

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Günther Deuschl)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**UNTERSUCHUNG DER VESTIBULOSPINALEN
FUNKTIONEN BEI PARKINSONPATIENTEN**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

MARTIN MICHAEL REICH

aus **Bremerhaven**

Kiel **2015**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Günther Deuschl, Klinik für Neurologie
2. Berichterstatter: Prof. Dr. O. Jansen, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie

Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 11.10.2016

gez.: Frau Priv.-Doz. Dr. Janne Gierthmühlen
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

Die Parkinson Erkrankung	S. 4
Die Wirkung der STN Stimulation auf die Hirnstammkerne	S. 10
Das vestibulospinale System	S. 13

Methodik

Probanden	S. 16
Versuchsablauf	
Patienten mit implantierten STN-Elektroden	S. 18
Patienten ohne implantierte STN-Elektroden	S. 19
Versuchsordnung der Experimente	
Messung von C-VEMP	S. 20
Messung Soleus H-Reflexmodulation durch vertikale Körperkippung	S. 21
Datenanalyse	
Analyse der C-VEMP	S. 23
Analyse der Soleus H-Reflexmodulation durch vertikale Körperkippung	S. 24

Ergebnisse

Cervical vestibuläre evozierte myogene Potentiale (C-VEMP)	
EMG Hintergrund	S. 26
C-VEMP Latenzen	S. 27
C-VEMP Amplituden	S. 29
Unterschied von 30 min zu 90 min Ausgeschalteter STN-THS	S. 32
Zusammenfassung	S. 33
Soleus H-Reflexmodulation durch vertikale Körperkippung	
EMG Hintergrund	S. 34
H-Reflex Amplituden	S. 34

Diskussion

Einleitung	S. 38
C-VEMP Veränderungen bei der Parkinsonkrankheit	S. 39
Vergleich der Therapieeffekte auf das C-VEMP	S. 40
Soleus H-Reflexmodulation durch vertikale Körperkippung bei der Parkinsonkrankheit	S. 41
Vergleich der Therapieeffekte auf die Soleus H-Reflexmodulation	S. 42

Pathophysiologische Interpretation	S. 43
Einordnung der Ergebnisse	S. 46
Ausblick	S. 47
Zusammenfassung der Diskussion	S. 48
Zusammenfassung	S. 50
Anhang	
Referenzen	S. 52
Akademischer Lebenslauf mit Veröffentlichungen	S. 58

„UNTERSUCHUNG DER VESTIBULOSPINALEN FUNKTIONEN BEI PARKINSONPATIENTEN“

Einleitung

Die Parkinson Erkrankung

Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist mit einer Prävalenz von 100-200/100.000 Einwohner eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen in Deutschland, deren Prävalenz mit zunehmenden Alter kontinuierlich ansteigt [1].

Klinisch ist der Morbus Parkinson durch die Symptomtrias Bradykinese (Verlangsamung von Bewegungen), Rigor (Muskelsteifigkeit) und Ruhetremor (Zittern in Ruhebedingungen) gekennzeichnet [2, 3]. Des Weiteren finden sich im fortgeschrittenem Stadium Störungen der Körperhaltung, der posturalen Reflexe, autonome Störungen sowie kognitive Einschränkungen und psychische Veränderungen [2, 3].

Neuropathologisch ist die Parkinson Erkrankung gekennzeichnet durch das Auftreten von intrazytoplasmatischen, eosinophilen Einschlusskörperchen; die Alpha Synuclein enthalten (Lewy Körperchen) und einen progredienten Untergang von Neuronen insbesondere im Bereich der Substantia nigra des Mittelhirns ausmachen [4]. Diese progrediente Neuronendegeneration scheint in einer gewissen Reihenfolge in Abhängigkeit der Projektionsgebiete der Axone abzulaufen [5, 6], initial sind der Bulbus olfactorius, autonome Zentren des Darmes sowie verschiedene Hirnstammkerne betroffen. Im Verlauf zeigen sich neuropathologische Veränderungen im Vorderhirn, in der Amygdala, in dem Hippocampus und in der Substantia nigra, schließlich auch im Mesokortex, im Striatum und sensorischen Assoziationsfeldern [5]. Das Ausmaß und Stadium der neuropathologischen Veränderungen korreliert mit dem Schweregrad der Parkinsonerkrankung [5, 6].

Pathophysiologisch steht bei der Parkinson Erkrankung mit dem Zelluntergang in der ventrolateralen Substantia nigra pars compacta der resultierende Dopaminmangel im Striatum im Vordergrund [7]. Dopamin ist durch Interaktion mit postsynaptischen D1 und D2 Rezeptoren an striatalen Neuronen und Interaktion mit cholinergen striatalen Interneuronen [8]

an der Kontrolle von den efferenten, hemmenden gabaergen Projektionen zu weiteren Basalganglienkernen beteiligt. Der genaue Wirkmechanismus des Dopamins ist wegen widersprüchlicher experimenteller Daten nicht ganz geklärt. Derzeit wird im Modell angenommen, dass Dopamin die „signal-to-noise ratio“ der striatalen Neurone und Interneurone erhöht, sodass starke Inputs von den schnellen, phasisch aktivierenden, glutamatergen kortikalen und thalamischen Afferenzen zum Striatum weiter gebahnt werden, während schwache Inputs zum Striatum weiter reduziert werden und somit eine Kontrastverstärkung der konkurrierenden striatalen Informationseingängen hervorgerufen wird [9]. Bei Dopaminmangel durch Degeneration der nigralen Afferenzen bei der Parkinson Krankheit wird die „signal-to-noise ratio“ reduziert, die Kontrastverstärkung der striatalen, parallel eingehenden Informationsflüsse vermindert und die Informationsverarbeitung und -weitergabe an die zu selektierenden, inhibitorischen striatalen Efferenzen gestört.

Medikamentöse Therapieversuche zur Behandlung des Morbus Parkinson zielen auf eine Erhöhung der Dopaminkonzentration an den synaptischen Endigungen der nigralen Afferenzen im Striatum. Molekularbiologisch erfolgt im synaptischen Spalt die Elimination des Dopamin zum einen über hochaffine Dopamintransporter an der präsynaptischen Nervenendigung, zum anderen über enzymatischen Abbau durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und die glial lokalisierte Monoamin-Oxidase B (MAO-B) (Überblick [3]). Medikamentös erfolgt die Behandlung durch Substitution mit einer Vorstufe des Dopamin, dem Levodopa, welches in der Frühphase der Erkrankung in die verbliebenen, nigralen, dopaminergen Nervenendigungen aufgenommen wird, durch eine Decarboxylase (AADC) in Dopamin umgewandelt und wie das endogene Dopamin in den synaptischen Spalt freigesetzt wird. In den Spätstadien wird Levodopa zunehmend durch glutamaterge- und serotonerge Neurone decarboxyliert, was auch aufgrund der fehlenden präsynaptischen Dopamintransporter zu unphysiologischen Schwankungen der extrazellulären Dopaminkonzentration führt. Zum anderen kann der Dopaminmangel medikamentös durch sogenannte Dopaminagonisten behandelt werden, die direkt prä- und postsynaptisch vorwiegend D2 Rezeptoren stimulieren. Ein weiterer Therapieansatz zur Erhöhung der synaptischen Dopaminkonzentration stellt die Hemmung der Dopamin abbauenden Enzyme durch MAO-B und COMT Hemmer dar (Überblick [2]).

Eine langjährig bestehende medikamentöse Behandlung stößt jedoch an ihre Grenzen. Eine langandauernde Levodopa-Therapie induziert Wirkungsfluktuationen mit wechselnden Zuständen verminderter Beweglichkeit („Off-Zustand“) und Phasen, bei denen neben der guten Beweglichkeit („On-Zustand“) überschießend unwillkürliche, störende Überbewegungen, sogenannte Dyskinesien, auftreten [2]. In einem solchen, medikamentös austherapierten

Zustand hat sich in den letzten Jahren eine neue, operative Therapieoption entwickelt, die eine kontinuierliche, gute Beweglichkeit ohne störende Dyskinesien bewirkt, die sogenannte hochfrequente, tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamikus (STN-THS) [10].

Der Idee zur STN-Stimulation als therapeutische Option beim Morbus Parkinson ist aus pathophysiologischen Überlegungen zur Rolle und Funktion des STN innerhalb der Basalganglien (Abbildung 1) hervorgegangen.

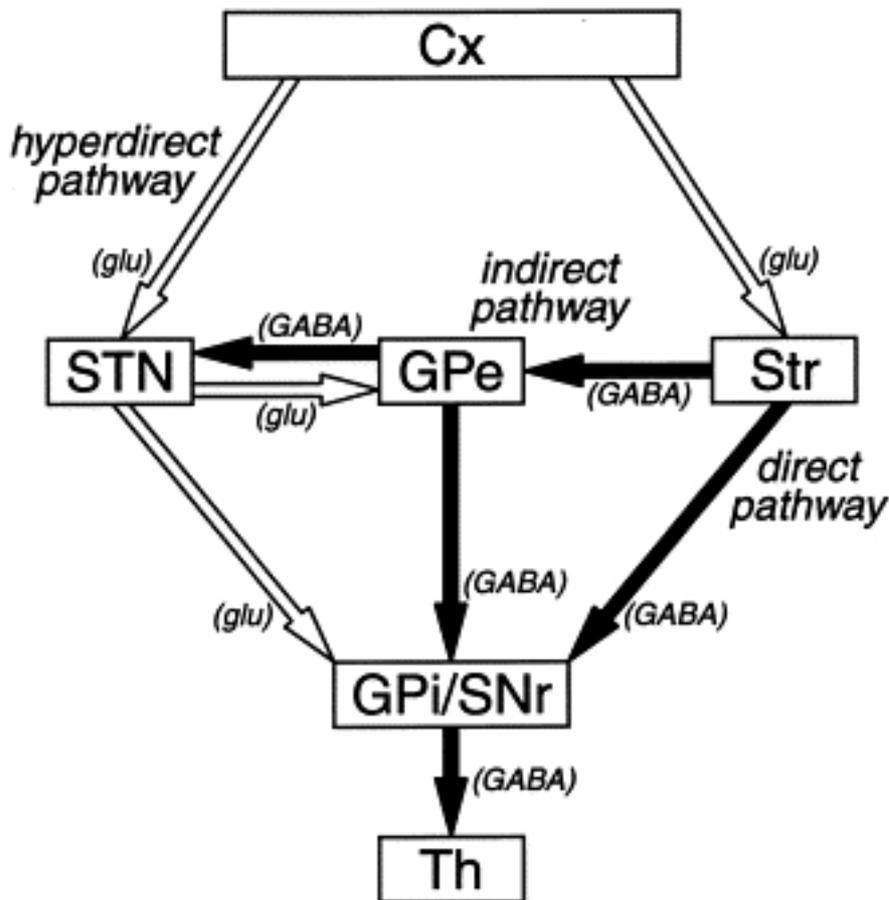


Abbildung 1: Schematische Darstellung der cortico-STN-GPi/SNr „hyperdirekten“ Projektion und der cortico-striato-GPe-STN-GPi/SNr „indirekten“ Projektion. Weiße Pfeile repräsentieren exzitatorische, glutamaterge (glu) Afferenzen und schwarze Pfeile inhibitorische gabaerge Afferenzen (GABA). Cx, zerebraler Kortex, GPe, Globus pallidum pars externum, GPi, Globus pallidum pars interna, SNr, Substantia nigra pars reticulata, Str, Striatum, Th, Thalamus. [11]

Hinweise aus neueren tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, dass der STN neben dem Striatum einen Haupteingangskern der Basalganglienschleifen darstellt [11]. Lange bekannt sind inhibitorische gabaerge Afferenzen aus dem Globus pallidum pars externum

(GPE), der, seinerseits kontrolliert durch das Striatum, eine tonische Inhibition ausübt auf den STN. Aus neueren Daten ist jedoch bekannt, dass der STN zusätzlich, vergleichbar zu dem Striatum phasisch-exzitatorische, glutamaterge Afferenzen aus dem zerebralen Kortex [11] und dem Thalamus [12] erhält, die als „hyperdirekte“ Projektion bezeichnet werden. Des Weiteren faszilitieren dopaminerge Bahnen aus der Substantia nigra pars compacta [13] und modulieren cholinerge Bahnen aus dem pedunkulopontinen Kern und Tegmentum den STN [14]. Somit hat der STN eine zentrale Position innerhalb der Basalganglien bei der Bearbeitung und Sortierung afferenter Informationen (Abbildung 1).

Die Efferenzen des STN faszilitieren über glutamaterge Projektionen die Basalganglienausgangskerne, die Substantia nigra pars reticulata (SNr) und den Globus pallidum pars internum (GPI). Diese Ausgangskerne projizieren zum einen zu intralaminären und ventromedialen Nuclei des Thalamus, die zurück zu Basalganglienkernen [15] und zum motorischen Kortex [16] projizieren und somit einen cortico-basalganglien-thalamischen Loop schließen. Des Weiteren projizieren der GPI und SNr zu Hirnstammkernen insbesondere den pedunkulopontinen Nucleus (PPN), der über retikuläre Bahnen zum Rückenmark und über intralaminäre thalamische Kerne zurück zu den Basalganglien projiziert und eine subkortikale Basalganglienschleife bildet [14]. Der STN stellt damit eine wichtige Kontrollstation der efferenten Basalganglienprojektionen innerhalb der thalamokortikalen und subkortikalen Basalganglienschleife dar (Abbildung 1).

Die verschiedenen Projektionen des kortikalen und subkortikalen Basalganglien Loops sind somatotopisch angeordnet und scheinen in segregierten, parallelen Kanälen gegliedert zu sein [16]. So bestehen parallel arbeitende, funktionelle Einheiten, die jedoch auf verschiedenen Ebenen innerhalb der Basalganglien interagieren. Inhibitorische Kollaterale und Verbindungen durch inhibitorische Interneurone [17] zwischen striatalen Neuronen [18] und Neuronen der Basalganglienausgangskerne, wie der SNr [19], ermöglichen eine Interaktion zwischen den verschiedenen, segregierten Kanälen. Auch im STN spiegelt sich dieses Bauprinzip der segregierten Kanäle wider [20].

Die Informationsverarbeitung innerhalb dieser segregierten Kanäle unterliegt dem Prinzip einer Disinhibition [21], an welchem der STN wesentlich beteiligt ist. GABAerge Neurone der Basalganglien-Ausgangskerne üben eine kontinuierlich, inhibitorische Kontrolle über den Thalamus und den Hirnstamm aus. Der STN als vorgeschaltete Station reguliert über faszilitierende Projektionen zu den Ausgangskernen den Tonus dieser Inhibition. Bei einer motorischen Aktion führen fokussierte, exzitatorische Inputs aus dem Kortex zum Striatum und zum STN in bestimmten Kanälen zu einer Disinhibition verschiedener Subpopulationen

thalamischer und Hirnstammkerne [21]. Aus dieser anatomisch funktionellen Anordnung ist eine Hypothese zu der Funktion der Basalganglien abgeleitet worden. Durch die phasisch-exzitatorische kortikale Anregung bestimmter Kanäle innerhalb der Basalganglien wird durch Disinhibition der selektierten Kanäle gegenüber den nicht selektierten, tonisch inhibierten Kanälen eine Kontrastverstärkung erwirkt, sodass eine Betonung oder Selektion einer bestimmten Aktion innerhalb eines motorischen Programms [22] oder eine positive Verstärkung einer Information innerhalb eines Lernprozesses [23] möglich wird.

In der Parkinsonerkrankung verändert sich die Entladungscharakteristik und damit die Funktionstüchtigkeit des STN [24]. Im MPTP behandelten Affen zeigt sich eine erhöhte Spontanentladungsrate, vermehrt rhythmisch-burstende Entladungsmuster sowie vermehrt oszillierende Neurone [25]. Des Weiteren finden sich vermehrt Synchronisationen zwischen benachbarten STN Neuronen, die als Hinweis auf eine Aufhebung der Segregation von Informationen in den verschiedenen Kanälen innerhalb des STN eingeordnet worden sind [25]. Diese veränderte Charakteristik der STN-Entladung konnte mit intraoperativen Ableitungen bei Parkinsonpatienten auch für den menschlichen STN bestätigt werden [26]. Diese veränderte Charakteristik des Entladungsverhaltens des STN führt folglich zu einer veränderten, „fehlerhaften“ Informationsweitergabe über die Efferenzen zu den Basalganglienausgangskernen, sodass der thalamokortikale und subkortikale Basalganglienloop über die Fehlfunktion des STN in der Aktionsselektion des motorischen Programms eingeschränkt werden. Passend zu dieser Hypothese zeigte sich im MPTP Affenmodell, dass eine Ausschaltung des STN durch eine Subthalamatomie zu einer dramatischen Verbesserung aller Parkinsonsymptome des Tieres führte [27].

Aus diesen pathophysiologischen Aspekten zum STN wurde die Therapieoption einer tiefen Hirnstimulation im STN (STN-THS) zur Behandlung des M. Parkinson entwickelt.

Klinisch verbessert die STN-THS alle Kernsymptome der Parkinsonsymptomatik, den Tremor, den Rigor, und die Bradykinese [10] und vermag damit die Lebensqualität von Patienten deutlich zu verbessern [28]. Neben motorischen Symptomen vermag die STN Stimulation auch nicht-motorische Symptome [29] wie autonome Störungen der Blase [30-32] oder Depressionen und Angststörungen [33-37] zu verbessern, die ebenfalls auf eine gestörte Netzwerkfunktion in Folge der abnormen Basalganglienaktivität zurückgeführt werden könnten. STN-THS führt nicht zu einer allgemeinen Verschlechterung kognitiver Funktionen im Sinne einer Demenz [38], bestimmte Teilaspekte der kognitive Funktionen wie frontal-exekutive Funktionen [35] oder verbale Flüssigkeit [39] sowie vorbestehende psychiatrische Störungen [39-41] können jedoch durch die STN-THS im messbarem Umfang verschlechtert

werden, ohne dass dies klinisch-relevant zu sein scheint. Die motorischen Symptome, insbesondere die Bradykinese werden durch die STN-THS um etwa 60% gebessert, so dass postoperativ etwa die Hälfte der dopaminergen Medikation reduziert werden kann [10]. Im Prinzip vermag die STN-THS die motorischen Symptome soweit zu verbessern wie eine optimale dopaminerge Medikation, allerdings ohne die Levodopa induzierten, unerwünschten Überbewegungen und Wirkfluktuationen hervorzurufen [10]. Diese positiven Effekte auf die motorischen Symptome sind langfristig stabil. Nach 5 Jahren ist der Effekt der STN-THS auf die motorischen Symptome, insbesondere auf die Bradykinese vergleichbar gut [42].

Mit zunehmender Krankheitsdauer stehen bei Parkinsonpatienten Gangstörungen, Freezing und Stürze im Vordergrund [2, 3, 43, 44], welche einen erheblichen Anteil an funktionellen Einschränkungen der Patienten im alltäglichen Leben sowie einen großen Teil an der Verminderung der Lebensqualität haben [45] [46].

Durch deskriptive Ganganalysen konnten Veränderungen der Kinematik des Parkinson-Gangbildes, wie eine defekte Skalierung der Schrittlänge in Bezug auf die Schrittfrequenz [47] und ein irreguläres Timing des Beginns des Schrittzklus [48] nachgewiesen werden.

Histopathologisch scheinen die Gangstörungen und Stürze bei Parkinsonpatienten mit einer zunehmenden Degeneration von Hirnstammkernen, insbesondere retikulärer Nuklei und des PPN einherzugehen [49], die besonders vulnerabel innerhalb des multisystemischen Degenerationsprozesses [50, 51] und grundlegend an der motorischen Kontrolle des Gangbildes beteiligt sind.

Neuere neurophysiologische Erkenntnisse lassen jedoch eine multifaktorielle Ätiologie der Gangstörungen für sehr viel plausibel erscheinen. So konnten erste Messungen des vestibuloculären Reflexes sowie okulären Sakkaden [52] und elektrovestibulographischen Messungen (EVestG) [44] Hinweise auf eine Dysfunktion vestibulärer Hirnstammkerne geben. Eine nicht zu vernachlässigende Rolle dieser Gleichgewichtsstörungen für die Gangstörungen bei Parkinsonpatienten ist anzunehmen, da insbesondere die Ganginitiierung (die beim Freezing gestört ist) von antizipatorischen posturalen Ausgleichsbewegungen abhängig ist, die den Körperschwerpunkt so verlagern, dass „Schwung“ für den ersten Schritt frei wird. Das Ausmaß der vestibulospinalen Dysfunktion scheint dabei in enger Beziehung mit der klinischen Verschlechterung der Mobilität und der Krankheitsprogression zu stehen [44].

Auch bei Patienten mit einem sehr ähnlichen Krankheitsbild der progressiven, supranukleären Paralyse, eine atypische Parkinsonform, die frühzeitig mit Stürzen einhergeht, dabei konnten bereits Dysfunktionen des Vestibulospinaltrakts nachgewiesen werden [53].

Die beiden Therapieansätze der Parkinsonerkrankung scheinen dabei unterschiedliche Wirkungen zu haben. Die dopaminerge Medikation scheint klinisch die Gangstörung hinsichtlich der Kinematik wie der Verlängerung der Schrittlänge positiv zu beeinflussen [47]. Der STN-THS wird mehr eine Verbesserung der Ganggeschwindigkeit sowie Takt in frühen Stadien der Erkrankung zugeschrieben [54-56]. Der Effekt dieser Therapien auf die Gangsicherheit, der Falltendenz und dem Gleichgewichtsgefühl, sprich der Funktion des Vestibulospinaltraktes, ist bislang jedoch unklar [57].

Ziel der hier beschriebenen Experimente ist es, die Funktion des Vestibulospinaltraktes in Parkinsonpatienten und die therapeutischen Einflüsse der dopaminergen Medikation sowie der STN-THS darauf zu untersuchen. Die Ergebnisse sollen zu der klinischen Krankheitsstadieneinteilung und Ausprägung der individuellen Gangstörung in Beziehung gesetzt werden.

Die Wirkung der STN Stimulation auf Hirnstammkerne

In kürzlich durchgeführten elektrophysiologischen Studien zu den systemphysiologischen Wirkmechanismen der STN-THS konnte eine Modulierbarkeit von spezifischen Hirnstammkernen gezeigt werden. Die anatomische Grundlage stellt die enge Verknüpfung der Ausgangskerne der Basalganglien mit Hirnstammkernen via pallidotegmentaler Projektionen dar [58]. Die entsprechenden Hirnstammkerne werden zu einer funktionellen Einheit zusammengefasst, der sogenannten MEA („Midbrain Extrapiramidal Area“) [59], die bei der Vermittlung von bestimmten Parkinsonsymptomen wie dem Rigor [60] und axialen Symptomen wie der Gangstörung, Haltung und posturaler Reflexe beteiligt sind [58].

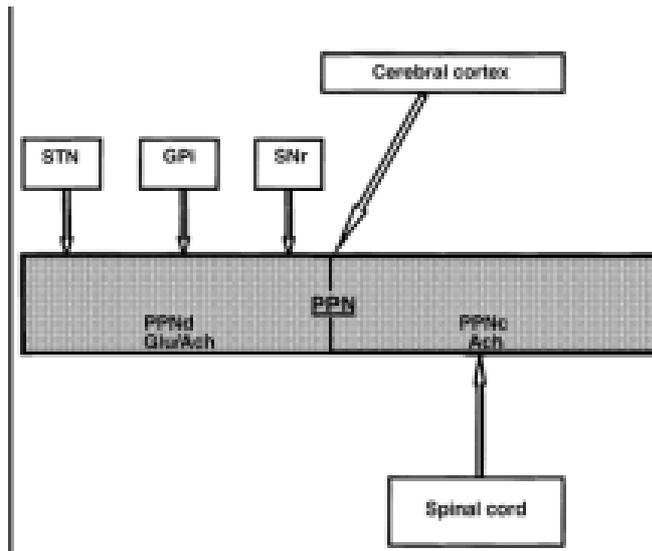


Abb. 1 Schematische Darstellung der Afferenzen des PPN [58]

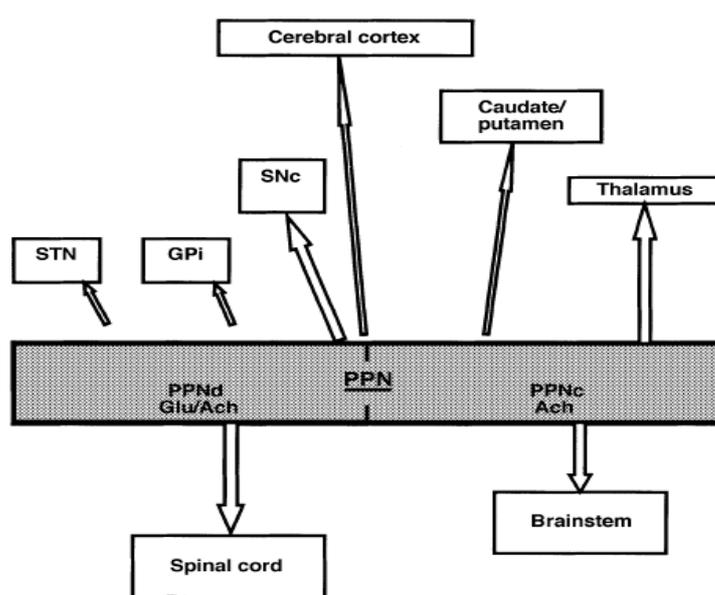


Abb. 2 Schematische Darstellung der Efferenzen des PPN [58]

Innerhalb dieses Neuronenverbundes sind insbesondere retikuläre Neurone in der Pathophysiologie der Parkinson Erkrankung involviert, wie der Nucleus reticularis gigantocellularis (NRGC) und der Nucleus reticularis pontis caudalis (NRPC), die ihrerseits wiederum mit dem PPN verbunden sind.

Die Aktivität des NRGC und des NRPC lässt sich nicht-invasiv an Patienten indirekt mittels elektrophysiologischer Messverfahren bestimmen. Als Surrogatmarker der NRGC Aktivität

wird die spinale Ib vermittelte autogene Hemmung gemessen, bei der Soleus H-Reflexe durch vorangehende Stimuli des N. gastrocnemius konditioniert werden [60, 61]. Das Ausmaß der Hemmung des Soleus H-Reflexes hängt von der Erregbarkeit des spinalen Ib Interneuron ab [62], die wiederum durch retikulospinale Projektionen aus dem NRGK kontrolliert wird [60]. Bei unbehandelten Parkinsonpatienten zeigte sich eine reduzierte autogene Hemmung als indirekter Hinweis auf eine reduzierte retikulospinale Aktivität des NRGK [60].

In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob diese autogene Hemmung durch STN-Stimulation bei Parkinsonpatienten moduliert werden kann und die Erregbarkeit des NRGK via pallidotegmentale Projektionen normalisiert wird [63]. Es zeigte sich im STIM OFF sowie bei unbehandelten Parkinsonpatienten eine reduzierte autogene Hemmung welche mit angeschalteter STN-THS das Niveau der Normalprobanden erreichte. Dieses gab Hinweis auf eine wiederhergestellte retikulospinale Aktivität bei Restitution der NRGK Aktivität durch die STN-THS, welches mit der klinischen Verbesserung des Gangbildes durch die tiefe Hirnstimulation korreliert, nicht aber mit der Verbesserung anderer Krankheitssymptome wie Tremor, Rigor oder Bradykinese. [63].

Es muss aber betont werden, dass die anatomische und physiologische Interpretation eingeschränkt ist, weil es sich um ein indirektes Messverfahren handelt und zudem die spinalen Ib Interneurone, Vermittler der autogenen Hemmung, nicht nur konvergierende Afferenzen des Retikulospinaltraktes, sondern auch von anderer deszendierender Systeme erhält, wie dem Rubrospinaltrakt oder auch dem Kortikospinaltrakt.

In einer Folgestudie wurde daher eine Messmethode verwendet, die unabhängig von kortikalen Einflüssen die Aktivität subkortikaler Projektionen über den NRPC darstellt, basierend auf dem sogenannten Startle Reflex. Der Startle Reflex ist eine symmetrische, bilaterale, generalisierte, kaskadenförmige motorische Antwort im Sinne einer Schreckreaktion auf unerwartete, auditorische Reize, die insbesondere in der kraniozervikalen Muskulatur mittels EMG Messung nachgewiesen werden kann [64-66]. Ihm wird ein rein subkortikaler Ursprung zugeschrieben, da er sowohl in dezerebrierten Tieren [67-69] wie auch anencephalen Kindern ausgelöst werden kann [70]. In unbehandelten Patienten mit idiopathischem Parkinson ist die Startle Reaktion von normaler Amplitude, aber in der Latenz deutlich verzögert, interpretiert als verminderte Faszilitation von Neuronen in der Formatio reticularis durch verminderten Basalganglien Input [71]. Patienten mit einer Multisystem Atrophie (MSA) zeigten eine übersteigerte Startle Antwort [72] im Gegensatz zu Patienten mit progressiven supranukleären Paralyse (PSP), in welchen eine Reduktion der Startle Antwort bis zum völligen Fehlen nachgewiesen werden konnte, dieses ist zurückzuführen auf

einen Verlust von Neuronen in der unteren, pontinen Formatio reticularis [71].

Da die einfache Startle Reaktion ein Paradigma darstellt, das großen intra- und interindividuellen Schwankungen unterliegt, wurde ein abgewandeltes, weniger variables Verfahren entwickelt, um dieselben Projektionen zu untersuchen, den audiogen konditionierten H-Reflex. In Parkinsonpatienten wird der durch auditorische Reize konditionierte Soleus H-Reflex weniger fazilitiert als in gesunden Kontrollprobanden [73]. Diese verminderte Fazilitierung wurde durch Gabe von Levodopa wieder normalisiert [73].

In der dazugehörigen Studie zeigte sich bei den Parkinson Patienten mit chronisch implantierten STN-Elektroden eine kleinere sowie seltener ausgeprägte Amplitude im M. orbicularis oculi im Vergleich zu gesunden Probanden, wobei eine stimulationsbedingte Veränderung ausblieb. Eine Latenzdifferenz der Startle Reaktion zwischen Patienten und Probanden konnte durch die STN-THS signifikant verkürzt werden.

In dem abgewandelten, zweiten Startle Paradigma, dem audiogen konditionierten Soleus H-Reflex, zeigte sich bei den 10 untersuchten Patienten (MW/SE 60.1±5.7 Jahre) im ausgeschalteten Zustand wie in den Vorstudien in unbehandelten Patienten beschrieben eine reduzierte audiogene Fazilitierung des Soleus H-Reflexes im Vergleich zu Normalprobanden. Diese verminderte audiogene Fazilitierung wurde mit angeschalteter STN-THS wiederhergestellt und erreichte das Niveau von Normalprobanden. Wiederum korrelierte das Ausmaß der Verbesserung der H-Reflex-Fazilitation mit den klinischen Gangparametern. Die stimulationsinduzierte Verkürzung der Startle Latenz im M. orbicularis oculi als auch die Wiederherstellung der audiogenen Soleus H-Reflex Fazilitierung durch die STN-THS wiesen auf eine Restitution der NRPC Aktivität durch die THS.

Diese Vorarbeiten untersuchten somit bereits die Erregbarkeit bestimmter Hirnstammkerne, die an der motorischen Kontrolle des Gangbildes beteiligt sind und den Einfluss der STN-THS auf diese. Die Aktivität der vestibulären Nuklei, die ebenfalls im Hirnstamm lokalisiert sind und bei der Gangkontrolle beteiligt sind, sowie der Einfluss der THS oder einer medikamentösen Therapie ist bislang nicht untersucht. Diese Fragestellung ist besonders interessant, da vor allem in den Spätstadien bei Parkinsonpatienten therapieresistente Gangstörungen auftreten, die nicht suffizient durch THS oder Levodopa zu behandeln sind.

Das vestibulospinale System

Der Vestibularapparat besteht zum einen aus 3 Bogengängen, die durch Drehbeschleunigung erregt werden und über den medialen Vestibulospinaltrakt an der

Haltung und Stabilität des Kopfes beteiligt sind. Zum anderen gehört zum Vestibularapparat die otholithentragenden Strukturen, der Utrikulus und Sacculus, die durch lineare Beschleunigungen gereizt werden und über den lateralen Vestibulospinaltrakt die spinalen, ipsilateralen Extensor/Flexormotoneurone kontrollieren [74]. Über den Nervus vestibularis werden die Impulse über die Vestibulariskerne in der Medulla oblongata zu den okulomotorischen Kernen, dem Zerebellum, dem Kortex, der Formatio reticularis sowie nach spinal weitergeleitet. Der vestibulospinale Trakt stammt von den Zellen des N. vestibularis lateralis (Deiter) und zieht bis in das Sakralmark, spinal aktivieren die vestibulospinalen Fasern Alpha- und Gamma Motoneurone der Streckermuskulatur.

Verschiedene Untersuchungsverfahren wurden bislang angewendet, um die vestibuläre Aktivität in seiner Funktion zu beurteilen. Das bekannteste und einfachste Verfahren ist die kalorische Spülung des äußeren Gehörganges und Beobachtung des auftretenden Nystagmus, bei dem die Projektion der Bogengänge zu den okulomotorischen Kernen im Hirnstamm untersucht wird. Jedoch standen lange keine nicht-invasiven, Verfahren zur Verfügung um vestibulospinale Projektionen zu untersuchen.

In den 90er Jahren wurde ein Verfahren weiterentwickelt, bei dem vestibulär-evozierte myogene Potentiale (VEMP) in der Hals- und Nackenmuskulatur ableitbar sind [75]. VEMP sind frühe, inhibitorische myogene Potentiale in der tonisch vorkontrahierten Muskulatur, die Form ist biphasisch mit einem positiven (P13) und negativen (N23) Peak. Die Größe der VEMP Antwort hängt von der Stimulusintensität und dem Ausmaß der Vorkontraktion entscheidend ab.

Verschiedene Reizapplikationen am Vestibularapparat rufen myogene Potentiale im M. sternocleidomastoideus (SCM) hervor, wie z.B. galvanische Stimulation am Mastoid oder auditorische Stimuli (Klicks) über Kopfhörer. Wegen der besseren Quantifizierung der Reizintensität hat sich die auditorische Stimulation weitgehend durchgesetzt, bei der insbesondere der Sacculus des Vestibularapparats erregt wird. Das Prinzip der auditorischen Stimulation des Vestibularapparats beruht darauf, dass der Sacculus mit seinen Afferenzen nahe der Stapesplatte am Vorhoffenster sitzt und plötzliche Endolymphbewegungen durch den Stapes den Sacculus erschüttern. Dieser pathophysiologische Zusammenhang wird bei der Tullio-Erkrankung deutlich, bei welcher die Patienten ein zusätzliches Knochenfenster nahe des oberen Bogenganges haben. Daraus resultiert eine Gleichgewichtsstörung mit Schwanken und Sturzneigung bei lauten unerwarteten Tönen [76].

VEMPs wurden bereits in verschiedenen Krankheitsbildern untersucht und erbrachten Hinweise auf eine pathologische Vestibularaktivität bei Patienten mit Neuritis vestibularis [77], Hirnstammläsionen [78], spinozerebellärer Degeneration [79], Multipler Sklerose [80] und progressiver supranukleärer Paralyse, einer atypischen Parkinsonform mit häufigen Stürzen [53].

Bei den cervicalen VEMP (C-VEMP) wird der Einfluss des Vestibulospinaltraktes auf die tonische Aktivität des SCM untersucht. Besonders interessant ist jedoch der Einfluss des Vestibulospinaltraktes auf die Fragestellung inwieweit der Vestibulospinaltrakt auf die Aktivität der Muskeln an der unteren Extremität wirkt, die an der Aufrechterhaltung des Körpers gegen die Schwerkraft beteiligt ist.

Hierzu wurde ein Paradigma entwickelt, bei dem der Soleus H-Reflex als Maß für die segmentale Motoneuronerregbarkeit untersucht wird. Als vestibulärer Stimulus wird eine Kippung des Körpers von 0-90 Grad durchgeführt [81]. Der Soleus H-Reflex wird mit zunehmender senkrechter Position größer [81], gedeutet als spinale Fazilitierung durch den Vestibulospinaltrakt. Dabei scheint eine zunehmende Verminderung der segmentalen Ia reziproken Hemmung bei der Fazilitierung der Motoneurone eine Rolle zu spielen [82]. Dieses Paradigma wurde bislang nicht in Krankheitsbildern untersucht, wahrscheinlich aufgrund des relativ aufwendigen Versuchsaufbaus mit dem Kipptisch und weil eine andere, einfachere Methode zur Erregung des Vestibularapparates, die galvanische Stimulation am Mastoid zur Konditionierung des H-Reflexes zur Verfügung stand. Bei Patienten mit implantierten Elektroden zur THS ist jedoch die galvanische Stimulation kontraindiziert, da ein Stromfluß in den implantierten Elektroden und umliegendem Gewebe Erwärmung erzeugt und mögliche Nekrosen befürchtet werden. Daher bietet sich bei operierten PD Patienten allein der Versuchsaufbau mittels Kipptischuntersuchung zur Konditionierung des H-Reflexes an.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist den Effekt von dopaminergem Medikation sowie STN-THS auf den Nucleus vestibularis im Hirnstamm mittels C-VEMPs und konditionieren H-Reflexes an Parkinsonpatienten zu untersuchen.

Methodik

Probanden

Es wurden 3 Probandengruppen untersucht, 15 Patienten (12 Männer, 3 Frauen, mittleres Alter $65,2 \pm 10,4$ Jahre) mit einem idiopathischen M. Parkinson, mit einer rein medikamentösen dopaminergen Therapie sowie 16 Parkinsonpatienten (9 Männer, 7 Frauen, mittleres Alter $64,0 \pm 8,1$ Jahre), die zusätzlich mit implantierten Schrittmacherelektroden in den N. subthalamikus (STN-THS) versorgt worden waren. In dieser implantierten Gruppe zeigten die Patienten bei einer mittleren post operativen Zeit von $24,1 \pm 19,2$ Monaten ein stabiles klinisches Ansprechen auf diese Behandlungsmethode mit einer mittleren Verbesserung von 46% mit alleiniger STN-THS anhand des motorischen Teils der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Dabei wurde bei allen Patienten ein monopolarer Stimulationsmodus mit $3,1 \pm 0,43$ Volt in der rechten Hemisphäre und $3,1 \pm 0,48$ Volt in der linken Hemisphäre mit jeweils $60 \mu\text{s}$ bei $168,6 \pm 18,87$ Hz verwendet. In 5 Patienten wurde mit einem „doppelt“ monopolaren Stimulationsmodus, in welchem zwei angrenzende Kontakte als jeweils Kathode und das Gehäuse als Anode dient, für je eine Hemisphäre ausgewählt. Weitere detaillierte klinische Charakteristika der beiden Patientengruppen sind der **Tabelle 1** zu entnehmen.

Als altersgleiche Kontrollgruppe fungierten 12 gesunde Probanden (6 Männer, 6 Frauen, mittleres Alter $60,4 \pm 2,4$ Jahre). Bei der Auswahl der gesunden Kontrollpersonen galt als Ausschlusskriterium das Vorhandensein einer neurologischen Vorerkrankung, inklusiv einer Polyneuropathie, eines Diabetes mellitus sowie einer Alkoholkrankung in der Vorgeschichte.

Die Patienten wurden in die Studie eingeschlossen nachdem sie über den Versuchsablauf aufgeklärt worden waren und eine schriftliche Einwilligungserklärung abgegeben hatten. Die Studie war durch die hiesige Ethikkommission genehmigt worden.

Patient	Gruppe	Alter	Geschlecht	Krankheits- dauer (Jahre)	LEDD (mg)	Total UPDRS III		PIGD	
						STIM OFF/MED OFF	STIM ON/MED OFF	STIM OFF/MED OFF	STIM ON/MED OFF
001	STN	70	male	8	150	27	5	3	1
002		59	male	14	300	30	16	4	1
003		50	male	13	750	31	19	5	na
004		68	female	19	700	31	18	6	3
005		68	male	9	500	23	12	4	5
006		60	female	19	400	34	15	6	2
007		66	female	23	1150	42	28	8	8
008		70	male	28	600	58	25	7	3
009		60	female	13	400	44	22	8	7
010		73	male	22	300	51	44	9	15
011		54	male	9	450	44	16	na	na
012		68	male	13	400	41	36	na	na
013		61	female	14	225	45	33	na	na
014		73	female	20	300	39	na	na	na
015		76	female	19	150	32	17	na	na
016		48	male	8	350	52	17	na	na
	Dopa					MED OFF	MED ON	MED OFF	MED ON
017		60	male	15	1300	29	12	3	1
018		66	male	9	1350	23	13	4	3
019		73	male	10	750	32	13	3	4
020		34	male	6	500	na	24	na	2
021		57	female	10	550	33	10	5	3
022		71	male	na	na	na	na	na	na
023		74	female	14	900	61	31	14	7
024		66	male	11	450	na	na	na	na
025		73	male	8	900	na	20	na	na
026		73	male	16	750	32	13	na	na
027		66	male	13	800	na	19	na	2

028	67	female	16	1500	37	13	19	11
029	71	male	17	1200	29	13	4	1
030	74	male	11	800	21	8	na	na
031	53	male	9	750	44	28	9	6

Tabelle 1: Klinische Charakteren der Parkinson Patienten

(Diese Tabelle fasst die klinischen Charakteren der zwei Gruppen von Parkinson Patienten, die operierte (obere Zeilen) und die nicht operierte Gruppe (untere Zeilen), zusammen. In machen Patienten sind ausgesuchte klinische Daten nicht verfügbar (na= not available). LED: Levodopa-Äquivalents-Dosis. Total UPDRS III: kompletter motorischer Teil des UPDRS. PIGD: Fragen 27-30 des motorischen Teils des UPDRS inklusiv Aufstehen vom Stuhl, Gang, Haltung und posturale Stabilität. Patienten aus der operierten Gruppe wurden in zwei Zuständen getestet, STIM OFF/MED OFF (nach nächtlicher Medikamenten-Pause ohne STN-THS) und im STIM ON/MED OFF (nach nächtlicher Medikamenten-Pause mit STN-THS). Patienten aus der nicht operierten Gruppe wurden im MED OFF (nach nächtlicher Medikamenten-Pause) und im MED ON (45min nach einer supramaximalen Dosis mit Levodopa Medikation, 1.5x der Patientenindividuellen Morgendosis.)

Versuchsablauf

Alle Patienten wurden im medikamentösen Off-Zustand , d.h. 12 Stunden nach Aussetzen der dopaminergen Medikation untersucht und je nach Gruppenzugehörigkeit während der Versuche mit dopaminergem Medikation oder mit STN-THS behandelt.

Parkinsonpatienten mit implantierten STN-Elektroden

Die Parkinson Patientengruppe mit implantierten STN-Elektroden wurde im angeschalteten (STIM ON) und ausgeschalteten Zustand (STIM OFF) untersucht, um den Effekt der STN-Stimulation auf vestibulären Funktionen zu untersuchen. Die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen wurde randomisiert und ein zeitlicher Anstand von mindestens 30 Minuten eingehalten, um stimulationsüberdauernde Effekte in der jeweiligen Bedingung auszuschließen.

Üblicherweise werden die Parkinsonpatienten therapeutisch in einem „monopolaren“ Stimulationsmodus eingestellt, bei dem ein Kontakt der Elektrode als Kathode gegen das Stimuliergehäuse als Anode geschaltet wird, welches infraclavikulär implantiert ist. Bei diesem Stimulationsmodus entsteht ein großes elektrisches Feld, welches eine Artefaktbildung in der elektromyographischen Ableitung insbesondere von Hals- und Gesichtsmuskeln bedingt. Um diese Artefaktbildung zu reduzieren wurde während des Experimentes eine alternative, bipolare Stimulation gewählt, bei der zwei Kontakte

innerhalb der Stimulationselektrode als Kathode und Anode gegeneinander geschaltet werden. In diesem Stimulationsmodus ist das elektrische Feld deutlich kleiner und fokaler, so dass die Artefaktbildung deutlich reduziert ist. Durch das kleinere, elektrische Feld ist allerdings auch der klinische Effekt auf die Parkinsonsymptome vermindert, sodass während des Experimentes die Stimulationsamplitude um 30% erhöht wurde, um einen zur monopolaren Stimulation vergleichbaren klinischen Effekt im STIM ON zu erzielen. Frequenz und Impulsdauer wurden im bipolaren Modus gegenüber dem monopolaren Modus beibehalten.

Parkinsonpatienten ohne implantierte STN-Elektroden

Die Parkinsonpatienten, die rein medikamentös behandelt wurden und bislang keine Schrittmacherelektroden erhalten hatten, wurden vor und nach einer Gabe einer dopaminergen Medikation untersucht, um den Einfluss von L-Dopa auf die vestibulären Funktionen zu untersuchen.

In dieser Patientengruppe wurden die Versuche im nahrungsnüchternen Zustand durchgeführt um eine schnelle und regelhafte Resorption der während des Experimentes verabreichten L-Dopa Medikation zu gewährleisten.

Die während des Experimentes eingesetzte dopaminerge Medikation bestand aus Madopar LT®, einer löslichen, schnell anflutenden Galenik des L-Dopa/Benserazid, bei dem die Wirkung innerhalb einer halben Stunde einsetzt. Die Madopar Dosis wurde nach der üblichen dopaminergen Äquivalenz Morgendosis des jeweiligen Patienten ausgerichtet. Die Berechnung der Äquivalenzdosis ist aus **Tabelle 2** zu entnehmen. Die während des Experimentes eingesetzte Madopar Dosis betrug das 1.5x der üblichen Morgendosis, um mit einer leicht überschwelligen Menge den Patienten sicher in den medikamentösen On Zustand zu versetzen.

<i>Äquivalenzdosen (klinische Erfahrung)</i>	<i>Einzeldosis</i>
L-Dopa	100 mg
Apomorphin	3– 5 mg (40– 50 µg/kg)
Bromocriptin	10– 15 mg
Cabergolin	1,5– 2 mg
alpha-Dihydroergocriptin	20– 40 mg
Lisurid	1 mg
Pergolid	1 mg
Pramipexol	0,7– 1 mg (freie Base)
Piribedil	60– 90 mg
Ropinirol	3– 5 mg
Rotigotin	4 mg/24 h

Tabelle 2: Äquivalenzdosen; Leitlinien der DGN 2008 Parkinson-Syndrome

Versuchsordnung der Experimente

Messung von C-VEMP

Der Patient legte sich auf eine Liege auf den Rücken und wurde aufgefordert, den Kopf leicht um 20 Grad anzuheben, um eine tonische Kontraktion der beiden Mm. sternocleidomastoidei (SCM) hervorzurufen. Die EMG Aktivität wurde mittels Oberflächenelektroden abgeleitet, mit der differentiellen Elektrode über den Muskelbauch des SCM, mit der indifferenten Elektrode über dem Sternum. Um Störungsströme zu vermeiden, wurde eine Erdableitungselektrode am rechten Arm des Patienten angebracht.

Das Ausmaß der tonischen Kontraktion des SCM wurde zum einen mittels eines externen Oszilloskops kontinuierlich gemessen und als visueller Feedback dem Patienten gegenübergestellt, um durch Biofeedback eine regelrechte, konstante Vorspannung von ca. 70% der Maximalkraft des Patienten zu gewährleisten.

Die eigentliche EMG Aufzeichnung erfolgte getriggert 20 ms vor bis zu 80 ms nach dem auditorischen Reiz durch AD-Wandler (CED 1401, Cambridge Electronic Design Limited, England) einer Standard Software (Signal 4.0 von Cambridge Electronic Design Limited, England). Das EMG Signal wurde zuvor verstärkt (200x), gefiltert (8Hz-1.6kHz) und mit 5000 Hz digitalisiert (Sampling rate 5000Hz).

Über Kopfhörer erhielten die Patienten je nach Versuchsabschnitt sowohl binaural als auch jeweils auf einem Ohr allein auditorische Reize (120dB, 1000Hz, 7ms) in Abständen von 3-5 Sek. dargeboten (jeweils 750 Durchgänge). Hierbei fungierte der Audiostimulator ACB1 von Walter Messelektronik als Reizgeber.

Die C-VEMP Stimulationsdarbietungen pro Gruppe sind aus der Übersichtsgrafik Abbildung 2 zu entnehmen.

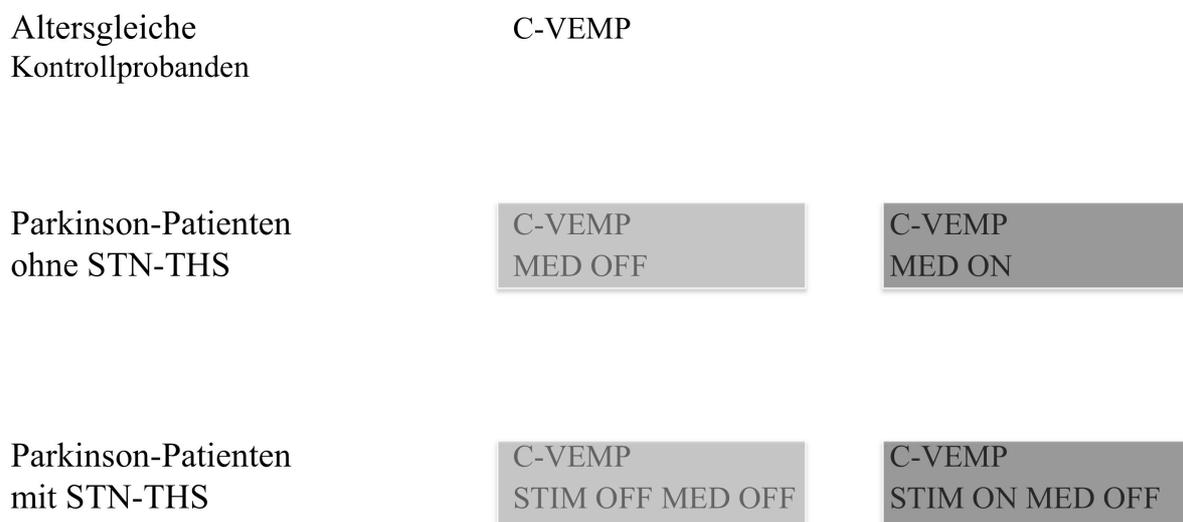


Abbildung 2; C-VEMP Darbietungen pro Gruppe

Messung Soleus H-Reflexmodulation durch vertikale Körperkipfung

Die Patienten wurden auf einem Kipptisch (Sintheo single, Chinesport, Italien) liegend mit einem Trapez am Kopfende des Kipptisches sowie Gurten um Beine, Bauch und Brust an der Auflagefläche fixiert. Diese Fixation erfolgte, um die Position des Patienten in steileren Positionen stabil zu halten und eine Vorspannung der Muskeln der unteren Extremität durch „Abstützen“ zu verhindern. Die Aktivitätsmessung des Muskulus soleus (M. soleus) erfolgte mittels Oberflächen Elektroden, die auf der Achillessehne und etwa 10 cm weiter proximal über dem Muskelbauch rechts fixiert wurden. EMG Aktivität des

Muskulus tibialis anterior rechts (Tib. ant.) wurde mit Oberflächenelektroden über der proximalen Tibia und dem lateral befindlichen Muskelbauch des Tib. ant. abgeleitet. Das EMG Signal wurde verstärkt (200x), gefiltert (80Hz-2.5kHz) sowie digitalisiert (Sampling rate 5000Hz) und offline analysiert. Zur Vermeidung von Störungsströmen diente eine Erdableitungselektrode auf mittlerer Höhe des Unterschenkels. Es wurde der N. tibialis rechts mit einer Stimulationselektrode in der Kniekehle (Stimulator DS7A von Digitimer) aufgesucht und diese mit einem Klettverschlussband fixiert.

In der 0°-Position zur Horizontalen nach Lagekontrolle mittels EMG folgte die Bestimmung der maximalen M-Antwort (Abbildung 1). Die Reizamplitude (< 100mA, Dauer 1ms, I=I, STIM-ISI 7sek) wurde gesteigert bis eine weitere M-Wellen Vergrößerung ausblieb. Die Aufzeichnung dieser Mmax erfolgte mit Hilfe des Auswertungsprogramms Signal 4.0 bei 5 Reizungen bei einer Sampling rate von 5000 Hz und 1 Sek. Sweeplänge, die durchschnittliche Amplitude war definiert als 100% Reizantwort, an welcher die H-Reflexantwort relativ bewertet wurde. Die initiale Senkung der Reizamplitude, bis die H-Welle ca. 30% von Mmax-Welle betrug, um eine maximale Modulierbarkeit der H-Reflex-Amplitude zu erreichen, fand weiterhin in der 0°-liegenden Position statt.

Es folgte nun die Lageänderung unter Winkelmesser (Zebris) Kontrolle, wobei von vertikal nach horizontal, mit Durchlaufen der Positionen 60-40-20-0 Grad zur Horizontalen, gekippt wurde. In jeder Position wurden 20 H-Reflexe gemessen, die H-Reflexmessungen fanden sofort nach Lageänderung und 2 Minuten nach Positionsänderung statt. Nach diesen neun Messungen wurden den Patienten in der medikamentös behandelten Gruppe die beschriebene L-Dopa Menge verabreicht oder wechselte der Stimulationsmodi in der operierten Gruppe. Nach 30-minütiger Pause durchliefen die Patienten nach erneuter Mmax-Bestimmung alle 4 Lagepositionen mit Messung von zwei mal 20 H-Reflexen (sofort/2min).

Um andere sensorische Einflüsse auszuschalten, wurde der Patient aufgefordert, seine Augen zu schließen und von auditorischen Reizen abgeschirmt. Zudem wurde auf eine Neuralnullposition der oberen Extremität geachtet, um jeglichen Bahnungseffekten vorzubeugen.

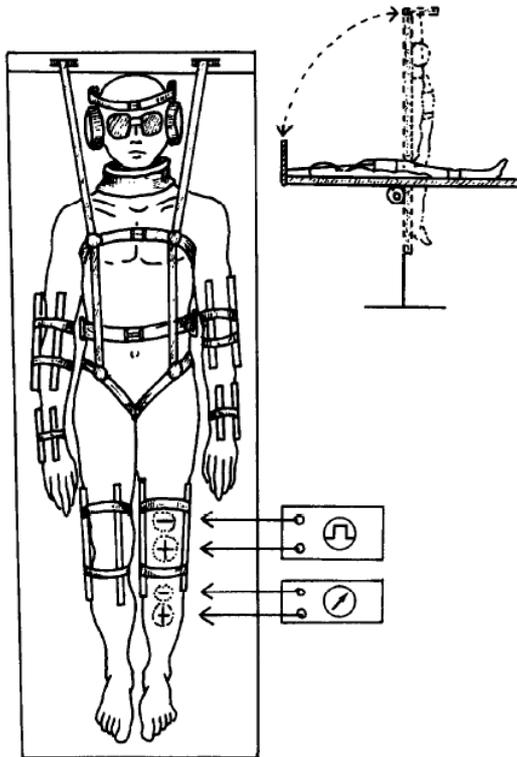


Abbildung 3; Kiptisch Aiello, I. 1983. Static vestibulospinal Influence in Relation to Different Body Tilts in Man.

Datenanalyse

Analyse der C-VEMP

Die Datenanalyse in dem Computerprogramm Signal 4.0 der C-VEMPs mit peak-to-peak Amplitude und Latenzbeginn wurde anhand der unrektifizierten EMG Daten vorgenommen. Das C-VEMP zeigt eine konstantes frühes positiv-negativ Potential im Bereich von 13 ms (P13 N23 Potenzial), welches von einer negativ-positiven Welle um die 34 ms (N34 P44 Potenzial) gefolgt wird (siehe Abbildung 4). Dabei stellt das P13 N23 Potenzial die Antwort des vestibulospinalen Traktes und die N34 P44 Welle die Referenz der Hörbahn da. Die Amplituden wurden dabei mit der mittleren, rektifizierten EMG Hintergrundsaktivität (EMG Daten 20 ms vor Stimulationsbeginn) in ein individuelles Verhältnis gebracht, welches fortan für die Analyse diente. Bei dieser Amplitude handelt es sich immer um die Differenz des Rohwertes und der mittleren EMG-Amplitude des vorkontrahierten SCM. Mittelwert und Standardabweichung wurden in dem Statistikprogramm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Version 18) errechnet.

Zum Vergleich von Alter, EMG Hintergrundaktivität, C-VEMP Amplitude und Latenz zwischen den Gruppe (Patienten mit und ohne STN-THS und altersentsprechenden Probanden) wurde eine One-way ANOVA mit post-hoc T-Test Einzelvergleich und mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Zur Untersuchung des Effektes der STN-THS oder der Medikation der Patienten erfolgte ein gepaarter T-Test von Latenzen und Amplituden zwischen den OFF und ON Konditionen. Bilaterale Geräuschapplikation evoziert eine symmetrische Antwort in beiden SCM Muskeln. Zur Vereinfachung und Steigerung der Power der folgenden Analyse wurden die Amplitude und die Latenzen beider Seiten zusammengefasst und gemittelt. Die Korrelation von klinischen Skalen (gesondert getestet anhand des UPDRS von einem unabhängigen Tester an einem anderen Tag) mit der C-VEMP Amplitude erfolgte mit Hilfe des 1-tailed Spearman Test und wurde korrigiert für multiple Vergleiche. Aufgrund der geringen Fallzahl und einzelner fehlender UPDRS-Scores wurden für die Korrelationsanalyse der klinischen Effekte operierte und nicht operierte Patienten gemeinsam betrachtet (n=15).

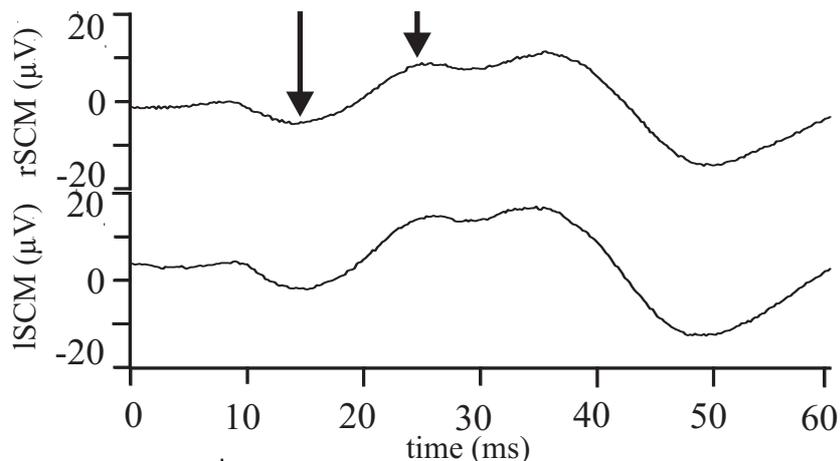


Abbildung 4: C-VEMP Markierung der p13 (großer Pfeil) und der n23 (kleiner Pfeil) Wellen zur Peak-to-Peak Amplituden und Latenz Analyse. lSCM, linker M. sternocleidomastoideus, rSCM, rechter M. sternocleidomastoideus.

Analyse der Soleus H-Reflexmodulation durch vertikale Körperkipfung

Die Analyse der H-Reflexe erfolgte mit Hilfe des Auswertungsprogramms NuCursor (*NuCursor*, MRC-HMBU, Institute of Neurology, University College of London).

Die H-Reflexe wurden offline analysiert und die Peak-to-Peak Amplitude ausgemessen (Abbildung 5). Mittelwert der 20 H-Reflex Amplitude pro Position und Zeitpunkt und deren

Standardabweichung wurden in dem Statistikprogramm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Version 18) errechnet. Zudem erfolgte eine relative Bewertung der H-Reflex Antwort an Hand von dem maximalen Summenaktionspotential (M-Welle), welches zuvor durch eine fünfmalige supramaximale Stimulation in der 0° Position gewonnen wurde.

Zur Vorspannungsanalyse mit Signal 4.0 wurde nach Nulllinienangleich sowie online Rektifizierung am Mittel der 20 Reize, die mittlere Vorspannung des M. soleus (0 bis 15 ms der EMG-Aufzeichnung) bestimmt, um diese dann Positions-/Zeit korreliert zu analysieren.

Zum Vergleich von EMG Hintergrundaktivität zwischen den Gruppe (Patienten mit und ohne STN-THS und altersentsprechenden Probanden) wurde nach Überprüfung auf Normalverteilung mit Hilfe der Kolmogorov/Smirnov Test ein gepaarter T-Test durchgeführt.

Zum Vergleich der Fazilitierung der H-Reflex-Amplitude erfolgte zunächst eine Berechnung zum Faktor Kippungsgrad, therapeutische Intervention (ON/OFF) und deren Kombination (Kippung*ON/OFF) um die Wechselwirkungen (Multivariate Tests – Methode des allgemeinen linearen Modells) mit Hilfe der “Pillai-Spur” als robuster Test zu prüfen. Es folgte der Mauchly-Test auf Sphärizität, er prüft ob die Voraussetzung der Sphärizität gegeben sind. Ist der Wert signifikant ($p < 0,05$) ist die Voraussetzung nicht gegeben und der Test zum Innersubjekteffekte (Methode nach Fischer) erfolgt nach “Greenhouse-Geisser”. Der Vergleich zwischen den Gruppen (Patienten mit und ohne STN-THS und altersentsprechenden Probanden) hinsichtlich der H-Reflexfazilitierung bei Kippung erfolgt mittels mixed ANOVA.

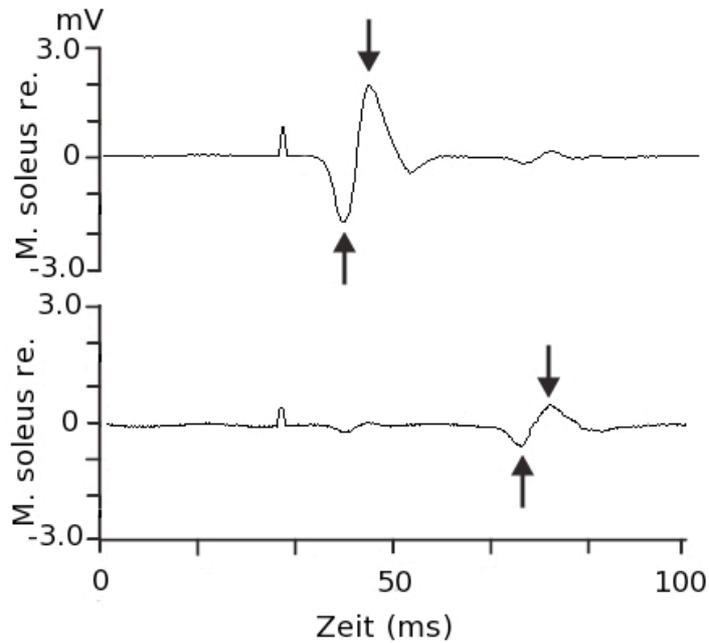


Abbildung 5: Soleus H-Reflex Analyse. Zur Bestimmung der Peak-to-Peak Amplituden erfolgt die Markierung die maximalen negativen und positiven Ausschlägen bei 35-55 ms (bzw. ab 5 ms nach dem Reizartefakt) für die M-Wellen (oberer Teil) und bei 60-90 ms (bzw. ab 30 ms nach dem Reizartefakt) für die H-Reflex Bestimmung (unterer Teil).

Ergebnisse

Cervical vestibulär-evozierte myogene Potentiale (C-VEMP)

EMG Hintergrund

In Voruntersuchungen zeigte sich eine lineare Abhängigkeit der tonisch vorgespannten SCM auf die C-VEMP Amplitude um diese Nachzuvollziehen erfolgte die EMG Hintergrundsaktivierung Detektierung [83]. Alle Werte ließen sich mit Hilfe der Kolmogorov/Smirnov Test als normalverteilt nachweisen. Die Höhe der EMG-Vorkontraktion lag stabil über alle Bedingungen und Patienten bei durchschnittlich $118,42 \pm 4,22$ uV. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Amplituden der EMG-Vorkontraktion zwischen den Patientengruppen wie die one-way ANOVA (OFF: $F = 0,552$, $p = 0,579$, ON: $F = 1,609$, $p = 0,209$) oder innerhalb der Gruppen zwischen dem OFF und ON Zustand welches der gepaarten t-Tests (PD-Patienten mit STN-THS: $t = -1,546$, $p = 0,139$, Parkinson-Patienten

ohne Operation: $t = -1,686$, $p = 0,108$) zeigt (Tabelle 3). Somit ließ sich eine mögliche Verfälschung der Daten durch inhomogene Vorspannung des SCM ausschließen.

	Mittelwert ($\pm SD$) in mV	Behandlungsveränderungen in MED / THS
L-Dopa Patienten		
Med off/SCM re/Ton bds	0,1110($\pm 0,037$)	p=0.260
Med on /SCM re/Ton bds	0,1210($\pm 0,034$)	
Med off/SCM li/Ton bds	0,1245($\pm 0,040$)	
Med on /SCM li/Ton bds	0,1337($\pm 0,048$)	
Med off/SCM re/Ton re	0,1183($\pm 0,043$)	p=0.173
Med on/SCM re/Ton re	0,1289($\pm 0,056$)	
Med off/SCM li/Ton li	0,1283($\pm 0,040$)	p=0.485
Med on/SCM li/Ton li	0,1362($\pm 0,051$)	
STN Patienten		
Stim off/SCM re/Ton bds	0,1175($\pm 0,048$)	p=0.286
Stim on /SCM re/Ton bds	0,1294($\pm 0,064$)	
Stim off/SCM li/Ton bds	0,1113($\pm 0,036$)	
Stim on /SCM li/Ton bds	0,1243($\pm 0,047$)	
Stim off/SCM re/Ton re	0,1253($\pm 0,057$)	p=0.283
Stim on/SCM re/Ton re	0,1355($\pm 0,073$)	
Stim off/SCM li/Ton li	0,1220($\pm 0,041$)	p=0.982
Stim on/SCM li/Ton li	0,1221($\pm 0,042$)	

Tabelle 3: SCM Vorspannung

C-VEMP Latenzen

Im ersten Schritt erfolgte die Latenzanalyse der C-VEMP. In der deskriptiven Analyse lagen die Mittlere p13 Latenz aller Untersuchungen mit 14,77 ms sowie die n23 von 23,31 ms (Tabelle 4) im Bereich der vorbeschriebenen Zeiten [83]. In dem folgenden Kolomogorov-Smirnov-Anpassungstest waren die Bedingungen der Normalverteilung erfüllt.

Um die Auswirkungen der therapeutischen Intervention auf das C-VEMP innerhalb der zwei Parkinson-Patienten Gruppen zu untersuchen, wurden gepaarte t-Tests vorgenommen. Es ließen sich weder unter Supra-Maximaler-Dosis von L-Dopa eine Auswirkung auf die C-VEMP Latenz ($T = -0,665$, $p = 0,523$), noch unter STN-THS eine signifikanten Effekt auf die C-VEMP Latenz ($T = 0,47$, $p = 0,65$) zeigen.

In der one-way ANOVA konnte zudem kein signifikanter Unterschied für die Latenzen zwischen Kontrollen und allen Parkinson-Patienten in der OFF ($F = 0,087$, $p = 0,917$) oder ON-Bedingung ($F = 0,04$, $p = 0,961$) nachgewiesen werden.

Verglichen mit der bilateralen STN-THS, waren die C-VEMP Latenzen nicht signifikant durch kontralaterale ($t = 0,321$, $p = 0,755$) oder ipsilateralen ($t = 0,11$, $p = 0,915$) unilaterale STN-THS im STIM OFF/ MED OFF-Zustand verändert.

	<i>Latenz P 13 (ms)</i>			<i>Latenz N 23 (ms)</i>		
	<i>rSCM</i>	<i>lSCM</i>	<i>av/m SCM</i>	<i>rSCM</i>	<i>lSCM</i>	<i>av/m SCM</i>
Kontrollen	14.80 ±0.54	14.66 ±0.49	14.73 ±0.50	23.62 ±0.61	24.12 ±0.61	23.87 ±0.58
PD MED OFF	14.57 ±0.58	14.60 ±0.87	14.58 ±0.52	22.84 ±0.71	21.99 ±1.14	22.42 ±0.86
PD MED ON	15.42 ±0.58	14.50 ±0.74	14.96 ±0.57	23.90 ±0.48	23.32 ±0.93	23.61 ±0.61
PD STIM OFF MED OFF	14.54 ±0.73	15.38 ±1.03	14.96 ±0.84	23.29 ±0.96	23.38 ±0.95	23.33 ±0.94
PD STIM ON bilateral	14.51 ±1.00	14.82 ±1.32	14.66 ±1.15	22.97 ±1.36	23.75 ±1.44	23.36 ±1.38
PD STIM ON contralateral			14.68 ±0.87			23.26 ±1.25
PD STIM ON ipsilateral			14.85 ±1.11			23.37 ±1.08

Tabelle 4: deskriptive Analyse der C-VEMP Latenzen

	<i>Bilateral OFF zu unilateral ON</i>	<i>Contralateral ON zu ipsilateral ON</i>	<i>Bilateral On zu unilateral On</i>
	<i>STN-THS</i>	<i>STN-THS</i>	<i>STN-THS</i>
PD STIM OFF			
PD STIM ON <i>contralateral</i>	p=0.755		p=0.989
PD STIM ON <i>ipsilateral</i>	p=0.915	p=0.577	p=0.887
PD STIM ON <i>Bilateral</i>			

Tabelle 5: Vergleich uni- zu bilaterale HFS auf C-VEMP Latenzen

C-VEMP Amplituden

Die VEMP Amplituden waren im Kolomogorov-Smirnov-Anpassungstest normalverteilt. Zur weiteren Gruppen- und Therapieanalyse erfolgt die Betrachtung der Amplituden unter Berücksichtigung der SCM-Vorkontraktion als relative prozentuale Verbesserung (rel. C-VEMP Amp.).

Im Folgenden gepaarten t-Test zeigte sich bei den Parkinson-Patienten ohne Operation, nach überschwelliger Levodopa-Dosis eine deutliche C-VEMP Amplitudesteigerung ($T = -4,423$, $p = 0,002$). Im Gegensatz dazu ergab die therapeutische Intervention mittels STN-THS keinen signifikanten Anstieg der C-VEMP Amp. ($T = -0,865$, $p = 0,409$) (Tabelle 7/ Abbildung 6).

Der Gruppenvergleich ohne Medikation/Stimulation mittels One-Way-ANOVA zeigte einen signifikanten Unterschied der rel. C-VEMP Amp. zwischen der Kontrollgruppe und allen Parkinson-Patienten im OFF-Zustand ($F=7,00$, $p=0,004$); Wobei sich in der Post-hoc-Analyse nur für die medikamentösen Patienten im OFF ein signifikanter Unterschied zu der Kontrollgruppe nachweisen ließ ($p=0,003$). Trotz STIM OFF erreichte der Unterschied von Patienten mit STN-THS nicht das Signifikanzniveau ($p=0,085$) (Tabelle 7). Auch die C-VEMP Amp. Verteilung von Patienten mit oder ohne Operation war nicht verschieden ($p = 0,528$).

Im One-way-ANOVA Vergleich der Patienten mit L-Dopa oder effektiver STN-THS war weiterhin eine signifikante Minderung für die rel. C-VEMP Amp. ($F = 4,426$, $p = 0,022$) gegenüber Kontrollen nachzuweisen. Der Post-hoc Vergleich zeigte dabei einen signifikanten Unterschied zwischen den Kontrollen und L-Dopa-behandelten Parkinson-Patienten ($p = 0,023$), nicht aber zwischen den Kontrollen und Parkinson-Patienten mit eingeschalteter STN-

THS ($p = 0,148$) (Tabelle 7). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der rel. C-VEMP Amp. bei Parkinson-Patienten mit oder ohne Operation im ON-Zustand ($p = 1,00$). Jedoch war die Veränderung der relative C-VEMP Amplitude zwischen ON und OFF Zustand signifikant unterschiedlich zwischen den L-Dopa und STN-THS Patienten ($t = -2,212$, $p = 0,04$), wobei die L-Dopa-induzierte Änderung des rel. C-VEMP Amplitude größer war unter STN-THS.

Um die fehlende Wirkung bei bilateraler STN-THS auf die C-VEMP Amplitude zu untersuchen, erfolgte die Ausschaltung der Stimulation einer Elektrode und das „Auswaschen“ des Stimulationseffektes der entsprechenden kontralateralen Körperhälfte. Jedoch war die Wirkung der einseitigen STN-THS auf die C-VEMP Amplitude nicht anders als bei der bilateralen STN-THS. Wie in Tabelle 6 ersichtlich zeigen die gepaarte t-Tests keinen signifikanten Unterschied zwischen C-VEMP Amplitude im STN-HFS OFF Med OFF-Zustand im Vergleich zur effektiven einseitigen kontralateralen STN-THS ($t = -0,125$, $p = 0,903$) oder eingeschalteten einseitigen ipsilateralen STN-THS ($t = 0,078$, $p = 0,94$). Es ergab sich auch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der C-VEMP Amplituden zwischen der kontralateralen und ipsilateralen Seite der einseitigen STN-THS ($t = 0,283$, $p = 0,783$). Die Wirkung auf die C-VEMP Amplitude durch einseitige kontralateralen ($t = -0,314$, $p = 0,76$) oder der einseitigen ipsilateralen ($t = -0,44$, $p = 0,671$) STN-THS war nicht signifikant unterschiedlich zur bilateralen STN-THS (Tabelle 7).

	<i>amp. C-VEMP (μV)</i>			<i>EMG (μV)</i>			<i>rel. amp. C-VEMP (in % of EMG)</i>		
	<i>r SCM</i>	<i>l SCM</i>	<i>av/m SCM</i>	<i>r SCM</i>	<i>l SCM</i>	<i>av/m SCM</i>	<i>r SCM</i>	<i>l SCM</i>	<i>av/m SCM</i>
Kontrollen	53.63	60.19	56.91	102.01	109.53	105.77	0.57	0.56	0.56
	± 7.97	± 9.47	± 7.30	± 9.12	± 9.94	± 9.41	± 0.12	± 0.07	± 0.09
PD MED	25.17	19.99	22.58	111.01	124.45	117.73	0.24	0.18	0.21
OFF	± 6.27	± 5.39	± 5.12	± 11.94	± 12.79	± 11.31	± 0.06	± 0.05	± 0.05
PD MED	32.40	34.50	33.45	121.02	133.71	127.36	0.29	0.29	0.29
ON	± 4.30	± 3.93	± 3.76	± 10.82	± 15.42	± 12.78	± 0.05	± 0.05	± 0.05

PD STIM	42.53	41.61	42.07	117.49	111.31	114.40	0.34	0.34	0.34
OFF	±12.56	±11.47	±11.96	±15.42	±11.56	±12.91	±0.06	±0.06	±0.06
PD STIM	45.57	46.21	45.89	129.42	124.27	126.84	0.36	0.37	0.37
ON	±10.08	±9.18	±9.36	±20.37	±15.19	±17.35	±0.07	±0.06	±0.06
bilateral									
PD STIM			40.69			118.50			0.35
ON			±8.21			±14.73			±0.05
contralateral									
PD STIM			37.98			120.00			0.34
ON			±8.61			±13.41			±0.07
ipsilateral									

Tabelle 6: deskriptive Analyse C-VEMP Amplituden

	<i>Rel. Amp.P13_N23</i>	<i>Kontrollen zu Kontrollen</i>	<i>zu Kontrollen zu</i>	<i>Behandlungs-</i>
	<i>(in % of EMG)</i>	<i>unbehandelten</i>	<i>behandelten</i>	<i>veränderungen</i>
	<i>Mittelwert (SE)</i>	<i>PD</i>	<i>PD</i>	<i>in</i>
		<i>MED / THS</i>	<i>MED / THS</i>	<i>MED / THS</i>
Kontrollen	0.56 (0.27)			
alle PD OFF		<i>p=0.004</i>		
alle PD ON (STIM oder MED)			<i>p=0.022</i>	
PD MED OFF	0.21 (0.05)	<i>p=0.003</i>		<i>p=0.002</i>
PD MED ON	0.29 (0.05)		<i>p=0.023</i>	
PD STIM OFF MED OFF	0.34 (0.06)	<i>p=0.085</i>		
PD STIM ON Bilateral	0.37 (0.06)		<i>p=0.148</i>	<i>p=0.409</i>

Tabelle 7: gepaarter T-Test/ One-way ANOVA der C-VEMP Amplituden

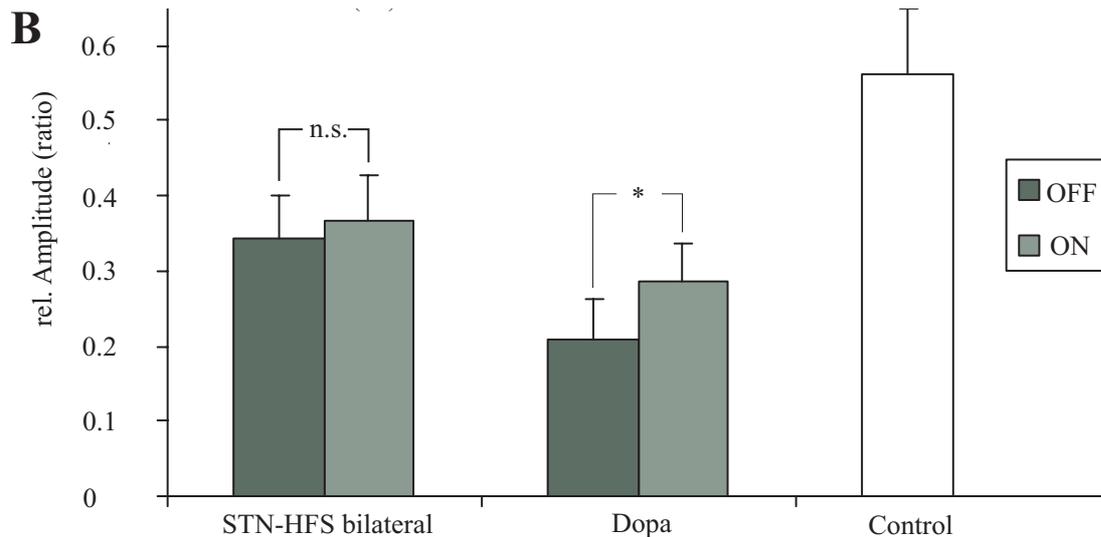


Abbildung 6: rel. Amplitude C-VEMP Vergleich

Unterschied von 30 min zu 90 min Ausgeschalteter STN-THS

Ein weiterer Grund für die fehlende Wirkung der STN-THS auf C-VEMP Amplitude könnte ein unzureichender Auswascheffekt sein, da die C-VEMP Amplituden insgesamt höher in der STN-THS Gruppe waren als in der Dopa-Gruppe (Abbildung 6). Dies würde zu einem geringeren relativen Unterschied zwischen dem STN-THS OFF und ON-Bedingung führen.

Zur Untersuchung, ob die größere C-VEMP Amplituden auf Grund des Stimulationsüberdauernden Effekte der THS zustande kommt teilten wir die untersuchten Parkinson-Patienten mit STN-THS in zwei Gruppen, je nach Dauer der Wartezeit zwischen dem ON und OFF Zustand. In der ersten Gruppe von 6 Patienten betrug das Wartezeitintervall etwa 30 min, in der Gruppe zwei bei 4 Patienten etwa 90 min zwischen den beiden Stimulationsbedingungen. Die relativen Änderungen der C-VEMP Amplituden zwischen dem OFF und ON-Zustand ist größer in der Gruppe mit der längeren Wartezeit von etwa 90 min im Vergleich zu der Gruppe mit 30 Minuten Intervall. Obwohl hierbei STN-THS OFF MED OFF zum STN-THS ON MED OFF Zustand noch keine statistische Signifikanz erreicht wurde (Gruppe 1 (30 min): $T = -0,112$, $p = 0,915$; Gruppe 2 (90 min): $T = -1,424$, $p = 0,25$). Auch der Vergleich zwischen den beiden PD Gruppen in Bezug auf die relative Stimulation induziert Amplitudenänderung ($T = 0,007$, $p = 0,995$) war vergleichbar (Abbildung 7). Zusammenfassend lässt sich damit feststellen, dass die stimulationsinduzierten Auswirkungen der THS auf die C-VEMP Amplitude tendenziell abhängig von der Auswaschzeit waren, jedoch bei Wartezeiten von bis zu 90 min noch kein Signifikanzniveau erreicht wurde.

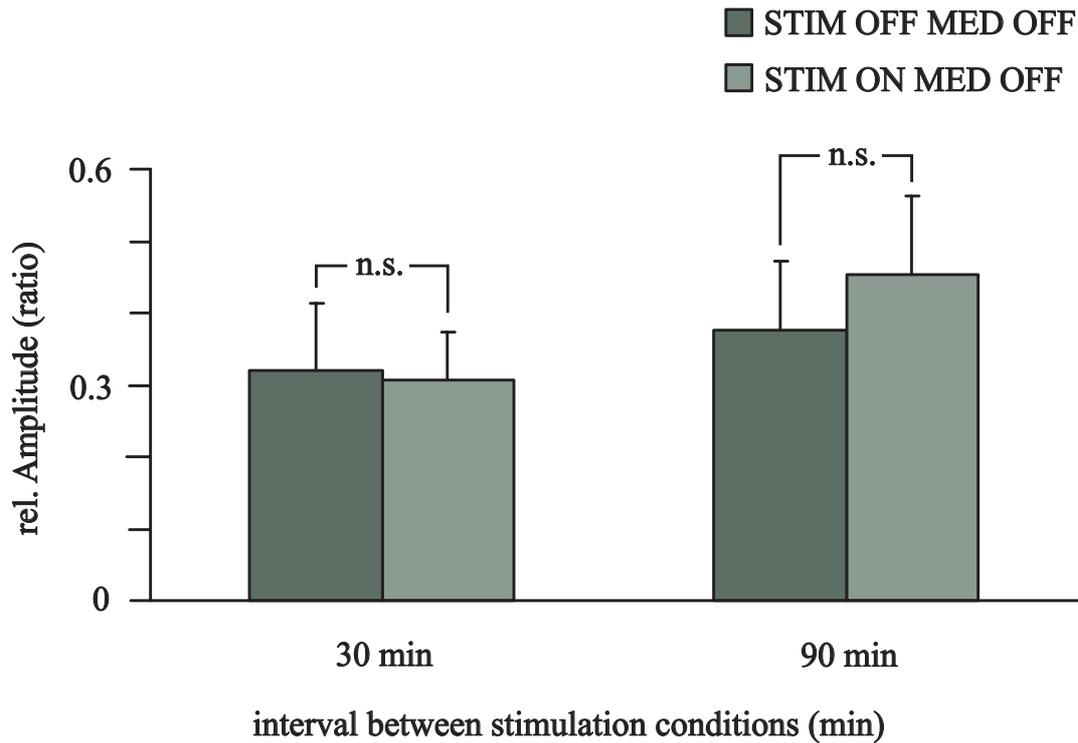


Abbildung 7: 30 min zu 90 min Ausgeschalteter STN-THS

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigten durch auditorische Reizung ausgelöste C-VEMPs ähnliche Latenzen bei den Kontrollen und Parkinson-Patienten unabhängig von deren Therapien. Allerdings waren C-VEMP Amplituden kleiner bei Parkinson-Patienten - insbesondere bei Parkinson-Patienten ohne Operation - als in der Kontrollgruppe. L-Dopa, aber nicht STN-THS erhöht signifikant die C-VEMP Amplitude. Trotz einer signifikanten Verbesserung konnte eine Normalisierung der C-VEMP Amplitude im Vergleich zu den Kontrollenprobanden durch L-Dopa-Medikation nicht erreicht werden. Ein gegenläufiger Effekte der bilateralen STN-Elektroden konnte mittels unilateraler STN-THS Analyse ausgeschlossen werden.

Soleus H-Reflexmodulation durch vertikale Körperkipfung

EMG Hintergrund

In Voruntersuchungen zeigte sich eine Abhängigkeit der Vorspannung des M. soleus auf die H-Reflex Amplitude [84]. Um diese nachzuvollziehen untersuchten wir die EMG Hintergrundsaktivität. Alle Werte ließen sich mit Hilfe der Kolmogorov/Smirnov Test als normalverteilt nachweisen. Die Höhe der EMG-Vorkontraktion war stabil über alle Positionen und Patienten bei durchschnittlich $1,820 \pm 0,399$ uV beziehungsweise $1,651 \pm 0,267$ uV. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Amplituden innerhalb der Gruppen und dem OFF und ON Zustand ($t = 0,491$, $p = 0,634$). Somit ist eine mögliche Verfälschung der Daten durch inhomogene Vorspannung des M. soleus auszuschließen.

H-Reflex Amplituden

Die H-Reflex Amplituden waren im Kolmogorov-Smirnov-Test normalverteilt. Die weitere Gruppen- und Therapieanalyse erfolgte anhand der absoluten H-Reflex Amplituden (Tabelle 8), und als relative H-Reflex Amplitude bezogen auf die maximale M-Antwort (Tabelle 9).

In allen Gruppen zeigt sich bei gegebener Sphärizität in der Varianzanalyse mittels ANOVA eine signifikante H-Reflexfazilitierung ($F=4,437$, $p=0,019$) bei Lageänderung von 0° zu 60° Kippung des Tisches. Im Gruppenvergleich der Probanden und der Parkinson-Patienten mit und ohne Operation ließ sich mittels mixed ANOVA ($F=0,225$, $p=0,8$) keine unterschiedliche H-Reflexfazilitierung nachweisen.

Im ANOVA Vergleich der Patienten mit L-Dopa zur Kontrollgruppe ließ sich zudem keine verbesserte H-Reflexfazilitierung durch die therapeutische Intervention nachweisen ($F=0,197$, $p=0,663$); auch die STN-THS hatte keinen Einfluss ($F=0,292$, $p=0,596$). Berücksichtigt man jedoch in einer Mehrvarianzanalyse den Kippungsgrad und Gabe von L-Dopa ergibt sich tendenziell ein Einfluss auf die H-Reflexfazilitierung ($F=2,821$, $p=0,058$) (Tabelle 10). In der Interaktion ergibt sich ein Effekt der Medikation insbesondere bei größeren Kippwinkeln ($40-60^\circ$) (Abbildung 8), wobei sich hierbei, wie im Box-Whisker-Plot der therapeutischen Interventionen ersichtlich, keine signifikante Veränderung der H-Reflexfazilitierung ergibt. Die STN-THS zeigte auch keinen Effekt auf die H-Reflexfazilitierung ($F=1,180$, $p=0,319$).

	<i>absolute H-Reflex Amplitude (mV) bei Tischkipfung von</i>			
	<i>0 Grad</i>	<i>20 Grad</i>	<i>40 Grad</i>	<i>60 Grad</i>
Kontrollen	1,64±0,40	2,38±0,74	2,33±0,91	2,36±0,89
PD MED OFF	1,39±0,23	2,12±0,59	2,17±0,61	2,23±0,49
PD MED ON	1,573±0,29	1,68±0,48	1,65±0,47	2,33±0,67
PD STIM OFF MED OFF	1,42±0,43	1,70±0,55	1,64±0,53	1,66±0,54
PD STIM ON	1,34±0,38	1,76±0,67	1,87±0,57	1,80±0,473

Tabelle 8: Absolute H-Reflex Amplituden

	<i>relative H-Reflex Amplitude zu M max (%) bei Tischkipfung von</i>			
	<i>0 Grad</i>	<i>20 Grad</i>	<i>40 Grad</i>	<i>60 Grad</i>
Kontrollen	14,31±5,022	20,74±7,629	19,30 ±7,190	18,08±6,352
PD MED OFF	9,55±5,01	14,48±12,64	14,32±11,77	14,62±9,05
PD MED ON	10,17±6,11	11,54±11,06	11,33±9,91	16,22±14,77
PD STIM OFF MED OFF	9,73±2,71	12,44±3,91	12,05±3,55	11,81±3,22
PD STIM ON	9,10±2,28	11,95±3,67	13,02±3,42	12,63±2,95

Tabelle 9: Amplituden unter Berücksichtigung der maximalen M-Antwort als relativer prozentualer Anteil.

	<i>Fazilitierung</i>	<i>Gruppenunter</i>	<i>Kontrollen</i>	<i>zu Kontrollen</i>	<i>zu</i>
		<i>schied</i>	<i>der behandelten PD</i>	<i>behandelten</i>	<i>PD</i>
		<i>Fazilitierung</i>		<i>unter</i>	<i>aktuellem</i>
			<i>THS / MED</i>	<i>Kippungsgrad</i>	
				<i>THS /</i>	
				<i>MED</i>	
Kontrollen			p=0,59	p=0,319	
PD Stim	p=0,019	p=0,8			
PD MED			p=0,663	p=0,058	

Tabelle 10: Ein- und zweifaktorielle ANOVA der absoluten H-Reflex Amplituden.

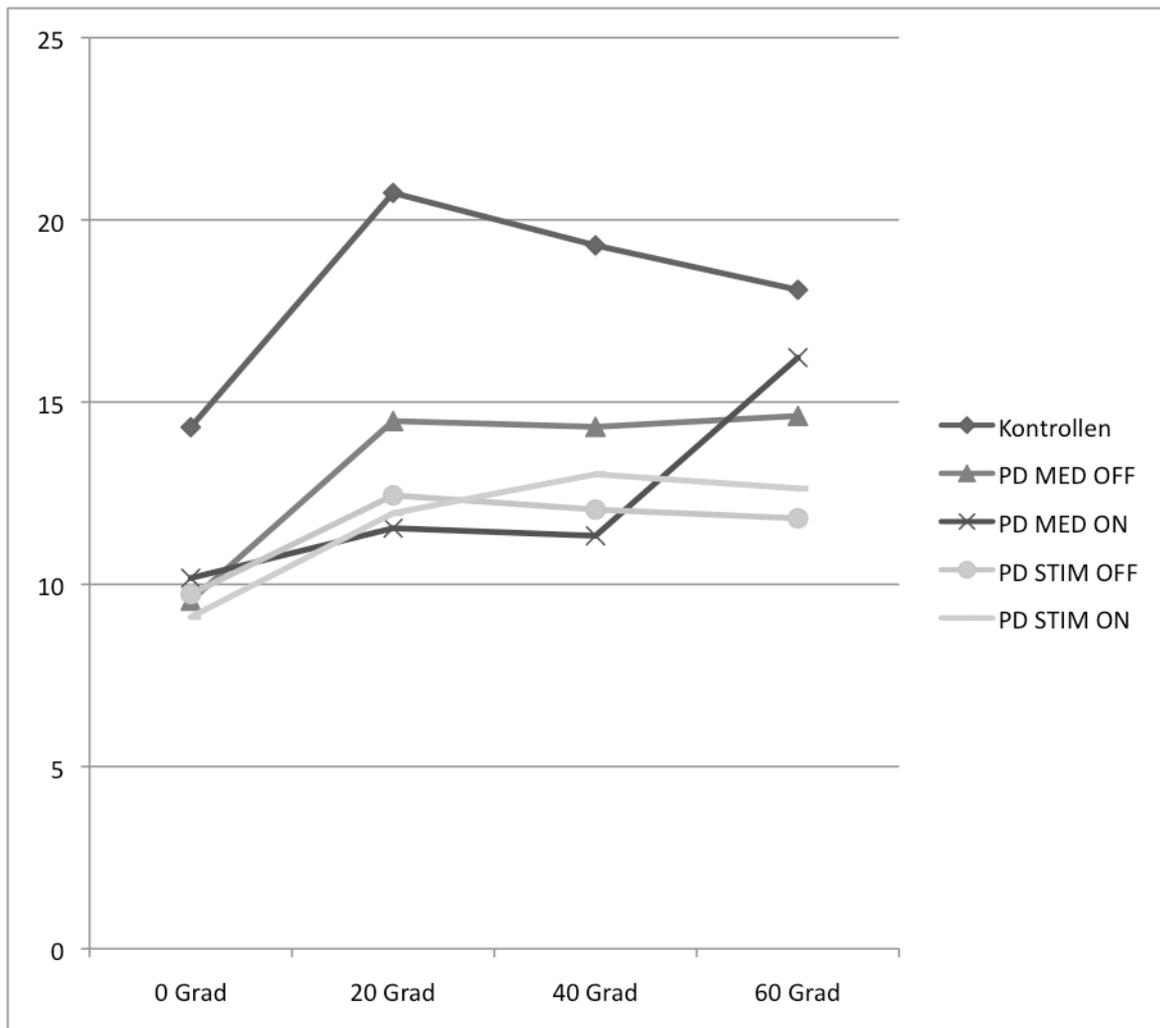


Abbildung 8: H-Reflexfazilitierung der relativen H-Reflex Amplitude bezogen auf die Mmax Amplitude (in %) bei Probanden und Parkinson-Patienten mit und ohne MED/STN-THS.

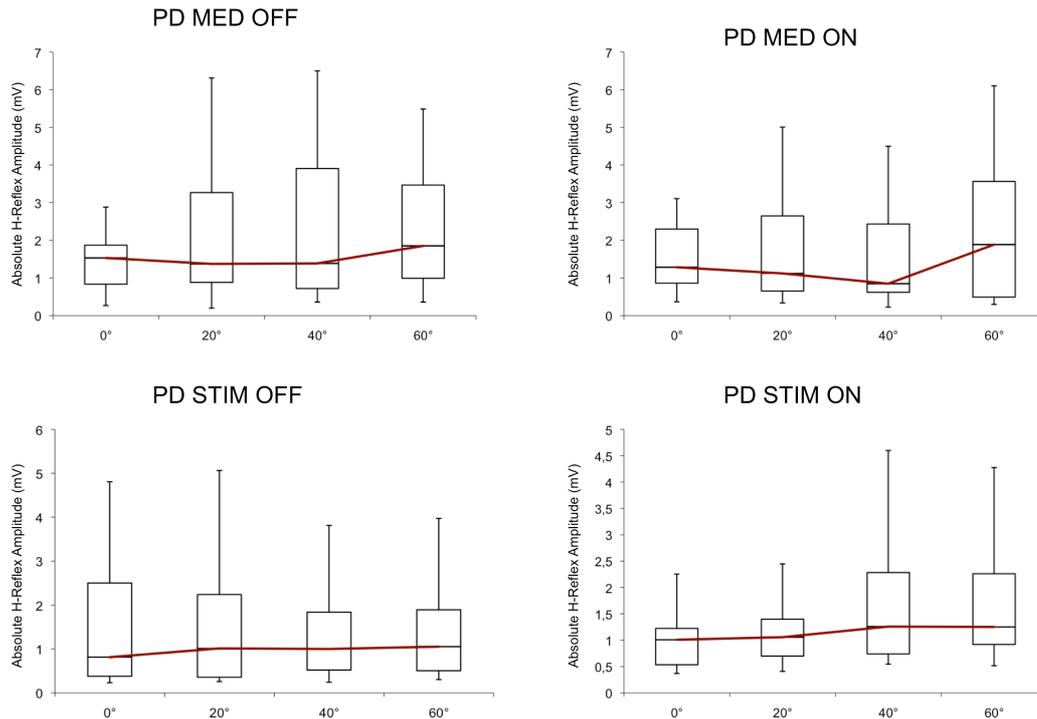


Abbildung 9: Box-Whisker-Plot der H-Reflexfazilitierung bei Parkinson-Patienten mit und ohne MED/STN-THS.

Diskussion

Einleitung

In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Funktionen des vestibulospinalen Traktes in verschiedenen Stadien der Parkinsonerkrankung und die Effekte der oraler Levodopa-Gabe sowie der tiefen Hirnstimulation im STN (STN-THS). Methodisch wählten wir hierfür die gut etablierten neurophysiologischen Paradigmen der C-VEMP und der Soleus H-Reflexmodulation durch vertikale Körperkipfung.

Das C-VEMP reflektiert die Aktivität des vestibulocollischen Reflexes, welcher als physiologischer Reflex für die dynamische Anpassung der Kopfposition bei unvorhersehbaren Lageveränderungen fungiert und somit ein wichtiger Bestandteil der posturalen Kontrolle ist.

Die Konditionierung erfolgt über Luftdruck implizierte Afferenzen des Sacculus, welche eine lineare Beschleunigung an den unteren Hirnstamm vermitteln [85]. Wir konnten keine Veränderung der C-VEMP Latenzen bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Probanden zeigen, sowie auch keinen Effekt der Therapien. Allerdings waren C-VEMP Amplituden bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu Probanden deutlich reduziert. Diese reduzierte C-VEMP Amplitude deckt sich gut mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen [86]. Eine Amplitudenzunahme unter Levodopa konnte beobachtet werden, die aber nicht das Probandenniveau erreichte. Die STN-THS hatte keinen Effekt.

Der lageabhängige H-Reflex beschreibt die Fazilitierung des vestibulospinalen Traktes bei Kippung des Körpers, wobei hier die Erregung der Bogengänge als Affektor dient. Wir konnten die vorbeschriebene H-Reflexfazilitierung in der Kontrollgruppe nachvollziehen [81]. Eine reduzierte relative H-Reflex-Amplitude in den unbehandelten Parkinsonpatienten zeigte eine fehlende Fazilitierung bei Positionsveränderung. Die Levodopa-Einnahme zeigte eine Verschiebung des Zeitpunktes der größten Fazilitierung hin zu einer aufrechteren Körperposition, wobei das Signifikanzniveau knapp verpasst wurde. Eine Veränderung unter STN-THS blieb wiederum aus.

C-VEMP Veränderungen bei der Parkinsonkrankheit

Wir konnten zeigen, dass die C-VEMPs ähnliche Latenzen bei den Kontrollen und Parkinson-Patienten, unabhängig von deren Behandlung, haben. Deutlich kleinere C-VEMP Amplituden waren bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen nachweisbar.

Diese beobachteten Veränderungen der C-VEMP Amplitude sind nicht auf ein unterschiedliches Niveau der EMG Hintergrundaktivität (z.B. durch Rigor) zurückzuführen. Voruntersuchungen hatten eine lineare Abhängigkeit der tonisch vorgespannten Muskulatur auf die C-VEMP Amplitude gezeigt [83]. Als Grund für diese starke Korrelation, ähnlich wie beim LLR und spinalem H-Reflex, wurde eine erhöhte Erregbarkeit des spinalen Motoneuronpools durch eine tonische Voraktivierung angenommen [83]. Um in unserer Studie eine konstante Vorkontraktion zu gewährleisten erhielten die Patienten eine optische und akustische Rückmeldung über ihre EMG-Hintergrundaktivität mit der Instruktion, diese konstant zu halten. Die Amplitude wurde bei gleicher Hintergrundaktivität in allen Gruppen zum Verhältnis zur Vorspannung normalisiert.

Altersunterschiede der C-VEMP Amplitude zwischen Parkinsonpatienten und Probanden wurden durch Altersgleichheit der Gruppen ausgeschlossen. Voruntersuchungen zeigten eine große altersbedingte Effektanfälligkeit der auditorisch evozierten C-VEMP [87, 88], mit einem Rückgang der Erregbarkeit von 25-30% pro Dekade ab dem 60. Lebensjahr. Dieses ist möglicherweise auf physiologische Alterungsprozessen zurück zu führen, wie einen Verlust von 6% der Haarzellen des vestibulären Epithels [89], 5,5% pro Dekade Verlust von vestibulären Nervenfasern [90] sowie einen Zellverlust von 3% pro Dekade im Hirnstamm zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr [91]. Wir interpretieren daher auch die Unterschiede der C-VEMP Amplitude zwischen Patienten und Gesunden als Ausdruck der Neurodegeneration unter Mitbeteiligung des vestibulospinalen Traktes im Rahmen der Parkinsonerkrankung. Die hieraus resultierende Verschlechterung der vestibulären Kontrolle könnte ein wichtiger Faktor der zunehmenden posturalen Störung im Krankheitsverlauf sein.

Vergleich der Therapieeffekte auf das C-VEMP

Bei der C-VEMP Amplitude konnte eine signifikante Verbesserung unter Levodopa herausgearbeitet werden. Eine Normalisierung der C-VEMP Amplitude im Vergleich zu den Kontrollenprobanden wurde jedoch nicht erreicht. Die STN-THS erhöht zwar leicht die C-VEMP Amplitude, aber das Signifikanzniveau wurde verpasst.

Die fehlende Wirkung der STN-THS auf das C-VEMP als Marker für die Erregbarkeit von vestibulären Hirnstammkernen ist angesichts früherer Studien bemerkenswert, die ein Ansprechen der Funktionssysteme anderer deszendierender Bahnsysteme des Hirnstammes gezeigt hatten. Beispielsweise zeigte sich bei Parkinsonpatienten unter STN-THS eine Normalisierung der spinalen autogenen Hemmung und der Startle Reaktion als Indikator für eine wiedererlangte retikuläre Hirnstammaktivität [63, 92].

Eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben einer Verbesserung unter STN-THS ist die Annahme eines unzureichenden Auswascheffektes. Der direkte Vergleich beider Therapiearme zeigt eine deutlich höhere Ausgangsamplitude des C-VEMP bei STIM OFF MED OFF im Vergleich zu MED OFF. So wäre bedingt durch die höhere Ausgangsamplitude eine kleinere, noch nicht signifikante, Verbesserung durch die STN-THS möglich. Klinisch zeigte sich das Wiederkehren der Kardialsymptome der Parkinsonkrankheit innerhalb von 30 Minuten nach Ausschalten der STN-THS, beginnend mit dem Tremor und Rigor, gefolgt von einer progredienten Zunahme der Bradykinese. Axiale Symptome,

Gangverschlechterung und Gleichgewichtsprobleme zeigen zum Teil erst verzögerte Veränderungen nach etwa 3 bis 4 Stunden [93]. Bemerkenswert ist jedoch eine wesentlich schnellere Verbesserung **aller** Motorsymptome in der gleichen Reihenfolge bei Beginn der STN-THS [93]. Aus diesem Grunde teilten wir die operierten Parkinsonpatienten in zwei Gruppen, abhängig von der Wartezeit zwischen den Untersuchungen im STIM ON und STIM OFF (30 Minuten gegen 90 Minuten). Die relative Differenz der C-VEMP Amplitude nahm mit der Wartezeit zu, aber erreichte auch hier nicht das Signifikanzniveau; bedingt eventuell durch die geringe Patientenzahl oder den sich auch über 90 Minuten hinziehenden abschwächenden Effekt nach Beendigung der STN-THS. Eine längere Wartezeit, um die C-VEMP Amplitude im STIM OFF auf ein wahrscheinlich niedrigeres Ausgangsniveau zu bringen, war jedoch aufgrund der belastenden Krankheitssymptome ohne Therapie in dieser Studie nicht möglich.

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor wäre der Wechsel auf einen bipolaren Stimulationsmodus der STN-THS um Artefaktbildung in der EMG-Aufzeichnung der Halsmuskulatur zu vermeiden. Die geringere Wirkstärke der bipolaren Stimulation gegenüber der klinisch fast ausschließlich genutzten monopolaren Stimulation ist bekannt. Zur Kompensieren erhöhten wir die Stimulationsamplitude um 30%. Bei 5 Patienten mit „doppelt“ monopolarer Stimulationsmodus war diese Erhöhung möglicherweise nicht ausreichend.

Passend zu dem fehlenden Effekt der STN-THS auf die C-VEMP Amplitude zeigen sich klinisch in unserer STN-THS-Gruppe keine Veränderung der posturalen Kontrolle. Der PIGD Subscore der STN-THS-Patienten (Untergruppe des UPDRS III welche die posturale Kontrolle reflektiert) war prä- und postoperativ identisch.

Soleus H-Reflexmodulation durch vertikale Körperkippung in der Parkinson-erkrankung

Wir konnten zeigen, dass die H-Reflexfazilitierung nach Positionsveränderung bei Parkinsonpatienten grundsätzlich erhalten ist. Die beobachteten Veränderungen der H-Reflex Amplitude sind nicht auf unterschiedliche Vorspannungen bei Kippungen des Tisches oder zwischen den Gruppen zurückzuführen. Voruntersuchungen zeigten hierbei eine

Abhängigkeit der H-Reflexantwort bei Vorspannung des M. soleus, welcher ohne jegliche Anspannung untersucht werden sollte. Die lineare Abhängigkeit der Amplitude ist dabei am wahrscheinlichsten auf tonische Vorspannung des spinalen Motoneuronpools zurückzuführen [84]. Die zunehmende Anspannung der Unterschenkelmuskulatur hin zu einer aufgerichteten Körperposition vermieden wir durch den Fallschirmgurt, welcher das Gewicht der Patienten komplett trug. Um eine konstante Entspannung zu überprüfen maßen und analysierten wir die die EMG-Hintergrundsaktivität. Bei gleicher Vorspannung des M. soleus in allen Gruppen wurde die H-Reflex Amplitude in ein relatives Verhältnis zu der maximalen M-Antwort (in liegender Position) gesetzt. In der relativen H-Reflexamplitude zeigt sich unabhängig von der Position eine geringere H-Reflexantwort bei den Parkinsonpatienten, die somit als verminderte Motoneuron-Erregbarkeit ausgelegt werden kann. Diese ist kongruent mit weiteren Auffälligkeiten von polysynaptischen Reflexen bei der Parkinson Krankheit, wie z.B. eine reduzierte Habituation des Blinkreflexes oder reduzierte polysynaptische Reflexe der unteren Extremität [94, 95]. Vergleichbar mit Voruntersuchungen einer anderen Gruppe, zeigte sich auch bei uns die erhaltene Fazilitierung der H-Reflexamplitude beim Übergang vom Liegen zum Stehen [96]. Somit konnten wir keine hochgradige Dysfunktion des vestibulospinalen Traktes durch die positionsveränderte H-Reflex-Antwort ausmachen.

Vergleich der therapeutischen Veränderungen auf die Soleus H-Reflexmodulation

Die in Parkinson-Patienten und Probanden identische H-Reflexfazilitierung zeigt in den beiden Therapieprinzipien (Levodopa-Medikation und STN-THS) keine wesentlichen Auslenkbarkeiten. Unter STN-THS kann keine Veränderung der H-Reflexfazilitierung nachgewiesen werden, auch die relative H-Reflexamplitude als Zeichen der Motoneuron-Erregbarkeit bleibt unbeeinflusst. Die relative H-Reflexamplitude zeigt unter Levodopa-Medikation bei starker Kippung in eine nahezu aufrechte Körperposition eine Tendenz zur H-Reflexfazilitierung. Das Signifikanzniveau wird dabei mit $p=0,058$ verpasst. Jedoch lässt sich bedingt durch die hohe Streubreite schon im Box-Whisker-Plot (Abbildung 9) eine nahezu identische H-Reflexfazilitierung mit und ohne Levodopa-Medikation erahnen. Ob die technisch schwierige und durch den stetigen Positionswechsel störungsanfällige H-Reflexableitung in Kombination mit der geringen Stichproblemgröße zu einem Verpassen des Levodopa Effektes geführt haben kann, ist unklar. Jedoch sprechen die signifikanten Ergebnis der H-Reflexfazilitierung, vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Gruppen bei

Normalprobanden [81], sowie die unveränderte Motoneuron-Erregbarkeit unter Levodopa-Medikation, als Bestätigung der Ergebnisse vorangegangener Studien [97], gegen ein rein statistisches oder methodisches Artefakt. Der Kontrast des Levodopaeffektes auf die H-Reflexfazitierung im Vergleich zu dem verbessernden Effekt auf die C-VEMP Amplitude lässt sich vermutlich eher durch die differente anatomische Repräsentation des Vestibulospinalen Traktes erklären. Das C-VEMP wird dabei insbesondere über den medialen Teil [98] und die H-Reflexfazitierung bei Positionsänderung über den lateralen Teil des vestibulospinalen Traktes verschaltet [99]. Eine isolierte Wirkung des Levodopa auf die Erregbarkeit des medialen vestibulospinalen Traktes kann somit angenommen werden.

Pathophysiologische Interpretation

Vestibuläre Informationen sind eine Komponente, welche in das zentrale motorische Programm für die posturale Kontrolle einfließt. Die posturale Kontrolle entsteht durch ein stereotypisches Muster von Muskelaktivität, dem sogenannten posturalen Synergismus, welcher durch spinale und supraspinale Reflexzentren geschaffen wird. Beim Morbus Parkinson wird angenommen, dass die posturale Synergie selbst intakt ist [100, 101], aber eine mangelnde Skalierung der posturalen Antwort von spinalen und supraspinalen Zentren durch die Basalganglien erfolgt. Wir beobachteten einen signifikanten Effekt durch die Levodopa Medikation auf den bei der Parkinsonerkrankung reduzierten vestibulocollischen Reflex, als wichtige Teilfunktion der posturalen Kontrolle. Die H-Reflexmodulation bei vertikaler Kippung blieb durch Levodopa unbeeinflusst. Die STN-THS erbrachte in beiden Untersuchungen keine signifikante Verbesserung. Die unterschiedlichen Wirkmechanismen der beiden Therapien spielen eine entscheidende Rolle. Die orale Einnahme von Levodopa führt zur einheitlichen Steigerung der Dopaminkonzentration im gesamten Gehirn. Die Substantia nigra, mit Verlust der dopaminbildenden Zellen im Rahmen der Parkinsonerkrankung, ist mit seiner nigrostriataten Projektion dabei nicht das einzige System welchem Veränderungen (Verbesserung von Bradykinese und Rigor) zugeschrieben werden. Die in Abbildung 10 schematisch aufgeführten dopaminergen Systeme (A8-16) sind dabei für weitere Veränderungen wie die Affekt-, Aufmerksamkeit und Antriebssteigerung (mesolimbokortikales System), Tagesmüdigkeit und REM-Schlafveränderungen (intradienzepale Projektionen) [102] oder den unerwünschten Wirkungen wie Übelkeit, Erbrechen (Area postrema) zuständig [103]. Eine direkte Projektion der dopaminergen

Systeme zum Vestibulären System ist nicht bekannt. Jedoch gilt dem mesolimbokortikalem System (A9-A10) mit seinen absteigenden Fasern zur *Formatio reticularis*, insbesondere zu den Raphekernen, ein besonderes Augenmerk [102]. Sowohl anatomisch-histologische Studien, wie auch elektrophysiologische Untersuchungen in der Katze zeigen eine (vermutlich disynaptische) Verbindung des Vestibulären Systems zur *Formatio reticularis* und schreiben ihr eine wichtige Aufgabe im Rahmen der vestibulospinalen Reflexe zu [104, 105]. Eine Beeinflussbarkeit durch Levodopa ist damit sehr gut vorstellbar und fügt sich gut in unsere Beobachtungen der gesteigerten C-VEMP Amplitude nach Levodopagabe ein. Der ausbleibende Effekt im Rahmen der H-Reflexmodulation bei vertikaler Kippung lässt sich wahrscheinlich am ehesten durch die unterschiedliche Chemoarchitektur der Neurone erklären. So haben alle Untereinheiten des Ncl. *Vestibularis medialis* (Beginn des medialen Vestibulospinalen Traktes) einen hohen Gehalt an Acetylcholinesterase (AChE), welcher im Ncl. *Vestibularis lateralis* (Beginn des lateralen Vestibulospinalen Traktes) in dieser Form nicht vorkommt [106, 107]. Diese cholinerge Projektion, höchstwahrscheinlich aus der *Formatio reticularis*, fehlt dem Ncl. *vestibularis lateralis*, als Ursprungsort des lateralen Vestibulospinalen Traktes, und ist damit wahrscheinlich für die Beobachtung der unveränderten H-Reflexfazitierung unter Levodopa verantwortlich. Die THS als rein supranukleärer Effektor beeinflusst nur den STN und seine nachgeschalteten Strukturen in der Basalganglienschleife (Abbildung 1). Damit findet die STN-THS keinen Anschluss an die Projektionen der *Area tegmentalis anterior* (A10) und der medialen *Substantia nigra* (A9) (beide Ausgangspunkt des mesolimbokortikales Systems) in die *Formatio reticularis*, welche für die Modulation der vestibulospinalen Reflexe mitverantwortlich sind. Der ausbleibende Effekt der THS auf Funktionstests des lateralen und medialen vestibulospinalen Traktes in unserer Studie passt sehr gut in dieses Modell der pathophysiologischen Zusammenhänge.

Es ergibt sich darüber hinaus die Frage, wie sich diese beiden Therapieansätze auf andere Komponenten der posturalen Kontrolle wirken.

Für die STN-THS wird angenommen, dass manche klinische Teileffekte die Körperbalance verbessern, andere behindern oder sogar verschlechtern. Die STN-THS induziert vergrößerte willentliche Bewegungen des Stammes mit der Erhöhung der posturalen Bewegungsgeschwindigkeit [108], verbessert die kognitive Verarbeitung in posturalen Untersystemen [109] und senkt die Rate an abnormaler Sensorik in Bezug auf die posturale Instabilität [108]. Andererseits verschlechtert die STN-THS die antizipatorischen posturalen

Anpassungen beim Gehen und hat keinen Einfluss auf die automatische posturale Antwort wie auch auf die posturale Reaktionszeit [108].

Im Gegensatz dazu hat die Medikation mit Levodopa differente Auswirkungen auf die posturalen Kontrollprozesse. Levodopa verbessert gewisse motorische Aspekte der posturalen Anpassung bei Unterbodenverschiebungen [110], aber verschlechtert die sensorische Integration in die posturale Antwort [101, 111] sowie die vorausschauende Anpassung der Körperhaltung [101, 112].

Bei all diesen therapeutisch beeinflussbaren Einzelsymptomen handelt es sich, wie auch beim positionsabhängige H-Reflex, um polysynaptisch vermittelte Untersysteme der posturalen Kontrolle. Im Kontrast hierzu steht das von uns ebenfalls untersuchte C-VEMP, welches die Funktion einer disynaptischen Reflexbahn mit Lokalisation im Hirnstamm reflektiert.

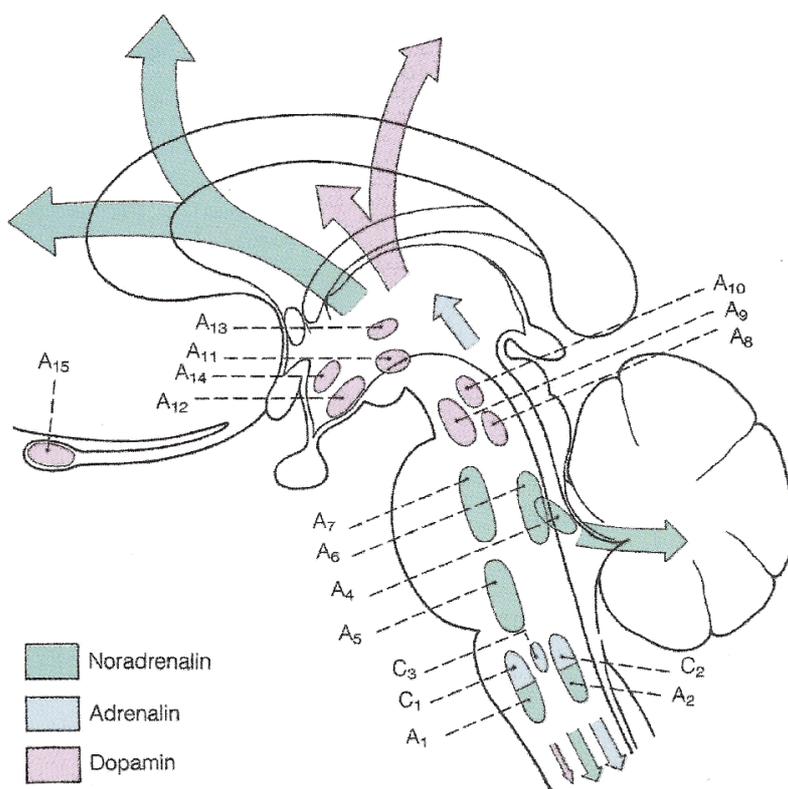


Abbildung 10: Sagittalschnittschemata der katecholaminergen Zellgruppen mit dopaminergen Zellgruppen (A8-A16) unterteilt in mesostriatales System (A9), mesolimbokortikales System (A8 und A10), diencephalospinales System (A11), tuberoinfundibuläres System (A12), intradiencephale Projektionen (A11-A14), magnozellige Systeme der Ncl. paraventricularis und supraopticus (A15), telencephale Gruppe des Bulbus olfactorius (A16) nach Benninghoff, Drenckhahn; *Anatomie, Urban & Fischer Verlag (2008)*.

Einordnung der Ergebnisse

In unserer Studie konnten wir einen differenten Effekt der Therapien auf den vestibulocollischen Reflex zeigen. Wir beobachteten einen Amplitudenzuwachs unter der Levodopa Medikation, wobei die alleinige STN-THS keine signifikante Veränderung erreichte. Die H-Reflexmodulation bei vertikaler Kippung blieb bei beiden Therapiemodalitäten unverändert.

Vorherige vergleichbare Studien zeigten widersprüchliche Ergebnisse über den Einfluss der THS und medikamentösen Behandlung. Die THS bewirkt eine Verbesserung gestörter posturaler Ausgleichsbewegungen in der Parkinsonkrankheit, wobei Levodopa sogar zu einer Verschlechterung dieser führt [113]. In anderen Studien konnte die kinematische Analyse für die beiden Therapiemodalitäten Levodopa und THS eine Verbesserung in der Geschwindigkeit, Frequenz des Gangbildes und der intrasegmentale Kopplung zeigen, wobei diese erhöhten Amplituden direkt mit der gesenkten axialen Steifigkeit korrelierten. Der Effekt der STN-THS war dabei sehr vergleichbar mit dem medikamentösen Effekt. In der Kombination von Levodopa-Medikation und STN-THS zeigte sich ein deutlich synergistischer Effekt auf das Gangbild [114]. Die insgesamt positive Wirkung der STN-THS in diesen Studien steht im Kontrast zu unseren Daten, mit konstanten Verbesserungen unter Levodopa und ausbleibendem Effekt der STN-THS. Unsere selektive Untersuchung des Teilaspektes der vestibulospinalen Funktion innerhalb der posturalen Kontrolle und die bereits angeführten pathophysiologischen Zusammenhänge können eine mögliche Erklärung sein.

Die klinischen Langzeitergebnisse der STN-THS und medikamentösen Therapie stehen mit unseren (elektrophysiologischen) Ergebnissen gut im Einklang. In den axialen Unterscore (PIGD-Frage 29-33) des UPDRS ist keine relevante Verbesserung durch STN-THS nachzuweisen. Die zum Teil sogar beobachteten posturale Verschlechterungen korrelieren signifikant mit der reduzierten dopaminergen Medikation, so dass ein stärkerer Effekt der Medikation auf posturale Störungen im Rahmen der Parkinsonkrankheit anzunehmen ist [115]. Dieses gestaltet sich kongruent mit unseren beobachteten Veränderungen des C-VEMPs, wobei sich eine signifikante Verbesserung unter Levodopa Medikation aber nicht mit STN-THS zeigen ließ. Die klinische Auswertung unserer STN-THS Patienten lässt, bei verbessertem PIGD-Score unter Levodopa-Medikation, aber unverändertem PIGD-Score unter STN-THS, wie auch in den klinischen Langzeitbeobachtungen-Studien eine rein

medikamentöse Verbesserung der posturalen Stabilität vermuten. Unsere neurophysiologischen Messungen mit Hinweis auf Levodopa-vermittelte Verbesserung des vestibulospinalen Funktion spricht daher für einen direkten dopaminergen Effekt auf diesen Regelkreis und weniger für eine Reduktion eines hemmenden, deszendierenden Einflusses der Basalganglienschleife im Rahmen der Parkinsonkrankheit, weil der Basalganglienausgang durch STN-THS und Levodopa gleichsinnig beeinflusst würden.

Ausblick

Bei weitestgehend ausbleibendem Effekt der STN-THS auf die posturalen Reflexe C-VEMP und lageabhängigem H-Reflex wäre eine weitere Studie mit stimulierten Patienten im Zielgebiet des GPi eine denkbare Möglichkeit. Im Langzeitvergleich dieser beiden Stimulationsmethoden konnten signifikant weniger Sturzereignissen ($p=0.05$) unter GPi-THS im Vergleich zur STN-THS als Hinweis auf eine bessere posturale Kontrolle nachgewiesen werden [116].

In Bezug auf die posturale Stabilität konnte eine weitere Vergleichsarbeit einen signifikant schlechteren PIGD im medikamentösen On bei Patienten mit STN-THS zur GPi-THS zeigen. Hierbei ist der medikamentöse On-Zustand aber sehr differenziert zu sehen, bei STN-THS sind durchschnittliche Reduktionen der dopaminergen Medikation um circa 50% postoperativ zu erzielen, bei GPi-THS Patienten bleibt die Dosis häufig unverändert [115]. Somit wäre die Vergleichbarkeit der Therapien aufgrund des positiven Effektes des Levodopa auf die posturale Kontrolle nicht gegeben. Die deutliche höheren dopaminerge Medikation bei GPi-THS und ein verzögerter Auswascheffekt im „praktisch definierten OFF“ (12 Stunden) führen höchstwahrscheinlich zu den besseren PIGD-Scores.

Ein alternativer neurophysiologischer Erklärungsansatz für die GPi-THS Überlegenheit in Bezug auf die posturale Kontrolle wäre allerdings die direkte Verbindung zum Premotor- und motorischen Kortex via Thalamus oder die Aktivierung von Projektionsaxonen im dorsolateralem GPi zum Mittelhirn. Jedoch zeigte eine ergänzende Studie im Vergleich von klinischen Skalen der posturalen Stabilität keinen Unterschied der STN-THS und der GPi-THS, je ohne Levodopa-Mitbehandlung, und macht damit diese Annahme sehr unwahrscheinlich [117]. Die alleinige medikamentöse Behandlung war passend zu unseren Ergebnissen immer der THS überlegen. Die kombinierte Therapie aus Levodopa und THS, unabhängig vom Stimulationsort, zeigte die größte Verbesserung auf die posturale Stabilität

und lässt damit einen sich potenzierenden Effekt der beiden Therapiemethoden vermuten. Somit dürfte sich schon aus rein klinischen Aspekten keine deutliche überlegene Wirkung der GPi-THS auf den vestibulospinalen Trakt als Teilaspekt der posturalen Stabilität vermuten lassen [117].

Weitaus interessanter wären Untersuchungen von neuen Stimulationsorten, mit Stimulation der Substantia nigra pars reticulata (STN/SNr-THS) zusätzlich zur STN-THS und mit einer niederfrequenten Stimulation des PPN. Bei der STN/SNr-THS kommen die STN-Elektroden einige Millimeter tiefer zu liegen, womit eine Mitstimulation der ventro-medial gelegenen SNr möglich ist. Erste klinische Studien ergaben eine selektiv Verbesserung von Gang und posturaler Stabilität durch diese Maßnahme [118]. Eine weitere Studie konnte in einem doppelblinden-crossover-randomisierten Ansatz eine deutliche Verbesserung des Gehens, insbesondere bei Gang-Freezing, während der Stimulation von SNr und STN, zeigen [119].

Nach aktueller Studienevidenz erbringt die PPN-THS kleine posturale Effekte auf die motorischen Symptome der Parkinsonerkrankung, insbesondere Gang und Gleichgewicht profitieren, wobei eine große interindividuelle Variabilität gegeben ist [120-122]. Viele offene Fragen, zur spezifischen Funktion des PPN, bestem Ort der PPN-THS, den besten Stimulationsparametern und der Patientenselektion lassen jedoch diese Therapieoption aktuell besonders fragwürdig erscheinen. Da der PPN ein zentraler Kern des mesenzephalen Lokomotionszentrums ist, wäre eine Untersuchung der vestibulospinalen Funktion mittels unserer Paradigmen bei den Patienten mit PPN-THS aber besonders interessant.

Die hochfrequente und damit eher hemmende Stimulation der SNr, welche dem PPN als inhibitorischer Eingangskern vorgeschaltet ist, dürfte jedoch mindestens genauso beachtenswert sein. Die gleichzeitige Stimulation des STN und SNr mit einer Elektrode und der jetzt schon weiteren Verbreiterung dieser Stimulationstechnik lässt die STN/SNr-THS als besonders attraktive Möglichkeit für eine Folgestudie zu dieser Arbeit erscheinen, da sich in unserem Kollektiv geeignete Patienten finden ließen, wogegen die PPN-THS nur an sehr wenigen Zentren weltweit praktiziert wird.

Zusammenfassung der Diskussion

In dieser Studienreihe fanden wir keine Veränderungen der C-VEMP Latenz zwischen gesunden Vergleichsprobanden und Parkinsonpatienten. Die C-VEMP Amplitude zeigte hingegen eine deutlich reduzierte Ausprägung bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu den

Probanden. Die dopaminerge Medikation vergrößerte die C-VEMP Amplitude, aber normalisierte sie nicht. Die STN-THS hatte keinen Effekt auf die C-VEMP Amplitude.

Die lageabhängige H-Reflexfazitierung zeigte sich im vorbeschriebenen Maße bei Normalprobanden [81] und konnte auch bei unbehandelten Parkinsonpatienten beobachtet werden. Die Therapien der supramaximalen Levodopa Medikation und der STN-THS erbrachten dabei keine Veränderung.

Die beiden Versuche repräsentieren dabei zwei verschiedene Untereinheiten des Vestibulospinaltraktes. Das C-VEMP ist dem medialen Vestibulospinaltrakt und die H-Reflexmodulation bei vertikaler Kippung dem lateralen Vestibulospinaltrakt zuzuordnen [123].

Wir interpretieren die reduzierte C-VEMP Amplitude bei Parkinsonkrankheit als Zeichen einer erniedrigten Erregbarkeit des Nucleus vestibularis medialis im Hirnstamm. Diese reduzierte Nucleus vestibularis Aktivität ergänzt das Bild der bis dato bekannten reduzierten Hirnstammaktivität in Nucleus reticularis gigantocellularis [63], Nucleus reticularis pontis caudalis [92] und Nucleus cochlearis, der auch in unseren Beobachtungen eine verkleinerte P34 N44 Amplitude zeigte.

Der ausbleibende Effekt der Therapien auf die H-Reflexfazitierung und die unveränderte C-VEMP Amplitude unter STN-THS weisen auf eine direkte dopaminerge Beeinflussung der medialen vestibulospinalen Funktion (möglicherweise auf Hirnstammniveau durch das mesolimbokortikale System und die Formatio reticularis) hin und weniger auf eine Modulation der inhibitorischen Basalganglieneingangs, der gleichsinnig unter STN-THS und Medikation sein müsste.

Zusammenfassend zeigten wir eine verringerte vestibulospinale Erregbarkeit bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden, wobei durch Levodopa aber nicht durch die STN-THS eine Modulation möglich ist. Als wichtige neurophysiologische Grundlage für die Balance und damit der im langen Krankheitsverlauf immer wichtiger werdenden posturalen Kontrolle interpretierten wir dieses als Zeichen unterschiedlicher Auslenkbarkeit der Therapieoptionen auf den vestibulospinalen Hirnstammschaltkreis.

Zusammenfassung

In der Parkinsonerkrankung stehen mit zunehmender Krankheitsdauer Gangstörungen, Freezing und Stürze im Vordergrund, welche einen erheblichen Anteil an funktionellen Einschränkungen der Patienten im alltäglichen Leben, sowie an der Verminderung der Lebensqualität haben. An der physiologischen Kontrolle des Gehens und Stehens sind zahlreiche Hirnstammkerne beteiligt, die z.T. direkt (pedunkulopontiner Kern) oder indirekt mit den Basalganglien verbunden sind. Die dopaminerge Dysfunktion bei der Parkinsonkrankheit führt über eine abnorme Zunahme der Ausgangsaktivität der Basalganglien zu einer krankhaften „Hemmung“ dieser Hirnstammkerne, die Ursache einer „Off-Phasen“-assoziierten posturalen Instabilität und Gangstörung sein kann. Dieser Pathomechanismus wäre sowohl durch eine dopaminerge Behandlung als auch durch eine direkte Neurostimulation der Basalganglien beeinflussbar. Darüber hinaus ist in fortgeschrittenen Stadien aber auch eine Neurodegeneration von Hirnstammkernen beschrieben, die als Charakteristikum zum Nichtansprechen auf die o.g. Therapieverfahren führen würde. In dieser Studie wurde untersucht, inwieweit eine Dysfunktion vestibulärer Hirnstammkerne ursächlich für die Gang- und Haltungsstörung bei der Parkinson-Krankheit ist, und ob diese Dysfunktion therapeutisch beeinflussbar ist. Methodisch wählten wir hierfür die etablierten neurophysiologischen Paradigmen des cervical vestibuläre evozierte myogene Potentials und die Soleus H-Reflexmodulation durch vertikale Körperkipfung. Die Amplitude des cervical vestibuläre evozierte myogene Potentials repräsentiert den medialen Teil des Vestibulospinaltraktes und zeigt deutlich reduzierte Ausprägung bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu den Probanden. Die dopaminerge Medikation vergrößerte die Amplitude, aber normalisierte sie nicht. Die Neurostimulation hatte keinen Effekt. Die Soleus H-Reflexmodulation durch vertikale Körperkipfung bildet den lateralen Teil des Vestibulospinaltraktes ab und zeigte sich im vorbeschriebenen Maße bei Normalprobanden wie auch bei unbehandelten Parkinsonpatienten. Die Therapien der supramaximalen Levodopa Medikation und der Neurostimulation erbrachten dabei keine Veränderung. Diese verringerte Erregbarkeit des medialen Vestibulospinaltraktes in der Parkinsonerkrankung, welche durch Levodopa aber nicht durch die Neurostimulation moduliert wird bildet eine wichtige neurophysiologische Grundlage für die Balance und damit der im langen Krankheitsverlauf immer wichtiger werdenden posturalen Kontrolle. Die unterschiedliche Auslenkbarkeit der Therapieoptionen auf den vestibulospinalen Hirnstammschaltkreis weisen auf eine direkte dopaminerge Beeinflussung hin, möglicherweise auf Hirnstammniveau durch das mesolimbokortikales System und die Formatio reticularis. Eine Modulation der

inhibitorischen Basalganglieneingangs ist wenig wahrscheinlich, diese müsste gleichsinnig unter Neurostimulation und Medikation vorliegen. Diese Ergebnisse stehen gut im Einklang mit den Beobachtungen aus klinischen Langzeitstudien, welche nur der medikamentöser Therapie eine Verbesserung auf die posturale Kontrolle der fortgeschritten Parkinsonerkrankung zuschreiben.

Anhang

Referenzen

1. de Rijk, M.C., et al., *Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group.* Neurology, 2000. 54(11 Suppl 5): p. S21-3.
2. Lang, A.E. and A.M. Lozano, *Parkinson's disease. Second of two parts.* N Engl J Med, 1998. 339(16): p. 1130-43.
3. Lang, A.E. and A.M. Lozano, *Parkinson's disease. First of two parts.* N Engl J Med, 1998. 339(15): p. 1044-53.
4. Gibb, W.R. and A.J. Lees, *The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease.* Neuropathol Appl Neurobiol, 1989. 15(1): p. 27-44.
5. Braak, H., et al., *Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered.* Mov Disord, 2006. 21(12): p. 2042-51.
6. Limousin, P., et al., *Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease.* Ann Neurol, 1997. 42(3): p. 283-91.
7. Fearnley, J.M. and A.J. Lees, *Striatonigral degeneration. A clinicopathological study.* Brain, 1990. 113 (Pt 6): p. 1823-42.
8. Oertel, W.H. and E. Mugnaini, *Immunocytochemical studies of GABAergic neurons in rat basal ganglia and their relations to other neuronal systems.* Neurosci Lett, 1984. 47(3): p. 233-8.
9. Nicola, S.M., F.W. Hopf, and G.O. Hjelmstad, *Contrast enhancement: a physiological effect of striatal dopamine?* Cell Tissue Res, 2004. 318(1): p. 93-106.
10. Limousin, P., et al., *Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease.* N Engl J Med, 1998. 339(16): p. 1105-11.
11. Nambu, A., H. Tokuno, and M. Takada, *Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway.* Neurosci Res, 2002. 43(2): p. 111-7.
12. Mouroux, M. and J. Feger, *Evidence that the parafascicular projection to the subthalamic nucleus is glutamatergic.* Neuroreport, 1993. 4(6): p. 613-5.
13. Ni, Z., et al., *Effect of microiontophoretic application of dopamine on subthalamic nucleus neuronal activity in normal rats and in rats with unilateral lesion of the nigrostriatal pathway.* Eur J Neurosci, 2001. 14(2): p. 373-81.
14. Mena-Segovia, J., J.P. Bolam, and P.J. Magill, *Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family?* Trends Neurosci, 2004. 27(10): p. 585-8.
15. Kimura, M., et al., *Monitoring and switching of cortico-basal ganglia loop functions by the thalamo-striatal system.* Neurosci Res, 2004. 48(4): p. 355-60.
16. Alexander, G.E. and M.D. Crutcher, *Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing.* Trends Neurosci, 1990. 13(7): p. 266-71.
17. Tepper, J.M. and J.P. Bolam, *Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons.* Curr Opin Neurobiol, 2004. 14(6): p. 685-92.
18. Plenz, D., *When inhibition goes incognito: feedback interaction between spiny projection neurons in striatal function.* Trends Neurosci, 2003. 26(8): p. 436-43.
19. Mailly, P., et al., *Three-dimensional organization of the recurrent axon collateral network of the substantia nigra pars reticulata neurons in the rat.* J Neurosci, 2003. 23(12): p. 5247-57.

20. Wichmann, T., H. Bergman, and M.R. DeLong, *The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals.* J Neurophysiol, 1994. 72(2): p. 494-506.
21. Chevalier, G. and J.M. Deniau, *Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions.* Trends Neurosci, 1990. 13(7): p. 277-80.
22. Prescott, T.J., et al., *A robot model of the basal ganglia: behavior and intrinsic processing.* Neural Netw, 2006. 19(1): p. 31-61.
23. Schultz, W., *Behavioral theories and the neurophysiology of reward.* Annu Rev Psychol, 2006. 57: p. 87-115.
24. Bergman, H. and G. Deuschl, *Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back.* Mov Disord, 2002. 17 Suppl 3: p. S28-40.
25. Bergman, H., et al., *The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism.* J Neurophysiol, 1994. 72(2): p. 507-20.
26. Steigerwald, F., et al., *Neuronal activity of the human subthalamic nucleus in the parkinsonian and nonparkinsonian state.* J Neurophysiol, 2008. 100(5): p. 2515-24.
27. Wichmann, T., H. Bergman, and M.R. DeLong, *The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism.* J Neurophysiol, 1994. 72(2): p. 521-30.
28. Deuschl, G., et al., *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease.* N Engl J Med, 2006. 355(9): p. 896-908.
29. Reich, M.M., Chaudhuri, K. R., Ashkan, K., Hulse, N., Costello, A., Moriarty, J., & Samuel, M. , *Changes in the non-motor symptom scale in Parkinson's disease after deep brain stimulation.* BASAL GANGLIA, 2011. 1–3.
doi:10.1016/j.baga.2011.08.002.
30. Herzog, J., et al., *Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease.* Brain, 2006. 129(Pt 12): p. 3366-75.
31. Herzog, J., et al., *Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation.* Brain, 2008. 131(Pt 1): p. 132-45.
32. Seif, C., et al., *Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder.* Ann Neurol, 2004. 55(1): p. 118-20.
33. Kalteis, K., et al., *Influence of bilateral Stn-stimulation on psychiatric symptoms and psychosocial functioning in patients with Parkinson's disease.* J Neural Transm, 2006. 113(9): p. 1191-206.
34. Perriol, M.P., et al., *Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: cognitive and affective changes are not linked to the motor outcome.* Parkinsonism Relat Disord, 2006. 12(4): p. 205-10.
35. Witt, K., et al., *Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study.* Lancet Neurol, 2008. 7(7): p. 605-14.
36. Funkiewiez, A., et al., *Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease.* Mov Disord, 2003. 18(5): p. 524-30.
37. Takeshita, S., et al., *Effect of subthalamic stimulation on mood state in Parkinson's disease: evaluation of previous facts and problems.* Neurosurg Rev, 2005. 28(3): p. 179-86; discussion 187.
38. Funkiewiez, A., et al., *Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. 75(6): p. 834-9.
39. Contarino, M.F., et al., *Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. 78(3): p. 248-52.

40. Herzog, J., et al., *Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2003. 18(11): p. 1382-4.
41. Mandat, T.S., T. Hurwitz, and C.R. Honey, *Hypomania as an adverse effect of subthalamic nucleus stimulation: report of two cases*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2006. 148(8): p. 895-7; discussion 898.
42. Krack, P., et al., *Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease*. *N Engl J Med*, 2003. 349(20): p. 1925-34.
43. Bennett, D.A., et al., *Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people*. *N Engl J Med*, 1996. 334(2): p. 71-6.
44. Shoushtarian, M. and B. Lithgow, *The relationship between electrovestibulography and Parkinson's disease severity*. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2007. 2007: p. 2377-80.
45. Moore, O., C. Peretz, and N. Giladi, *Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait*. *Mov Disord*, 2007. 22(15): p. 2192-5.
46. Muslimovic, D., et al., *Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease*. *Neurology*, 2008. 70(23): p. 2241-7.
47. Morris, M., et al., *Abnormalities in the stride length-cadence relation in parkinsonian gait*. *Mov Disord*, 1998. 13(1): p. 61-9.
48. Ebersbach, G., et al., *Interference of rhythmic constraint on gait in healthy subjects and patients with early Parkinson's disease: evidence for impaired locomotor pattern generation in early Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 1999. 14(4): p. 619-25.
49. Pahapill, P.A. and A.M. Lozano, *The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease*. *Brain*, 2000. 123 (Pt 9): p. 1767-83.
50. Braak, H., et al., *Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages)*. *J Neurol*, 2002. 249 Suppl 3: p. III/1-5.
51. Braak, H., et al., *Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen*. *J Neural Transm*, 2003. 110(5): p. 517-36.
52. Rascol, O., et al., *Abnormal ocular movements in Parkinson's disease. Evidence for involvement of dopaminergic systems*. *Brain*, 1989. 112 (Pt 5): p. 1193-214.
53. Liao, K., et al., *Why do patients with PSP fall? Evidence for abnormal otolith responses*. *Neurology*, 2008. 70(10): p. 802-9.
54. Faist, M., et al., *Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease*. *Brain*, 2001. 124(Pt 8): p. 1590-600.
55. Yokoyama, T., et al., *Subthalamic nucleus stimulation for gait disturbance in Parkinson's disease*. *Neurosurgery*, 1999. 45(1): p. 41-7; discussion 47-9.
56. Stolze, H., et al., *Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait*. *Neurology*, 2001. 57(1): p. 144-6.
57. Bejjani, B.P., et al., *Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000. 68(5): p. 595-600.
58. Pahapill, P.A. and A.M. Lozano, *The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease*. *Brain*, 2000. 123(Pt 9): p. 1767-83.
59. Delwaide, P.J., et al., *Projections from basal ganglia to tegmentum: a subcortical route for explaining the pathophysiology of Parkinson's disease signs?* *J Neurol*, 2000. 247 Suppl 2: p. II75-81.
60. Delwaide, P.J., J.L. Pepin, and A. Maertens de Noordhout, *Short-latency autogenic inhibition in patients with Parkinsonian rigidity*. *Ann Neurol*, 1991. 30(1): p. 83-9.

61. Delwaide, P.J., *Parkinsonian rigidity*. *Funct Neurol*, 2001. 16(2): p. 147-56.
62. Pierrot-Deseilligny, E., et al., *Pattern of group I fibre projections from ankle flexor and extensor muscles in man*. *Exp Brain Res*, 1981. 42(3-4): p. 337-50.
63. Potter, M., et al., *The effect of subthalamic nucleus stimulation on autogenic inhibition in Parkinson disease*. *Neurology*, 2004. 63(7): p. 1234-9.
64. Davis, M., et al., *A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies*. *J Neurosci*, 1982. 2(6): p. 791-805.
65. Leitner, D.S., A.S. Powers, and H.S. Hoffman, *The neural substrate of the startle response*. *Physiol Behav*, 1980. 25(2): p. 291-7.
66. Remmel, R.S., R.D. Skinner, and L.B. Minor, *Eighth nerve activation of cat pontine reticular neurons which project in or near the ascending medial longitudinal fasciculus*. *Exp Neurol*, 1980. 70(3): p. 706-11.
67. Forbes, A. and C.S. Sherrington, *Acoustic reflexes in the decerebrate cat*. *Am J Physiol*, 1914. 35: p. 367-376.
68. Szabo', I. and K. Hazafi, *Elicitability of the acoustic startle reaction after brain stem lesions*. *Acta Physiologica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 1965. 27: p. 155-165.
69. Davis, M. and P.M. Gendelman, *Plasticity of the acoustic startle response in the acutely decerebrate rat*. *J Comp Physiol Psychol*, 1977. 91(3): p. 549-63.
70. Edinger, L. and B. Fisher, *Ein Mensch ohne Grosshirn*. *Pflügers Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 1913. 152: p. 535-562.
71. Vidailhet, M., et al., *The auditory startle response in the Steele-Richardson-Olszewski syndrome and Parkinson's disease*. *Brain*, 1992. 115 (Pt 4): p. 1181-92.
72. Kofler, M., et al., *Exaggerated auditory startle responses in multiple system atrophy: a comparative study of parkinson and cerebellar subtypes*. *Clin Neurophysiol*, 2003. 114(3): p. 541-7.
73. Delwaide, P.J., J.L. Pepin, and A. Maertens de Noordhout, *The audiospinal reaction in parkinsonian patients reflects functional changes in reticular nuclei*. *Ann Neurol*, 1993. 33(1): p. 63-9.
74. Markham, C.H., *Vestibular control of muscular tone and posture*. *Can J Neurol Sci*, 1987. 14(3 Suppl): p. 493-6.
75. Colebatch, J.G., *Vestibular evoked potentials*. *Curr Opin Neurol*, 2001. 14(1): p. 21-6.
76. Minor, L.B., et al., *Sound- and/or pressure-induced vertigo due to bone dehiscence of the superior semicircular canal*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998. 124(3): p. 249-58.
77. Murofushi, T., et al., *Absent vestibular evoked myogenic potentials in vestibular neurolabyrinthitis. An indicator of inferior vestibular nerve involvement?* *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996. 122(8): p. 845-8.
78. Rosengren, S.M., et al., *Delayed vestibular evoked responses to the eyes and neck in a patient with an isolated brainstem lesion*. *Clin Neurophysiol*, 2007. 118(9): p. 2112-6.
79. Takegoshi, H. and T. Murofushi, *Vestibular evoked myogenic potentials in patients with spinocerebellar degeneration*. *Acta Otolaryngol*, 2000. 120(7): p. 821-4.
80. Shimizu, K., et al., *Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000. 69(2): p. 276-7.
81. Aiello, I., et al., *Static vestibulospinal influences in relation to different body tilts in man*. *Exp Neurol*, 1983. 79(1): p. 18-26.
82. Rossi, A., R. Mazzocchio, and C. Scarpini, *Changes in Ia reciprocal inhibition from the peroneal nerve to the soleus alpha-motoneurons with different static body positions in man*. *Neurosci Lett*, 1988. 84(3): p. 283-6.
83. Colebatch, J.G., G.M. Halmagyi, and N.F. Skuse, *Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994. 57(2): p. 190-7.

84. Verrier, M.C., *Alterations in H reflex magnitude by variations in baseline EMG excitability*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1985. 60(6): p. 492-9.
85. Rosengren, S.M., M.S. Welgampola, and J.G. Colebatch, *Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future*. *Clin Neurophysiol*, 2010. 121(5): p. 636-51.
86. Pollak, L., et al., *Vestibulocervical reflexes in idiopathic Parkinson disease*. *Neurophysiol Clin*, 2009. 39(4-5): p. 235-40.
87. Welgampola, M. and J. Colebatch, *Vestibulospinal reflexes: quantitative effects of sensory feedback and postural task*. *Experimental Brain Research*, 2001. 139(3): p. 345-353.
88. Nguyen, K.D., M.S. Welgampola, and J.P. Carey, *Test-retest reliability and age-related characteristics of the ocular and cervical vestibular evoked myogenic potential tests*. *Otol Neurotol*, 2010. 31(5): p. 793-802.
89. Rosenhall, U., *Degenerative patterns in the aging human vestibular neuro-epithelia*. *Acta Otolaryngol*, 1973. 76(2): p. 208-20.
90. Bergstrom, B. and H. Engstrom, *The vestibular sensory cells and their innervation*. *Int J Equilib Res*, 1973. 3(1): p. 27-32.
91. Lopez, I., V. Honrubia, and R.W. Baloh, *Aging and the human vestibular nucleus*. *J Vestib Res*, 1997. 7(1): p. 77-85.
92. Potter, M., et al., *Subthalamic nucleus stimulation modulates audiospinal reactions in Parkinson disease*. *Neurology*, 2008. 70(16 Pt 2): p. 1445-51.
93. Temperli, P., et al., *How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS?* *Neurology*, 2003. 60(1): p. 78-81.
94. Rushworth, G., *Observations on blink reflexes*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1962. 25: p. 93-108.
95. Delwaide, P.J., R.S. Schwab, and R.R. Young, *Polysynaptic spinal reflexes in Parkinson's disease*. *Neurology*, 1974. 24(9): p. 820-7.
96. Karaca, S., M. Tan, and U. Tan, *Lateralized alpha-motoneuron excitabilities during lying and standing of healthy individuals in relation to parkinsonian rigidity*. *Neurol Res*, 2011. 33(9): p. 976-82.
97. Martinelli, P. and P. Montagna, *Conditioning of the H reflex by stimulation of the posterior tibial nerve in Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1979. 42(8): p. 701-4.
98. Kim, S., H.S. Lee, and J.S. Kim, *Medial vestibulospinal tract lesions impair sacculo-collic reflexes*. *J Neurol*, 2010. 257(5): p. 825-32.
99. Wilson, V.J., et al., *Excitation of lateral vestibular neurons by peripheral afferent fibers*. *J Neurophysiol*, 1966. 29(3): p. 508-29.
100. Diener, H.C., F.B. Horak, and L.M. Nashner, *Influence of stimulus parameters on human postural responses*. *J Neurophysiol*, 1988. 59(6): p. 1888-905.
101. Horak, F.B., J. Frank, and J. Nutt, *Effects of dopamine on postural control in parkinsonian subjects: scaling, set, and tone*. *J Neurophysiol*, 1996. 75(6): p. 2380-96.
102. Paxinos, G. and J.r.K. Mai, *The human nervous system*. 2nd ed2004, Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press. xvii, 1366 p.
103. Morris, J.G., *A review of some aspects of the pharmacology of levodopa*. *Clin Exp Neurol*, 1978. 15: p. 24-50.
104. Ladpli, R. and A. Brodal, *Experimental studies of commissural and reticular formation projections from the vestibular nuclei in the cat*. *Brain Res*, 1968. 8(1): p. 65-96.
105. Spyer, K.M., B. Ghelarducci, and O. Pompeiano, *Gravity responses of neurons in main reticular formation*. *J Neurophysiol*, 1974. 37(4): p. 705-21.

106. Epema, A.H., N.M. Gerrits, and J. Voogd, *Commissural and intrinsic connections of the vestibular nuclei in the rabbit: a retrograde labeling study*. *Exp Brain Res*, 1988. 71(1): p. 129-46.
107. Huang, X.F. and G. Paxinos, *Human intermediate reticular zone: a cyto- and chemoarchitectonic study*. *J Comp Neurol*, 1995. 360(4): p. 571-88.
108. Shivitz, N., et al., *Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation improves certain aspects of postural control in Parkinson's disease, whereas medication does not*. *Mov Disord*, 2006. 21(8): p. 1088-97.
109. Crenna, P., et al., *Impact of subthalamic nucleus stimulation on the initiation of gait in Parkinson's disease*. *Exp Brain Res*, 2006. 172(4): p. 519-32.
110. Horak, F.B., J.G. Nutt, and L.M. Nashner, *Postural inflexibility in parkinsonian subjects*. *J Neurol Sci*, 1992. 111(1): p. 46-58.
111. Bronte-Stewart, H.M., et al., *Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy*. *Brain*, 2002. 125(Pt 9): p. 2100-14.
112. Frank, J.S., F.B. Horak, and J. Nutt, *Centrally initiated postural adjustments in parkinsonian patients on and off levodopa*. *J Neurophysiol*, 2000. 84(5): p. 2440-8.
113. Rocchi, L., L. Chiari, and F.B. Horak, *Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002. 73(3): p. 267-74.
114. Maurer, C., et al., *Effect of chronic bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation on postural control in Parkinson's disease*. *Brain*, 2003. 126(Pt 5): p. 1146-63.
115. St George, R.J., et al., *A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD*. *Neurology*, 2010. 75(14): p. 1292-9.
116. Follett, K.A., et al., *Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. *N Engl J Med*, 2010. 362(22): p. 2077-91.
117. St George, R.J., et al., *The effect of deep brain stimulation randomized by site on balance in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2014. 29(7): p. 949-53.
118. Chastan, N., et al., *Effects of nigral stimulation on locomotion and postural stability in patients with Parkinson's disease*. *Brain*, 2009. 132(Pt 1): p. 172-84.
119. Weiss, D., et al., *Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial*. *Brain*, 2013. 136(Pt 7): p. 2098-108.
120. Ferraye, M.U., et al., *Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease*. *Brain*, 2010. 133(Pt 1): p. 205-14.
121. Moro, E., et al., *Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease*. *Brain*, 2010. 133(Pt 1): p. 215-24.
122. Khan, S., et al., *Combined pedunculopontine-subthalamic stimulation in Parkinson disease*. *Neurology*, 2012. 78(14): p. 1090-5.
123. Uchino, Y. and K. Kushiro, *Differences between otolith- and semicircular canal-activated neural circuitry in the vestibular system*. *Neurosci Res*, 2011. 71(4): p. 315-27.

Akademischer Lebenslauf und Veröffentlichungen

Name Martin M. Reich
Position Assistent der Klinik
Adresse Neurologische Klinik

Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str.11
97080 Würzburg
Telefon: +49-931-20124617
reich_ml@klinik.uni-wuerzburg.de



akademischer Werdegang 2004-2011 Studium der Medizin an der Christian-Albrecht-University Kiel und dem King's College London

1.Staatsexamen (Kiel, September 2006)
2.Staatsexamen (Kiel, Juni 2011)

seit 2011 Ausbildung zum Facharzt der Neurologie an der Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Würzburg (Direktor: Prof. Dr. J.Volkmann)

Mitgliedschaften in Fachgesellschaften International Movement Disorder Society (MDS)

Sonstiges *Lehre:*
seit 2011 Kurs der Neurologie für Studenten der Medizin

klinische Zusatzausbildung:
seit 2011 Mitglied der Ambulanz für Bewegungsstörungen
seit 2012 Mitglied des Teams für tiefe Hirnstimulation

Veröffentlichungen **Martin M. Reich**, K. Ray Chaudhuri, K. Ashkan, N. Hulse, A. Costello, J. Moriarty, M. Samuel, (2011), ***Changes in the non-motor symptom scale in Parkinson's disease after deep brain stimulation***, Basal Ganglia, Volume 1, Issue 3, September 2011, Pages 131-133.

Pötter-Nerger, M., **Reich, M. M.**, Colebatch, J. G., Deuschl, G., & Volkmann, J. (2012). ***Differential effect of dopa and subthalamic stimulation on vestibular activity in Parkinson's disease***. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 27(10), 1268–1275. doi:10.1002/mds.25061

Reich, M. M., Pötter-Nerger, M., Colebatch, J. G., Deuschl, G., & Volkmann, J. (2013). ***Differential therapeutic effect on medial and lateral vestibulospinal function in Parkinson's disease*** (abstract).

Reich, M. M., Kühn, A. A., & Volkmann, J. (2013). *Deep brain stimulation : New target areas and new indications.*

Der Nervenarzt, August 2013, Volume 84, Issue 8, pp 927-936

Reich, M. M. & Volkmann, J. (2014). *Deep brain stimulation for hyperkinetic movement disorders.*

Der Nervenarzt, February 2014, Volume 85, Issue 2, pp 147-155.

Niccolo E. Mencacci, Ioannis U. Isaias, **Martin M. Reich**, Christos Ganos, Vincent Plagnol, James M. Polke, Jose Bras, Joshua Hersheson, Maria Stamelou, Alan M. Pittman, Alastair J. Noyce, Kin Y. Mok, Thomas Opladen,

Erdmute Kunstmann, Sybille Hodecker, Alexander Munchau, Jens Volkmann,

Samuel Samnick, Katie Sidle, Tina Nanji, Mary G. Sweeney, Henry Houlden, Amit Batla, Anna L. Zecchinelli, Gianni Pezzoli, Giorgio Marotta, Andrew Lees, Paulo Alegria, Paul Krack, Florence Cormier, Suzanne Lesage, Alexis Brice, Peter Heutink, Thomas Gasser, Steven J. Lubbe, Huw R. Morris, Pille Taba, Sulev Koks, Elisa Majounie, J. Raphael Gibbs, Andrew Singleton, John Hardy, Stephan Klebe, Kailash P. Bhatia, and Nicholas W. Wood (2014) *.Parkinson's disease in GTP cyclohydrolase-1 mutation carriers.*

Brain, 2014 Sep;137 (Pt 9):2480-92. doi: 10.1093/brain/awu179. Epub 2014 Jul 2.

Martin M. Reich, Anna D. Sawalhe, Frank Steigerwald, Silvia Johannes, Cordula Matthies, Jens Volkmann, (2014), *The Pirouette Test to Evaluate Asymmetry in Parkinsonian Gait Freezing.*

Movement Disorders Clinical Practice, Volume 1, Issue 2, May 2014, 2330-1619, <http://dx.doi.org/10.1002/mdc3.12018>

Reich, M. M., Steigerwald, F., Sawalhe, A. D., Reese, R., Gunalan, K., Johannes, S., Nickl, R., Matthies, C., McIntyre, C. C. and Volkmann, J. (2015), *Short pulse width widens the therapeutic window of subthalamic neurostimulation.*

Annals of Clinical and Translational Neurology. doi: 10.1002/acn3.168