

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

DISSERTATION

„Fehlersignale im Nucleus subthalamicus und ihre Bedeutung für  
adaptives Verhalten“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sandy Siegert

aus Borna

Datum der Promotion: 27.02.2015

*Für meine Eltern*

## **Inhaltsverzeichnis**

	Seite
Deutsches Abstrakt	4
Englisches Abstrakt	6
Eidesstattliche Versicherung/Ausführliche Anteilserklärung	8
Auszug aus der Journal Summary List	9
Originalpublikation	10
Lebenslauf	28
Publikationsliste	30
Danksagung	32

## Deutsches Abstrakt

Fehlersignale im Nucleus subthalamicus stehen in Zusammenhang mit dem post-error slowing bei Parkinsonpatienten

Die Funktion des menschlichen Gehirns, Handlungen zu überwachen, umfasst die Fähigkeiten, Handlungsfehler zu detektieren und das Verhalten den aktuellen Umweltanforderungen anzupassen. Patientenstudien haben gezeigt, dass der anteriore mittlere zinguläre Kortex in Interaktion mit den Basalganglien wesentlich an der Implementierung von Handlungsüberwachungsfunktionen beteiligt ist. Es wird angenommen, dass der Nucleus subthalamicus (STN), ein Kerngebiet der Basalganglien und Ziel für diverse neuronale Projektionen, einen Nexus für emotionale, kognitive und motorische Informationsverarbeitungsprozesse bildet. Eine wichtige Verhaltensadaptation bildet das so genannte post-error slowing, eine Geschwindigkeitsreduktion der Antwortabgabe im Durchgang nach einer fehlerhaften Antwort, die mit motorischen Inhibitionsprozessen in Verbindung gebracht wird. Der STN scheint Studien zufolge eine wichtige Position in diesem Inhibitionsnetzwerk einzunehmen. Eine direkte Beteiligung des STN an Fehlerverarbeitungsprozessen wurde bisher nicht gezeigt. Ziel unserer Studie bildete der Nachweis fehlerassoziierter Aktivität im STN sowie deren Zusammenhang mit fehlerassoziierter Verhaltensadaptation. Über die zur Tiefen Hirnstimulation implantierten Elektroden leiteten wir lokale Feldpotentiale (LFP) aus dem STN und ein Elektroenzephalogramm von 17 Parkinsonpatienten ab, während diese eine Flankierreizaufgabe bearbeiteten. Die Analyse der elektrophysiologischen Daten fokussierte sich auf die ereigniskorrelierten Potentiale. Da bisherige Studien mit Parkinsonpatienten uneinheitliche Befunde zum Einfluss der dopaminergen Medikation auf Fehlerverarbeitung ergaben, führten wir die Untersuchung jeweils mit und ohne dopaminerge Medikation durch. Neben der typischen kortikalen Fehlernegativität konnten wir fehlerassozierte Aktivität im STN in Form einer positiven Deflektion in den LFP 260-450 ms nach einer fehlerhaften Antwort nachweisen. Diese fehlerassozierte Positivierung im STN (STN-Pe) zeigte sich in Zusammenhang mit erfolgreichem post-error slowing. Ein Effekt der dopaminergen Medikation ergab sich in den Daten der Gesamtstichprobe nicht. Interessanterweise fanden wir jedoch zwei Subgruppen mit gegensätzlichen Verhaltenseffekten. Die Gruppe jüngerer Patienten zeigte ohne Medikation signifikant niedrigere Fehlerraten als unter Medikation, wohingegen die Gruppe älterer Patienten umgekehrt niedrigere Fehlerraten unter Medikation erreichte.

Diese Befunde suggerieren einen medikamentösen Überdosierungseffekt bei jungen Patienten in Abhängigkeit der vom dopaminergen Neuronenuntergang betroffenen Gehirnareale. Entsprechend der behavioralen Ergebnisse fanden wir dopaminerge Modulationen der kortikalen Fehlernegativität und der STN-Pe in beiden Gruppen. Statistische Signifikanz erreichten die Effekte jedoch nur in der älteren, unter Medikation gute Leistungen zeigenden Gruppe, die entsprechend höhere Amplituden der kortikalen Fehlernegativität und der STN-Pe unter Medikation im Vergleich zum Durchgang ohne Medikation aufwies. Zusammenfassend konnten wir mit dieser Studie zeigen, dass der STN in Fehlerverarbeitungsprozesse involviert ist und Dopamin einen modulatorischen Einfluss auf jene Prozesse ausübt.

## Englisches Abstrakt

Error signals in the subthalamic nucleus are related to post-error slowing in patients with Parkinson's disease

The human brain function of performance monitoring relies on the ability to detect errors and subsequently adapt the behavior to current environmental requirements. Patient studies revealed interactions of the anterior midcingulate cortex and the basal ganglia for the implementation of performance monitoring. It is assumed that the subthalamic nucleus (STN), an input nucleus of the basal ganglia, targeted by a diversity of neural projections, builds a nexus for emotional, cognitive, and motor information processes. An important behavioral adaptation to errors is the so called post-error slowing, a prolongation of the reaction time, observed in the trials after erroneous responses which is associated with motor inhibition. According to previous studies the STN is a pivotal node of the neural networks of motor and cognitive inhibition. However, a direct involvement of the STN in error processing has not been shown so far. Here we investigated error-related activity in the STN and its influence on behavioral adaptation. We simultaneously recorded local field potentials (LFP) of the STN and an electroencephalogram in 17 patients undergoing DBS for Parkinson's disease while performing a flanker task. We primarily analysed event-related potentials. Notably, as patient studies so far yielded inconsistent results regarding the influence of dopamine on error processing, we studied the patients both with and without dopaminergic medication. In addition to the previously reported cortical error-related negativity, we found error-related activity in the STN which was characterized by a positive deflection in the LFP within 260-450 ms after an erroneous response. This so called STN error positivity (STN-Pe) was related to successful post-error slowing. We did not find a main effect of dopaminergic medication in our data. However we detected two subgroups showing an opposite effect of dopaminergic medication on their behavior. The younger patients showed significantly lower error rates while without medication compared to the medicated state, whereas the older patients showed lower error rates under medication. These findings suggest a dopaminergic overdose effect in young patients depending on the dopamine depletion. In agreement with the behavioral results, we found dopaminergic modulations of the error-related negativity and the STN-Pe in both groups. However, statistical significance of these effects was obtained only in the group of the older "ON-good-performing" patients, which showed higher amplitudes of both components when on medication.

In this study we demonstrated that the STN is involved in error processing and that dopamine exerts a modulatory influence on these processes.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sandy Siegert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Fehlersignale im Nucleus subthalamicus und ihre Bedeutung für adaptives Verhalten“** 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation **„Error signals in the subthalamic nucleus are related to post-error slowing in patients with Parkinson's disease“** entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

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

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

### Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Siegert S, Herrojo Ruiz M, Brücke C, Huebl J, Schneider G-H, Ullsperger M, and Kühn AA. Error signals in the subthalamic nucleus are related to post-error slowing in patients with Parkinson's disease, Cortex 2014. doi: 10.1016/j.cortex.2013.12.008. Im Druck.

Beitrag im Einzelnen (bitte **ausführlich** ausführen):

Mitarbeit an der Konzipierung der Studie, Mitarbeit an der Versuchsplanung, vollständige Durchführung der Studie, vollständige Aufarbeitung der Daten, teilweise Erstellung von Skripten zur Analyse der Daten, eigenständige Durchführung der statistischen Analysen, eigenständige Interpretation der Daten, Ausarbeitung der Darstellung, Erstfassung des Manuskriptes, Editieren des Manuskriptes, Revision des Manuskriptes inklusive weiteren Datenanalysen

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

\_\_\_\_\_

Unterschrift der Doktorandin

\_\_\_\_\_



Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories NEUROSCIENCES** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: Impact Factor [SORT AGAIN](#)

Journals 21 - 40 (of 252)

Navigation icons: [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10]

Page 2 of 13

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data <sup>i</sup>						Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>i</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	21	<a href="#">J PINEAL RES</a>	0742-3098	4956	7.304	5.451	1.109	92	5.2	0.00734	0.842
<input type="checkbox"/>	22	<a href="#">J NEUROSCI</a>	0270-6474	160915	6.908	7.869	0.978	1668	7.5	0.43823	3.170
<input type="checkbox"/>	23	<a href="#">HUM BRAIN MAPP</a>	1065-9471	13379	6.878	7.032	1.451	226	5.9	0.04165	2.592
<input type="checkbox"/>	24	<a href="#">CEREB CORTEX</a>	1047-3211	21409	6.828	7.463	2.050	258	6.0	0.07485	3.117
<input type="checkbox"/>	25	<a href="#">NEUROPSYCHOL REV</a>	1040-7308	1611	6.420	7.526	0.862	29	5.1	0.00631	2.717
<input type="checkbox"/>	26	<a href="#">NEUROIMAGE</a>	1053-8119	61770	6.252	7.063	1.291	1222	6.0	0.16507	2.285
<input type="checkbox"/>	27	<a href="#">J PSYCHIATR NEUROSCI</a>	1180-4882	2253	6.242	6.473	1.647	34	5.2	0.00690	2.148
<input type="checkbox"/>	28	<a href="#">NEUROBIOL AGING</a>	0197-4580	15479	6.166	6.098	1.583	537	6.1	0.03535	1.837
<input type="checkbox"/>	29	<a href="#">CORTEX</a>	0010-9452	5265	6.161	5.042	2.745	106	5.3	0.01386	1.575
<input type="checkbox"/>	30	<a href="#">NEUROTHERAPEUTICS</a>	1933-7213	1923	5.904	5.720	0.905	63	3.6	0.01022	1.817
<input type="checkbox"/>	31	<a href="#">PAIN</a>	0304-3959	29370	5.644	6.125	1.264	269	9.0	0.04797	1.855
<input type="checkbox"/>	32	<a href="#">INT J NEUROPSYCHOPH</a>	1461-1457	4003	5.641	5.092	0.805	123	3.9	0.01365	1.475
<input type="checkbox"/>	33	<a href="#">NEUROSCIENTIST</a>	1073-8584	3259	5.633	6.417	1.356	45	6.1	0.00990	2.363
<input type="checkbox"/>	34	<a href="#">NEUROBIOL DIS</a>	0969-9961	11288	5.624	5.482	1.493	296	5.1	0.03352	1.727
<input type="checkbox"/>	35	<a href="#">BRAIN BEHAV IMMUN</a>	0889-1591	6137	5.612	5.698	1.082	147	4.3	0.02194	1.719
<input type="checkbox"/>	36	<a href="#">HIPPOCAMPUS</a>	1050-9631	8046	5.492	5.484	1.603	184	6.7	0.02126	2.081
<input type="checkbox"/>	37	<a href="#">MOL NEUROBIOL</a>	0893-7648	2715	5.471	5.535	0.782	101	5.7	0.00753	1.789
<input type="checkbox"/>	38	<a href="#">CURR OPIN NEUROL</a>	1350-7540	4449	5.416	5.035	0.804	97	5.6	0.01391	1.742
<input type="checkbox"/>	39	<a href="#">J CEREBR BLOOD F MET</a>	0271-678X	14671	5.398	5.660	1.093	194	8.0	0.03150	1.867
<input type="checkbox"/>	40	<a href="#">FRONT AGING NEUROSCI</a>	1663-4365	392	5.224	5.169	0.727	33	2.4	0.00198	1.597

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Journals 21 - 40 (of 252)

Navigation icons: [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10]

Page 2 of 13

Siegert S, Herrojo Ruiz M, Brücke C, Huebl, J, Schneider G-H, Ullsperger M, and Kühn AA. Error signals in the subthalamic nucleus are related to post-error slowing in patients with Parkinson's disease. *Cortex* 2014; 60:103-120.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2013.12.008>







































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



## Publikationsliste

### Originalarbeiten

1. Siegert S, Herrojo Ruiz M, Brücke C, Huebl J, Schneider G-H, Ullsperger M, and Kühn AA. Error signals in the subthalamic nucleus are related to post-error slowing in patients with Parkinson's disease. *Cortex* 2014. doi: 10.1016/j.cortex.2013.12.008. Im Druck. (Impact Factor 6.16)
2. Siegert S, Hazan D, and Szyper-Kravitz M. Severe weight loss in a young Parkinson's disease patient: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *IMAJ* 2011; 13 (3): 189-190. (Impact Factor 1.02)
3. Huebl J, Schoenecker T, Siegert S, Brücke C, Schneider G-H, Kupsch A, Yarrow K, and Kühn AA. Modulation of subthalamic alpha activity to emotional stimuli correlates with depressive symptoms in Parkinson's disease. *Movement disorders* 2011; 26 (3): 477-483. (Impact Factor 4.56)

### Kongressbeiträge

1. Siegert S, Herrojo Ruiz M, Huebl J, Brücke C, Schneider G-H, Schoenecker T, Ullsperger M, and Kühn AA. Information flow between subthalamic nucleus and cortex in error processing and the influence of dopaminergic treatment. *Frontiers in human neuroscience Conference Abstract: XI International Conference on Cognitive Neuroscience (ICON XI)* 2011; doi: 10.3389/conf.fnhum.2011.207.00376.
2. Huebl J, Brücke C, Siegert S, Schneider G-H, Kupsch A, Yarrow K, and Kühn AA. P15-7 Dopamine promotes valence-related emotional processing in the subthalamic area in patients with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 2010; 121: S192.
3. Siegert S, Ullsperger M, Brücke C, Huebl J, Kupsch A, Schneider G-H, Yarrow K, and Kühn AA. Fehlerspezifische Aktivierung des Nucleus subthalamicus bei Parkinsonpatienten. *Klinische Neurophysiologie* 2009; 40 (1): 359.

4. Huebl J, Brücke C, Siegert S, Kaiser I, Alesch F, Schneider G-H, Kupsch A, Yarrow K, and Kühn AA. Dopamin verstärkt positives Priming angenehmer Stimuli im STN bei Parkinsonpatienten. *Klinische Neurophysiologie* 2009; 40 (1): 361.
  
5. Huebl J, Brücke C, Siegert S, Schneider G-H, Kupsch A, Yarrow K, and Kühn AA. P2.037 Activation of the subthalamic nucleus during emotional processing predicts severity of postoperative depressive symptoms in PD-patients. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009; 15: S98.

## **Danksagung**

Ich danke meiner Doktormutter Frau Prof. A.A. Kühn für die exzellente Unterstützung bei der Verwirklichung der Arbeit. Besonders bedanken möchte ich mich dafür, dass ich jederzeit Schwierigkeiten bei Analysen und Interpretationen der Ergebnisse besprechen konnte und sofort gemeinsam nach Lösungen gesucht wurde. Die Möglichkeit meine Ergebnisse national und international präsentieren zu dürfen, erlaubte das Knüpfen wichtiger Kontakte, das Entstehen neuer Ideen und hinterließ insbesondere das Gefühl der Anerkennung meiner Arbeit.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. M. Herrojo Ruiz, die nicht nur mit ihrer wissenschaftlichen Expertise als Koautorin und Kollegin, sondern auch als Freundin stets eine neue Idee, eine Nacht zum analysieren oder ein offenes Ohr bereithielt.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. M. Ullsperger, welcher bereits mit der Diplomarbeit mein Interesse für die Thematik geweckt hatte und während des Projektes jederzeit für Besprechungen der Daten sowie Ideen der Interpretation zur Verfügung stand. Mein Dank gilt zudem seinen Mitarbeitern Herrn Dr. T.O.J. Gründler und Frau Dr. C. Danielmeier für wertvolle Hinweise.

Meinen Kollegen der Arbeitsgruppe Herrn Dr. C. Brücke, Herrn Dr. J. Hübl, Frau Dr. C. Huchzermeyer, Frau Dr. A. Bock, Frau E. Barow und Herrn W.-J. Neumann danke ich für die Unterstützung bei der Aquirierung der Daten, der Darstellung der Ergebnisse und für die gegenseitige Motivierung. Herrn Dr. T. Schönecker danke ich für die Hilfe bei der Elektrodenlokalisierung.

Mein Dank gilt zudem den Patienten, die sich freundlicherweise dazu bereit erklärt haben, an den Untersuchungen teilzunehmen, temporär auf ihre Medikation verzichteten und jederzeit versuchten, gute Ergebnisse zu erzielen.

Der Sonnenfeld Stiftung danke ich für die finanzielle Unterstützung durch ein zweijähriges Promotionsstipendium sowie für die sehr persönliche Betreuung. Hierbei gilt besonderer Dank Herrn Prof. Freiherr von Villiez.

Danken möchte ich hiermit auch meinen Freunden, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen und verständnisvoll meine promotionsbedingte Abwesenheit akzeptierten.

Zuletzt danke ich meinen Eltern für die stetige Unterstützung meiner vielen Vorhaben.