

**Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung für Neurologie  
mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen**

**Modulation neuromuskulärer Synchronisation  
und kortikaler Aktivität  
durch transkranielle Gleichstromstimulation  
bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Schöllmann, Anna Kristina**

**2018**

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. R. Krüger

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. S. Soekadar

Tag der Disputation:

08.03.2018

**Meiner Familie**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Formelverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Klassifikation</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2 Klinik</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3 Diagnose</b> .....	<b>4</b>
<b>1.4 Medikamentöse Therapie und Tiefe Hirnstimulation</b> .....	<b>5</b>
<b>1.5 Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit</b> .....	<b>6</b>
<b>1.6 Neuronale Synchronisation</b> .....	<b>9</b>
<b>1.7 Veränderte neuronale Aktivität bei Parkinson-Patienten</b> .....	<b>12</b>
1.7.1 Die kortikale Exzitabilität .....	12
1.7.2 Power im beta-Band.....	14
1.7.3 Kortikomuskuläre Kohärenz im beta-Band.....	17
<b>1.8 Die nicht-invasive Hirnstimulation</b> .....	<b>18</b>
<b>1.9 Fragestellung der Doktorarbeit</b> .....	<b>22</b>
<b>2 Teilnehmer, Material und Methoden</b> .....	<b>25</b>
<b>2.1 Teilnehmer</b> .....	<b>25</b>
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
2.1.2 Stichprobenbeschreibung .....	26
<b>2.2 Klinische Datenerfassung und Fragebögen</b> .....	<b>28</b>
2.2.1 Allgemeine klinische Datenerfassung .....	28
2.2.2 Neuropsychologische Tests .....	29
<b>2.3 Studiendesign und Ablauf</b> .....	<b>31</b>
2.3.1 Studiendesign .....	31
2.3.2 Studienablauf .....	32
2.3.3 Paradigma.....	35
<b>2.4 Messinstrumente und Methoden</b> .....	<b>36</b>
2.4.1 Auflistung der Materialien und Geräte.....	37

2.4.2 Datenerhebung mittels EEG und EMG .....	37
2.4.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) .....	38
<b>2.5 Datenverarbeitung .....</b>	<b>41</b>
2.5.1 Präprozessierung der Daten .....	41
2.5.2 Kortikale Power und kortikomuskuläre Kohärenz .....	44
2.5.4 Accuracy Error .....	49
<b>2.6 Statistische Analysen.....</b>	<b>51</b>
2.6.1 t-Test für abhängige und unabhängige Stichproben.....	51
2.6.2 Chi-Quadrat-Test .....	51
2.6.3 Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA).....	52
2.6.4 Shapiro-Wilk-Test.....	53
2.6.5 Statistische Analyse des UPDRS III.....	53
2.6.6 Statistische Analyse des Accuracy Errors.....	53
2.6.7 Statistische Analyse der kortikalen Power .....	54
2.6.8 Statistische Analyse der kortikomuskulären Kohärenz .....	55
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>56</b>
<b>3.1 Deskription der Stichprobe und Auswertung der klinischen Tests..</b>	<b>56</b>
3.1.1 Charakteristika der Stichprobe.....	56
3.1.2 Darstellung der Ergebnisse des MMST, BDI, EHI .....	57
3.1.3 Darstellung der Ergebnisse des UPDRS .....	57
<b>3.2 Auswertung des Accuracy Errors .....</b>	<b>61</b>
<b>3.3 Auswertung der kortikalen Power.....</b>	<b>63</b>
3.3.1 Vergleich der kortikalen Power vor Stimulation.....	64
3.3.2 Überblick über die kortikale Power.....	64
3.3.3 Auswertung der kortikalen Power im beta-Band .....	67
3.3.4 Auswertung der kortikalen Power im theta- und alpha-Band .....	69
<b>3.4 Auswertung der kortikomuskulären Kohärenz (CMC) .....</b>	<b>71</b>
3.4.1 Vergleich der CMC vor Stimulation .....	71
3.4.2 Überblick über die kortikomuskuläre Kohärenz (1-30Hz).....	72
3.4.3 Auswertung der beta-CMC.....	75
3.4.4 Auswertung der theta- und alpha-CMC.....	78
<b>3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse .....</b>	<b>79</b>

<b>4 Diskussion .....</b>	<b>80</b>
<b>4.1 Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>80</b>
4.1.1 UPDRS.....	80
4.1.2 Accuracy Error .....	81
4.1.3 kortikale beta-Power .....	83
4.1.4 theta- und alpha-Power.....	84
4.1.5 Kortikomuskuläre Kohärenz .....	85
<b>4.2 Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen .....</b>	<b>86</b>
<b>4.3 Diskussion der Methodik .....</b>	<b>91</b>
4.3.1 Sicherheit der Parkinson-Diagnose.....	91
4.3.2 Sicherheit der Ergebnisse .....	92
<b>4.4 Ausblick.....</b>	<b>94</b>
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>96</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>98</b>
<b>7 Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>116</b>
<b>8 Danksagung.....</b>	<b>117</b>
<b>9 Lebenslauf .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der Basalganglienschaltung in einem gesunden Probanden.....	8
Abbildung 2: Schema des cross-over Designs.....	32
Abbildung 3: Zeitliche Abfolge eines Messtermins im Überblick.....	33
Abbildung 4: Paradigma der Präzisionsgriffaufgabe.....	36
Abbildung 5: Versuchsaufbau des DC-Stimulators und der tDCS-Elektroden..	40
Abbildung 6: Schematischer Stromfluss des DC-Stimulators mit Fade-in/-out während der verum-Kondition.....	41
Abbildung 7: Beispielhaftes Frequenzspektrum eines Teilnehmers.....	46
Abbildung 8: Schematische Darstellung der aktuellen Kraft und der Soll-Kraft	50
Abbildung 9: Übersicht über die Mittelwerte mit Standardabweichung des UPDRS III.....	59
Abbildung 10: Mittlerer Accuracy Error der beiden Gruppen vor Stimulation....	61
Abbildung 11: relative Veränderung des Accuracy Errors in der Patientengruppe (PD) und der Kontrollgruppe (HC).....	62
Abbildung 12: Frequenzspektrum der kortikalen Power über C3 mit Standardfehler (Schattierung) der Patientengruppe.....	65
Abbildung 13: Frequenzspektrum der kortikalen Power über C3 mit Standardfehler (Schattierung) der Kontrollgruppe.....	66
Abbildung 14: alpha-, beta- und theta-Power der beiden Gruppen mit Standardabweichung.....	67
Abbildung 15: Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung der beta-Power (22-27Hz) in der Patientengruppe (A) und Kontrollgruppe (B).....	68
Abbildung 16: Frequenzspektrum der $CMC_{APB}$ über dem motorischen Areal (C3) der Patientengruppe bei Präzisionsgriffaufgabe.....	73
Abbildung 17: Frequenzspektrum der kortikomuskulären Kohärenz $CMC_{APB}$ über dem motorischen Areal (C3) der Kontrollgruppe.....	74
Abbildung 18: Kortikomuskuläre Kohärenz der Patientengruppe in verum-Kondition (A), Patientengruppe in <i>sham</i> -Kondition (B), Kontrollgruppe in verum-Kondition (C) und Kontrollgruppe in <i>sham</i> -Kondition (D).....	75

Abbildung 19: Vergleich der Mittelwerte mit Standardabweichung der beta-CMC (13-20Hz) der Patientengruppe (PD) und Kontrollgruppe (HC) .....	76
Abbildung 20: Deskriptive Darstellung der Anzahl der signifikanten Peaks der beta-CMC der Patientengruppe (PD) und Kontrollgruppe (HC).....	77

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Details zur gesamten Stichprobe.....	27
Tabelle 2: Details zur Patientengruppe .....	28
Tabelle 3: Studienablauf.....	34
Tabelle 4: Materialien und Geräte .....	37
Tabelle 5: Frequenzbänder .....	45
Tabelle 6: Geschlecht und Alter .....	57
Tabelle 7: Auswertung des MMST, BDI und EHI .....	57
Tabelle 8: Mittelwerte mit Standardabweichung des UPDRS III .....	58
Tabelle 9: rmANOVA mit post-hoc Test des UPDRS III.....	60
Tabelle 10: rmANOVA der relativen Veränderung des Accuracy Errors.....	63
Tabelle 11: Unterschiede der Power zwischen den Konditionen vor Stimulation .....	64
Tabelle 12: rmANOVA der beta-Power (13-30Hz und 22-27Hz).....	69
Tabelle 13: rmANOVA der kortikalen theta- und alpha-Power .....	70
Tabelle 14: Unterschiede der CMC zwischen den Konditionen vor Stimulation	72
Tabelle 15: rmANOVA der Mittelwerte der beta-CMC.....	77
Tabelle 16: rmANOVA der theta-, alpha- und beta-CMC .....	78

## **Formelverzeichnis**

Formel 1: Händigkeitsquotient nach Oldfield.....	29
Formel 2: Kohärenz (Randall, 1987) .....	48
Formel 3: Accuracy Error .....	50

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
------	-----------

APB.	M. abductor pollicis brevis
BDI.	Beck Depressions Inventar
CMC.	kortikomuskuläre Kohärenz
DC.	Direct Current
EEG.	Elektroencephalographie
EMG.	Elektromyographie
ERD.	event-related desynchronization
ERS.	event-related synchronization
FDI.	First dorsal interosseus
GABA.	gamma-Aminobutyric acid, gamma-Aminobuttersäure
GPe.	Globus pallidus externus
GPI	Globus pallidus internus
HC.	Healthy Controls, gesunde Kontrollgruppe
IPS.	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
LFPs.	Local Field Potentials
M1.	primärer Motorkortex
MEP.	motorische evozierte Potenziale
MMST.	Mini-Mental-Status-Test
MW.	Mittelwert
PAC.	phase-amplitude coupling
PCA.	Principal Component Analysis, Hauptkomponentenanalyse
PD.	Parkinson's disease, Patientengruppe, Patienten-ID
rmANOVA.	repeated measures Analysis of Variance
SD.	Standardabweichung
SNc.	Substantia nigra pars compacta
SNr.	Substantia nigra pars reticulata
STN.	Nucleus subthalamicus
tDCS.	transcranial Direct Current Stimulation
TMS.	transkranielle Magnetstimulation
UPDRS.	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

„ [...] it seems that what much of neuroscience still lacks is an experimental paradigm for dealing with the complexity of brain circuits. Today, systems formed by large numbers of interacting elements - things like a political movement, the global financial market, the Internet, the immune system [...] are known as complex systems whose fundamental properties tend to emerge through the collective interactions of many elements. [...] With its billions of interconnected neurons, whose interactions change from millisecond to millisecond, the human brain is an archetypal complex system. [...] Essentially, all expressions of human nature ever produced, from a caveman's paintings to Mozart's symphonies and Einstein's view of the universe, emerge from the same source: the relentless dynamic toil of large populations of interconnected neurons.“

Nicolelis, Miguel, 2011, Beyond Boundaries: The New Neuroscience of Connecting Brains with Machines and how it will change our lives, pp.14-18, Henry Holt and company, Times Books, New York.

## **1 Einleitung**

Seit Jahrhunderten versuchen Neurowissenschaftler die Geheimnisse des menschlichen Gehirns und der damit verbundenen Krankheiten zu entschlüsseln. Dabei gilt die Aufmerksamkeit der Forschung mehr und mehr der Interaktion und dem Zusammenspiel der Neurone. Ein Neuron bildet ungefähr 10 000 Verbindungen mit benachbarten Neuronen aus und in Anbetracht der Milliarden an Neuronen befinden sich in einem Kubikzentimeter Hirngewebe so viele Verbindungen wie Sterne in der Milchstraße (Eagleman, 2012). Bei vielen neurologischen Krankheiten wie der Parkinsonkrankheit liegt eine Veränderung der funktionellen Verschaltung von Neuronen und Hirnregionen vor. Diese Arbeit soll weiteren Aufschluss über die Rolle der Konnektivität und funktionellen Verschaltung des Gehirns in der Pathophysiologie der Parkinsonkrankheit geben.

Michael J. Fox verglich in der Juni-Ausgabe von ‚Good Housekeeping‘ 2011 die Krankheit mit dem Gefühl in einzementierten Schuhen inmitten einer Straße zu stehen und zu wissen, dass ein Bus auf dich zukommt. Die grenzenlose Hoffnung und der Leidensdruck der Patienten stellen den größten Antrieb dar diese altbekannte Krankheit, deren Ursachen und Therapiemöglichkeiten noch nicht vollständig geklärt sind, weiter zu erforschen.

Der Morbus Parkinson gilt als zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Krankheit (Benninger, 2013, de Lau and Breteler, 2006). Ein Kennzeichen des Morbus Parkinson stellt der nigrostriatale Dopaminmangel dar (Dexter and Jenner, 2013). Millionen von Menschen sind betroffen und aufgrund der alternden Bevölkerung und der höheren Prävalenz im Alter stellt diese Krankheit ein zunehmendes sozioökonomisches Problem dar (de Lau and Breteler, 2006, Hammond et al., 2007). Die Prävalenz liegt bei 108 bis 257/100 000 Einwohner und die Inzidenz bei 11 bis 19/100 000 Einwohner und Jahr, wobei Prävalenz und Inzidenz in höherem Alter steigen (von Campenhausen et al., 2005, Dorsey et al., 2007). Männer scheinen in westlichen Populationen häufiger betroffen zu sein als Frauen (Van Den Eeden et al., 2003). Außerdem scheint es einen Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit der verschiedenen Ethnien zu geben, wobei beispielsweise Europäer häufiger betroffen sind als Asiaten (Van Den Eeden et al., 2003, de Lau and Breteler, 2006).

## **1.1 Klassifikation**

Benannt nach James Parkinson, dessen 1817 publizierte Schrift über die Schüttellähmung „An Essay on the Shaking Palsy“ als erste formale Beschreibung dieser Krankheit gilt, wird der Begriff Parkinson heute als Überbegriff für die verschiedenen Parkinsonsyndrome verwendet (Parkinson, 2002). Bereits Galen von Pergamon beschrieb 129-200 AD in seinem Buch „de Tremore, Palpitatione, Convulsione et Rigore“ die Hauptsymptome dieser Krankheit (Raudino, 2012). Zu diesen zählen Rigor, Ruhetremor, Bradykinese und posturale Instabilität. Als häufigste Ursache gilt das idiopathische Parkinsonsyndrom, dessen Genese bislang als ungeklärt gilt und deshalb als idiopathisch bezeich-

net wird. Das idiopathische Parkinsonsyndrom stellt daher die im Volksmund als Parkinson-Krankheit bezeichnete Entität dar. Die primären Parkinsonsyndrome schließen das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) und die familiäre, genetisch bedingte Parkinsonkrankheit ein. Man unterscheidet sie von den atypischen Parkinsonsyndromen wie der Multisystematrophie, der progressiven supranukleären Blickparese, der kortikobasalen Degeneration und der Demenz mit Lewykörperchen sowie den sekundären Parkinsonsyndromen, welche beispielsweise durch Medikamente (Neuroleptika) und Toxine verursacht werden können (Dexter and Jenner, 2013, Levin et al., 2016).

Im Folgenden wird ausschließlich auf das idiopathische Parkinsonsyndrom Bezug genommen.

## **1.2 Klinik**

Das Parkinson-Syndrom stellt eine langsam progrediente neurodegenerative Erkrankung dar, die sich im Anfangsstadium häufig durch sehr unspezifische Symptome bemerkbar macht, die vom Patienten teilweise als Alterserscheinungen interpretiert werden und dadurch den Diagnosezeitpunkt verzögern (Lees et al., 2009). Zu den frühen Symptomen zählen unter anderem eine allgemeine Verlangsamung und Bewegungsarmut, eine monotonere Stimme, verminderter Armschwung, Mikrographie, Obstipation sowie die Hyposmie, welche bei der Mehrzahl der Patienten auftritt (Lees et al., 2009, Jankovic, 2008, Ponsen et al., 2004).

### **Motorische Symptome**

Das Parkinsonsyndrom geht mit einer Vielzahl an motorischen Symptomen einher. Zu diesen Symptomen zählen die Hauptsymptome Bradykinese, Rigor, Tremor (bei ca. 4-6Hz) und posturale Instabilität (Dexter and Jenner, 2013). Als typisch für das idiopathische Parkinsonsyndrom gilt die ausgeprägte Asymmetrie der Symptome, welche meist im Verlauf der Erkrankung erhalten bleibt (Dexter and Jenner, 2013). Auch Gangstörungen mit Festinationen (schnelle, schlurfende Schritte mit Vorwärtsneigung des Patienten) sind typische Symptome (Dexter and Jenner, 2013). Ein ebenfalls häufig, meist spät auftretendes

Symptom wird als ‚Freezing‘ bezeichnet, welches ein Einfrieren der Bewegung zu Beginn einer Bewegung oder während der Bewegungsausführung beschreibt und durch eine Störung der Vorwärtsprogression gekennzeichnet ist (Jankovic, 2008, Nutt et al., 2011). Die Bradykinese beschreibt eine Bewegungsverlangsamung und -verarmung (Jankovic, 2008) und betrifft nicht nur den Gang, sondern auch feinmotorische Aufgaben und Spontanbewegungen. Feinmotorische Aufgaben (Hemd zuknöpfen, Teetasse halten) stellen, bedingt durch Tremor und Bradykinese, für viele Patienten eine Herausforderung dar. Insbesondere schnelle repetitive Bewegungen wie Fingertapping oder Diadochokinese zeigen eine zunehmende Verringerung von Geschwindigkeit und Bewegungsamplitude (sog. *sequence effect*) (Kang et al., 2010). Rigor, Tremor und Bradykinese können durch ‚Dual tasking‘, Koaktivierung und psychische Belastung verschlechtert werden (Yogev et al., 2005, Jankovic, 2008).

### **Nicht-motorische Symptome**

Neben den motorischen Symptomen kommt es häufig zu einer Vielzahl unspezifischer Symptome. Dazu zählen Störungen des autonomen Nervensystems mit einer Neigung zur Obstipation, Drangsymptomatik und orthostatischer Dysfunktion (Jost, 2003). Ebenso kann es zu Störungen der Exekutivfunktion des Gehirns wie beispielsweise der Planung und Initiierung von Handlungsabläufen und zu neuropsychologischen Symptomen wie Depression und Demenz kommen (Jankovic, 2008).

### **1.3 Diagnose**

Die Diagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms basiert hauptsächlich auf der klinisch-neurologischen Untersuchung und Anamnese und dem Ausschluss sekundärer und atypischer Parkinsonsyndrome. Als Grundlage der diagnostischen Kriterien werden häufig die *UK Parkinson's disease society brain bank clinical diagnostic criteria* (Hughes et al., 1992, Lees et al., 2009) verwendet. Die Zusatzdiagnostik umfasst Riechtests, transkraniale Sonographie sowie bildgebende Verfahren (MRT, SPECT) (Berardelli et al., 2013). In bestimmten Patientenpopulationen (junges Erkrankungsalter, positive Familienanamnese,

bestimmte Bevölkerungsgruppen) gilt zudem eine genetische Diagnostik als sinnvoll, um die definitive Diagnose eines typischen (dopa-responsiven) Parkinson-Syndroms zu stellen (Berardelli et al., 2013).

#### **1.4 Medikamentöse Therapie und Tiefe Hirnstimulation**

Die medikamentöse Therapie des Parkinsonsyndroms beruht auf dem Ausgleich des dopaminergen Defizits im Gehirn. L-Dopa in Kombination mit Decarboxylasehemmern findet ebenso Anwendung wie auch Dopaminagonisten, Catechol-o-methyltransferase-Inhibitoren und Monoaminoxidase-Typ-B-Inhibitoren. Oliver Sacks, renommierter Neurologe und Schriftsteller, der 1969 Patienten mit post-enzephalitischem Parkinsonsyndrom mit L-Dopa behandelte und sie dadurch aus einem jahrzehntelangen erstarrten ‚Schlaf‘ erweckte, beschrieb die Wirkung des Medikaments folgendermaßen (Sacks, 2010): *„Sie waren nicht wiederzuerkennen. Zunächst erwachten sie aus ihrem Stupor und schienen gesund, dann verfielen sie in das andere Extrem, in Tics und Raserei“* (Sacks, 2010). Dies beschreibt zugleich Segen und Fluch der Therapie mit Levodopa, welches seit über einem halben Jahrhundert als Therapie für Parkinson verwendet wird und als Goldstandard gilt (LeWitt, 2015). Das Ansprechen auf Levodopa lässt im Laufe der Jahre nach (Braak et al., 2003, Benninger, 2013). Nach fünf Jahren Therapie treten in der Mehrzahl der Patienten medikamentös-bedingte Komplikationen auf (Okun, 2012). Diese beinhalten „ON-OFF“-Fluktuationen, wobei man einen Wechsel zwischen Überbeweglichkeit (‚peak-dose‘-Dyskinesien, ON) bei hohem Wirkspiegel und akinetischen Symptomen (end-of-dose Akinesie, OFF) bei niedrigem Wirkspiegel beobachten kann (Okun, 2012, Gerlach M, 2007). Ein Nachlassen der Medikamentenwirkung und Wirkungsfluktuationen stellen den Zeitpunkt dar, an dem kontinuierliche Therapieoptionen wie die Tiefe Hirnstimulation (THS) und Medikamentenpumpen relevant werden. Dabei entfaltet die THS des STN ihre Wirkung durch den inhibitorischen Effekt der Hochfrequenzstimulation auf den überaktiven STN und umliegende Strukturen. Über die Elektroden werden elektrische Stimuli abgegeben, wodurch funktionelle thalamokortikale Kreisläufe und neuronale Aktivitätsmuster beeinflusst werden (Okun, 2012, Eusebio et al.,

2011). Die THS des STN bei Levodopa-responsiven Patienten gilt heute als etablierte Therapiemethode, da sie die motorischen Symptome und die Lebensqualität verbessern kann (Deuschl et al., 2006, Weaver et al., 2009, Schuepbach et al., 2013, Okun, 2012). Die eingeschränkte Anwendbarkeit in ausgewählten Patientenpopulationen, potentielle Nebenwirkungen und Operationsrisiken machen eine abgewogene, differenzierte und personalisierte Indikationsstellung erforderlich.

### **1.5 Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit**

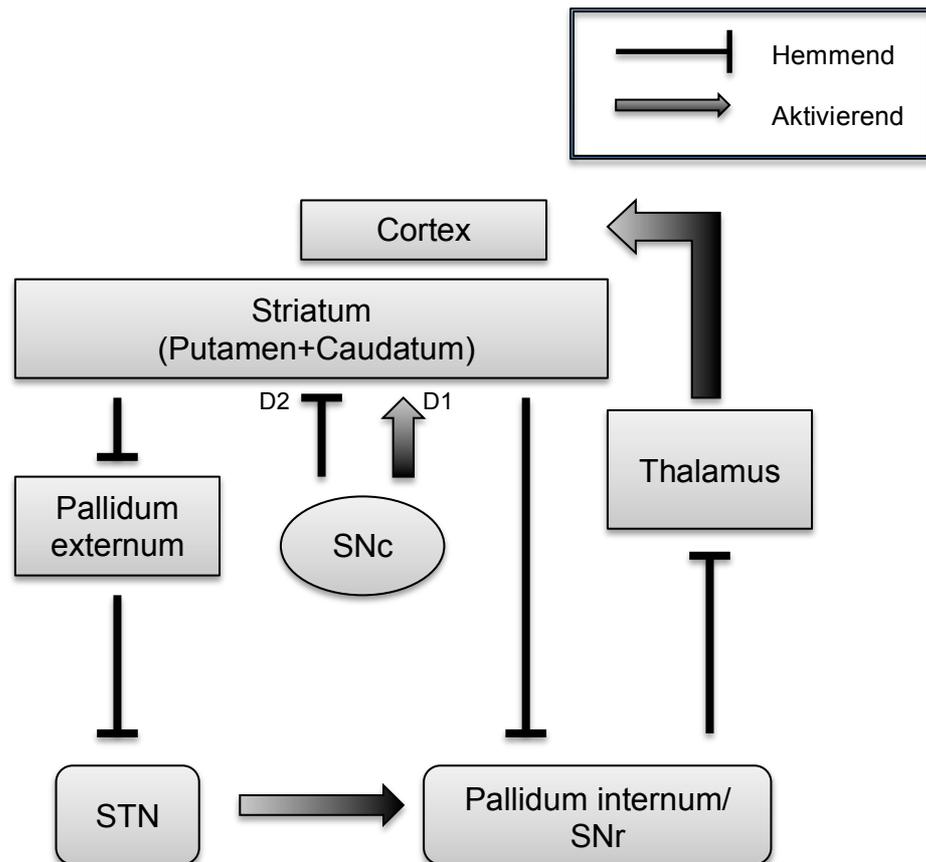
Die Forschung der letzten Jahre zeigt diverse pathophysiologische Mechanismen wie die Depletion an Neurotransmittern wie Dopamin, veränderte funktionelle Netzwerkaktivität und -konnektivität zwischen den Basalganglien und kortikalen Zielregionen sowie maladaptive kortikale Plastizität auf, die zur Pathophysiologie der Parkinsonkrankheit beitragen (Wu et al., 2008). Die Ursachen der progredienten Neurodegeneration dopaminerger Zellen sind trotz jahrzehntelanger Forschung noch weitgehend unbekannt. Im Rahmen der Neurodegeneration lagert sich fehlgefaltetes alpha-Synuklein in Form von intrazellulären Einschlusskörperchen, den sogenannten Lewykörperchen, in Neuronen des zentralen und peripheren Nervensystems ab (Lees et al., 2009). Eine Vielzahl an möglichen Ursachen der neuronalen Degeneration werden diskutiert, welche mitochondriale Fehlfunktionen, Dysfunktionen des Ubiquitin-Proteasom-Systems und damit des Proteinabbaus, oxidativen Stress und Toxine einschließen (Dexter and Jenner, 2013).

Insbesondere den motorischen Symptomen scheint ein progressiver nigrostriärer Dopaminmangel zugrunde zu liegen (Wichmann et al., 2011, Benninger, 2013). Am stärksten degeneriert das dopaminerge System, jedoch sind auch andere Transmittersysteme betroffen (Barone, 2010). Der Dopaminmangel der Substantia nigra scheint die funktionelle Verschaltung zwischen Basalganglien, Thalamus und Cortex zu beeinträchtigen. Die Basalganglien sind als subkortikale Kernstrukturen in diverse funktionelle Kreisläufe des Gehirns eingebunden. Die internen Verbindungen der Basalganglien wurden bereits in den 1980er

Jahren ausführlich erforscht und es wurde das Modell des direkten und indirekten Weges aufgestellt (deLong 1990, Albin, Young 1989). Durch das Zusammenspiel des direkten und indirekten Weges (siehe Abbildung 1) beeinflussen die Basalganglien die Motorik (Mink and Thach, 1993, Nambu et al., 2002).

Der motorikfördernde, direkte Weg führt über eine dopaminerge Aktivierung des Striatums durch die Substantia nigra pars compacta (SNc) zu einer Inhibition von Pallidum internum (GPi) und Substantia nigra pars reticulata (SNr) (Wichmann et al., 2011). Über die Inhibition von GPi und SNr kommt es zu einer reduzierten Inhibition, sprich Aktivierung, der thalamokortikalen Projektionen (Wichmann et al., 2011). Dadurch wirkt er motorikfördernd. In gegensinniger Weise führt der indirekte Weg über eine Hemmung des Pallidum externum (GPe) zu einer verminderten Inhibition, also Aktivierung, des Nucleus subthalamicus (STN), der über Aktivierung von GPi/SNr zur vermehrten Hemmung thalamokortikaler Projektionen führt und motorikhemmend wirkt (Wichmann et al., 2011).

Läsionen des motorischen Thalamus führen jedoch weder zu einer Akinese (Marsden and Obeso, 1994) noch führen Läsionen des GPi zu Dyskinesien (DeLong and Wichmann, 2007, Brown and Eusebio, 2008). Dies spricht dafür, dass die Basalganglien nicht direkt bewegungsfördernd oder -hemmend wirken, sondern kortikale Funktionen zum Beispiel in der Ausführung und Aneignung automatischer Bewegungen oder der Anpassung des Verhaltens an unerwartete Situationen beeinflussen (Marsden and Obeso, 1994).



**Abbildung 1: Schema der Basalganglienschaltung in einem gesunden Probanden**

D1, Dopaminrezeptor Typ 1; D2, Dopaminrezeptor Typ 2; SNc, Substantia nigra pars compacta; STN, Nucleus subthalamicus; SNr, Substantia nigra pars reticulata

In der Parkinson-Krankheit kommt es durch den Dopaminmangel zu vermehrter Aktivität des motorikhemmenden Weges und verminderter Aktivität des motoriksteigernden Weges mit exzessiver Aktivität des STN und GPi, was zu einer Hemmung der thalamokortikalen Projektionen führt. Hierbei korreliert die Ausprägung motorischer Symptome der Parkinson-Patienten nicht nur mit der Entladungsrate der Neurone, sondern auch mit Veränderungen der neuronalen oszillatorischen Aktivität (Obeso et al., 2008). Normalerweise entladen sich die Neurone der Basalganglien relativ unabhängig voneinander, bei Parkinson-Patienten findet man eine gesteigerte neuronale Synchronisation (Wichmann et al., 2011, Hammond et al., 2007). Neurone der Basalganglien, des Thalamus und des Kortex bei Parkinson-Patienten zeigen vermehrte neuronale oszillatori-

sche Aktivität im beta-Frequenzband (Bergman et al., 1994, Gatev et al., 2006, Rivlin-Etzion et al., 2006). Zudem kommt es durch die veränderte Aktivität der thalamokortikalen Projektionen zu Änderungen der kortikalen Exzitabilität (siehe Kapitel 1.7.1) (Lefaucheur et al., 2004).

## **1.6 Neuronale Synchronisation**

Synchrone Aktivität von Neuronen stellt eine Voraussetzung für die Kommunikation zwischen neuronalen Populationen verschiedener Hirnregionen dar (Thut and Miniussi, 2009, Schnitzler and Gross, 2005). Dies ermöglicht die funktionelle Verschaltung kortikaler und subkortikaler neuronaler Populationen zur Integration komplexer zerebraler Vorgänge wie der Bewegungskoordination und -planung (Gerloff et al., 1998a, Gerloff et al., 1998b). Die Synchronisation lässt sich durch die Charakteristika einer Welle (Amplitude, Phase, Frequenz) beschreiben und unterliegt einer zeitlichen und funktionellen Dynamik. Eine regional gesteigerte synchrone Aktivität (gesteigerte Synchronisation) kortikaler Neurone spiegelt sich in einer gesteigerten Aktivität („Power“) im Elektroenzephalogramm (EEG) wieder. Das Maß an synchroner Aktivität zweier getrennter neuronaler Populationen kann durch Kohärenzanalysen bestimmt werden. Die spontane oszillierende Aktivität eines ruhenden Gehirns stellt sich vorwiegend im alpha- (8-12Hz) und beta- (13-30Hz) Frequenzbereich dar (Salmelin and Hari, 1994) und wurde ursprünglich als Korrelat eines inaktiven kortikalen Areals gewertet (Sauseng et al., 2009, Wach et al., 2013a). Oszillierende alpha-Aktivität kann dabei die Inhibierung eines bestimmten zerebralen Areals widerspiegeln, welches für die aktuelle Funktion nicht relevant ist (Jensen and Mazaheri, 2010). Zudem scheint es während der Ausführung bestimmter geistiger Aufgaben zu lokalen Veränderungen oszillatorischer EEG-Aktivität zu kommen, welche spezifisch für die Aufgabe sind und nicht von der Qualität der Ausführung abhängen (Hung 2013, Moissello 2013). Dies spricht dafür, dass neuronale oszillatorische Aktivität die intensive Nutzung eines Gehirnareals widerspiegeln kann, was als Zeichen für synaptische Plastizität gewertet werden kann (Moissello 2013). Die synaptische Plastizität repräsentiert den Mechanismus des funktionellen und morphologischen Umbaus von Synapsen bei

häufiger Aktivität zur Kodierung und Speicherung von Gedächtnisinhalten und somit der Lernfähigkeit (Koch, 2013). Zur Untersuchung der synaptischen Plastizität werden häufig nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren wie die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) verwendet (Dayan et al., 2013). Dabei wird der Einfluss der Stimulation oder der Einfluss einer Tätigkeit auf die kortikale Exzitabilität untersucht. Die neuronale Exzitabilität lässt sich mithilfe vieler Parameter bestimmen, häufig wird hierzu die Größe von motorisch evozierten Potenzialen (MEP) verwendet, welche die globale Exzitabilität der kortikospinalen Verschaltungen reflektiert (Devanne 1997). Es gibt Hinweise dafür, dass auch die neuronale oszillatorische Aktivität ein Maß für die neuronale Plastizität darstellen kann (Hsu et al., 2011, Huang et al., 2005, McAllister et al., 2013, Moiselto et al., 2015, Noh et al., 2012). Gesunde Kontrollen zeigten nach theta-burst-Stimulation, welche die lokale neuronale Plastizität modulieren kann (Huang et al., 2005), lokale Veränderungen der Exzitabilität und der beta-Power (Hsu et al., 2011, Moiselto et al., 2015, Noh et al., 2012). Non-Responder, die im Gegensatz zu den Respondern nach der TMS-Stimulation keine Reduktion der kortikalen Exzitabilität aufwiesen, zeigten ebenso keinen Anstieg der beta-Power (McAllister et al., 2013). Dies deutet darauf hin, dass reduzierte kortikale Exzitabilität und kortikale beta-Power zusammenhängen.

Die motorische Integration scheint auf regionaler Aktivierung und interregionaler funktioneller Kopplung zu beruhen (Gerloff et al., 1998a, Weiss et al., 2015). Die dynamische funktionelle Interaktion der motorischen Kontrolle im cerebello-thalamo-kortikalen Netzwerk findet vorwiegend im alpha- und beta-Band statt (Pollok et al., 2004, Pollok et al., 2005, Gross et al., 2002). Für eine funktionierende motorische Integration stellen sowohl eine dynamische Desynchronisation (event-related desynchronization, ERD) als auch eine Synchronisation (event-related synchronization, ERS) von funktionell gekoppelten neuronalen Populationen einen relevanten Mechanismus dar (Weiss et al., 2015, Moiselto et al., 2015, Neuper et al., 2006, Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999, Pfurtscheller, 2000). Bei gesunden Probanden spiegelt sich dies in einer bewegungsabhängigen Modulation von neuronaler Aktivität über sensomotorischen

Arealen im beta-Frequenzband (13-30Hz) im Sinne einer beta-ERD während der Bewegungsplanung und -ausführung wieder, welche eine Aktivierung des kortikalen Areals repräsentiert (Moisello et al., 2015, Neuper et al., 2006). Im Anschluss an die Bewegung zeigt sich eine beta-ERS, eine Synchronisation im beta-Band der sensomotorischen Areale, welche als neuronale Deaktivierung, aktive Inhibition einer Bewegung oder sensorische Reafferenz interpretiert werden kann (Cassim et al., 2001, Jurkiewicz et al., 2006).

Eine zunehmende Menge an wissenschaftlichen Daten beschreibt, dass Neurone ihre Informationen nicht nur durch ihre Entladungsrate, sondern auch durch ein variables Timing der Entladung in Abhängigkeit von neuronalen Oszillationen kodieren (Jacobs et al., 2007, Canolty and Knight, 2010). Dabei beruht eine normale kortikale Funktion auf einer Kopplung zwischen einer bestimmten Phase niedrig-frequenter Oszillationen und der Amplitude von Breitbandaktivität (50-200Hz), welche ein Maß für die synaptische Aktivität darstellt (de Hemptinne et al., 2015, de Hemptinne et al., 2013). Dieses sogenannte *phase-amplitude coupling* (PAC) dient der Kommunikation verschiedener Hirnareale und der Feinabstimmung und zeitlichen Koordination neuronaler Aktivität (de Hemptinne et al., 2015). Dabei können die verschiedenen neuronalen Rhythmen wohl die neuronale Exzitabilität durch Verschiebungen des Ruhemembranpotenzials beeinflussen (de Hemptinne et al., 2015, Jacobs et al., 2007). Für die Bewegungsausführung scheint eine Reduktion des *phase-amplitude couplings* im Motorkortex (beta-Phase und gamma-Amplitude) von relevanter Bedeutung zu sein (de Hemptinne et al., 2015). Die kortikomuskuläre Kohärenz (CMC) stellt zudem ein anerkanntes Maß für die Integrität der Pyramidenbahn dar und reflektiert die funktionelle Kopplung zwischen Motorkortex und Muskel (Wach et al., 2013a). Sie ist während isometrischer Kontraktion besonders im beta-Band prominent (Kilner et al., 2000, Kristeva et al., 2007, Conway et al., 1995, Farmer et al., 1993, Salenius et al., 1997, Kilner et al., 2003), während die CMC im gamma-Band für die Kontrolle dynamischer Bewegungen wichtig zu sein scheint (Marsden et al., 2000, Marsden et al., 2001, Schoffelen et al., 2005, Chakarov et al., 2009).

## **1.7 Veränderte neuronale Aktivität bei Parkinson-Patienten**

Da neuronale Netzwerke sich aus Millionen von gekoppelten Neuronen mit vorwärts und rückwärts Verbindungen zusammensetzen, haben sie eine große Tendenz sich zu synchronisieren (Hammond et al., 2007). Eine pathologische Synchronisation stellt ein Kennzeichen vieler Krankheiten wie Epilepsie, Parkinson oder kortikalem Myoklonus dar (Brown, 2007, Hammond et al., 2007). Dopamin scheint beispielsweise eine Trennung der neuronalen Entladungszyklen aufrecht zu erhalten, welche bei Dopaminmangel zusammenbricht (Bevan et al., 2000, Wichmann and Soares, 2006).

Eine exzessive Synchronisation im beta-Band in der funktionellen Verschaltung der Basalganglien und des Kortex wird heute als ein Kennzeichen des Morbus Parkinson angesehen (Hammond et al., 2007). Neurone der Basalganglien, des Thalamus und des Kortex bei Parkinson-Patienten zeigen abnorme synchrone alpha- (8-12Hz) und beta- (13-30Hz) Aktivität (Cassidy et al., 2002, Bergman et al., 1994, Gatev et al., 2006, Rivlin-Etzion et al., 2006).

### **1.7.1 Die kortikale Exzitabilität**

Der striatale Dopaminmangel führt zu reduzierter Aktivität thalamokortikaler Projektionen (Alexander and Crutcher, 1990), was zu einer funktionellen Deafferenzierung des frontalen Kortex und des primär motorischen Kortex führt (Buhmann et al., 2004). In Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom zeigt sich eine veränderte kortikale Erregbarkeit des primären Motorkortex M1 die möglicherweise durch die veränderte Funktion der pallido-thalamokortikalen Schleife bedingt ist (Fregni et al., 2004, Lefaucheur et al., 2004, Siebner et al., 1999).

Die neuronale Exzitabilität lässt sich mithilfe vieler Parameter bestimmen, häufig wird hierzu die MEP-Größe verwendet, welche die globale Exzitabilität der kortikospinalen Verschaltungen reflektiert (Devanne 1997). In verschiedenen Studien zeigten sich Hinweise für eine kompensatorisch erhöhte kortikale Exzitabilität bei Parkinson-Patienten in Ruhe sowie vor und nach Bewegungen (Cantello et al., 2002, Carrillo et al., 2013, Lefaucheur et al., 2004) sowie eine

reduzierte Funktion inhibitorischer Systeme, welche sich durch Therapie normalisieren ließen (Berardelli et al., 2008, Strafella et al., 2001, Cantello et al., 2002). Jedoch konnten manche Studien auch keinen Unterschied der Exzitabilität zwischen Gesunden und Parkinson-Patienten feststellen (Marchese et al., 2000). Es konnte eine bilaterale Überaktivierung des M1 in bildgebenden Studien gezeigt werden (Sabatini et al., 2000, Haslinger et al., 2001), welche als kompensatorische adaptive Plastizität (Sabatini et al., 2000) oder gesteigerte kortikale Exzitabilität (Siebner et al., 1999, Fregni et al., 2006) durch geringere thalamokortikale Aktivierung (Buhmann et al., 2004) interpretiert wurden.

Jedoch wurde ebenso eine verringerte kortikale Exzitabilität des Motorkortex in PD durch verschiedene Studien gezeigt, welche die synaptische Plastizität anhand der neuronalen Fähigkeit zur Expression von long term potentiation (LTP) und long term depression (LTD) untersuchten (Morgante et al., 2006, Marinelli et al., 2009, Koch, 2013, Kishore et al., 2012, Calabresi et al., 2007, Bedard and Sanes, 2011). Die eingeschränkte Fähigkeit von Neuronen der Basalganglien bei Parkinson-Patienten zur synaptischen Plastizität gilt heute als ein Schlüsselmechanismus der Parkinsonkrankheit und kann durch Dopamin verbessert werden (Marinelli et al., 2009, Kishore et al., 2012, Calabresi et al., 2007).

Therapien wie die THS und die nicht-invasive Hirnstimulation scheinen ihre Wirkung zumindest teilweise durch Steigerung der Exzitabilität des Motorkortex zu entfalten (Molnar et al., 2005, Fregni et al., 2006). Ob die Wirkung auf der zusätzlichen Steigerung der bereits erhöhten Exzitabilität des Motorkortex basiert oder ob die Exzitabilität des Motorkortex bei Parkinson-Patienten sich tatsächlich eher vermindert darstellt, bleibt bislang unklar und kontrovers. Ebenso bleibt der Stellenwert der kortikalen Exzitabilität des Motorkortex in der Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit bislang unklar.

Die gesteigerte oszillatorische neuronale Aktivität der Basalganglien und des Motorkortex im beta-Band spielt hierbei eine wichtige Rolle. Es gibt viele Theorien, wie die gesteigerte beta-Aktivität zu interpretieren ist. Die pathologisch gesteigerte beta-Power in Ruhe bei Parkinson-Patienten (Bosboom et al., 2006,

Tanaka et al., 2000, Hammond et al., 2007) kann als eine verminderte Aktivität des Motorkortex interpretiert werden. Einige Studien mit TMS-Protokollen zeigten einen Zusammenhang zwischen gesenkter kortikaler Exzitabilität und gesteigerter beta-Power über sensomotorischen Arealen (Moisello et al., 2015, Hsu et al., 2011, Noh et al., 2012, McAllister et al., 2013). Übung einer motorischen Aufgabe mit der rechten Hand (Bewegung eines Cursors und Erreichen eines Zielpunktes auf einem Tablet) führt zu einer Steigerung der beta-Power in gesunden Kontrollen, welche als eine Verringerung der synaptischen Plastizität durch ‚Übersättigung‘ der synaptischen Umbaufähigkeit (Ziemann et al., 2004) interpretiert werden kann (Moisello et al., 2015). Es zeigte sich zudem eine Beeinflussung der neuronalen oszillatorischen Aktivität durch GABA-abhängige Prozesse (Hall et al., 2010, Hall et al., 2011, McAllister et al., 2013). Eine Steigerung des inhibitorisch-wirkenden, endogenen GABA-Levels führte zu einer Steigerung der kortikalen beta-Aktivität (Muthukumaraswamy et al., 2013, Jensen et al., 2005). Umgekehrt kann die kortikale Exzitabilität wohl auch durch die hirneigene neuronale oszillatorische Aktivität moduliert werden (de Hemptinne et al., 2015, Jacobs et al., 2007). Eine Steigerung der kortikalen Erregbarkeit zur Verbesserung kompensatorischer Mechanismen, beispielsweise durch Steigerung der Dopaminfreisetzung (Wu et al., 2008, Strafella et al., 2001) und Veränderung der oszillatorischen Aktivität, könnte daher zu einer motorischen Verbesserung in Parkinson-Patienten führen.

### **1.7.2 Power im beta-Band**

In Ratten führt Dopaminmangel zu einer gesteigerten kortikalen und subthalamischen beta-Power (Sharott et al., 2005). Ebenso führt eine gesteigerte beta-Power (10-30Hz) in den Basalganglien zu Bradykinese bei Parkinson-Patienten (Brown, 2007). Aufzeichnungen von Local Field Potentials (LFPs) des STN zeigten eine erhöhte beta-Power und beta-Kohärenz in und zwischen Pallidum internum (GPi) und Nucleus subthalamicus (STN) bei Parkinson-Patienten (Brown et al., 2001b). Die gesteigerte Power im beta-Band (13-30 Hz) des STN bei Parkinson-Patienten kann durch L-Dopa Gabe (Kuhn et al., 2006b, Brown et al., 2001b, Priori et al., 2004, Levy et al., 2002), Bewegung (Cassidy et al.,

2002) und Tiefe Hirnstimulation (Kuhn et al., 2008, Eusebio et al., 2011) reduziert werden. Eine Reduktion der beta-Power im STN korreliert mit feinmotorischer Verbesserung und klinischer Verbesserung hinsichtlich Bradykinese und Rigor (Kuhn et al., 2008, Kuhn et al., 2009, Silberstein et al., 2005).

Wie bereits erwähnt, dienen zerebrale Rhythmen auch der Kommunikation der verschiedenen Hirnareale und der Koordination der neuronalen Aktivität. Die pathologische neuronale Synchronisation im beta-Band geht hierbei über lokale funktionelle Kreisläufe der Basalganglien hinaus und betrifft größere funktionelle Netzwerke der motorischen Integration (Weiss et al., 2012). Bei Parkinson-Patienten ist die Kopplung zwischen beta-Band und gamma-Amplitude (PAC) des Motorkortex im Vergleich zu gesunden Probanden gesteigert und wird durch Tiefe Hirnstimulation einhergehend mit motorischer Verbesserung reduziert (de Hemptinne et al., 2015). Die Tiefe Hirnstimulation der Basalganglien verbessert die kortikale Funktion durch Abschwächung der exzessiven beta-Synchronisation der Neurone des Motorkortex (de Hemptinne et al., 2015).

Eine erhöhte kortikale beta-Power im Ruhe-EEG korreliert mit Krankheitsdauer und Bradykinese bei Parkinson-Patienten (Brown and Marsden, 1999, Levy et al., 2002, Priori et al., 2004, Hammond et al., 2007, Pollok et al., 2012, Tan et al., 2014). Direkte Stimulation des STN bei 20Hz ebenso wie eine Steigerung der kortikalen beta-Power mittels transkranieller Hirnstimulation gehen mit einer Verlangsamung der Bewegung in Menschen einher (Pogosyan et al., 2009, Chen et al., 2011). Auch die kortikokortikale Synchronisation im beta-Band wird durch L-Dopa und DBS im STN beeinflusst, resultierend in einer Senkung der beta-Power assoziiert mit motorischer Verbesserung (Silberstein et al., 2005).

Parkinson-Patienten zeigen während dynamischen Bewegungsabläufen eine abnorme bewegungsabhängige Modulation neuronaler Synchronisation im beta-Band (Heinrichs-Graham et al., 2014). Bei gesunden Kontrollen nimmt die kortikale beta-Power über sensomotorischen Arealen vor Bewegungsbeginn ab und erreicht einen negativen Höhepunkt während der Ausführung der Bewegung (event-related desynchronization, ERD). Dann zeigt sich eine Steigerung der beta-Power nach der Bewegung (event-related synchronization, ERS)

(Moisello et al., 2015, Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999). Einhergehend damit geht die Unterdrückung einer bereits geplanten Bewegung, wie beispielsweise in ‚Go and No-go‘-Paradigmen, mit einer Steigerung von STN-LFPs im beta-Band einher (Kuhn et al., 2004, Hammond et al., 2007). Unbehandelte Parkinson-Patienten zeigen eine reduzierte Suppression der kortikalen beta-Power während Bewegung im Vergleich zu behandelten Parkinson-Patienten (Devos et al., 2006, Doyle et al., 2005). Bei Parkinson-Patienten kommt es zwar ebenfalls zu einer bewegungsabhängigen beta-Modulation, jedoch in abgeschwächerter Form im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Moisello et al., 2015, Lim et al., 2006, Degardin et al., 2009, Heinrichs-Graham et al., 2014). Diese bewegungsabhängige beta-Modulation scheint durch die Dopaminmenge (Degardin et al., 2009) und die Schwere der motorischen Einschränkungen (Labyt et al., 2003) beeinflusst zu werden. Die beta-Modulation spiegelt möglicherweise eine globale Funktion wie die Regulation von sensorischen und motorischen Interaktionen während den verschiedenen Phasen einer Bewegung wieder. Parkinson-Patienten zeigen häufig somatosensorischen Veränderungen (Moisello et al., 2015, Conte et al., 2013). Während aktiven und passiven Bewegungen wurde ein Zusammenhang zwischen der Suppression von somatosensorischen evozierten Potenzialen und der Modulation der beta-Power beobachtet (Cebolla and Cheron, 2015, Brown et al., 2015). Möglicherweise reflektieren ERD und ERS die Abschwächung und Reaktivierung von sensorischen Afferenzen während einer motorischen Aufgabe, das sogenannte ‚sensory gating‘ (Brown et al., 2015). Die beta-Desynchronisation (ERD) spiegelt dabei eine Aktivierung der motorischen Areale mit gleichzeitiger Abschwächung der sensorischen Afferenzen während der Bewegung wieder. Die beta-ERS stellt eine Reaktivierung der somatosensorischen Areale nach der Bewegung mit konsekutiver Inhibition der motorischen Areale dar (Moisello et al., 2015, Bosboom et al., 2006, Kuhn et al., 2006b). Dies gibt weitere Hinweise auf die essenzielle Rolle oszillatorischer neuronaler Aktivität im beta-Band für die motorische Kontrolle.

Die pathologisch gesteigerte beta-Power in Ruhe bei Parkinson-Patienten (Bosboom et al., 2006, Tanaka et al., 2000) kann als eine verminderte Aktivität

des Motorkortex und als Korrelat einer verminderten kortikalen Exzitabilität interpretiert werden (Hsu et al., 2011, Noh et al., 2012, Bedard and Sanes, 2011, Moissello et al., 2015, Muthukumaraswamy et al., 2013).

### **1.7.3 Kortikomuskuläre Kohärenz im beta-Band**

Die CMC stellt ein Maß für die lineare synchrone neuronale Aktivität von Motorkortex und spinalen Motoneuronen dar (Salenius and Hari, 2003) und gilt als substantiell für eine effektive motorische Integration (Schoffelen et al., 2005). Die motorische Integration basiert auf synchroner Entladung der Motoneurone (Farmer et al., 1993), welche auf einer rhythmischen kortikalen Entladung beruht (Conway et al., 1995). Die CMC wurde bislang vor allem für distale Muskeln der oberen Extremität, besonders der Hand, bestimmt, da diese durch eine relativ große Fläche im Motorkortex und eine hohe Anzahl an spinalen Motoneuronen repräsentiert werden (Salenius and Hari, 2003).

Kortikomuskuläre Kohärenz, insbesondere im beta-Band, tritt bei gesunden Probanden während schwacher bis moderater isometrischer Kontraktion auf und hängt mit der motorischen Leistung zusammen (Gross et al., 2000, Kristeva et al., 2007, Schoffelen et al., 2008). Sowohl bei Gesunden als auch bei Parkinson-Patienten kommt es während der Ausübung einer isometrischer Kontraktion im Präzisionsgriff zu gesteigerter beta-CMC (Baker et al., 1999, Baker et al., 1997, Kristeva et al., 2007, Hirschmann et al., 2013), welche mit verbesserter motorischer Performance einhergeht (Kristeva et al., 2007, Hirschmann et al., 2013). Dabei kann die beta-CMC durch die Compliance des gehaltenen Gegenstandes (Kilner et al., 2000), die aufgebrachte Aufmerksamkeit (Kristeva-Feige et al., 2002, Murthy and Fetz, 1996b, Murthy and Fetz, 1996a) und afferente Informationen (Kilner et al., 2004) moduliert werden. Die lineare kortikomuskuläre Kohärenz im beta-Band (beta-CMC) nimmt ihren Ursprung im primären Motorkortex (Gross et al., 2000, Gerloff et al., 2006, Kilner et al., 2003). Dabei tragen die absteigenden motorischen Bahnen zur linearen CMC bei, während nicht-lineare CMC wahrscheinlich durch sensorisches Feedback entsteht (Yang et al., 2016). Bei Parkinson-Patienten ist die beta-CMC vermindert und in niedrigere Frequenzbänder unter 10Hz verschoben (Salenius

et al., 2002, Weiss et al., 2012). Durch eine dopaminerge Behandlung kann die CMC in manchen Studien in physiologische Frequenzbänder wie das beta-Band restituiert werden (Salenius et al., 2002), in anderen Studien zeigt sich kein derartiger Effekt (Hirschmann et al., 2013). Einhergehend mit einer verbesserten motorischen Performance im isometrischen Präzisionsgriff lässt sich mittels THS im STN die beta-CMC steigern (Weiss et al., 2012). In anderen Studien konnte jedoch keine Korrelation zwischen gesteigerter beta-CMC und motorischer Performance in Flexion des Handgelenks sowie kein modifizierender Einfluss der THS gezeigt werden (Airaksinen et al., 2015). Die intermuskuläre Kohärenz im beta-Band wird durch STN-THS, einhergehend mit einer Verbesserung der Bradykinese, gesteigert (Brown et al., 2001a, Marsden et al., 2001). Da die Synchronisation ihren Ursprung in M1 findet, kann man davon ausgehen, dass die Basalganglien auch die Aktivität des Motorkortex modulieren.

Dies spricht für eine Dynamik der oszillatorischen Verschaltungen und eine bewegungsabhängige Modulation der Konnektivität in den motorischen Netzwerken, wobei sich eine Abnahme der subthalamokortikalen Kohärenz im beta-Band während Bewegung (Lalo et al., 2008, Marsden et al., 2000, Weiss et al., 2012), THS (Kuhn et al., 2008) und unter L-Dopa (Hirschmann et al., 2013, Sharott et al., 2005) einhergehend mit einem Anstieg der kortikomuskulären Kohärenz zeigt (Weiss et al., 2012).

## **1.8 Die nicht-invasive Hirnstimulation**

Die Progression der Parkinsonkrankheit gestaltet sich als therapeutische Herausforderung. Eine Langzeittherapie mit dopaminergen Substanzen kann zu problematischen Wirkungsfluktuationen führen. Die Tiefe Hirnstimulation als letzte Therapieoption beschränkt sich auf ausgewählte Patientenpopulationen, birgt operative Risiken und gewährt lediglich die dauerhafte Stimulation einer einzigen Region, in der viele kortiko-subkortikale Kreisläufe zusammenlaufen (Benninger et al., 2010, Wu et al., 2008). Die nicht-invasive Hirnstimulation bietet eine nebenwirkungsarme Alternative, die eine räumliche und zeitliche Varia-

tion jeder einzelnen Stimulationseinheit erlaubt (Wu et al., 2008). Sie erlaubt einen individuelleren therapeutischen Ansatz durch selektive Modulation von Symptomen und deren zugrundeliegender Neuropathophysiologie. Zu den Methoden der nicht-invasiven Hirnstimulation gehört, neben der TMS die transkranielle Gleichstromstimulation. Die tDCS stellt keineswegs eine neue Methode dar. Sie wurde bereits 1870 in der psychiatrischen Forschung als Therapie bei schweren Depressionen eingesetzt (Steinberg, 2013). Im letzten Jahrzehnt fand sie wieder zunehmend Beachtung und wurde in der Neurowissenschaft eingehend erforscht.

Die tDCS entfaltet ihre Wirkung durch die Modulation der kortikalen Exzitabilität mittels Oberflächenelektroden durch einen schwachen Stromfluss zwischen Kathode und Anode über ausgewählten kortikalen Arealen (Floel, 2014). Sie gilt als sicher und schmerzarm. Bei Stimulationsbeginn verspüren 70% der Probanden ein Kribbeln unter der Stimulationselektrode, aber auch ein Brennen unter den Elektroden oder Müdigkeit sind als Nebenwirkungen der Stimulation beschrieben (Poreisz et al., 2007). Zudem ermöglicht es die tDCS eine glaubhafte Placebo-Kontrolle durch eine *verum*- und eine *sham*-Stimulation zu schaffen, die von Probanden nicht unterschieden werden kann (Gandiga et al., 2006). Dabei stellt die *verum*-Stimulation eine tatsächliche Stimulation und die *sham*-Stimulation eine Placebo-Stimulation dar.

Abhängig von der Polarität des Stromflusses wird die neuronale Aktivität durch Verschiebungen des Ruhemembranpotenzials gesteigert oder reduziert (Floel, 2014, Hummel et al., 2005, Nitsche et al., 2003a, Liebetanz et al., 2002). Es wird angenommen, dass die anodale tDCS (atDCS), im Gegensatz zur kathodalen tDCS die kortikale Exzitabilität steigert (Nitsche and Paulus, 2000, Nitsche and Paulus, 2001). Anhaltende Änderungen der kortikalen Exzitabilität sind von Stromstärke und Stimulationsdauer abhängig (Nitsche and Paulus, 2000). Bei gesunden Probanden steigert die atDCS die Größe von MEPs und führt zu anhaltenden Änderungen der Exzitabilität in kortikospinalen Verschaltungen (Nitsche and Paulus, 2000). Die atDCS steigert die Exzitabilität der kortikospinalen Axone und die Aktivität kortiko-kortikaler Projektionen, wodurch die Exzitabilität des Motorkortex durch synaptische und nicht-synaptische Mecha-

nismen moduliert wird (Di Lazzaro et al., 2013). Der Einfluss auf die kortikospinale Exzitabilität hängt vom Ruhemembranpotenzial ab, während länger andauernde Nacheffekte der Stimulation auf einer Änderung der kortikalen synaptischen Aktivität beruhen (Liebetanz et al., 2002, Nitsche et al., 2005). Dabei beschränkt sich die Wirkung der tDCS nicht nur auf das Stimulationsareal, sondern breitet sich auch auf entfernte Hirnregionen aus (Romero Lauro et al., 2014).

Nacheffekte der tDCS werden über N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-abhängige Prozesse ähnlich der Langzeitpotenzierung (long-term potentiation) moduliert (Lang et al., 2004, Nitsche et al., 2004, Wu et al., 2008), wobei atDCS die neuronale Plastizität und Netzwerkkonnektivität verbessern kann (Floel and Cohen, 2010, Liebetanz et al., 2002, Meinzer et al., 2012). Zudem kann atDCS niedrigfrequente Oszillationen zwischen funktionell interagierenden Hirnarealen modulieren und dadurch zu einem effizienteren Prozessieren und einer verbesserten Performance führen (Meinzer et al., 2012). TDCS über dem linken sensomotorischen Areal nimmt Einfluss auf ERD und ERS während der Vorstellung von Bewegungen und moduliert die neuronale oszillatorische Aktivität (Roy et al., 2014). Funktionelle Bildgebung offenbarte abnorme kortikale Aktivität und Perfusion innerhalb von kortikalen und subkortikalen Regionen in Patienten mit Bewegungsstörungen, welche durch tDCS restituiert werden konnten (van Eimeren and Siebner, 2006). Die tDCS generiert Neuroplastizität direkt unter der Stimulationselektrode, aber kann durch Modulation der neuronalen Aktivität und Konnektivität auch Effekte in entfernten Hirnregionen verursachen (Boros et al., 2008). Single-pulse TMS (5Hz) über dem Motorkortex supprimiert exzessive beta-Aktivität im STN (Gaynor et al., 2008). Zudem kann rTMS zu einer Freisetzung von Dopamin im Nucleus caudatus führen (Strafella et al., 2001). Durch interne Faktoren, beispielweise durch Übung bestimmter Fingerbewegungen, kann eine Steigerung der kortikalen Exzitabilität erreicht werden (Floel, 2014, Garry et al., 2004, Koeneke et al., 2006). In Kongruenz damit können durch externe Faktoren, wie die Steigerung der Exzitabilität mittels atDCS, kognitive Lernprozesse wie das Erinnern und Wiedererkennen von gelernten Fakten unterstützt werden (Floel and Cohen, 2010, Floel et al., 2012, Ferrucci et

al., 2008). Auch eine Verbesserung des motorischen Lernens bei gesunden Probanden sowie eine bessere Wiederherstellung motorischer Fähigkeiten bei Schlaganfallpatienten nach tDCS-Stimulation konnten gezeigt werden (Hummel et al., 2005, Floel and Cohen, 2010, Floel, 2014, Nitsche et al., 2003c).

AtDCS über dem Motorkortex führt zu einer signifikanten motorischen Verbesserung bei Parkinson-Patienten korrelierend mit einer Steigerung der Amplitude von MEPs, wobei der Effekt spezifisch für Stimulationsort und Polarität des Stromflusses ist (Fregni et al., 2006). Sie kann zu einer Verbesserung der Bradykinese der oberen Extremität führen (Benninger et al., 2010). Parkinson-Patienten zeigen unter verum-tDCS-Stimulation eine Steigerung der Ganggeschwindigkeit und der Rumpfbeweglichkeit (Kaski et al., 2014). Die klinischen Effekte der tDCS bei Parkinson-Patienten erklären sich wohl durch eine Normalisierung der kortikalen Exzitabilität, Verschiebung neuronaler Netzwerkaktivität hin zu physiologischen Mustern und die Freisetzung von Dopamin (Wu et al., 2008).

Eine Verlangsamung von Bewegungen kann durch Erhöhung der kortikalen beta-Aktivität mittels Wechselstromstimulation (tACS) bei gesunden Probanden erreicht werden (Pogosyan 2009). Mittels tACS kann durch Steigerung der kortikalen Power bei 20Hz eine Senkung der beta-CMC und eine Verlangsamung der Bewegungen bei Parkinson-Patienten erreicht werden (Krause et al., 2013, Wach et al., 2013a, Wach et al., 2013b). Wie bereits in Kapitel 1.7.1 erwähnt, gibt es Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der kortikalen Exzitabilität und der kortikalen beta-Power (Moisello et al., 2015, Noh et al., 2012). Bei Parkinson-Patienten findet sich eine gesteigerte beta-Aktivität innerhalb der Basalganglien und des Kortex, welche sich durch Therapie senken lässt und mit motorischen Symptomen korreliert (Hammond et al., 2007).

Dies weist auf einen Zusammenhang zwischen der gesteigerten kortikalen beta-Power und motorischen Symptomen bei Parkinson-Patienten hin und könnte erklären wie man die gesteigerte kortikale beta-Aktivität bei Parkinson-Patienten durch Steigerung der kortikalen Exzitabilität mittels atDCS senken kann (Floel, 2014).

## 1.9 Fragestellung der Doktorarbeit

Der progrediente nigrostriatale Dopaminmangel führt zu einer verminderten Aktivität thalamokortikaler Projektionen und zu einer funktionellen Deafferenzierung des Kortex (Buhmann et al., 2004). Die funktionelle Verschaltung und Kommunikation verschiedener Hirnareale als Grundlage der motorischen Integration beruht auf Synchronisation und Desynchronisation der rhythmisch-oszillierenden neuronalen Aktivität (Moisello et al., 2015, Weiss et al., 2015, Gerloff et al., 1998a). Die gesteigerte subkortikale und kortikale beta-Power bei Parkinson-Patienten kann als Korrelat der verminderten kortikalen Exzitabilität (Hsu et al., 2011, Noh et al., 2012) und verminderten neuronalen Plastizität gesehen werden (Bedard and Sanes, 2011, Hall et al., 2010, Jensen et al., 2005, McAllister et al., 2013, Moisello et al., 2015, Muthukumaraswamy et al., 2013). Die gesteigerte beta-Power korreliert mit schlechterer motorischer Performance und kann durch dopaminerge Medikamente und STN-DBS verringert werden (Brown et al., 2001b, Brown, 2003, Kuhn et al., 2009, Eusebio et al., 2011). Während der Planung und Ausführung einer dynamischen Bewegung beobachtet man bei gesunden Probanden eine beta-Desynchronisation (event-related desynchronization, ERD), welche bei Parkinson-Patienten beeinträchtigt ist (Neuper et al., 2006, Moisello et al., 2015), während es zu einer Steigerung der beta-Power (event-related synchronization) bei Unterdrückung einer Bewegung kommt (Kuhn et al., 2004). Für eine funktionierende motorische Integration spielt auch die Synchronisation von Motorkortex und spinalen Motoneuronen im beta-Band (beta-CMC) eine grundlegende Rolle, welche bei Parkinson-Patienten vermindert ist und durch STN-DBS möglicherweise restituiert werden kann (Salenius et al., 1997, Weiss et al., 2012).

Die atDCS steigert lokal die kortikale Exzitabilität unter der Stimulationselektrode, beeinflusst niedrig-frequente Oszillationen sowie die funktionelle Verschaltung entfernter Hirnareale (Nitsche and Paulus, 2000, Meinzer et al., 2012, van Eimeren and Siebner, 2006). Durch gezielte Steigerung der kortikalen beta-Power bei gesunden Kontrollen und Parkinson-Patienten mittels transkranieller Wechselstromstimulation (tACS) konnten eine Bewegungsverlangsamung sowie eine Senkung der beta-CMC erreicht werden, zudem kann TMS-Stimulation

über M1 zu einer Verringerung subkortikaler beta-Power führen (Pogosyan et al., 2009, Gaynor et al., 2008, Wach et al., 2013b). Dies zeigt, dass durch transkranielle Stimulation eine Modulation kortikaler und subkortikaler funktio-  
neller Schleifen mit Einfluss auf die motorische Exekutive erreicht werden kann. AtDCS kann die feinmotorische Performance und motorische Symptome bei Parkinson-Patienten verbessern (Benninger et al., 2010, Fregni et al., 2006). Die klinischen Effekte der tDCS bei Parkinson-Patienten sind noch nicht ausrei-  
chend

verstanden. Sie lassen sich möglicherweise durch eine Normalisierung der kor-  
tikalen Exzitabilität, Verschiebung neuronaler Netzwerkaktivität hin zu physiolo-  
gischen Mustern und die Freisetzung von Dopamin erklären (Wu et al., 2008).

Ziel dieser Studie stellte die Erweiterung des bisherigen Wissens über die Rolle  
der kortikalen beta-Power und der beta-CMC in der motorischen Verschaltung  
von gesunden Kontrollen und Parkinson-Patienten dar. Des Weiteren sollte der  
Einfluss der tDCS auf die beta-Power und die beta-CMC sowie die Evaluation  
der Wirksamkeit der atDCS auf die motorischen Symptome und die feinmotori-  
sche Performance von Parkinson-Patienten untersucht werden. Dazu wurden  
gesunde Kontrollen (HC) und Parkinson-Patienten (PD) nach Absetzen der  
pharmakologischen Therapie jeweils mittels atDCS in *sham*- und verum-  
Kondition über dem primärmotorischen Areal stimuliert. Die feinmotorische Per-  
formance wurde bei simultanen EEG- und EMG-Ableitungen während isometri-  
scher Kontraktion der Handmuskulatur vor und nach Stimulation evaluiert. Die  
motorischen Symptome der Parkinson-Patienten wurden mithilfe des UPDRS  
III-Tests vor und nach Stimulation objektiviert.

Wir überprüften die folgenden Hypothesen:

1. Bei Parkinson-Patienten im dopaminergen Off besteht vor tDCS-  
Stimulation während isometrischer Kontraktion eine gesteigerte beta-  
Power über sensomotorischen kortikalen Arealen im Vergleich zu ge-  
sunden Kontrollen.

2. Gesunde Kontrollen zeigen während isometrischer Kontraktion mehr beta-CMC als Parkinson-Patienten.
3. Gesunde Kontrollen zeigen eine bessere feinmotorische Performance als Parkinson-Patienten.
4. Anodale tDCS verbessert die feinmotorische Leistung von Parkinson-Patienten.
5. Anodale tDCS verbessert motorische Symptome von Parkinson-Patienten.
6. Anodale tDCS führt zu einer Suppression der kortikalen beta-Power bei Parkinson-Patienten.
7. Anodale tDCS steigert die kortikomuskuläre Kohärenz im beta-Band bei Parkinson-Patienten.
8. Eine Senkung der kortikalen Power und eine Steigerung der kortikomuskulären Kohärenz im beta-Band gehen mit einer Verbesserung der feinmotorischen Performance und motorischer Symptome bei Parkinson-Patienten einher.

## **2 Teilnehmer, Material und Methoden**

Als Grundlage dieser Arbeit diente die Studie „Modulation neuromuskulärer Synchronisation durch transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) bei Patienten mit Feinmotorikstörungen“, die durch die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen geprüft und zugelassen wurde (Nr. 367/2010BO1). Im folgenden Kapitel wird zunächst die erfasste Stichprobe einschließlich der Ein- und Ausschlusskriterien und der klinisch-neurologischen Datenerfassung näher beschrieben. Dann folgt eine detaillierte Darstellung des Untersuchungsablaufs und des Studiendesigns sowie der verwendeten Methoden und Messinstrumente. Schließlich wird das statistische Analysekonzept der Studie eingeführt.

Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom sowohl von der neurologischen Station für Neurodegenerative Erkrankungen als auch aus der Ambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen rekrutiert. Die Rekrutierung gesunder Kontrollprobanden erfolgte über einen Probandenpool der Neurologischen Klinik Tübingen unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht.

Vor Beginn der Messungen wurden die Teilnehmer ausführlich schriftlich über die Studie, den genauen Ablauf, die Risiken sowie den Datenschutz und die pseudonymisierte Speicherung der Daten informiert. Die Teilnehmer unterzeichneten dann eine schriftliche Einwilligungserklärung. Als Aufwandsentschädigung erhielten die Teilnehmer pro Stunde zehn Euro.

### **2.1 Teilnehmer**

Dieses Kapitel beschreibt die erfasste Stichprobe und die Kriterien zur Rekrutierung näher.

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Es wurden Parkinson-Patienten der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen und gesunde Kontrollprobanden rekrutiert, auf welche die folgenden Einschlusskriterien zutrafen:

- Alter zwischen 18 und 80 Jahren
- Einwilligungsfähigkeit
- Idiopathisches Parkinsonsyndrom
  - entsprechend der *UK Parkinson's disease society brain bank clinical diagnostic criteria*
  - Hoehn und Yahr Stadium II – IV
  - keine Dyskinesien

Nicht eingeschlossen wurden Probanden, die ein oder mehrere der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten:

- Anamnestisch oder klinisch nachgewiesene hirnorganische Erkrankungen (wie z.B. Hirntumoren)
- Anamnestisch: Krampfanfälle oder Epilepsie
- Demenz:
  - Bei klinischen Hinweisen bezüglich einer dementiellen Erkrankung wurde der Patient durch einen zweiten, an der Studie unbeteiligten, Arzt zur Ermittlung der Einwilligungsfähigkeit und der Eignung für studienrelevante Testung begutachtet und gegebenenfalls ausgeschlossen.
- Maligne Grunderkrankung
- Metallische Fremdkörper im Bereich des Kopfes
- Hirnschrittmacher
- Herzschrittmacher

### **2.1.2 Stichprobenbeschreibung**

Es konnten  $n = 11$  Parkinson-Patienten (7 männlich) und  $n = 11$  gesunde Kontrollprobanden (6 männlich) rekrutiert werden. Die Daten eines Parkinson-Patienten (PD11) wurden von der Studie ausgeschlossen, da die Messungen aufgrund von OFF-gebundenen Schmerzen abgebrochen wurden. In die Datenanalyse flossen insgesamt also 10 Parkinson-Patienten und 11 gesunde Kontrollpersonen ein. Bei einzelnen Analysen, wie der kortikomuskulären Kohä-

renz, wurde ein weiterer Parkinsonpatient (PD3) aufgrund von Artefakten in den EMG-Daten ausgeschlossen, sodass diese mit nur 9 Parkinson-Patienten ausgewertet wurden. Das mittlere Alter der Patientengruppe lag bei  $64,3 \pm 11,4$  Jahren und das mittlere Alter der Kontrollgruppe lag bei  $58,6 \pm 6,8$  Jahren. Die mittlere Krankheitsdauer der Patientengruppe betrug  $8,6 \pm 4,1$  Jahre. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Alter und Geschlecht (siehe Kapitel 3, Tabelle 6). Weitere Details zur Stichprobe finden sich in Tabelle 1 und 2 aufgeführt. Nach der klinischen Anamnese wurden zur Evaluierung der Einschlussfähigkeit der Händigkeitsfragebogen nach Oldfield, der Mini-Mental-Status-Test (MMST) und das Beck Depressions Inventar (BDI) erhoben.

**Tabelle 1: Details zur gesamten Stichprobe**

Anzahl: Anzahl der Teilnehmer, die in die Datenanalyse eingeschlossen wurden;

Alter: Alter zum Zeitpunkt der Studienteilnahme;

Alter und Schulzeit als  $MW \pm SD$  angegeben.

MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; L, Lehre; M, Meister; S, Studium;

K, keine Berufsausbildung

<b>Teilnehmer</b>	<b>Anzahl n</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Schulzeit (Jahre)</b>	<b>Berufsausbildung</b>
<b>Parkinson-Patienten</b>	<b>10</b>	<b><math>64,3 \pm 11,4</math></b>	<b><math>9,5 \pm 1,9</math></b>	<b>L 60%</b> <b>M 20%</b> <b>S 20%</b>
<b>männlich</b>	6 (60%)			
<b>weiblich</b>	4 (40%)			
<b>Gesunde Kontrollen</b>	<b>11</b>	<b><math>58,6 \pm 6,8</math></b>	<b><math>11,5 \pm 2,1</math></b>	<b>L 36,4%</b> <b>S 45,5%</b> <b>K 18,1%</b>
<b>männlich</b>	6 (54,5%)			
<b>weiblich</b>	5 (45,5%)			
<b>Gesamt</b>	<b>21</b>			

## **Tabelle 2: Details zur Patientengruppe**

Krankheitsdauer: seit Diagnosestellung (anamnestisch) bis zum Messtermin in Jahren als MW±SD angegeben

Krankheitsdominante Hand: in Bezug auf die motorischen Parkinsonsymptome stärker betroffene Hand

ID, Identität; B, Bradykinese; R, Rigor; K, Koordinationsstörung; T, leichter Tremor; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung;

<b>ID</b>	<b>Krankheitsdauer (Jahre)</b>	<b>Krankheitsdominante Hand</b>	<b>L-Dopa responsiv</b>	<b>Prädominante Motorsymptome</b>
<b>PD1</b>	8	R	Ja	B, R
<b>PD2</b>	10	L	Ja	B, R
<b>PD3</b>	7	L	Ja	B, R
<b>PD4</b>	5	R	Ja	B, R, K
<b>PD5</b>	19	R	Ja	B, R, T
<b>PD6</b>	11	L	Ja	B, R, T
<b>PD7</b>	8	R	Ja	B, R, T
<b>PD8</b>	8	R	Ja	B, R
<b>PD9</b>	7	R	Ja	B, R
<b>PD10</b>	3	R	Ja	B, R, T
<b>Gesamt:</b>	8,6 ± 4,08	70% R		

## **2.2 Klinische Datenerfassung und Fragebögen**

### **2.2.1 Allgemeine klinische Datenerfassung**

Die allgemeine klinische Datenerfassung umfasste ein kurzes Anamnesegespräch, welches das Alter des Teilnehmers, die Parkinson-Anamnese, die Sozialanamnese inklusive der Bildung sowie die Medikamentenanamnese beinhaltete.

### 2.2.1.1 Edinburgh Handedness Inventory by Oldfield

Dieser Test wurde einmalig am ersten Untersuchungstag vor Beginn der Messungen erhoben. Dadurch wurde das Einschlusskriterium „Rechtshändigkeit“ überprüft. Der Händigkeitstest nach Oldfield (Oldfield, 1971) erhebt die Dominanz der rechten oder linken Hand einer Person in alltäglichen Aktivitäten. Er wurde 1971 von R. C. Oldfield veröffentlicht und wird seitdem in vielen Studien standardisiert verwendet. Der Test kann sowohl von einer Person selbst erhoben werden als auch von einem Untersucher, der die Person befragt. Er umfasst 12 Fragen, die erfassen, ob man eine bestimmte Tätigkeit immer mit einer bestimmten Hand ausführt (dies wird mit zwei Punkten bewertet) oder nur manchmal (ein Punkt). Der Händigkeitsquotient (HQ) gibt dann an, zu wie viel Prozent man Rechtshänder ist. Er errechnet sich wie folgt:

$$HQ = \frac{(\text{Summe R} - \text{Summe L})}{(\text{Summe R} + \text{Summe L})} \times 100$$

#### **Formel 1: Händigkeitsquotient nach Oldfield**

HQ, Händigkeitsquotient in %; R, rechte Hand; L, linke Hand;

### 2.2.2 Neuropsychologische Tests

Zur Evaluation der klinischen Defizite erfolgte die Datenerfassung mithilfe standardisierter klinischer Fragebögen.

#### 2.2.2.1 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

In dieser Studie wurde der MMST einmalig vor Beginn der ersten Messungen durchgeführt. Der Mini-Mental-Status-Test (MMST) (Folstein et al., 1975) wird zum Screening kognitiver Funktionen weltweit verwendet. Jedoch gilt er als störanfällig, beispielsweise bei lauter Umgebung oder Vorliegen einer Depression. Der Test eignet sich daher nicht zur Differenzierung oder Diagnosestellung der verschiedenen Demenzformen. Bestehend aus zehn Aufgabenkomplexen erfasst der Test verschiedene kognitive Funktionen wie beispielsweise räumliche und zeitliche Orientierung, Merkfähigkeit, Konzentration, Sprachverständnis/-benennung, Nachsprechen, Lesen, Schreiben, Rech-

nen und Zeichnen. Der Test dauert ungefähr zehn Minuten. Er besteht aus 30 Einzelaufgaben, für die der Proband jeweils, bei richtiger Durchführung, einen Punkt erhält. Die maximale Summe ergibt 30 Punkte. Ein Ergebnis von 20 Punkten oder weniger wurde hauptsächlich in Patienten mit Demenz, Delir, Schizophrenie oder affektiven Störungen gefunden (Folstein et al., 1975).

### **2.2.2.2 Beck Depressions Inventar (BDI)**

Dieser Test wurde einmalig während dieser Studie erhoben. Teilnehmer mit mehr als 13 Punkten wurden ausgeschlossen. Das Beck Depressions Inventar (Beck et al., 1996) ist ein standardisierter psychologischer Test, der eine depressive Symptomatik und deren Schwere erfasst. Der Fragebogen geht auf Symptome ein, die von Patienten mit Depression beschrieben werden. Beispielsweise werden Ängste, Schuldgefühle, Traurigkeit, Minderwertigkeitsgefühle, Entschlussfreudigkeit, Schlaf, Appetit und Reizbarkeit erfasst. Der BDI umfasst 21 Fragen, bei denen der Teilnehmer aus vier Antwortmöglichkeiten die auf ihn zutreffendste auswählt. Die Antwortmöglichkeiten werden jeweils mit unterschiedlich vielen Punkten (0-3 Punkte) bewertet. Maximal erreicht werden können, nach Addition aller Antworten, 63 Punkte. Bei Werten zwischen 0 und 13 Punkten ist das Vorliegen einer Depression unwahrscheinlich. Bei mehr als 13 Punkten kann der Test einen Hinweis darauf geben, dass eine Depression vorliegt.

### **2.2.2.3 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, 2003) ist ein international anerkannter, standardisierter klinischer Test zur Quantifizierung und Verlaufskontrolle der Symptomausprägung des idiopathischen Parkinsonsyndroms. Er ist unterteilt in fünf Abschnitte mit insgesamt 31 Aufgaben, die sowohl motorische (Teil II und III) als auch nicht-motorische Defizite (Teil I) erfassen. Durch Teil I werden alltagsrelevante, nicht-motorische Defizite wie beispielsweise Kognition, Stimmung und Verhalten evaluiert.

Teil II erfasst Aktivitäten des alltäglichen Lebens wie vegetative Symptome (z.B. Speichelfluss, Schlucken, Stürze), Selbstständigkeit im alltäglichen Leben (z.B. Lebensmittel klein schneiden, Schreiben) und motorische Komponenten wie Freezing und Gehen. In Teil III werden motorische Symptome durch eine klinische Untersuchung erfasst. Untersucht werden Sprache, Mimik, Ruhe- und Aktionstremor, Rigor, Feinmotorik, Koordination, Diadochokinese, Gangbild und posturale Stabilität. Teil IV enthält die Einteilung nach Hoehn und Yahr (Hoehn and Yahr, 1967) und Teil V die Schwab and England Activities of Daily Living Scale. Da die Probanden während der gesamten Sitzung saßen und auf Grund des elektrophysiologischen Settings nicht vollständig mobil waren, wurde in dieser Studie der UPDRS Teil III nicht vollständig erhoben. Weggelassen wurden daher Aufgaben 27 (Aufstehen aus dem Stuhl), 28 (Haltung), 29 (Gang), 30 (Posturale Instabilität) und 31 (Bradykinese des Körpers und Hypokinese).

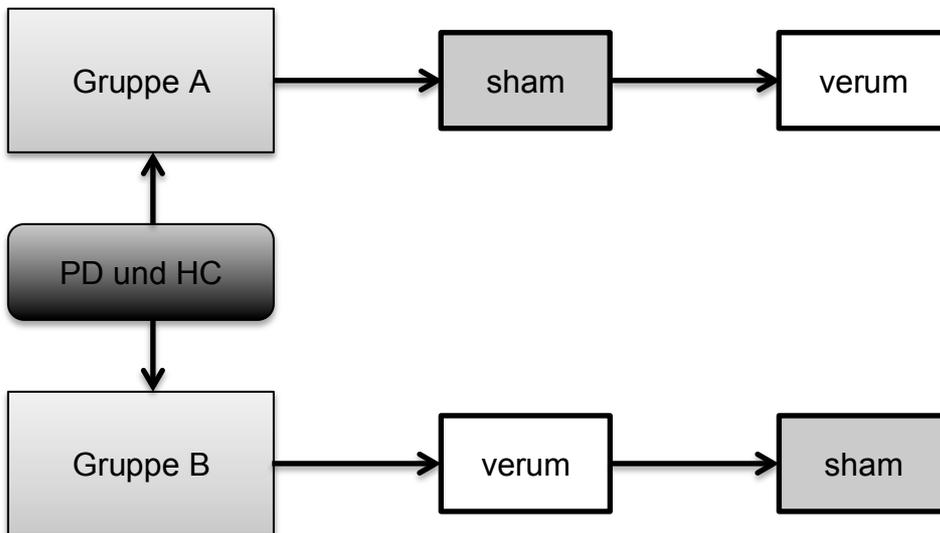
## **2.3 Studiendesign und Ablauf**

### **2.3.1 Studiendesign**

Bei dieser Studie handelte es sich um eine klinisch-experimentelle doppelblinde randomisierte *sham*-kontrollierte Studie und gesunder Kontrollgruppe. Zur Prüfung der aufgestellten Hypothesen wurden jeweils eine Patientengruppe (PD) und eine gesunde Kontrollgruppe (HC) untersucht. Die Gruppen wurden nach Alter und Geschlecht angepasst. Beide Gruppen nahmen jeweils an *zwei* Terminen teil und erhielten die gleiche Behandlung.

Im Sinne eines doppelblinden, randomisierten cross-over Designs (siehe Abb. 2) wurden zwei experimentelle Konditionen durchgeführt: eine *sham*- und eine *verum*-Kondition in randomisierter Reihenfolge. An einem der beiden Termine wurde mithilfe des tDCS-Geräts tatsächlich stimuliert (*verum*-Kondition), am anderen Termin fand eine Scheinstimulation (*sham*-Kondition) statt. In der *sham*-Kondition wurde nur für wenige Sekunden stimuliert, um das anfängliche Kribbeln zu simulieren. Die Kodierung der beiden Konditionen wurde durch eine

unabhängige dritte Person durchgeführt. Untersucher und Patient waren daher bezüglich der Kondition verblindet.

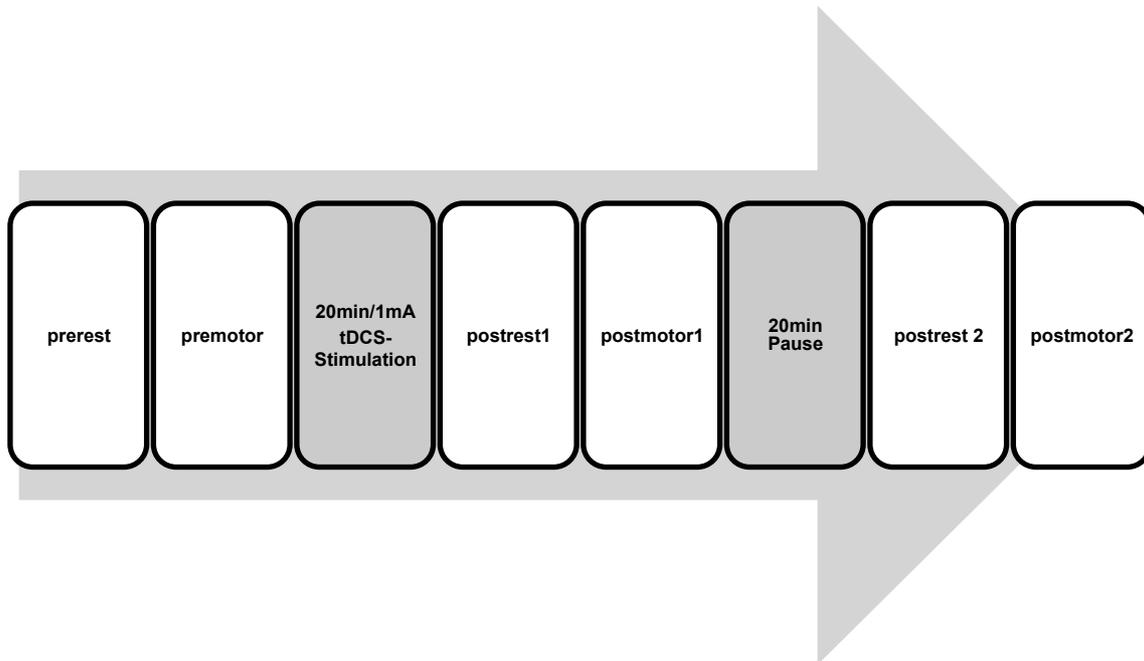


**Abbildung 2: Schema des cross-over Designs**  
PD, Patientengruppe; HC, Kontrollgruppe

### 2.3.2 Studienablauf

Am ersten Messtermin wurden vor Beginn die Einwilligungserklärung unterschrieben und danach einmalig die standardisierten klinischen Tests (MMST, BDI und EHI) sowie die Anamnese erhoben. Die Parkinson-Patienten wurden an beiden Terminen im Medikamenten-OFF gemessen, d.h. nach Pausieren der Medikamente über Nacht (12 Stunden Medikamentenpause). Aus diesem Grund wurden die Termine mit Parkinson-Patienten vormittags durchgeführt, um zunehmendem Rigor und damit verbundenen Schmerzen vorzubeugen. Zwischen beiden Messterminen lagen mindestens 48 Stunden Pause, um carry-over-Effekte des ersten Messtermins auszuschließen. Die EEG- und EMG-Messungen (Sitzungen) wurden erst in Ruhe ohne motorische Performance der Hand (,-rest') und dann mit feinmotorischer Aufgabe (,-motor') durchgeführt. Sie fanden jeweils vor tDCS-Stimulation (Sitzung ,prerest' und ,premotor'), während der 20 minütigen tDCS-Stimulation als Ruhemessung (stimulation), direkt nach

tDCS-Stimulation (Sitzung ‚postrest1‘ und ‚postmotor1‘) und 30 Minuten nach tDCS-Stimulation (Sitzung ‚postrest2‘ und ‚postmotor2‘) statt.



**Abbildung 3: Zeitliche Abfolge eines Messtermins im Überblick**  
Benennung der EEG-/EMG-Messungen

**Tabelle 3: Studienablauf**

Stim., Stimulation; mA, Milliampere

<b>Dauer (min)</b>	<b>Methode</b>	<b>Bezeichnung der Sitzung, Bemerkungen</b>
<b>60</b>	Vorbereitung	<b>Montage EEG/EMG/tDCS, Tests</b>
<b>3</b>	EEG, EMG	<b>prerest</b> (Ruhemessung vor Stimulation)
<b>6</b>	EEG, EMG	<b>premotor</b> (motorische Performance vor Stimulation)
<b>8-10</b>	UPDRS I - III	(nur bei Patientengruppe)
<b>20</b>	tDCS, EEG, EMG	<b>Stimulation</b> mit 1mA (verum oder <i>sham</i> ) und simultanes EEG/EMG
<b>3</b>	EEG, EMG	<b>postrest 1</b> (Ruhemessung direkt nach Stimulation)
<b>6</b>	EEG, EMG	<b>postmotor 1</b> (motorische Performance direkt nach Stimulation)
<b>5</b>	UPDRS III	(nur bei Patientengruppe)
<b>20</b>	Pause	
<b>3</b>	EEG, EMG	<b>postrest 2</b> (Ruhemessung 30min nach Stimulation)
<b>6</b>	EEG, EMG	<b>postmotor 2</b> (motorische Performance 30min nach Stimulation)
<b>5</b>	UPDRS III	(nur bei Patientengruppe)
<b>147</b>		

### **2.3.3 Paradigma**

#### **Ruhemessung**

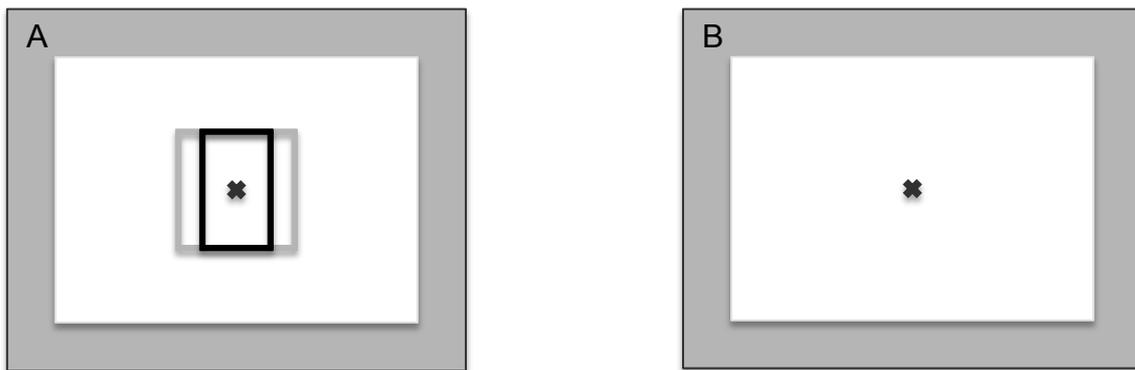
In jeder Sitzung wurden Ruhemessungen durchgeführt (3 min). Die Probanden saßen auf einem Stuhl und fixierten visuell ein Kreuz in der Mitte eines 1m entfernten Bildschirms. Ihre Arme lagen entspannt auf den Armlehnen des Stuhls mit 90°-Flexion im Ellenbogengelenk und 45° Pronation der Hände.

#### **Feinmotorikmessung mit Präzisionsgriff-Aufgabe**

Bei Gesunden tritt Synchronisation zwischen Kortex und Muskel im beta-Band während schwacher bis moderater isometrischer Kontraktion auf und hängt mit der motorischen Leistung zusammen (Kristeva et al., 2007, Gross et al., 2000, Schoffelen et al., 2008). Die kortikomuskuläre Kohärenz im beta-Band zeigt eine gewisse Abhängigkeit vom motorischen Programm und tritt insbesondere während Ausübung einer statischen Kraft im Präzisionsgriff auf (Kilner et al., 2000, Baker et al., 1999, Baker et al., 1997).

Durch das Design eines Paradigmas mit Präzisionsgriff des Daumens und des Zeigefingers konnte eine statische Kraft während der Ausführung einer isometrischen Kontraktion erreicht werden. Die Kontraktionskraft wurde mit einem Kraftmessgerät aufgezeichnet, welches durch den Patienten mit Zeigefinger und Daumen bedient wurde. Die Kraft des Präzisionsgriffs sollte auf 2N (Force<sub>sol</sub>) durch den Probanden unter visuellem Feedback kalibriert werden. Hierfür wurde die Kraft von 2N durch ein Größen-konstantes schwarzes Rechteck visuell auf einem Computer-Bildschirm repräsentiert (Weiss et al., 2012). Ein graues Größen-veränderliches Rechteck spiegelte linear die aktuell durch den Probanden aufgebrachte Kraft (Force<sub>ist</sub>) wieder. Das vorgegebene Ziel des Probanden war es beide Rechtecke zur Deckung zu bringen und somit die Griffstärke auf 2N zu kalibrieren. Die feinmotorische Aufgabe der Probanden setzte sich aus drei Aufgabenblöcken zusammen, welche sich wiederholten. Innerhalb des EEG-Datensatzes wurden, für den Probanden nicht sichtbar, die Aufgabenteile durch zeitgleiche Trigger markiert.

Im ersten Aufgabenteil (als Trigger ‚Start‘ im EEG markiert) sollte der Proband für 10s mithilfe des visuellen Feedbacks die beiden Rechtecke zur Deckung bringen. Im zweiten Teil (Trigger ‚Stop‘) wurde das visuelle Feedback ausgeblendet und der Proband sollte mit konstanter Kraft ohne Unterbrechung für 14s weiterdrücken. Im dritten Aufgabenteil (Trigger ‚Pause‘) erschien auf dem Bildschirm für 7s das Wort ‚Pause‘, welches dem Probanden signalisierte, dass er das Kraftmessgerät loslassen und die Hand entspannt ablegen sollte ohne die Finger zu abduzieren. Mit Verschwinden des Wortes ‚Pause‘ und Einblenden der Rechtecke begann wieder Aufgabenteil eins.



**Abbildung 4: Paradigma der Präzisionsgriffaufgabe**

A: Kalibrierungsphase mit visuellem Feedback; B: Präzisionsgriff ohne visuelles Feedback

## 2.4 Messinstrumente und Methoden

In diesem Kapitel werden die verwendeten Materialien näher beschrieben und die Methoden der Datenerhebung mittels EEG und EMG näher erläutert.

#### 2.4.1 Auflistung der Materialien und Geräte

**Tabelle 4: Materialien und Geräte**

<b>Material/Gerät</b>	<b>Hersteller</b>
CE-zertifiziertes full-band DC-EEG-System Neuro Prax ® tES mit 32 Kanälen	neuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland
CE-zertifizierten DC-Stimulator Plus ®	neuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland
tDCS-Ringelektroden, 7,5cm Durchmesser, 35cm <sup>2</sup> Fläche	neuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland
EEG-Haube, Montage 11	EASYCAP GmbH, Herrsching, Deutschland
Ag/AgCl-Elektroden	EASYCAP GmbH, Herrsching, Deutschland
Abralyt-HiCl-Paste	EASYCAP GmbH, Herrsching, Deutschland
Ten20 conductive paste	EASYCAP GmbH, Herrsching, Deutschland

#### 2.4.2 Datenerhebung mittels EEG und EMG

Die Probanden saßen auf einem Stuhl mit Armlehnen, auf denen sie die Arme entspannt ablegen konnten. Metallische Gegenstände wie Brillen oder Schmuck am Kopf wurden entfernt. Der Kopfumfang und der Mittelpunkt des Kopfes (Schnittpunkt der Linie zwischen Nasion und Inion und der Linie zwischen den Ohrfläppchen) des Probanden wurden ermittelt. Dann wurde eine passende EEG-Haube ausgewählt und exakt platziert. Auf dem Mittelpunkt des Kopfes wurde hierbei die Cz-EEG-Elektrode platziert. Eine einheitlich standar-

disierte Platzierung der Elektroden wurde durch Verwendung des internationalen 10-20-Systems erreicht. (Klem et al., 1999). Die tDCS-Elektroden wurden zuvor rund um die Elektrodenpositionen C3 und Fp2 unter der EEG-Kappe angebracht. Die Referenzelektrode befand sich am linken Ohrläppchen (Mima and Hallett, 1999a, Mima and Hallett, 1999b) und die frontale Ground-Elektrode auf Position AF3. Das EMG wurde über dem M. abductor pollicis brevis (APB), der auch häufig bei TMS-EEG-Messungen Verwendung findet, und dem ersten M. interosseus dorsalis (First dorsal interosseus, FDI) der rechten Hand abgeleitet. Die Referenzelektroden wurden an den distalen Interphalangealgelenken (DIP) des Pollicis und Index angebracht (McAuley et al., 1997). Zur EEG- und EMG-Aufzeichnung und Verstärkung wurde das CE-zertifizierte full-band DC-EEG-System Neuro Prax ® tES von Neuro Conn mit 32 Kanälen und eine EEG-Haube (EASYCAP GmbH, Herrsching, Deutschland) verwendet. Das Oberflächen-EEG und -EMG wurde mit Ag/AgCl-Elektroden (EASYCAP GmbH, Herrsching, Deutschland) aufgezeichnet.

### **2.4.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

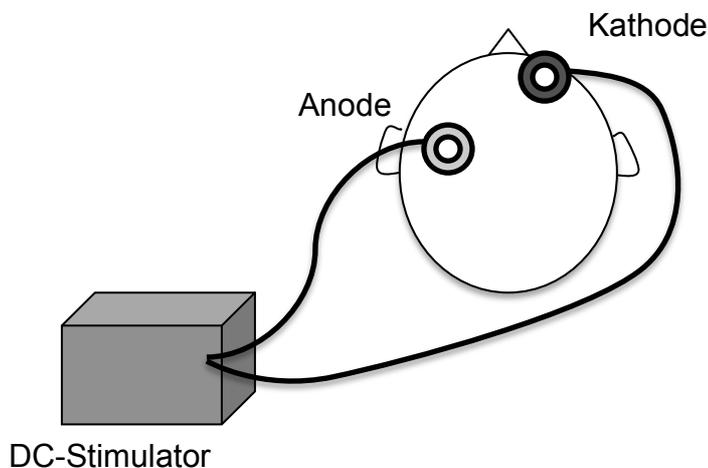
#### **2.4.3.1 Grundlagen der tDCS**

Ebenso wie die TMS, findet die tDCS als eine Form der nicht-invasiven Hirnstimulation breite Anwendung in den Neurowissenschaften und der klinischen Forschung. Sie gilt als sicher und schmerzarm, wobei die meisten Probanden lediglich ein Kribbeln unter der Elektrode fühlen (Poreisz et al., 2007). Die Annehmlichkeit der Stimulation hängt nicht von der Spannung, sondern hauptsächlich vom Elektrodenkontakt zur Haut ab (Dundas et al., 2007). Beim An- bzw. Abschalten des tDCS-Geräts mit angeschlossenen Elektroden, kann es, unabhängig von der Polarität, zu retinalen Phosphenen kommen (Wassermann and Grafman, 2005). Die tDCS verändert die kortikale neuronale Exzitabilität durch einen schwachen kontinuierlichen elektrischen transkraniellen Stromfluss von der Anode zur Kathode (Floel, 2014). Dieser Stromfluss wird auf der Kopfoberfläche über Stimulationselektroden, welche die Kathode und Anode darstellen, angebracht. In Abhängigkeit von der Polarität des direkten elektrischen Stromflusses, anodal oder kathodal, der Stimulationsdauer und der Stromstärke

kommt es zu einer Modulation der neuronalen Aktivität, was sich in der Anzahl der Aktionspotentiale widerspiegelt (Miranda et al., 2006). Vermutlich entstehen diese Aktivitätsänderungen durch Verschiebungen im Ruhepotential der neuronalen Membranen, Veränderungen von Transmembranproteinen und Ionenverschiebungen (Liebetanz et al., 2002, Nitsche et al., 2003a, Nitsche et al., 2003b, Ardolino et al., 2005). Die atDCS erhöht in den meisten Fällen die kortikale Exzitabilität, während kathodale tDCS sie verringert (Nitsche and Paulus, 2000, Nitsche and Paulus, 2001, Been et al., 2007). Die Änderungen der kortikalen Exzitabilität können bis zu 90min nach der tDCS-Stimulation anhalten, abhängig davon wie lange stimuliert wurde (Nitsche and Paulus, 2001). Der Einfluss der Stimulation auf die neuronale Aktivität kann die stimulierten Regionen überschreiten und die Stimulationsdauer überdauern (Lang et al., 2005).

#### **2.4.3.2 Erläuterung der tDCS-Elektrodenposition**

Da eine Synchronisation von Motorkortex und Muskel im beta-Band ihren Ursprung in M1 nimmt, war Ziel dieser Studie die Steigerung der kortikalen neuronalen Exzitabilität im Bereich des Motorkortex M1 (Gross et al., 2000). Dazu wählten wir einen anodalen direkten elektrischen Strom. Wir stimulierten über zwei ringförmige Elektroden (7,5cm Durchmesser, 35cm<sup>2</sup> Fläche) mithilfe des CE-zertifizierten DC-Stimulator Plus ® der neuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland. Dabei brachten wir die atDCS-Elektrode links-parietal über M1 (Elektrodenposition C3) an, entsprechend der motorisch dominanten Hemisphäre eines Rechtshänders. Die kathodale Elektrode brachten wir rechts-frontal über der kontralateralen Orbita (Fp2) an. Aufgrund der Experimente von Nitsche und Paulus im Jahr 2000 gilt diese Elektrodenposition als optimal, um die kortikale Exzitabilität zu modulieren. (Nitsche and Paulus, 2000, Nitsche et al., 2003a, Nitsche et al., 2005, Nitsche et al., 2007, Nitsche and Paulus, 2011)



**Abbildung 5: Versuchsaufbau des DC-Stimulators und der tDCS-Elektroden**

Anode, hellgrau; Kathode, dunkelgrau

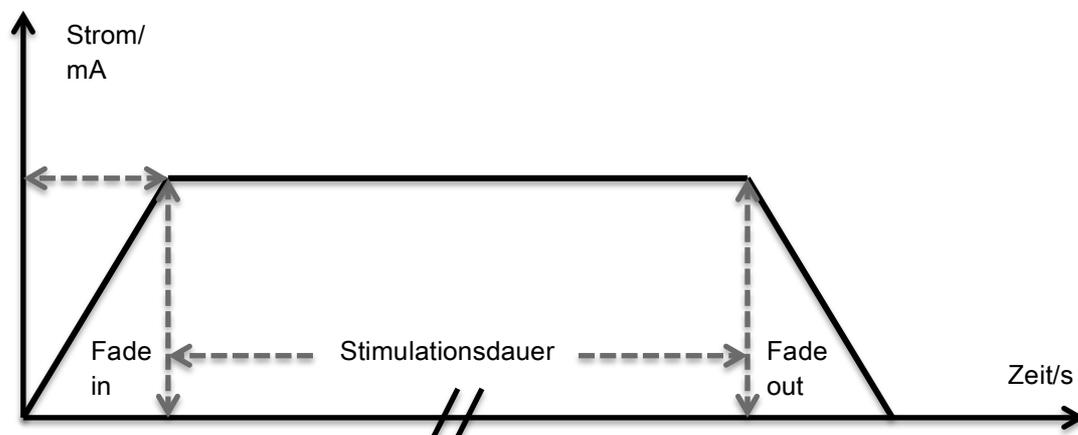
#### 2.4.3.3 Kodierung und Elektrodenkontakt

Der Studienmodus des DC-Stimulators für Doppelblindstudien ermöglichte es, verum- und *sham*-Kondition über einen Code zu verschlüsseln und dadurch eine glaubhafte Placebo-Kontrolle zu schaffen (Gandiga et al., 2006). Die Codes wurden durch eine unabhängige dritte Person den Probanden und Konditionen zugeordnet. Nach Eingabe des Codes und Prüfung der Stimulationsdaten (1200s, 1mA, fade-in 5s) in den DC-Stimulator wurde durch den Untersucher die Stimulation gestartet. Der DC-Stimulator überprüfte kontinuierlich die Impedanz, um eine gute Stimulationsqualität zu sichern. Die Impedanz stellt im Grunde den Widerstand an der Elektrode dar und wird durch den Kontakt der Elektrode zur Kopfoberfläche bestimmt (Dundas et al., 2007). Nur bei einer Impedanz unter  $6k\Omega$  war eine gleichzeitige EEG-Ableitung während der Stimulation zu gewährleisten.

#### 2.4.3.4 Stimulation

Nach dem Impedanzcheck wurde während der verum-Kondition der Strom linear in einem Zeitintervall von 5s, dem fade-in, auf 1mA erhöht und floss ab diesem Zeitpunkt für 20min (1200s) mit 1mA Stromstärke. Danach wurde die

Stromstärke wieder linear innerhalb von fünf Sekunden ausgeschlichen, das fade-out. Die *sham*-Kondition lief gleich ab, nur dass die Stimulationsdauer 40s betrug (Ambrus et al., 2012, Palm et al., 2013, Siebner et al., 2004). Die Stromdichte blieb stets unter der thermischen Grenze von  $0,1\text{mA}/\text{cm}^2$ . Ambrus et al. fanden 2012 heraus, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Wahrnehmung der Stärke der Stimulation zwischen erfahrenen (Erfahrung als Proband mit tDCS) und unerfahrenen Probanden gibt. Die *sham*-Stimulation (fade-in - kurze Stimulation - fade-out) ist bei einer Stromstärke von 1mA nicht von der verum-Stimulation unterscheidbar (Ambrus et al., 2012).



**Abbildung 6: Schematischer Stromfluss des DC-Stimulators mit Fade-in/-out während der verum-Kondition**

## 2.5 Datenverarbeitung

Die EEG-, EMG- und Mechanogramm-Daten wurden mit MATLAB 7.14 (R2012a) (The MathWorks, Natick, MA, USA) mithilfe der *open-source toolboxes* EEGlab (v13.1.1b) (Delorme and Makeig, 2004) und Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011) analysiert.

### 2.5.1 Präprozessierung der Daten

Von den EEG- und EMG-Daten wurden die Daten der Referenzelektrode abgezogen. Nach Import der Trigger-Daten (‚Start‘, ‚Stop‘, ‚Pause‘) wurden die kontinuierlichen Daten der motorischen Konditionen (‚premotor‘/‚postmotor1‘)

,postmotor2') in Epochen mit einer Dauer von 14s segmentiert. Die Epochen wurden als die Daten zwischen den Triggern ‚Stopp‘ und ‚Pause‘ festgelegt, während denen der Proband eine konstante Kraft ohne visuelles Feedback aufbrachte. Die restlichen Daten wurden herausgeschnitten und die Segmente danach als kontinuierlicher Datensatz behandelt. Ruhemessungen wurden nicht segmentiert. Die EEG- und EMG-Kanäle wurden zunächst anhand der Nummerierung sortiert. Dann wurden sie anhand des *ten-twenty*-Systems in Elektrodenpositionen umbenannt (Klem et al., 1999).

### **2.5.1.1 Filtern, Rektifizieren und Entfernung von Artefakten**

Die EEG-Daten wurden von 1-200Hz mit einem *finite impulse response*-Filter (FIR) gefiltert und einem 50Hz notch gefiltert. EMG-Daten wurden von 10-300Hz FIR-gefiltert und 50Hz notch gefiltert. Die EMG-Daten wurden *full-wave* rektifiziert, da niedrig frequente Signale unter 25Hz EMG-Daten modulieren können (Ward et al., 2013, Farmer et al., 1993). Durch das Rektifizieren der gefilterten EMG-Daten werden sie demoduliert und das niederfrequente Signal wird extrahiert (Ward et al., 2013, Scholten et al., 2016). So sind sie besser geeignet für Spektralanalysen (Mima and Hallett, 1999a, Mima and Hallett, 1999b). Grobe Muskelartefakte wurden nach visueller Inspektion der Daten entfernt. Unterschwellige Muskelartefakte können durch Anspannung der Schläfen- oder Kiefermuskulatur entstehen. Diese transienten Muskelartefakte sowie Blinzel-Artefakte wurden mit einer Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis, PCA) extrahiert und entfernt. Die PCA ist ein mathematischer Algorithmus, der die Dimensionalität eines Datensatzes reduziert, während er den Großteil der Variationen im Datensatz erhält (Ringner, 2008). Dies wird erreicht durch die Identifizierung von Vektoren, sogenannten Hauptkomponenten, welche die Daten maximal variieren (Ringner, 2008). Die PCA identifiziert neue Variablen, die Hauptkomponenten, welche im Grunde lineare Kombinationen der Originalvariablen darstellen (Ringner, 2008). Bei Anwendung an EEG-Daten produziert sie Hauptkomponenten, die z.B. funktionellen Systemen des Gehirns oder Artefakten entsprechen können (Arruda et al., 2011). Diese spektralen Komponenten, die mit den zugrundeliegenden Daten übereinstimmen,

können präzise definiert werden und aus einem EEG-Datensatz extrahiert werden.

### **2.5.1.2 Laplace-Transformation nach Hjorth**

Das EEG misst sich zeitlich ändernde Potenzialdifferenzen von elektrischen Feldern. Es reflektiert die Summe vieler synchron aktiver Neurone mit ähnlicher räumlicher Ausrichtung, sodass man deren kombinierte Aktivität als Dipol auffassen kann (Kayser and Tenke, 2015a, Kayser and Tenke, 2015b). Beeinflusst werden die Einzelsignale der Elektroden im Rahmen der Gesetze des Stromflusses (basierend auf dem Ohm'schen Gesetz) durch die Aktivität der benachbarten Neurone (Nunez et al., 1997). Durch die Vielzahl an Quellen und den Stromfluss wird die räumliche Auflösung unscharf (Kayser and Tenke, 2015a). Aufgrund des linearen Stromflusses (volume conduction) wird das neuronale Einzelsignal im EEG überlagert, wobei physiologische und technische Artefakte diese Eigenschaft teilen und man sie dadurch von den EEG-Daten des Interesses differenzieren kann (Tenke and Kayser, 2005). Beispielsweise ist die räumliche Topographie von Blinzelartefakten und Augenbewegungen im EEG konsistent mit dem Stromfluss von den Augen über die Kopfhaut (Tenke and Kayser, 2005). Muskelartefakte können sich mit dem frontalen EEG alpha-Rhythmus überlappen, wobei jedoch ihre topographischen (nahe an bestimmten Muskeln wie dem M. temporalis lokalisiert) und Frequenz-spezifischen (meist hochfrequent) Charakteristika ihre Klassifikation als Artefakt erlauben (Tenke and Kayser, 2005).

Eine weitere Einschränkung des EEGs stellt seine Abhängigkeit von einer Referenzelektrode dar. Die Wahl der Referenzelektrode beeinflusst das EEG und es gibt bislang keinen realisierbaren Ansatz ohne dieses Problem (Tenke and Kayser, 2005). Bei Spektralanalysen der Power wird dieses Problem besonders relevant, weil das Powerspektrum unter einer topographischen Verzerrung leiden kann (Tenke and Kayser, 2005). Um die räumliche Auflösung zu verbessern und die Volumenleitung zu vermindern, wurde daher eine Laplace-Transformation der Daten durchgeführt, bevor weitere Analysen wie die Kohärenz oder Power-Berechnungen durchgeführt wurden. Mithilfe der Laplace-

Transformation kann eine referenzfreie Repräsentation der dem EEG zugrundeliegenden Stromquellen sowie eine präzise Beschreibung der EEG-Varianzen durch Entfernung der Stromflussaktivität erreicht werden (Tenke and Kayser, 2005). Die Laplace-Transformation verbessert die räumliche Auflösung eines Oberflächen-EEGs indem die zweite Ableitung des ursprünglichen Potentials gebildet wird.

Diese Laplace-transformierten Werte sind unabhängig von der Referenzelektrode und deren Position. Die Hjorth-Methode subtrahiert hierbei den Durchschnitt der Nachbarpotenziale vom Potenzial jeder Elektrode (Hjorth, 1991).

Dafür wurde ein Neighbour-File erstellt, in welchem für jeden EEG-Kanal (entsprechend einer Elektrodenposition) festgelegt wurde, welche EEG-Kanäle benachbart positioniert sind.

### **2.5.2 Kortikale Power und kortikomuskuläre Kohärenz**

Höhere kortikomuskuläre Kohärenz im beta-Band (beta-CMC) geht bei gesunden Probanden während statischer Kraft mit verbesserter motorischer Performance einher (Kristeva et al., 2007). Parkinson-Patienten zeigen im dopaminergen OFF mehr CMC in niedrigen Frequenzbändern unter 10Hz, wobei durch dopaminerge Behandlung und Tiefe Hirnstimulation die Synchronisation in physiologische Frequenzbänder restituiert und die beta-CMC gesteigert werden kann (Brown, 2003, Brown, 2007, Salenius et al., 2002, Weiss et al., 2012). Parkinson-Patienten zeigen eine gesteigerte kortikale beta-Power mit verminderter beta-Desynchronisation während Bewegung (beta-ERD) (Weiss et al., 2015, Moisello et al., 2015). Die exzessive Synchronisation zwischen 8 und 35Hz in der funktionellen Verschaltung der Basalganglien und des Cortex wird als Kennzeichen des Morbus Parkinson angesehen (Hammond et al., 2007). Daher wurden in dieser Studie das theta-, alpha- und beta-Band analysiert.

**Tabelle 5: Frequenzbänder**

In die Spektralanalysen der Power und Kortikomuskulären Kohärenz eingeschlossene Frequenzbänder

Hz, Herz

Frequenzband	Hz
Theta	4-7
Alpha	8-12
Beta	13-30

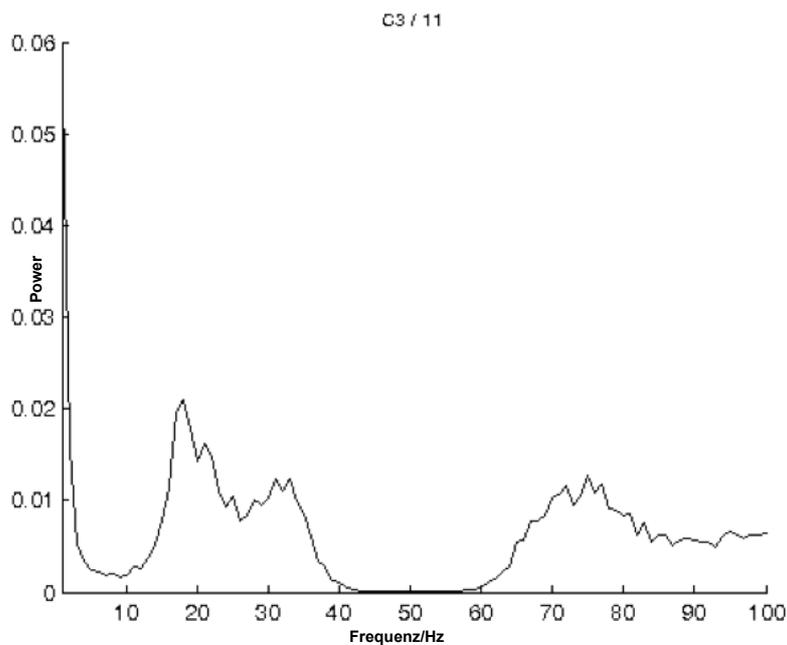
EEG- und EMG-Daten stellen Datenpunkte in einer Zeitreihe dar. Die spektrale kortikale und muskuläre Aktivität sowie die kortikomuskuläre Kohärenz wurden aus den EEG- und EMG-Signalen mittels Zeit-Frequenzanalyse berechnet.

Dabei wurden die EEG- und EMG-Daten in rechteckige, nicht-überlappende 1s-Segmente (windows) unterteilt, was in einer Frequenzauflösung von 1Hz resultierte. Es wurde ein 95%-Konfidenzintervall ( $1-\alpha$ ) verwendet, um das Signifikanzniveau  $\alpha$  auf 5% (0,05) festzulegen. Ein Frequenzspektrum von 1-100Hz wurde analysiert (Rosenberg et al., 1989). Die Datenlänge betrug einheitlich 100s, wodurch das Konfidenzintervall in den Kohärenzanalysen auf 0,0297 festgelegt wurde. Falls einzelne Datensätze nach dem Präprozessierung < 100s maßen, wurden die Daten aus dem bestehenden Datenmaterial auf 100s aufgefüllt, um einheitliche Konfidenzintervalle zu schaffen. Dies war nur bei vier Datensätzen der Fall und es handelte sich jeweils nur um wenige Sekunden. Hierbei handelte es sich um den ‚premotor‘- und ‚postmotor1‘-Datensatz von HC1 unter verum-Kondition, sowie den ‚premotor‘- und ‚postmotor2‘-Datensatz von HC3 unter verum-Kondition.

**2.5.2.1 Berechnung der kortikalen Power**

Aus den Daten jedes 1s-Segments, errechnete sich die absolute Power aus der Wurzel des Wertes der Fast-Fourier-Transformation (fft-tool in fieldtrip) und wurde dann über alle Fenster gemittelt. Um die relative Power zu berechnen, wurden die Power-Werte jeder Frequenz addiert und die Summe aller Power-Wert über den gesamten Frequenzbereich als 100% betrachtet. Daraus ergab

sich für jede Frequenz ein prozentualer Power-Wert als Anteil an der Summe aller Power-Werte. Zunächst wurde die gemittelte relative Power jeder Sitzung und Kondition an der Elektrodenposition C3 über alle Probanden der jeweiligen Gruppe (,HC',PD') ermittelt. Die Position C3 wurde gewählt, da sie am ehesten über dem primär-motorischen Areal eines Rechtshänders liegt. Allerdings kann die Aktivität über C3 natürlich nicht exklusiv dem primär-motorischen Cortex zugeordnet werden. Danach wurden die einzelnen Powerspektren an C3 von jedem Probanden und jeder Sitzung visuell inspiziert. Der Höchstwert pro Frequenzband (siehe Tabelle 5) wurde für jeden Probanden, jede Sitzung und jede Kondition ermittelt.



**Abbildung 7: Beispielhaftes Frequenzspektrum eines Teilnehmers**  
Senke zwischen 40 und 60Hz durch notch-Filter

### 2.5.2.2 Die Fast-Fourier Transformation (FFT)

Die Fast-Fourier Transformation (FFT) kann absolute Werte von Daten einer Zeitreihe reversibel in komplexe Frequenzspektren umwandeln (Tenke and Kayser, 2005). Es werden die verschiedenen Amplituden (in Volt) bei unterschiedlichen Frequenzen angezeigt. Dabei wird die Amplitude einer Welle in diskrete Werte umgewandelt. Windowing reduziert mögliche Ungenauigkeiten

der Darstellung des ursprünglichen Power-Spektrums, die durch die FFT entstehen können und als „spectral leakage“, also ein spektrales Leck, bezeichnet werde (Harris, 1978). Die FFT geht von endlichen Datensätzen aus und interpretiert sowohl die Zeit als auch die Frequenz als kreisförmige Topologie. Dadurch kommt es bei Datensätzen, die nicht periodisch oder ein Vielfaches der Periode sind, zur „Verschmierung“ der Frequenzauflösung (Harris, 1978). Das Windowing verbindet die Endpunkte der Datensätze und kreiert eine kontinuierliche Wellenform.

### **2.5.2.3 Kohärenzanalysen**

Kovarianzanalysen sind dimensional und von Maßeinheiten abhängig. Sie können zwar eine lineare Abhängigkeit ausschließen, bieten jedoch kein quantitatives Maß für lineare Abhängigkeit. Aufgrund dieser Limitation suchte man nach Möglichkeiten die lineare Abhängigkeit zu quantifizieren (Rosenberg et al., 1989). Es lag nahe, Regressionsanalysen wie die Fourier-Transformation zu verwenden, da diese mit Korrelationskoeffizienten arbeitet, welche dimensionslos sind (Rosenberg et al., 1989). Diese liegen natürlicher Weise zwischen -1 und 1. Dabei bedeutet null, dass keine Korrelation vorhanden ist, und  $|1|$  gibt eine perfekte lineare Korrelation an (Rosenberg et al., 1989). Das Quadrat des Korrelationskoeffizienten kann als Maß für die Genauigkeit der linearen Korrelation verwendet werden und liegt zwischen 0 und 1 (Rosenberg et al., 1989). Auf einem sehr ähnlichen Modell basiert in der Zeit-Frequenzanalyse die sogenannte Kohärenz (Rosenberg et al., 1989). Die Kohärenz wird errechnet, um die Synchronisation zwischen zwei oszillierenden Aktivitäten zu messen und gibt den Grad der linearen Korrelation zwischen zwei Powerspektren über der Frequenz an. Sie wird aus den beiden Autoleistungsspektren (power spectral density) und dem Kreuzleistungsspektrum berechnet. Dabei werden das Kreuzleistungsspektrum  $G_{AB}$  und die beiden Autoleistungsspektren  $G_{AA}$  und  $G_{BB}$  in der Signalanalyse aus berechneten Fourierspektren gewonnen, wobei Daten einer Zeitreihe über der Frequenz dargestellt wurden. Der Wert liegt zwischen null und eins, bei einem Wert von 1 liegt eine vollständige lineare Korrelation

vor. In diesem Fall wird das Betragsquadrat des mittleren Kreuzleistungsspektrums gleich groß wie das Produkt der Autoleistungsspektren (Randall, 1987).

Die Kohärenz  $y^2(f)$  berechnet sich anhand der folgenden Formel (Randall, 1987):

$$y^2(f) = \frac{|G_{AB}(f)|^2}{G_{AA}(f) \cdot G_{BB}(f)}$$

**Formel 2: Kohärenz (Randall, 1987)**

Formel übernommen aus Randall, R. B. 1987. *Frequency Analysis 3rd edition*, p.230-233, Brüel & Kjær, Naerum, Denmark

Es gibt verschiedene Gründe, warum die Kohärenz einen Wert ungleich 1 annehmen kann. Ein spektrales Leck, wie oben beschrieben, bei zu geringer Frequenzauflösung oder falschem windowing ebenso, wie nicht mit dem Signal in Zusammenhang stehendes Rauschen der Grundsignale oder eine nicht vorhandene lineare Korrelation (Randall, 1987).

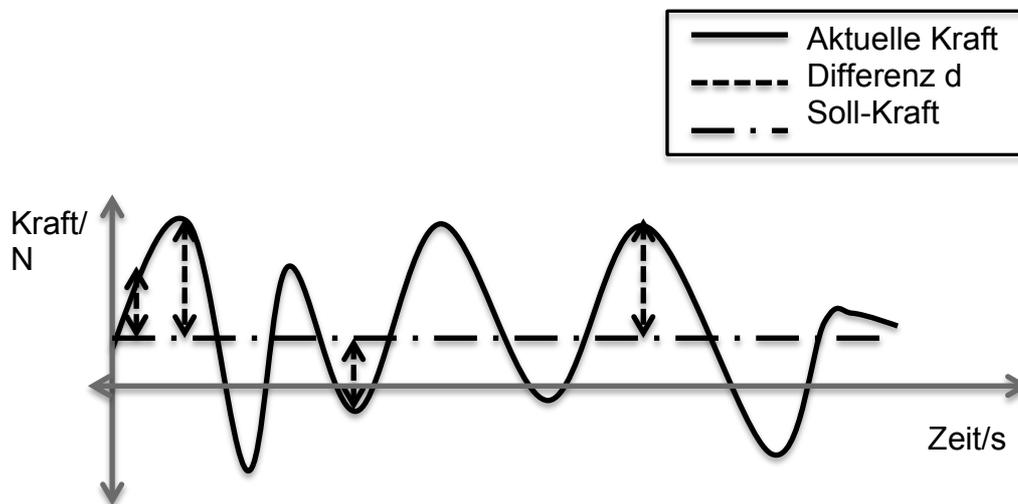
**2.5.3.3 Berechnung der kortikomuskulären Kohärenz**

Als Maß der Synchronisierung von Motorkortex und spinalen Motoneuronen wurde die kortikomuskuläre Kohärenz aus den EEG- und EMG-Daten berechnet. Die wichtige Rolle der CMC wurde bereits breit diskutiert (Mima and Hallett, 1999a, Salenius et al., 1996, Salenius et al., 1997, Baker et al., 1997, Conway et al., 1995). Da das Oberflächen-EEG gegen eine Referenzelektrode gemessen wird, sollte diese elektrisch möglichst ruhig sein (Mima and Hallett, 1999a). Die Qualität der CMC wird durch referenzfreie Ableitung des EEGs stark verbessert (Mima and Hallett, 1999a, Mima and Hallett, 1999b, Nunez et al., 1997). Dies konnte durch Anwendung der Laplace-Transformation erreicht werden (siehe 2.5.1.3). Aufgrund eines störenden Hintergrundrauschens, das durch die Hauptkomponentenanalyse und die verschiedenen Filter nicht entfernt werden konnte, wurden die EMG-Daten von PD3 verworfen und nicht in die Kohärenzanalysen eingeschlossen. Daher wurden die CMC-Analysen mit den Daten von n=9 Patienten und n=11 gesunden Kontrollen berechnet. Dabei wurde die kortikomuskuläre Kohärenz aus der kortikalen Power (EEG-Kanal

C3) und jeweils den EMG-Kanälen APB (Kanal 26) und FDI (Kanal 27) berechnet. Es wurde also die kortikomuskuläre Kohärenz zwischen Motorkortex und den spinalen Motoneuronen, die den Musculus abductor pollicis brevis [ $CMC_{APB}$ ] und den M. interosseus dorsalis des Pollicis [ $CMC_{FDI}$ ] ansteuern, berechnet. Zunächst wurden die Kohärenzen  $CMC_{APB}$  und  $CMC_{FDI}$  über alle Probanden der jeweiligen Gruppe gemittelt. Danach wurden die einzelnen Kohärenzspektren der  $CMC_{APB}$  und  $CMC_{FDI}$  von jedem Probanden und jeder Sitzung visuell inspiziert. Der maximale Höchstwert pro Frequenzband (siehe Tabelle 5) unabhängig vom Signifikanzniveau wurde für jeden Probanden, jede Sitzung und jede Kondition ermittelt, ebenso wie die Anzahl der Höchstwerte über dem Signifikanzniveau pro Frequenzband. Wenn in den statistischen Analysen [3x2x2 rmANOVA mit den Faktoren Kondition (‘verum’/‘sham’), Sitzung (‘premotor’/‘postmotor1’/‘postmotor2’) und Muskel (‘FDI’/‘APB’)] kein signifikanter Unterschied für den Faktor Muskel vorhanden war, wurde der Durchschnitt aus der  $CMC_{APB}$  und  $CMC_{FDI}$  berechnet und für weitere Analysen als CMC verwendet (Weiss et al., 2012).

#### **2.5.4 Accuracy Error**

Zur objektiven Bewertung der motorischen Performance der Probanden wurden die Mechanogramm-Daten ausgewertet (siehe Feinmotorikmessung mit Präzisionsgriff-Aufgabe) und der sogenannte Accuracy Error R berechnet. Der Accuracy Error stellt ein Maß für die Präzision dar, mit welcher der Proband das Kraftmessgerät bedient.



**Abbildung 8: Schematische Darstellung der aktuellen Kraft und der Soll-Kraft**

Kleinere Werte des Accuracy Errors  $R$  sind als bessere feinmotorische Performance des Probanden zu verstehen. Zunächst wurde die Differenz  $d$  zwischen der aktuellen Kraft  $Force_{Ist}$  und der vorgegebenen Soll-Kraft  $Force_{Soll}$  (2N) berechnet (Weiss et al., 2012). Das quadratische Mittel dient zur Mittelwertbestimmung einer Messreihe. Es eignet für sich periodisch ändernde Werte besonders gut, in diesem Fall die Differenz zwischen den zeitlich veränderlichen Kraft-Messwerten ( $Force_{Ist}$ ) und der konstanten Kraft ( $Force_{Soll}$ ). Dabei wird die Wurzel aus der Summe der quadrierten Zahlenwerte ( $d$ ) gezogen.

$$R(d) = \sqrt{\sum_{i=1}^n d_i^2}$$

**Formel 3: Accuracy Error**

## **2.6 Statistische Analysen**

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm IBM SPSS statistics, Version 21 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Germany) verwendet. Deskriptive Analysen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben, wenn parametrische Verfahren verwendet wurden.

### **2.6.1 t-Test für abhängige und unabhängige Stichproben**

Der gepaarte t-Test für abhängige oder unabhängige Stichproben stellt eine Entscheidungshilfe zur Beurteilung der Unterschiede der Mittelwerte zweier Stichproben auf Grundlage der Differenz der Gruppenmittelwerte dar (Rasch, 2010). Er eignet sich für intervallskalierte normalverteilte Zielvariablen und stellt daher ein parametrisches Verfahren dar. Er vergleicht die Mittelwerte zweier Stichproben um zu beurteilen, ob sich die Stichproben zufällig voneinander unterscheiden oder ob sich die Mittelwerte der beiden Stichproben systematisch voneinander unterscheiden (Rasch, 2010). Er wird zum Vergleich von Messreihen innerhalb derselben Person (abhängige Stichprobe) oder von zwei verschiedenen Gruppen (unabhängige Stichprobe) verwendet. Der t-Test wird durch Fallzahl, Größe des Mittelwertunterschieds und Streuung beeinflusst. Multiples Testen mithilfe von paarweisen Einzelvergleichen führt zu einer Akkumulation des  $\alpha$ -Fehlers. Die Nullhypothese  $H_0$  nimmt an, dass zwischen den Gruppen kein Unterschied besteht. Wird sie verworfen und die Alternativhypothese  $H_1$  angenommen, weiß man, dass es zwischen den Gruppen einen signifikanten Unterschied gibt. Das Konfidenzintervall wurde auf 95% festgelegt, ein p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde als signifikant gewertet.

### **2.6.2 Chi-Quadrat-Test**

Der Chi-Quadrat-Test wird unter anderem zum Vergleich zweier kategorialer Messreihen auf Unterschiede verwendet und prüft ob die zwei Gruppen statistisch voneinander unabhängig sind (Rinne, 2008, Andreß, 2003). Der Test wurde hier zum Vergleich der Geschlechterverteilung der beiden Gruppen verwendet.

### 2.6.3 Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA)

Mithilfe der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (repeated measures analysis of variance, rmANOVA) lässt sich der Einfluss von Faktoren (Einflussvariablen) auf die Zielvariable feststellen (Bewick et al., 2004). Dabei wird untersucht, ob die Varianz zwischen mehreren Gruppen größer ist, als innerhalb der Gruppen. Dadurch lässt sich feststellen, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gibt. Voraussetzung für die Varianzanalyse ist eine Normalverteilung und eine Varianzhomogenität der Messwerte. Die Normalverteilung kann mithilfe eines Shapiro-Wilk-Tests, die Varianzhomogenität mithilfe eines Levene-Tests festgestellt werden.

Die Varianzanalyse stellt eine Erweiterung des t-Tests für unabhängige Stichproben dar, wenn man den Einfluss mehrerer Faktoren untersuchen möchte (Bewick et al., 2004) und vermeidet multiples Testen mit Akkumulierung eines Fehlers erster Art ( $\alpha$ -Fehlers) (Bewick et al., 2004). Die Nullhypothese  $H_0$  nimmt an, dass zwischen den Gruppen kein Unterschied besteht. Wird sie verworfen und die Alternativhypothese  $H_1$  angenommen, weiß man, dass es zwischen mindestens zwei oder mehr Gruppen einen signifikanten Unterschied gibt, allerdings nicht zwischen welchen. Das Konfidenzintervall wurde auf 95% festgelegt, ein p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde als signifikant gewertet. Wenn mehr als zwei Gruppen miteinander verglichen werden, kann man mithilfe eines post-hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur feststellen, welche Gruppen sich signifikant unterscheiden (Bewick et al., 2004). Dies ermöglicht es auf multiples Testen mithilfe von t-Tests zu verzichten. Er berücksichtigt die sogenannte Alphainflation und gleicht die Akkumulierung des  $\alpha$ -Fehlers aus (Bewick et al., 2004). Die repeated-measures-ANOVA beruht auf der Annahme, dass jede Ebene eines „within-subject“ Faktors (Faktor innerhalb des Subjekts) ähnliche Varianzen hat. Falls die Varianzen nicht ähnlich sind, kann man dies mit einem Korrekturfaktor (Epsilon  $\varepsilon$ ), z.B. der Greenhouse-Geisser-Korrektur oder der Huynh-Feldt-Korrektur, ausgleichen.

#### **2.6.4 Shapiro-Wilk-Test**

Der Shapiro-Wilk-Test testet auf eine Normalverteilung der Messwerte innerhalb einer Messreihe (Shapiro and Wilk, 1965). Die Nullhypothese  $H_0$  nimmt an, dass eine Normalverteilung besteht. Wird sie verworfen und der p-Wert signifikant ( $\leq 0,05$ ), liegt keine Normalverteilung vor.

#### **2.6.5 Statistische Analyse des UPDRS III**

Für die Analyse der klinischen Auswirkungen der Stimulation auf Parkinson-Patienten wurden die beiden Konditionen ‚verum‘ und ‚sham‘ verglichen. Zunächst wurden die Daten mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung überprüft. Wenn die Signifikanzwerte über 0,05 lagen, konnte  $H_0$  verworfen werden und von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Um einen Fehler aufgrund von multiplem Testen zu vermeiden, wurde eine 2x3 rmANOVA (Varianzanalyse) mit den Faktoren (Einflussvariablen) Kondition (‚verum‘/‚sham‘) und Sitzung (‚pre‘/‚post1‘/‚post2‘) durchgeführt. Falls sich  $\epsilon > 0,75$  darstellte, wurde die Huynh-Feldt Korrektur angewendet, bei  $\epsilon < 0,75$  die Greenhouse-Geisser Korrektur. Der UPDRS Teil III wurde zunächst für die Aufgaben 18-26 ausgewertet. Danach wurden zudem die motorischen Aufgaben der Hände, die Aufgaben 22-25, sowohl für beide Hände als auch spezifisch nur für die rechte Hand ausgewertet.

#### **2.6.6 Statistische Analyse des Accuracy Errors**

Zunächst wurden die absoluten Werte des Accuracy Errors vor der Stimulation (‚pre‘) der verum- und sham-Kondition mithilfe eines t-Tests für abhängige Stichproben verglichen, um Unterschiede zwischen den Konditionen vor Stimulation auszuschließen. Zudem wurde der Mittelwert des Accuracy Errors vor Stimulation der beiden Gruppen abgebildet. Dieser wurde aus der Summe der

beiden Konditionen vor Stimulation errechnet (,pre' in verum-Kondition + ,pre' in sham-Kondition).

Da der Accuracy Error R eine sehr individuelle Größe ist und interindividuell stark variiert, wurde der premotor-Wert als Baseline genommen und die Veränderung z des Accuracy Errors von vor zu nach Stimulation zwischen den Konditionen verglichen und als Bruch angegeben. Nahm die Veränderung (,post1/pre' oder ,post2/pre') einen Wert von 1 an, bedeutete dies, dass der Accuracy Error vor und nach Stimulation genau gleich war. Ein Wert größer 1 bedeutete eine Vergrößerung des Accuracy Errors nach Stimulation im Vergleich zu davor, ein Wert kleiner 1 zeigt eine Verringerung des Accuracy Errors an. Dadurch, dass die Veränderung als Vielfaches des Ausgangswertes dargestellt wurde, konnte der interindividuelle Unterschied ausgeglichen werden und die Individuen besser miteinander verglichen werden. Der berechnete Wert wurde mithilfe einer 2x3x2 rmANOVA mit den Faktoren Kondition (,verum'/,sham'), Sitzung (,post1/pre'/,post2/pre') und Gruppe (,PD'/,HC') statistisch analysiert. Falls sich Epsilon größer 0.75 darstellte, wurde die Huynh-Feldt Korrektur angewendet, bei Epsilon kleiner 0,75 die Greenhouse-Geisser Korrektur.

### **2.6.7 Statistische Analyse der kortikalen Power**

Zur Analyse der kortikalen Power wurden die Maxima der relativen Power innerhalb eines Frequenzbandes verglichen. Obwohl der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung teilweise Signifikanzwerte unter 0,05 der Power- und Kohärenzwerte der einzelnen Sitzungen vorwies, wurde von einer repräsentativen Stichprobe aus der Grundgesamtheit der Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen ausgegangen und daher in den Analysen der kortikalen Power und der CMC parametrische Tests verwendet. Zunächst wurde ein Unterschied zwischen den Konditionen vor Stimulation mithilfe eines t-Tests für abhängige Stichproben ausgeschlossen. Es wurden die maximalen Höchstwerte mithilfe einer 2x3x2 rmANOVA mit den Kondition (,verum'/,sham'), Sitzung (,premotor'/,postmotor1'/,postmotor2') und Gruppe (,PD'/,HC') statistisch analysiert. Falls sich Epsilon größer 0.75 darstellte, wurde die Huynh-Feldt Korrektur angewendet, bei Epsilon kleiner 0,75 die Greenhouse-Geisser Korrektur.

### 2.6.8 Statistische Analyse der kortikomuskulären Kohärenz

Zunächst wurde ein Unterschied zwischen den Konditionen vor Stimulation mithilfe eines t-Tests für abhängige Stichproben ausgeschlossen. Dann wurde eine 3x2x2 rmANOVA mit den Faktoren Kondition (,verum',,sham'), Sitzung (,premotor',,postmotor1',,postmotor2') und Muskel (,FDI',,APB') anhand der maximalen Peaks pro Frequenzband jeweils für beide Gruppen (,HC',,PD') durchgeführt. Wenn kein signifikanter Unterschied für den Faktor Muskel vorhanden war, wurde die CMC aus dem Mittelwert der  $CMC_{APB}$  und  $CMC_{FDI}$  berechnet. Danach wurden die absoluten Höchstwerte der CMC vor und nach Stimulation verglichen. Analog zu statistischen Analyse der Power, wurden die maximalen Höchstwerte mithilfe einer 2x3x2 rmANOVA mit den Faktoren Kondition (,verum',,sham'), Sitzung (,premotor',,postmotor1',,postmotor2') und Gruppe (,PD',,HC') statistisch analysiert. Falls sich Epsilon größer 0.75 darstellte, wurde die Huynh-Feldt Korrektur angewandt, bei Epsilon kleiner 0,75 die Greenhouse-Geisser Korrektur.

## **3 Ergebnisse**

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse und statistischen Analysen der deskriptiven Statistik der Stichprobe, klinischen Tests, des Accuracy Errors sowie der Power- und Kohärenzanalysen dargestellt. Zunächst wurden die Stichproben näher charakterisiert. Dann wurden die klinischen Tests und der Accuracy Error als Form eines klinischen Parameters zur feinmotorischen Einstufung einer Kohorte beschrieben. Es folgte die Auswertung der elektrophysiologischen Daten wie der kortikalen Power und der kortikomuskulären Kohärenz.

### **3.1 Deskription der Stichprobe und Auswertung der klinischen Tests**

#### **3.1.1 Charakteristika der Stichprobe**

Die beiden Gruppen wurden in Hinblick auf Alter und Geschlecht auf Unterschiede untersucht. Ein t-Test für unverbundene Stichproben in Bezug auf das Alter zwischen beiden Gruppen ergab wie erwartet keinen Unterschied.

Da der Levene's Test für Gleichheit der Varianz einen signifikanten Wert kleiner 0,05 ergab, wurde keine Varianzgleichheit angenommen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied mit  $p = 0,193$  zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters. Ein Chi-Quadrat-Test mit Kontinuitätskorrektur (weil  $n > 20$  und  $< 60$ ) ergab keinen Unterschied ( $p = 1,0$ ) zwischen den Gruppen hinsichtlich des Geschlechts.

### **Tabelle 6: Geschlecht und Alter**

Alter bedeutet in diesem Kontext das Alter bei Teilnahme an der Studie.

MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung

Gruppe	Geschlecht		Total	Alter als MW $\pm$ SD
	männlich	weiblich		
HC	6	5	11	58,6 $\pm$ 6,8
PD	6	4	10	64,3 $\pm$ 11,4
Total	12	9	21	

### **3.1.2 Darstellung der Ergebnisse des MMST, BDI, EHI**

Am ersten Untersuchungstag wurden, wie in Kapitel 2 beschrieben, die klinischen Daten der Teilnehmer erhoben. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Ergebnisse des MMST, BDI und EHI.

### **Tabelle 7: Auswertung des MMST, BDI und EHI**

MMST, Mini-Mental-Status-Test; BDI, Beck Depressions Inventar; EHI, Edinburgh Handedness Inventory; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung

Test	Patienten (PD)	Gesunde Kontrollen (HC)
	MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD
MMST	29 $\pm$ 1,2	29,1 $\pm$ 1,98
BDI	6,8 $\pm$ 4,9	2,9 $\pm$ 1,6
EHI	91 $\pm$ 11,3	92,7 $\pm$ 6,1

### **3.1.3 Darstellung der Ergebnisse des UPDRS**

Es wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung der einzelnen UPDRS-Ergebnisse als Balkendiagramme dargestellt und mittels rmANOVA mit einem post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur auf signifikante Unterschiede überprüft.

Der post-hoc-Test zeigt dabei an, zwischen welchen Mittelwerten in einer Gruppe es signifikante Unterschiede gibt.

Es zeigte sich eine Reduktion des UPDRS III in der verum-Kondition direkt nach (,post1') und dreißig Minuten nach Stimulation (,post2'), während es in der sham-Kondition nur zu einer geringen Änderung der Werte nach Stimulation kam. Bei der Auswertung wurde der UPDRS III jeweils für Aufgabe 18-26 gesamt, Aufgabe 22-25 gesamt und Aufgabe 22-25 rechts ausgewertet. Es zeigten sich signifikante Unterschiede für den Faktor ,Kondition' und ,Sitzung'. Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei Analyse der feinmotorischen Aufgaben der Hand (Aufg. 22-25) [Faktor ,Sitzung' mit  $p= 0,001^*$ ; Faktor ,Kondition' mit  $p = 0,014^*$ ] sowie bei Einschluss der nicht-feinmotorische Aufgaben (Aufg. 18-26) [Faktor ,Sitzung' mit  $p= 0,003^*$ ; Faktor ,Kondition' mit  $p = 0,028^*$ ]. Die Ergebnisse der statistischen Analysen sind in Tabelle 9 dargestellt.

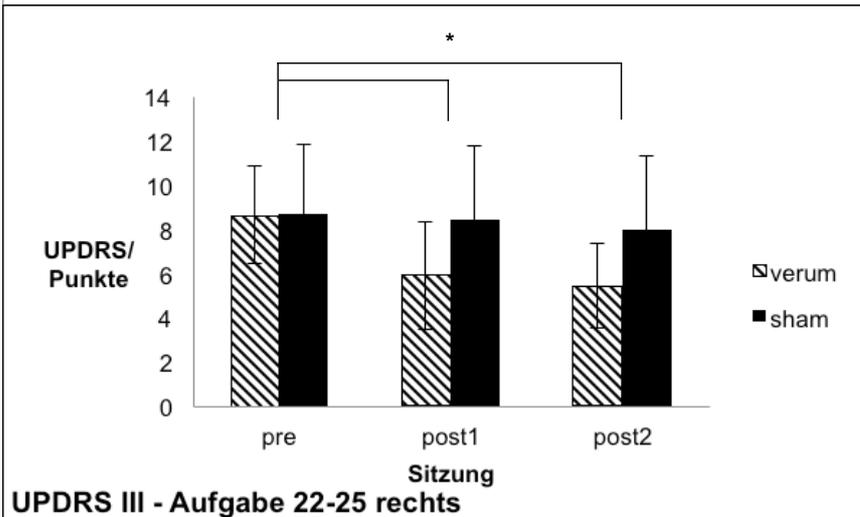
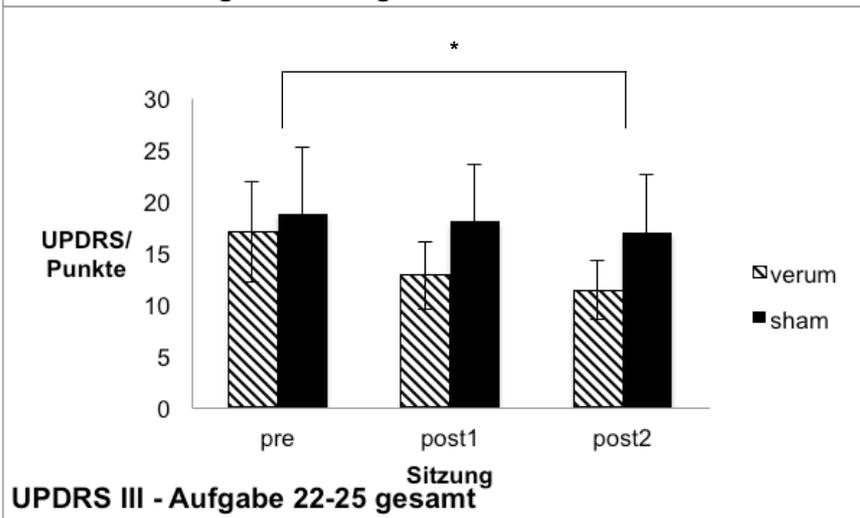
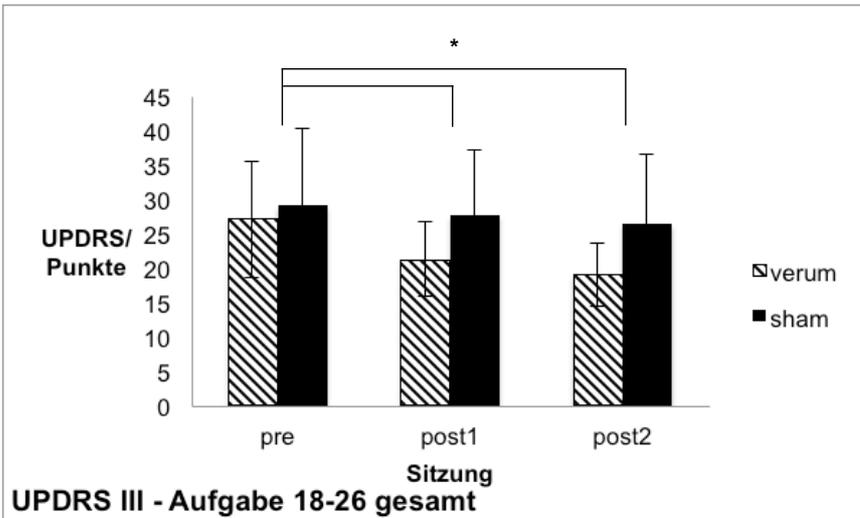
**Tabelle 8: Mittelwerte mit Standardabweichung des UPDRS III**

22-25 rechts: Aufgabe 22-25, nur Werte der rechten Hand

22-25 gesamt: Aufgabe 22-25, Werte beider Hände sowie des Kopfes

18-26 gesamt: Aufgabe 18-26 für rechts, links und Kopf

	Pre	Post 1	Post 2
UPDRS I	1,4 ± 1,3	-	-
UPDRS II	12,9 ± 5,9	-	-
UPDRS III			
22-25 rechts verum	8,6 ± 2,2	5,9 ± 2,4	5,4 ± 1,9
22-25 rechts sham	8,7 ± 3,2	8,4 ± 3,3	8,0 ± 3,3
22-25 gesamt verum	17 ± 4,7	12,8 ± 3,2	11,3 ± 2,8
22-25 gesamt sham	18,8 ± 6,4	18,0 ± 5,5	16,9 ± 5,6
18-26 gesamt verum	27,1 ± 8,4	21,2 ± 5,4	19,1 ± 4,5
18-26 gesamt sham	29,1 ± 11,1	27,7 ± 9,4	26,5 ± 9,97



**Abbildung 9: Übersicht über die Mittelwerte mit Standardabweichung des UPDRS III**

Analyse der Aufgaben 18-26 gesamt (A), 22-25 gesamt (B) und 22-25 rechts (C)

\*, signifikant

**Tabelle 9: rmANOVA mit post-hoc Test des UPDRS III**

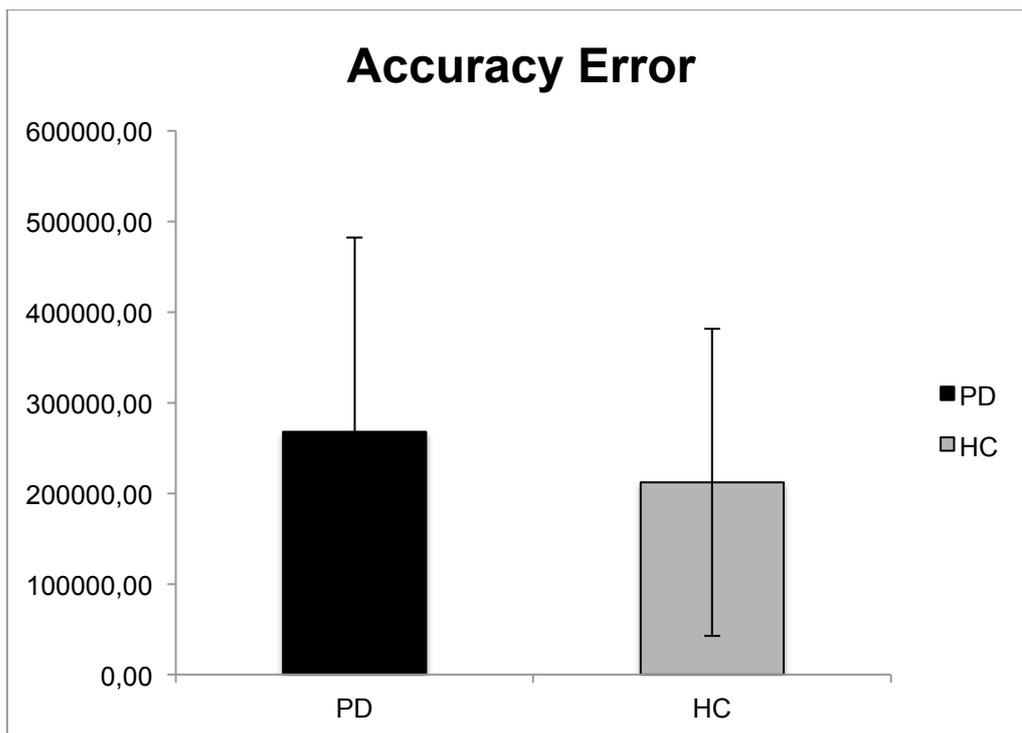
Auswertung der Mittelwerte des UPDRS III mit 2x3 rmANOVA mit den Faktoren Kondition (,verum',,sham') und Sitzung (,pre',,post1',,post2') sowie post-hoc Test mit Bonferronikorrektur.

HF, Huynh-Feldt korrigiert; GG, Greenhouse-Geisser korrigiert; \*, signifikant; gesamt, rechte und linke Hand sowie Kopf; rechts, rechte Hand;

Aufgaben	Faktor	Epsilon $\epsilon$	Signifikanz
18-26 gesamt	Kondition	> 0,75	<b>p=0,028*</b> (HF)
	Sitzung	< 0,75	<b>p=0,003*</b> (GG)
	pre und post1		p = 0,041*
	post1 und post2		p = 0,162
	pre und post2		p = 0,013*
	Kondition x Sitzung	< 0,75	p=0,088 (GG)
22-25 gesamt	Kondition	> 0,75	<b>p=0,014*</b> (HF)
	Sitzung	> 0,75	<b>p=0,001*</b> (HF)
	pre und post1		p = 0,058
	post1 und post2		p = 0,332
	pre und post2		p = 0,012*
	Kondition x Sitzung	< 0,75	p=0,065 (GG)
22-25 rechts	Kondition	> 0,75	<b>p=0,038*</b> (HF)
	Sitzung	> 0,75	<b>p=0,000*</b> (HF)
	pre und post1		p = 0,009*
	post1 und post2		p = 0,786
	pre und post2		p = 0,003*

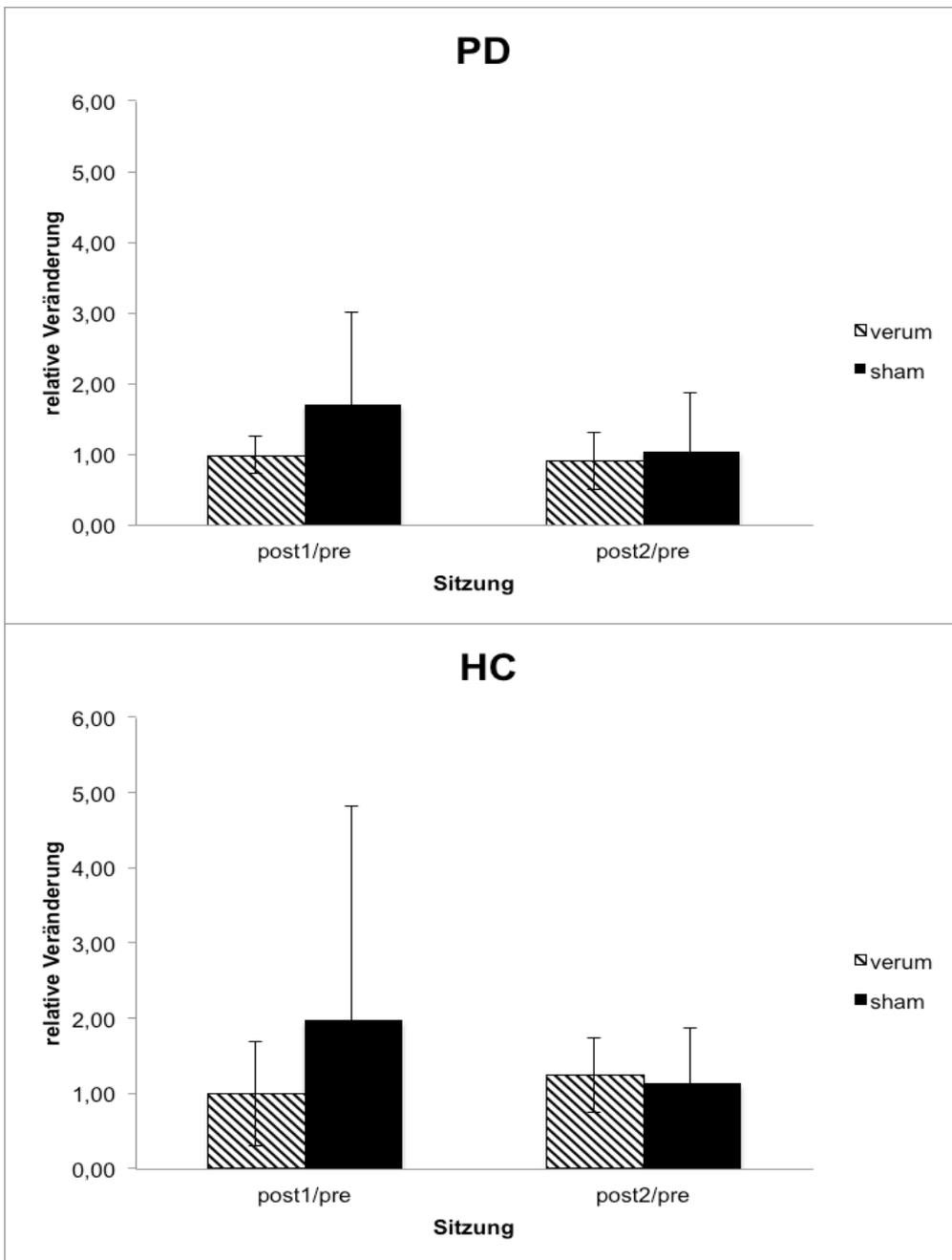
### 3.2 Auswertung des Accuracy Errors

Ein Vergleich zwischen *verum*- und *sham*-Kondition des absoluten Accuracy Errors vor der Stimulation (,pre') mithilfe eines t-Tests für abhängige Stichproben ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen *verum*- und *sham*-Kondition vor Stimulation in beiden Gruppen. Der p-Wert der Patientengruppe betrug  $p=0,322$ , der p-Wert der Kontrollgruppe betrug  $p = 0,992$ . Im Mittel zeigte die Kontrollgruppe einen kleineren Accuracy Error als die Patientengruppe (Abbildung 10). Hierfür wurde der Mittelwert des Accuracy Errors beider Gruppen vor Stimulation (Summe von ,pre *verum*' und ,pre *sham*') berechnet.



**Abbildung 10: Mittlerer Accuracy Error der beiden Gruppen vor Stimulation**

Bei Auswertung der relativen Veränderung des Accuracy Errors zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des Accuracy Errors nach Stimulation (siehe Tabelle 10).



**Abbildung 11: relative Veränderung des Accuracy Errors in der Patientengruppe (PD) und der Kontrollgruppe (HC)**

**Tabelle 10: rmANOVA der relativen Veränderung des Accuracy Errors**

2x2x2 rmANOVA mit den Faktoren Kondition (,verum', ,sham'); Sitzung (,post1/pre', ,post2/pre')

HF, Huynh-Feldt korrigiert; GG, Greenhouse-Geisser korrigiert; HC, Kontrollgruppe; PD, Patientengruppe

Faktor	Epsilon $\epsilon$	Signifikanz
Kondition	> 0,75	p= 0,238 (HF)
Sitzung	> 0,75	p= 0,168 (HF)
Gruppe	> 0,75	p= 0,449 (HF)
Kondition x Sitzung	> 0,75	p= 0,109 (HF)
Kondition x Gruppe	> 0,75	p= 0,947 (HF)
Sitzung x Gruppe	> 0,75	p= 0,962 (HF)
Kondition x Gruppe x Sitzung	> 0,75	p= 0,629 (HF)

### 3.3 Auswertung der kortikalen Power

In diesem Kapitel wurden die Frequenzspektren der relativen kortikalen Power über Elektrodenposition C3, entsprechend dem primärmotorischen Kortex, von 1-30 Hz dargestellt und es erfolgte eine statistische Auswertung der Werte der beta-Power (13-30Hz), sowie anschließend der theta (4-7Hz)- und alpha (8-12Hz)-Power.

Zunächst wurde die kortikale Power vor Stimulation zwischen den Konditionen (,verum',,sham') auf Unterschiede überprüft. Dann wurde ein Überblick über die kortikale Power von 1-30Hz mithilfe von Frequenzspektren und Balkendiagrammen vor und nach Stimulation der Patienten- und Kontrollgruppe gegeben. Danach wurde die beta-Power analysiert, da sie für die Fragestellung der Stu-

die die entscheidendste Rolle spielt. Es folgte ein kurzer Überblick über die statistische Auswertung der theta- und alpha-Power.

### 3.3.1 Vergleich der kortikalen Power vor Stimulation

Um Unterschiede zwischen den beiden Konditionen schon vor Stimulation auszuschließen, wurden t-Tests für abhängige Stichproben in beiden Gruppen durchgeführt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Konditionen (,verum',,sham') vor Stimulation (siehe Tabelle 11).

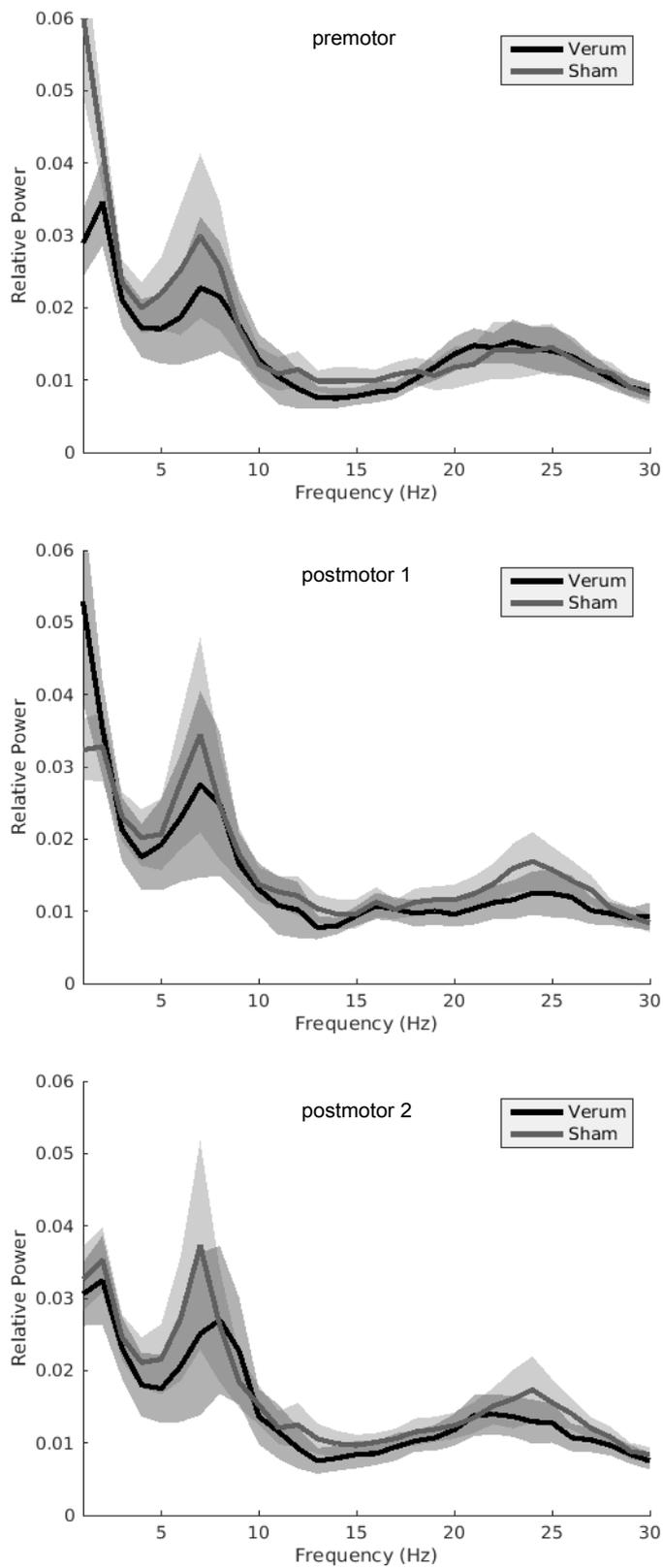
#### **Tabelle 11: Unterschiede der Power zwischen den Konditionen vor Stimulation**

Analyse mithilfe eines t-Tests für abhängige Stichproben  
 HC, Kontrollgruppe; PD, Patientengruppe; vs., versus

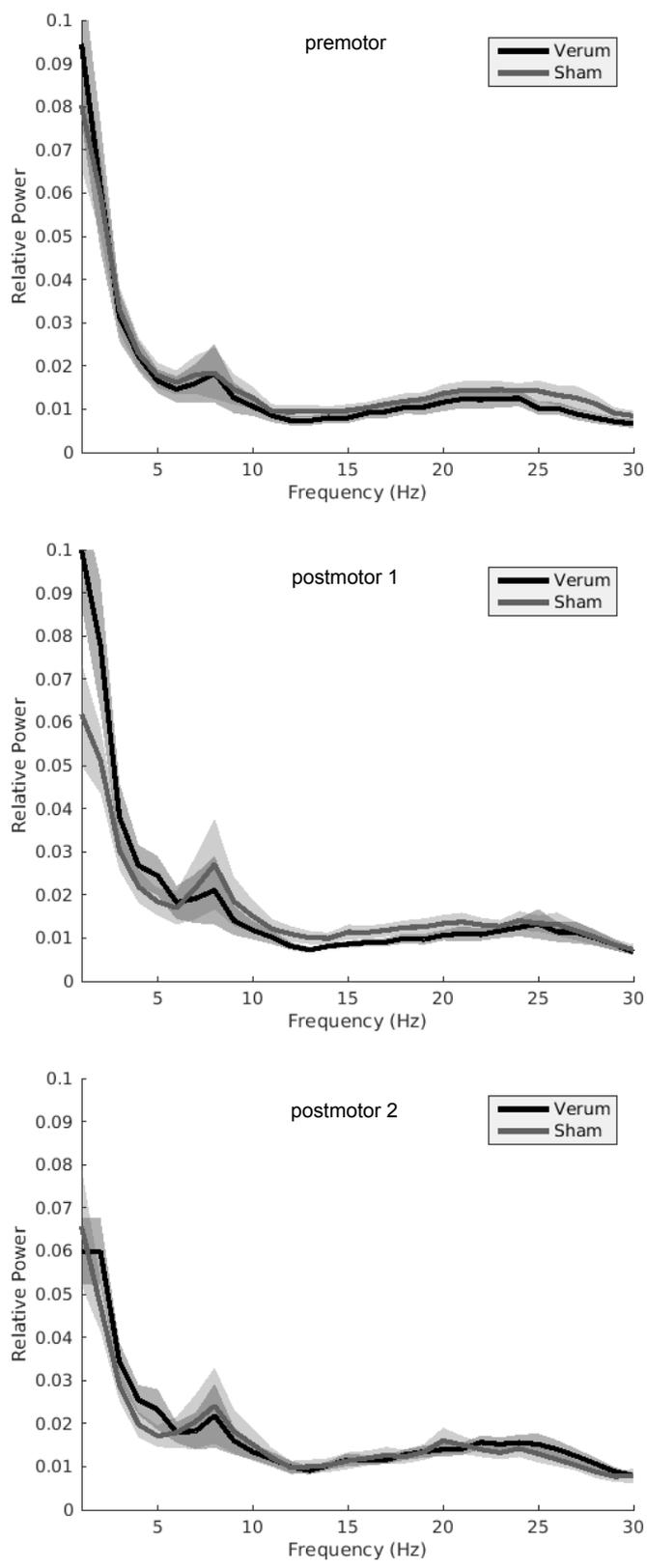
Vergleich zwischen den Konditionen	theta Signifikanz	alpha Signifikanz	beta Signifikanz
PD verum premotor vs. PD sham premotor	p = 0,058	p = 0,567	p = 0,680
HC verum premotor vs. HC sham premotor	p = 0,710	p = 0,856	p = 0,295

### 3.3.2 Überblick über die kortikale Power

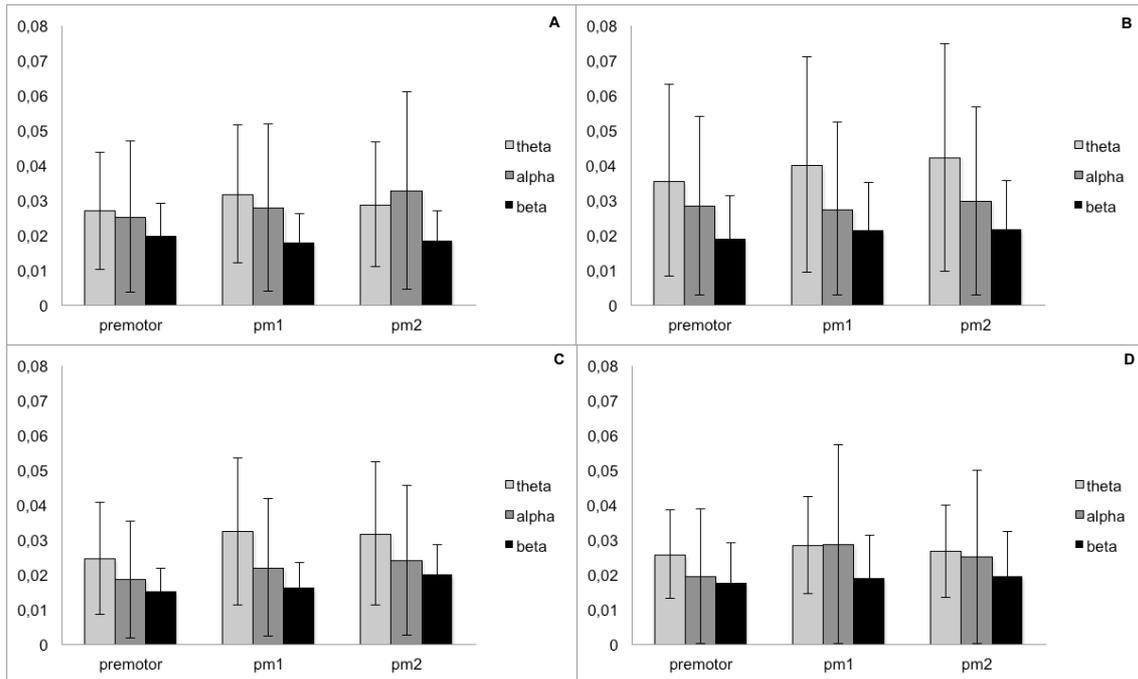
Die kortikale Power wurde von 1-30Hz im Zeitverlauf von vor der Stimulation (,premotor') zu direkt nach (,postmotor 1') und 30min nach Stimulation (,postmotor 2') dargestellt. Zunächst erfolgte die Darstellung der kortikalen Power mithilfe von Frequenzspektren, danach mithilfe eines Balkendiagrammes. Man beachte bei der Betrachtung der Frequenzspektren die unterschiedliche Skalierung der y-Achse (relative Power), welche bei der Patientengruppe bis 0,06 und bei der Kontrollgruppe bis 0,1 reicht. Die statistische Auswertung folgt nach Darstellung der Frequenzspektren.



**Abbildung 12: Frequenzspektrum der kortikalen Power über C3 mit Standardfehler (Schattierung) der Patientengruppe**  
 Frequency, Frequenz



**Abbildung 13: Frequenzspektrum der kortikalen Power über C3 mit Standardfehler (Schattierung) der Kontrollgruppe**  
 Frequency, Frequenz



**Abbildung 14: alpha-, beta- und theta-Power der beiden Gruppen mit Standardabweichung**

Power der Patientengruppe in verum-Kondition (A), Patientengruppe in *sham*-Kondition (B), Kontrollgruppe in verum-Kondition (C) und Kontrollgruppe in *sham*-Kondition (D)

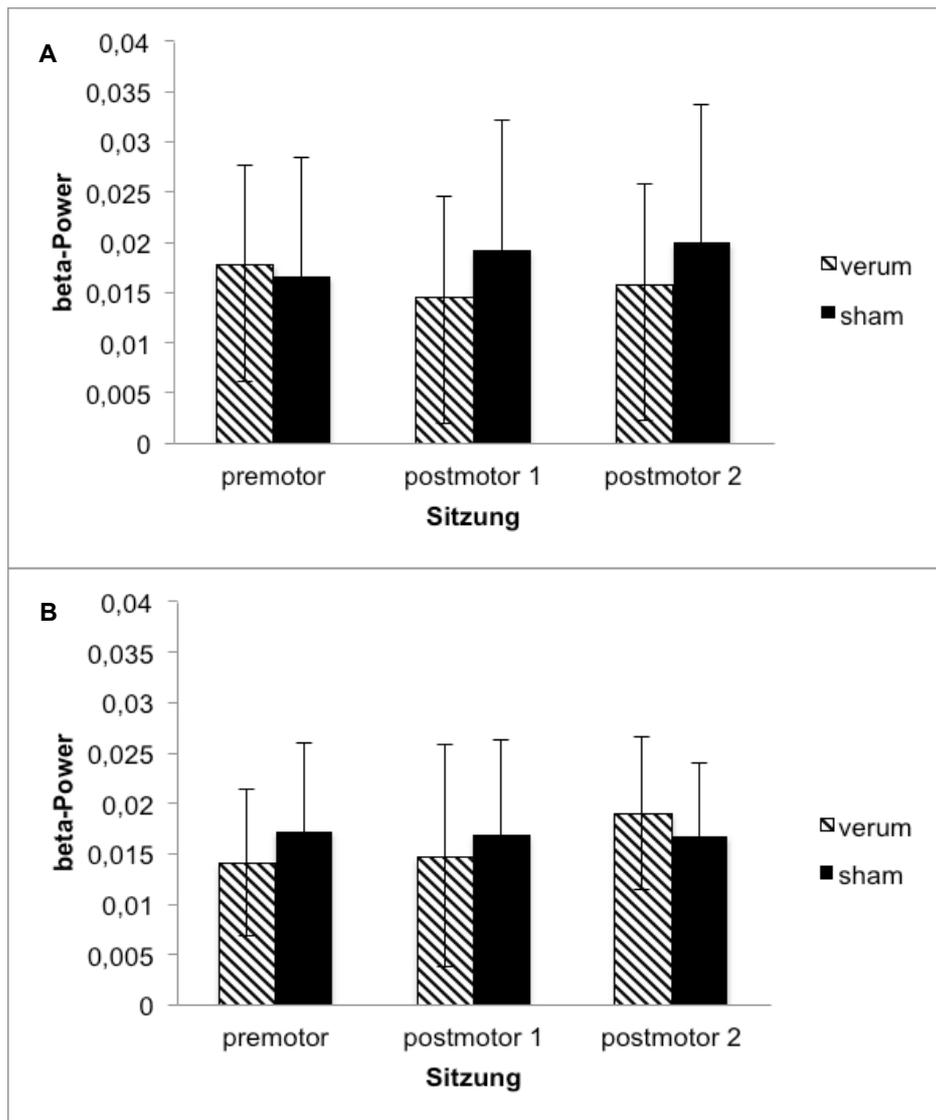
pre, premotor; pm1, postmotor 1; pm2, postmotor 2

hellgrau, theta; dunkelgrau, alpha; schwarz, beta

### 3.3.3 Auswertung der kortikalen Power im beta-Band

Das beta-Band wurde definiert als Frequenzbereich zwischen 13 und 30Hz. Hierbei wurde der Höchstwert im beta-Band für jeden Probanden, jede Sitzung und jede Kondition festgestellt und diese miteinander verglichen. Die beta-Power (13-30Hz) zeigte in den statistischen Analysen mittels rmANOVA keine signifikanten Unterschiede. Es zeigte sich ein Trend ( $p < 0,1$ ) hinsichtlich eines Unterschiedes zwischen den Konditionen. Da sich im Frequenzspektrum (Abbildung 13) eine geringere beta-Power zwischen 22 und 27Hz in der verum-Kondition als in der *sham*-Kondition nach Stimulation (,postmotor1' und ,postmotor2') zeigte, wurde eine Subanalyse der beta-Power für den Frequenzbereich 22-27Hz durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied für den Faktor ,Kondition' mit  $p = 0,037^*$  und für ,Kondition x Sitzung x Gruppe' mit  $p = 0,019^*$  (Tabelle 12). Dies wurde in Abbildung 15 mittels Balkendiagrammen

veranschaulicht. In der Patientengruppe verkleinerte sich die beta-Power (22-27Hz) von ‚premotor‘ zu ‚postmotor 2‘ in der verum-Kondition, während sie in der *sham*-Kondition leicht zunahm. In der Kontrollgruppe stieg die beta-Power in beiden Konditionen über die Zeit leicht an, wobei dies in der verum-Kondition vermehrt der Fall war.



**Abbildung 15: Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung der beta-Power (22-27Hz) in der Patientengruppe (A) und Kontrollgruppe (B)**  
 Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied für den Faktor ‚Kondition‘ mit  $p = 0,037^*$  und für ‚Kondition x Sitzung x Gruppe‘ mit  $p = 0,019^*$ .

Die beta-Power wurde mithilfe einer 2x3x2 rmANOVA mit den Faktoren Kondition (,verum'; ,sham'), Sitzung (,premotor'; ,postmotor1'; ,postmotor2') und Gruppe (,PD'; ,HC') für die Frequenzbereiche 13-30Hz und 22-27Hz durchgeführt.

**Tabelle 12: rmANOVA der beta-Power (13-30Hz und 22-27Hz)**

HF, Huynh-Feldt korrigiert; GG, Greenhouse-Geisser korrigiert; \*, signifikant

Faktor	Signifikanz	Signifikanz
	(13-30Hz)	(22-27Hz)
Kondition	p= 0,090 (HF)	<b>p= 0,037*</b> (HF)
Sitzung	p= 0,140 (GG)	p= 0,146 (HF)
Gruppe	p= 0,767 (HF)	p= 0,914 (HF)
Kondition x Sitzung	p= 0,538 (HF)	p= 0,334 (HF)
Kondition x Gruppe	p= 0,943 (HF)	p= 0,676 (HF)
Sitzung x Gruppe	p= 0,371 (HF)	p= 0,742 (HF)
Kondition x Gruppe x Sitzung	p= 0,186 (HF)	<b>p= 0,019*</b> (HF)

### 3.3.4 Auswertung der kortikalen Power im theta- und alpha-Band

Wie bereits oben beschrieben, zeigte sich nach Stimulation in der Kontrollgruppe eine Zunahme der theta-Power in der verum-Kondition. Die theta-Power der Patientengruppe stieg in beiden Konditionen nach Stimulation an. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der theta-Power in der rmANOVA für den Faktor ,Sitzung' (**p = 0,032\***) und ,Kondition x Sitzung' (**p = 0,046\***). Allerdings lag der p-Wert bei 0,058 beim Vergleich der Kondition der ,premotor'-Werte vor Stimulation. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der alpha-Power nach Stimulation. Die theta- und alpha-Power wurden mithilfe einer 2x3x2 rmANOVA mit den Faktoren Kondition (,verum'; ,sham'), Sitzung (,premotor';

‚postmotor1‘; ‚postmotor2‘) und Gruppe (‚PD‘; ‚HC‘) für die Frequenzbereiche 4-7Hz und 8-12Hz durchgeführt.

**Tabelle 13: rmANOVA der kortikalen theta- und alpha-Power**

HF, Huynh-Feldt korrigiert; GG, Greenhouse-Geisser korrigiert; \*, signifikant

Faktor	Signifikanz	Signifikanz
	Theta (4-7Hz)	Alpha (8-12Hz)
Kondition	p= 0,612 (HF)	p= 0,948 (HF)
Sitzung	<b>p= 0,032*</b> (HF)	p= 0,190 (HF)
Gruppe	p= 0,507 (HF)	p= 0,265 (HF)
Kondition x Sitzung	p= 0,584 (HF)	p= 0,749 (HF)
Kondition x Gruppe	<b>p= 0,046*</b> (HF)	p= 0,926 (HF)
Sitzung x Gruppe	p= 0,948 (HF)	p= 0,195 (GG)
Kondition x Gruppe x Sitzung	p= 0,443 (HF)	p= 0,546 (GG)

### 3.4 Auswertung der kortikomuskulären Kohärenz (CMC)

Es wurde zunächst für beide Gruppen (,PD',,HC') die gemittelte kortikomuskuläre Kohärenz CMC über alle Probanden jeweils zwischen C3 und den beiden Muskeln APB und FDI über einen breiten Frequenzbereich (1-100Hz) berechnet. Daraus wurden die  $CMC_{APB}$  und die  $CMC_{FDI}$  berechnet. Danach wurde jeder individuelle Datensatz visuell inspiziert und die Maxima von jedem Frequenzband der einzelnen Datensätze erfasst. Da sich innerhalb der Gruppen in allen Frequenzbändern kein signifikanter Unterschied in einer rmANOVA mit den Faktoren ,Kondition', ,Sitzung' und ,Muskel' für den Faktor ,Muskel' zeigte, wurde der Mittelwert aus der  $CMC_{APB}$  und  $CMC_{FDI}$  berechnet und danach als CMC bezeichnet. Dann wurden die absoluten Werte der CMC auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (,PD',,HC'), Konditionen (,verum',,sham') und Sitzungen (,premotor',,postmotor1',,postmotor2') mittels rmANOVAs überprüft.

Die Frequenzspektren der CMC variierten stark zwischen den Individuen sowohl in Hinblick auf die Höhe der maximalen Kohärenzpeaks als auch in Hinblick auf die Anzahl der Peaks pro Frequenzband. Es gilt bislang als unklar, ob eine Steigerung der CMC sich in einer höheren Anzahl an signifikant-kohärenten Peaks pro Frequenzband oder einem höheren absoluten Peak pro Frequenzband widerspiegelt. Da in der Literatur meist mit dem maximalen absoluten Peak gerechnet wird, wurden in dieser Studie die absoluten Werte der maximalen Peaks verglichen. Beispielhaft wurde für die beta-CMC zudem die Anzahl der Peaks im beta-Band vor und nach Stimulation deskriptiv dargestellt.

#### 3.4.1 Vergleich der CMC vor Stimulation

Um Unterschiede zwischen den beiden Konditionen schon vor Stimulation auszuschließen, wurden t-Tests für abhängige Stichproben in beiden Gruppen durchgeführt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Konditionen (,verum',,sham') vor Stimulation (siehe Tabelle 11).

### **Tabelle 14: Unterschiede der CMC zwischen den Konditionen vor Stimulation**

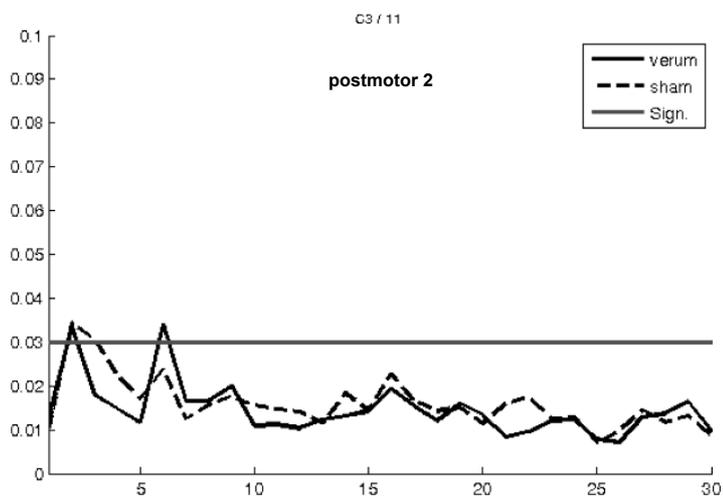
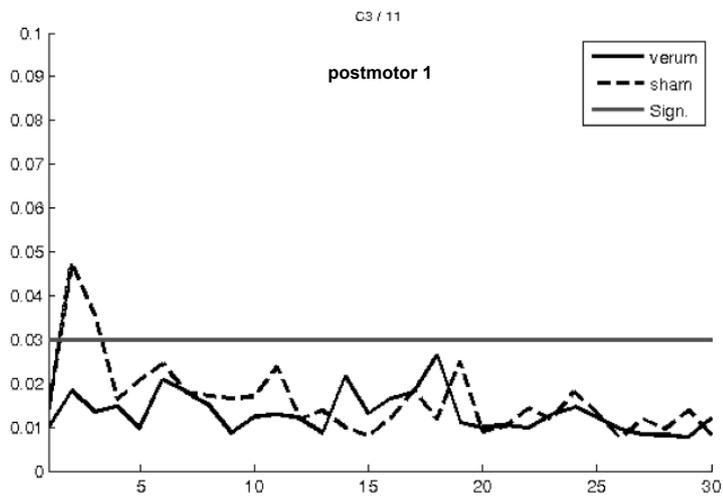
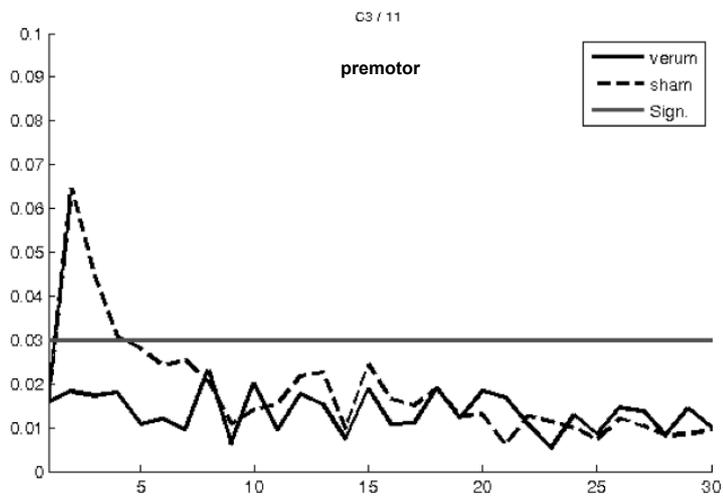
Analyse mithilfe eines t-Tests für abhängige Stichproben

HC, Kontrollgruppe; PD, Patientengruppe; vs., versus

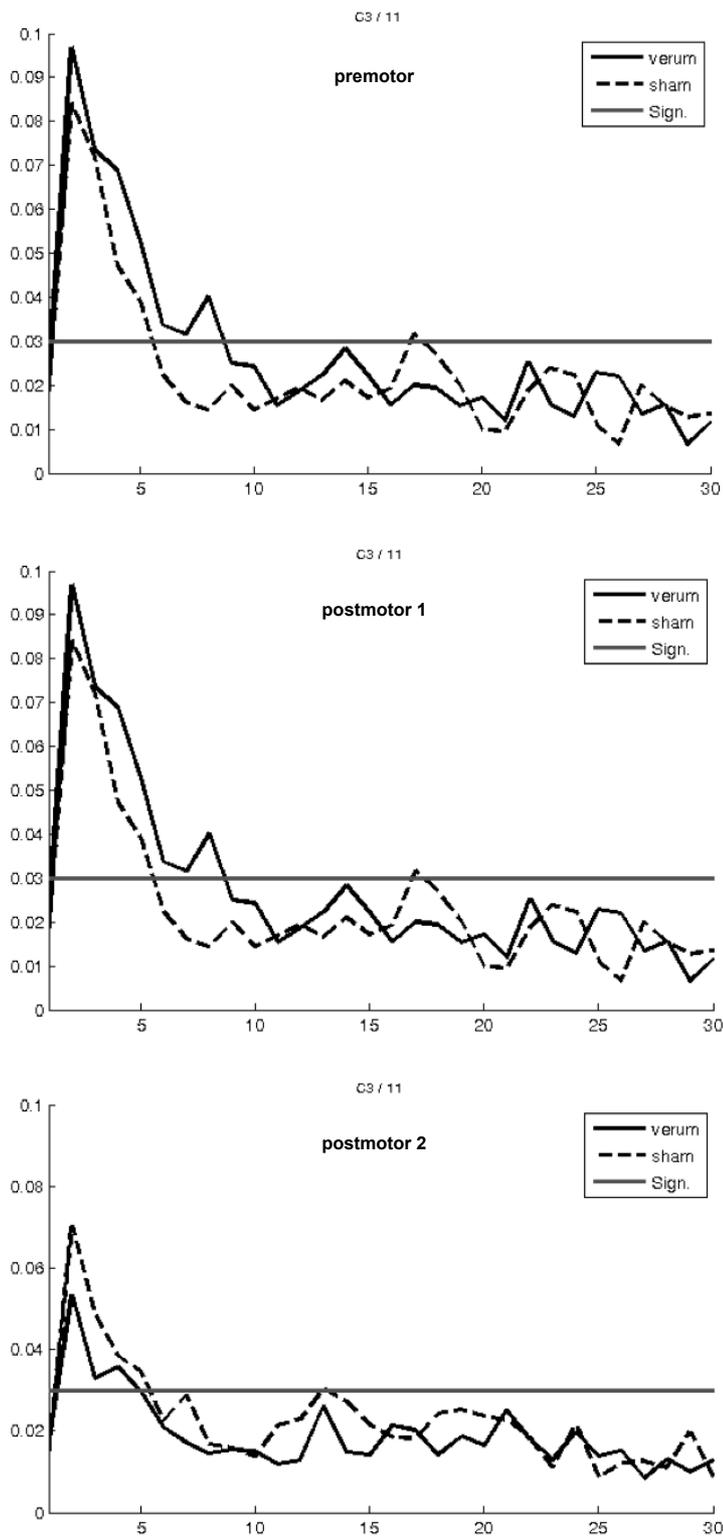
Vergleich zwischen den Konditionen	theta Signifikanz	alpha Signifikanz	beta Signifikanz
PD verum premotor vs. PD <i>sham</i> premotor	p = 0,068	p = 0,582	p = 0,857
HC verum premotor vs. HC <i>sham</i> premotor	p = 0,272	p = 0,609	p = 0,652

#### **3.4.2 Überblick über die kortikomuskuläre Kohärenz (1-30Hz)**

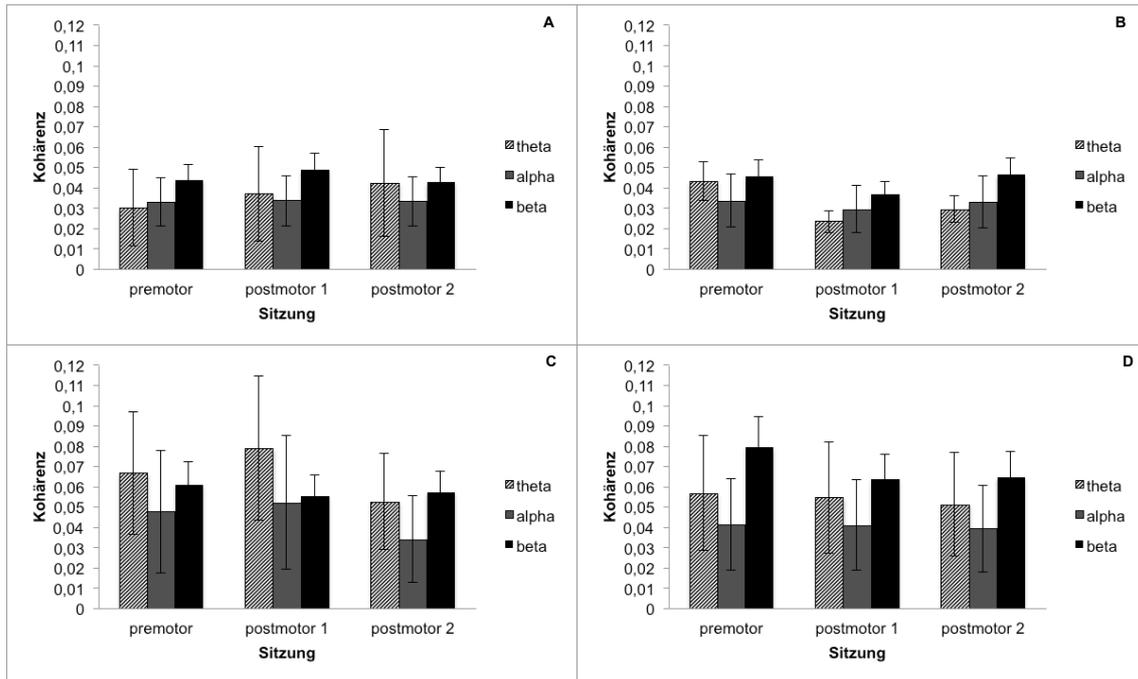
Im Folgenden wurde zunächst zur Veranschaulichung ein Überblick über die kortikomuskuläre Kohärenz  $CMC_{APB}$  zwischen C3 und M. abductor pollicis brevis (APB) der Frequenzbänder (theta, alpha, beta) mithilfe von Frequenzspektren (1-30Hz) vor (premotor), direkt nach Stimulation (postmotor 1) und 30min nach Stimulation (postmotor 2) der beiden Gruppen (PD, HC) gegeben.



**Abbildung 16: Frequenzspektrum der  $CMC_{APB}$  über dem motorischen Areal (C3) der Patientengruppe bei Präzisionsgriffaufgabe**  
 Sign., Konfidenzintervall bei 0,0297



**Abbildung 17: Frequenzspektrum der kortikomuskulären Kohärenz  $CMC_{APB}$  über dem motorischen Areal (C3) der Kontrollgruppe Sign., Konfidenzintervall bei 0,0297**



**Abbildung 18: Kortikomuskuläre Kohärenz der Patientengruppe in verum-Kondition (A), Patientengruppe in sham-Kondition (B), Kontrollgruppe in verum-Kondition (C) und Kontrollgruppe in sham-Kondition (D)** hellgrau, theta; dunkelgrau, alpha; schwarz, beta

Wie bereits im Frequenzspektrum der  $CMC_{APB}$  zu sehen war, zeigte die Kontrollgruppe in allen Frequenzbändern zwischen 1 und 30 Hz mehr kortikomuskuläre Kohärenz als die Patientengruppe. Dies wird in Abbildung 18 nochmals dargestellt.

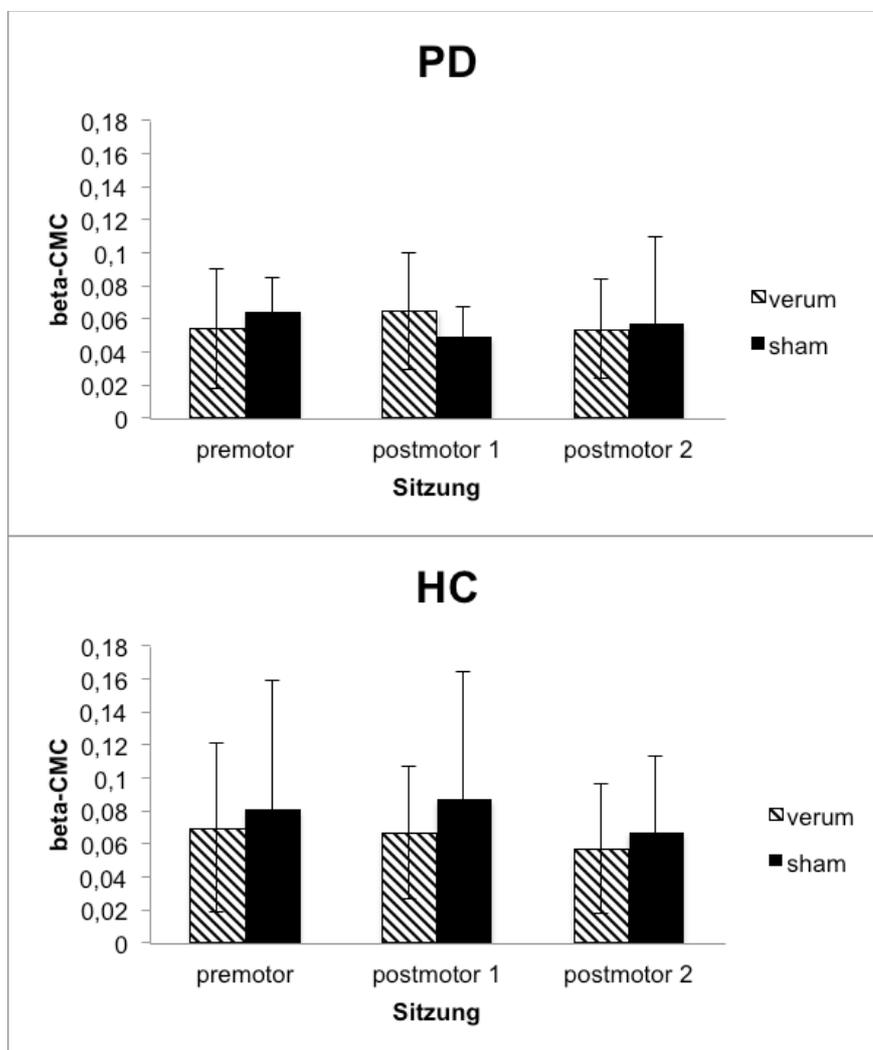
### 3.4.3 Auswertung der beta-CMC

#### Vergleich der Mittelwerte der beta-CMC

Die beta-CMC (13-30Hz) zeigte in der Patientengruppe in der verum-Kondition einen leichten Anstieg, der sich eine halbe Stunde später zurückgebildet hatte. In der sham-Kondition kam es zu einem Abfall der beta-CMC direkt nach Stimulation, der sich wieder dem Ausgangswert annäherte. Die Kontrollgruppe zeigte ein höheres Niveau an beta-CMC in beiden Konditionen, wobei sie sich in beiden Konditionen mit der Zeit verkleinerte. Dabei unterschied sich die Kontrollgruppe signifikant ( $p = 0,039^*$ ) von der Patientengruppe. Zudem zeigte sich ein Trend

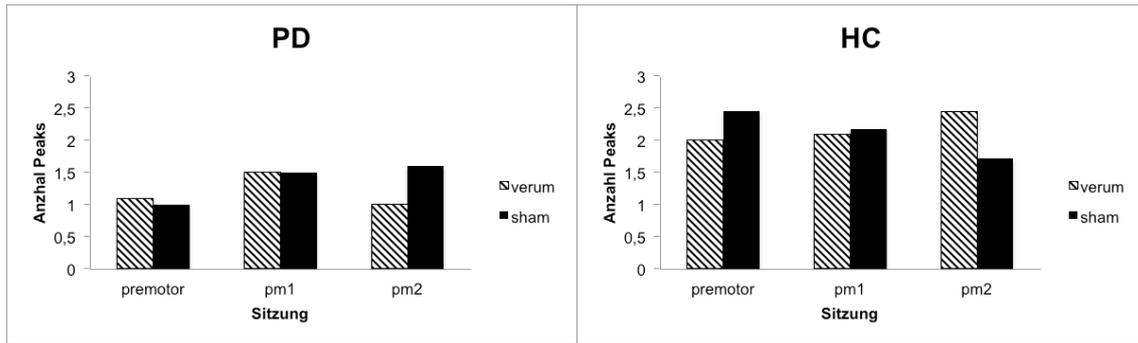
in Richtung eines Zusammenhangs ( $p = 0,058$ ) zwischen den Faktoren ‚Kondition x Gruppe x Sitzung‘.

Da sich im Frequenzspektrum zwischen 13 und 20Hz Hinweise für eine Zunahme der beta-Power in ‚postmotor1‘ ergaben, wurde für diesen Frequenzbereich eine Subanalyse gerechnet. Es zeigte sich ein signifikantes Ergebnis der rmANOVA für die Faktoren ‚Kondition x Gruppe x Sitzung‘ mit  $p = 0,006^*$ . Es wurde ebenfalls in deskriptiver Form ohne statistische Auswertung der non-parametrischen Daten die Anzahl an kohärenten Peaks, also Peaks über dem Konfidenzintervall von 0,0297, dargestellt (Abbildung 21).



**Abbildung 19: Vergleich der Mittelwerte mit Standardabweichung der beta-CMC (13-20Hz) der Patientengruppe (PD) und Kontrollgruppe (HC)**

Es zeigte sich ein signifikantes Ergebnis der rmANOVA für die Faktoren ‚Kondition x Gruppe x Sitzung‘ mit  $p = 0,006^*$ .



**Abbildung 20: Deskriptive Darstellung der Anzahl der signifikanten Peaks der beta-CMC der Patientengruppe (PD) und Kontrollgruppe (HC) gestreift, verum; schwarz, sham**

**Tabelle 15: rmANOVA der Mittelwerte der beta-CMC**

HF, Huynh-Feldt korrigiert; GG, Greenhouse-Geisser korrigiert; \*, signifikant

Faktor	Epsilon $\epsilon$	Signifikanz	
		13-30Hz	13-20Hz
Kondition	> 0,75	p= 0,818 (HF)	p = 0,499 (HF)
Sitzung	> 0,75	p= 0,795 (HF)	p = 0,696 (HF)
Gruppe	> 0,75	<b>p= 0,039* (HF)</b>	p = 0,154 (HF)
Kondition x Sitzung	> 0,75	p= 0,669 (HF)	p = 0,392 (HF)
Kondition x Gruppe	> 0,75	p= 0,542 (HF)	p = 0,303 (HF)
Sitzung x Gruppe	< 0,75	p= 0,757 (GG)	p = 0,433 (GG)
Kondition x Gruppe x Sitzung	> 0,75	p= 0,058 (HF)	<b>p = 0,006* (HF)</b>

### 3.4.4 Auswertung der theta- und alpha-CMC

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den rmANOVAs des theta- und alpha-Bandes.

**Tabelle 16: rmANOVA der theta-, alpha- und beta-CMC**

HF, Huynh-Feldt korrigiert; GG, Greenhouse-Geisser korrigiert; \*, signifikant

Faktor	Signifikanz	Signifikanz	Signifikanz
	Theta (4-7Hz)	Alpha (8-12Hz)	Beta (13-30Hz)
Kondition	p= 0,098 (HF)	p= 0,333 (HF)	p= 0,818 (HF)
Sitzung	p= 0,444 (GG)	p= 0,521 (HF)	p= 0,795 (HF)
Gruppe	p= 0,057 (HF)	p= 0,096 (HF)	<b>p= 0,039* (HF)</b>
Kondition x Sitzung	p= 0,474 (HF)	p= 0,657 (HF)	p= 0,669 (HF)
Kondition x Gruppe	p= 0,417 (HF)	p= 0,417 (HF)	p= 0,542 (HF)
Sitzung x Gruppe	p= 0,460 (HF)	p= 0,560 (HF)	p= 0,757 (GG)
Kondition x Gruppe x Sitzung	p= 0,307 (HF)	p= 0,707 (HF)	p= 0,058 (HF)

### 3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Patienten zeigten nach verum-Stimulation eine signifikante klinische Verbesserung im motorischen UPDRS III Score, die 30min nach Stimulation am deutlichsten war und mit einer leichten, jedoch nicht signifikanten Verkleinerung des Accuracy Errors, also einer verbesserten Feinmotorik, einherging. Parallel zeigten Patienten nach verum-Stimulation eine für den Faktor ‚Kondition‘ mit  $p = 0,037^*$  und für ‚Kondition x Sitzung x Gruppe‘ mit  $p = 0,019^*$  signifikant geringere kortikale beta-Power (22-27Hz), welche mindestens 30min anhielt sowie eine kurzfristige signifikante Steigerung der CMC im niedrigen beta-Band (13-20Hz) direkt nach Stimulation. In der rmANOVA der beta-CMC (13-30Hz) zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,058$ ) zwischen den Faktoren ‚Kondition x Gruppe x Sitzung‘. In der Subanalyse (13-20Hz) der beta-CMC zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,006^*$ ) zwischen den Faktoren ‚Kondition x Gruppe x Sitzung‘. Patienten zeigten eine signifikant niedrigere beta-CMC ( $p = 0,039^*$ ) als die Kontrollgruppe. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Accuracy Errors. Die Kontrollgruppe zeigte keine signifikanten Veränderungen des Accuracy Errors nach Stimulation. Nach Stimulation zeigte sich in beiden Konditionen eine Vergrößerung der beta-Power und eine Verkleinerung der beta-CMC der Kontrollgruppe.

## 4 Diskussion

In dieser Studie wurde der Einfluss von atDCS über dem sensomotorischen Areal auf die motorische Leistung, die kortikale Power im beta-Band und die kortikomuskuläre Kohärenz im beta-Band während isometrischer Kontraktion in einer Gruppe von Patienten mit IPS und gesunden Kontrollprobanden untersucht.

Diese Studie gibt Hinweise darauf, dass atDCS zu einer signifikanten klinischen Verbesserung bei Parkinson-Patienten (UPDRS III) führen kann, einhergehend mit einer leichten, jedoch nicht signifikanten feinmotorischen Verbesserung (Reduktion des Accuracy Errors), einer signifikanten Reduktion der kortikalen beta-Power (22-27Hz) für mindestens 30min und einer kurzfristigen signifikanten Steigerung der kortikomuskulären Kohärenz im low-beta-Band (13-20Hz) direkt nach Stimulation. Bei gesunden Kontrollen kam es nach transkranieller Stimulation zu keiner Änderung der feinmotorischen Performance (nicht-signifikante Steigerung des Accuracy Errors) einhergehend mit einer Steigerung der beta-Power und einer Verkleinerung der beta-CMC nach Stimulation.

Patienten zeigten insgesamt zwar keine signifikant schlechtere feinmotorische Leistung bei etwas höherem Accuracy Error als die Kontrollgruppe, jedoch eine im höhere beta-Power sowie eine signifikant niedrigere beta-CMC.

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

#### 4.1.1 UPDRS

Es zeigte sich eine deutliche Reduktion des UPDRS III in der verum-Kondition direkt nach (,post1') und dreißig Minuten nach Stimulation (,post2'), während es in der *sham*-Kondition nur zu einer geringen Änderung der Werte nach Stimulation kam. Bei der Auswertung wurde der UPDRS III-Test jeweils für Aufgabe 18-26 gesamt, Aufgabe 22-25 gesamt und Aufgabe 22-25 rechts ausgewertet. Es zeigten sich signifikante Unterschiede für den Faktor ‚Kondition‘ und ‚Sitzung‘ sowie ‚Kondition x Sitzung‘ (Aufgabe 22-25 rechts). Diese signifikanten Unterschiede stellten sich bei den feinmotorischen Aufgaben der Hand (Aufg. 22-25

gesamt) ebenso dar (Faktor ‚Sitzung‘ mit  $p = 0,001^*$ ; Faktor ‚Kondition‘ mit  $p = 0,014^*$ ), wie wenn man nicht-feinmotorische Aufgaben (Aufg. 18-26) mit einschloss (Faktor ‚Sitzung‘ mit  $p = 0,003^*$ ; Faktor ‚Kondition‘ mit  $p = 0,028^*$ ). Die Ergebnisse der statistischen Analysen sind in Tabelle 9 dargestellt. Diese Verbesserung im UPDRS nach anodaler Stimulation über dem primären Motorkortex deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien mit ähnlichem Versuchsaufbau (Fregni et al., 2006). Fregni et al. stimulierten ebenfalls über der C3-Elektrode nach dem *ten-twenty* System (Klem et al., 1999) mit ebenfalls 1mA Stromstärke und 20-minütiger Stimulationsdauer (Fregni et al., 2006). Benninger et al. fanden 2010 zwar eine Verbesserung der Bradykinese bei Parkinson-Patienten durch atDCS, jedoch keine Verbesserung der Ergebnisse des UPDRS-Tests nach tDCS-Stimulation (Benninger et al., 2010). Jedoch wurden in dieser Studie über mehrere Wochen abwechselnd Motorkortex (anterior der Cz-Elektrode (Klem et al., 1999)) und präfrontaler Kortex stimuliert (20min, 2mA).

#### **4.1.2 Accuracy Error**

Der Accuracy Error stellt ein Maß für die feinmotorische Performance dar. Ein Vergleich zwischen verum- und *sham*-Kondition des absoluten Accuracy Errors vor der Stimulation (‚pre‘) mithilfe eines t-Tests für abhängige Stichproben ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen verum- und *sham*-Kondition vor Stimulation in beiden Gruppen. Im Mittel zeigte die Kontrollgruppe eine akkuratere Performance im Präzisionsgriff (kleinerer Accuracy Error) als die Patientengruppe, unterschied sich jedoch nicht signifikant von dieser (Abbildung 10). Hierfür wurde der Mittelwert des Accuracy Errors beider Gruppen vor Stimulation (Summe von ‚pre verum‘ und ‚pre *sham*‘) berechnet. Dies könnte daran liegen, dass Patienten sich, bedingt durch Symptome wie Rigor und Tremor, etwas schwerer tun, die beiden Rechtecke durch den Präzisionsgriff zur Deckung zu bringen. Der Einfluss einer geringeren Konzentrationsfähigkeit oder von Fatigue im Sinne von nicht-motorischen Komplikationen der Patientengruppe ist nicht auszuschließen, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen im MMST gab. Zudem könnten frontal-dysexekutive Faktoren dazu beigetragen haben, welche sich nicht im MMST

abbilden. Mit zeitlichem Fortschreiten des Experiments erhöhte sich ebenfalls die Dauer des Medikamenten-OFFs (Zeit ohne Parkinsonmedikamente) der Probanden.

Aufgrund der großen interindividuellen Unterschiede des Accuracy Errors, wurde die relative Veränderung des Accuracy Errors berechnet um eine Aussage unabhängig von der Höhe des Ausgangswertes und unabhängig von interindividuellen Unterschieden treffen zu können. Da es vor Stimulation keinen signifikanten Unterschied zwischen den Konditionen gab (siehe oben), kann man davon ausgehen, dass die dargestellten Veränderungen auf einem Effekt der Stimulation beruhen. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, Konditionen und Sitzungen (siehe Tabelle 10). In der *sham*-Kondition zeigte sich in beiden Gruppen eine Vergrößerung des Accuracy Errors direkt nach Stimulation ( $\text{pm1/pre}$ ), während der Accuracy Error sich in der *verum*-Kondition nicht veränderte. Dies deutet darauf hin, dass die *verum*-Stimulation einer Verschlechterung des Accuracy Errors mit fortschreitender Dauer des Experiments und nach 20minütiger Stimulation in regungsloser Haltung (möglicherweise bedingt durch Müdigkeit des Probanden) entgegenwirkt und die feinmotorische Leistung verbessert. Die nicht-signifikanten Ergebnisse dieser Studie decken sich nicht mit Daten anderer Studien, die eine signifikante Verbesserung des Accuracy Errors bei angeschalteter versus ausgeschalteter Tiefe Hirnstimulation einhergehend mit signifikant höherer CMC im niedrigen beta-Band zeigten (Weiss et al., 2012).

Beim Vergleich des Accuracy Errors vor Stimulation zu 30min nach Stimulation ( $\text{pm2/pre}$ ) zeigte sich in der Patientengruppe unter *verum*-Kondition keine Änderung und unter *sham*-Kondition eine leichte Vergrößerung. In der Kontrollgruppe zeigte sich unter *verum*-Kondition eine Vergrößerung des Accuracy Errors und unter *sham*-Kondition eine leichte Vergrößerung desselben. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Wirkung der Stimulation bei Parkinson-Patienten eine halbe Stunde nach Stimulation noch anhält, während sie in der gesunden Kontrollgruppe bereits keine Wirkung mehr zeigt. Man könnte aber auch postulieren, dass die Stimulation in beiden Gruppen nach 30min keine

Wirkung mehr zeigt und die Unterschiede zwischen verum- und *sham*-Kondition in beiden Gruppen zu vernachlässigen sind.

Dass die Ergebnisse keine Signifikanz in den statistischen Analysen erreichen konnten, könnte durch eine zu geringe Fallzahl und zu große interindividuelle Variabilität hinsichtlich des Ansprechens auf tDCS begründet sein. Auch bei den Ergebnissen des UPDRS Teil III zeigte sich ein unterschiedlich starkes Ansprechen auf die Stimulation.

#### **4.1.3 Kortikale beta-Power**

Die beta-Power (13-30Hz) der Patientengruppe verkleinerte sich von ‚pre‘ zu ‚post2‘ in der verum-Kondition, während sie in der *sham*-Kondition leicht zunahm. In der Kontrollgruppe stieg die beta-Power in beiden Konditionen über die Zeit leicht an, wobei dies in der verum-Kondition vermehrt der Fall war. In den statistischen Analysen der beta-Power (13-30Hz) mittels rmANOVA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Faktoren (‚Kondition‘,  $p = 0,09$ ). Parkinson-Patienten zeigten keine signifikant höhere beta-Power als die Kontrollgruppe. Bei Subanalyse der beta-Power (22-27Hz) zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion der Power nach verum-Stimulation in der Patientengruppe. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied für den Faktor ‚Kondition‘ mit  $p = 0,037^*$  und für ‚Kondition x Sitzung x Gruppe‘ mit  $p = 0,019^*$  (Tabelle 12).

Da sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konditionen vor Stimulation zeigten (siehe Tabelle 11), ist davon auszugehen, dass die Veränderungen auf die Stimulation zurückzuführen sind. Möglicherweise sind die nicht-signifikanten Ergebnisse zwischen 13 und 30Hz dadurch zu erklären, dass es bei isometrischer Kontraktion nicht oder zu geringerer Modulation der beta-Power im Vergleich zu phasischen Bewegungen mit ERD/ERS kommt. Andererseits könnte es durch die niedrige Fallzahl ( $n = 10$ ), einen relativ breiten Frequenzbereich (13-30Hz) und interindividuelle Schwankungen der Power jeder einzelnen Frequenz zur Verschleierung eines tatsächlichen Effekts gekommen sein.

Bei gesunden Probanden beobachtet man eine bewegungsabhängige Modulation von neuronaler Aktivität über sensomotorischen Arealen im beta-Frequenzband (13-30Hz) im Sinne einer beta-Desynchronisation während der Bewegungsplanung und -ausführung, welche eine Aktivierung des kortikalen Areals repräsentiert (Moisello et al., 2015, Neuper et al., 2006). Parkinson-Patienten zeigen eine abnorme bewegungsabhängige Modulation neuronaler (De-)Synchronisation im beta-Band, die sich durch Therapie (L-Dopa, DBS) restituieren lässt (Heinrichs-Graham et al., 2014, Moisello et al., 2015, Devos et al., 2003). Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür, dass atDCS die beta-Aktivität, zumindest einen Subfrequenzbereich dieser, durch eine Aktivierung des primär motorischen Kortex senkt. Ein derartiger Effekt der tDCS konnte bislang noch nicht gezeigt werden und deckt sich mit Studien zur Tiefe Hirnstimulation, welche eine Senkung der beta-Power unter THS [Stim ON] einhergehend mit verbesserter motorischer Performance während phasischen Bewegungen zeigten (Weiss et al., 2015). In Protokollen mit isometrischer Kontraktion zeigte sich jedoch keine signifikante Änderung der kortikalen Power nach THS (Weiss et al., 2012). Das Nichtansprechen der Kontrollgruppe deckt sich mit anderen Studien, welche non-invasive Hirnstimulationsverfahren angewandt haben (Buhmann et al., 2004, Pascual-Leone et al., 1994, Siebner et al., 2003). Es erklärt sich möglicherweise dadurch, dass es in Patienten zur Adaptation in dysfunktionalen Kreisläufen kommt und diese daher sensitiver für die Wirkung der tDCS sind als gesunde Probanden und größere und länger anhaltende Antworten auf die Stimulation zeigen (Wu et al., 2008, Buhmann et al., 2004).

#### **4.1.4 Theta- und alpha-Power**

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der alpha-Power zwischen den Sitzungen, Konditionen und Gruppen. Wie bereits beschrieben, zeigte sich nach Stimulation in der Kontrollgruppe eine Zunahme der theta-Power in der verum-Kondition. Die theta-Power der Patientengruppe stieg in beiden Konditionen nach Stimulation. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der theta-

Power in der rmANOVA für den Faktor ‚Sitzung‘ ( $p = 0,032^*$ ) und ‚Kondition x Sitzung‘ ( $p = 0,046^*$ ). Es zeigte sich in der kortikalen theta-Power schon bereits vor Stimulation ein Trend hinsichtlich eines Unterschieds zwischen den Konditionen mit  $p = 0,058$ . Zudem imponiert das theta-Frequenzband als besonders störanfällig für Fehlerquellen wie die Volumenleitung.

#### **4.1.5 Kortikomuskuläre Kohärenz**

Die beta-CMC (13-30Hz) zeigte in der Patientengruppe in der verum-Kondition einen leichten Anstieg, der sich eine halbe Stunde später zurückgebildet hatte. In der *sham*-Kondition kam es zu einem Abfall der beta-CMC direkt nach Stimulation, der sich wieder dem Ausgangswert annäherte. Die Kontrollgruppe zeigte ein höheres Niveau an beta-CMC in beiden Konditionen, wobei sie sich in beiden Konditionen mit der Zeit verkleinerte. Dabei unterschied sich die Kontrollgruppe signifikant ( $p = 0,039^*$ ) von der Patientengruppe. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,058$ ) zwischen den Faktoren ‚Kondition x Gruppe x Sitzung‘.

Da man im Frequenzspektrum zwischen 13 und 20Hz eine Zunahme der beta-Power in postmotor1 sehen konnte, wurde für diesen Frequenzbereich eine Subanalyse gerechnet. Es zeigte sich ein signifikantes Ergebnis der rmANOVA für die Faktoren ‚Kondition x Gruppe x Sitzung‘ mit  $p = 0,006^*$ . Es wurde ebenfalls die Anzahl an kohärenten Peaks, also Peaks über dem Konfidenzintervall von 0,0297, deskriptiv dargestellt, wobei die Kontrollgruppe mehr Peaks zeigte als die Patientengruppe (Abbildung 21). Diese Studie gibt daher Anhalt dafür, dass Parkinson-Patienten weniger beta-CMC zeigen als gesunde Kontrollen, sowohl bei Betrachtung der absoluten Kohärenzwerte, welche man parametrisch auswerten kann, als auch bei Betrachtung der Anzahl an signifikanten Kohärenzpeaks, welche man mithilfe von nicht-parametrischer Statistik auswerten muss. Dieser Ansatz zeigt, dass beide Betrachtungsweisen der CMC ähnliche Aussagen ergeben. Weiterhin zeigt sich, dass atDCS zu einer kurzfristigen, weniger als 30min anhaltenden Steigerung der CMC im niedrigen beta-Band (13-20Hz) bei Parkinson-Patienten führt. Diese Ergebnisse decken sich mit Studien, die eine Steigerung der beta-CMC im niedrigen beta-Band durch Therapie ein-

hergehend mit verbesserter motorischer Performance zeigen (Weiss et al., 2012). In der Kontrollgruppe kommt es nach Stimulation in beiden Konditionen zu einer Verkleinerung der beta-CMC. Es zeigten sich keine signifikanten Änderungen der CMC im theta- und alpha-Frequenzband.

## **4.2 Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen**

Ziel dieser Studie stellte die Erweiterung des bisherigen Wissens über die Rolle der kortikalen beta-Power und der beta-CMC in der motorischen Verschaltung von gesunden Kontrollen und Parkinson-Patienten, der Einfluss der tDCS auf diese Parameter sowie die Evaluation der Wirksamkeit der atDCS zur Verbesserung feinmotorischer Performance und motorischer Symptome bei Parkinson-Patienten dar. Wir stellten die Hypothese auf, dass Parkinson-Patienten eine gesteigerte beta-Power über sensomotorischen kortikalen Arealen und verringerte beta-CMC während isometrischer Kontraktion im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen und dass es durch atDCS zu einer Senkung der beta-Power, Steigerung der beta-CMC und verbesserter feinmotorischer Leistung sowie Verbesserung der motorischen Symptome bei Parkinson-Patienten kommt.

Parkinson-Patienten zeigten in dieser Studie nach verum-Stimulation mittels atDCS eine signifikante Verbesserung motorischer Symptome (Reduktion im UPDRS III Test), welche mindestens eine halbe Stunde anhielt. Sie zeigten keine signifikante Verbesserung ihrer feinmotorischen Performance. Einhergehend damit konnten wir eine signifikante Reduktion der kortikalen beta-Power (22-27Hz) über dem sensomotorischen Areal zeigen, welche mindestens eine halbe Stunde anhielt, sich jedoch direkt nach Stimulation am prominentesten darstellte. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Änderung der beta-Power im gesamten Frequenzband (13-30Hz). Parallel dazu zeigte sich eine kurzfristige signifikante Steigerung der CMC im niedrigen beta-Band (13-20Hz) über dem sensomotorischen Areal, welche nur direkt nach Stimulation zu beobachten war. Diese Studie gibt daher weitere Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der kortikalen beta-Aktivität und der beta-CMC innerhalb der funktionel-

len Konnektivität der motorischen Integration und der motorischen Performance von Parkinson-Patienten. Wir konnten eine Modulation der kortikalen beta-Power (22-27Hz) und der beta-CMC (13-20Hz), jedoch nicht des gesamten beta-Bandes, durch atDCS zeigen und liefern damit eine mögliche Erklärung für den Einfluss der tDCS auf die motorische Performance von Parkinson-Patienten. Die Parkinson-Patienten zeigten keine signifikant gesteigerte beta-Power im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe zeigte jedoch eine signifikant höhere beta-CMC (13-30Hz) als die Patientengruppe, welche jedoch nicht mit signifikant besserer feinmotorischer Performance im Accuracy Error einherging.

Die atDCS steigert die neuronale Aktivität und kortikale Exzitabilität durch die Modulation des Ruhemembranpotentials (Floel, 2014, Hummel et al., 2005, Nitsche et al., 2003a, Liebetanz et al., 2002, Nitsche and Paulus, 2000, Nitsche and Paulus, 2001) und führt zu anhaltenden Änderungen der Exzitabilität in kortikospinalen Verschaltungen (Nitsche and Paulus, 2000). Länger andauernde Nacheffekte der Stimulation beruhen wohl auf einer Änderung der kortikalen synaptischen Aktivität (Liebetanz et al., 2002, Nitsche et al., 2005), wobei atDCS die neuronale Plastizität durch Änderungen des Ruhemembranpotentials, der spontanen Entladungsrates und der NMDA-Rezeptoraktivität steigern kann (Floel and Cohen, 2010, Liebetanz et al., 2002, Meinzer et al., 2012). Dabei kann atDCS niedrig-frequente Oszillationen zwischen funktionell interagierenden Hirnarealen modulieren und durch verbesserte Konnektivität und Aktivität funktionell relevanter Areale zu einem effizienteren Prozessieren und einer verbesserten Performance führen (Meinzer et al., 2012, van Eimeren and Siebner, 2006, Boros et al., 2008). AtDCS kann motorische Symptome und motorische Performance bei Parkinson-Patienten bessern, wobei bislang der Mechanismus dieser Wirkung als ungeklärt gilt (Fregni et al., 2006, Benninger et al., 2010, Kaski et al., 2014). In Einklang mit bisherigen Studien (Fregni et al., 2004, Benninger et al., 2010) zeigten wir ebenfalls eine signifikante Verbesserung der motorischen Symptome nach verum-tDCS-Stimulation. Es konnte bereits gezeigt werden, dass mittels rTMS (5Hz) über dem Motorkortex exzessive

beta-Aktivität im STN supprimiert werden kann (Gaynor et al., 2008), was für eine Modulation subkortikaler Aktivität durch einen kortikalen Impulsgeber spricht. Eine gesteigerte beta-Power (13-30Hz) in den Basalganglien führt zu Bradykinese bei Parkinson-Patienten (Brown, 2007). Die gesteigerte Power im beta-Band (13-30 Hz) des STN bei Parkinson-Patienten kann durch L-Dopa Gabe (Kuhn et al., 2006b, Brown et al., 2001b, Priori et al., 2004, Levy et al., 2002), Bewegung (Cassidy et al., 2002) und Tiefe Hirnstimulation (Kuhn et al., 2008, Eusebio et al., 2011) reduziert werden. Eine Reduktion der beta-Power im STN korreliert mit feinmotorischer Verbesserung und klinischer Verbesserung hinsichtlich Bradykinese und Rigor (Kuhn et al., 2008, Kuhn et al., 2009, Silberstein et al., 2005). Die in dieser Studie beobachtete Senkung der kortikalen beta-Power (22-27Hz) einhergehend mit verbesserten motorischen Symptomen kann man durch eine Steigerung der Erregbarkeit und Aktivität des Kortex durch die atDCS erklären. In Parkinson-Patienten führt die veränderte Aktivität der pallido-thalamo-kortikalen Schleife bedingt durch den nigrostriatalen Dopaminmangel zu einer geringeren Aktivierung des Thalamus und Motor-kortex. Einhergehend damit zeigt sich eine gesteigerte beta-Power der Basalganglien und des Kortex, welche mit einer Steigerung inhibierender Prozesse und verminderter Exzitabilität des Motorkortex assoziiert ist (Moazami-Goudarzi et al., 2008, Hsu et al., 2011, Noh et al., 2012, Bedard and Sanes, 2011, Kishore et al., 2012, Marinelli et al., 2009). Eine erhöhte kortikale beta-Power im Ruhe-EEG korreliert mit Krankheitsdauer und Bradykinese bei Parkinson-Patienten (Brown and Marsden, 1999, Levy et al., 2002, Priori et al., 2004, Hammond et al., 2007, Pollok et al., 2012, Tan et al., 2014). Im Gegensatz dazu konnten wir wider Erwarten keine gesteigerte beta-Power in Parkinson-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen. Eine kortikale Desynchronisation im beta-Band (Verringerung der beta-Power) bei Bewegungsinitiierung und -ausführung sowie eine Synchronisation (Steigerung der beta-Power) nach der Bewegung konnten bei Gesunden und Parkinson-Patienten während phasischen Bewegungen gezeigt werden, wobei diese beta-Modulation bei Parkinson-Patienten in abgeschwächtem Maße stattfindet (Kuhn et al., 2006a, Neuper et al., 2006, Moiseello et al., 2015, Engel and Fries, 2010,

Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999). L-Dopa-Medikation und STN-DBS scheinen die gesteigerte beta-Power in STN und die kortikokortikale beta-Kohärenz zu reduzieren und in physiologische Bänder zu restituieren (Silberstein et al., 2005, George et al., 2013, de Hemptinne et al., 2015). Durch artifizielle Steigerung der kortikalen beta-Power mittels tACS konnte zudem eine Bewegungsverlangsamung von phasischen Bewegungen erreicht werden (Pogosyan et al., 2009, Wach et al., 2013b).

Paradigmen mit isometrischer Kontraktion zeigten jedoch, dass eine gesteigerte kortikale beta-Power mit gesteigerter beta-CMC und daraus resultierender verbesserter motorischer Performance korrelieren (Kristeva et al., 2007). Hierbei stellt sich die Linie der Argumentation folgendermaßen dar: eine synchrone neuronale kortikale Aktivität gilt als effektiver um spinale Motoneurone anzu steuern, wobei synchrone Aktivität des Motorkortex Neuronenpopulationen aktiviert, die eine bestimmte Muskelgruppe ansteuern (Baker et al., 1999). Dabei geht eine erhöhte kortikale beta-Power des motorischen Areals mit erhöhter Aufmerksamkeit einher, wobei eine gesteigerte beta-Power spinale Motoneurone besser ansteuern soll und dadurch zu verbesserter motorischer Leistung führt (Kristeva et al., 2007). Daraus wurde gefolgert, dass CMC und Power nicht unabhängig voneinander sind, wohingegen andere Gruppen keinen Zusammenhang zwischen den beiden sehen (Schoffelen et al., 2005). Allerdings führt 20Hz tACS über dem sensomotorischen Areal zu einer signifikanten Reduktion der beta-CMC während isometrischer Kontraktion bei Parkinson-Patienten, nicht jedoch gesunden Kontrollen, was den Zusammenhang zwischen gesteigerter beta-Power und gesteigerter beta-CMC in Frage stellt (Krause et al., 2013). In unserer Studie zeigten wir eine signifikante Reduktion der beta-Power in einem definierten Subfrequenzbereich (22-27Hz), jedoch keine signifikanten Auswirkungen auf das gesamte beta-Band. Möglicherweise bewirkt die atDCS keine signifikante Änderung der beta-Power während isometrischer Kontraktion und die Senkung der beta-Power (im Sinne einer beta-ERD) stellt einen spezifischen Mechanismus der motorischen Kontrolle phasischer Bewegungen dar, wobei sich die signifikante Verbesserung der motorischen Symptome in dieser Studie möglicherweise durch die Steigerung der beta-CMC erklären lässt.

Ebenso ist es möglich, dass ein Effekt bei geringer Fallzahl nicht entdeckt wurde oder dass die Verbesserung der motorischen Symptome tatsächlich in der Senkung der beta-Power (22-27Hz) begründet liegt.

Unsere Studie gibt weitere Hinweise darauf, dass atDCS durch eine Steigerung der kortikalen Exzitabilität zu einer Modulation der niederfrequenten Oszillationen in der funktionellen motorischen Verschaltung des Gehirns führt. Nicht nur die Synchronisation lokaler neuronaler Populationen spielt eine wichtige Rolle für eine funktionierende motorische Integration, sondern auch die Synchronisation zwischen kortikalen motorischen Arealen und den spinalen Motoneuronen (Gerloff et al., 1998a, Gerloff et al., 1998b, Weiss et al., 2015). Durch Steigerung der kortikalen Exzitabilität via tDCS über dem sensomotorischen Areal scheint es zu einer Steigerung der Konnektivität zwischen spinalem Motoneuron und kortikalen motorischen Arealen zu kommen. Die wichtige Rolle der CMC für eine funktionierende motorische Performance insbesondere bei Ausübung einer isometrischen Kraft wurde bereits erörtert. Generell zeigt sich während isometrischer Kontraktion eine gesteigerte kortikomuskuläre Kohärenz zwischen 15 und 45Hz, welche bei phasischen Bewegungen abnimmt (Kilner et al., 2000, Salenius et al., 1997, Baker et al., 1997). Bei Parkinson-Patienten stellt sich die beta-CMC vermindert dar (Salenius et al., 2002), was sich mit unseren Ergebnissen deckt, dass die Kontrollgruppe eine signifikant höhere beta-CMC zeigt als die Patientengruppe. In dieser Studie zeigten wir eine signifikante Steigerung der CMC im niedrigen beta-Band (13-20Hz) nach atDCS bei Parkinson-Patienten, was sich mit Ergebnissen anderer Studien deckt, die eine Steigerung der CMC im niedrigen beta-Band einhergehend mit motorischer Verbesserung nach STN-DBS zeigten (Weiss et al., 2012).

Unsere Studie unterstützt die Theorie, dass Parkinson-Patienten sich an dysfunktionale neuronale Schleifen im Gehirn adaptieren, welche die Basalganglien überschreiten und zu verringerter Erregbarkeit und damit Aktivität des Motorkortex führen. Der Einfluss der atDCS auf die beta-CMC während isometrischer Kontraktion liefert Hinweise dafür, dass die Wirkung der tDCS das lokale

Stimulationsareal des sensomotorischen Arealen überschreitet und Einfluss auf die kortikospinale Verschaltung und Muskelaktivität nimmt. Die atDCS führt durch Reduktion der kortikalen beta-Power (22-27Hz) als Korrelat einer kortikalen Aktivierung zu einer Steigerung der beta-CMC als mögliche Erklärung für die Verbesserung der motorischen Symptomatik. Da die Effekte der tDCS auf die beta-CMC und beta-Power direkt nach Stimulation am stärksten ausgeprägt sind und sich die motorische Symptomatik 30min nach Stimulation am besten darstellt, kann man annehmen, dass (a) die Wirkung der tDCS durch Modulation der kortikalen Oszillationen sich auf subkortikale Hirnstrukturen ausdehnt, welche mittels EEG nicht nachzuweisen sind und (b) die Stimulationsdauer, möglicherweise im Rahmen von neuronaler Plastizität, überdauern. Die zerebrale Kompensation des nigrostriatalen Dopaminmangels durch veränderte oszillierende Aktivität macht das Gehirn eines Parkinson-Patienten möglicherweise sensibler für nicht-invasive Stimulationsverfahren wie die tDCS (Wu et al., 2008, Buhmann et al., 2004, Siebner et al., 2003) und erklärt das Nichtansprechen von gesunden Kontrollprobanden. Diese zeigten tendenziell eine Verschlechterung der motorischen Performance mit gesteigerter beta-Power und verringerter beta-CMC nach Stimulation, was möglicherweise durch Müdigkeit bei sitzendem Paradigma oder nicht-wirksame Stimulation erklärt werden kann. Generell zeigten gesunde Probanden, wie erwartet, eine zwar nicht-signifikante, aber bessere motorische Performance im Accuracy Error und damit einhergehend ein signifikant höheres Maß an beta-CMC (13-30Hz) im Vergleich zu den Parkinson-Patienten.

### **4.3 Diskussion der Methodik**

#### **4.3.1 Sicherheit der Parkinson-Diagnose**

Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) sowohl von der neurodegenerativen Station als auch aus der Ambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen rekrutiert. Die Diagnose wurde gemäß der British Brain Bank Criteria in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen von erfahrenen Ärzten gestellt oder verifiziert (Hughes

et al., 1992). Eine sichere Diagnose kann prä mortal nicht gestellt werden, weshalb keine absolute jedoch zumindest hoch wahrscheinliche diagnostische Sicherheit (beispielsweise in der Abgrenzung atypischer Parkinsonsyndrome) besteht. Entsprechend ist die Rate abweichender Diagnosen in spezialisierten Zentren wie der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen gering (Hughes et al., 2002).

## **4.3.2 Sicherheit der Ergebnisse**

### **4.3.2.1 Klinische Parameter**

Die klinischen Parameter dieser Studie wurden mithilfe von standardisierten klinischen Tests wie dem Mini-Mental-Status Test, Beck's Depression Inventory, Edinburgh Handedness Inventory und UPDRS erhoben. Alle Tests wurden vom selben Untersucher gewissenhaft erhoben. Dies macht untersucherabhängige Unterschiede in der Erhebung unwahrscheinlich. Der Ablauf von der Datenerhebung bis zur Datenauswertung erfolgte in mehreren Schritten, beispielsweise Summierung der Werte, Übertragung der Daten in Tabellen und statistische Auswertung dieser. Hierbei wurde sorgfältig vorgegangen, weshalb die Anzahl an Messfehlern sehr gering sein sollte.

### **4.3.2.2 Randomisierung**

Innerhalb der Patientengruppe und gesunden Kontrollgruppe wurden die Probanden durch eine unabhängige dritte Person randomisiert in eine Gruppe A oder B (Kapitel 2.3.1, Abbildung 2) unterteilt. Es ist nicht auszuschließen, dass bei der Kodierung der Konditionen Fehler aufgetreten sein könnten, die beispielsweise dazu führen hätten können, dass ein Proband zwei Mal dieselbe Kondition erhalten hat.

### **4.3.2.3 Placebo-Kontrolle durch *sham*-Stimulation**

Bei der in dieser Studie verwendeten Stromstärke sollte die sensible Wahrnehmung so gering sein, dass die *sham*-Stimulation als valide Placebokontrolle möglich ist (Wassermann and Grafman, 2005, Gandiga et al., 2006). Dennoch ist nicht auszuschließen, dass einzelne Probanden eine unterschiedliche sen-

sible Perzeption der Stimulation hatten und einen Unterschied zwischen den Konditionen, also zwischen der tatsächlichen und der Placebo-Stimulation, fühlen konnten. Da die Probanden verblindet waren bezüglich der Konditionen, hätte dies die Verblindung gefährden können und die Validität der Placebokontrolle gefährden können. Allerdings wäre dennoch unklar gewesen wäre, welche Kondition zu welcher sensiblen Wahrnehmung führt. Insgesamt ist davon auszugehen, dass durch das doppelblinde Studiendesign mit Randomisierung eine valide Kontrolle zum Vergleich der Konditionen geschaffen wurde.

#### **4.3.2.4 Einfluss des Studiendesigns selbst auf die Ergebnisse**

Das Studiendesign bedingte, dass eine einzelne Sitzung zwischen zwei und drei Stunden dauerte, in denen die Probanden ununterbrochen saßen. Insbesondere die 20-minütige Stimulation, in der die Probanden still sitzen sollten und während der man sich aufgrund der EEG-Aufzeichnung nicht unterhalten konnte, führte zu einer Ermüdung der Probanden. Dies könnte die Aufmerksamkeit und darüber die motorische Performance verschlechtert haben. Andererseits führte die Wiederholung der feinmotorischen Aufgabe mit Präzisionsgriff möglicherweise auch zu einem Lerneffekt, der die Ergebnisse hätte beeinflussen können.

#### **4.3.2.5 EEG, EMG, tDCS und Kraftmessgerät**

Die Datenerhebung mittels EEG und EMG erfolgte standardisiert bei jeder Sitzung nach dem oben beschriebenen Schema (Kapitel 2.3 und 2.4.2). Beeinflusst wurde die Datenqualität jedoch durch verschiedene Umgebungsfaktoren. Intraindividuell unterschied sich die Datenqualität durch Faktoren wie den Elektrodenkontakt, die Anzahl an Muskel- und Blinzelartefakten und das allgemeine Wohlbefinden des Probanden. Interindividuell unterschied sich die Datenqualität zudem durch Haardichte und Leitfähigkeit der Haut sowie Unterschiede in der Aufmerksamkeit und der Entspannungsfähigkeit der einzelnen Probanden. Man kann auch davon ausgehen, dass sich die Probanden hinsichtlich ihrer Genauigkeit im Präzisionsgriff unterschieden. Durch Ermittlung der Mittelwerte der von EEG/EMG-Daten abgeleiteten Ergebnisse (Power, CMC) und dem Vergleich der relativen (nicht absoluten) Veränderung des Accuracy Errors kann

man davon ausgehen, dass sich die Unterschiede zwischen den Probanden im Mittel ausglich.

#### **4.4 Ausblick**

Das Verständnis komplexer Vorgänge im Gehirn basierend auf der funktionellen und anatomischen Konnektivität der verschiedenen Hirnareale durch die Interaktion der Neurone findet momentan großes Interesse in den verschiedenen Gebieten der Neurowissenschaften. Man entfernt sich von der Meinung, dass einzelne Hirnregionen ausschließlich für bestimmte Funktionen zuständig sind. Vielmehr basiert die Integration und Verarbeitung von Informationen als Grundlage der Ausführung von Aufgaben oder Tätigkeiten auf dem Zusammenspiel verschiedenster kortikaler, subkortikaler und spinaler Prozessoren, deren Konnektivität über anatomische Leitungsbahnen hinausgeht (Engel et al., 2013, Schnitzler and Gross, 2005). Die Kommunikation innerhalb der funktionellen neuronalen Schleifen basiert auf einer zeitlich und räumlich dynamischen oszillierenden Aktivität neuronaler Populationen (Thut and Miniussi, 2009, Schnitzler and Gross, 2005). Durch Synchronisation und Desynchronisation in bestimmten Frequenzbereichen, welche sich beispielsweise in einer Steigerung oder Reduktion der kortikalen Power im EEG manifestieren, charakterisieren sich bestimmte funktionelle Abläufe wie die Bewegungsausführung (Moisello et al., 2015). Durch Messung der kortikalen Power und kortikokortikalen, subkortikokortikalen und kortikospinalen Kohärenz mittels EEG, EMG und MEG können funktionelle Kreisläufe im Menschen analysiert werden. Die Dynamik der neuronalen Aktivität und Konnektivität und deren zeitlich und räumlich gezielte Beeinflussung durch nicht-invasive Hirnstimulation kann dabei sowohl Aufschluss über physiologische Prozesse als auch über pathophysiologische Veränderungen in verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer, Schizophrenie, Autismus und Dystonie geben (Wu et al., 2008, Floel, 2014, Uhlhaas, 2013, Rippon et al., 2007). Sowohl durch pharmakologische Ansätze als auch durch Tiefe Hirnstimulation kann dysfunktionale Konnektivität unterbrochen und in physiologische Bereiche restituiert werden, was mit klini-

scher Verbesserung einhergeht (Devos et al., 2003, Giannicola et al., 2010, Eusebio et al., 2011, Weiss et al., 2012, Weiss et al., 2015). Dabei eröffnet das Wissen über die dynamische pathologische Aktivität große therapeutische und prognostische Möglichkeiten und ist mit großer Hoffnung verbunden. Pathologische Synchronisation kann beispielsweise als krankheitsspezifischer Biomarker verwendet werden, beispielsweise um das klinische Outcome vorherzusagen (Weiss et al., 2015) oder als Prädiktor für den Krankheitsverlauf und zur Diagnosestellung in früheren Krankheitsstadien. Aber auch zur Individualisierung und Personalisierung bestimmter Therapien eignet sich das Aufzeichnen pathologischer Synchronisation und erlaubt beispielsweise die Anpassung der Stimulationsimpulse der Tiefe Hirnstimulation an die oszillierende Aktivität (Little et al., 2013). Dadurch kann die Stimulation effektiver und verträglicher appliziert und der Stromverbrauch des Stimulators reduziert werden (Little et al., 2013).

Unsere Studie gibt weitere Hinweise darauf, dass pathologische oszillierende Aktivität und Konnektivität einen Teil der Pathophysiologie des idiopathischen Parkinsonsyndroms darstellt und durch non-invasive Hirnstimulation gezielt und risikoarm sowohl die Klinik als auch die pathologische Synchronisation moduliert werden können. Dies stärkt die Hoffnung auf zukünftige risikoarme, individualisierte Therapieansätze.

## 5 Zusammenfassung

Neuronale Synchronisation stellt eine Voraussetzung für die Kommunikation zwischen verschiedenen Hirnregionen dar und ermöglicht die funktionelle Verschaltung kortikaler und subkortikaler Areale zur Integration komplexer zerebraler Vorgänge wie der Bewegungsausführung und -planung. Eine exzessive Synchronisation im beta-Band innerhalb des motorischen Netzwerkes und eine verminderte kortikospinale Synchronisation korrelieren mit motorischen Symptomen bei Parkinson-Patienten, welche eine verminderte kortikale Aktivierung aufweisen. AtDCS über dem sensomotorischen Areal kann die kortikale Exzitabilität steigern und motorische Symptome bei Parkinson-Patienten verbessern. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der atDCS über dem sensomotorischen Areal auf das klinische motorische Outcome, die feinmotorische Performance der rechten Hand, die kortikale Aktivität und die kortikospinale Synchronisation zu untersuchen.

In dieser doppelblinden randomisierten *sham*-kontrollierten EEG-tDCS-Studie untersuchten wir zehn pharmakologisch behandelte Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (PD) nach Pausierung der dopaminergen Medikation über Nacht und elf gesunde Kontrollen (HC) während einer isometrischen Präzisionsgriffaufgabe mit Kraftmessgerät vor (*,pre'*), direkt nach (*,post1'*) und 30min (*,post2'*) nach Stimulation, begleitet von simultaner Aufzeichnung eines 25-Kanal-EEGs sowie einer EMG-Ableitung des M. abductor pollicis brevis (APB) und des M. interosseus dorsalis (FDI) des Index der rechten Hand. Die Probanden wurden randomisiert in zwei Sitzungen an zwei verschiedenen Tagen mit mindestens 48h Abstand nach *,verum'* oder *,sham'* Stimulation mittels atDCS [20min (*verum*), 40s (*sham*); 1mA; tDCS-Elektroden über linker *,C3'* (Anode) und rechter *,Fp2'* (Kathode) Position, Fade-in/Fade-out 5s] untersucht.

Die kortikale neuronale Aktivität wurde als Frequenzspektrum (Power) dargestellt und die kortikospinale Synchronisation anhand der kortikomuskulären Zeit-Frequenz-Kreuzspektrumskohärenz (CMC) analysiert. Die topographische Distribution wurde aus dem EEG mit Elektrodenpositionen nach dem *ten-*

*twenty*-System abgeleitet. Die feinmotorische Performance wurde mithilfe des Accuracy Errors, der Quadratwurzel aus der Summe der Differenz zwischen  $Kraft_{Ist}$  und  $Kraft_{Soll}$  des Kraftmessgeräts, bestimmt. Die motorische Symptomatik der Parkinson-Patienten wurde mithilfe des UPDRS Teil III vor, direkt nach und 30min nach Stimulation beurteilt.

Parkinson-Patienten zeigten über dem linken primär motorischen Areal (C3') nach ‚verum‘ Stimulation mit atDCS eine signifikante Reduktion der kortikalen beta-Power bei 22-27Hz für mindestens 30min nach Stimulation und eine kurzfristige signifikante Zunahme der kortikomuskulären Kohärenz im niedrigen beta-Band bei 13-20Hz direkt nach Stimulation sowie eine signifikante klinische Besserung für mindestens 30min bewertet durch den UPDRS III, jedoch keine signifikante Änderung der feinmotorischen Performance im Accuracy Error. Diese Effekte waren spezifisch für die PD ‚verum‘ Kondition und weder in der PD ‚sham‘ noch in der HC ‚verum‘ und HC ‚sham‘ Kondition vorhanden. AtDCS über dem linken sensomotorischen Areal führt zu einer Senkung der beta-Power und Steigerung der beta-CMC über dem linken primär motorischen Areal einhergehend mit klinischer motorischer Verbesserung. Diese Ergebnisse geben Hinweise auf eine Modulation der motorischen Netzwerkaktivität einschließlich der kortikalen Aktivität und der kortikospinalen Synchronisation durch atDCS bei Parkinson-Patienten. Die Erweiterung des bisherigen Wissens über die dynamische pathologische kortikale Aktivität und Synchronisation in der Parkinsonkrankheit birgt großes Potenzial als Biomarker für die klinische Prognose- und Diagnosestellung. Dies erlaubt langfristig möglicherweise eine individualisierte und bedarfsadaptierte Therapie durch Anpassung der Impulse der Tiefe Hirnstimulation an die oszillatorische Aktivität und trägt zur Entwicklung risikoarmer, nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren bei, welche gezielt sowie zeitlich und funktionell dynamisch die klinische Symptomatik durch Modulation der kortikalen Aktivität therapieren könnten.

## 6 Literaturverzeichnis

- AIRAKSINEN, K., MAKELA, J. P., NURMINEN, J., LUOMA, J., TAULU, S., AHONEN, A. & PEKKONEN, E. 2015. Cortico-muscular coherence in advanced Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, 126, 748-55.
- ALEXANDER, G. E. & CRUTCHER, M. D. 1990. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*, 13, 266-71.
- AMBRUS, G. G., AL-MOYED, H., CHAIEB, L., SARP, L., ANTAL, A. & PAULUS, W. 2012. The fade-in--short stimulation--fade out approach to sham tDCS--reliable at 1 mA for naive and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimul*, 5, 499-504.
- ANDRES, H. 2003 [online]. Available: <http://eswf.uni-koeln.de/lehre/stathome/statcalc/v2501.htm> [Accessed 10.7.2017].
- ARDOLINO, G., BOSSI, B., BARBIERI, S. & PRIORI, A. 2005. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol*, 568, 653-63.
- ARRUDA, J. E., MCGEE, H. A., ZHANG, H. & STANNY, C. J. 2011. The effects of EEG data transformations on the solution accuracy of principal component analysis. *Psychophysiology*, 48, 370-6.
- BAKER, S. N., KILNER, J. M., PINCHES, E. M. & LEMON, R. N. 1999. The role of synchrony and oscillations in the motor output. *Exp Brain Res*, 128, 109-17.
- BAKER, S. N., OLIVIER, E. & LEMON, R. N. 1997. Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation. *J Physiol*, 501 ( Pt 1), 225-41.
- BARONE, P. 2010. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol*, 17, 364-76.
- BECK, A. T., STEER, R. A., BALL, R. & RANIERI, W. 1996. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, 67, 588-97.
- BEDARD, P. & SANES, J. N. 2011. Basal ganglia-dependent processes in recalling learned visual-motor adaptations. *Exp Brain Res*, 209, 385-93.
- BEEN, G., NGO, T. T., MILLER, S. M. & FITZGERALD, P. B. 2007. The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Res Rev*, 56, 346-61.
- BENNINGER, D. H. 2013. Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol*, 116, 469-83.
- BENNINGER, D. H., LOMAREV, M., LOPEZ, G., WASSERMANN, E. M., LI, X., CONSIDINE, E. & HALLETT, M. 2010. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 1105-11.
- BERARDELLI, A., ABBRUZZESE, G., CHEN, R., ORTH, M., RIDDING, M. C., STINEAR, C., SUPPA, A., TROMPETTO, C. & THOMPSON, P. D. 2008. Consensus paper on short-interval intracortical inhibition and other transcranial magnetic stimulation intracortical paradigms in movement disorders. *Brain Stimul*, 1, 183-91.

- BERARDELLI, A., WENNING, G. K., ANTONINI, A., BERG, D., BLOEM, B. R., BONIFATI, V., BROOKS, D., BURN, D. J., COLOSIMO, C., FANCIULLI, A., FERREIRA, J., GASSER, T., GRANDAS, F., KANOVSKY, P., KOSTIC, V., KULISEVSKY, J., OERTEL, W., POEWE, W., REESE, J. P., RELJA, M., RUZICKA, E., SCHRAG, A., SEPPI, K., TABA, P. & VIDAILHET, M. 2013. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 20, 16-34.
- BERGMAN, H., WICHMANN, T., KARMON, B. & DELONG, M. R. 1994. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol*, 72, 507-20.
- BEVAN, M. D., WILSON, C. J., BOLAM, J. P. & MAGILL, P. J. 2000. Equilibrium potential of GABA(A) current and implications for rebound burst firing in rat subthalamic neurons in vitro. *J Neurophysiol*, 83, 3169-72.
- BEWICK, V., CHEEK, L. & BALL, J. 2004. Statistics review 9: one-way analysis of variance. *Crit Care*, 8, 130-6.
- BOROS, K., POREISZ, C., MUNCHAU, A., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2008. Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci*, 27, 1292-300.
- BOSBOOM, J. L., STOFFERS, D., STAM, C. J., VAN DIJK, B. W., VERBUNT, J., BERENDSE, H. W. & WOLTERS, E. 2006. Resting state oscillatory brain dynamics in Parkinson's disease: an MEG study. *Clin Neurophysiol*, 117, 2521-31.
- BRAAK, H., DEL TREDICI, K., RUB, U., DE VOS, R. A., JANSEN STEUR, E. N. & BRAAK, E. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24, 197-211.
- BROWN, K. E., FERRIS, J. K., AMANIAN, M. A., STAINES, W. R. & BOYD, L. A. 2015. Task-relevancy effects on movement-related gating are modulated by continuous theta-burst stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and primary somatosensory cortex. *Exp Brain Res*, 233, 927-36.
- BROWN, P. 2003. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 18, 357-63.
- BROWN, P. 2007. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Curr Opin Neurobiol*, 17, 656-64.
- BROWN, P. & EUSEBIO, A. 2008. Paradoxes of functional neurosurgery: clues from basal ganglia recordings. *Mov Disord*, 23, 12-20; quiz 158.
- BROWN, P. & MARSDEN, C. D. 1999. Bradykinesia and impairment of EEG desynchronization in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 14, 423-9.
- BROWN, P., MARSDEN, J., DEFEBVRE, L., CASSIM, F., MAZZONE, P., OLIVIERO, A., ALTIBRANDI, M. G., DI LAZZARO, V., LIMOUSIN-DOWSEY, P., FRAIX, V., ODIN, P. & POLLAK, P. 2001a. Intermuscular coherence in Parkinson's disease: relationship to bradykinesia. *Neuroreport*, 12, 2577-81.
- BROWN, P., OLIVIERO, A., MAZZONE, P., INSOLA, A., TONALI, P. & DI LAZZARO, V. 2001b. Dopamine dependency of oscillations between

- subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci*, 21, 1033-8.
- BUHMANN, C., GORSLER, A., BAUMER, T., HIDDING, U., DEMIRALAY, C., HINKELMANN, K., WEILLER, C., SIEBNER, H. R. & MUNCHAU, A. 2004. Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain*, 127, 2732-46.
- CALABRESI, P., GALLETTI, F., SAGGESE, E., GHIGLIERI, V. & PICCONI, B. 2007. Neuronal networks and synaptic plasticity in Parkinson's disease: beyond motor deficits. *Parkinsonism Relat Disord*, 13 Suppl 3, S259-62.
- VON CAMPENHAUSEN, S., BORNSCHEIN, B., WICK, R., BOTZEL, K., SAMPAIO, C., POEWE, W., OERTEL, W., SIEBERT, U., BERGER, K. & DODEL, R. 2005. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15, 473-90.
- CANOLTY, R. T. & KNIGHT, R. T. 2010. The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn Sci*, 14, 506-15.
- CANTELO, R., TARLETTI, R. & CIVARDI, C. 2002. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Res Brain Res Rev*, 38, 309-27.
- CARRILLO, F., PALOMAR, F. J., CONDE, V., DIAZ-CORRALES, F. J., PORCACCHIA, P., FERNANDEZ-DEL-OLMO, M., KOCH, G. & MIR, P. 2013. Study of cerebello-thalamocortical pathway by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Brain Stimul*, 6, 582-9.
- CASSIDY, M., MAZZONE, P., OLIVIERO, A., INSOLA, A., TONALI, P., DI LAZZARO, V. & BROWN, P. 2002. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain*, 125, 1235-46.
- CASSIM, F., MONACA, C., SZURHAJ, W., BOURRIEZ, J. L., DEFEBVRE, L., DERAMBURE, P. & GUIEU, J. D. 2001. Does post-movement beta synchronization reflect an idling motor cortex? *Neuroreport*, 12, 3859-63.
- CEBOLLA, A. M. & CHERON, G. 2015. Sensorimotor and cognitive involvement of the beta-gamma oscillation in the frontal N30 component of somatosensory evoked potentials. *Neuropsychologia*, 79, 215-22.
- CHAKAROV, V., NARANJO, J. R., SCHULTE-MONTING, J., OMLOR, W., HUETHE, F. & KRISTEVA, R. 2009. Beta-range EEG-EMG coherence with isometric compensation for increasing modulated low-level forces. *J Neurophysiol*, 102, 1115-20.
- CHEN, C. C., LIN, W. Y., CHAN, H. L., HSU, Y. T., TU, P. H., LEE, S. T., CHIOU, S. M., TSAI, C. H., LU, C. S. & BROWN, P. 2011. Stimulation of the subthalamic region at 20 Hz slows the development of grip force in Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 231, 91-6.
- CONTE, A., KHAN, N., DEFAZIO, G., ROTHWELL, J. C. & BERARDELLI, A. 2013. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 9, 687-97.
- CONWAY, B. A., HALLIDAY, D. M., FARMER, S. F., SHAHANI, U., MAAS, P., WEIR, A. I. & ROSENBERG, J. R. 1995. Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man. *J Physiol*, 489 ( Pt 3), 917-24.

- DAYAN, E., CENSOR, N., BUCH, E. R., SANDRINI, M. & COHEN, L. G. 2013. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci*, 16, 838-44.
- DE HEMPTINNE, C., RYAPOLOVA-WEBB, E. S., AIR, E. L., GARCIA, P. A., MILLER, K. J., OJEMANN, J. G., OSTREM, J. L., GALIFIANAKIS, N. B. & STARR, P. A. 2013. Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110, 4780-5.
- DE HEMPTINNE, C., SWANN, N. C., OSTREM, J. L., RYAPOLOVA-WEBB, E. S., SAN LUCIANO, M., GALIFIANAKIS, N. B. & STARR, P. A. 2015. Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease. *Nat Neurosci*, 18, 779-86.
- DE LAU, L. M. & BRETELER, M. M. 2006. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5, 525-35.
- DEGARDIN, A., HOUDAYER, E., BOURRIEZ, J. L., DESTEE, A., DEFEBVRE, L., DERAMBURE, P. & DEVOS, D. 2009. Deficient "sensory" beta synchronization in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 120, 636-42.
- DELONG, M. R. & WICHMANN, T. 2007. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol*, 64, 20-4.
- DELORME, A. & MAKEIG, S. 2004. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, 134, 9-21.
- DEUSCHL, G., SCHADE-BRITTINGER, C., KRACK, P., VOLKMANN, J., SCHAFER, H., BOTZEL, K., DANIELS, C., DEUTSCHLANDER, A., DILLMANN, U., EISNER, W., GRUBER, D., HAMEL, W., HERZOG, J., HILKER, R., KLEBE, S., KLOSS, M., KOY, J., KRAUSE, M., KUPSCH, A., LORENZ, D., LORENZL, S., MEHDORN, H. M., MORINGLANE, J. R., OERTEL, W., PINSKER, M. O., REICHMANN, H., REUSS, A., SCHNEIDER, G. H., SCHNITZLER, A., STEUDE, U., STURM, V., TIMMERMANN, L., TRONNIER, V., TROTTENBERG, T., WOJTECKI, L., WOLF, E., POEWE, W., VOGES, J. & GERMAN PARKINSON STUDY GROUP, N. S. 2006. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 355, 896-908.
- DEVOS, D., LABYT, E., DERAMBURE, P., BOURRIEZ, J. L., CASSIM, F., GUIEU, J. D., DESTEE, A. & DEFEBVRE, L. 2003. Effect of L-Dopa on the pattern of movement-related (de)synchronisation in advanced Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin*, 33, 203-12.
- DEVOS, D., SZURHAJ, W., REYNS, N., LABYT, E., HOUDAYER, E., BOURRIEZ, J. L., CASSIM, F., KRYSKOWIAK, P., BLOND, S., DESTEE, A., DERAMBURE, P. & DEFEBVRE, L. 2006. Predominance of the contralateral movement-related activity in the subthalamo-cortical loop. *Clin Neurophysiol*, 117, 2315-27.
- DEXTER, D. T. & JENNER, P. 2013. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med*, 62, 132-44.
- DI LAZZARO, V., RANIERI, F., PROFICE, P., PILATO, F., MAZZONE, P., CAPONE, F., INSOLA, A. & OLIVIERO, A. 2013. Transcranial direct current stimulation effects on the excitability of corticospinal axons of the human cerebral cortex. *Brain Stimul*, 6, 641-3.

- DORSEY, E. R., CONSTANTINESCU, R., THOMPSON, J. P., BIGLAN, K. M., HOLLOWAY, R. G., KIEBURTZ, K., MARSHALL, F. J., RAVINA, B. M., SCHIFITTO, G., SIDEROWF, A. & TANNER, C. M. 2007. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68, 384-6.
- DOYLE, L. M., KUHN, A. A., HARIZ, M., KUPSCH, A., SCHNEIDER, G. H. & BROWN, P. 2005. Levodopa-induced modulation of subthalamic beta oscillations during self-paced movements in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, 21, 1403-12.
- DUNDAS, J. E., THICKBROOM, G. W. & MASTAGLIA, F. L. 2007. Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clin Neurophysiol*, 118, 1166-70.
- EAGLEMAN, D. 2012. *Incognito: The Secret Lives of the Brain*, New York, Vintage Books, A Division of Random House, Inc.
- VAN EIMEREN, T. & SIEBNER, H. R. 2006. An update on functional neuroimaging of parkinsonism and dystonia. *Curr Opin Neurol*, 19, 412-9.
- ENGEL, A. K. & FRIES, P. 2010. Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol*, 20, 156-65.
- ENGEL, A. K., GERLOFF, C., HILGETAG, C. C. & NOLTE, G. 2013. Intrinsic coupling modes: multiscale interactions in ongoing brain activity. *Neuron*, 80, 867-86.
- EUSEBIO, A., THEVATHASAN, W., DOYLE GAYNOR, L., POGOSYAN, A., BYE, E., FOLTYNIE, T., ZRINZO, L., ASHKAN, K., AZIZ, T. & BROWN, P. 2011. Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82, 569-73.
- FARMER, S. F., BREMNER, F. D., HALLIDAY, D. M., ROSENBERG, J. R. & STEPHENS, J. A. 1993. The frequency content of common synaptic inputs to motoneurons studied during voluntary isometric contraction in man. *J Physiol*, 470, 127-55.
- FERRUCCI, R., MAMELI, F., GUIDI, I., MRAKIC-SPOSTA, S., VERGARI, M., MARCEGLIA, S., COGIAMANIAN, F., BARBIERI, S., SCARPINI, E. & PRIORI, A. 2008. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, 71, 493-8.
- FLOEL, A. 2014. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *Neuroimage*, 85 Pt 3, 934-47.
- FLOEL, A. & COHEN, L. G. 2010. Recovery of function in humans: cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. *Neurobiol Dis*, 37, 243-51.
- FLOEL, A., SUTTORP, W., KOHL, O., KURTEN, J., LOHMANN, H., BREITENSTEIN, C. & KNECHT, S. 2012. Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiol Aging*, 33, 1682-9.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.

- FREGNI, F., BOGGIO, P. S., SANTOS, M. C., LIMA, M., VIEIRA, A. L., RIGONATTI, S. P., SILVA, M. T., BARBOSA, E. R., NITSCHKE, M. A. & PASCUAL-LEONE, A. 2006. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21, 1693-702.
- FREGNI, F., SANTOS, C. M., MYCZKOWSKI, M. L., RIGOLINO, R., GALLUCCI-NETO, J., BARBOSA, E. R., VALENTE, K. D., PASCUAL-LEONE, A. & MARCOLIN, M. A. 2004. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 1171-4.
- GANDIGA, P. C., HUMMEL, F. C. & COHEN, L. G. 2006. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117, 845-50.
- GARRY, M. I., KAMEN, G. & NORDSTROM, M. A. 2004. Hemispheric differences in the relationship between corticomotor excitability changes following a fine-motor task and motor learning. *J Neurophysiol*, 91, 1570-8.
- GATEV, P., DARBIN, O. & WICHMANN, T. 2006. Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Mov Disord*, 21, 1566-77.
- GAYNOR, L. M., KUHN, A. A., DILEONE, M., LITVAK, V., EUSEBIO, A., POGOSYAN, A., ANDROULIDAKIS, A. G., TISCH, S., LIMOUSIN, P., INSOLA, A., MAZZONE, P., DI LAZZARO, V. & BROWN, P. 2008. Suppression of beta oscillations in the subthalamic nucleus following cortical stimulation in humans. *Eur J Neurosci*, 28, 1686-95.
- GEORGE, J. S., STRUNK, J., MAK-MCCULLY, R., HOUSER, M., POIZNER, H. & ARON, A. R. 2013. Dopaminergic therapy in Parkinson's disease decreases cortical beta band coherence in the resting state and increases cortical beta band power during executive control. *Neuroimage Clin*, 3, 261-70.
- GERLACH M, R. H., RIEDERER P (ed.) 2007. *Die Parkinson Krankheit*, Wien: Springer-Verlag.
- GERLOFF, C., BRAUN, C., STAUDT, M., HEGNER, Y. L., DICHGANS, J. & KRAGELOH-MANN, I. 2006. Coherent corticomuscular oscillations originate from primary motor cortex: evidence from patients with early brain lesions. *Hum Brain Mapp*, 27, 789-98.
- GERLOFF, C., RICHARD, J., HADLEY, J., SCHULMAN, A. E., HONDA, M. & HALLETT, M. 1998a. Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain*, 121 ( Pt 8), 1513-31.
- GERLOFF, C., UENISHI, N. & HALLETT, M. 1998b. Cortical activation during fast repetitive finger movements in humans: dipole sources of steady-state movement-related cortical potentials. *J Clin Neurophysiol*, 15, 502-13.
- GIANNICOLA, G., MARCEGLIA, S., ROSSI, L., MRAKIC-SPOSTA, S., RAMPINI, P., TAMMA, F., COGIAMANIAN, F., BARBIERI, S. & PRIORI, A. 2010. The effects of levodopa and ongoing deep brain stimulation on

- subthalamic beta oscillations in Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 226, 120-7.
- GROSS, J., TASS, P. A., SALENIUS, S., HARI, R., FREUND, H. J. & SCHNITZLER, A. 2000. Cortico-muscular synchronization during isometric muscle contraction in humans as revealed by magnetoencephalography. *J Physiol*, 527 Pt 3, 623-31.
- GROSS, J., TIMMERMANN, L., KUJALA, J., DIRKS, M., SCHMITZ, F., SALMELIN, R. & SCHNITZLER, A. 2002. The neural basis of intermittent motor control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 2299-302.
- HALL, S. D., STANFORD, I. M., YAMAWAKI, N., MCALLISTER, C. J., RONNQVIST, K. C., WOODHALL, G. L. & FURLONG, P. L. 2011. The role of GABAergic modulation in motor function related neuronal network activity. *Neuroimage*, 56, 1506-10.
- HALL, S. D., YAMAWAKI, N., FISHER, A. E., CLAUSS, R. P., WOODHALL, G. L. & STANFORD, I. M. 2010. GABA(A) alpha-1 subunit mediated desynchronization of elevated low frequency oscillations alleviates specific dysfunction in stroke--a case report. *Clin Neurophysiol*, 121, 549-55.
- HAMMOND, C., BERGMAN, H. & BROWN, P. 2007. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci*, 30, 357-64.
- HARRIS, F. J. 1978. *On the use of Windows for Harmonic Analysis with the Discrete Fourier Transform*. Reprinted from *Proceedings of the IEEE*, Vol. 66, pp 51-83, Jan. 1978 [Online]. Available: [https://www.utdallas.edu/~cpb021000/EE\\_4361/Great DSP Papers/Harris on Windows.pdf](https://www.utdallas.edu/~cpb021000/EE_4361/Great DSP Papers/Harris on Windows.pdf)  
DOI: 10.1109/PROC.1978.10837 [Accessed 16.12.2016].
- HASLINGER, B., ERHARD, P., KAMPFE, N., BOECKER, H., RUMMENY, E., SCHWAIGER, M., CONRAD, B. & CEBALLOS-BAUMANN, A. O. 2001. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*, 124, 558-70.
- HEINRICHS-GRAHAM, E., WILSON, T. W., SANTAMARIA, P. M., HEITHOFF, S. K., TORRES-RUSSOTTO, D., HUTTER-SAUNDERS, J. A., ESTES, K. A., MEZA, J. L., MOSLEY, R. L. & GENDELMAN, H. E. 2014. Neuromagnetic evidence of abnormal movement-related beta desynchronization in Parkinson's disease. *Cereb Cortex*, 24, 2669-78.
- HIRSCHMANN, J., OZKURT, T. E., BUTZ, M., HOMBURGER, M., ELBEN, S., HARTMANN, C. J., VESPER, J., WOJTECKI, L. & SCHNITZLER, A. 2013. Differential modulation of STN-cortical and cortico-muscular coherence by movement and levodopa in Parkinson's disease. *Neuroimage*, 68, 203-13.
- HJORTH, B. 1991. Principles for transformation of scalp EEG from potential field into source distribution. *J Clin Neurophysiol*, 8, 391-6.
- HOEHN, M. M. & YAHR, M. D. 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427-42.
- HSU, Y. F., LIAO, K. K., LEE, P. L., TSAI, Y. A., YEH, C. L., LAI, K. L., HUANG, Y. Z., LIN, Y. Y. & LEE, I. H. 2011. Intermittent theta burst stimulation

- over primary motor cortex enhances movement-related beta synchronisation. *Clin Neurophysiol*, 122, 2260-7.
- HUANG, Y. Z., EDWARDS, M. J., ROUNIS, E., BHATIA, K. P. & ROTHWELL, J. C. 2005. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45, 201-6.
- HUGHES, A. J., DANIEL, S. E., BEN-SHLOMO, Y. & LEES, A. J. 2002. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*, 125, 861-70.
- HUGHES, A. J., DANIEL, S. E., KILFORD, L. & LEES, A. J. 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 181-4.
- HUMMEL, F., CELNIK, P., GIRAUX, P., FLOEL, A., WU, W. H., GERLOFF, C. & COHEN, L. G. 2005. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, 128, 490-9.
- JACOBS, J., KAHANA, M. J., EKSTROM, A. D. & FRIED, I. 2007. Brain oscillations control timing of single-neuron activity in humans. *J Neurosci*, 27, 3839-44.
- JANKOVIC, J. 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 368-76.
- JENSEN, O., GOEL, P., KOPELL, N., POHJA, M., HARI, R. & ERMENTROUT, B. 2005. On the human sensorimotor-cortex beta rhythm: sources and modeling. *Neuroimage*, 26, 347-55.
- JENSEN, O. & MAZAHERI, A. 2010. Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Front Hum Neurosci*, 4, 186.
- JOST, W. H. 2003. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol*, 250 Suppl 1, 128-30.
- JURKIEWICZ, M. T., GAETZ, W. C., BOSTAN, A. C. & CHEYNE, D. 2006. Post-movement beta rebound is generated in motor cortex: evidence from neuromagnetic recordings. *Neuroimage*, 32, 1281-9.
- KANG, S. Y., WASAKA, T., SHAMIM, E. A., AUH, S., UEKI, Y., LOPEZ, G. J., KIDA, T., JIN, S. H., DANG, N. & HALLETT, M. 2010. Characteristics of the sequence effect in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25, 2148-55.
- KASKI, D., ALLUM, J. H., BRONSTEIN, A. M. & DOMINGUEZ, R. O. 2014. Applying anodal tDCS during tango dancing in a patient with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 568, 39-43.
- KAYSER, J. & TENKE, C. E. 2015a. Issues and considerations for using the scalp surface Laplacian in EEG/ERP research: A tutorial review. *Int J Psychophysiol*, 97, 189-209.
- KAYSER, J. & TENKE, C. E. 2015b. On the benefits of using surface Laplacian (current source density) methodology in electrophysiology. *Int J Psychophysiol*, 97, 171-3.
- KILNER, J. M., BAKER, S. N., SALENIUS, S., HARI, R. & LEMON, R. N. 2000. Human cortical muscle coherence is directly related to specific motor parameters. *J Neurosci*, 20, 8838-45.
- KILNER, J. M., FISHER, R. J. & LEMON, R. N. 2004. Coupling of oscillatory activity between muscles is strikingly reduced in a deafferented subject compared with normal controls. *J Neurophysiol*, 92, 790-6.

- KILNER, J. M., SALENIUS, S., BAKER, S. N., JACKSON, A., HARI, R. & LEMON, R. N. 2003. Task-dependent modulations of cortical oscillatory activity in human subjects during a bimanual precision grip task. *Neuroimage*, 18, 67-73.
- KISHORE, A., JOSEPH, T., VELAYUDHAN, B., POPA, T. & MEUNIER, S. 2012. Early, severe and bilateral loss of LTP and LTD-like plasticity in motor cortex (M1) in de novo Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 123, 822-8.
- KLEM, G. H., LUDERS, H. O., JASPER, H. H. & ELGER, C. 1999. The twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 3-6.
- KOCH, G. 2013. Do studies on cortical plasticity provide a rationale for using non-invasive brain stimulation as a treatment for Parkinson's disease patients? *Front Neurol*, 4, 180.
- KOENEKE, S., LUTZ, K., HERWIG, U., ZIEMANN, U. & JANCKE, L. 2006. Extensive training of elementary finger tapping movements changes the pattern of motor cortex excitability. *Exp Brain Res*, 174, 199-209.
- KRAUSE, V., WACH, C., SUDMEYER, M., FERREA, S., SCHNITZLER, A. & POLLOK, B. 2013. Cortico-muscular coupling and motor performance are modulated by 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci*, 7, 928.
- KRISTEVA, R., PATINO, L. & OMLOR, W. 2007. Beta-range cortical motor spectral power and corticomuscular coherence as a mechanism for effective corticospinal interaction during steady-state motor output. *Neuroimage*, 36, 785-92.
- KRISTEVA-FEIGE, R., FRITSCH, C., TIMMER, J. & LUCKING, C. H. 2002. Effects of attention and precision of exerted force on beta range EEG-EMG synchronization during a maintained motor contraction task. *Clin Neurophysiol*, 113, 124-31.
- KUHN, A. A., DOYLE, L., POGOSYAN, A., YARROW, K., KUPSCH, A., SCHNEIDER, G. H., HARIZ, M. I., TROTTENBERG, T. & BROWN, P. 2006a. Modulation of beta oscillations in the subthalamic area during motor imagery in Parkinson's disease. *Brain*, 129, 695-706.
- KUHN, A. A., KEMPF, F., BRUCKE, C., GAYNOR DOYLE, L., MARTINEZ-TORRES, I., POGOSYAN, A., TROTTENBERG, T., KUPSCH, A., SCHNEIDER, G. H., HARIZ, M. I., VANDENBERGHE, W., NUTTIN, B. & BROWN, P. 2008. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J Neurosci*, 28, 6165-73.
- KUHN, A. A., KUPSCH, A., SCHNEIDER, G. H. & BROWN, P. 2006b. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, 23, 1956-60.
- KUHN, A. A., TSUI, A., AZIZ, T., RAY, N., BRUCKE, C., KUPSCH, A., SCHNEIDER, G. H. & BROWN, P. 2009. Pathological synchronisation in

- the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp Neurol*, 215, 380-7.
- KUHN, A. A., WILLIAMS, D., KUPSCH, A., LIMOUSIN, P., HARIZ, M., SCHNEIDER, G. H., YARROW, K. & BROWN, P. 2004. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain*, 127, 735-46.
- LABYT, E., SZURHAJ, W., BOURRIEZ, J. L., CASSIM, F., DEFEBVRE, L., DESTEE, A., GUIEU, J. D. & DERAMBURE, P. 2003. Changes in oscillatory cortical activity related to a visuomotor task in young and elderly healthy subjects. *Clin Neurophysiol*, 114, 1153-66.
- LALO, E., THOBOIS, S., SHAROTT, A., POLO, G., MERTENS, P., POGOSYAN, A. & BROWN, P. 2008. Patterns of bidirectional communication between cortex and basal ganglia during movement in patients with Parkinson disease. *J Neurosci*, 28, 3008-16.
- LANG, N., NITSCHKE, M. A., PAULUS, W., ROTHWELL, J. C. & LEMON, R. N. 2004. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res*, 156, 439-43.
- LANG, N., SIEBNER, H. R., WARD, N. S., LEE, L., NITSCHKE, M. A., PAULUS, W., ROTHWELL, J. C., LEMON, R. N. & FRACKOWIAK, R. S. 2005. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*, 22, 495-504.
- LEES, A. J., HARDY, J. & REVESZ, T. 2009. Parkinson's disease. *Lancet*, 373, 2055-66.
- LEFAUCHEUR, J. P., DROUOT, X., VON RAISON, F., MENARD-LEFAUCHEUR, I., CESARO, P. & NGUYEN, J. P. 2004. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 115, 2530-41.
- LEVIN, J., KURZ, A., ARZBERGER, T., GIESE, A. & HOGLINGER, G. U. 2016. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 61-9.
- LEVY, R., ASHBY, P., HUTCHISON, W. D., LANG, A. E., LOZANO, A. M. & DOSTROVSKY, J. O. 2002. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain*, 125, 1196-209.
- LEWITT, P. A. 2015. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord*, 30, 64-72.
- LIEBETANZ, D., NITSCHKE, M. A., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2002. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125, 2238-47.
- LIM, V. K., HAMM, J. P., BYBLOW, W. D. & KIRK, I. J. 2006. Decreased desynchronization during self-paced movements in frequency bands involving sensorimotor integration and motor functioning in Parkinson's disease. *Brain Res Bull*, 71, 245-51.

- LITTLE, S., POGOSYAN, A., NEAL, S., ZAVALA, B., ZRINZO, L., HARIZ, M., FOLTYNIE, T., LIMOUSIN, P., ASHKAN, K., FITZGERALD, J., GREEN, A. L., AZIZ, T. Z. & BROWN, P. 2013. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol*, 74, 449-57.
- MARCHESE, R., TROMPETTO, C., BUCCOLIERI, A. & ABBRUZZESE, G. 2000. Abnormalities of motor cortical excitability are not correlated with clinical features in atypical parkinsonism. *Mov Disord*, 15, 1210-4.
- MARINELLI, L., CRUPI, D., DI ROCCO, A., BOVE, M., EIDELBERG, D., ABBRUZZESE, G. & GHILARDI, M. F. 2009. Learning and consolidation of visuo-motor adaptation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15, 6-11.
- MARSDEN, C. D. & OBESO, J. A. 1994. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain*, 117 ( Pt 4), 877-97.
- MARSDEN, J., LIMOUSIN-DOWSEY, P., FRAIX, V., POLLAK, P., ODIN, P. & BROWN, P. 2001. Intermuscular coherence in Parkinson's disease: effects of subthalamic nucleus stimulation. *Neuroreport*, 12, 1113-7.
- MARSDEN, J. F., ASHBY, P., LIMOUSIN-DOWSEY, P., ROTHWELL, J. C. & BROWN, P. 2000. Coherence between cerebellar thalamus, cortex and muscle in man: cerebellar thalamus interactions. *Brain*, 123 ( Pt 7), 1459-70.
- MCALLISTER, C. J., RONNQVIST, K. C., STANFORD, I. M., WOODHALL, G. L., FURLONG, P. L. & HALL, S. D. 2013. Oscillatory beta activity mediates neuroplastic effects of motor cortex stimulation in humans. *J Neurosci*, 33, 7919-27.
- MCAULEY, J. H., ROTHWELL, J. C. & MARSDEN, C. D. 1997. Frequency peaks of tremor, muscle vibration and electromyographic activity at 10 Hz, 20 Hz and 40 Hz during human finger muscle contraction may reflect rhythmicities of central neural firing. *Exp Brain Res*, 114, 525-41.
- MEINZER, M., ANTONENKO, D., LINDENBERG, R., HETZER, S., ULM, L., AVIRAME, K., FLAISCH, T. & FLOEL, A. 2012. Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation. *J Neurosci*, 32, 1859-66.
- MIMA, T. & HALLETT, M. 1999a. Corticomuscular coherence: a review. *J Clin Neurophysiol*, 16, 501-11.
- MIMA, T. & HALLETT, M. 1999b. Electroencephalographic analysis of cortico-muscular coherence: reference effect, volume conduction and generator mechanism. *Clin Neurophysiol*, 110, 1892-9.
- MINK, J. W. & THACH, W. T. 1993. Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr Opin Neurobiol*, 3, 950-7.
- MIRANDA, P. C., LOMAREV, M. & HALLETT, M. 2006. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117, 1623-9.
- MOAZAMI-GOUDARZI, M., SARNTHEIN, J., MICHELS, L., MOUKHTIEVA, R. & JEANMONOD, D. 2008. Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients. *Neuroimage*, 41, 985-97.

- MOISELLO, C., BLANCO, D., LIN, J., PANDAY, P., KELLY, S. P., QUARTARONE, A., DI ROCCO, A., CIRELLI, C., TONONI, G. & GHILARDI, M. F. 2015. Practice changes beta power at rest and its modulation during movement in healthy subjects but not in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav*, 5, e00374.
- MOLNAR, G. F., SAILER, A., GUNRAJ, C. A., CUNIC, D. I., LANG, A. E., LOZANO, A. M., MORO, E. & CHEN, R. 2005. Changes in cortical excitability with thalamic deep brain stimulation. *Neurology*, 64, 1913-9.
- MORGANTE, F., ESPAY, A. J., GUNRAJ, C., LANG, A. E. & CHEN, R. 2006. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain*, 129, 1059-69.
- MOVEMENT DISORDER SOCIETY TASK FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S, D. 2003. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*, 18, 738-50.
- MURTHY, V. N. & FETZ, E. E. 1996a. Oscillatory activity in sensorimotor cortex of awake monkeys: synchronization of local field potentials and relation to behavior. *J Neurophysiol*, 76, 3949-67.
- MURTHY, V. N. & FETZ, E. E. 1996b. Synchronization of neurons during local field potential oscillations in sensorimotor cortex of awake monkeys. *J Neurophysiol*, 76, 3968-82.
- MUTHUKUMARASWAMY, S. D., MYERS, J. F., WILSON, S. J., NUTT, D. J., LINGFORD-HUGHES, A., SINGH, K. D. & HAMANDI, K. 2013. The effects of elevated endogenous GABA levels on movement-related network oscillations. *Neuroimage*, 66, 36-41.
- NAMBU, A., TOKUNO, H. & TAKADA, M. 2002. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res*, 43, 111-7.
- NEUPER, C., WORTZ, M. & PFURTSCHELLER, G. 2006. ERD/ERS patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation. *Prog Brain Res*, 159, 211-22.
- NITSCHKE, M. A., DOEMKES, S., KARAKOSE, T., ANTAL, A., LIEBETANZ, D., LANG, N., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2007. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 97, 3109-17.
- NITSCHKE, M. A., LIEBETANZ, D., ANTAL, A., LANG, N., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2003a. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 255-76.
- NITSCHKE, M. A., LIEBETANZ, D., LANG, N., ANTAL, A., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2003b. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol*, 114, 2220-2; author reply 2222-3.
- NITSCHKE, M. A., LIEBETANZ, D., SCHLITTERLAU, A., HENSCHKE, U., FRICKE, K., FROMMANN, K., LANG, N., HENNING, S., PAULUS, W. & TERGAU, F. 2004. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci*, 19, 2720-6.

- NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 Pt 3, 633-9.
- NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2001. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57, 1899-901.
- NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2011. Transcranial direct current stimulation--update 2011. *Restor Neurol Neurosci*, 29, 463-92.
- NITSCHKE, M. A., SCHAUENBURG, A., LANG, N., LIEBETANZ, D., EXNER, C., PAULUS, W. & TERGAU, F. 2003c. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*, 15, 619-26.
- NITSCHKE, M. A., SEEBER, A., FROMMANN, K., KLEIN, C. C., ROCHFORD, C., NITSCHKE, M. S., FRICKE, K., LIEBETANZ, D., LANG, N., ANTAL, A., PAULUS, W. & TERGAU, F. 2005. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*, 568, 291-303.
- NOH, N. A., FUGGETTA, G., MANGANOTTI, P. & FIASCHI, A. 2012. Long lasting modulation of cortical oscillations after continuous theta burst transcranial magnetic stimulation. *PLoS One*, 7, e35080.
- NUNEZ, P. L., SRINIVASAN, R., WESTDORP, A. F., WIJESINGHE, R. S., TUCKER, D. M., SILBERSTEIN, R. B. & CADUSCH, P. J. 1997. EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103, 499-515.
- NUTT, J. G., BLOEM, B. R., GILADI, N., HALLETT, M., HORAK, F. B. & NIEUWBOER, A. 2011. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol*, 10, 734-44.
- OBESO, J. A., RODRIGUEZ-OROZ, M. C., BENITEZ-TEMINO, B., BLESAS, F. J., GURIDI, J., MARIN, C. & RODRIGUEZ, M. 2008. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23 Suppl 3, S548-59.
- OKUN, M. S. 2012. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 367, 1529-38.
- OLDFIELD, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- OOSTENVELD, R., FRIES, P., MARIS, E. & SCHOFFELEN, J. M. 2011. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci*, 2011, 156869.
- PALM, U., REISINGER, E., KEESER, D., KUO, M. F., POGARELL, O., LEICHT, G., MULERT, C., NITSCHKE, M. A. & PADBERG, F. 2013. Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain Stimul*, 6, 690-5.
- PARKINSON, J. 2002. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14, 223-36; discussion 222.
- PASCUAL-LEONE, A., VALLS-SOLE, J., BRASIL-NETO, J. P., CAMMAROTA, A., GRAFMAN, J. & HALLETT, M. 1994. Akinesia in Parkinson's

- disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology*, 44, 892-8.
- PFURTSCHELLER, G. 2000. Spatiotemporal ERD/ERS patterns during voluntary movement and motor imagery. *Suppl Clin Neurophysiol*, 53, 196-8.
- PFURTSCHELLER, G. & LOPES DA SILVA, F. H. 1999. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*, 110, 1842-57.
- POGOSYAN, A., GAYNOR, L. D., EUSEBIO, A. & BROWN, P. 2009. Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr Biol*, 19, 1637-41.
- POLLOK, B., GROSS, J., DIRKS, M., TIMMERMANN, L. & SCHNITZLER, A. 2004. The cerebral oscillatory network of voluntary tremor. *J Physiol*, 554, 871-8.
- POLLOK, B., GROSS, J., MULLER, K., ASCHERSLEBEN, G. & SCHNITZLER, A. 2005. The cerebral oscillatory network associated with auditorily paced finger movements. *Neuroimage*, 24, 646-55.
- POLLOK, B., KRAUSE, V., MARTSCH, W., WACH, C., SCHNITZLER, A. & SUDMEYER, M. 2012. Motor-cortical oscillations in early stages of Parkinson's disease. *J Physiol*, 590, 3203-12.
- PONSEN, M. M., STOFFERS, D., BOOIJ, J., VAN ECK-SMIT, B. L., WOLTERS, E. & BERENDSE, H. W. 2004. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 56, 173-81.
- POREISZ, C., BOROS, K., ANTAL, A. & PAULUS, W. 2007. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*, 72, 208-14.
- PRIORI, A., FOFFANI, G., PESENTI, A., TAMMA, F., BIANCHI, A. M., PELLEGRINI, M., LOCATELLI, M., MOXON, K. A. & VILLANI, R. M. 2004. Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 189, 369-79.
- RANDALL, R. B. 1987. *Frequency Analysis 3rd edition*, p.230-233, Brüel & Kjær, Naerum, Denmark.
- RASCH, B., FRIESE, M., HOFMANN, W.J., NAUMANN, E. 2010. *Quantitative Methoden 1. Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*, S. 43-44, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- RAUDINO, F. 2012. The Parkinson disease before James Parkinson. *Neurol Sci*, 33, 945-8.
- RINGNER, M. 2008. What is principal component analysis? *Nature Biotechnology*, 26, 303-304.
- RINNE, H. 2008. *Taschenbuch der Statistik*, S. 566-578, Frankfurt, Wissenschaftlicher Verlag Harri Deutsch GmbH.
- RIPPON, G., BROCK, J., BROWN, C. & BOUCHER, J. 2007. Disordered connectivity in the autistic brain: challenges for the "new psychophysiology". *Int J Psychophysiol*, 63, 164-72.
- RIVLIN-ETZION, M., MARMOR, O., HEIMER, G., RAZ, A., NINI, A. & BERGMAN, H. 2006. Basal ganglia oscillations and pathophysiology of movement disorders. *Curr Opin Neurobiol*, 16, 629-37.

- ROMERO LAURO, L. J., ROSANOVA, M., MATTAVELLI, G., CONVENTO, S., PISONI, A., OPITZ, A., BOLOGNINI, N. & VALLAR, G. 2014. tDCS increases cortical excitability: Direct evidence from TMS-EEG. *Cortex*, 58, 99-111.
- ROSENBERG, J. R., AMJAD, A. M., BREEZE, P., BRILLINGER, D. R. & HALLIDAY, D. M. 1989. The Fourier approach to the identification of functional coupling between neuronal spike trains. *Prog Biophys Mol Biol*, 53, 1-31.
- ROY, A., BAXTER, B. & HE, B. 2014. High-definition transcranial direct current stimulation induces both acute and persistent changes in broadband cortical synchronization: a simultaneous tDCS-EEG study. *IEEE Trans Biomed Eng*, 61, 1967-78.
- SABATINI, U., BOULANOVAR, K., FABRE, N., MARTIN, F., CAREL, C., COLONNESE, C., BOZZAO, L., BERRY, I., MONTASTRUC, J. L., CHOLLET, F. & RASCOL, O. 2000. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain*, 123 ( Pt 2), 394-403.
- SACKS, O. 2010. *Der Mann, der seine Frau mit einem Hut verwechselte*, 32. Auflage, S.140, Hamburg, Rowohlt Taschenbuch Verlag.
- SALENIUS, S., AVIKAINEN, S., KAAKKOLA, S., HARI, R. & BROWN, P. 2002. Defective cortical drive to muscle in Parkinson's disease and its improvement with levodopa. *Brain*, 125, 491-500.
- SALENIUS, S. & HARI, R. 2003. Synchronous cortical oscillatory activity during motor action. *Curr Opin Neurobiol*, 13, 678-84.
- SALENIUS, S., PORTIN, K., KAJOLA, M., SALMELIN, R. & HARI, R. 1997. Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction. *J Neurophysiol*, 77, 3401-5.
- SALENIUS, S., SALMELIN, R., NEUPER, C., PFURTSCHELLER, G. & HARI, R. 1996. Human cortical 40 Hz rhythm is closely related to EMG rhythmicity. *Neurosci Lett*, 213, 75-8.
- SALMELIN, R. & HARI, R. 1994. Characterization of spontaneous MEG rhythms in healthy adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91, 237-48.
- SAUSENG, P., KLIMESCH, W., GERLOFF, C. & HUMMEL, F. C. 2009. Spontaneous locally restricted EEG alpha activity determines cortical excitability in the motor cortex. *Neuropsychologia*, 47, 284-8.
- SCHNITZLER, A. & GROSS, J. 2005. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 6, 285-96.
- SCHOFFELEN, J. M., OOSTENVELD, R. & FRIES, P. 2005. Neuronal coherence as a mechanism of effective corticospinal interaction. *Science*, 308, 111-3.
- SCHOFFELEN, J. M., OOSTENVELD, R. & FRIES, P. 2008. Imaging the human motor system's beta-band synchronization during isometric contraction. *Neuroimage*, 41, 437-47.
- SCHOLTEN, M., KLOTZ, R., PLEWNIA, C., WACHTER, T., MIELKE, C., BLOEM, B. R., BRAUN, C., ZIEMANN, U., GOVINDAN, R. B., GHARABAGHI, A., KRUGER, R. & WEISS, D. 2016. Neuromuscular

- correlates of subthalamic stimulation and upper limb freezing in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 127, 610-20.
- SCHUEPBACH, W. M., RAU, J., KNUDSEN, K., VOLKMANN, J., KRACK, P., TIMMERMANN, L., HALBIG, T. D., HESEKAMP, H., NAVARRO, S. M., MEIER, N., FALK, D., MEHDORN, M., PASCHEN, S., MAAROUF, M., BARBE, M. T., FINK, G. R., KUPSCH, A., GRUBER, D., SCHNEIDER, G. H., SEIGNEURET, E., KISTNER, A., CHAYNES, P., ORY-MAGNE, F., BREFEL COURBON, C., VESPER, J., SCHNITZLER, A., WOJTECKI, L., HOUETO, J. L., BATAILLE, B., MALTETE, D., DAMIER, P., RAOUL, S., SIXEL-DOERING, F., HELLWIG, D., GHARABAGHI, A., KRUGER, R., PINSKER, M. O., AMTAGE, F., REGIS, J. M., WITJAS, T., THOBOIS, S., MERTENS, P., KLOSS, M., HARTMANN, A., OERTEL, W. H., POST, B., SPEELMAN, H., AGID, Y., SCHADE-BRITTINGER, C., DEUSCHL, G. & GROUP, E. S. 2013. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*, 368, 610-22.
- SHAPIRO, S. & WILK, M. 1965. *An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples)*, Vol. 52, No. 3/4, Dec., 1965 [Online]. Oxford University Press on behalf of Biometrika Trust. Available: <http://www.jstor.org/stable/2333709>  
DOI: 10.2307/2333709 [Accessed 10.07.2017].
- SHAROTT, A., MAGILL, P. J., HARNACK, D., KUPSCH, A., MEISSNER, W. & BROWN, P. 2005. Dopamine depletion increases the power and coherence of beta-oscillations in the cerebral cortex and subthalamic nucleus of the awake rat. *Eur J Neurosci*, 21, 1413-22.
- SIEBNER, H. R., FILIPOVIC, S. R., ROWE, J. B., CORDIVARI, C., GERSCHLAGER, W., ROTHWELL, J. C., FRACKOWIAK, R. S. & BHATIA, K. P. 2003. Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain*, 126, 2710-25.
- SIEBNER, H. R., LANG, N., RIZZO, V., NITSCHKE, M. A., PAULUS, W., LEMON, R. N. & ROTHWELL, J. C. 2004. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci*, 24, 3379-85.
- SIEBNER, H. R., MENTSCHHEL, C., AUER, C. & CONRAD, B. 1999. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport*, 10, 589-94.
- SILBERSTEIN, P., POGOSYAN, A., KUHN, A. A., HOTTON, G., TISCH, S., KUPSCH, A., DOWSEY-LIMOUSIN, P., HARIZ, M. I. & BROWN, P. 2005. Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain*, 128, 1277-91.
- STEINBERG, H. 2013. Letter to the editor: transcranial direct current stimulation (tDCS) has a history reaching back to the 19th century. *Psychol Med*, 43, 669-71.
- STRAFELLA, A. P., PAUS, T., BARRETT, J. & DAGHER, A. 2001. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*, 21, RC157.

- TAN, H., JENKINSON, N. & BROWN, P. 2014. Dynamic neural correlates of motor error monitoring and adaptation during trial-to-trial learning. *J Neurosci*, 34, 5678-88.
- TANAKA, H., KOENIG, T., PASCUAL-MARQUI, R. D., HIRATA, K., KOCHI, K. & LEHMANN, D. 2000. Event-related potential and EEG measures in Parkinson's disease without and with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 11, 39-45.
- TENKE, C. E. & KAYSER, J. 2005. Reference-free quantification of EEG spectra: combining current source density (CSD) and frequency principal components analysis (fPCA). *Clin Neurophysiol*, 116, 2826-46.
- THUT, G. & MINIUSI, C. 2009. New insights into rhythmic brain activity from TMS-EEG studies. *Trends Cogn Sci*, 13, 182-9.
- UHLHAAS, P. J. 2013. Dysconnectivity, large-scale networks and neuronal dynamics in schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol*, 23, 283-90.
- VAN DEN EEDEN, S. K., TANNER, C. M., BERNSTEIN, A. L., FROSS, R. D., LEIMPETER, A., BLOCH, D. A. & NELSON, L. M. 2003. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*, 157, 1015-22.
- WACH, C., KRAUSE, V., MOLIADZE, V., PAULUS, W., SCHNITZLER, A. & POLLOK, B. 2013a. The effect of 10 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on corticomuscular coherence. *Front Hum Neurosci*, 7, 511.
- WACH, C., KRAUSE, V., MOLIADZE, V., PAULUS, W., SCHNITZLER, A. & POLLOK, B. 2013b. Effects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on motor functions and motor cortical excitability. *Behav Brain Res*, 241, 1-6.
- WARD, N. J., FARMER, S. F., BERTHOUCHE, L. & HALLIDAY, D. M. 2013. Rectification of EMG in low force contractions improves detection of motor unit coherence in the beta-frequency band. *J Neurophysiol*, 110, 1744-50.
- WASSERMANN, E. M. & GRAFMAN, J. 2005. Recharging cognition with DC brain polarization. *Trends Cogn Sci*, 9, 503-5.
- WEAVER, F. M., FOLLETT, K., STERN, M., HUR, K., HARRIS, C., MARKS, W. J., JR., ROTHLIND, J., SAGHER, O., REDA, D., MOY, C. S., PAHWA, R., BURCHIEL, K., HOGARTH, P., LAI, E. C., DUDA, J. E., HOLLOWAY, K., SAMII, A., HORN, S., BRONSTEIN, J., STONER, G., HEEMSKERK, J., HUANG, G. D. & GROUP, C. S. P. S. 2009. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 301, 63-73.
- WEISS, D., BREIT, S., HOPPE, J., HAUSER, A. K., FREUDENSTEIN, D., KRUGER, R., SAUSENG, P., GOVINDAN, R. B. & GERLOFF, C. 2012. Subthalamic nucleus stimulation restores the efferent cortical drive to muscle in parallel to functional motor improvement. *Eur J Neurosci*, 35, 896-908.
- WEISS, D., KLOTZ, R., GOVINDAN, R. B., SCHOLTEN, M., NAROS, G., RAMOS-MURGUIALDAY, A., BUNJES, F., MEISNER, C., PLEWNIA, C., KRUGER, R. & GHARABAGHI, A. 2015. Subthalamic stimulation

- modulates cortical motor network activity and synchronization in Parkinson's disease. *Brain*, 138, 679-93.
- WICHMANN, T., DELONG, M. R., GURIDI, J. & OBESO, J. A. 2011. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26, 1032-41.
- WICHMANN, T. & SOARES, J. 2006. Neuronal firing before and after burst discharges in the monkey basal ganglia is predictably patterned in the normal state and altered in parkinsonism. *J Neurophysiol*, 95, 2120-33.
- WU, A. D., FREGNI, F., SIMON, D. K., DEBLIECK, C. & PASCUAL-LEONE, A. 2008. Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurotherapeutics*, 5, 345-61.
- YANG, Y., SOLIS-ESCALANTE, T., VAN DE RUIT, M., VAN DER HELM, F. C. & SCHOUTEN, A. C. 2016. Nonlinear Coupling between Cortical Oscillations and Muscle Activity during Isotonic Wrist Flexion. *Front Comput Neurosci*, 10, 126.
- YOGEV, G., GILADI, N., PERETZ, C., SPRINGER, S., SIMON, E. S. & HAUSDORFF, J. M. 2005. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? *Eur J Neurosci*, 22, 1248-56.
- ZIEMANN, U., ILIC, T. V., PAULI, C., MEINTZSCHEL, F. & RUGE, D. 2004. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci*, 24, 1666-72.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen in der Abteilung für Neurodegeneration unter Betreuung von Prof. Dr. med. Rejko Krüger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Daniel Weiß, Prof. Dr. med. Rejko Krüger und Prof. Dr. med. Christian Plewnia.

Sämtliche Versuche wurden von mir nach Einarbeitung durch PD Dr. med. Daniel Weiß und Frau Barbara Wasserka eigenständig durchgeführt und dokumentiert.

Die statistische Auswertung und Interpretation habe ich mit Unterstützung bei komplexen Fragestellungen durch PD Dr. med. Daniel Weiß und Frau Marlieke Scholten selbstständig durchgeführt.

Die Literaturrecherche erfolgte ausschließlich durch mich.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

## 8 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Prof. Dr. med. Rejko Krüger und Prof. Dr. med. Christian Plewnia, die mir die Möglichkeit gaben diese Dissertation zu schreiben. Ihr entgegengebrachtes Vertrauen und ihre stetige Unterstützung ermöglichten mir eine fachliche und persönliche Weiterentwicklung, für die ich sehr dankbar bin.

Insbesondere danke ich Herrn PD Dr. med. Daniel Weiß für sein Vertrauen in mich, seine kompetente, lösungsorientierte und geduldige Unterstützung bei allen Arbeitsschritten dieser Dissertation, seine unermüdliche Förderung meines wissenschaftlichen Denkens und seine Beratung bei schwierigen Fragestellungen in Hinblick auf die Ausführung der Experimente oder Auswertung der umfangreichen Daten.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. Marlieke Scholten, die mich stets bei der Datenverarbeitung und Datenauswertung freundlich, geduldig und sehr kompetent unterstützt hat und deren Hilfe und Kameradschaft unverzichtbar und motivierend waren.

Mein Dank gilt auch Frau Barbara Wasserka, die mir bei der Versuchsdurchführung stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Durch den intensiven wissenschaftlichen Austausch innerhalb der „Lab meetings“ der Arbeitsgruppe für „Deep brain Stimulation“ unter Leitung von Prof. Dr. med. Rejko Krüger und PD Dr. med. Daniel Weiß habe ich sehr viel gelernt. Deshalb bedanke ich mich für die anregenden und interessanten Diskussionen und die schöne gemeinsame Zeit bei der gesamten Arbeitsgruppe vielmals.

Von ganzem Herzen und mit keinen Worten der Welt ausdrückbar, danke ich außerdem meinen Eltern und allen meinen Freunden, die mich stets begleitet und durch ihren Zuspruch motiviert, gestärkt und unterstützt haben und so zum Gelingen dieser Arbeit einen sehr wertvollen Beitrag geleistet haben.