Disord.* *21*, S259–S283.
- Gulcher, J.R., Jónsson, P., Kong, A., Kristjánsson, K., Frigge, M.L., Kárason, A., Einarsdóttir, I.E., Stefánsson, H., Einarsdóttir, A.S., Sigurdardóttir, S., et al. (1997). Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat. Genet.* *17*, 84–87.
- Hammond, C., Bergman, H., and Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* *30*, 357–364.
- Helmich, R.C., Toni, I., Deuschl, G., and Bloem, B.R. (2013). The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* *13*, 378.
- Higgins, J.J., Pho, L.T., and Nee, L.E. (1997). A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov. Disord.* *12*, 859–864.
- Hirai, T., Ohye, C., Nagaseki, Y., and Matsumura, M. (1989). Cytometric analysis of the thalamic ventralis intermedialis nucleus in humans. *J. Neurophysiol.* *61*, 478–487.
- Hirschmann, J., Butz, M., Hartmann, C.J., Hoogenboom, N., Özkurt, T.E., Vesper, J., Wojtecki, L., and Schnitzler, A. (2016). Parkinsonian rest tremor is associated with modulations of subthalamic high-frequency oscillations. *Mov. Disord.* *31*, 1551–1559.
- Horn, A., and Kühn, A.A. (2015). Lead-DBS: A toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations. *NeuroImage* *107*, 127–135.

- Hua, S.E., and Lenz, F.A. (2005). Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits. *J Neurophysiol* 93, 117–127.
- Hurtado, J.M., Lachaux, J.-P., Beckley, D.J., Gray, C.M., and Sigvardt, K.A. (2000). Inter- and intralimb oscillator coupling in parkinsonian tremor. *Mov. Disord.* 15, 683–691.
- Isaias, I.U., Alterman, R.L., and Tagliati, M. (2009). Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Arch. Neurol.* 66, 465–470.
- Jacobs, J., LeVan, P., Chander, R., Hall, J., Dubeau, F., and Gotman, J. (2008). Interictal high-frequency oscillations (80–500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. *Epilepsia* 49, 1893–1907.
- Jacobs, J., Staba, R., Asano, E., Otsubo, H., Wu, J.Y., Zijlmans, M., Mohamed, I., Kahane, P., Dubeau, F., Navarro, V., et al. (2012). High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy. *Prog. Neurobiol.* 98, 302–315.
- Jensen, O., and Colgin, L.L. (2007). Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends Cogn. Sci.* 11, 267–269.
- Kane, A., Hutchison, W.D., Hodaie, M., Lozano, A.M., and Dostrovsky, J.O. (2009). Enhanced synchronization of thalamic theta band local field potentials in patients with essential tremor. *Exp. Neurol.* 217, 171–176.
- Kempf, F., Brücke, C., Salih, F., Trottenberg, T., Kupsch, A., Schneider, G.-H., Doyle Gaynor, L.M.F., Hoffmann, K.-T., Vesper, J., Wöhrle, J., et al. (2009). Gamma activity and reactivity in human thalamic local field potentials. *Eur. J. Neurosci.* 29, 943–953.
- Koller, W., Busenbark, K., and Miner, K. (1994). The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann. Neurol.* 35, 717–723.
- Krauss, J.K., and Volkmann, J. (2004). Tiefe Hirnstimulation. Steinkopffverlag, 1. Auflage, Darmstadt, S. 117.
- Kühn, A.A., Tsui, A., Aziz, T., Ray, N., Brücke, C., Kupsch, A., Schneider, G.-H., and Brown, P. (2009). Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp. Neurol.* 215, 380–387.
- Kuncel, A.M., and Grill, W.M. (2004). Selection of stimulus parameters for deep brain stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 115, 2431–2441.
- Kupsch, A., Benecke, R., Müller, J., Trottenberg, T., Schneider, G.-H., Poewe, W., Eisner, W., Wolters, A., Müller, J.-U., Deuschl, G., et al. (2006). Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N. Engl. J. Med.* 355, 1978–1990.
- Lenz, F.A., Kwan, H.C., Martin, R.L., Tasker, R.R., Dostrovsky, J.O., and Lenz, Y.E. (1994). Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group. Tremor-related activity in functionally identified cells. *Brain* 117 (Pt 3), 531–543.
- Levy, R., Hutchison, W.D., Lozano, A.M., and Dostrovsky, J.O. (2000). High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J. Neurosci.* 20, 7766–7775.

- Levy, R., Ashby, P., Hutchison, W.D., Lang, A.E., Lozano, A.M., and Dostrovsky, J.O. (2002). Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain* 125, 1196–1209.
- Limousin, P., Speelman, J.D., Gielen, F., Janssens, M., and study collaborators (1999). Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 66, 289–296.
- Llinás, R., and Volkind, R.A. (1973). The olivo-cerebellar system: functional properties as revealed by harmaline-induced tremor. *Exp. Brain Res.* 18, 69–87.
- López-Azcárate, J., Tainta, M., Rodríguez-Oroz, M.C., Valencia, M., González, R., Guridi, J., Iriarte, J., Obeso, J.A., Artieda, J., and Alegre, M. (2010). Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 30, 6667–6677.
- Lorenz, D., Frederiksen, H., Moises, H., Kopper, F., Deuschl, G., and Christensen, K. (2004). High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology* 62, 208–211.
- Louis, E.D., and Dogu, O. (2007). Does age of onset in essential tremor have a bimodal distribution? Data from a tertiary referral setting and a population-based study. *Neuroepidemiology* 29, 208–212.
- Louis, E.D., Zheng, W., Jurewicz, E.C., Watner, D., Chen, J., Factor-Litvak, P., and Parides, M. (2002). Elevation of blood β -carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 59, 1940–1944.
- Louis, E.D., Faust, P.L., Vonsattel, J.-P.G., Honig, L.S., Rajput, A., Robinson, C.A., Rajput, A., Pahwa, R., Lyons, K.E., Ross, G.W., et al. (2007). Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 130, 3297–3307.
- Mállly, J., Baranyi, M., and Vizi, E.S. (1996). Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J. Neural. Transmission* 103, 555–560.
- Manning, J.R., Jacobs, J., Fried, I., and Kahana, M.J. (2009). Broadband shifts in LFP power spectra are correlated with single-neuron spiking in humans. *J. Neurosci.* 29, 13613–13620.
- Marceglia, S., Foffani, G., Bianchi, A.M., Baselli, G., Tamma, F., Egidi, M., and Priori, A. (2006). Dopamine-dependent non-linear correlation between subthalamic rhythms in Parkinson's disease. *J Physiol* 571, 579–591.
- Merner, N.D., Girard, S.L., Catoire, H., Bourassa, C.V., Belzil, V.V., Rivière, J.-B., Hince, P., Levert, A., Dionne-Laporte, A., Spiegelman, D., et al. (2012). Exome sequencing identifies FUS mutations as a cause of essential tremor. *Am. J. Hum. Genet.* 91, 313–319.
- Miller, K.J., Leuthardt, E.C., Schalk, G., Rao, R.P.N., Anderson, N.R., Moran, D.W., Miller, J.W., and Ojemann, J.G. (2007). Spectral changes in cortical surface potentials during motor movement. *J. Neurosci.* 27, 2424–2432.
- Muthuraman, M., Schnitzler, A., and Groppa, S. (2018). Pathophysiologie des Tremors. *Nervenarzt* 89, 408–415.

Nicoletti, G., Manners, D., Novellino, F., Condino, F., Malucelli, E., Barbiroli, B., Tonon, C., Arabia, G., Salsone, M., Giofre', L., et al. (2010). Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. *Neurology* 74, 988–994.

Özkurt, T.E., Butz, M., Homburger, M., Elben, S., Vesper, J., Wojtecki, L., and Schnitzler, A. (2011). High frequency oscillations in the subthalamic nucleus: a neurophysiological marker of the motor state in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 229, 324–331.

Pahapill, P.A., Levy, R., Dostrovsky, J.O., Davis, K.D., Rezai, A.R., Tasker, R.R., and Lozano, A.M. (1999). Tremor arrest with thalamic microinjections of muscimol in patients with essential tremor. *Ann. Neurol.* 46, 249–252.

Paradiso, G., Cunic, D., Saint-Cyr, J.A., Hoque, T., Lozano, A.M., Lang, A.E., and Chen, R. (2004). Involvement of human thalamus in the preparation of self-paced movement. *Brain* 127, 2717–2731.

Paris-Robidas, S., Brochu, E., Sintès, M., Emond, V., Bousquet, M., Vandal, M., Pilote, M., Tremblay, C., Di Paolo, T., Rajput, A.H., et al. (2012). Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain* 135, 105–116.

Park, Y.-G., Park, H.-Y., Lee, C.J., Choi, S., Jo, S., Choi, H., Kim, Y.-H., Shin, H.-S., Llinas, R.R., and Kim, D. (2010). CaV3.1 is a tremor rhythm pacemaker in the inferior olive. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 10731–10736.

Pedrosa, D.J., Reck, C., Florin, E., Pauls, K.A.M., Maarouf, M., Wojtecki, L., Dafsari, H.S., Sturm, V., Schnitzler, A., Fink, G.R., et al. (2012). Essential tremor and tremor in Parkinson's disease are associated with distinct 'tremor clusters' in the ventral thalamus. *Exp. Neurol.* 237, 435–443.

Priori, A., Foffani, G., Pesenti, A., Tamma, F., Bianchi, A.M., Pellegrini, M., Locatelli, M., Moxon, K.A., and Villani, R.M. (2004). Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 189, 369–379.

Raethjen, J., Lindemann, M., Schmaljohann, H., Wenzelburger, R., Pfister, G., and Deuschl, G. (2000). Multiple oscillators are causing parkinsonian and essential tremor. *Mov. Disord.* 15, 84–94.

Rajput, A.H., Robinson, C.A., Rajput, M.L., Robinson, S.L., and Rajput, A. (2012). Essential tremor is not dependent upon cerebellar Purkinje cell loss. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18, 626–628.

Ray, N.J., Jenkinson, N., Wang, S., Holland, P., Brittain, J.S., Joint, C., Stein, J.F., and Aziz, T. (2008a). 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.* 213, 108–113.

Ray, S., Crone, N.E., Niebur, E., Franaszczuk, P.J., and Hsiao, S.S. (2008b). Neural correlates of high-gamma oscillations (60–200 Hz) in macaque local field potentials and their potential implications in electrocorticography. *J. Neurosci.* 28, 11526–11536.

Reck, C., Florin, E., Wojtecki, L., Krause, H., Groiss, S., Voges, J., Maarouf, M., Sturm, V., Schnitzler, A., and Timmermann, L. (2009). Characterisation of tremor-associated local field potentials in the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.* 29, 599–612.

- Reck Christiane, Himmel Matthias, Florin Esther, Maarouf Mohammad, Sturm Volker, Wojtecki Lars, Schnitzler Alfons, Fink Gereon R., and Timmermann Lars (2010). Coherence analysis of local field potentials in the subthalamic nucleus: differences in parkinsonian rest and postural tremor. *Eur. J. Neurosci.* *32*, 1202–1214.
- Rektor, I., Doležalová, I., Chrastina, J., Jurák, P., Haláček, J., Baláž, M., and Brázdil, M. (2016). High-frequency Oscillations in the Human Anterior Nucleus of the Thalamus. *Brain Stimul.* *9*, 629–631.
- Rowland, N.C., De Hemptinne, C., Swann, N.C., Qasim, S., Miocinovic, S., Ostrem, J.L., Knight, R.T., and Starr, P.A. (2015). Task-related activity in sensorimotor cortex in Parkinson’s disease and essential tremor: changes in beta and gamma bands. *Front. Hum. Neurosci.* *9*.
- Scheffer-Teixeira, R., Belchior, H., Leão, R.N., Ribeiro, S., and Tort, A.B.L. (2013). On high-frequency field oscillations (>100 Hz) and the spectral leakage of spiking activity. *J. Neurosci.* *33*, 1535–1539.
- Schneider, S.A., and Deuschl, G. (2014). The treatment of tremor. *Neurotherapeutics* *11*, 128–138.
- Schnitzler, A., and Gross, J. (2005). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* *6*, 285.
- Schnitzler, A., Münks, C., Butz, M., Timmermann, L., and Gross, J. (2009). Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov. Disord.* *24*, 1629–1635.
- Schnitzler, S., Hartmann, C.J., Groiss, S.J., Wojtecki, L., Schnitzler, A., Vesper, J., and Hirschmann, J. (2018). Occurrence of thalamic high frequency oscillations in patients with different tremor syndromes. *Clin. Neurophysiol.* *129*, 959–966.
- Schuurman, P.R., Bosch, D.A., Bossuyt, P.M., Bonsel, G.J., van Someren, E.J., de Bie, R.M., Merkus, M.P., and Speelman, J.D. (2000). A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N. Engl. J. Med.* *342*, 461–468.
- Shatunov, A., Sambuughin, N., Jankovic, J., Elble, R., Lee, H.S., Singleton, A.B., Dagvadorj, A., Ji, J., Zhang, Y., Kimonis, V.E., et al. (2006). Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain* *129*, 2318–2331.
- Shill, H.A., Adler, C.H., Sabbagh, M.N., Connor, D.J., Caviness, J.N., Hentz, J.G., and Beach, T.G. (2008). Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology* *70*, 1452–1455.
- Shreve, L.A., Velisar, A., Malekmohammadi, M., Koop, M.M., Trager, M., Quinn, E.J., Hill, B.C., Blumenfeld, Z., Kilbane, C., Mantovani, A., et al. (2017). Subthalamic oscillations and phase amplitude coupling are greater in the more affected hemisphere in Parkinson’s disease. *Clin. Neurophysiol.* *128*, 128–137.
- Staba, R.J., Wilson, C.L., Bragin, A., Fried, I., and Engel, J. (2002). Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80–500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *J. Neurophysiol.* *88*, 1743–1752.

- Stefansson, H., Steinberg, S., Petursson, H., Gustafsson, O., Gudjonsdottir, I.H., Jonsdottir, G.A., Palsson, S.T., Jonsson, T., Saemundsdottir, J., Bjornsdottir, G., et al. (2009). Variant in the sequence of the *LINGO1* gene confers risk of essential tremor. *Nat. Genet.* *41*, 277–279.
- Tanner, C.M., Goldman, S.M., Lyons, K.E., Aston, D.A., Tetrud, J.W., Welsh, M.D., Langston, J.W., and Koller, W.C. (2001). Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology* *57*, 1389–1391.
- Thier, S., Lorenz, D., Nothnagel, M., Poremba, C., Papengut, F., Appenzeller, S., Paschen, S., Hofschulte, F., Hussl, A.-C., Hering, S., et al. (2012). Polymorphisms in the glial glutamate transporter SLC1A2 are associated with essential tremor. *Neurology* *79*, 243–248.
- Tinkhauser, G., Pogosyan, A., Debove, I., Nowacki, A., Shah, S.A., Seidel, K., Tan, H., Brittain, J.-S., Petermann, K., di Biase, L., et al. (2018). Directional local field potentials: a tool to optimize deep brain stimulation: directional local field potentials. *Mov. Disord.* *33*, 159–164.
- Tort, A.B.L., Komorowski, R., Eichenbaum, H., and Kopell, N. (2010). Measuring phase-amplitude coupling between neuronal oscillations of different frequencies. *J. Neurophysiol.* *104*, 1195–1210.
- Vidailhet, M., Vercueil, L., Houeto, J.-L., Krystkowiak, P., Benabid, A.-L., Cornu, P., Lagrange, C., Tézenas du Montcel, S., Dormont, D., Grand, S., et al. (2005). Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N. Engl. J. Med.* *352*, 459–467.
- Wang, J., Hirschmann, J., Elben, S., Hartmann, C.J., Vesper, J., Wojtecki, L., and Schnitzler, A. (2014). High-frequency oscillations in Parkinson’s disease: spatial distribution and clinical relevance. *Mov. Disord.* *29*, 1265–1272.
- van Wijk, B.C.M., Beudel, M., Jha, A., Oswal, A., Foltynie, T., Hariz, M.I., Limousin, P., Zrinzo, L., Aziz, T.Z., Green, A.L., et al. (2016). Subthalamic nucleus phase–amplitude coupling correlates with motor impairment in Parkinson’s disease. *Clin. Neurophysiol.* *127*, 2010–2019.
- van Wijk, B.C.M., Pogosyan, A., Hariz, M.I., Akram, H., Foltynie, T., Limousin, P., Horn, A., Ewert, S., Brown, P., and Litvak, V. (2017). Localization of beta and high-frequency oscillations within the subthalamic nucleus region. *Neuroimage Clin.* *16*, 175–183.
- Worrell, G.A., Gardner, A.B., Stead, S.M., Hu, S., Goerss, S., Cascino, G.J., Meyer, F.B., Marsh, R., and Litt, B. (2008). High-frequency oscillations in human temporal lobe: simultaneous microwire and clinical macroelectrode recordings. *Brain* *131*, 928–937.
- Yang, A.I., Vanegas, N., Lungu, C., and Zaghloul, K.A. (2014). Beta-coupled high-frequency activity and beta-locked neuronal spiking in the subthalamic nucleus of Parkinson’s disease. *J. Neurosci.* *34*, 12816–12827.
- Zeuner, K.E., and Deuschl, G. (2012). An update on tremors. *Curr. Opin. Neurol.* *25*, 475–482.

5 Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vereinfachtes Modell der Basalganglien- und Kleinhirnschleife.....	8
Abb. 2: Darstellung der Elektrode und der Ableittiefen in Bezug auf den VIM.	19
Abb. 3: Beziehung zwischen <i>Gamma</i> -HFO PAC und <i>spike-phase-locking</i>	21

6 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jan Vesper bedanken. Vielen Dank für die stets motivierende Unterstützung und die konstruktive Kritik bei der Durchführung dieser Arbeit.

Vielen herzlichen Dank an Herrn Dr. rer. nat. Jan Hirschmann, an den ich mich bei Problemen jederzeit wenden konnte und der mich während der gesamten Zeit sehr unterstützt hat, sowie an Herrn Dr. med. Christian Hartmann für die ausführliche Einweisung in die Durchführung intraoperativer Ableitungen.

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

Vielen Dank meiner Familie. Ihr habt mich immer unterstützt und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.