

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Pathologische neuronale Oszillationen im Nucleus subthalamicus und
deren Korrelation mit klinischen Symptomen bei Patienten mit Morbus
Parkinson

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Katharina Anna Degen
Tübingen

Datum der Promotion: 26.06.2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Neumann WJ, Degen K, Schneider GH, Brücke C, Huebl J, Brown P, Kühn AA, Subthalamic beta oscillations correlate with motor impairment in patients with Parkinson's disease, *Movement Disorder*, 2016 November; 31 (11): 1748-1751.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
1. Einleitung	9
1.1. Morbus Parkinson	9
1.2. Kortex-Basalganglien Schleife	11
1.2.1 Der Nucleus Subthalamicus	16
1.3 Tiefe Hirnstimulation	17
1.4 Elektrophysiologie und lokale Feldpotentiale	21
2. Fragestellung und Arbeitshypothese	22
3. Patienten und Methoden	23
3.1. Auswahl der Patienten	23
3.2. Präoperative Untersuchung der Motorik	26
3.3. Implantation der Elektroden	27
3.4. Ableitung der STN- Aktivität	27
3.5. Experiment	29
3.5.1. Ablauf des Experiments	29
3.5.1.1. Untersuchungsbedingungen	29
3.5.1.2. Durchführung	29
3.6. Datenanalyse	30
3.6.1. Durchgeführte Analysen	30
3.6.1.1. Präprozessierung	30
3.6.1.2. Artefakte	30
3.6.1.3. Poweranalyse und Normalisierung	31
3.6.2. Statistische Analyse	31
3.6.2.1. Klinische Daten	32
4. Ergebnisse	33
4.1. Korrelation der STN LFP Power mit dem UPDRS III in der Gesamtkohorte	33
4.2. Subgruppenanalyse entsprechend des klinischen Phänotyps	35
5. Diskussion	37
6. Zusammenfassung	41
7. Literaturverzeichnis	43
8. Eidesstattliche Versicherung	50
9. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	52
10. Lebenslauf	53
11. Publikationsliste:	54
12. Danksagung	55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Direkter und indirekter Weg der Signalübermittlung in den BG	13
Abbildung 2: Projektionen und Verbindungen der Basalganglien zum Thalamus	15
Abbildung 3: Projektionen und Verbindungen im Nucleus Subthalamicus.	16
Abbildung 4: Postoperative Darstellung der Elektroden im STN und Darstellung der Elektrodenlokalisierung mittels LEAD-DBS	18
Abbildung 5: die Veränderung der einzelnen Bereiche des PDQ- 39	19
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Effektes der tiefen Hirnstimulation beim IPS	20
Abbildung 7: Übersicht der kontrollierten Studien zur THS beim IPS	20
Abbildung 8: Schematische Darstellung der LFP- Ableitungen mit Ableitungskanälen	28
Abbildung 9: Powerspektrum über alle 63 Patienten gemittelt	34
Abbildung 10: Signifikante Korrelation der Beta- Aktivität von 8-35Hz mit dem UPDRS über alle Patienten (n=63) gemittelt.	
Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Abbildung 11: Frequenzspezifische Darstellung der Korrelation zwischen mittlerer STN LFP Power und UPDRS III	34
Abbildung 12: Signifikanter Unterschied der Subgruppen im Bereich der Alpha-,tiefer Beta- und Beta- Aktivität	35
Abbildungen 13A&B: 13A: Powerspektrum über nicht- tremordominanten Patienten gemittelt. 13 B: Signifikante Korrelation der Beta- Aktivität von 8-35Hz mit dem UPDRS III	36
Abbildung 14: Analyse der beiden Subgruppen	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenauswahl und Subgruppen	24
Tabelle 2: Patientendaten	25

Abkürzungen

BG Basalganglien

DBS Deep Brain Stimulation (Synonym zu THS)

DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EEG Elektroenzephalographie

ERD Ereignis-korrelierte Desynchronisation

(event-related desynchronisation)

ERS ereignis-korrelierte Synchronisation

(event-related synchronisation)

GABA γ -Aminobutters.ure

GPe Globus pallidus externus

GPi Globus pallidus internus

IPS idiopathisches Parkinsonsyndrom (Synonym zu Morbus Parkinson)

Krankh.Dauer vor OP: Krankheitsdauer vor OP- Datum in Jahren

L-DOPA Synonym zu Levodopa

MMST Mini Mental State Test

MRT Magnetresonanztomographie

MUA multi-unit activity

MW Mittelwert

NAc Nucleus accumbens

n.s. nicht signifikant

n.v. nicht verfügbar

OFC Orbitofrontaler Kortex (orbito-frontal cortex)

PD Parkinson's disease (Synonym zu IPS)

PFC Pr.frontaler Kortex (prefrontal cortex)

SD Standardabweichung (standard deviation)

SEM Standardfehler (standard error of means)

SN Substantia nigra

SNc Substantia nigra pars compacta

SNr Substantia nigra pars reticulata

STN Nucleus subthalamicus (subthalamic nucleus)

SUA single-unit activity

THS Tiefe Hirnstimulation

UPDRS The Unified Parkinson's Disease Rating Scale

(ausschließlich Teil III des UPDRS)

Abstract

Introduction: Deep brain stimulation (DBS) is a well-established therapy for patients with idiopathic Parkinson's disease (PD) although its mechanisms of action are not entirely understood yet. In PD patients the commonly used target for DBS is the subthalamic nucleus (STN). DBS gives the unique opportunity to record neuronal activity from the target structures for stimulation. Over the last decade several studies have shown enhanced oscillatory activity in the beta band (13-35Hz) recorded from the STN in PD patients. This beta activity is suppressed by dopaminergic medication and DBS, accompanied by the improvement of the clinical symptoms. So far, no direct correlation of the beta activity at rest after withdrawal of dopaminergic medication and the motor symptoms of PD patients have been found. Earlier studies showed correlations between relative improvement in motor symptoms and modulation of STN beta activity with medication.

Methods: This study explores the local field potential (LFP) activity recorded from the STN in 63 PD patients undergoing DBS. All recordings were obtained at least 12h after withdrawal of dopaminergic medication (OFF medication). The power spectra were analyzed as a percentage of the total power over a frequency range of 3-47 Hz and 53-97 Hz by means of a Fast Fourier Transformation (FFT). The power-spectra of a broad beta frequency band (8-35 Hz) were correlated with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS-III) in the OFF medication state. Further, subgroup analysis was performed for tremor-dominant patients and akinetic-rigid patients.

Results: The activity in the range of 8-35 Hz and the total UPDRS-III at the OFF-medication state correlated significantly across all patients (Spearman's $\rho = 0.437$, $P < 0.01$). Within the subgroups we showed a significant correlation between the 8-35Hz band power and the UPDRS III just within the group of bradykinetic-rigid patients ($\rho = 0.417$, $P = 0.004$), not for the tremor dominant group ($\rho = -0.21$, $P = 0.26$).

Discussion: Our results showed a direct correlation between the local STN power between 8-35Hz and the motor impairment in bradykinetic-rigid PD patients. These results support the role of the subthalamic oscillatory activity as a potential biomarker for closed loop stimulation for Parkinson's disease.

Zusammenfassung

Einleitung: Die Tiefe Hirnstimulation (THS; Deep Brain Stimulation, DBS) ist eine seit Jahren etablierte Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS), obwohl der Wirkmechanismus bisher nicht abschließend erklärt werden kann. Tiefenableitungen aus dem Nucleus subthalamicus (STN) bei IPS Patienten zeigen eine verstärkte oszillatorische Aktivität im Beta-Frequenzband (13-35 Hz), die durch dopaminerge Medikation und Tiefe Hirnstimulation (THS) unterdrückt wird, einhergehend mit einer Verbesserung der klinischen Symptome. Allerdings konnte bisher keine direkte Korrelation zwischen Beta-Ruheaktivität im OFF Zustand und den motorischen Symptomen gefunden werden. In vorherigen Studien konnte zwar indirekt ein Zusammenhang zwischen Beta-Aktivität und der Schwere des Krankheitsgrades durch relative Verbesserung der motorischen Symptome unter Medikation und parallele Abnahme der Beta-Aktivität nachgewiesen, jedoch kein direkter Zusammenhang zur OFF Symptomatik dargestellt werden.

Methoden: In der hier vorliegenden Arbeit wurden bei 63 IPS-Patienten lokale Feldpotentiale (LFP) aus dem STN im medikamentösen OFF Zustand unter Ruhebedingungen bipolar von benachbarten Kontakten der THS-Elektroden abgeleitet. Powerspektren (Darstellung der Intensität der abgeleiteten Schwingungen der einzelnen Kanäle in Abhängigkeit von der Frequenz) wurden mittels Fast Fourier Transformation (FFT) für jedes Kontaktpaar als Prozent der Gesamt-Power zwischen 3–47 Hz und 53–97 Hz errechnet. Die mittlere Power (3 Kontaktpaare pro Elektrode, beide Hemisphären) in einem breiten Beta-Band (8-35 Hz) wurde mit dem UPDRS III korreliert (bivariate zweiseitige Spearman Korrelation).

Ergebnisse: Die Aktivität im Bereich von 8-35 Hz im medikamentösen OFF korreliert signifikant mit dem UPDRS III (Spearman's $\rho = 0.437$, $P < 0.01$). Bei den Untersuchungen von Subgruppen zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen der Aktivität von 8-35 Hz in Ruhe und dem UPDRS III der nicht- tremordominanten Gruppe ($\rho = 0.417$, $P = 0.004$, jedoch nicht für die Gruppe der tremordominanten Patienten ($\rho = -0.21$, $P = 0.26$).

Diskussion: Hier zeigten wir erstmals eine direkte Korrelation der 8-35 Hz STN-Aktivität mit dem Ausmaß der motorischen Defizite bei IPS im OFF Zustand, was die potentielle Rolle der LFP-Aktivität als Biomarker für die closed-loop Stimulation, insbesondere für nicht- tremordominante Patienten, unterstützt.

1. Einleitung

1.1. Morbus Parkinson

Das Idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS), auch Morbus Parkinson, ist nach James Parkinson benannt. Seine Erstbeschreibung des klinischen Bildes der Erkrankung erfolgte 1817 in seinem „Essay on the shaking palsy“ und hat bis heute als Grundlage der klinischen Diagnose Bestand. Das IPS ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter in der sechsten Lebensdekade. Aktuell gibt es etwa 350.000 Patienten in Deutschland. Die Erkrankung manifestiert sich meist zwischen dem 55. und dem 62. Lebensjahr. Jedoch ist bereits in der Altersgruppe Anfang 40 etwa jeder 1/10000 Mensch betroffen. In der 8. Lebensdekade erkranken 1,5-2,0% der Menschen an einem IPS (1). Die Neuerkrankungsrate steigt mit zunehmendem Alter, nimmt im hohen Alter jedoch wieder ab (2). Histopathologisch liegt der Erkrankung eine Degeneration dopaminergener Neurone in der Pars compacta der Substantia Nigra (SNc) zugrunde (3). Die neuronale Degeneration im Zusammenhang mit dem IPS bleibt nicht auf das nigrostriatale, dopaminerge System begrenzt, viel mehr wird ein multilokuläres Auftreten vom Hirnstamm bis hin zu frontalen Assoziationskortexen beschrieben (4), was zu neuropsychiatrischen Auffälligkeiten und anderen nicht-motorischen Störungen führt. Hierzu zählen beispielsweise psychotische Syndrome mit Halluzinationen und paranoidem Denken, sowie die Entwicklung einer Demenzerkrankung im Verlauf der Grunderkrankung (5). Weiterhin zählen dazu Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen.

Die Kardinalsymptome des IPS sind Ruhetremor, Rigor, Bradykinese und posturale Instabilität. Je nach Verteilung der Kardinalsymptome unterscheidet man 3 Subtypen: Tremor-dominant, bradykinetisch-rigide und Äquivalenztyp. Das IPS ist eine klinische Diagnose mit klassischem einseitigen Beginn der Symptomatik und langsam progredientem Verlauf. Bildgebend sollten andere Ursachen (z.B. Läsionen) ausgeschlossen werden. Ein positiver Nachweis der verminderten Dopamintransporterdichte kann mittels DATScan erfolgen, ist aber nicht zwingend für die Diagnose erforderlich. Das positive Ansprechen auf die Dopamin-Ersatztherapie ist ein

weiterer Baustein bei der Diagnosefindung und kann mittels L-Dopa Test erfolgen. Hierbei gilt eine Abnahme von 30% Punkten im motorischen Teil des UPDRS als Ansprechen (positiver L-Dopa-Test).

Die Therapie des IPS besteht grundlegend in der Dopaminersatztherapie mittels L-Dopa oder Dopaminagonisten. Ende der sechziger Jahre wurde L-DOPA (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin), eine Vorstufe des bei Morbus Parkinson zu gering vorhandenen Dopamins zur medikamentösen Therapie eingeführt (6). Da L-DOPA bei oraler Gabe extrazerebral schnell decarboxyliert, sodass ein sehr geringer Teil überhaupt nur seine Wirkung entfalten kann, hat man bereits früh begonnen L-DOPA in Kombination mit Decarboxylasehemmern wie Carbidopa und Benseraziden zu verabreichen. Diese Kombination reduziert den extrazerebralen Dopaminabbau, sowie die dadurch resultierenden unerwünschten Nebenwirkungen, wie Schwindel, Übelkeit und Hypotension, zudem verlängert es die Halbwertszeit des L-Dopa und dessen zerebrale Verfügbarkeit (7). L-Dopa stellt weiterhin den Goldstandard dar und wird initial überwiegend bei älteren Patienten (>70 Jahre) eingesetzt, da es das effektivste Mittel mit den geringsten Nebenwirkungen ist. Dopaminagonisten werden bevorzugt bei jüngeren Patienten genutzt, da die Studienlage eine Verzögerung des L-Dopa Langzeitsyndroms mit Wirkfluktuationen und Dyskinesien nahelegt, wahrscheinlich durch eine physiologischere Rezeptorstimulation durch die längere Halbwertszeit der Dopaminagonisten. Im weiteren Krankheitsverlauf werden in der Regel Kombinationstherapien verwendet mit dem Ziel, die Wirkzeit von L-Dopa zu verlängern (MAO-Hemmer, COMT-Hemmer), Anticholinergika zur Tremorreduktion oder Amantadin zur Therapie von Dyskinesien. Ein krankheitsmodifizierender Effekt neuerer Wirkstoffe (Rasagilin, AK-Therapien) konnte bisher trotz verschiedener Therapieansätze nicht nachgewiesen werden. Mit dem Auftreten des L-Dopa Langzeitsyndroms, wearing off Phänomenen, Dyskinesien und schweren OFF Phasen ist bei den Patienten eine Therapieeskalation mittels invasiver Therapien zu erwägen. Hierzu gehören neben der Tiefen Hirnstimulation (THS) auch die Pumpentherapien (Apomorphin-Pumpe, Duodopa-Pumpe). Die THS ist eine inzwischen gut etablierte Therapieoption beim fortgeschrittenen IPS und wird nachfolgend ausführlich dargestellt.

1.2. Kortex-Basalganglien Schleife

Die Basalganglien bilden das extrapyramidal-motorische System. Die motorische Aktivität wird über die Pyramidenbahnen vermittelt, da es keine direkten Verbindungen zwischen den Basalganglien und dem Rückenmark gibt, auch wenn es parallele Projektionen von der Pars reticulata der Substantia Nigra zum Tectum und der Formatio reticularis zum Rückenmark über tectospinale und reticulospinale Leitungsbahnen gibt.

Beim gesunden Menschen geht man davon aus, dass afferente Reize von frontal, die z.B. Informationen über geplante Bewegungen beinhalten über den direkten Weg in den Basalganglien verschaltet werden, während parallel entgegengesetzte, konkurrierende Bewegungen gehemmt werden. Das bedeutet, dass wenn man plant z.B. den Arm zu beugen, eine Streckung des Arms gehemmt wird, da die Basalganglien die Informationen filtern und damit zum einen die gewünschte Handlung unterstützen, um gleichzeitig aber konkurrierende, motorische Bewegungen und Handlungen zu hemmen.

Um ein besseres Verständnis davon zu bekommen, wie kortikale und subkortikale Gebiete miteinander kommunizieren, wird im Folgenden eine Übersicht über die anatomischen Strukturen mit direkten und indirekten Verbindungen zwischen den Basalganglien, anderen subkortikalen Kerngebieten und kortikalen Strukturen erläutert werden. Auf Grundlage dieser Interaktionen und Verbindungen lässt sich die Pathophysiologie des idiopathischen Parkinsonsyndroms besser erklären. Die Basalganglien (BG) liegen im Inneren des Gehirns und erhalten ihre Informationen aus dem gesamten Kortex (8), was sie zu einer wichtigen Relay- Station in der Verarbeitung motorischer und affektiver Reize macht. Die Basalganglien können einerseits funktionell in affektiv, kognitiv und motorisch parallel verarbeitende Systeme und andererseits anatomisch in ventrales und dorsales Striatum aufgeteilt werden. Hierbei entspricht der ventrale Anteil dem affektiv/kognitiv verarbeitenden und der dorsale dem motorisch verarbeitenden System, wobei Überlappungen auftreten und keine strikte Trennung vorliegt (9, 10). Den Hauptanteil der Basalganglien bildet das Striatum, welches gemeinsam mit Nucleus caudatus und Putamen den Eingang glutamaterger kortikaler Afferenzen darstellt, zusätzlich sind direkte kortikale Afferenzen zum Nucleus subthalamicus beschrieben. Hauptausgangsstation der Basalganglien ist das Pallidum mit GABAergen Efferenzen über den Thalamus zum Kortex (11). Als weitere Ausgangsstation der Basalganglien wird die Substantia nigra pars reticulata (SNr) beschrieben, welche GABAerg vermittelt das finale Signal an den Thalamus übermitteln.

Außerdem inhibiert die SNr die dopaminerge Aktivität der Substantia nigra Pars compacta (SNc) am ehesten über Kollateralverbindungen, die jedoch noch nicht final erklärt werden können (12). Die Verbindungen innerhalb der Basalganglien waren Teil extensiver funktionell-anatomischer Studien und so konnten auch komplexe Modelle der einzelnen Verbindungen entwickelt werden. Hierbei konnte über das komplexe Zusammenspiel von Inhibition und Disinhibition die Beteiligung der Basalganglien bei Bewegungsstörungen plausibel gemacht werden (13). Über dieses verbesserte pathophysiologische Verständnis konnten therapeutische Ansätze bei der Behandlung von Bewegungsstörungen entwickelt werden (siehe unten: Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson).

Motorische, kognitive und affektive Informationen werden in den Basalganglien mit nur geringem Informationsaustausch untereinander parallel verarbeitet. Dies lässt sich daraus ableiten, dass es auch unter kognitiven und affektiven Einflüssen zu motorischen Handlungen kommt. Bereits vor über 20 Jahren konnten 5 verschiedene Loops (14) (Bezeichnung der funktionellen Schleifen der Basalganglien) identifiziert und ihrem kortikalen Assoziationsgebiet zugeordnet werden, wobei Ausgangsort für die Afferenz jeweils das Striatum darstellt:

- Motorisch: Hier wird zum motorischen Kortex (prämotorischen) und zum Brodmann- Areal 6 (frontales Augenfeld) (15) projiziert und damit 2 motorische Schleifen gebildet.
- Limbisch: Hier findet sich eine Verbindung zum vorderen cingulären Kortex (ACC) und zum ventromedialen, präfrontalen Kortex (PFC).
- Kognitiv: Verbindungen bis zum dorsolateralen präfrontalen Kortex, sowie als weitere Schleife zum lateralen orbito- frontalen Kortex, also wieder 2 Schleifen, wie bei den motorischen Loops.

Die oben genannten Schleifen unterscheiden sich entsprechend ihrer Funktionalität durch die unterschiedlichen kortikalen Assoziationsgebiete (16). Innerhalb der Basalganglien wird die Verschaltung nach dem Striatum in einen direkten und einen indirekten Weg aufgeteilt. Die direkten Verschaltungen verlaufen monosynaptisch über den Globus pallidus internus und die indirekten polysynaptisch über den Globus pallidus externus zum STN zum GPi (s. Schema Abb. 1) .

Durch die Aktivität des direkten und indirekten Weges werden die Thalamusneurone erregend oder hemmend beeinflusst:

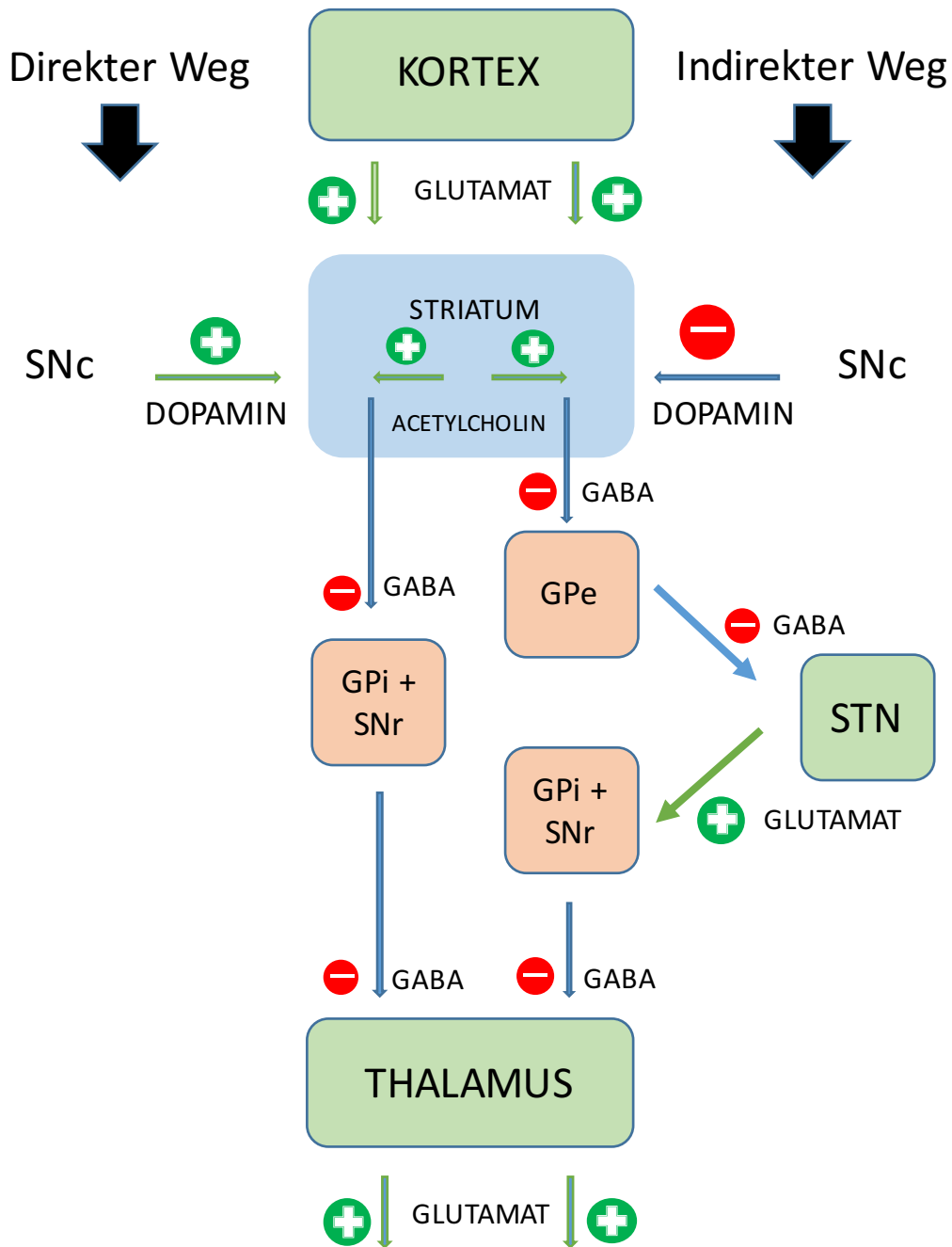


Abbildung1: Direkter und indirekter Weg der Signalübermittlung in den BG. Übernommen und modifiziert (17)

Zusammenfassend projiziert der direkte Weg GABAerg vom Striatum zum Globus Pallidus internus und zur Substantia nigra pars reticulata und von dort aus dann jeweils zum Thalamus. Im Thalamus führt dies zu einer Steigerung der Aktivität durch funktionelle Disinhibition, also durch zwei hintereinander geschaltete hemmende Neurone.

Beim indirekten Weg projizieren die GABAergen Neurone vom Striatum zum Globus

pallidus externus und dann von dort in den Nucleus subthalamicus. Von hier aus erfolgt die weitere Übertragung der Signale glutamaterg vermittelt über GABAerge Neurone des GPi und der Pars reticulata der Substantia nigra zum Thalamus, sodass dieser indirekt gehemmt wird.

Um die motorischen Abläufe beim idiopathischen Parkinsonsyndrom zu verstehen, muss man die eben beschriebene anatomische und funktionelle Organisation der Basalganglien zu Rate ziehen. Dopamin beeinflusst im Striatum die Aktivierung der Loops in den BG. Hierbei werden durch den beim IPS vorliegenden Dopaminmangel D₁ und D₂-Rezeptoren unterschiedlich aktiviert. Indirekter und direkter Weg exprimieren unterschiedliche D- Rezeptoren, direkt D₁ –Rezeptoren und indirekt D₂- Rezeptoren.

Beim IPS werden die D₂- Rezeptoren im indirekten Weg aktiviert, der STN ist überaktiv. Direkter und indirekter Weg sind nicht mehr gleichzeitig, gleich stark aktiviert. Es entsteht ein Ungleichgewicht, bei dem der indirekte Weg überwiegt, also eine Hyperaktivierung von Nucleus Subthalamicus und Globus Pallidus externus (s. Schema Abb. 2). Die Folge dessen sind die beim Parkinsonsyndrom bekannte Bradykinese und der Rigor, durch die zunehmende Inhibition der thalamo- kortikalen Verbindung (18).

Fallen hingegen cholinerge Interneurone aus, kann sich über oben beschriebene Interaktion aus Erregung und Hemmung klinisch das Bild einer choreatiformen Bewegungsstörung zeigen. Zusätzlich kommen aus dem Hirnstamm noradrenerge und serotoninerge Verbindungen, welche Kortex und das limbische System anregen (16).

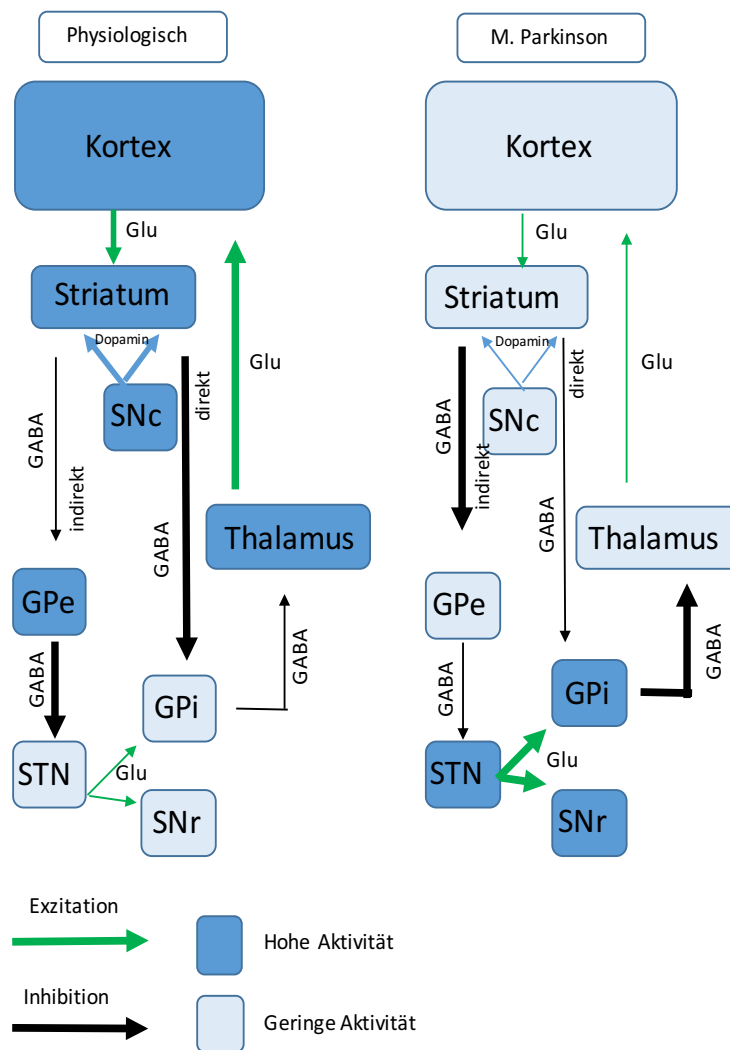


Abbildung 2: Schema (modifiziert) zu den einzelnen Projektionen und Verbindungen der Basalganglien mit exzitatorischen und inhibitorischen Zuflüssen zum Thalamus. Links ist der physiologische Zustand und rechts der Zustand beim M. Parkinson. Beim M. Parkinson zeigt sich eine Abnahme der dopaminergen Zuflüsse von der SN zum Striatum, wodurch GPi und SNr überwiegen und es dadurch zu einer Inhibition des GPe, GPi, SNc, SNr und STN kommt und dadurch geringerer thalamokortikaler Rückkopplung (19)

Neben den motorischen Funktionen haben die Basalganglien auch emotionale, kognitive, motivationsassoziierte Funktionen (16).

1.2.1 Der Nucleus Subthalamicus

Der Nucleus Subthalamicus (STN) ist eine 20-30 mm³ linsenförmige Struktur, die im Mittelhirn lokalisiert ist (20), er nimmt eine maßgebliche Rolle in der Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms ein. Verschiedene elektrophysiologische und anatomische Studien zum Faserverlauf haben unterschiedliche Informationen zur Topographie und Struktur des STN erbracht. Zusammenfassend kann man sagen, dass es funktionell drei verschiedenen Bereiche im STN zu unterscheiden gilt. Zum einen im dorsolateralen Anteil sind sensomotorische Afferenzen und Efferenzen, im ventralen STN liegen vor allem kognitiv- assoziative Verbindungen und an der medio-ventralen Spitze des STN liegt das limbische Subareal (21). Eine scharfe Abgrenzung der einzelnen Funktionen lässt sich nicht ausmachen, viel mehr finden sich Überlappungen in allen drei Funktionsbereichen (22). Der sensomotorische, dorsolaterale Teil projiziert zum Globus pallidus (GP) und zum Putamen, während der assoziative, ventromediale Teil zum GP, dem Putamen und dem Pars reticularis der Substantia Nigra projiziert (23). Die efferenten Projektionen des STN, sowie die afferenten Projektionen des Kortex sind exzitatorisch und glutamaterg (11).

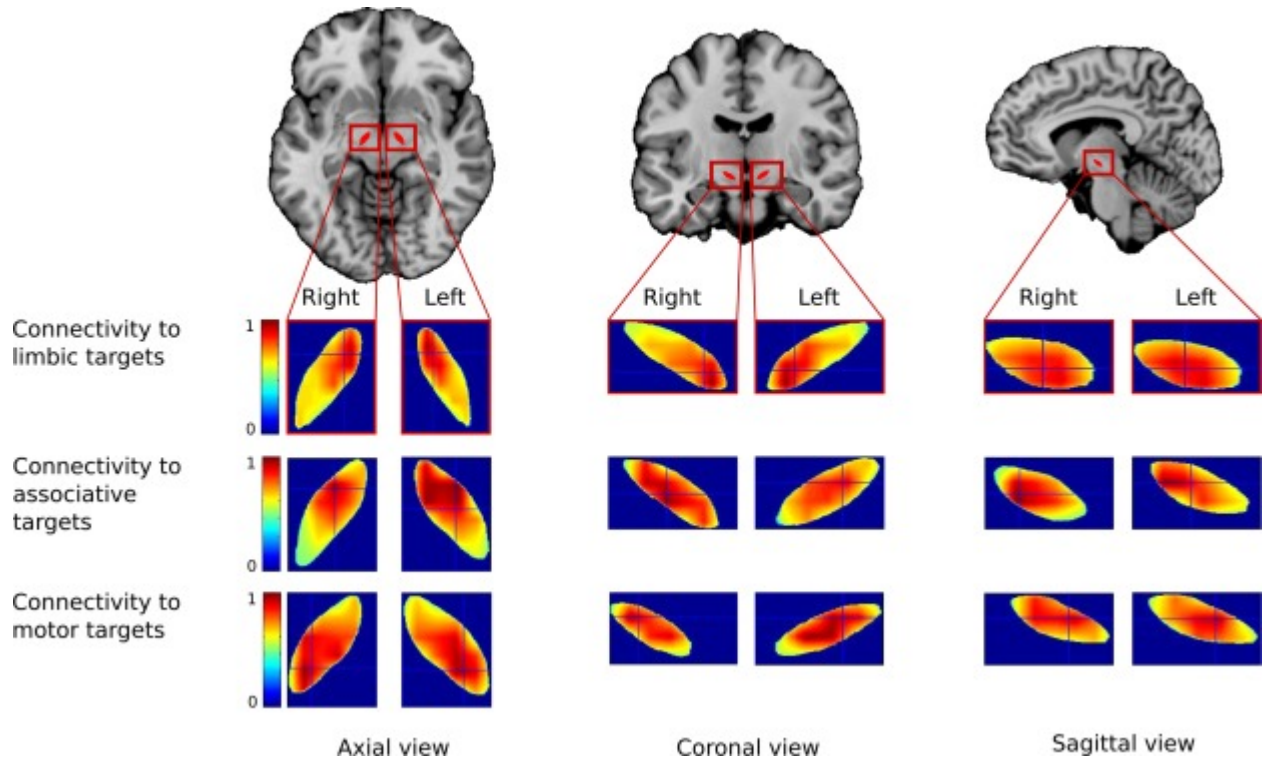


Abbildung 3: Darstellung der verschiedenen Projektionen und Verbindungen der motorischen, assoziativen und limbischen Gebiete im Nucleus Subthalamicus. Die Färbung steht jeweils für die stärkere oder schwächere Konnetivität (je wärmer die Farben, desto stärker) (21).

1.3 Tiefe Hirnstimulation

Obwohl L-Dopa immer noch Goldstandard in der Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms ist, wird der klinische Einsatz durch die verschiedenen unerwünschten Nebenwirkungen wie Wirkfluktuationen, Dyskinesien und psychiatrische Veränderungen erschwert. Je länger die medikamentöse Therapie durchgeführt wird, desto weniger zufriedenstellend sind die Ergebnisse und desto mehr überwiegen Nebenwirkungen und Komplikationen. Sobald es zu diesem Ungleichgewicht zwischen therapeutischem Nutzen und erhöhtem Nebenwirkungsrisiko kommt, sollten funktionell-neurochirurgische Therapieverfahren eingesetzt werden. Ende der 80-iger begann eine neue Ära der interventionellen Neurochirurgie mit Einführung der Tiefen Hirnstimulation. In verschiedenen Studien (24) konnte gezeigt werden, dass durch Hochfrequenzstimulation (HFS) ein ähnlich guter therapeutischer Effekt bei der Behandlung von Bewegungsstörungen erreicht werden konnte wie bei chirurgischer Entfernung/Verödung (Pallidotomie) krankhafter Areale. Die neurochirurgische Therapie von Bewegungsstörungen wie dem idiopathischen Parkinsonsyndrom, essentiellen Tremor oder der Dystonie erlebte durch diese neuen Erkenntnisse eine Renaissance (25). Seit Anfang der neunziger Jahre ist das wichtigste therapeutische Verfahren in diesem Bereich die Tiefe Hirnstimulation (THS, deep brain stimulation, DBS), hierbei werden in einem stereotaktischen neurochirurgischen Operationsverfahren Stimulationselektroden uni- oder bilateral in verschiedene subkortikale Zielgebiete, je nach Krankheitsbild, implantiert. Patienten mit idiopathischem Parkinson erhalten Stimulationselektroden hauptsächlich im Nucleus Subthalamicus (STN) oder im Globus pallidus internus (GPi). Als Stimulationsort beim idiopathischen Parkinsonsyndrom hat sich maßgeblich der STN etabliert (s. Abb. 4). Hierbei konnte in kontrollierten Studien die Überlegenheit der STN Stimulation gegenüber best medical treatment hinsichtlich der motorischen Verbesserung im UPDRS III und der Lebensqualität gezeigt werden (26,27). Darüber hinaus kann die Dosis des L- Dopa bei STN- Stimulation um ca. 50% reduziert werden mit konsekutiver Abnahme der Dyskinesien. Bei der GPi Stimulation ist ein direkter Effekt auf die Dyskinesien beschrieben bei jedoch geringerer Reduktion von L- Dopa (28). Die Patienten in unseren Untersuchungen wurden ausschließlich im Zielgebiet des STN implantiert. Die therapeutischen Standardeinstellungen der THS sind: 1–5 V Stimulationsamplitude, 60µs Stimulationsdauer und 120–180 Hz Stimulationsfrequenz, die sich empirisch aus klinischen Testreihen verschiedener Einstellungen ableiten

(29,30). Die endgültige Auswahl der durch Testung detektierten Stimulationsparameter erfolgt aufgrund ihrer Effektivität im Rahmen der THS auf die motorische Verbesserung in Bezug auf den Tremor und die weiteren motorischen Defizite.

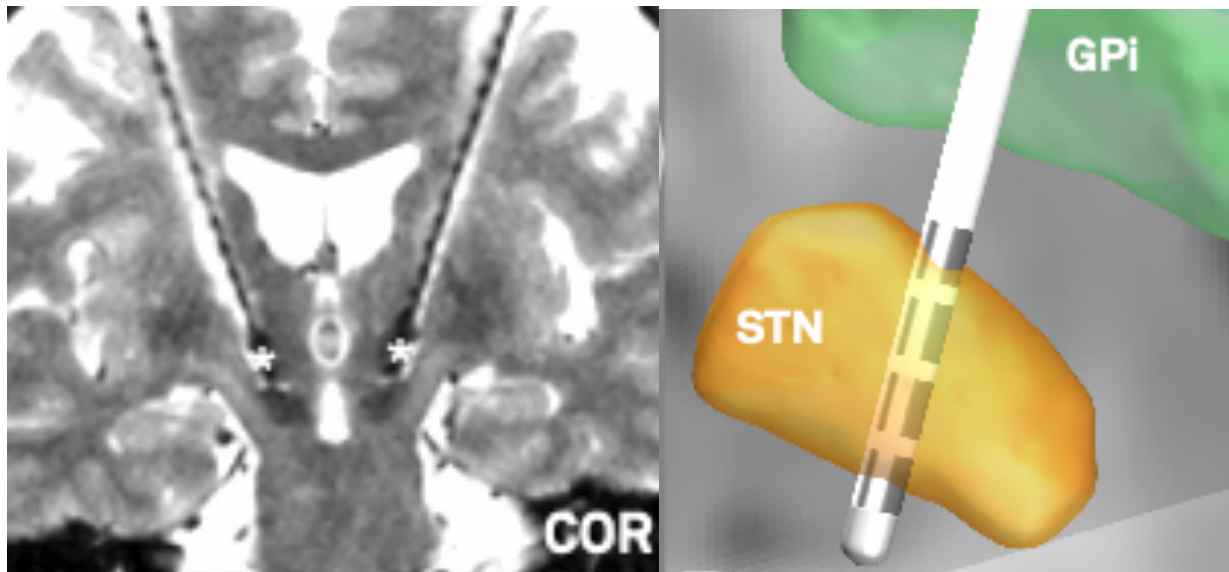


Abbildung 4: Postoperative Darstellung der Elektroden im STN (Fusion, MRT, coronare Schicht, links) und Darstellung der Elektrodenlokalisierung mittels LEAD-DBS (rechts) (31).

1.3.1 Klinische Effekte der tiefen Hirnstimulation beim idiopathischen Parkinsonsyndrom

Beim idiopathischen Parkinsonsyndrom zeigt sich bei kontinuierlicher Hochfrequenzstimulation eine Verbesserung der motorischen Symptome, vor allem wurden die Patienten deutlich mobiler und Dyskinesien wurden stark reduziert, was bereits in mehreren Studien bestätigt wurde (26). Im Folgenden wird eine Auswahl der bisherigen Studienergebnisse zusammengefasst. In Bezug auf die Verbesserung der Mobilität der Patienten konnte in einer großen Studie bereits 1998 gezeigt werden, dass unter kontinuierlicher Stimulation zum einen die Dosis des L- Dopa halbiert werden konnte und die Patienten sich in Bezug auf die Mobilität deutlich verbesserten, im Schnitt sogar um bis zu 60%, gemessen mittels des UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale parts II and III). Die Verbesserung zeigte sich in Bezug auf Bradykinese, Tremor und Rigor (32). Was jedoch nicht vergessen werden darf ist, dass neben der motorischen Verbesserung auch die Verbesserung der Lebensqualität ein wichtiger Punkt für den Patienten ist, denn nur eine motorische Verbesserung unter eventuell anderen

Entbehren verbessert die Lebensqualität der Patienten nicht unbedingt. Jedoch konnte auch hier gezeigt werden, dass auch diese signifikant unter tiefer Hirnstimulation verbessert werden konnte (s. Abb. 5-7).

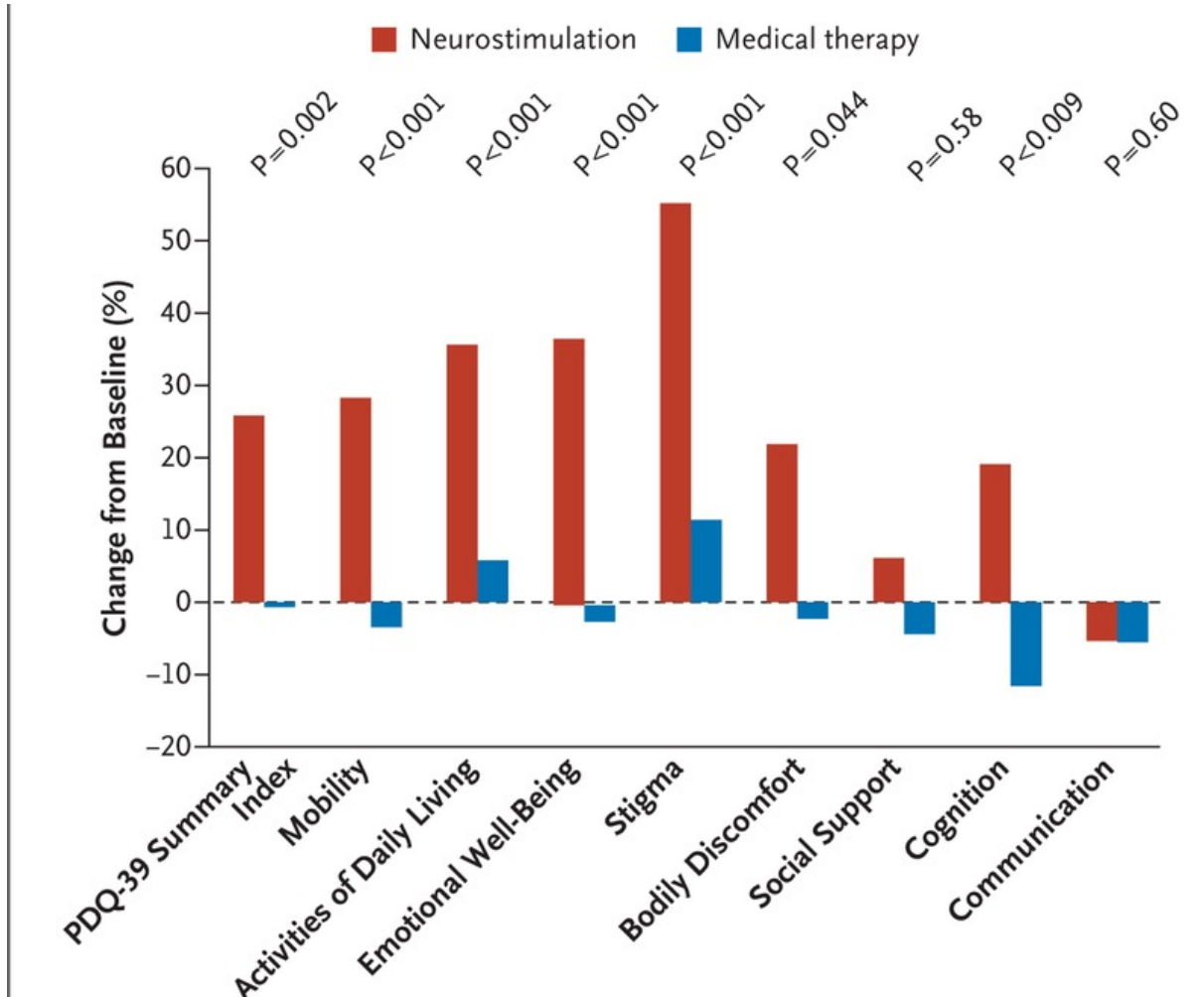


Abbildung 5: Die Abbildung zeigt die Veränderung der Subscores der einzelnen Bereiche des PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire) zur Beurteilung der Lebensqualität im Alltag (27).

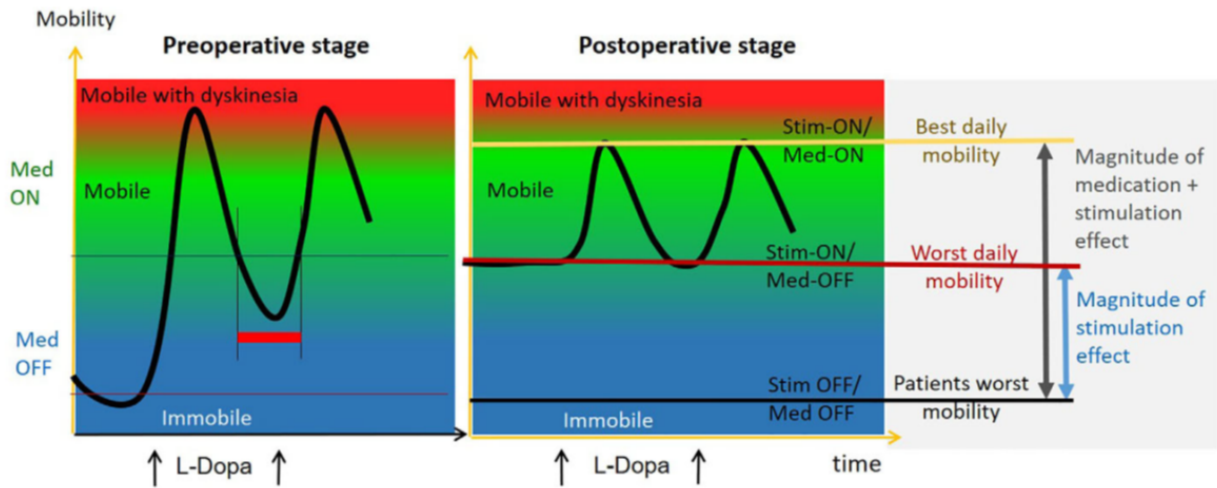


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Effektes der tiefen Hirnstimulation beim IPS mit Glättung der Wirkfluktuationen. (33)

	Meta-Analysis of Uncontrolled Studies (Kleiner-Fisman et al. 2006)	Controlled Randomized Studies (Difference Between DBS Group and Medical Control Group in Favor of DBS in %)					Mean of the controlled studies
	% improvement from baseline (37 cohort studies; 95% CI or SD)	Deuschl et al. 2006 ³²	Williams et al. 2010 ³³	Weaver et al. 2009 ³⁶	Okun et al. 2012 ³⁴	Schuepbach et al. 2013 ³⁵	
Number of patients, DBS/BMT		78/78	178/183	121/134	81/35	124/127	
Study duration, y		0.5	1	0.5	0.25	2	
UPDRS III (med off/stim ON), %	52 (48.1–56.5)	39.3	33	24.9	30.8	49.1	35.4
UPDRS II (med off/stim ON), %	49.9 (43.0–56.9)	43.7	22.8	24.1	n.a.	41.5	33.0
UPDRS IV (med on/stim ON), %	69.1 (62.0–76.2)	59.4	48.9	31.6	32.2	73.4	49.1
Off time reduction, diary, %	68.2 (57.6–78.9)	67.7	n.a. ^a	44.2	n.a. ^b	45.4	50.8
PDQ-39, %	34.5 (±13.5)	25.4	11.8	19.4	n.a.	25.5	20.8
LEDD reduction, %	55.9 (50.0–61.8)	39.4	34	24.2	21.3	65.9	37.0

Abbildung 7: Übersicht der kontrollierten Studien zur THS beim idiopathischen Parkinsonsyndrom. Es zeigt sich eine mittlere Verbesserung der motorischen Symptome um 35% in kontrollierten und 52% in unkontrollierten Studien sowie eine Verbesserung der Lebensqualität gemessen mittels PDQ-39 von 21%-34%. (33)

1.3.2 Wirkmechanismus Tiefe Hirnstimulation

Als möglicher Wirkmechanismus der THS wird eine Modulation der neuronalen Aktivität in der Kortex-Basalganglien-Schleife diskutiert. Der komplette Wirkmechanismus ist bisher nicht vollständig verstanden. Man geht davon aus, dass es bei der hochfrequenten tiefen Hirnstimulation im Bereich von 100 Hz zu einem inhibitorischen Effekt im Zielgebiet kommt, aber gleichzeitig auch die benachbarten Gebiete und somit die gesamte Kortex-Basalganglien- Schleife durch Exzitation beeinflusst werden (34). Entscheidend ist, dass nicht ein einziger Mechanismus den Effekten der THS zugrunde liegt sondern auf den

verschiedenen Ebenen von synaptischen Effekten bis hin zu systemphysiologischen Veränderungen auf verschiedenen Zeitskalen Effekte zu beobachten sind (35). Elektrophysiologisch wurde beim IPS eine verstärkte oszillatorische Aktivität im Beta-Band im STN nachgewiesen (36). Analog zu L-Dopa führt auch die THS zu einer Suppression der Beta- Aktivität Die Veränderung der Beta- Aktivität im STN ist mit einer klinischen Verbesserung der motorischen Symptome des Patienten assoziiert (37-42). Die Korrelation von Beta- Aktivität und Bradykinese und ihre Modulation durch verschiedene Therapieansätze beim IPS führte zu der Hypothese, dass ein Wirkmechanismus der THS auf systemphysiologischer Ebene die Suppression der pathologisch verstärkten Beta- Aktivität in der Kortex-Basalganglien-Schleife darstellt. Daraus leitet sich ein neues Konzept der THS ab: die adaptive Stimulation (39). Hierbei soll das pathologische Beta- Signal genutzt werden, um die Stimulation zu steuern. Bei hohen Werten der Beta- Aktivität wird stimuliert, während in Phasen niedriger Beta- Aktivität die Stimulation pausiert wird. So soll die Stimulation an den momentanen Bedarf angepasst werden und Nebenwirkungen vermieden werden. Little et al zeigten in ihrer Studie 2013, dass bei einer unilateralen adaptiven Stimulation die UPDRS- Werte sich um 27% stärker verbesserten, als bei der kontinuierlichen Stimulation. Ein Vorteil der adaptiven Stimulation ist zusätzlich der geringere Energieverbrauch (39). Für die adaptive Stimulation ist ein stabiles Biosignal notwendig, was reliabel den motorischen Zustand des Patienten widerspiegelt. Ob die Beta- Aktivität dazu breit geeignet ist, muss noch in weiteren Studien geprüft werden und ist auch Gegenstand der hier vorliegenden Arbeit.

1.4 Elektrophysiologie und lokale Feldpotentiale

Dank der tiefen Hirnstimulation ist es seit einigen Jahren möglich über die Stimulationselektroden neuronale Aktivität aus verschiedenen Kerngebieten abzuleiten (42). Die verschiedenen Möglichkeiten der Ableitungen sind oben bereits angesprochen worden. Zum einen kann man intraoperativ über eine Mikroelektrode einzelne Neurone als überschwellige Aktionspotentiale (single/multi-unit activity; SUA/MUA) ableiten, außerdem kann man wie oben beschrieben lokale Feldpotentiale ableiten, wobei man darauf achten muss, dass die Filtereinstellung der jeweiligen Aktivität angepasst wird, das bedeutet bei der SUA einen 500Hz Hochpassfilter und bei den LFP- Ableitungen

einen 150Hz Tiefpassfilter zwischen zu schalten, da die SUA- Frequenz höher ist als die der LFPs. Während die intraoperative Ableitung nur in einem engen Zeitfenster durchgeführt werden kann, hat man für LFP-Ableitungen bei ausgeleiteten Elektroden ein variables Zeitfenster von durchschnittlich 48 Stunden Zeit. In der vorliegenden Arbeit wurden postoperative LFP- Ableitungen durchgeführt. Die Analyse von LFP- Ableitungen ist schon in früheren Studien durchgeführt worden und hat sehr viele neue und interessante Aspekte erbracht (43), wobei die neuronale Aktivität bei den Patienten nicht nur in Ruhe, wie in der vorliegenden Arbeit, sondern auch bei der Durchführung verschiedener motorischer, kognitiver oder affektiver Aufgaben, abgeleitet wurde. Nachdem die lokalen Feldpotentiale aufgezeichnet wurden, gibt es verschiedene Möglichkeiten der Analyse. Das abgeleitete Signal lässt sich u.a. in einzelne Frequenzbänder zerlegen. Frühere Arbeiten haben verschiedenen Frequenzbanden spezifische Funktionen zugeordnet. So ist inzwischen bekannt, dass Beta- Oszillationen (13-30Hz) in der Kortex- Basalganglien- Schleife mit Bewegungsabläufen assoziiert sind, im Bereich des idiopathischen Parkinsonsyndroms scheinen pathologische Beta- Oszillationen in Verbindung mit der hypokinetischen Komponente zu stehen (37,43,44). Das auf das Beta- Band folgende Gamma- Frequenzband (30-100Hz) scheint dann aktiviert zu sein, wenn höhere integrative und kognitive Leistungen erbracht werden (45,46). Ausserdem ist das Theta- Frequenzband (4-12Hz) mit der Entstehung des Tremors im Rahmen des IPS in Verbindung gebracht worden, im Gegensatz zum für die Hypokinese verantwortlichen Beta-Bands (47).

2. Fragestellung und Arbeitshypothese

Tiefenableitungen aus dem Nucleus subthalamicus (STN) bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) zeigen eine verstärkte oszillatorische Aktivität im Beta- Frequenzband (13-30 Hz). Es ist bekannt, dass dopaminerge Medikation zu einer Suppression der Aktivität im Beta- Frequenzband (13 – 30Hz) führt und sich eine Korrelation zur Verbesserung motorischer Defizite zeigt. Auch die tiefe Hirnstimulation führt zu einer Suppression der Beta- Aktivität einhergehend mit der klinischen Verbesserung der Patienten. Allerdings fand sich bisher keine direkte Korrelation der Beta- Aktivität mit dem motorischen Defizit beim IPS (43,44,48). Mittels dieser Studie soll

eine direkte Korrelation der Beta- Aktivität und der motorischen Defizite der Patienten nachgewiesen werden, was durch eine größere Patientenkohorte erreicht werden soll. Hierbei soll die Frage beantwortet werden, ob das Ausmaß der Beta- Aktivität direkt mit dem motorischen Defizit des Patienten korreliert. Des Weiteren soll getestet werden, ob erhöhte Beta-Aktivität mit spezifischen Symptomen der Parkinsonerkrankung assoziiert ist, genauer mit Bradykinese und Rigor. Es wird angenommen, dass es einen Unterschied in Bezug auf die pathologischen Oszillationen zwischen tremordominanten und nicht-tremordominanten Patienten gibt. Ziel ist es, die Beta- Aktivität als Biomarker noch genauer zu charakterisieren. Daraus könnte sich zukünftig eine Anwendung von Beta-Aktivität als Biomarker für die closed-loop Stimulation für nicht-tremordominante Patienten ergeben.

Daraus ergibt sich folgende Arbeitshypothese: Es finden sich unterschiedliche pathologische Oszillationsmuster beim tremordominanten im Vergleich zum nicht-tremordominanten Subtypen des Morbus Parkinson. Die Beta- Aktivität korreliert mit den motorischen Ausprägungen des IPS und zwar symptom-spezifisch mit der Ausprägung von Bradykinese und Rigor, aber nicht Tremor.

3. Patienten und Methoden

3.1. Auswahl der Patienten

Es konnten insgesamt 63 Patienten, die sich im Rahmen der Therapie ihres idiopathischen Parkinsonsyndroms für die Tiefe Hirnstimulation entschieden hatten, in die Untersuchungen eingeschlossen werden. Es wurden 63 IPS-Patienten ausgewählt, die bilateral mit einer STN THS versorgt worden sind.

Für Subanalysen wurden die Patienten in tremordominante und nicht- tremordominante Parkinsonpatienten eingeteilt (Vgl. Tabelle 1). Die Einteilung erfolgte nach klinischen Kriterien durch Aktenlage und Ratings von vorhandenen präoperativen Videoaufnahmen durch einen Facharzt für Neurologie mit Schwerpunkt Bewegungsstörungen. Insgesamt 11 Patienten wurden in die Gruppe der tremordominanten Patienten eingeteilt (6m/5w,

Alter: $60 \pm 3,4$; Krankheitsdauer $7,8 \pm 1,2$; präoperativer UPDRS III OFF Medikation: $23,5 \pm 1,5$), die restlichen 52 Patienten wurden dann als nicht-tremordominante Gruppe zusammengefasst (30m/22w; Alter $62 \pm 1,2$; Krankheitsdauer $13 \pm 0,7$; präoperativer UPDRS III OFF Medikation: $36,8 \pm 1,7$). Eine Gruppe von 11 Patienten wurde daraus entsprechend der UPDRS Werte (gematchter score) ausgewählt, um die LFP Daten zwischen tremordominanter und nicht-tremordominanter Subgruppe zu vergleichen. Es galten für den Einschluss aller Patienten, die für chirurgische Eingriffe an der Neurologie und Neurochirurgie Charité – Universitätsmedizin Berlin geltenden CAPSIT-PD Kriterien, die jeder Patient erfüllte. Ferner wurde darauf geachtet, dass alle eingeschlossenen Patienten präoperativ eine gute, mindestens 30 %-ige L- Dopa- Responsivität zeigten, da diese ein guter Indikator für eine postoperative motorische Verbesserung ist durch die tiefe Hirnstimulation (49). Das Patientenkollektiv wurde zum einen aus bereits bestehenden Daten der bis 2010 ungefähr 270 im Zielgebiet des STN an der Charité – Universitätsmedizin Berlin operierten Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom und zum anderen aus selbstständig erhobenen Daten von an der Charité – Universitätsmedizin Berlin operierten Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (n=8) zusammengestellt (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 1: Patientenauswahl und Subgruppen

	Patienten männlich/weiblich (m/w)	Alter in Jahren Median +/- STABW	Krankheitsdauer in Jahren	Präoperativer UPDRS OFF- Medikation
Gesamte Gruppe	36m/27w	$61 \pm 1,2$	$12 \pm 0,7$	$35 \pm 1,6$
Nicht- tremordominant (Äquivalent/Akinetisch)	30m/22w	$62 \pm 1,2$	$13 \pm 0,7$	$36,8 \pm 1,7$
Tremordominant	6m/5w	$60 \pm 3,4$	$7,8 \pm 1,2$	$23,5 \pm 1,5$

Tabelle 2: Patientendaten

Patient	Geschlecht	Alter OP	Subtyp	UPDRS OFF	Krankh.Dauer vor OP
Patient 1	m	45	Tremor	15	7
Patient 2	m	63	Aequivalenz	16	13
Patient 3	m	64	Tremor	17	8
Patient 4	w	64	Tremor	18	2
Patient 5	m	51	Tremor	19	13
Patient 6	m	69	Akinetisch	20	6
Patient 7	m	69	Akinetisch	20	11
Patient 8	w	68	Tremor	20	6
Patient 9	w	68	Akinetisch	21	10
Patient 10	m	54	Akinetisch	21	8
Patient 11	w	59	Akinetisch	21	13
Patient 12	m	70	Akinetisch	23	11
Patient 13	m	72	Tremor	23	6
Patient 14	w	32	Aequivalenz	24	4
Patient 15	m	65	Tremor	30	3
Patient 16	w	66	Tremor	25	12
Patient 17	m	46	Aequivalenz	26	16
Patient 18	m	60	Akinetisch	26	6
Patient 19	w	71	Akinetisch	27	18
Patient 20	m	67	Akinetisch	27	7
Patient 21	w	53	Akinetisch	27	13
Patient 22	w	40	Tremor	24	5
Patient 23	w	72	Aequivalenz	28	10
Patient 24	w	70	Akinetisch	28	20
Patient 25	m	68	Akinetisch	28	16
Patient 26	m	72	Tremor	28	13
Patient 27	w	64	Akinetisch	52	20
Patient 28	m	50	Tremor	29	7
Patient 29	w	64	Tremor	30	11
Patient 30	m	56	Aequivalenz	31	12
Patient 31	m	70	Aequivalenz	34	14
Patient 32	w	60	Aequivalenz	35	6
Patient 33	m	70	Aequivalenz	35	19
Patient 34	m	69	Akinetisch	35	17
Patient 35	m	63	Aequivalenz	36	8
Patient 36	w	63	Aequivalenz	36	14
Patient 37	m	74	Akinetisch	36	18
Patient 38	w	45	Aequivalenz	39	6
Patient 39	m	57	Aequivalenz	39	13
Patient 40	w	52	Aequivalenz	39	9
Patient 41	m	59	Aequivalenz	40	19

Patient 42	m	51	Akinetisch	41	7
Patient 43	m	53	Aequivalenz	41	13
Patient 44	m	65	Akinetisch	33	6
Patient 45	m	60	Akinetisch	32	3
Patient 46	w	70	Aequivalenz	44	12
Patient 47	m	56	Akinetisch	44	23
Patient 48	m	62	Akinetisch	45	22
Patient 49	w	68	Aequivalenz	46	19
Patient 50	m	52	Akinetisch	46	12
Patient 51	m	57	Akinetisch	46	10
Patient 52	w	64	Aequivalenz	47	6
Patient 53	w	79	Akinetisch	47	9
Patient 54	m	65	Aequivalenz	51	18
Patient 55	w	63	Akinetisch	51	12
Patient 56	m	70	Akinetisch	52	18
Patient 57	w	60	Aequivalenz	57	20
Patient 58	w	50	Akinetisch	57	6
Patient 59	m	65	Akinetisch	58	12
Patient 60	m	61	Akinetisch	59	16
Patient 61	m	67	Aequivalenz	68	17
Patient 62	w	57	Aequivalenz	16	10
Patient 63	w	49	Akinetisch	27	9

3.2. Präoperative Untersuchung der Motorik

Um den Schweregrad der Erkrankung und vor allem der motorischen Einschränkung beurteilen zu können, wurde zu verschiedenen Zeitpunkten die Testskala des **Unified Parkinson's disease rating scale** (UPDRS) erhoben (50). Der UPDRS, der in 4 Teile unterteilt wird (Part I: Cognition, Mood and Behavior; Part II: Activities of Daily living; Part III: Motor Examination; Part IV: Complications of Disease and Therapies, (51)) ist der am häufigsten verwendete Score für die Einteilung der motorischen Defizite beim Parkinsonsyndrom. In verschiedenen Unterpunkten werden jeweils 0-4 Punkte vergeben, wobei je mehr Punkte, desto mehr Einschränkung bedeutet. Zunächst wurden präoperativ Messungen im medikamentösen ON und OFF erhoben. Anschließend wurden zum Zeitpunkt der LFP- Ableitungen ebenfalls im medikamentösen ON und OFF Messungen durchgeführt.

3.3. Implantation der Elektroden

In einem neurochirurgischen, stereotaktischen Eingriff wurden sämtliche Patienten in Berlin bilateral mit Stimulationselektroden versorgt. Bei allen Patienten wurden im Rahmen der präoperativen Planung sowohl eine stereotaktische Computertomographie und eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Diese bildgebenden Untersuchungen wurden digital miteinander verschmolzen zur besseren Kontrastierung der einzelnen Kerngebiete, zur genaueren Planung des Trajektverlaufs, über den die Elektrode in das Zielgebiet vorgeschoben wird. Bei intraoperativ durchgeführten Mikroelektroden-Ableitungen zeigten sich, sobald die Elektroden in die Nähe des Nucleus Subthalamicus (STN) kamen, die typischen Entladungsmuster der Multi-Unit-Activity (MUA) (52) und eine Verstärkung des Hintergrundrauschens, welches auf eine Erhöhung der Zelldichte hinweist.

Zusätzlich zu den intraoperativen Ableitungen wurde eine Teststimulation intraoperativ durchgeführt, deren Wirksamkeit einen Hinweis auf die korrekte Elektrodenlage gab. Abschließend wurde intraoperativ ein Röntgenbild während der Stereotaxie angefertigt und mit den präoperativ errechneten Koordinaten zur Zielpunktkontrolle abgeglichen. Die korrekte Lage wurde zusätzlich mit einer postoperativen Bildgebung überprüft (48/63 MRT, 4/63 CT, 5 ohne Bildgebung).

3.4. Ableitung der STN- Aktivität

Postoperativ bestand die Möglichkeit, für 2-5 Tage, Ableitungen der neuronalen Aktivität des STN anzufertigen. Hierfür wurden postoperativ Ausleitungskabel angelegt, die externalisiert und während der Messung an einen EEG-Verstärker angeschlossen (Digitimer D360, Digitimer Ltd., Welfordshire, UK) wurden. Die hier verwendete THS-Elektrode (Medtronic, 3389) ist wie folgt aufgebaut: am Ende der Elektrode finden sich vier zylinderförmig angeordnete Kontakte von 1,5 Millimeter Länge. Zwischen den Kontakten finden sich Isolierungen von 0,5 Millimetern. Zur späteren Identifizierung der einzelnen Kontakte sind diese nummeriert in folgender Reihenfolge: der tiefste Kontakt trägt die Nummer 0 und der höchste und somit am kranialsten gelegene Kontakt die Nummer 3. Die so aufgezeichnete neuronale Aktivität lässt sich aus der bipolaren Verschaltung benachbarter Kontaktpaare (01,12,23) zur Messung der lokalen Feldpotentiale (LFP) ableiten. In vorherigen Studien wurde gezeigt, dass die oben

genannte Form der bipolaren Verschaltung der benachbarten Kontaktpaare dafür sorgt, dass die neuronale Aktivität unmittelbar das direkte Umfeld der Elektroden widerspiegelt und keine Volumenstromleitung darstellt (53,44).

Zur besseren Aufnahme der Signale wurde mithilfe einer Steuerungssoftware des Digitimer D360 der Verstärkungsfaktor auf 50.000 und Hochpass- sowie Tiefpassfilter auf 0,5 Hz bzw. auf 250Hz eingestellt. Das auf diese Weise verstärkte Signal wurde mit einer Abtastfrequenz von 1 kHz abgeleitet. Aufgrund eines 50Hz Artefakts, das in Europa meist durch das mit 50Hz betriebene Wechselstromnetz hervorgerufen wird und die Qualität der Aufnahme stark beeinflusst, wird vor der Aufnahme ein 50Hz-Filter zwischengeschaltet. Um die LFP- Daten zu einem späteren Zeitpunkt für Analysen zu verwenden, wurden diese mithilfe einer für die Aufzeichnung von Biosignalen spezialisierten Software (Spike2, CED, Cambridge, UK) visualisiert und dann auf Datenträgern verschlüsselt abgespeichert (vgl. Abb. 8). Im Speicherprozess wurde darauf geachtet, dass die jeweilige Elektrodenverschaltung 0-1, 1-2, 2-3 jeweils für rechte und linke Hemisphäre einzeln als Kanal abgespeichert wurde, in diesem Fall entstanden dadurch 6 LFP- Kanäle, die unter dem Namen STN, der jeweiligen Seite L für links und R für rechts und der Verschaltung 0-1, 1-2, 2-3, 0-3 abgespeichert wurden. Im Einzelnen bedeutete das, dass der Kanal, der die LFPs zwischen der kaudalsten Elektrode 0 und der Elektrode 1 der rechten Hemisphäre aufzeichnet, wie folgt benannt wurde: STNR01, die anderen Kanäle wurden dann dementsprechend abgespeichert.

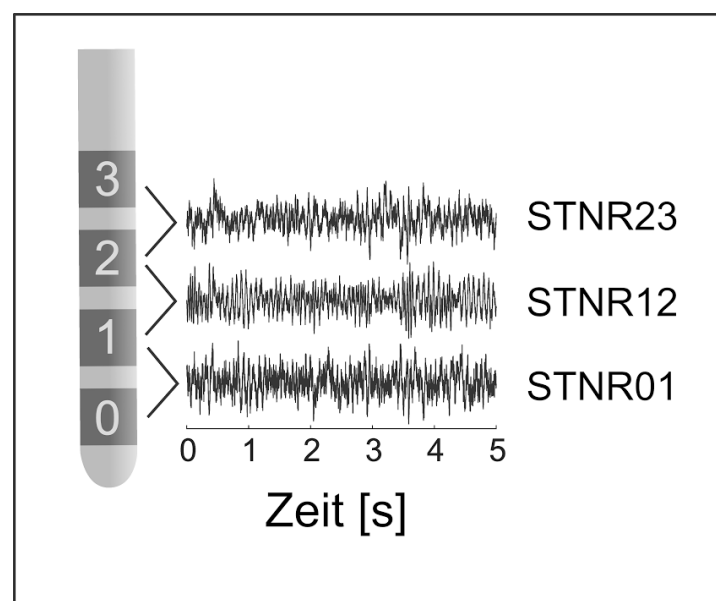


Abbildung 8: Schematische Darstellung der LFP- Ableitungen mit Ableitungskanälen (rechts) und Elektrodenkontaktpaaren (links)

3.5. Experiment

3.5.1. Ablauf des Experiments

3.5.1.1. Untersuchungsbedingungen

Die Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom wurden zunächst ausführlich mündlich und schriftlich über den Ablauf des Experiments aufgeklärt. Die Patienten nahmen im medikamentösen OFF Zustand teil. Die OFF- Bedingung bedeutete für den Patienten, wie bereits in Protokollen größerer Studien erprobt, der Entzug sämtlicher dopaminerger Medikation über Nacht (12 Stunden), im speziellen keinerlei Medikamente dieser Art nach 21 Uhr. Man geht davon aus, dass auf diese Art und Weise ein dopamin-depletierter Zustand erreicht wird, da L-Dopa eine kurze Halbwertszeit aufweist (ca. 90min) und eine krankheitsspezifisch verkürzte Wirkdauer besitzt. Dopaminagonisten, die bekanntlich eine längere Wirkdauer aufweisen mussten von den Patienten 7 Tage präoperativ und somit 10 Tage vor den Messungen abgesetzt werden und wurden auf kurzwirksames L-Dopa umgestellt. Jeder Patient wurde auch explizit befragt, ob er die fehlende Wirkung der Medikamente bestätigen kann.

3.5.1.2. Durchführung

Bei dem durchgeführten Experiment handelte es sich um eine Ruhemessung über einige Minuten. Konkret wurde die LFP Aktivität von 378 STN Kontaktpaaren von 126 Elektroden bei 63 Patienten mit einer mittleren Dauer von 264 ± 16 Sekunden abgeleitet. Der Patient wurde hierfür in einem eigens für LFP- Messungen eingerichteten Labor an einen Tisch auf einen bequemen Stuhl mit Armlehnen gesetzt. Der Patient sollte dann für ca. 200 Sekunden mit geöffneten Augen einen vor ihm aufgestellten Laptop auf dem ein Fixationskreuz zu sehen war, fixieren und während der Messung weder reden, noch husten, sich bewegen oder Ähnliches. Die externalisierten Elektrodenkabel wurden über einen EEG-Verstärker und Analog-Digital- Wandler (Cambridge Electronic Design) an

den PC angeschlossen und die Messung wurde gestartet, nachdem sämtliche Störquellen, wie Mobiltelefone, Hörgeräte und Ähnliches ausgeschaltet wurden.

3.6. Datenanalyse

- Spike2 6.07 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK)
- Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)
- SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)
- MATLAB 7 2010a (The Mathworks, Natick, MA, USA)

3.6.1. Durchgeführte Analysen

3.6.1.1. Präprozessierung

Um die Beta- Aktivität untersuchen zu können, wurden alle Aufzeichnungen mithilfe der Spike2-Software auf eine Abtastrate von 1000 Hz standardisiert, da einige der Aufnahmen mit einer Abtastrate von 5000 Hz aufgezeichnet wurden. Bereits während der Aufzeichnung wurde ein Hochpassfilter bei 0.1 Hz, sowie ein Tiefpassfilter bei 500 Hz verwandt, um die maximale Signalaufösung (16 bit) des Digital Analog Wandlers nicht zu überschreiten.

3.6.1.2. Artefakte

Nach der Aufzeichnung erfolgte offline, mithilfe von MSplice, einem Skript der Spike2-Software, eine visuelle Kontrolle auf Artefaktkontamination. Hierfür wurden die Ruheaufnahmen von ca. 300 Sekunden Länge direkt am Monitor auf Artefakte untersucht und aus der Aufnahme entfernt. Zur Erkennung von Artefakten, die vornehmlich durch Bewegungen des Patienten entstehen können, achtet man auf Auslenkungen der Amplitude über 3-4 Standardabweichungen der mittleren quadrierten Amplitude des Signals und auf hochamplitudige Potentiale, die sich über mehrere Kanäle erstrecken (54). Ableitungen ohne artefaktfreie Abschnitte wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen (10 von 378 Kontaktpaare von 7 der 63 Patienten, wobei immer LFP-Ableitungen von anderen Kontaktpaaren je Patienten für die Analyse zur Verfügung

standen.) Durch Ausschluss der artefaktüberlagerten Abschnitte betrug die mittlere Länge der Segmente zur Auswertung 255 ± 12 Sekunden.

3.6.1.3. Poweranalyse und Normalisierung

Die Datensätze wurden aus der Spikesoftware für jeden später zu berechnenden Kanal in diesem Fall alle LFP-Kanäle exportiert. In MATLAB wurden die kontinuierlichen Ruheaufzeichnungen in Fenster von 1,024 Sekunden (1024 Samples) unterteilt und mit einer Hanning Fensterfunktion bearbeitet, welche sogenannte Kanteneffekte reduziert. Folgend wurden die Signale mittels Fourier-Transformation (wie in Welch's Periodogramm implementiert), als gemittelte Powerspektren in die Frequenzdomäne übertragen. Dies führte zu einer Frequenzauflösung von 0,98 Hz über 512 Frequenzbins mit einem Powerspektrum pro Signal/Kanal.

Die Powerspektren wurden auf den prozentualen Anteil an der summierten Power von 5 bis 45 Hz und 55 bis 95 Hz normiert und als Prozent der Gesamtpower bezeichnet. Die Bereiche 0 bis 5 und 45 bis 55 Hz wurden bei der Normierung ausgelassen, um eine Kontamination durch Bewegungsartefakte und 50 Hz Netzrauschen zu vermeiden. Die Normalisierung ermöglicht einen Vergleich zwischen den Patienten, da die absolute Power von der Nähe zur oszillatorischen Quellaktivität abhängig sein kann und mit den lokalen Gewebeeigenschaften variiert. Zur Visualisierung wurden die normierten Spektren über alle Patienten gemittelt.

3.6.2. Statistische Analyse

In meinen statistischen Analysen habe ich mich zunächst mit den klinischen und demographischen Daten beschäftigt, als nächstes mit den LFP- Daten und im letzten Schritt mit der Korrelation dieser klinischen und elektrophysiologischen Daten. Mithilfe des Kolmogorow -Smirnow-Test wurde die Normalverteilung der Datensätze überprüft. Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe von SPSS 21 (SPSS inc., Chicago, USA) und MATLAB7 2010a (The Mathworks, Natick, MA, USA) erhoben. Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Symptomschwere LFP Aktivität wurden die Amplituden im Frequenzbereich von 8-35 Hz gemittelt. Da so ein gemittelter Wert pro Kontaktpaar entsteht, jedoch nur ein klinischer Score pro Patient verfügbar ist, wurden die Werte durch eine weitere Mittelung über die Kontakte aggregiert, sodass ein

Power-Wert mit dem präoperativ im medikamentösen OFF erhobenen UPDRS-III Gesamtwert pro Patient gepaart und über die Kohorte korreliert werden konnte. Hierfür kamen bivariate zweiseitige Spearman Korrelationen zur Anwendung. Um die Frequenzspezifität zu untersuchen, wurden weiterhin frequenzweise Korrelationen berechnet. So wurden für jeden Frequenzpunkt zwischen 8 bis 35 Hz eine Korrelation über die gesamte Kohorte berechnet. Die Signifikanz aller Korrelationen wurde mittels Permutationen in einem Monte-Carlo Verfahren geprüft. Hierfür wurde die paarweise Zuordnung 10.000 x permutiert, wobei für jede Permutation eine Spearman Korrelation berechnet wurde. Dies ermöglichte es eine Surrogatverteilung auf Basis zufälliger Paarungen zu erstellen. Der P-Wert wurde dann als Rang der Originalstatistik in der Surrogatverteilung berichtet ($P < 0.05 = \text{Spearman's } \rho > 97.5 \text{ Perzentile in der permutierten Zufallsverteilung}$). Die wiederholten Korrelationen wurden mittels einer Korrektur für die Falscherkennungsrate (False Discovery Rate – FDR) für multiple Vergleiche angepasst und ausschließlich die signifikant verbliebenen Frequenzbins als solche berichtet.

3.6.2.1. Klinische Daten

Bei den klinischen Daten handelt sich vor allem um den UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) im medikamentösen OFF- Zustand. Der UPDRS wurde 1-12 Wochen vor dem Eingriff erhoben, durchgeführt von einem Facharzt für Neurologie mit Schwerpunkt Bewegungsstörungen und zusätzlich mittels Videoaufnahmen für eine mögliche Nachbeurteilung. Die Untersuchungen im medikamentösen OFF- Zustand fanden frühestens 12 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme statt. Die Daten beinhalten nur den gesamten UPDRS-III- Wert und nicht die einzelnen Subscores. Die gesamte Patientenkohorte wurde dann noch in die Subgruppen tremordominant (n=11) und akinetisch- rigide unterteilt (n=52).

4. Ergebnisse

4.1. Korrelation der STN LFP Power mit dem UPDRS III in der Gesamtkohorte

Die relativen Powerspektren wurden über alle Kontaktpaare der Elektroden jedes einzelnen Patienten und nachfolgend über alle Patienten gemittelt (vgl. Abb. 9). In Übereinstimmung mit früheren Studien zeigte sich bei allen Patienten ein variables Peak im Bereich von 8-35 Hz in den OFF Messungen. Für die weitere Analyse wurde nun der Mittelwert über diesen erweiterten Beta/Subbeta- Bereich analog zu vorherigen Studien (53) für die Korrelation mit den motorischen Parametern genutzt wurde. Hierbei wurde die Korrelation zwischen den mittleren 8-35 Hz Powerspektren und der klinischen Symptomatik gemessen am UPDRS III im OFF durchgeführt. Hauptergebnis ist eine signifikante positive Korrelation im Bereich 8-35 Hz der LFP- Aktivität und dem UPDRS-III gemittelt über alle Patienten (Spearman's $\rho = 0.44$, $P < 0.0001$, vgl. Abb. 10). Diese Korrelation beschreibt erstmalig einen direkten Zusammenhang der im OFF Zustand gemessenen STN 8-35 Hz Aktivität mit der Schwere der klinischen Symptomatik, d.h. je mehr Aktivität vorhanden war, desto schwerer waren die Patienten betroffen.

In der weiteren Analyse haben wir eine Korrelation der Power für jedes einzelnen Frequenzbin mit einer Auflösung von 1 Hz mit dem UPDRS Wert berechnet, um den relevanten Frequenzbereich zu ermitteln. Hierbei ließ sich ein Subband im Bereich von 10-14 Hz mit einer signifikanten Korrelation zwischen Power und UPDRS III ermitteln ($p < 0.05$, false discovery rate korrigiert für multiple Vergleiche). Abbildung 11 stellt diese frequenzspezifische Korrelation der Power mit dem UPDRS III Wert dar.

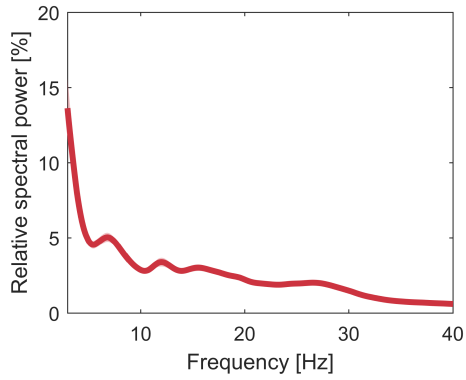


Abbildung 9: Powerspektrum über alle 63 Patienten gemittelt.

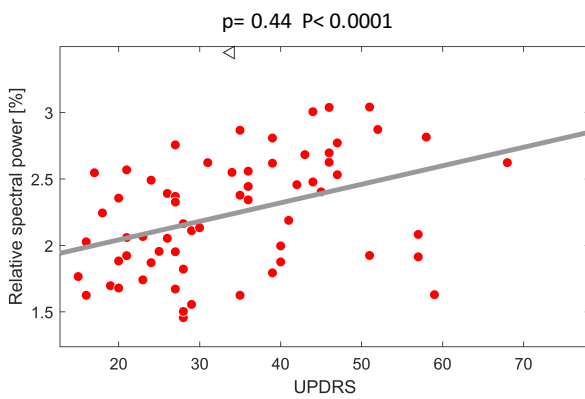


Abbildung 10: Signifikante Korrelation der Beta- Aktivität von 8-35Hz mit dem UPDRS über alle Patienten (n=63) gemittelt.

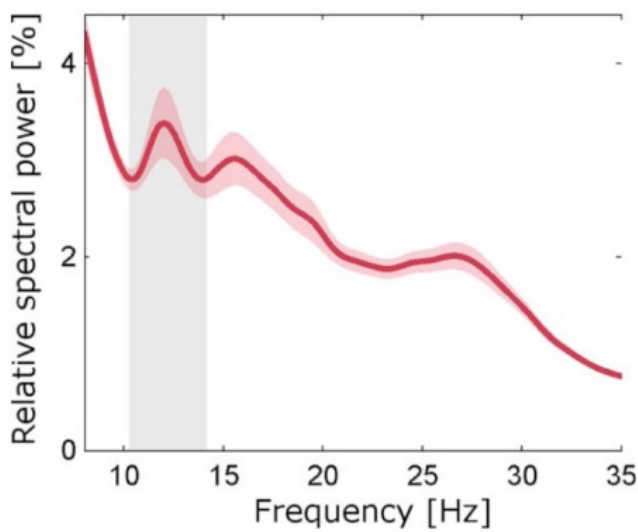


Abbildung 11 Frequenzspezifische Darstellung der Korrelation zwischen mittlerer STN LFP Power und UPDRS III. Das Subband zwischen 10-14 Hz zwingt hier eine signifikante positive Korrelation mit dem motorischen Defizit bei den Patienten.

4.2. Subgruppenanalyse entsprechend des klinischen Phänotyps

Um die klinischen Subtypen des Morbus Parkinson miteinander vergleichen zu können, haben wir zwei Subgruppen- zum einen die nicht- tremordominante (30m/22f; Alter $62 \pm 1,2$; Krankheitsdauer $13 \pm 0,7$; präoperativer UPDRS III OFF Medikation: $36,8 \pm 1,7$) und die tremordominante (6m/5w, Alter: $60 \pm 3,4$; Krankheitsdauer $7,8 \pm 1,2$; präoperativer UPDRS III OFF Medikation: $23,5 \pm 1,5$) gebildet. Die Powerspektren sind für die Subgruppen getrennt in Abbildung 12 dargestellt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Powerspektrum für die folgenden Frequenzbereiche zwischen tremordominanten und nicht-tremordominanten Patienten: Alpha-, tiefer Beta- und Beta-Aktivität. Das Powerspektrum für die Gruppe der nicht-tremordominanten Patienten (n=52) ist in Abb. 13A dargestellt. Für diese Subgruppe zeigt sich weiterhin eine positive Korrelation der 8-35 Hz Power mit dem UPDRS III im OFF Zustand ($r=0,417$; $p=0,0004$; Abb. 13B).

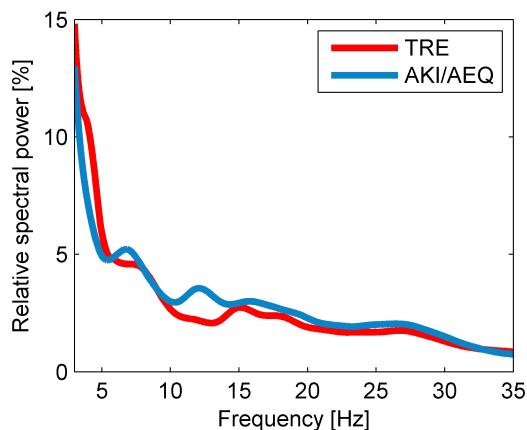
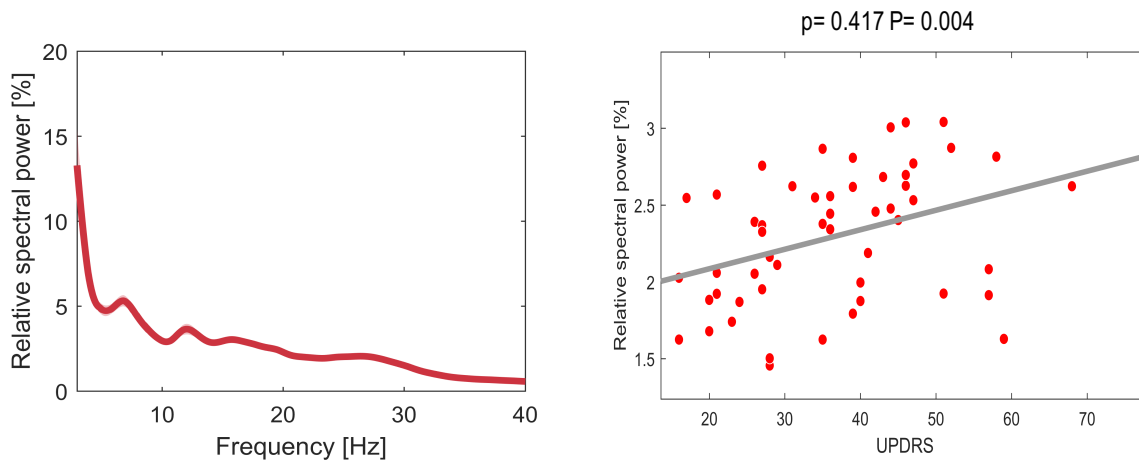


Abbildung 12: Signifikanter Unterschied zwischen tremordominanten und nicht-tremordominanten Patienten im Bereich der Alpha-, tiefer Beta- und Beta- Aktivität



Abbildungen 13A&B: 13A: Powerspektrum über die 52 nicht- tremordominanten Patienten gemittelt. 13 B: Signifikante Korrelation der Beta- Aktivität von 8-35Hz mit dem UPDRS III über die nicht-tremordominanten Patienten (n=52) gemittelt.

Für den direkten Vergleich der Subgruppen wurde die Anzahl der nicht-tremordominanten Patienten angepasst und eine gematchte Kontrollgruppe mit n=11 nicht-tremordominanten Patienten mit gleichen UPDRS Werten gebildet. Hier zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Aktivität im 8-35Hz Bereich und dem UPDRS III bei der nicht- tremordominanten Gruppe (n=11 $\rho = 0.93$, $P < 0.0001$; Abbildung 14A), jedoch nicht für die Gruppe der tremordominanten Patienten (n=11, $\rho = -0.21$, $P = 0.26$; Abbildung 14B). Somit konnte auch für die direkte Korrelation von STN LFP Aktivität im 8-35 Hz Bereich und motorischen Defizit gezeigt werden, dass überwiegend Bradykinese und Rigor, nicht aber das Ausmaß des Tremors mit der 8-35 Hz Aktivität assoziiert sind (55).

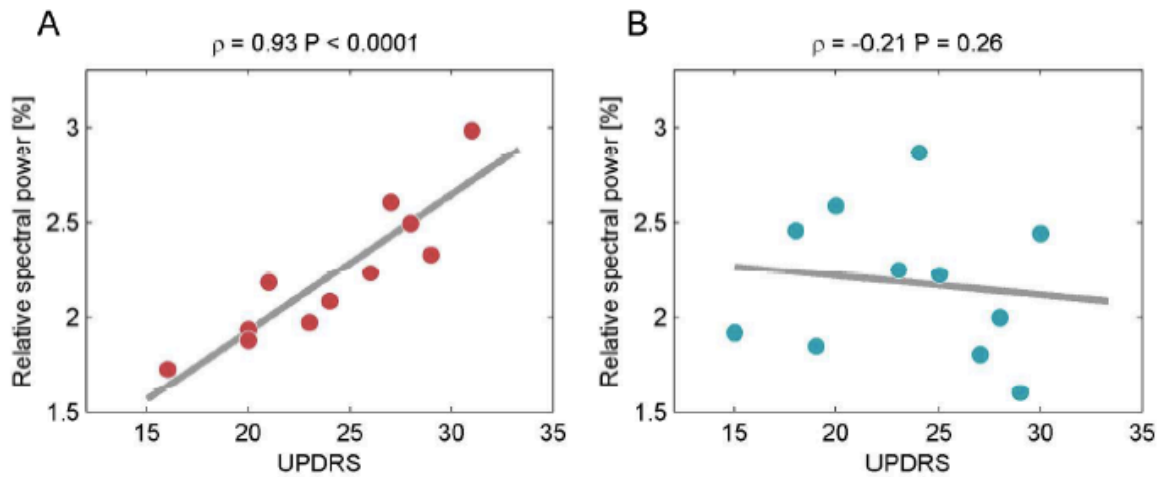


Abbildung 14: Analyse der beiden Gruppen:

(A) nicht- tremordominant (AKI/AEQ): $\rho = 0.93$ $P = 0$; $P = < 0.0001$

(B) tremordominant (TRE): $\rho = 0.21$ $P = 0.26$

Nur die Patienten der nicht- tremordominanten Gruppe (A) zeigten eine signifikante Korrelation im Betaband mit dem UPDRS III, nicht so die tremordominanten Patienten.

5. Diskussion

Hauptergebnis unserer Studie ist der Zusammenhang zwischen der subthalamischen 8-35 Hz Aktivität im medikamentösen OFF Zustand und der motorischen Beeinträchtigung in einer großen Kohorte von PD Patienten, also erstmalig eine signifikante Korrelation zwischen Beta- Aktivität und klinischer Schwere der Symptomatik.

Betaaktivität korreliert mit der Symptomschwere bei PD Patienten

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation in Bezug auf die motorische Beeinträchtigung und dem UPDRS III über alle 63 Patienten gemittelt im Bereich von 8-35 Hz. Gemittelt über nur die 52 nicht- tremordominanten war das Ergebnis ebenfalls signifikant, während bei den nicht- tremordominanten Patienten keine Korrelation gezeigt werden konnte. Da die Gruppengrößen jedoch zu sehr voneinander abwichen und nicht vergleichbar waren, wurden Patienten aus den beiden Subgruppen gematcht und hier bestätigt, dass nur die bradykinetisch-rigiden Patienten eine deutliche signifikante Korrelation mit der Beta-Aktivität zeigten im Bereich von 8-35 Hz (56). Bereits seit 2006 wird der Zusammenhang von Beta- Aktivität und motorischer Beeinträchtigung bei PD

untersucht, um hier einen Biomarker für die Krankheitsschwere zu identifizieren. Man konnte häufig nur einen indirekten Zusammenhang zwischen Verbesserung der Motorik und der Veränderung der Beta- Aktivität nachweisen, sowohl unter THS als auch unter L- DOPA Medikation (57). Auch andere aktuelle Studien haben versucht, Marker zu detektieren, die die Schwere des Krankheitsbildes aus den Tiefenableitungen des STN erkennen lassen und somit auch ein Ansatzpunkt sind zum Verständnis des Zusammenhangs der LFP- Power besonders im Beta- Frequenzband und der Erkrankung, sowie der Pathophysiologie. In einer Studie aus dem Jahr 2016 konnte gezeigt werden, dass die Phasen- Amplituden- Kopplung (PAC), wie die Beta- Aktivität mit dopaminergem Medikation moduliert werden kann. Es konnte auch gezeigt werden, dass es eine signifikante positive Korrelation gab zwischen PAC und dem Powerspektrum im niedrigen Beta- Frequenzband, je stärker die PAC ausgeprägt war, desto schwerer waren Bradykinese und Rigor. Was jedoch auch in dieser Studie nicht gezeigt werden konnte, war eine direkte Korrelation der Beta- Aktivität und des UPDRS, sondern eine direkte Korrelation des UPDRS mit der PAC und dann Korrelationen der PAC und der Beta- Aktivität, obwohl bereits hier mit 33 Patienten eine relativ große Patientenkohorte untersucht worden ist (58).

Unsere Studie hat nun an einem großen Patientenkollektiv den direkten Zusammenhang von pathologischer Synchronisation im 8-35 Hz Band und motorischem Defizit aufzeigen können und leistet somit nicht nur einen wichtigen Beitrag zum pathophysiologischen Verständnis des IPS als Netzwerkerkrankung, sondern unterstützt den Ansatz, Beta- Aktivität als Biomarker für adaptive Stimulationsverfahren zu nutzen. Unser Ergebnis stützt damit die Hypothese, dass die Supprimierung der Beta-Aktivität durch beide Therapieoptionen (L- Dopa- Medikation oder Stimulation) eng gekoppelt ist an die motorische Verbesserung. Somit kann für Parkinsonpatienten das subthalamische Signal im Beta-Frequenzband als Biomarker gewertet werden, was auch nach chronischer Stimulation beim Patienten verlässlich abzuleiten ist (44, 57, 59).

Ist Betaaktivität geeignet als Biomarker für tremor-dominanten PD Patienten?

Es bleibt zu beachten, dass der Zusammenhang der Beta- Aktivität und der motorischen Ausprägung nicht für die tremordominanten Patienten nachweisbar war. Unser Ergebnis passt damit auch zu den Ergebnissen früherer Studien, die postulierten, dass Tremor und Akinese unterschiedlichen pathophysiologischen Systemen unterliegen (39,40).

Es wäre somit anzunehmen, dass Beta- Aktivität sich nicht als optimaler Biomarker bei der adaptiven Stimulation für Patienten mit tremordominanten IPS erweisen könnte. Hierbei ist unklar, ob die Beta- Aktivität eine Rolle in der Entstehung des tremordominanten Typs spielt oder ob der Tremor selbst die Beta- Aktivität unterdrückt und damit eine Untersuchung nicht möglich macht. Im Unterschied zu Bradykinese und Rigor wird die Tremorkomponente bei Parkinsonpatienten im Verlauf der Erkrankung nicht unbedingt deutlich schlechter und reagiert auch weniger auf die dopaminerge Medikation (60). Bereits 2009 konnte ein Zusammenhang zwischen dem Tremor bei Parkinsonpatienten und der Gammaaktivität (35- 55Hz) gezeigt werden. Nahm bei den Patienten der Tremor zu, so zeigte sich eine erhöhte Gammaaktivität, abgeleitet aus dem dorsalen STN (61). Beudel et al konnte 2015 dann zeigen, dass es vor allem eine Korrelation im niedrigen Gammabereich zwischen 31 und 45 Hz und der Tremorausprägung bei den Patienten gab (62).

Beta-Aktivität als Biomarker für adaptive Stimulation

Eine adaptive, bedarfsgerechte Stimulation ist bei Parkinsonpatienten sinnvoll, da die Bewegungsstörungen nicht als kontinuierliches motorisches Defizit auftreten, sondern Schwankungen im Tagesverlauf haben. Eine bedarfsgerechte Stimulation würde nur in Phasen schlechter Beweglichkeit einsetzen. Darüber hinaus könnten Nebenwirkungen der chronischen Stimulation reduziert werden. Das Konzept der Feedback-gesteuerten, bedarfsgerechten Stimulation beruht darauf, einen Biomarker zu identifizieren, der verlässlich den motorischen Status des Patienten widerspiegelt. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass Beta-Aktivität verlässlich die Schwere von Bradykinese und Rigor widerspiegeln kann. Erste Studien zur bedarfsgerechten Stimulation konnten unter Laborbedingungen bereits eine Verbesserung der Symptome bei Nutzung der Beta-Aktivität als Triggersignal für die adaptive Stimulation zeigen (39). Hierbei wird die Amplitude der Beta-Aktivität als Triggersignal genutzt, d.h. die Stimulation nur ausgelöst, wenn die Beta-Aktivität eine bestimmte Schwelle überschreitet. Mittels adaptiver Stimulation könnte in Zukunft ein besserer klinischer Effekt erzielt werden bei geringerem Energieverbrauch des Schrittmachers (63) und im Vergleich zu einer hochfrequenten Dauerstimulation auch die negativen Nebeneffekte, wie Sprechstörungen und Dyskinesien der THS geringer sein (39,64). In diesen Studien wurden keine Patienten mit

tremordominantem Parkinsonsyndrom untersucht. Ob die adaptive Stimulation auch bei Tremorpatienten effektiv ist, bleibt noch unklar.

Aktuell hat Medtronic mit dem neuen Percept- Stimulator, der als einziger Stimulator mit der BrainSense™ Technologie in der EU eingeführt wurde, erstmals die Möglichkeit einer chronischen Ableitung der LFP-Aktivität aus den Zielgebieten der THS in der klinischen Routine geschaffen. Dies wird Studien mit großen Patientenzahlen ermöglichen und somit neue Daten zu Beta-Aktivität in gemischten Kohorten unter Alltagsbedingungen erbringen. Im Januar 2021 startete eine klinische Studie (ADAPT-PD), in der 36 Patienten mit der adaptiven THS untersucht werden sollen und zwar nicht nur stundenweise unter Laborbedingungen, sondern über Wochen unter Alltagsbedingungen.

Limitationen der Studie

Unsere Untersuchungen hatten leider einige Limitationen. Wir hätten gerne die einzelnen Items des UPDRS Scores korreliert, diese waren jedoch in unserer Kohorte nicht von allen Patienten archiviert, weshalb wir auf den UPDRS Gesamtscore zurückgreifen mussten. Zusätzlich ist der präoperative UPDRS III einige Wochen vor den Ableitungen bei den einzuschließenden Patienten erhoben worden, nicht während die Ableitungen postoperativ im OFF nach Elektrodenimplantation durchgeführt wurden und ein möglicher sogenannter Setzeffekt auf die oszillatorische Aktivität und die klinische Ausprägung des IPS kann nicht ausgeschlossen werden. Der Setzeffekt, der sich aufgrund des postoperativen Ödems bei vielen Patienten einstellt, kann dazu führen, dass aufgrund des Ödems im Bereich des Stichkanals und um die implantierten Elektroden, der Patient auch ohne die Stimulation bereits eine deutliche motorische Besserung zeigt und der Patient sich weniger in dem OFF- Status befindet, bezogen auf die Motorik, als bei den präoperativen Untersuchungen. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass bei der postoperativen Untersuchung des Patienten die tatsächliche Ausprägung der motorischen Defizite unterschätzt wurde.

Ausblick

Für zukünftige Projekte wäre es sinnvoll, wenn im Rahmen der prä- und postoperativen Untersuchungen, die Subscores innerhalb des UPDRS lückenlos erhoben würden, um gegebenenfalls noch genauer zu untersuchen, welcher Anteil der motorischen Verbesserung des Patienten führend ist. Was ebenso interessant ist und bereits in aktuellen Studien weiter untersucht wird, ist die eigentliche Lage der Elektroden und

deren Ansprechen im Einzelnen (65). Hier könnte man in weiteren Studien versuchen, neben den optimalen Einstellungen für den individuellen Patienten, auch dessen optimalen Elektrodenkontakt anhand der Beta- Aktivität noch vor langwieriger klinischer Testung zu „errechnen“, um diesen direkt anzusprechen. Das langfristige Ziel sollte sein, dem Patienten durch eine adaptive Stimulation eine neue Langlebigkeit der Batterien des Stimulators zu bringen, da die Leistung, die der Stimulator bei adaptiver Stimulation erbringen muss, geringer ist, als die bei der bisherigen Dauerstimulation. Außerdem kann eine individuell auf den Patienten abgestimmte adaptive Stimulation für den Patienten einen besseren klinischen Effekt unter Vermeidung von Nebenwirkungen haben. Sollte man für jeden Subtypen des IPS spezifische Biomarker detektieren können, dann würde dies bereits dazu führen, dass jeder Patient nur in seinem für ihn wichtigen Frequenzband stimuliert werden müsste und damit deutlich weniger Belastung und im besten Falls einen besseren Effekt durch die Stimulation hätte.

6. Zusammenfassung

In der hier vorliegenden Arbeit wurde erstmals gezeigt, dass die im STN gemessene Aktivität im 8-35 Hz Band mit der Schwere der klinischen Symptomatik (UPDRS III) bei Parkinsonpatienten im OFF Zustand korreliert. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die klinischen Subtypen des M. Parkinson durch ein unterschiedliches Oszillationsmuster charakterisiert sind. Konkret ist die Beta- Aktivität verstärkt bei Patienten mit bradykinetisch-rigidem Typ des IPS zu finden, während der klinische Befund bei Patienten mit tremordominanten IPS keine Korrelation mit der Beta- Aktivität zeigt. Diese Beobachtung legt eine symptomspezifische Korrelation von Beta- Aktivität mit Bradykinese und Rigor, aber nicht Tremor nahe. Diese Erkenntnisse können einen entscheidenden Beitrag für die zukünftige Entwicklung der adaptiven Stimulation leisten, wo Beta- Aktivität als Biomarker für die Symptomschwere nutzbar gemacht werden soll. Hierbei wäre dann zu beachten, dass dieser Biomarker ggf. im Bereich des Beta- Frequenzbandes nicht pauschal für alle Parkinsonpatienten sinnvoll ist, sondern nur bei den nicht- tremordominanten Patienten für adaptive Stimulation zu nutzen ist.

Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass zwar über alle Patienten gemittelt eine signifikante Korrelation der Betapower und der Verbesserung der Motorik der Patienten gemessen am UPDRS-III gezeigt werden konnte. In der Untersuchung der Untergruppen zeigte sich jedoch, dass nur die Gruppe der nicht-tremordominanten Patienten eine deutliche signifikante Korrelation zeigte und nicht die Gruppe der tremordominanten Patienten. Aufgrund der großen Patientengruppe war es möglich eine direkte Korrelation der Betapower in Ruhe und der motorischen Verbesserung der Patienten zu zeigen. Des Weiteren lassen die Ergebnisse den Schluss zu, dass möglicherweise die Beta- Aktivität ein Biomarker für eine adaptive Stimulation bei der THS sein könnte.

Beide Ergebnisse unserer Studie sind somit wichtig, da inzwischen Schrittmacher getestet werden, die eine Sensorfunktion haben, um gleichzeitig zur Stimulation auch LFP ableiten zu können und somit langfristig eine adaptive Stimulation ermöglichen könnten (66) und man den tremordominanten Patienten, bei denen wir keine Korrelation zur Beta- Aktivität nachweisen konnten, als Feedback Signal vielleicht die peripher gemessene Schwere des Tremors mittels wearables eignen und einem besonderen Merkmal in den LFP- Ableitungen überlegen sein könnte.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Gerlach M, Reichmann H, Riederer P, *Die Parkinson- Krankheit*, Springer- Verlag 2007
- 2 Thümler R, *Morbus Parkinson- Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*, Springer- Verlag 2002
- 3 Olanow CW, Stern MB, Sethi K., *The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease*. Neurology. 2009 Mai 26;72(21 Suppl 4):S1-136.
- 4 Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K., *Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen*. J Neural Transm (Vienna). 2003 Mai;110(5):517-36.
- 5 Ceballos- Baumann A, Ebersbach E, *Neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease*, Nervenheilkunde 2012
- 6 Olanow CW, *The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease*. Mov Disord. 2007 Sep;22 Suppl 17:S335-42.
- 7 Berlit Peter, *Klinische Neurologie*, 3. Auflage, 2012
- 8 Swanson LW, *Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior*, Brain Res. 2000 Dez
- 9 Haber SN, *The primate basal ganglia: parallel and integrative networks*. J Chem Neuroanat. 2003 Dez;26(4):317-30.
- 10 Accolla ES, Herrojo Ruiz M, Horn A, Schneider GH, Schmitz- Hübsch T, Draganski B, Kühn AA, *Brain networks modulated by subthalamic nucleus deep brain stimulation*, Brain, Volume 139, Issue 9, 2016 Sep, Pages 2503-2515
- 11 Nambu A, Tokuna H, Takada M., *Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway*. Neurosci Res. 2002 Jun;43(2):111-7.
- 12 Sato, M; Hikosaka, O, *Role of primate substantia nigra pars reticulata in reward-*

oriented saccadic eye movement, The Journal of Neuroscience, 2002

- 13 Alexander GE¹, Crutcher MD, DeLong MR, *Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions*. Prog Brain Res. 1991 ;85:119-46.
- 14 Alexander GE, DeLong MR, Strick PL., *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*, Annu Rev Neurosci. 1986;9:357-81.
- 15 Petit L, Clark V.P., Ingeholm J, and Haxby J.V., *Dissociation of Saccade-Related and Pursuit-Related Activation in Human Frontal Eye Fields as Revealed by fMRI*. J. Neurophysiol.. 77, 1997, S. 3386-3390
- 16 Parent A, Functional anatomy of the basal ganglia. I, *The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop*, Brain Research Reviews, Volume 20, Issue 1, January 1995, Pages 91–127
- 17 Kandel E, Schwartz J, Jessell T, *Principles of neural science*. Mc Graw Hill, 2000.
- 18 DeLong MR, *Primate models of movement disorders of basal ganglia origin*. Trends Neuroscience 13(7):281–285, 1990.
- 19 Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E, *Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease*, Progress in Neurobiology, Volume 62, Sep 2000, Pages 63-88
- 20 Henderson JM, Dunnett SB, *Targeting the subthalamic nucleus in the treatment of Parkinson's disease*. Brain Res Bull. 1998 Aug;46(6):467-74.
- 21 Accolla EA, Dukart J, Helms G, Weiskopf N, Kherif F, Lutti A, Chowdhury R, Hetzer S, Haynes JD, Kühn AA, Draganski B, *Brain tissue properties differentiate between motor and limbic basal ganglia circuits*, Human brain Mapping, 2014 Oct; 35(10): 5083-5092
- 22 Mallet L, Schüpbach M, N'Diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V, Welter ML, Pelissolo A, Ruberg M, Agid Y, Yelnik J. *Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor*

- aspects of behavior*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Jun 19;104(25):10661-6. Epub 2007 Jun 7.
- 23 Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C, Biesa J, Benitez-Temino B, Mena-Segovia J, Rodriguez M, Olanow CW. *The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations*. Ann Neurol. 2008 Dec;64 Suppl 2:S30-46.
- 24 Benabid AL, *Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease*. Appl Neurophysiol. 1987; 50 (1-6):344-6
- 25 Obeso JA. *Pathophysiologic basis of surgery for Parkinson's disease*. Neurology. 2000;55(12 Suppl 6):S7-12.
- 26 Deuschl G, *A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease*. N Engl J Med 2006; 355:896-908 August 31, 2006
- 27 Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, *Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications*, N Engl J Med 2013 Feb; 368:610-622
- 28 Vitek JL, *Deep brain stimulation for Parkinson's disease. A critical re-evaluation of STN versus GPi DBS*. Stereotactic Functional Neurosurgery, 78(3-4):119–131, 2002.
- 29 Volkmann J, *Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD*. Neurology. 2001 Feb 27;56(4):548-51.
- 30 Moro E, *The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation*. Neurology. 2002 Sep 10;59(5):706-13.
- 31 Horn A, Kühn AA, *Lead- DBS: A toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations*. Neuroimage, Feb 2015; 107:127-135
- 32 Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL, *Electrical Stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease*, N Engl J Med 1998; 339:1105-1111, October 15, 1998

- 33 Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G, *Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence- Based Therapy*, *Mov Disord* Vol. 34, No.12, 2019 Oct.
- 34 Hammond C, *Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments*. *Trends Neurosci*. 2007; 30, 357-364.
- 35 Lozano AM, Lipsman N, *Probing and Regulating Dysfunctional Circuits Using Deep Brain Stimulation*, *Neuron Review* 77, 2013 Feb
- 36 Brown P, *Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease*, *Mov Disord* 2003 Apr;18(4):357-63. doi: 10.1002/mds.10358.
- 37 Kühn AA, Tsui A, Aziz T, Ray N, Brücke C, Kupsch A, Schneider GH, Brown P, *Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity.*, *Exp Neurol*. 2009 Feb;215(2):380-7.
- 38 Ray NJ, Jenkinson N, Wang S, Holland P, Brittain JS, Joint C, Stein JF, Aziz T, *Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation*, *Experimental Neurology* Volume 213, Issue 1, September 2008, Pages 108–1
- 39 Little S, Pogosyan A, Neal S, Zavala B, Zrinzo L, Hariz M, Foltynie T, Limousin P, Ashkan K, FitzGerald J, Green AL, Aziz TZ, Brown P, *Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease*. *Ann Neurol* 2013;74(3):449-457.
- 40 Little S, Beudel M, Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz M, Neal S, Cheeran B, Cagnan H, Gratwicke J, Aziz TZ, Pogosyan A, Brown P, *Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015.
- 41 Pogosyan A., Yoshida F., Chen C.C., Martinez-Torres I., Foltynie T., Limousin P., Zrinzo L., Hariz M.I., Brown P, *Parkinsonian impairment correlates with spatially extensive subthalamic oscillatory synchronization*. *Neuroscience*. 2010;171:245–

- 42 Kopper F. *Die tiefe Hirnstimulation zur Behandlung von M. Parkinson, Tremor und Dystonie*. Der Nervenarzt August 2003, Volume 74
- 43 Kühn AA, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. *The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease*. Exp Neurol 2005;194(1):212-220
- 44 Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Dowsey-Limousin P, Hariz M, Schneider GH, Yarrow K, Brown P. *Event related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance*. Brain. 2004;127:735–746.
- 45 Brücke C, Hempf F, Kupsch A, Schneider GH, Krauss JK, Aziz T, Yarrow K, Pogosyan A, Brown P, Kühn AA, *Movement-related synchronization of gamma activity is lateralized in patients with dystonia*. Eur J Neurosci. 2008 May;27(9):2322-9.
- 46 Androulidakis AG, Brücke C, Kempf F, Kupsch A, Aziz T, Ashkan K, Kühn AA, Brown P, *Amplitude modulation of oscillatory activity in the subthalamic nucleus during movement*. Eur J Neurosci. 2008 Mar;27(5):1277-84
- 47 Pogosyan A, Doyle Gaynor L, Eusebio A, Brown P. *Boosting cortical activity at beta band frequencies slows movement in humans*. Curr. Biol. 2009;19:1637–1641.
- 48 ChenCC, Hsu YT, Chan HL, Chiou SM, Tu PH, Lee ST, Tsai CH, Lu CS, Brown P, *Complexity of subthalamic 13-35Hz oscillatory activity directly correlates with clinical impairment in Patients with Parkinson's disease*. Exp Neurol 2010;224(1):234-240
- 49 Charles P.D., Van Blercom N., Krack P., Lee S.L., Xie J., Besson G., . *Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD*. Neurology 2002, 59:932–934
- 50 Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Development Committee. *Unified*

- Parkinson's Disease Rating Scale. In: Recent Developments in Parkinson's Disease*, edited by Fahn S, Marsden SD, Calne DB, Goldstein M. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987, p. 153–163
- 51 Riederer P, Reichmann H, Youdim MBH, Gerlach M, *Parkinson's Disease and Related Disorders*, Journal of Neural Transmission, Supplement 70, Springer Verlag, 2006
- 52 Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, Lozano AM. *Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease*. Ann Neurol 44: 622–628, 1998
- 53 Kuhn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. *Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease*. Eur J Neurosci. 2006:1956-1960.
- 54 Huebl J, Schoenecker T, Siegert S, et al. *Modulation of subthalamic alpha activity to emotional stimuli correlates with depressive symptoms in Parkinson's disease*. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2011;26:477-83.
- 55 Neumann WJ, Degen K, Schneider GH, Brücke C, Huebl J, Brown P, Kühn AA, *Subthalamic beta oscillations correlate with motor impairment in patients with Parkinson's disease*, Movement Disorder, 2016 November; 31 (11): 1748-1751.
- 56 Neumann WJ, Kühn AA, *Subthalamic Beta Power— Unified Parkinson's Disease Rating Scale III Correlations Require Akinetic Symptoms*, Movement Disorder, 2016
- 57 Kühn AA, Kempf F, Brücke C, Gaynor Doyle L, Martinez-Torres I, Pogosyan A, Trottenberg T, Kupsch A, Schneider GH, Hariz MI, Vandenberghe W, Nuttin B, Brown P, *High-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Suppresses Oscillatory β Activity in Patients with Parkinson's Disease in Parallel with Improvement in Motor Performance*, Journal of Neuroscience 11 June 2008, 28 (24) 6165-6173;
- 58 Van Wijk BCM, Beudel M, Jha A, Oswal A, Foltynie T, Hariz MI, Limousin P, Ludvic

- Z, Aziz TZ, Green AL, Brown P, Litvak V, *Subthalamic nucleus phase–amplitude coupling correlates with motor impairment in Parkinson’s disease*, Clin Neurophysiol. 2016 Apr; 127(4): 2010–2019.
- 59 Kühn AA, Doyle L, Pogosyan K, Kupsch A, Schneider GH, Hariz M, Trottenberg T, Brown P, *Modulation of beta oscillations in the subthalamic area during motor imagery in Parkinson’s disease*, Barin, Volume 129, Issue 3, March 2006, Pages 695-706.
- 60 Deuschl G, Raethjen J, Baron R, Lindemann M, Wilms H, Krack P. *The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review*. Journal of Neurology 247, Suppl 5: V33–V48, 2000
- 61 Weinberger M, Hutchison WD, Lozano AM, Hodaie M, Dostrovsky JO, *Increased Gamma Oscillatory Activity in the Subthalamic Nucleus During Tremor in Parkinson's Disease Patients*, Journal of Neuophysiology, 101: 789–802, 2009
- 62 Beudel M, Little S, Pogosyan A, Ashkan K, Foltynie T, Limousin P, Zrinzo L, Hariz M, Bogdanovic M, Cheeran B, Green AL, Aziz T, Thevathasan W, Brown P, *Tremor Reduction by Deep Brain Stimulation is associated with gamma power suppression in Parkinson’s Disease*, Neuromodulation. 2015 Jul; 18(5): 349–354
- 63 Neumann WJ, Straub F, Horn A, Schanda J, Mueller J, Schneider GH, Brown P, Kuhn AA, *Deep brain recordings using an implanted pulse generator in Parkinson’s disease*, Neuromodulation, 2016, 19 (1): 20-24
- 64 Tinkhauser G, Pogosyan A, Little S, Beudel M, Herz DM, Tan H, Brown P, *The modulatory effect of adaptive deep brain stimulation on beta bursts in Parkinson's disease*, Brain. 2017 Apr 1;140(4):1053-1067.
- 65 Horn A, Neumann WJ, Degen K, Schneider GH, Kühn AA, *Toward an Electrophysiological " Sweet Spot " for Deep Brain Stimulation in the Subthalamic Nucleus*, Human Brain Mapping, 2017
- 66 Feldmann LK, Neumann WJ, Krause P, Lofredi R, Schneider GH, Kühn AA, *Subthalamic beta band suppression reflects effective neuromodulation in chronic recordings*, Eur J Neurol 2021 Mar 5. doi: 10.1111/ene.14801

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Anna Degen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Pathologische neuronale Oszillationen im Nucleus subthalamicus und deren Korrelation mit klinischen Symptomen bei Patienten mit Morbus Parkinson/ Pathological oscillations of the subthalamic nucleus correlate with clinical symptoms in patients with Parkinson's Disease selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beitr.ge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkl.re ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Katharina Anna Degen hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation: Neumann WJ, Degen K, Schneider GH, Brücke C, Huebl J, Brown P, Kühn AA, Subthalamic beta oscillations correlate with motor impairment in patients with Parkinson's disease, Movement Disorder, 2016

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Mein Anteil an dieser Veröffentlichung war die Aufbereitung der Daten, d.h. Heraussuchen der klinischen Daten der Patienten aus Arztbriefen und OP-Dokumentationen, Heraussuchen der archivierten LFP-Daten und Vorbereitung der Ruhedaten (Präprozessierung) und Poweranalysen. Bei denen im Jahr 2013 und 2014 operierten Patienten habe ich außerdem die LFP-Ableitungen mit durchgeführt und die klinischen Daten mit erhoben. Die statistische Auswertung und Zusammenstellung der Ergebnisse erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Dr. Wolf-Julian Neumann und Prof. Andrea Kühn.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11. Publikationsliste:

Publikation 1: Neumann WJ, Degen K, Schneider GH, Brücke C, Huebl J, Brown P, Kühn AA, Subthalamic beta oscillations correlate with motor impairment in patients with Parkinson's disease, *Movement Disorder*, 2016

Publikation 2: Horn A, Neumann WJ, Degen K, Schneider GH, Kühn AA, Toward an Electrophysiological " Sweet Spot " for Deep Brain Stimulation in the Subthalamic Nucleus, *Human Brain Mapping*, 2017

Publikation 3: Degen K, Neumann WJ, Huebl J, Brücke C, Schneider GH, Kühn AA, Oscillatory local field potential beta activity correlates with motor symptoms in akinetic-rigid but not tremulous subtypes of Parkinson's disease as assessed by the Unified Parkinson Disease Rating Scale III in a large sample of patients , *Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie. 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)*, 2015

Publikation 4: Degen K, Neumann WJ, Huebl J, Brücke C, Schneider GH, Kühn AA, Pathologische Beta- Aktivität und deren Korrelation mit motorischen Defiziten bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, *58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und -funktionelle Bildgebung (DGKN)*, 2014

12. Danksagung

Mein Dank geht vorallem an Frau Prof. Dr. Kühn. Ich habe in meinem Leben selten jemanden getroffen, der mich in allen Lebensbereichen so nachhaltig beeindruckt hat. Vielen Dank für den Input, die Geduld, die Kritik und eine sehr besondere und großartige Betreuung.

Auch möchte ich Herrn Dr. Julian Neumann danken. Viele gemeinsame Stunden im Labor oder am Rechner. Vielen Dank für deine Hilfe und Unterstützung, sowie deine Zeit.

Zuletzt, aber von Herzen danke ich meiner Familie, insbesondere meinem Mann Kai, der mich immer wieder motiviert und an mich geglaubt hat, meinen Eltern vor allem für das Abnehmen der Kinder, meiner Schwester Annalena und ihrem Mann Lukas für Gespräche, und meinen angeheirateten Großeltern Marianne und Alfred, sowie Horst-Dieter, die stets sehr an dieser Arbeit interessiert waren.