

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen

**Modulation neuromuskulärer Gangintegration durch
Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson**

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

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

vorgelegt von

Klemt, Johannes Felix

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. D. Weiß

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. N. Focke

Tag der Disputation: 30.05.2017

Inhaltsverzeichnis

1) Einleitung	9
1.1) Vorwort	9
1.2) Grundlagen der normalen Gangphysiologie und pathologische Veränderungen bei Patienten mit Morbus Parkinson	10
1.3) Gangstörungen bei Patienten mit M. Parkinson	16
1.4) Kortikomuskuläre Kohärenz bei gesunden Menschen und Patienten mit M. Parkinson	18
1.5) Therapeutische Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus und der Substantia nigra	21
1.6) Experiment und Paradigma	25
2) Methoden	27
2.1) Patienten	27
2.1.1) Patientenkollektiv und Stimulationsparameter	27
2.1.2) Voruntersuchung der Patienten	30
2.1.3) Einschlusskriterien	30
2.1.4) Ausschlusskriterien	31
2.2) Kontrollgruppe	34
2.2.1) Einschlusskriterien	34
2.2.2) Ausschlusskriterien	34
2.3) Versuchsablauf	35
2.4) EEG/EMG, Videoanalyse	39
2.6) Gangparameteranalyse mittels kinematischer Parameter	42
2.6.1) Akzelerometrie	43
2.6.2) Magnetometrie	44
2.6.3) Gyroskopie	45
2.7) Datenanalyse	46
2.7.1) Präprozessierung	46
2.7.2) Artefakte und Grenzen der Analysierbarkeit	48
2.7.3) Kortikale Spektralanalyse	51
2.7.4) Kohärenzanalyse	52
2.7.5) Analyse der Phasenverzögerung zwischen kortikaler und muskulärer Aktivität im Bereich der Schrittfrequenz	52
2.7.6) Muskuläre Spektralanalyse	53
2.7.7) Statistische Auswertung	53

3) Ergebnisse	56
3.1) Gangkinematische Schrittfrequenzbestimmung bei Patienten und gesunden Kontrollprobanden.....	56
3.2) Ergebnisse der Power-und Kohärenzanalysen von gesunden Kontrollprobanden und Patienten in StimOff im Vergleich	57
3.2.1) Kortikale Power gesunder Kontrollen und Patienten in StimOff im Schrittfrequenzbereich	57
3.2.2) Kortikale Power gesunder Kontrollen und Patienten in StimOff im Beta- und niedrigen Alphafrequenzbereich	58
3.2.3) CMC im Schrittfrequenzbereich bei gesunden Kontrollprobanden und Patienten in StimOff	60
3.2.4) Kortikomuskuläre Phasenverzögerung	62
3.2.5) CMC im Beta-und niedrigen Alphafrequenzbereich bei gesunden Kontrollen und Patienten in StimOff	63
3.2.6) Muskuläre Power bei gesunden Kontrollprobanden und Patienten in StimOff im Schrittfrequenzbereich.....	63
3.2.7) Muskuläre Power gesunder Kontrollprobanden und Patienten in StimOff im Beta- und niedrigen Alpha-Frequenzbereich	65
3.3) Gangkinematische Ermittlung der Schrittfrequenz bei Patienten in StimOff, STN und SNr.....	67
3.4) Power-und Kohärenzanalysen bei Patienten in StimOff - STN und StimOff - SNr im Vergleich	68
3.4.1) Kortikale Power des Schrittfrequenzbereiches bei Patienten in StimOff-STN und StimOff-SNr.....	68
3.4.2) Analyse kortikaler Power im Alpha-Frequenzbereich bei Patienten in StimOff-STN und StimOff-SNr.....	68
3.4.3) Analyse kortikaler Power in StimOff-STN sowie in StimOff-SNr im Beta-Frequenzbereich.....	70
3.4.4) CMC im Schrittfrequenzbereich bei Patienten in StimOff-STN und StimOff-SNr.....	70
3.4.5) CMC im Alphafrequenzbereich bei Patienten in StimOff-STN und StimOff-SNr	73
3.4.6) Analyse kortikomuskulärer Kohärenz im Betafrequenzbereich in StimOff und STN bzw. SNr	74
3.4.7) Muskuläre Power im Schrittfrequenzbereich von Patienten in StimOff-STN und StimOff-SNr.....	74
3.5) Ergebnisse der gangkinetischen und klinischen Analyse der Patienten in STN und in SNr.....	76
3.5.1) Klinische Beeinträchtigung der Patienten in StimOff, STN und SNr- UPDRS III.....	76

3.5.2) Gyroskopische Daten im Vergleich	78
4) Diskussion.....	80
4.1) Neuromuskuläre Gangintegration auf Schrittfrequenzebene?	81
4.2) Modulation der Power und CMC im Schrittfrequenzbereich unter STN und SNr-Stimulation	85
4.3) Hohe Alpha-Aktivität bei Parkinson-Patienten während des Gehens als Korrelat motorischer kortikaler Inhibition?	88
4.4) STN mindert kortikale Power im Beta-Frequenzbereich in frontalen und parietalen Kortexarealen	90
4.5) Klinische Verbesserungen durch THS.....	91
4.6) Methodologische Überlegungen	92
4.7) Ausblick.....	93
5) Zusammenfassung.....	95
6) Quellenangaben.....	97
7) Erklärung zum Eigenanteil	106
8) Veröffentlichungen	107

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Informationen zu den untersuchten Parkinson-Patienten	28
Tab. 2: Elektrodeneinstellungen der Patienten	29
Tab. 3: Übersicht über die Einstufung der Patientengruppe vor Versuchsbeginn	32
Tab. 4: Zeitverzögerungsanalyse zwischen EEG-und EMG-Signal	62

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Studienprotokoll für die Gruppe der Patienten	33
Abb. 2: Studienprotokoll für die gesunde Kontrollgruppe	34
Abb. 3: Gangparcours	37
Abb. 4: Versuchablauf	38
Abb. 5: Schema des EEG – Aufbaus.....	40
Abb. 6: EEG-/EMG-Datensatz-Ausschnitt.....	41
Abb. 7: Gyroskopische Bewegungsanalyse	42
Abb. 8: Die akzelerometrische Bewegungsanalyse.....	43
Abb. 9: Magnetometrische Daten.....	44
Abb.10: Gyroskopische Daten.....	45
Abb.11: Augenbewegungsartefakt.....	47
Abb.12: Das Artefakt in der relativen kortikalen Power.....	48
Abb.13: Darstellung des Artefakts als unabhängige Komponente.....	49
Abb.14: Die Artefaktkomponente im kontinuierlichen Datensatz	49
Abb.15: Relative kortikale Power nach Anwendung des Filters.....	50
Abb.16: Schrittfrequenz von Patienten in StimOff und gesunden Kontrollprobanden	56
Abb.17: Relative kortikale Power des Schrittfrequenzbereiches von Patienten in StimOff und gesunden Kontrollprobanden.....	57
Abb.18: Relative kortikale Power des Schrittfrequenzbereiches bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden-Multiplot und Statistik.....	58
Abb.19: Statistische Auswertung der kortikalen Power zwischen 7 und 9Hz bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden	58
Abb.20: Relative kortikale Power im Bereich zwischen 7 und 9Hz bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden	59
Abb.21: CMC bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden-Einzelplot.....	60

Abb. 22: CMC links bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden-Multiplot.....	61
Abb. 23: CMC rechts bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden-Multiplot.....	61
Abb. 24: Muskuläre Power der distalen Extremitätenmuskulatur bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden.....	64
Abb. 25: Muskuläre Power der proximalen Extremitätenmuskulatur bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden.....	64
Abb. 26: Muskuläre Power des niedrigen Alpha-Frequenzbereiches bei Patienten in StimOff und gesunden Kontrollprobanden-Einzelplot.....	65
Abb. 27: Muskuläre Power des Beta-Frequenzbereiches bei Patienten in StimOff und gesunden Kontrollprobanden-Einzelplot.....	66
Abb. 28: Schrittfrequenz von Patienten in StimOff, STN und SNr.....	67
Abb. 29: Statistische Auswertung der kortikalen Alpha-Power in StimOff und in STN.....	68
Abb. 30: Relative kortikale Power im Frequenzbereich zwischen 7 und 9Hz bei Patienten in StimOff und in STN-Einzelplot.....	69
Abb. 31: Statistische Auswertung der kortikalen Beta-Power in StimOff und in STN.....	70
Abb. 32: CMC im Schrittfrequenzbereich bei Patienten in StimOff und in STN.....	71
Abb. 33: CMC zur proximalen unteren Extremitätenmuskulatur im Schrittfrequenzbereich bei Patienten in StimOff und in STN.....	72
Abb. 34: Kohärenz zur proximalen Muskulatur im Schrittfrequenzbereich bei Patienten in StimOff und in STN-Einzelplot.....	72
Abb. 35: Kohärenz zur distalen Muskulatur im Alphafrequenzbereich bei Patienten in StimOff und in SNr.....	73
Abb. 36: Muskuläre Power in StimOff und STN während des Gehens.....	74
Abb. 37: Muskuläre Power in StimOff und SNr während des Gehens.....	75
Abb. 38: Ergebnisse der motorischen UPDRS-Fragebögen.....	76
Abb. 39: Ergebnisse der axialen UPDRS-Fragebögen.....	77
Abb. 40: Ergebnisse der gangkinematischen Analyse der unteren Extremität während des Gehens bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden.....	78
Abb. 41: Ergebnisse der gangkinematischen Analyse der unteren Extremität während des Gehens bei Patienten in StimOff und unter THS.....	79

Abkürzungsverzeichnis

CMC	-	Corticomuscular Coherence (Kortikomuskuläre Kohärenz)
CPG	-	Central Pattern Generator (zentraler Schrittmacher)
EEG	-	Elektroenzephalogramm
EMG	-	Elektromyogramm
GP	-	gesunder Kontrollproband
GPi	-	Globus pallidus internus
FOG-Q	-	Freezing of Gait-Questionnaire (Fragebogen zur Beurteilung von Freezing)
ICA	-	Independent Component Analysis (unabhängige Komponentenanalyse)
IPS	-	Idiopathisches Parkinson Syndrom
M.	-	Musculus
M1	-	primär motorischer Kortex
MedOff	-	Medikamente abgesetzt
MMS	-	Mini Mental State (Demenzfragebogen)
MRT	-	Magnetresonanztomographie
PK	-	Parkinsonpatient
PPN	-	Nucleus pedunculopontinus
rad/s	-	Radiant pro Sekunde
SMA	-	supplementär motorisches Areal
SNr	-	Stimulation der Substantia nigra pars reticularis
SPECT	-	Single Photonen Emissionscomputertomogramm
StimOff	-	Stimulator ausgeschaltet
STN	-	Stimulation des Nucleus subthalamicus
THS	-	Tiefe Hirnstimulation
T _D	-	Phasenverzögerung (Radiant)
UPDRS	-	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Fragebogen zur Einschätzung von Parkinson-Patienten)

1) Einleitung

1.1) Vorwort

„Mir geht's gut, dann hört alles auf, es gibt keine Vorwarnung. Es ist so, als würden plötzlich die Lichter ausgehen-ganz plötzlich. Dann muss irgendetwas passieren, was mich wieder zurückholt, ein Laut oder eine Berührung, dann kann ich mich wieder bewegen und mir geht's gut.“

Awakenings-Zeit des Erwachens. Penny Marshall. US 1990. (Film zum Buch von Sacks, Oliver (1989). Bewusstseinsdämmerungen: Fallgeschichten zur Weckdroge L-Dopa)

Gangstörungen und Einschränkungen des Bewegungsapparates gehören zu den großen medizinischen Herausforderungen unserer Zeit. Die oftmals fortschreitende Unfähigkeit, sich bei gleichzeitig komplett erhaltenem Bewusstsein normal fortbewegen zu können, schränkt die Lebensqualität so tiefgreifend ein, wie kaum eine andere krankheitsbedingte Beeinträchtigung. Im Jahr 1990 erschien das Filmdrama „Zeit des Erwachens“ in den amerikanischen Kinos. Der Protagonist dieses Films, der junge Arzt Dr. Malcolm Sayer in New York City, wird von Robin Williams gespielt, der seinerseits später an M. Parkinson erkrankte und im Jahr 2014 einen frühen Tod finden sollte.

Dem ambitionierten Neurologen gelingt in diesem Film erstmals die Behandlung einer seltenen postenzephalitischen Sonderform des Parkinson-Syndroms mit dem Medikament Levodopa.

Der Film spielt nach einer wahren Begebenheit, und die Filmhandlung lässt sich auf ein zentrales Problem der aktuellen Behandlungssituation des M. Parkinson übertragen: die Medikation mit Levodopa zählt zusammen mit der Tiefen Hirnstimulation (THS) zu den effektivsten Therapien des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS). Jedoch sind gängige symptomatische Therapieformen insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien in ihrer Wirksamkeit auf Gangstörungen eingeschränkt und erfordern eine Weiterentwicklung bisheriger Therapien.

1.2) Grundlagen der normalen Gangphysiologie und pathologische Veränderungen bei Patienten mit Morbus Parkinson

Der Großteil der betroffenen Patienten leidet unter dem sogenannten IPS (Linder et al., 2010; Savica et al., 2016), das als klassischer M. Parkinson gilt. Die von James Parkinson 1817 erstmals beschriebene Erkrankung führt vordergründig zu einer progredienten Bradykinesie, also einer Einschränkung und Verlangsamung der Bewegungen und des Gangbildes (Ebersbach et al., 2013). Zur klassischen Symptomtrias gehört außer dieser Bradykinesie neben dem rhythmischen Zittern (Ruhetremor) der Gliedmaßen mit einer Frequenz von 4-6Hz noch die Gelenksteifigkeit (Rigor), die sich durch einen erhöhten Tonus bestimmter Muskelgruppen erklärt. Die Erkrankung führt im fortgeschrittenen Stadium häufig durch Begleitkomplikationen zu Morbidität und Mortalität: sturzbedingte Frakturen (Benzinger et al., 2014; Huang et al., 2015) führen zu Immobilität und eventuell zu weiteren Folgekomplikationen wie Lungenarterienembolien, Pneumonie oder Parkinson-assoziierten Schluckstörungen mit Aspiration und der Gefahr einer septischen Exazerbation (Akbar et al., 2015; Mamolar Andres et al., 2016). Darüber hinaus sind nach zehn Jahren ca. 40% der Parkinson-Patienten zusätzlich von Demenz betroffen mit weiter steigendem Anteil im Rahmen des Krankheitsprogresses (Garcia-Ptacek and Kramberger, 2016).

Einschränkungen in der Willkürmotorik betreffen bei Patienten mit M. Parkinson alle Arten der gezielten Muskelaktivierung, was sich auch in verringerter Mimik und verkleinertem Schriftbild manifestiert (Letanneux et al., 2014).

Eine Entstehung von Willkürmotorik und ein physiologisches Gangbild setzen das fehlerfreie Zusammenwirken verschiedener kortikaler, subkortikaler und rückenmarkslokalisierter Funktionszentren voraus. Bewegung nimmt im limbischen System, den präfrontalen Assoziationskortex und im prämotorischen Kortex ihren Ausgang. Über glutamaterge Neurone stehen diese mit den Basalganglien, zu denen das Corpus striatum, der Globus pallidus internus (GPi) und die Substantia nigra gehören, in Verbindung. Die Basalganglien unterstützen das pyramidal-motorische System bei der

Planung und Programmierung komplexer Bewegungen über eine motorische Schleife, in die außer dem motorischen Kortex noch das Kleinhirn und über den Nucleus pedunculopontinus (PPN) auch Fasern zum Hirnstamm eingebunden sind. Aus dem prämotorischen und primärmotorischen Kortex deszendieren Nervenfasern, die auf Rückenmarksebene α -Motoneurone ansteuern. Diese motorische Kommunikation zwischen Kortex und Muskel lässt sich elektrophysiologisch als kortikomuskuläre Kohärenz (CMC) darstellen (Mima and Hallett, 1999). Auf Höhe der spinalen Segmente verlassen diese α -Motoneurone das Rückenmark über die vordere Wurzel und ziehen zu ihren Effektororganen, den quergestreiften Muskeln des Bewegungsapparates. Muskuläre Summenaktionspotentiale, die vom Elektromyogramm (EMG) aufgezeichnet werden können, stellen die Aktivität dieser Muskeln unter den Aspekten Frequenz und Power dar. Es existieren Schaltkreise auf Rückenmarksebene, zum Beispiel auf Höhe der Intumeszenzen, die möglicherweise weniger abhängig von kortikaler Kontrolle funktionieren (Tator et al., 2012). Diese spinalen Kreisläufe scheinen Gangmuster zu generieren, die dem Menschen das physiologische Gehen ermöglichen, ohne dass er sich fortwährend darauf konzentrieren muss (Cevallos et al., 2015). Sie funktionieren jedoch nur in einem physiologisch einwandfreien Zusammenspiel mit höhergeschalteten kortikalen und subkortikalen Kontrollzentren. Rhythmische Aktivität des sensomotorischen Kortex scheint sich während des Gehens über die kortikospinalen Bahnen auf die Gangmuskulatur zu übertragen und sie zu steuern (Hoellinger et al., 2013; Petersen et al., 2012).

Das neuronale Netzwerk in den Basalganglien wirkt bei der Bewegungsplanung über einen sogenannten direkten Weg, der über Disinhibition des Thalamus bewegungsfördernd wirkt, und über einen indirekten Weg, welcher über Inhibition des Thalamus bewegungshemmend wirkt (Herrington et al., 2016). Zwischen der Substantia nigra und frontalen kortikalen Arealen via Nucleus subthalamicus existiert ein dritter, sogenannter hyperdirekter Weg (Wichmann and DeLong, 2016). Für die Planung von Bewegungen ist auch die Verwertung externer und propriozeptiver Informationen (Informationen über die räumliche Lage des Körpers und die Stellung der Gliedmaßen) im Sinne

sensomotorischer Integration essentiell. Auch an dieser neuronalen Integrationsleistung sind die Basalganglien beteiligt, und der Ausfall dieser Kreisläufe im Rahmen des M. Parkinson erklärt möglicherweise die gestörten Exekutivfunktionen der Patienten (Konczak et al., 2009).

Bei Patienten, die unter M. Parkinson leiden, degenerieren nigrostriatale dopaminerge Neurone, die fördernd auf den direkten, und hemmend auf den indirekten Weg, somit insgesamt bewegungsfördernd wirken. Hypokinetische Ausfallerscheinungen (verlangsamtes Gangbild, Gang-Freezing, verkleinerte Bewegungsamplitude, Mikrographie), wie sie bei Patienten mit M. Parkinson zu beobachten sind, unterstreichen die Funktion der Basalganglien, besonders der Substantia nigra, als motorisches Initiationszentrum. Die beschriebene nigrostriatale Zelldegeneration entsteht durch zytoplasmatische Akkumulation von Alpha-Synuclein zu mikroskopisch sichtbaren sogenannten Lewy-Körperchen, und die daraus folgende Stoffwechselbeeinträchtigung der Zellen (Oikawa et al., 2016). Neue Untersuchungsmethoden erweiterten allerdings in den letzten Jahren unseren Kenntnisstand über die Pathogenese des M. Parkinson von einer reinen nigrostriatalen Dopaminmangelkrankung hin zu einer neuronalen Multisystemerkrankung (Borghammer et al., 2016; Hattori et al., 2014). Serotonerge und cholinerge Defizite, sowie pathologische kortikale Ablagerungen von β -Amyloid könnten pathogenetisch eine Rolle spielen (Bohnen and Jahn, 2013). Eine Degeneration des im Mesenzephalon lokalisierten PPN scheint Auswirkungen auf den Gang und das Gleichgewicht bei Parkinson-Patienten zu haben (Anzak et al., 2016; Welter et al., 2015). Dies ist insbesondere auch deshalb von Bedeutung, da die Substantia nigra pars reticularis nicht nur mit dem Thalamus, sondern vor allem auch mit dem PPN neuronal gekoppelt ist (Wichmann and DeLong, 2016). Diese beiden Strukturen projizieren mit ihren neuronalen Efferenzen bis auf die spinale Ebene (Takakusaki et al., 2005). Über die Ansteuerung deszendierender mesenzephalo-spinaler Fasern könnte der neuronalen Degeneration in der Substantia nigra daher ein entscheidender Einfluss auf Gleichgewichtsstörungen und Gangdefizite bei M. Parkinson zukommen (Bohnen et al., 2009; Karachi et al., 2010).

Hingegen scheint sich die Beeinträchtigung des subthalamo-thalamo-kortikalen Signalweges eher über segmentale Bewegungsstörungen (DeLong and Wichmann, 2015) und über eine verschlechterte Fähigkeit zu motorischem Lernen zu manifestieren (Canavan et al., 1989).

Kortikale Aktivität kann unter den Aspekten elektroenzephalographischer Power und Frequenz beschrieben werden (Fonseca et al., 2009; Klassen et al., 2011).

Großen wissenschaftlichen Interesses erfreute sich zu Beginn des Jahrtausends die Erforschung subthalamo-kortikaler Desynchronisation im Bereich der Betafrequenz (12-30Hz) bei Parkinson-Patienten vor und während aktiver Bewegung (Kuhn et al., 2004). Ähnliche Ergebnisse konnten auch in Gangversuchen produziert werden (Seeber et al., 2014). In Ruhe scheint bei diesen Patienten eine exzessive subthalamische und kortikale Synchronisation im Bereich der Betafrequenz aufzutreten und mit Bradykinesie zu korrelieren (Matzner et al., 2016; Oswal et al., 2016; Stegemoller et al., 2016). Das Ausmaß dieser Beta-Synchronisation korreliert positiv mit dem Abschneiden der Patienten im motorischen UPDRS (Neumann et al., 2016a) sowie der therapeutischen Effektivität von Levodopa und THS des Nucleus subthalamicus (STN) (Weinberger et al., 2009). Subkortiko-kortikale Beta-Oszillationen können durch die Gabe von Levodopa abgeschwächt werden (Brittain et al., 2014; Doyle et al., 2005; Oswal et al., 2016). Bei gesunden Menschen scheint während des Gehens eine deutliche Beta-Desynchronisation frontaler und parietaler Kortexareale aufzutreten (Bulea et al., 2015). Das spricht dafür, dass die korrekte Bewegungsplanung dopaminerger Neurone der Basalganglien an verminderte Betafrequenzaktivität gekoppelt ist und dass dieser Mechanismus bei Parkinson-Patienten durch den Dopaminmangel defizient wird, was dann in verstärkter Beta-Synchronisation und konsekutiv in dysfunktionaler Bewegungsinitiation und bradykinetischem Gangbild zu resultieren scheint (Ray et al., 2008).

Es besteht eine wachsende Evidenz, dass motorische Symptome des M.

Parkinson auch durch pathologische kortikale Aktivität in anderen Frequenzbereichen entstehen könnten (Beudel et al., 2015).

Neue Studien beschäftigten sich beispielsweise mit der Erforschung niedrigerer

Frequenzbereiche und ihrer Veränderungen bei Patienten mit M. Parkinson. Erhöhte kortikale und muskuläre Aktivität im Theta- und niedrigen Alpha-Frequenzbereich zwischen 7 und 11 Hz konnte als elektrophysiologisches Korrelat dysfunktionaler Bewegungskomponenten (Freezing im Rahmen von Wechselbewegungen der Hand, der Finger und des Arms) bei Patienten mit M. Parkinson identifiziert werden (Scholten et al., 2016). Motorische kortikale Inhibition scheint mit erhöhter Aktivität im Alpha-Spektrum zu korrelieren (Bonstrup et al., 2015). Verstärkte pedunculo-pontine Oszillationen im Alpha-Frequenzbereich konnten bei Patienten mit M. Parkinson auch während des Gehens auf dem Laufband nachgewiesen werden (Thevathasan et al., 2012). Auch diese Ergebnisse könnten dafür sprechen, dass neben dem klassischen pyramidal-motorischen Signalweg andere, möglicherweise subkortiko-spinale Bahnen deszendieren. Bislang fehlen solide Daten über kortikale und muskuläre Aktivität im Alpha-Frequenzbereich während physiologischen Gehens. Andere Studienergebnisse lassen vermuten, dass neuronale fronto-parietale Alpha-Aktivität das neurologische Korrelat verstärkter kortikaler Integrationsleistung sein könnte (Sadaghiani et al., 2012).

Forschungsbedarf besteht auch bezüglich der kortikalen und muskulären Aktivität von Parkinson-Patienten im Bereich der Schrittfrequenzen während des Gehens, also im Bereich von 1-2 Hz, und ihre Veränderungen durch THS. Synchrone kortikale und muskuläre Aktivität im Bereich der Schrittfrequenz während des Gehens könnte für eine verstärkte gangmotorische Integrationsleistung auf unterschiedlichen sensomotorischen Ebenen sprechen (Womelsdorf et al., 2014). Im Rahmen von Laufband-Gangstudien konnte bei gesunden Probanden hohe kortikale Power im Frequenzbereich von 1-2 Hz nachgewiesen werden, allerdings vermutete man hinter dieser kortikalen Aktivität im Schrittfrequenzbereich am ehesten ein Bewegungsartefakt (Cevallos et al., 2015). Analysen elektroenzephalographisch aufgezeichneter mutmaßlicher Bewegungsartefakte im Schrittfrequenzbereich während Gehens auf dem Laufband erbrachten bislang jedoch keine signifikanten Ergebnisse (Kline et al., 2015). Ob kortikale und muskuläre Aktivität im Bereich der Schrittfrequenz als Artefakt anzusehen ist oder elektrophysiologische

Informationen enthält, muss noch untersucht werden (Castermans et al., 2014). Die aktuelle Studienlage sieht kortikale Aktivität im Deltafrequenzbereich zwischen 0,5 und 3Hz jedoch auch als pathologisches Korrelat sich entwickelnder kognitiver Defizite bei Patienten mit M. Parkinson an (Caviness et al., 2016; Cozac et al., 2016; Heida et al., 2013). Dies ist im Hinblick auf die hohe Prävalenz von Demenz bei Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Stadium durchaus relevant.

All diese Aspekte müssen beim Erstellen eines Studienkonzeptes zur Untersuchung kortikaler und muskulärer Aktivität im Bereich der Schrittfrequenz sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Berechnung elektrophysiologischer Parameter bedacht werden, um den zahlreichen Fragestellungen an diesen Frequenzbereich gerecht zu werden.

1.3) Gangstörungen bei Patienten mit M. Parkinson

Kontinuierliche Gangstörungen (bradykinetischer Gang, posturale Instabilität) können von vorübergehenden Gangstörungen (z.B. Freezing-Episoden) unterschieden werden (Giladi et al., 2013).

Das IPS zeigt eine seitendominante Ausprägung, häufig klagen die Patienten im Initialstadium über einseitige Bewegungseinschränkungen oder das Zittern einer Extremität, dem Untersucher fällt z.B. die einseitige Einschränkung des Armschwungs während des Gehens auf (Lee et al., 2014; Yoon et al., 2016). Der Gang von Parkinson-Patienten ist im fortgeschrittenen Stadium bradykinetisch, die Patienten laufen kleinschrittig und mit niedrigerer Schrittfrequenz. Typisch ist auch eine Gleichgewichtsstörung des Rumpfes, die sogenannte posturale Instabilität (Sveinbjornsdottir, 2016). Diese komplexe sensomotorische Integrationsstörung erschwert es dem Patienten, auf plötzliche Gleichgewichtsänderungen mit adäquaten Ausgleichsschritten zu reagieren (Di Giulio et al., 2016). Mit interindividuell sehr unterschiedlicher Prävalenz kommt es zu Gangblockaden, dem sogenannten Gang-Freezing, diese Episoden können sich in unterschiedlichen motorischen Funktionen manifestieren, beschrieben wurden unter anderem Sprech-Freezing (Ricciardi et al., 2016) und Freezing von Wechselbewegungen des Armes, der Hand und der Finger (Heremans et al., 2015). Gang-Freezing ist durch die zeitweilige Unfähigkeit zu angemessenem Gehen (Cucca et al., 2016), beziehungsweise eine Störung der Vorwärtsprogression (Nonnekes et al., 2015; Nutt et al., 2011) charakterisiert. Während der Ganginitiierung oder mitten im Bewegungsablauf ist die Bewegungsabfolge plötzlich inhibiert oder der Gang wird sehr kleinschrittig. Da sich der Rumpf bereits in der Vorwärtsbewegung befindet, sind oftmals Stürze die Folge. Der Muskeltonus der Rumpfflexoren ist typischerweise erhöht, wodurch die Patienten während des Gehens eine Ventralflexion des Rumpfes zeigen. Daraus folgt eine Schwerpunktverlagerung des Körpers nach vorne, was die Sturzgefahr zusätzlich erhöht. Freezing-Attacken treten gehäuft bei der Passage enger Durchgänge oder bei Drehvorgängen auf (Espay et al., 2012), auch während sogenannter dual-tasks

sind sie häufig (Chomiak et al., 2015). Als dual-task bezeichnet man das gleichzeitige Durchführen einer motorischen und einer kognitiven Aktivität, z.B. Gehen und Kopfrechnen. Dies scheint Parkinson-Patienten vor besondere Herausforderungen zu stellen und soweit zu überfordern, dass normale Gangmuster nicht aufrechterhalten werden können (Beck et al., 2015).

1.4) Kortikomuskuläre Kohärenz bei gesunden Menschen und Patienten mit M. Parkinson

Kommunikation zwischen verschiedenen Gruppen von Neuronen ist eine Voraussetzung für erfolgreiche Integration neuer Information und auch für motorisches Lernen (Schoffelen et al., 2005; Womelsdorf et al., 2007).

Kohärenz zwischen Kortex und Muskel reflektiert vermutlich die Aktivität deszendierender pyramidal motorischer Neurone (Mima et al., 2000) und nimmt damit eine funktionelle Schlüsselrolle in der kortikomuskulären Informationsprozessierung und sensomotorischen Integration ein (Kristeva et al., 2007; Witte et al., 2007). CMC kann mathematisch als die Korrelation zwischen kortikalen und muskulären Oszillationen beschrieben (Mima et al., 1999) und für jeden einzelnen Frequenzbereich bestimmt werden.

Bei gesunden Menschen scheint CMC vor allem während isometrischer Muskelkontraktion im Beta- und niedrigen Gammafrequenzbereich stattzufinden (Omlor et al., 2011; Piitulainen et al., 2015; Weiß et al., 2012). Insbesondere während phasischer (repetitiver) Muskelarbeit scheint sich bei gesunden Menschen die CMC vom Beta- in den Gammafrequenzbereich zu verschieben (Gwin and Ferris, 2012). Erhöhte CMC im niedrigen Beta-Frequenzbereich über dem primären sensomotorischen Kortex und der oberen Extremitätenmuskulatur konnte bei Patienten mit Morbus Parkinson unter STN während eines isometrischen Greifversuches nachgewiesen werden (Weiß et al., 2013). In anderen Versuchen schien sich erhöhte CMC in diesem Frequenzbereich positiv auf klinische Symptome, besonders die Rigidität von Parkinson-Patienten auszuwirken (Airaksinen et al., 2015).

Bei Patienten, die unter Morbus Parkinson leiden, scheint die elektrophysiologische Kommunikation zwischen Kortex und Muskel während isometrischer Muskelkontraktion hingegen offenbar vorwiegend im Niederfrequenzbereich unter 10 Hz stattzufinden (McKeown et al., 2006). Allerdings nimmt die CMC niedrigerer Frequenzbereiche zwischen 5 und 10 Hz während isometrischer Muskelarbeit wohl natürlicherweise auch bei gesunden Menschen höheren Alters zu (Kamp et al., 2013). Auch Elektroenzephalogramm (EEG)-/MEG-Studien, in denen die Probanden zu phasischer Muskelarbeit

angeleitet wurden (repetitive Handbewegungen), konnte bei Parkinson-Patienten abgeschwächte CMC in diesem Frequenzbereich im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen werden (Scholten et al., 2016). Verstärkte CMC in niedrigen Alpha-Frequenzbereich (zwischen 8 und 12Hz) spiegelt bei Parkinson-Patienten während rhythmischer Bewegungen der Extremitäten möglicherweise auch eine verlangsamte Spontanaktivität des somatomotorischen Kortex im Vergleich zu gesunden Menschen wieder (Vardy et al., 2011).

Solide Daten aus Gangstudien fehlen bislang zur CMC, sowohl bei gesunden Menschen, als auch bei Patienten mit M. Parkinson, insbesondere auch über die Aktivität im Bereich der Schrittfrequenz. Gleichmäßige repetitive Bewegungen der oberen Extremitäten mit einer bestimmten Frequenz scheinen mit kortikaler Aktivität (Power) und Kohärenz zum aktivierten Muskel im gleichen Frequenzbereich einherzugehen (Hellwig et al., 2001; Hirschmann et al., 2013a). Das gleiche Prinzip konnte während des Gehens gelten, kortikale und muskuläre Power und CMC könnten also im Schrittfrequenzbereich verstärkt sein. Prädiktive Aussagen über das Verhalten der CMC während des Gehens bei Parkinson-Patienten und gesunden Menschen gestalten sich nicht nur aufgrund der für diese Fragestellung kaum vorhandenen Studienevidenzen schwierig. In den beschriebenen Studien wurden die Probanden zu phasischer Muskelaktivität (z.B. zu repetitivem Öffnen und Schließen der Hand) oder tonischer Muskelaktivität (z.B. zu statischen Greifversuchen) meist der oberen Extremität angeleitet. Entsprechend treffen auch die Ergebnisse bei diesen Studien eine Aussage zur CMC während phasischer oder während tonischer Muskelarbeit. Physiologische Gangaktivität beinhaltet jedoch ein komplexes Zusammenspiel dieser beiden Muskelkontraktionsformen, stabilisierende Muskeln während der Standphase müssen beispielsweise gleichzeitig einen Beitrag zur dynamischen Vorwärtsprogression des Körpers leisten, um einen reibungslosen Ablauf des Gehens zu ermöglichen (Liu et al., 2006). Für unsere Gangstudie ergaben sich aus der Sichtung der aktuellen Studienlage zum Thema CMC während des Gehens folgende Überlegungen und Fragen:

- Zeigen Patienten mit M. Parkinson auch beim Gehen eine verminderte CMC im Bereich der Beta-Frequenzen im Vergleich zu gesunden Menschen?
- Ist physiologisches Gehen bei gesunden Menschen und Parkinson-Patienten mit einer Schrittfrequenz im Bereich von 1-2Hz mit erhöhter kortikaler Power und erhöhter CMC zu den aktivierten Muskeln in dem gleichen Frequenzbereich assoziiert? Wie unterscheiden sich diese Parameter zwischen Patienten und gesunden Menschen?
- Wie verhält sich die CMC im Alpha,-Beta-und Schrittfrequenzbereich der Patienten unter THS im Vergleich zu ausgeschaltetem Stimulator (StimOff)?

1.5) Therapeutische Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus und der Substantia nigra pars reticularis

In der Therapieggeschichte des M. Parkinson gab es insgesamt zwei große Meilensteine: die Behandlung mit dopaminergen Medikamenten und die THS. Die THS hat sich seit ihrer aus einem Zufall heraus entstandenen Erstanwendung Ende der 1980er Jahre als therapeutische Maßnahme bei Morbus Parkinson etabliert (Benabid et al., 1987). Ihre positive prokinetische Wirkung auf Patienten mit IPS, und ihre Überlegenheit gegenüber der medikamentösen Standardtherapie wurde durch mehrere randomisierte kontrollierte klinische Studien gut dokumentiert (Deuschl et al., 2006; Krack et al., 2003; Schuepbach et al., 2013; Williams et al., 2010). Motorische Verbesserungen der Patienten betrafen in diesen Untersuchungen das seltenere Auftreten motorischer Fluktuationen ebenso wie den verbesserten Sprachfluss und die Muskelsteifigkeit. Auch der für M. Parkinson typische Ruhetremor der Extremitäten oder des Kopfes scheint sich zu reduzieren. Neben einer Verbesserung der Beweglichkeit konnte auch eine erhöhte Lebensqualität verglichen mit medikamentöser Standardtherapie nachgewiesen werden. In der Regel ist postoperativ eine Reduktion der Anti-Parkinson-Medikation möglich, deren prokinetische Wirkung dann durch die THS übernommen werden kann (Charles et al., 2014; Hacker et al., 2016). Die Elektrodenimplantation erfolgt stereotaktisch am wachen Patienten, die Nadeln werden nach präoperativer MRT-Planung bis in den Bereich des dorsolateralen Nucleus subthalamicus vorgeschoben. Welches Hirnareal am besten für THS geeignet ist, entscheidet sich von Patient zu Patient unterschiedlich und ist insbesondere abhängig von der führenden Symptomatik. Beispielsweise scheint STN besonders günstige Wirkungen auf den Tremor und auf Gangstörungen zu haben und eine stärkere Reduktion der dopaminergen Medikamente zu ermöglichen, THS des GPi zeigt gute Wirksamkeit gegen Dyskinesien und parkinson-induzierte kognitive und emotionale Beeinträchtigungen (Follett et al., 2010; Guridi and Alegre, 2016; Wichmann and DeLong, 2016).

Günstigste Effekte auf das klinische Erscheinungsbild (evaluiert über den motorischen UPDRS-Fragebogen) und die Reduktion des Medikamentenbedarfs der Patienten zeigten sich in neuesten Studien unter Stimulation der rostralen und lateralen Bereiche des Nucleus subthalamicus, sowie der daran angrenzenden Areale (zona incerta und fasciculus thalamicus), (Garcia-Garcia et al., 2016).

Auch auf neurophysiologischer Ebene sind bereits einige Wirkungsmechanismen von THS bekannt. Diskutiert werden zwei allgemeine, augenscheinlich widersprüchliche Hypothesen (Miocinovic et al., 2013):

1. THS wirkt im Sinne einer elektrischen Mikroläsion auf neuronaler Ebene und inhibiert auf diese Weise pathologische Oszillationen des subkortikokortikalen Netzwerkes (Beurrier et al., 2001; Meissner et al., 2005). Subthalamische und nigrale Neurone zeigten auch in Tierversuchen unter THS signifikant niedrigere oszillatorische Aktivität (Tai et al., 2003).
2. Der eigentliche Wirkmechanismus der THS scheint mit verstärkter Aktivität der subthalamisch-kortikalen Netzwerke einherzugehen (Hershey et al., 2003; Perlmutter et al., 2002). Dies konnte bei Parkinson-Patienten mittels Single Photon Emissionscomputertomogramm (SPECT)-Untersuchungen nachgewiesen werden (Borghammer et al., 2012; Hansen et al., 2016). THS könnte ihre prokinetische Wirkung über eine thalamokortikale Disinhibition mit konsekutiv verstärkter Erregbarkeit des motorischen Kortex entfalten (Kuriakose et al., 2010).

In der Wissenschaft herrscht insgesamt Einigkeit darüber, dass THS vermutlich parkinson-assoziierte, ungeordnete subthalamo-kortikale Oszillationen unterbricht und durch ein komplexes Muster aus fein regulierten inhibitorischen und exzitatorischen Signalflüssen ersetzt. Dieses Muster ermöglicht dem erfolgreich therapierten Patienten dann eine verbesserte sensomotorische Integration und eine effizientere Nutzung motorischer Programme (Johnson et al., 2008; Rubin and Terman, 2004).

Elektrophysiologisch scheint, wie bereits erwähnt, eine verstärkte Synchronisation im Bereich der Beta-Frequenzen (12-30Hz) zwischen den

Basalganglien und motorisch relevanten Kortexarealen mit einer verschlechterten motorischen Leistung und verstärkter Gangstörung von Parkinson-Patienten zu korrelieren (Seeber et al., 2014; Neumann et al., 2016). STN supprimiert subthalamisch-kortikale Beta-Synchronisation, und das Ausmaß dieser Unterdrückung scheint positiv mit der motorischen Symptomatik und dem Gangbild der Patienten zu korrelieren (Seeber et al., 2014; Oswal et al., 2016).

Des Weiteren mehrten sich die Hinweise darauf, dass THS auch durch Modulation kortikaler oder muskulärer Alpha-Aktivität wirken könnte. Phasische Muskelaktivität während Finger-Tapping scheint bei Parkinson-Patienten mit hoher muskulärer Synchronisation im Frequenzbereich von 8 Hz assoziiert zu sein (Scholten et al., 2016). Nigrale oder subthalamische THS könnte dieses muskuläre Alpha-Netzwerk unterdrücken und auf diese Weise lokomotionsfördernd wirken.

Solide Daten zu den Einflüssen von THS auf kortikale und muskuläre Aktivität im Bereich der Schrittfrequenz während physiologischen Gehens fehlen bislang. Sollte sich diese Aktivität zwischen Patienten mit M. Parkinson und gesunden Menschen unterscheiden, könnte uns die Untersuchung der Einflüsse von THS auf kortikale und muskuläre Aktivität, sowie CMC im Schrittfrequenzbereich neuartige Einblicke in die Wirkungsweise der THS ermöglichen.

Neue Behandlungsperspektiven für therapieresistente Symptome des M. Parkinson könnten sich durch die Stimulation anderer Hirnareale ergeben. Besonders der axiale Symptomkomplex (Gleichgewicht und Rumpfstabilität) inklusive der Gangstörungen zeigt sich in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien häufig resistent gegen die klassische subthalamische THS (Hartmann et al., 2015; Jiang et al., 2015). Es sind jedoch gerade die axialen Symptome inklusive der Gangstörungen, die prognostisch mit einem eher schweren und komplikationsreichen Verlauf der Erkrankung assoziiert sind (van der Heeden et al., 2016). Deutliche Verbesserungen dieser axialen Symptomatik konnten durch die Stimulation der Substantia nigra pars reticulata (SNr) erreicht werden (Chastan et al., 2009), einem Anteil der Basalganglien direkt kaudal des

Nucleus subthalamicus und über die extrapyramidalmotorische Schleife eng mit diesem verbunden. Bei korrekter Lage der Stimulationssonden im dorsolateralen Nucleus subthalamicus und bipolarer Stimulation durch die kaudalsten Elektrodenkontakte kann das elektrische Stimulationsfeld die Substantia nigra pars reticularis erreichen (Weiß et al., 2013). Klinische Verbesserungen durch SNr scheinen auch das Auftreten von Gangfreezing (Weiß et al., 2013) und die antizipatorische posturale Anpassung zu betreffen (Collomb-Clerc and Welter, 2015). Die Tatsache, dass sich SNr positiv auf diese axialen Symptome auszuwirken scheint, die durch STN teilweise unvollständig beeinflusst werden, unterstützt die bereits erwähnte Theorie teilweise unabhängig voneinander existierender subthalamo-kortikaler und nigro-ponto-reticulo-spinaler Signalwege in der Pathophysiologie von Gangstörungen (Weiß et al., 2012).

Therapielimitationen und Nebenwirkungen der THS entstehen durch das Übergreifen des elektrischen Stimulationsfeldes auf umliegende neuronale Netzwerke, eine kontinuierliche klinische Evaluation ist daher Voraussetzung zur Optimierung der Therapie (Kluger et al., 2011; Timmermann et al., 2015). Zur Etablierung und Weiterentwicklung neuer Therapiemethoden wie der nigralen Stimulation sind weitere klinische Studien, besonders Gangstudien nötig, um die klinischen Verbesserungen durch THS auch elektrophysiologisch nachvollziehen zu können. Dies ist insbesondere auch wichtig, um die Effektivität und Sicherheit angehender Therapiemethoden kontinuierlich zu evaluieren. Für die Stimulation des PPN konnte beispielsweise in neuen Metaanalysen kein signifikanter, für den Großteil der behandelten Patienten vorhersagbarer Nutzen nachgewiesen werden (Golestanirad et al., 2016).

1.6) Experiment und Paradigma

Messungen von Hirn- und Muskelströmen, sowie anderer elektro- und neurophysiologischer Parameter während normalen freien Gehens gestalteten sich in der Vergangenheit oft schwierig. Dies lag an der mangelhaften Tragbarkeit der eingesetzten Messtechniken. Untersuchungen mittels Bildgebungsverfahren wie fMRT oder SPECT leiden unter einer niedrigen zeitlichen Auflösung und sind für Patienten mit implantierten THS-Elektroden außerdem manchmal kontraindiziert. Zum besseren Verständnis der Wirkungsprinzipien der THS auf Gangstörungen sind allerdings elektrophysiologische Untersuchungen während normalen Gehens notwendig, die zeitlich und räumlich hoch aufgelöste Untersuchungen der kortikalen und neuromuskulären Aktivität während des Gehens ermöglichen.

Die vorliegende Arbeit schlägt ein solches Untersuchungsprinzip vor. Wir setzten es uns zum Ziel, die kortikale und muskuläre Aktivität, sowie die CMC im Schrittfrequenzbereich von 1-2Hz zwischen gesunden Menschen und Parkinson-Patienten in StimOff zu untersuchen. Dazu verglichen wir zuerst die genannten Parameter gesunder Menschen als Kontrollgruppe und Patienten mit Morbus Parkinson in StimOff. Die Schrittfrequenz der Patienten und Probanden ermittelten wir über gangkinetische Analysen. Dadurch konnten wir die physiologische Ausgangslage ermitteln und unser Verständnis über die Pathophysiologie der Krankheit vertiefen. Des Weiteren setzten wir uns das Ziel, die bereits beschriebenen Erkenntnisse bezüglich der bei Parkinson-Patienten dominierenden kortikalen und muskulären Alpha- und kortikalen Betafrequenzaktivität während physiologischer Gangaktivität darzustellen. Wir stellten für den Vergleich der Parkinson-Patienten mit der Kontrollgruppe also folgende Hypothesen auf:

- Gesunde Menschen zeigen stärkere kortikale und muskuläre Power und CMC im Bereich der Schrittfrequenz als Parkinson-Patienten während normalen Gehens.

- Pathologisch erhöhte kortikale und muskuläre Power im niedrigen Alpha-Frequenzbereich (7-9Hz) lässt sich bei Patienten mit M. Parkinson im Vergleich zu gesunden Menschen auch während des Gehens darstellen.
- Parkinson-Patienten zeigen während des Gehens stärkere kortikale Power im Beta-Frequenzbereich als gesunde Menschen.

Als weiteres Ziel sollten Therapieeffekte der THS auf Gangintegration von Parkinsonpatienten untersucht werden. Dazu analysierten wir die Patienten mit eingeschaltetem und ausgeschaltetem Stimulator, um elektrophysiologische Veränderungen durch THS nachweisen zu können.

Wir verglichen also die Patienten in StimOff mit STN bzw. in StimOff mit SNr und stellten folgende Arbeitshypothesen auf:

- STN oder SNr verbessert die motorischen UPDRS-Ergebnisse und die Gangkinetik der Patienten mit M. Parkinson im Vergleich zu StimOff.
- STN oder SNr während des Gehens erhöht die kortikale und muskuläre Power und CMC im Bereich der Schrittfrequenz von Parkinson-Patienten in Richtung der Werte gesunder Menschen.
- THS attenuiert kortikale Alpha- und Betapower während des Gehens.

Eine kürzlich verfasste Metaanalyse beschrieb die wünschenswerten Komponenten einer optimalen Ausrüstung für eine Ganganalyse folgendermaßen: hohe räumliche und zeitliche Auflösung, das gesamte Gehirn und Gangparameter darstellend, nicht-invasiv, tragbar, billig, ohne Nebenwirkungen und gefahrlos bei Patienten mit THS anwendbar (Bohnen and Jahn, 2013). Die vorliegende Arbeit nutzt eine komplett mobil einsetzbare Untersuchungsausrüstung, um während eines Gangexperiments über eine Kohärenz- und Poweranalyse der kortikalen und der muskulären Aktivierungsmuster einerseits ein vertieftes Verständnis über die neuromuskuläre Pathophysiologie des Morbus Parkinson, andererseits neue Erkenntnisse über den Einfluss subthalamischer, beziehungsweise nigraler Stimulation auf diese Parameter zu erlangen.

2) Methoden

2.1) Patienten

2.1.1) Patientenkollektiv und Stimulationsparameter

Es wurden 16 Patienten, 12 männlich, 4 weiblich, im Alter von durchschnittlich 63,4 Jahren ($\pm 9,1$ Jahre) mit der Diagnose des IPS vom akinetisch-rigiden (n=15), beziehungsweise gemischten Typ (akinetisch-rigide mit leichtem Tremor, n=1) untersucht, die mittels THS behandelt wurden. Die Krankheit bestand bei den 16 Patienten im Mittel 13,2 Jahre ($\pm 6,7$ Jahre). (Details zu den untersuchten Patienten in Tabelle 1). Von den 16 Studienpatienten wurden 15 in der Neurologischen Klinik mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen am Universitätsklinikum Tübingen-Deutschland operativ mit quadripolaren Stimulationselektroden und Impulsgeneratoren der Marke Activa®, beziehungsweise Kinetra®, versorgt (Medtronic, Minneapolis, USA). Bei einem Patienten (PK5) wurde die Stimulatorimplantation in Augsburg durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Operation waren die Patienten im Schnitt 63,4 Jahre alt ($\pm 9,1$ Jahre). Die Elektrodeneinstellungen wurden postoperativ vorgenommen und kontinuierlich während des Krankheitsverlaufs angepasst. (Details zu den Elektrodeneinstellungen zum Versuchszeitpunkt und der medikamentösen Versorgung der einzelnen Patienten in Tabelle 1 und 2). Regelrechte Impedanzen des Stimulationssystems und die Batterieleistung des Aggregats wurden vor jedem Versuch sichergestellt.

Patient	Alter, Geschlecht	Krankheitsdauer	Alter bei Implantation	Levodopa – Äquivalenzdosis
PK ₁	70, m	7	69	1250
PK ₂	68, m	16	67	425
PK ₃	73, m	7	72	664
PK ₄	50, m	6	56	200
PK ₅	70, m	28	69	739
PK ₆	50, m	6	50	423
PK ₇	53, m	22	50	750
PK ₈	63, m	8	63	973
PK ₉	55, w	21	50	275
PK ₁₀	55, m	18	55	1136
PK ₁₁	53, m	15	52	325
PK ₁₂	67, w	7	67	925
PK ₁₃	75, w	12	74	850
PK ₁₄	75, w	9	74	475
PK ₁₅	67, m	16	66	425
PK ₁₆	70, m	13	69	500

Tab.1: Informationen zu den untersuchten Parkinson-Patienten (PK₁₋₁₆). Alter (in Jahren), Geschlecht (m=männlich, w=weiblich), Krankheitsdauer: Zeitraum zwischen der aktuellen Messung und dem Erstauftreten von Symptomen im Rahmen des M. Parkinson in Jahren; Alter bei Implantation: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Stimulator-Operation in Jahren; kumulative Levodopa-Äquivalenzdosis der dopaminergen Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung (Deuschl et al., 2006).

Patient	Stimulationsparameter			
	STN		SNr	
	links	rechts	links	rechts
PK ₁	1)	1)	1)	1)
PK ₂	2-, 3+; 2,7	10-, 11+; 3,0	0-, 1+; 2,5	8-, 9+; 2,5
PK ₃	2-, 3+; 1,6	10-, 11+; 2,5	0-, 1+; 0,9	8-, 9+; 0,8
PK ₄	2-, 3+; 5,3	6-, 7+; 1,7	0-, 1+; 3,5	4-, 5+; 3,5
PK ₅	0-, 1+; 3,6	9-, 8+; 3,4	2)	2)
PK ₆	2-, 3+; 3,0	10-, 11+; 1,8	0-, 1+; 2,5	8-, 9+; 2,5
PK ₇	2-, 3+; 4,5	10-, 11+; 3,5	0-, 1+; 4,5	8-, 9+; 4,5
PK ₈	2-, 3+; 2,8	10-, 11+; 3,5	0-, 1+; 2,5	8-, 9+; 1,9
PK ₉	2-, 3+; 5,5	6-, 7+; 3,5	0-, 1+; 2,9	5-, 4+; 2,9
PK ₁₀	2-, 3+; 4,0	10-, 11+; 4,5	1-, 2+; 2,7	8-, 9+; 2,7
PK ₁₁	2-, 3+; 4,1	10-, 11+; 4,0	0-, 1+; 2,1	8-, 9+; 2,2
PK ₁₂	2-, 3+; 2,4	10-, 11+; 3,1	0-, 1+; 2,0	8-, 9+; 2,0
PK ₁₃	2-, 3+; 2,1	10-, 11+; 2,1	0-, 1+; 1,6	8-, 9+; 1,6
PK ₁₄	2-, 3+; 3,2	10-, 11+; 2,0	0-, 1+; 2,2	8-, 9+; 2,2
PK ₁₅	2-, 3+; 5,4	10-, 11+; 5,1	0-, 1+; 1,3	8-, 9+; 1,3
PK ₁₆	2-, 3+; 3,8	10-, 11+; 3,1	0-, 1+; 1,2	8-, 9+; 1,2

Tab.2: Elektrodeneinstellungen der Patienten. (PK₁₋₁₆) während des Versuchs. (Kathode, Anode; Spannung in Volt). Die Impulsdauer betrug bei allen Patienten 60 μ s, nur bei PK₁₅ betrug sie 90 μ s. Die Impulsfrequenz lag bei 130Hz, bei PK₄ lag sie bei 120Hz und bei PK₁₃ lag sie bei 125Hz.

1) monopolare Stimulationsparameter

2) bei PK₅ erreichte der kaudalste Elektrodenkontakt nicht die Substantia nigra.

Alle Patienten und Probanden wurden über den Zweck unseres Versuchs, sowie über den Versuchsablauf und die Zahlung einer Aufwandsentschädigung von zehn Euro pro Stunde aufgeklärt und gaben schriftliche Einverständniserklärungen ab. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Ethikantrag Nr. 732/2012BO2 Titel „Effekte der Tiefen Hirnstimulation auf Koordination des Gehens bei der Parkinson-Erkrankung“).

2.1.2) Voruntersuchung der Patienten

Während einer Voruntersuchung wurden von den teilnehmenden Patienten die UPDRS-Blöcke I und II, die Mini-Mental-Skala (MMS), sowie Becks Depressions-Fragebogen erhoben.

Für eine Einstufung einer eventuell vorhandenen Freezing-Symptomatik der Patienten wurde ein Freezing-Fragebogen (FOG-Q, (Giladi et al., 2000)) genutzt. Die Voruntersuchung diente der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und wurde am Abend vor dem Versuch durchgeführt. Eine Übersicht über die Ergebnisse der Voruntersuchungen der Patienten gibt Tabelle 3, Informationen zu den Studienprotokollen finden sich in den Abbildungen 1 und 2.

2.1.3) Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für die Patientengruppe wurden definiert:

- Vorliegen eines IPS inklusive genetischer Formen mit gutem Ansprechen auf L-Dopa.
- stereotaktische Implantation von Stimulationselektroden vor mindestens drei Monaten.
- Alter zwischen 18 und 85.

Der Eingriff musste mindestens drei Monate zurückliegen, um die Messung nach Abheilen des postoperativen perifokalen Ödems durchführen zu können (Tykocki et al., 2013). Direkt nach Stimulatorimplantation kann sich durch das perioperative Ödem eine Veränderung der Symptomatik ergeben, die nicht allein auf die elektrische Wirkung des Stimulators zurückzuführen ist. Daher mussten bis zur sicheren Rückbildung dieses Ödems drei Monate Abstand zwischen Elektrodenimplantation und Studienteilnahme eingehalten werden. Die Einwilligungsfähigkeit der Probanden musste erhalten sein.

2.1.4) Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien für die Patientengruppe wurden definiert:

- Vorliegen anderer neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen, z.B. einer Epilepsie oder Hirntumore, eines unklaren Parkinson-Syndroms.
- Nachweis einer Depression über Becks-Depressions-Fragebogen (>13 Punkte).
- weniger als 22 Punkte auf der Mini-Mental-Skala (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, 2003).
- Vorliegen internistischer Erkrankungen wie schwerer Herzinsuffizienz oder maligner Tumore.

Depressive Symptome kommen bei Patienten mit M. Parkinson mit ca. 17% häufig vor (Goodarzi et al., 2016) und können, ebenso wie die parkinson-assoziierte Demenz, eine motorische Evaluation der Patienten verzerren (Alzahrani and Venneri, 2015; Paker et al., 2015). Über die Evaluation der MMS-Ergebnisse konnten wir Patienten mit Demenz identifizieren. Wie bereits erwähnt, war dies für unsere Studiendurchführung wichtig, da ansonsten eine Beurteilung kortikaler Power im Schrittfrequenzbereich unter rein motorischen Aspekten nicht möglich gewesen wäre.

Patienten	UPDRS-Skala I	UPDRS-Skala II	MMS	Becks Depressions- Fragebogen	FOG-Q
PK ₁	3	12	28	12	15
PK ₂	3	10	27	12	13
PK ₃	2	6	25	5	0
PK ₄	1	17	30	1	4
PK ₅	4	11	25	9	4
PK ₆	6	25	25	19	4
PK ₇	2	15	28	9	12
PK ₈	2	8	27	11	10
PK ₉	1	13	30	7	4
PK ₁₀	2	13	28	4	15
PK ₁₁	3	15	29	12	6
PK ₁₂	2	13	30	0	3
PK ₁₃	2	11	27	2	6
PK ₁₄	3	16	28	0	12
PK ₁₅	3	10	29	9	7
PK ₁₆	3	9	29	9	4

Tab. 3: Übersicht über die Einstufung der Patientengruppe vor Versuchsbeginn. UPDRS = United Parkinson's Disease Rating Scale (I: kognitive Funktionen, Verhalten, Stimmung, max. 16 Punkte = am stärksten ausgeprägte Symptomatik; II: Aktivitäten des täglichen Lebens, max. 44 Punkte = am stärksten ausgeprägte Symptomatik), MMS (max. 30 Punkte = kein Hinweis auf Demenz), Becks Depressions-Fragebogen (maximal 63 Punkte = hochgradiger Verdacht auf schwere Depression), FOGQ = Freezing of Gait Questionnaire (maximal 24 Punkte = schwere Freezing-Episoden).

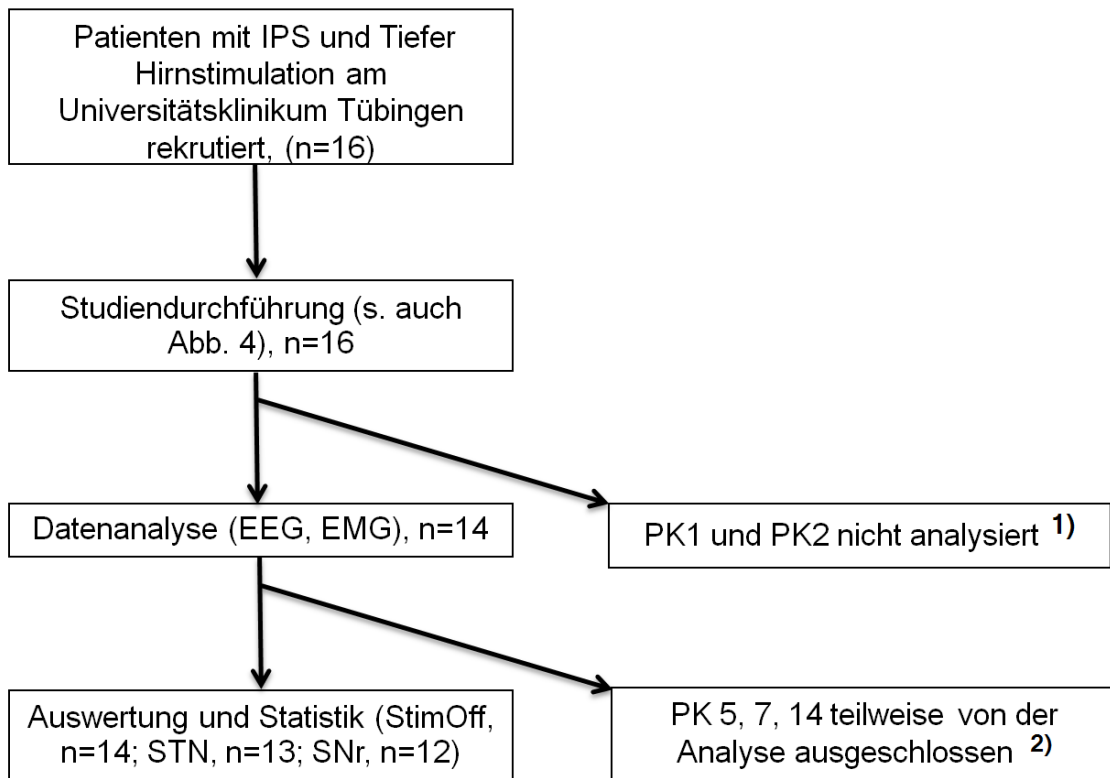


Abb. 1: Studienprotokoll für die Gruppe der Patienten.

¹⁾ Die Daten vom ersten Patienten (von PK1) wurden auf Grund monopolarer Stimulation und ausgeprägten Stimulationsartefakten nicht analysiert. Patient Nummer zwei (PK2) zeigte ohne Medikamente einen starken Tremor der betroffenen Seite und konnte den Gangversuch nur am Rollator absolvieren. Die erhobenen Daten von PK1 und PK2 wurden deshalb nicht für die EEG-EMG-Analyse genutzt (siehe Abbildung 1).

²⁾ keine SNr-Daten bei PK5 (der kaudalste Elektrodenkontakt erreichte die Substantia nigra nicht) und PK7 (Patient musste den Versuch wegen ausgeprägter Bradykinesie vorzeitig beenden); es war keine STN-Datenanalyse bei PK14 möglich (Fehler bei der Datenaufnahme).

Für PK12 wurden auf Grund eines Messfehlers keine kinematischen Daten aufgezeichnet, der Patient wurde deshalb nicht in die statistische Auswertung dieser Daten miteinbezogen.

2.2) Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe diente eine Gruppe von 17 gesunden Kontrollprobanden, die in Alter und Geschlecht der untersuchten Patientengruppe angepasst waren. Die gesunden Kontrollprobanden waren entweder Angehörige der untersuchten Patienten oder wurden über den universitären Email-Verteiler rekrutiert. Von den 17 untersuchten gesunden Probanden waren 10 männlich und 7 weiblich, der Altersdurchschnitt lag bei 57,1 Jahren ($\pm 5,9$ Jahre).

2.2.1) Einschlusskriterien

Vorab wurden die Kontrollprobanden gebeten, einen kurzen Fragebogen auszufüllen und Angaben bezüglich Schuldauer und Ausbildung zu machen. Alle Kontrollprobanden wurden über den Sinn des Versuchs und die Zahlung einer Aufwandsentschädigung von 10 Euro pro Stunde informiert und gaben schriftlich ihre Einverständniserklärung ab (siehe Abbildung 2).

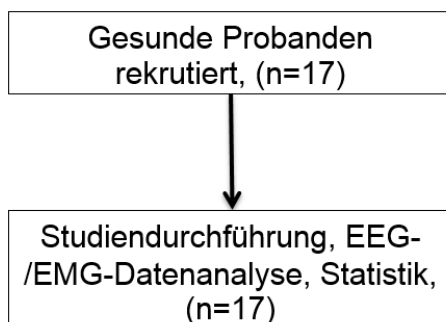


Abb.2: Studienprotokoll für die gesunde Kontrollgruppe.

2.2.2) Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien für die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden wurden definiert:

- eine geringere Punktezahl als 22 im Mini-Mental-State-Test
- mehr als 13 Punkte in Becks Depressionsfragebogen
- ein Alter unter 18 Jahren
- das Vorliegen neurologischer oder neuromuskulärer Erkrankungen

2.3) Versuchsablauf

Die Untersuchung der Patienten erfolgte meist morgens in drei Stimulationseinstellungen, nachdem am Abend vorher die Parkinson-Medikamente abgesetzt worden waren („MedOff“), einmal in StimOff-mit ausgeschaltetem Stimulator, in STN und in SNr. Der Versuchszeitpunkt wurde auf morgens festgesetzt, um die Patienten nicht zu lange im dopaminergen Off zu lassen. Einige Patienten kamen von außerhalb Tübingens und mussten deswegen am frühen Mittag gemessen werden. Um die Sicherheit der Patienten zu jedem Zeitpunkt der Versuche zu gewährleisten, wurden diese während der gesamten Studie von einem Versuchsleiter begleitet. Der Versuchsablauf für die Patienten und die Kontrollprobandengruppe wurde genau in der gleichen Weise konzipiert.

Es waren vier verschiedene Konditionen pro Versuch vorgesehen: sitzen, stehen, im eigenen Tempo gehen und eine Dual-Task. Die Versuchskomponente „Dual-Task“ und die Passage einer in den Gangparcours integrierten Engstelle waren darauf ausgelegt, Freezing-Episoden zu provozieren (Espay et al., 2012). Es konnten im Laufe der Studie jedoch nur einige wenige Freezing-Attacken provoziert werden, weshalb dieser Aspekt bei der Datenanalyse nicht weiterverfolgt wurde. Für die Dual-Task wurde den Patienten und Probanden ein Buchstabe gezeigt und vorgelesen. Anschließend sollte die Neun-Meter-Gehstrecke hin- und zurückgegangen und dabei möglichst viele Wörter mit dem präsentierten Buchstaben als Anfangsbuchstaben gesagt werden. Jeder neue Durchgang wurde dann mit einem neuen Buchstaben durchgeführt, insgesamt wurden sechs Durchgänge mit sechs unterschiedlichen Buchstaben durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, dass die Patienten und Probanden keine unsinnigen oder nicht existierenden Wörter sprechen, einem Patienten ausländischer Herkunft wurde jedoch gestattet, Wörter in seiner Muttersprache zu sagen. Die Patienten wurden gebeten, die erdachten Worte möglichst leise zu sprechen, um die elektrophysiologischen Interferenzen durch die Sprechmuskelaktivität möglichst gering zu halten. Die Reihenfolge der einzelnen Konditionen wurde

randomisiert. Der dritte Block des UPDRS-Fragebogens (motorischer UPDRS) wurde während der Versuchsreihe nach jeder Änderung der Stimulatoreinstellung erhoben, um eine Veränderung der Symptomatik durch die Stimulation zu registrieren. Anschließend wurde der Stimulator umgestellt (StimOff, STN, SNr). Nach der Umstellung des Stimulators wurde eine halbe Stunde gewartet, um die Effekte der vorherigen Einstellung abklingen zu lassen. Eine Übersicht über die einzelnen Untersuchungskomponenten und den Zeitplan gibt Abbildung 4. Die Konditionen ‚sitzen‘ und ‚stehen‘ wurden genutzt, um Ruhedaten als Vergleich für die dynamischen Konditionen zu bekommen. Alle Konditionen wurden mit offenen Augen durchgeführt.

Für die Versuche wurde ein Gangparcours erstellt, dieser wurde für alle Gangversuche beibehalten. Mittig auf einer in normalem Gangtempo zurückzulegenden Neun-Meter-Gangstrecke, die mit weißem Klebeband auf dem Boden gekennzeichnet war, musste eine Engstelle zwischen zwei Stühlen passiert werden. Jeweils am Ende eines Gangabschnitts (markiert durch das weiße Klebeband auf dem Boden) angekommen sollten die Probanden umdrehen, zwei Sekunden warten, um dann denselben Weg zurück zu laufen (nächster Gangabschnitt). Um möglichst wenig elektrische Störsignale durch Gesichtsmuskelaktivität zu produzieren, wurden die Patienten instruiert, möglichst nicht mit den Zähnen zu knirschen und das Gesicht so entspannt wie möglich zu halten. Während des Gehens sollte ein an der Wand auf Augenhöhe des Patienten sichtbares Schild fixiert werden, um elektrische Störsignale durch übermäßige Augenbewegungen minimal zu halten.

Zur Erläuterung siehe auch Abbildung 3 und 4.

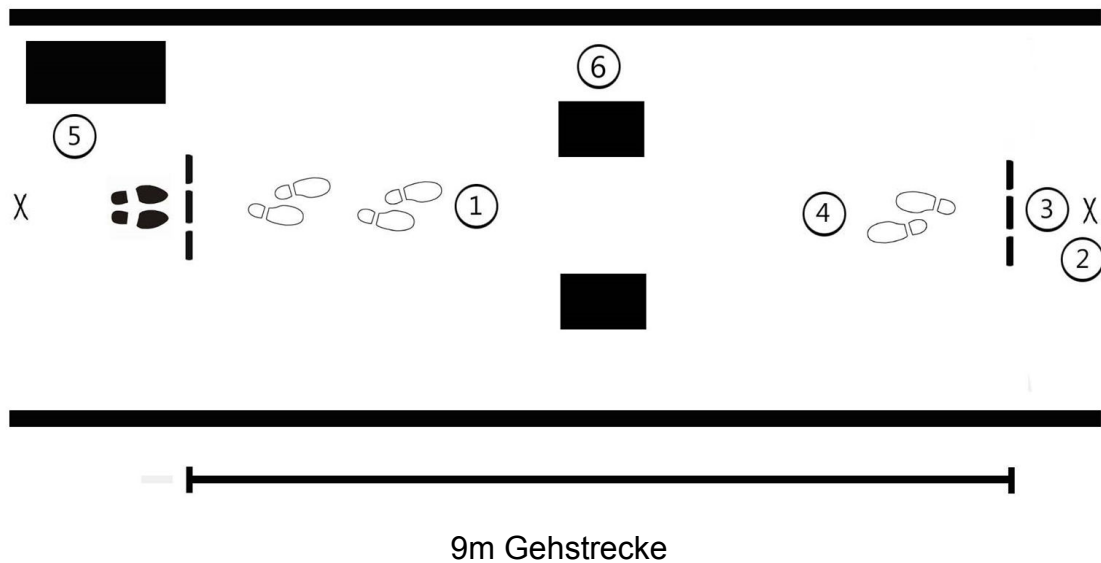


Abb.3: Gangparcours.

Beginn des Gangversuchs (1). Während des Gehens sollte das an der Wand gegenüber angebrachte Schild (2) mit den Augen fixiert werden. Am Ende der markierten Gehstrecke angekommen sollte die Linie überschritten und dahinter eine 180°-Drehung ausgeführt werden. (3) Dann sollten die Probanden zwei Sekunden hinter der Linie warten und anschließend die Gehstrecke zurück laufen (4). (5): Kamera und Messinstrumente. Das Hindernis (6) in Form von zwei Stühlen sollte bei jedem Durchgang passiert werden.

Bei der monopolen Stimulation fungiert das Elektrodengehäuse als Anode, ein weiter distal gelegener Kontakt fungiert als Kathode und das entstehende elektrische Feld bildet sich in weitem Umkreis aus.

Für STN und SNr wurde von monopolarer auf bipolare Stimulation umgeschaltet (Volkman et al., 2006). Dies diente der Artefaktreduktion im EEG (Fasano et al., 2011; Weiß et al., 2011b).

Das elektrische Stimulationsfeld kann bei Activa®-und Kinetra®-Elektroden zwischen zwei der vier zur Verfügung stehenden Pole als bipolare Stimulation, oder zwischen einem Pol und dem Elektrodengehäuse als monopolare Stimulation aufgebaut werden.

Bipolare Stimulation bildet ein begrenztes elektrisches Feld um zwei Elektrodenkontakte, diese Einstellung nutzten wir, um gezielt den Nucleus subthalamicus, beziehungsweise die Substantia nigra anzusteuern (Butson and McIntyre, 2008).

Die Reihenfolge der Stimulationszustände wurde randomisiert. Für SNr bzw. STN wurde die entsprechende Stimulation circa zwanzig Minuten vor Beginn der Ganganalyse aktiviert und in der Spannung bis zum Einsetzen von Nebenwirkungen wie Kribbelparästhesien im Gesichtsbereich nach oben titriert, und dann 0,1 Volt herabgesetzt. Die Impulsdauer und die Impulsfrequenz wurden nicht verändert.

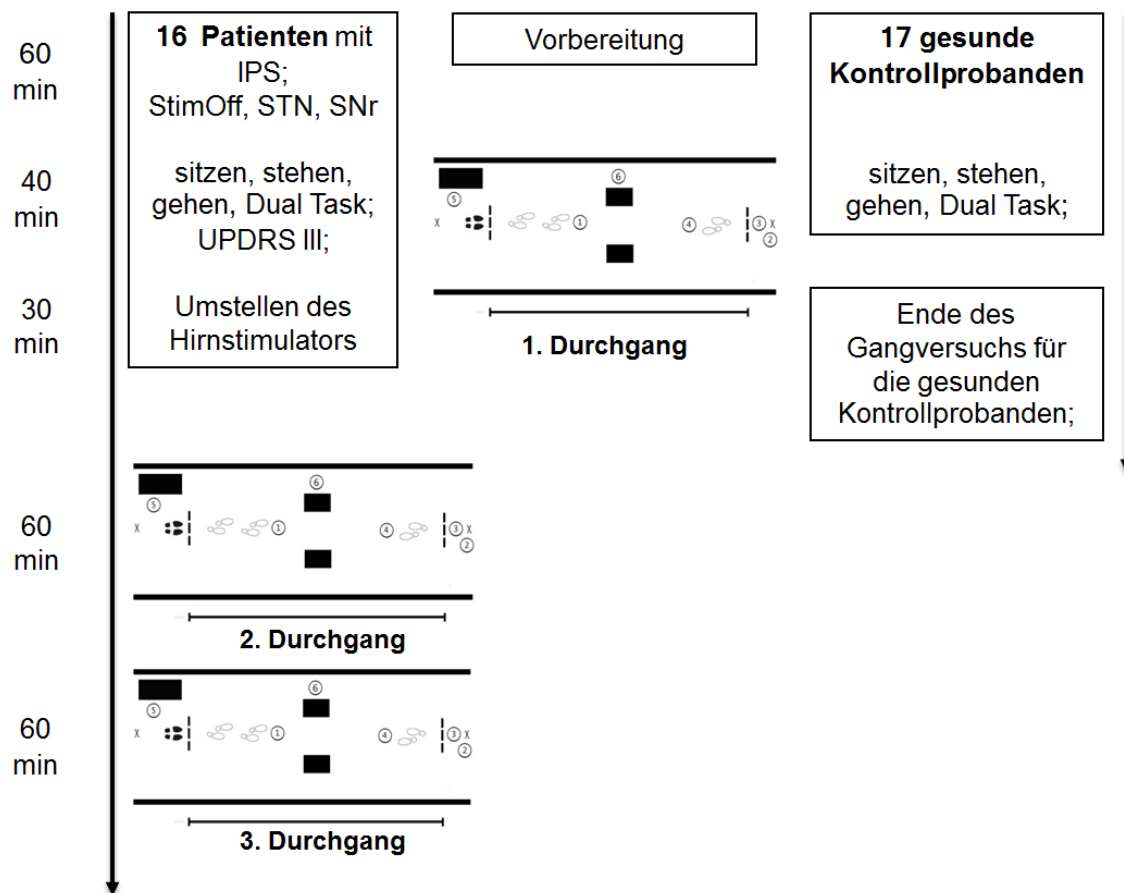


Abb. 4: Versuchsablauf.

Links der Ablauf für die Patienten, rechts für die gesunden Kontrollprobanden. Zur Vorbereitung wurden die EEG-und EMG-Elektroden und die kinematischen Sensoren am Patienten/gesunden Kontrollprobanden angebracht. Dann wurde die erste Untersuchungsreihe durchgeführt. Die Patienten durchliefen drei Untersuchungsreihen, je eine in STN, SNr und StimOff. Der Stimulator wurde nach jedem Durchgang umgestellt, die Reihenfolge wurde randomisiert. Die motorischen Fähigkeiten jedes Patienten wurden für jede Stimulationskondition über den UPDRS III-Fragebogen evaluiert. Die gesunden Kontrollprobanden durchliefen nur eine Untersuchungsreihe. Die Gesamtdauer des Versuchs betrug für die Patienten ca. 230 Minuten, für die gesunden Kontrollprobanden ca. 130 Minuten.

2.4) EEG/EMG, Videoanalyse

Für unseren Versuch wurden Patienten und Kontrollprobanden während eines Gangexperiments mittels kabellosen, komplett mobilen 48-Kanal-EEG - Aufnahmen (MOVE System Brain Vision von Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) und bipolare 16-Kanal-EMG-Aufnahmen der unteren Extremitätenmuskulatur untersucht (Bulea et al., 2013). Gleichzeitig wurden akzelerometrische und gyroskopische und magnetometrische Daten der unteren Extremität und lumbal aufgezeichnet (Opal Movement Monitor, APDM Inc., Portland, USA) und mit den EEG-/EMG-Daten synchronisiert.

Dadurch erlangten wir zeitlich hochaufgelöste Untersuchungsdaten, die während eines realen Gangversuches unter physiologischen Bedingungen erhoben wurden. Die Verwendung eines Vielkanal-EEGs mit 48 Elektroden verbesserte zudem die räumliche Auflösung der EEG-Analyse.

Als Elektroden dienten Aktivelektroden, in denen bereits die Digitalisierung der aufgenommenen Daten durchgeführt wird. Dies zielte auf eine weitere Reduktion gangbezogener Artefakte ab. Das EEG wurde nach der 10-20 Methode nach Jasper abgeleitet (genauerer siehe Elektrodenanordnung Abbildung 5). Die Elektroden wurden mit Leitungsgel gefüllt und die Impedanzen wurden unter 10 k Ω gehalten. Über einen Transmitter, den die Patienten und Probanden bei sich trugen wurden die Daten kabellos über einen Verstärker weitergeleitet und dann mit einer Aufnahmesoftware (Brain Vision Recorder (Brain Products)) registriert.

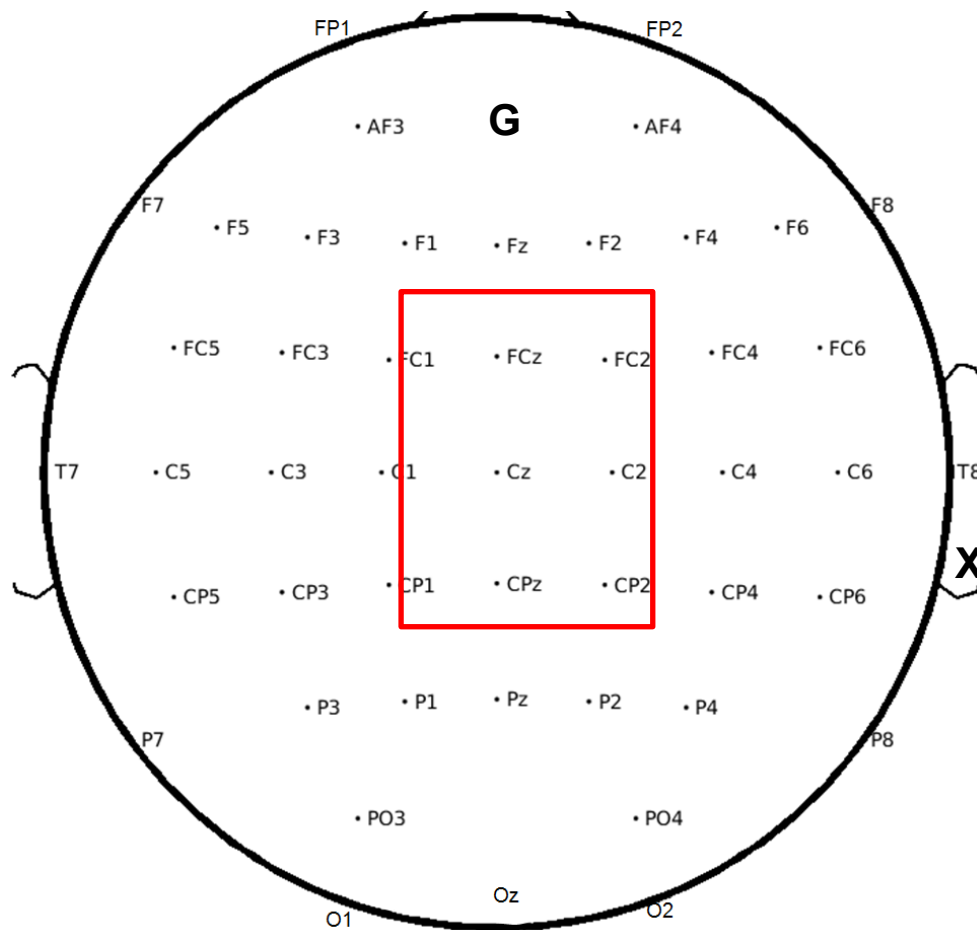


Abb. 5: Schema des EEG-Aufbaus.

48 Ableitelektroden, eine Erdungs (G)- und eine Referenzelektrode (X). Markiert ist das für die Gangmotorik relevante Areal.

Als gangmotorisch relevante und damit besonders interessante Areale (primär-motorisches und supplementär-motorisches Areal (SMA)) wurden dementsprechend frontozentrale und parietozentrale Areale definiert (siehe Abbildung 5). Dort befinden sich im motorischen Homunculus die Areale für die untere Extremitätenmuskulatur (über der Mantelkante). Der primär motorische Kortex liegt rostral des sulcus centralis, ungefähr auf Höhe der Cz-Elektrode. Diese eignete sich daher bei unserer Gangstudie am ehesten für eine Einzelkanalbetrachtung (Mima and Hallett, 1999). Gleichzeitig wurden jeweils rechts- und linksseitig bipolare Ableitungen folgender Muskeln der unteren Extremitäten abgeleitet: auf dem M. tibialis anterior, M. gastrocnemius caput mediale, M. quadrizeps femoris vastus medialis und M.

semitendinosus. Impedanzen wurden unter 100 k Ω gehalten.

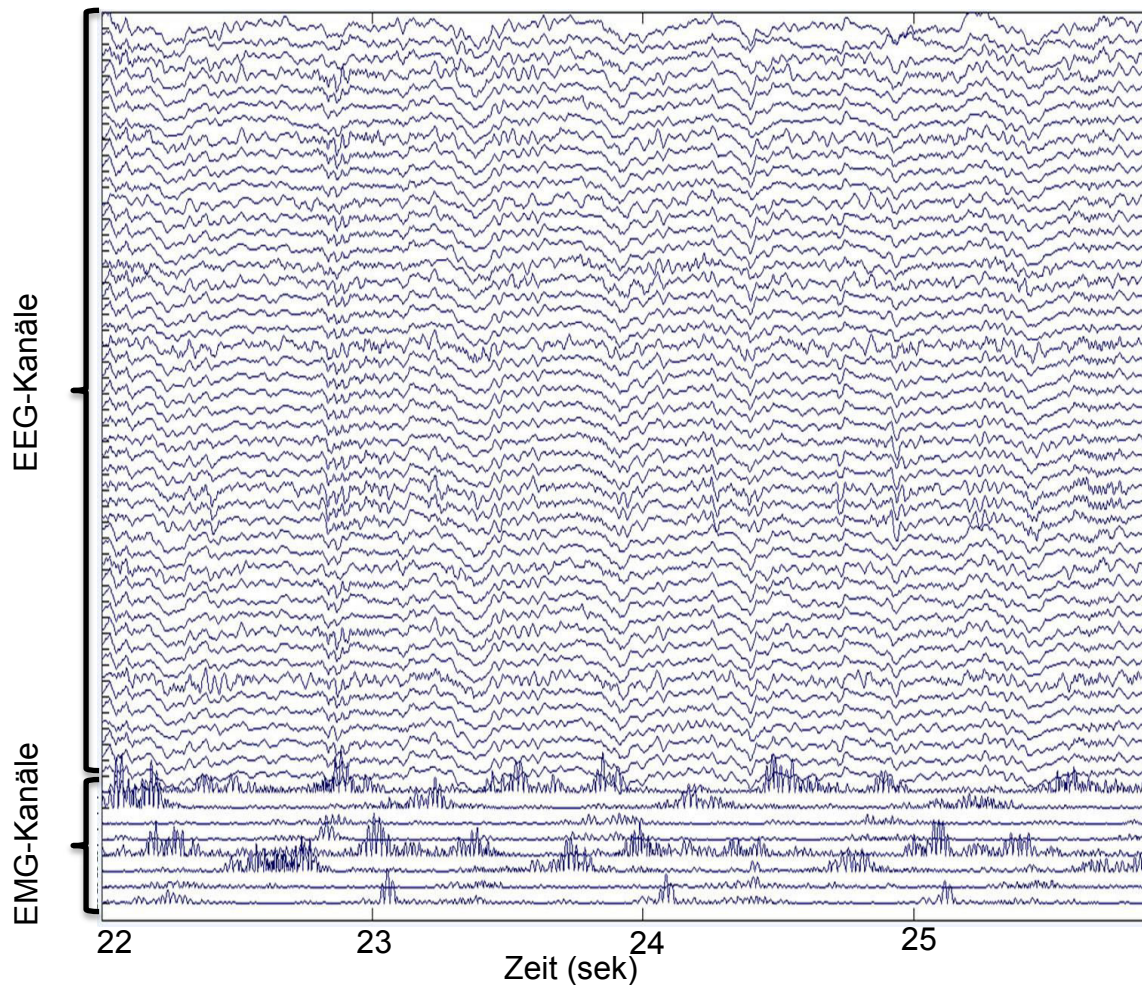


Abb. 6: EEG-/EMG-Datensatz-Ausschnitt.

Während des Gangversuchs eines gesunden Kontrollprobanden aufgenommen mit Brain Vision Recorder (Brain Products). Daten gefiltert zwischen 1 und 200 Hz, EMG-Daten rektifiziert mit Matlab. Auf der Ordinate sind die einzelnen Elektroden aufgereiht (48 EEG-Kanäle, 8 EMG-Kanäle). Die rhythmische Muskelaktivität der unteren Extremitätenmuskulatur ist während des Gehens in den EMG-Kanälen gut sichtbar.

Alle Versuchsabläufe wurden zusätzlich zu den elektrophysiologischen Aufzeichnungen und Sensoraufzeichnungen zeitlich synchronisiert auf Video aufgezeichnet. Dadurch ließen sich die erhobenen Daten für Analysen leichter segmentieren und zurechtschneiden. Die Videoaufzeichnungen erfolgten nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung der Patienten.

2.6) Gangparameteranalyse mittels kinematischer Parameter

Die kinematische Ganganalyse erfolgte mit der Opal Sensortechnik von APDM Inc, Portland, USA. Mittels dreier Sensoren, die dorsolumbal auf Höhe von L5 und ventral an den Beinen auf Höhe der Malleolen angebracht wurden, konnten während der Versuchsreihen triaxiale akzelerometrische, gyroskopische und magnetometrische Daten aufgezeichnet und anschließend analysiert werden. Dies erlaubte eine präzise Erfassung einzelner distinkter Gangparameter, z.B. der Schrittfrequenz oder der maximalen Winkelgeschwindigkeit einer Schwungbeinphase (s. auch Abbildung 7). Als Schritt wird die Phase eines Gangzyklus vom Aufsetzen der Ferse des Fußes bis zum Aufsetzen der kontralateralen Ferse bezeichnet (Whittle et al., 1996).

Die Datenanalyse erfolgte mit Matlab (R2012a, The Mathworks, Natick, MA, USA) und SPSS 21.

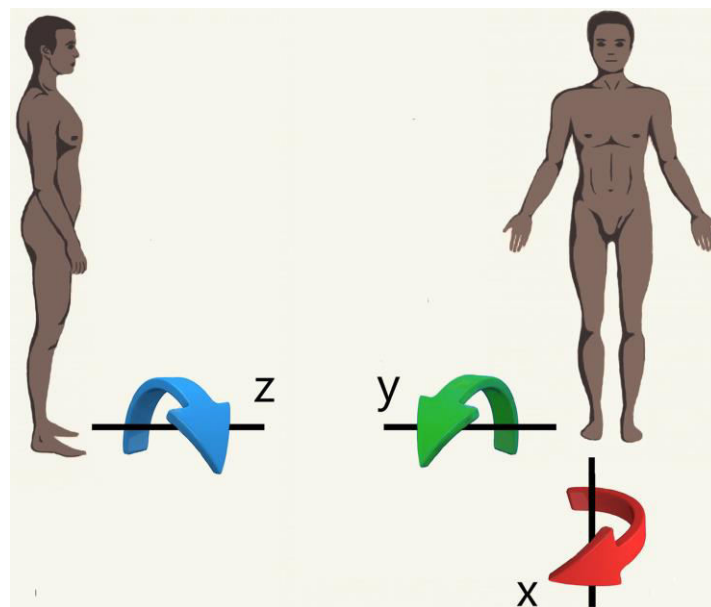


Abb. 7: Gyroskopische Bewegungsanalyse.

Gemessen wurden Bewegungskomponenten in Bezug auf drei Achsen. Kranial-kaudal (X), medial-lateral (Y), dorsal-ventral (Z). Die Abbildung zeigt beispielhaft die gyroskopische Bewegungsanalyse. Eine Bewegung um die X-Achse wäre z.B. die Rotation im Hüftgelenk beim Drehvorgang, jede Schwungbeinphase eine Bewegung um die Y-Achse, eine Ausweichtschritt nach lateral eine Bewegung um die Z-Achse (s. auch Abb.8).

Grafik teilweise übernommen und modifiziert aus dem Handbuch Mobility Lab, APDM Inc., Portland, USA.

2.6.1) Akzelerometrie

Es wurde die Beschleunigung der unteren Extremitäten und des Lendenbereichs während des Gehens aufgezeichnet und ausgewertet. Ein positiver Ausschlag zeigt auf der X-Achse eine Bewegung nach unten, auf der Y-Achse eine Bewegung nach links und auf der Z-Achse eine Bewegung nach vorne an. (siehe auch Abbildung 8).

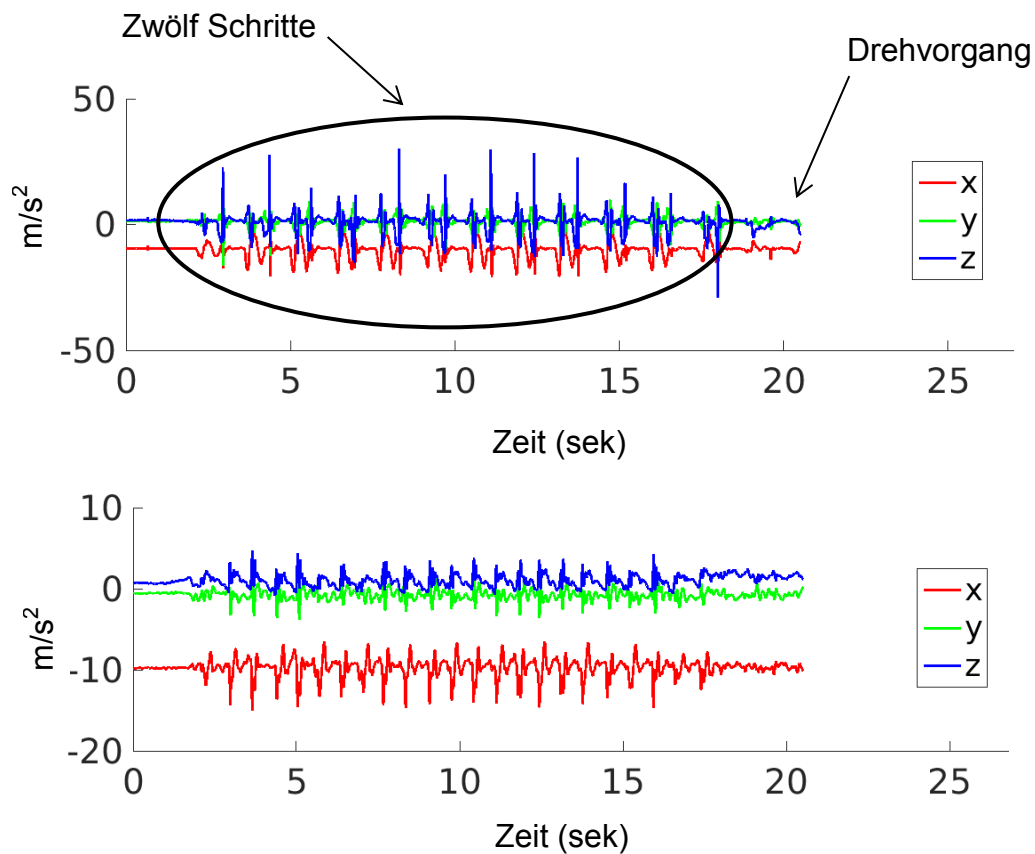


Abb. 8: Die akzelerometrische Bewegungsanalyse.

Auf der Ordinate ist die Beschleunigung des Patienten in der Einheit m/s^2 , auf der Abszisse die Zeitachse in Sekunden dargestellt. Ein positiver Ausschlag (nach oben) auf der Ordinate käme einer Beschleunigung, ein negativer Ausschlag (nach unten) einer Abbremsung gleich.

Oben abgebildet die Beschleunigung des linken Beins, unten des Lendenbereichs. Der Patient (PK6) benötigte für die Gehstrecke von neun Metern zwölf Schritte, ablesbar an der Summe der positiven Ausschläge auf der z-Achse der Beinakzelerometrie. Am Ende der Gehstrecke ist der Drehvorgang am Platz am Fehlen der Vorwärtsprogression sichtbar-der Patient dreht mit Seitwärtsschritten.

2.6.2) Magnetometrie

Die Magnetometrie zeigt die räumliche Veränderung des Individuums bezogen auf das Erdmagnetfeld an (Einheit: mikrotesla). Ein positiver Ausschlag zeigt auf der X-Achse eine Bewegung nach unten, auf der Y-Achse eine Bewegung nach links und auf der Z-Achse eine Bewegung nach vorne an (siehe auch Abbildung 9).

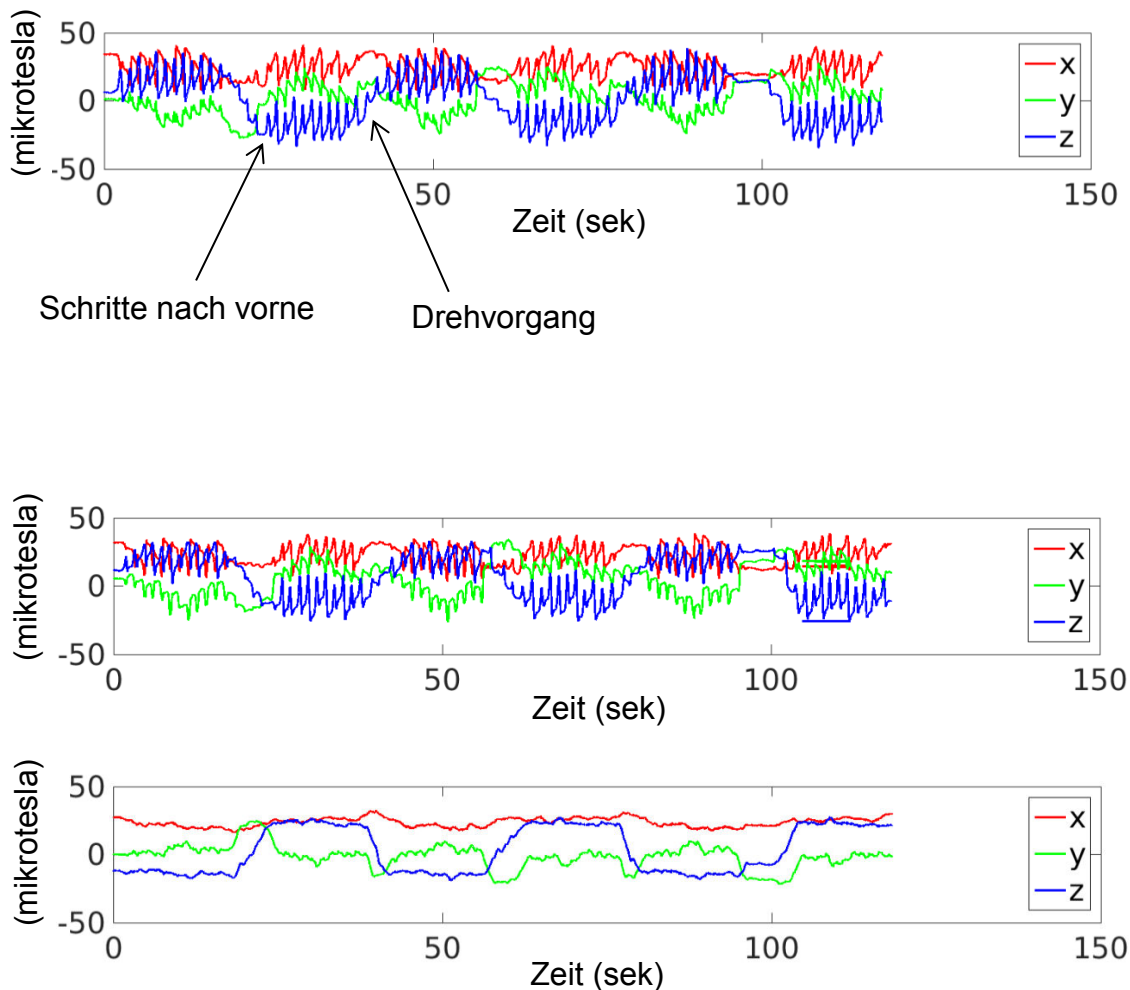


Abb. 9: Magnetometrische Daten.

Von PK6 in StimOff während des Gehens, oben des linken Beins, mittig des rechten Beins und unten des Lendenbereichs. Auf der Abszisse ist die Zeit in Sekunden, auf der Ordinate die Lageänderung des Patienten im Raum in der Einheit Mikrotesla abgebildet. Analog zu den akzelerometrischen Daten erkennt man an den positiven Ausschlägen auf der Z-Achse, dass der Patient zwölf Schritte für das Zurücklegen der Gangstrecke benötigt hat, sowie den Drehvorgang am Ende jedes Durchganges.

2.6.3) Gyroskopie

Die Gyroskopie misst die Winkelgeschwindigkeit in Radiant pro Sekunde (rad/s) um eine bestimmte Achse: der Graph X um die kranio-kaudale Achse zeigt die Drehvorgänge am Platz jeweils am Ende der Gehstrecke an. Ausschläge des Graph Y zeigen die Geschwindigkeit um die medio-laterale Achse bei jedem Schritt nach vorne an. Auf dem Graph Z sind Bewegungen um die ventro-dorsale Achse abgebildet, die in den Sensoren Seitwärtsschritte darstellen (siehe auch Abb. 10).

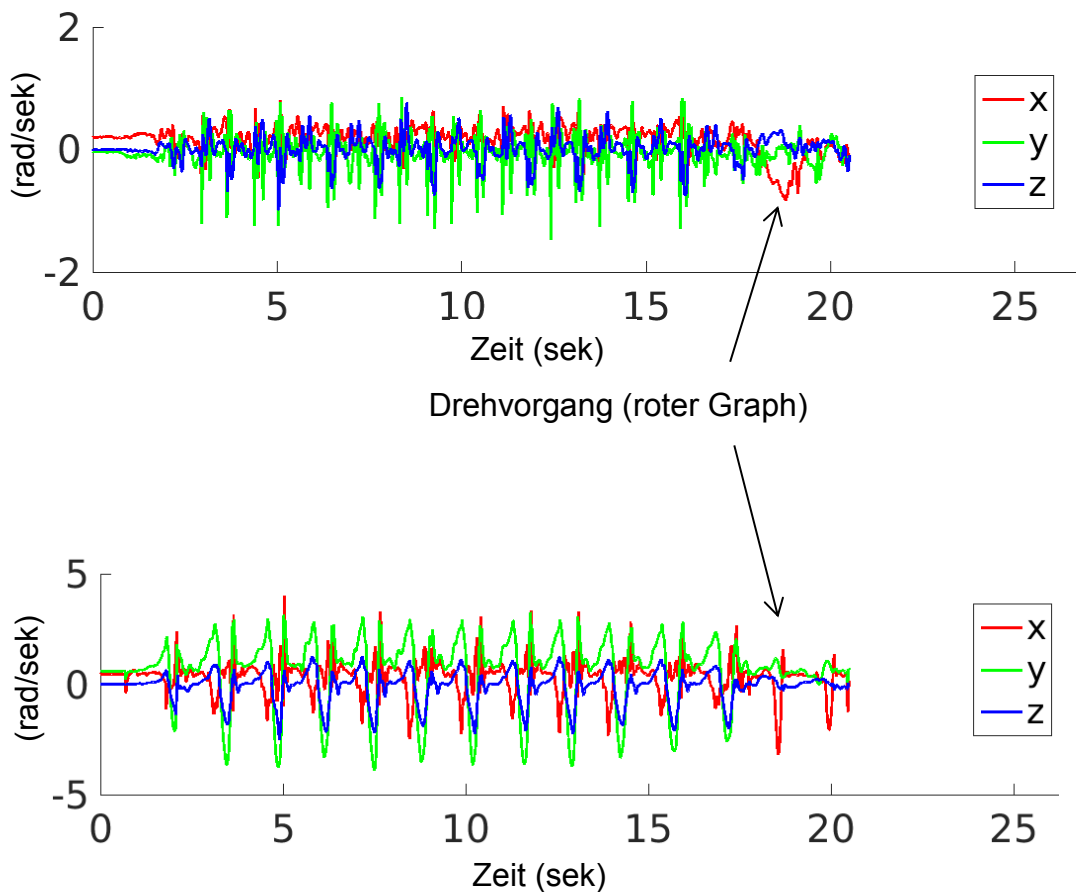


Abb. 10: Gyroskopische Daten.

Von PK6 in StimOff im Gehen, oben des Lendenbereichs, unten des rechten Beins. Auf der Abszisse ist die Zeit in Sekunden dargestellt, die Ordinate zeigt die Winkelgeschwindigkeit in rad/s.

Die Ausschläge auf der z-Achse sind in den Extremitätenableitungen kleiner als die Ausschläge auf den anderen Achsen, da Seitwärtsschritte um die ventrodorsale Achse bei Vorwärtsschritten den kleinsten Anteil am Bewegungsfortschritt haben. Am Ende der Gehstrecke sieht man den Drehvorgang am Platz deutlich an den Bewegungsausschlägen auf der X-Achse (roter Graph, Drehkomponente um die kranio-kaudale Achse).

2.7) Datenanalyse

Die EEG-/EMG-Daten wurden mit den frei verfügbaren tool boxes EEGLab (The EEGLAB Toolbox, Swartz Center for Computational Neuroscience, University of California) und FieldTrip in Matlab analysiert (Oostenveld et al., 2011).

2.7.1) Präprozessierung

Die Präprozessierung wurde mittels der frei verfügbaren Toolbox EEGLab v11.0.1.1b durchgeführt (Delorme and Makeig, 2004). Die Abtastrate wurde auf 1000Hz festgelegt. Gegen Schwitzartefakte wurde ein Hochpassfilter genutzt, der die untere Grenzfrequenz für die EEG-Daten auf 1Hz festsetzte. Die obere Grenzfrequenz von 200Hz wurde über einen Tiefpassfilter geregelt, es wurde kein 50Hz-Filter genutzt.

Für die EMG-Aufzeichnung wurde das Frequenzspektrum auf den Bereich zwischen 1 und 200Hz begrenzt. Die bipolaren Muskelkanäle jedes einzelnen Muskels wurden voneinander abgezogen, dadurch konnten Störsignale entfernt werden. Die gefilterten EMG-Daten der acht verbliebenen Muskelkanäle wurden anschließend rektifiziert.

Durch visuelle Datenanalyse wurde der Datensatz danach manuell von groben Muskelartefakten gereinigt und anschließend in die unabhängige Komponentenanalyse (ICA) überführt (Delorme and Makeig, 2004). Dieses Verfahren ermöglicht die Visualisierung von Augen- oder Muskelartefakten, da es nicht einzelne Kanäle, sondern verschiedene elektrophysiologische Komponenten aus allen Kanälen entsprechend ihrer Varianz erfasst.

Als Augenbewegungsartefakte wurden Komponenten definiert, die folgende Spezifikationen aufwiesen (siehe auch Abbildung 11):

- hohe, selektiv frontopolar lokalisierte Power im Topoplot
- Power-Gipfel im Niederfrequenzbereich unter 5Hz, danach flacher Abfall der Powerkurve und fehlende Aktivität in höheren Frequenzbereichen
- distinkte, kurz andauernde, repetitive Signalanhebungen im kontinuierlichen Datensatz über die Zeit

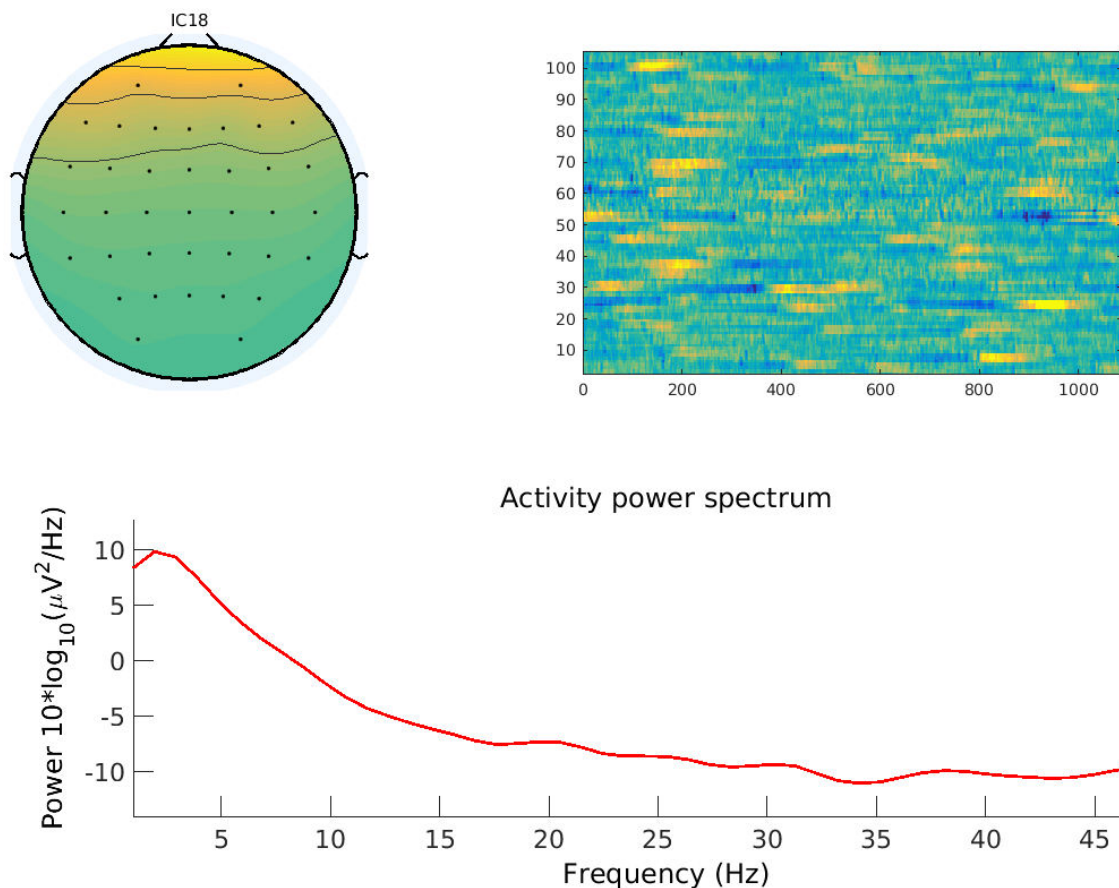


Abb. 11: Augenbewegungsartefakt.

Im Topoplot links oben gut sichtbare, isoliert frontopolare Aktivität. Rechts oben klar abgrenzbare, repetitive Signalanhebungen; das Powerspektrum unten zeigt den Power-Gipfel im Niederfrequenzbereich.

Als Muskelartefakte wurden Komponenten definiert, die in einzelnen, häufig temporal lokalisierten Kanälen eine hohe Power in Hochfrequenzbereichen um 20-40Hz zeigten.

Die restlichen Komponenten wurden akzeptiert und die Daten in das zeitbezogene Elektrodensystem rücktransformiert. Abschließend wurde über die EEG-Daten eine Laplace-Transformation nach Hjorth durchgeführt (Hjorth, 1975). Dafür wurden von den Signalen jedes einzelnen EEG-Kanals die gemittelten Signale aller umliegenden Kanäle abgezogen. Dadurch konnten Störsignale umliegender Kanäle herausgefiltert werden. Als umliegende Kanäle wurden die jedem einzelnen Kanal unmittelbar angrenzenden Kanäle definiert.

2.7.2) Artefakte und Grenzen der Analysierbarkeit

Aufgrund eines mutmaßlichen Stimulationsartefaktes waren für uns bestimmte β -Frequenzbereiche einer Analyse nicht zugänglich (siehe Abbildung 12).

Die Artefakte traten nur bei Patienten mit THS auf, nicht bei Patienten in StimOff oder bei gesunden Kontrollen.

Vermutlich handelt es sich um einen Aliasing-Effekt, dieser entsteht bei Anwesenheit von Frequenzen oberhalb der Nyquist-Frequenz im abzutastenden Signal (Epstein, 2003). Das Artefakt bei 24Hz könnte die harmonische Frequenz des 12Hz-Artefakts sein (Sun et al., 2014).

Die Artefaktkomponente konnte in der unabhängigen Komponentenanalyse identifiziert, jedoch leider nur unvollständig entfernt werden (siehe Abbildung 13 und 14).

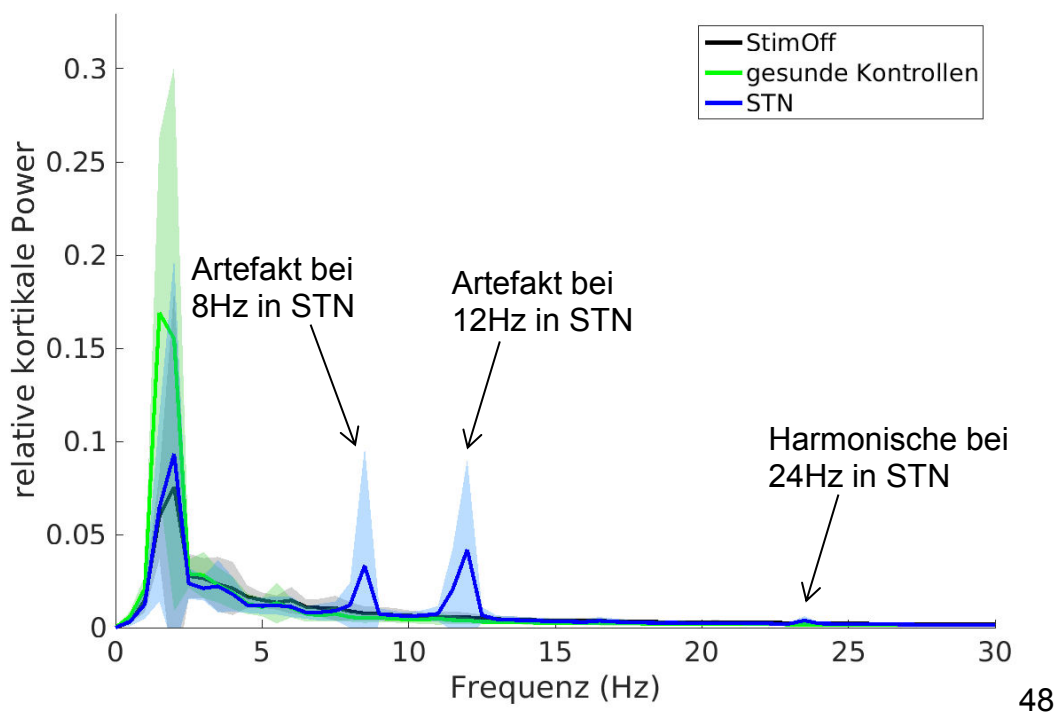


Abb. 12: Das Artefakt in der relativen kortikalen Power.

Mittelwerte (Ordinate) und Standardabweichung des Mittelwerts über der Cz-Elektrode von 0 bis 30Hz (Abszisse) bei Patienten ohne Stimulation („StimOff“, schwarzer Graph), STN (blauer Graph), und bei gesunden Kontrollen (grüner Graph) während des Gehens.

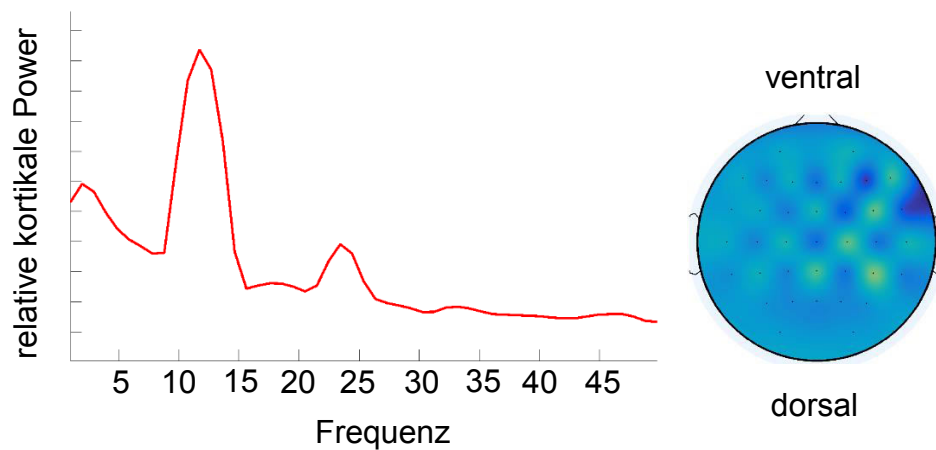


Abb. 13: Darstellung des Artefakts als unabhängige Komponente.

Bei Patient Nr.10 in STN in der unabhängigen Komponentenanalyse.

Im Powerspektrum (links) ist das Artefakt bei 12Hz mit seiner harmonischen Frequenz bei 24Hz zu sehen.

Der Topoplot (rechts oben) zeigt die kortikale Verteilung der Artefaktkomponente.

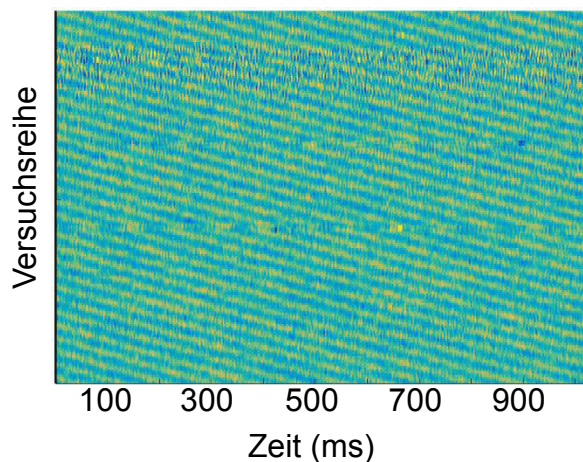


Abb. 14: Die Artefaktkomponente im kontinuierlichen Datensatz.

Das Muster erinnert an ein 50-Hz-Brummen, vermutlich handelt es sich um ein Stimulationsartefakt.

Das Artefakt war im Hintergrund der meisten Komponenten bei fast allen Patienten wiederzufinden, ein komplettes Entfernen hätte auch zum Verlust großer Mengen physiologischer Daten geführt.

Das Alpha-Artefakt konnte bei exakt 8,35Hz bestimmt und mit Hilfe eines speziellen Filters ($8,35\text{Hz} \pm 0,05\text{Hz}$) entfernt werden. Die übrigen Daten blieben von der Anwendung dieses Filters unverändert (siehe Abbildung 15).

Die Option eines Artefaktfilters bestand jedoch leider nicht für die Artefaktkomponente bei 12Hz, da diese ein deutlich breiteres Frequenzspektrum erfasste.

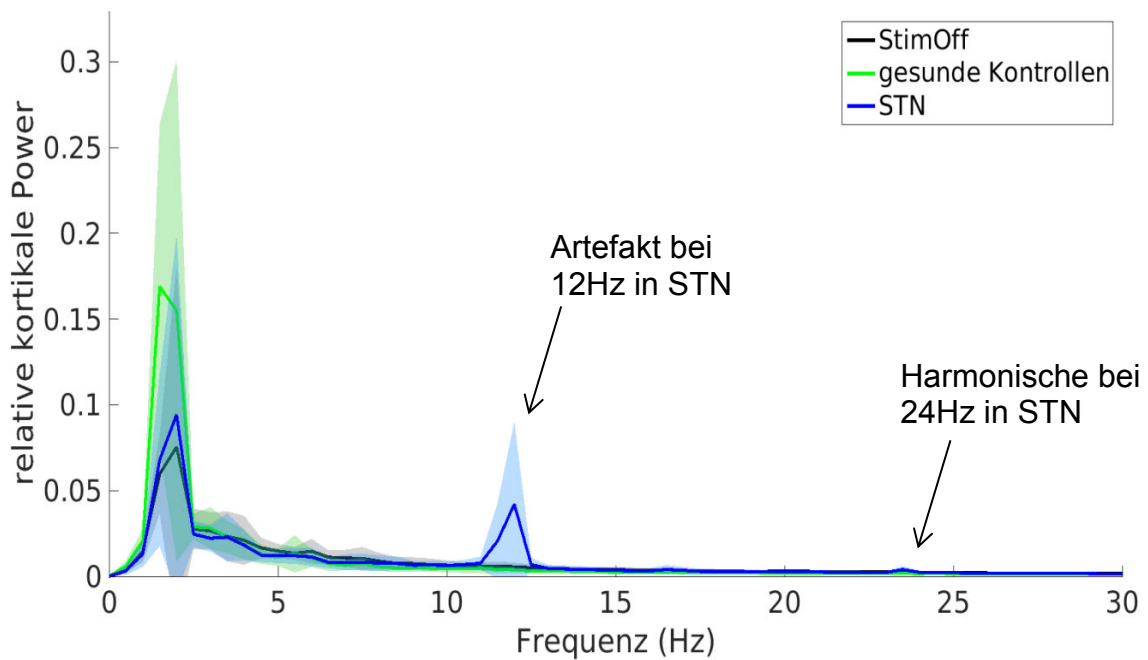


Abb. 15: Relative kortikale Power nach Anwendung des Filters.

Mittelwerte (Ordinate) und Standardabweichung des Mittelwerts über der Cz-Elektrode von 0 bis 30Hz (Abszisse) bei Patienten ohne Stimulation („StimOff“, schwarzer Graph), STN (blauer Graph), und bei gesunden Kontrollen (grüner Graph) während des Gehens. Das Artefakt im Alpha-Frequenzbereich ist verschwunden.

Aufgrund des Artefaktes wurden nur die Frequenzbereiche zwischen 0,5 und 3Hz, zwischen 7 und 9Hz, sowie im mittleren β -Frequenzbereich zwischen 18 und 22Hz analysiert.

Im Laufe der Studie zeigte sich des Weiteren, dass die Kondition „dual task“ in der Komplexität ihrer Durchführung die Fähigkeiten einiger Patienten leider überschritt. Wir haben uns im Laufe der Studie deshalb dazu entschieden, von jedem Patienten zumindest Daten über das normale Laufen, sowie im Sitzen und Stehen in Ruhe zu erheben.

2.7.3) Kortikale Spektralanalyse

Die Spektralanalyse wurde mittels der EEG-/EMG-Analysesoftware fieldtrip durchgeführt (Oostenveld et al. 2011).

Als interessante Frequenzbereiche wurden unter Berücksichtigung des vorab beschriebenen Stimulationsartefaktes der Schrittfrequenzbereich (0,5-3Hz), α (7-9Hz, niedrige Alpha-Wellen), und β (18-22Hz, Beta-Wellen) definiert.

Unter Nutzung der Fast Fourier Transformation wurden die EEG-Grundsignale in die Spektralanalyse überführt (Welch 1967; Delorme and Makeig, 2004). Die Fourier-Transformation stellt die Aktivität in einem bestimmten EEG-oder EMG-Frequenzbereich als Sinus-/Kosinus Schwingung mit einer bestimmten Phasenlänge dar. Die Spektralanalyse ermöglichte die Beurteilung der Amplituden der einzelnen vorab beschriebenen Frequenzbereiche und somit eine Beurteilung der Aktivitätszustände der abgeleiteten Hirnareale.

Um eine Frequenzauflösung von 0,5Hz zu erreichen, wurde die kortikale Power über ein Hanning-Fenster mit einer Fensterlänge von 2000ms in einem Frequenzbereich von 0,5 bis 100Hz analysiert. Berechnet wurde dabei die relative Power, indem die Power jedes einzelnen Frequenzbereiches durch die Summe der Power aller Frequenzen zwischen 0,5 und 100Hz dividiert wurde. Diese Art der Poweranalyse ist weniger störungsanfällig für Bewegungs-oder Muskelartefakte als die Analyse der absoluten Powerwerte.

2.7.4) Kohärenzanalyse

CMC spiegelt das Ausmaß an synchronisierter Aktivität zwischen Kortex und Muskel wieder und nimmt Werte zwischen 0 (keine Kohärenz zwischen den Signalen) und 1 (Signale komplett kohärent) an. Man kann Kohärenz, wie bereits erwähnt, als Korrelation zwischen zwei Signalen verstehen und mathematisch folgendermaßen darstellen (Conway et al., 1995; Timmermann et al., 2007):

$$coh_{xy}(f) = \frac{|P_{xy}(f)|^2}{P_{xx}(f)P_{yy}(f)}$$

Die Kohärenz (coh_{xy}) ist dabei gleich dem Quadrat der Kreuzspektraldichte der Signale x und y geteilt durch das Produkt der Spektraldichte der Signale (P_{xx} und P_{yy}). Das Signifikanzniveau der Kohärenz wurde mittels einer Bootstrap - Annäherung berechnet, die Kohärenz zwischen Kortex und Muskel wurde als signifikant erachtet, wenn sie oberhalb des Signifikanzniveaus lag.

2.7.5) Analyse der Phasenverzögerung zwischen kortikaler und muskulärer Aktivität im Bereich der Schrittfrequenz

Wir bestimmten die Phasendifferenz zwischen kortikalem und muskulärem Signal im Schrittfrequenzbereich (siehe Tabelle 4). Phasenverzögerungen ungleich von null lassen Volumenleitung als Ursache einer signifikanten Kohärenz als unwahrscheinlich gelten (Haufe et al., 2013; Hipp et al., 2012; Weiß et al., 2015). Dies ist bedeutend, da mechanische Schwingungen in Relation zum Gangzyklus zu Artefakten sowohl im EEG als auch EMG führen könnten im Sinne einer Artefakt-bedingten Ursache scheinbar vorhandener CMC. Für unsere Berechnungen wurde die Phasenverzögerung (TD) in Radiant angegeben. Genuine CMC (in Abgrenzung zur Artefakt-bedingten CMC) wurde

dann angenommen, wenn die Phasenverzögerung eindeutig different von 0, bzw. π , inklusive eines ausreichenden Sicherheitsabstandes war:

- $TD > 0,1$
- $TD \neq \pi (\pm \frac{\pi}{10})$

2.7.6) Muskuläre Spektralanalyse

Für die Analyse der muskulären Power wurden die gleichen Frequenzbereiche wie für die Berechnung der kortikalen Power und der kortikomuskulären Kohärenz verwendet. Der M. gastrocnemius und der M. tibialis anterior wurden als periphere Extremitätenmuskulatur, der M. rectus femoris und der M. semitendinosus als proximale Extremitätenmuskulatur definiert.

Um eine Frequenzauflösung von 0,5Hz zu erreichen, wurde die muskuläre Power über ein Hanning-Fenster mit einer Fensterlänge von 2000ms in einem Frequenzbereich von 0,5 bis 200Hz analysiert.

2.7.7) Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS 21 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Germany) und in field trip (Oostenveld et al. 2011).

Die Entscheidung für oder wider Normalverteilung wurde über die Analyse der Datenhistogramme auf Gauss'sche Verteilungstendenzen und unter Nutzung von Kolmogorov-Smirnoff-Tests getroffen (bei $p < 0,05$ wurde die Entscheidung gegen Normalverteilung getroffen).

Dabei wurden zuerst die Daten der kortikalen und muskulären Power, sowie der kortikomuskulären Kohärenz von Patienten in StimOff mit den Daten der gesunden Kontrollprobanden über t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen, bei nicht normalverteilten Daten wurden nichtparametrische Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

Die Daten von Patienten in StimOff wurden dann mit den Daten in STN und SNr über t-Tests für abhängige Stichproben, beziehungsweise über Varianzanalysen mit Messwiederholung (Off, STN, SNr) oder über Friedman-Rangsummentests für abhängige Stichproben verglichen.

Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt, die α -Fehlerwahrscheinlichkeit auf 5% festgelegt. Alle EEG Daten wurden statistisch in field trip über cluster-basierte Permutationstests mit einer Montecarlo-Korrekturmethode für multiples Testen ausgewertet.

Statistische Auswertung der muskulären Power

Die muskuläre Power aller teilnehmenden Patienten und Probanden wurde in SPSS21 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Germany) statistisch ausgewertet. Statistische Auswertungen der EMG-Daten wurden zur Vermeidung multiplen Testens an die Ergebnisse aus den Tests der CMC gekoppelt. Es wurden die Muskeln in den Frequenzbereichen signifikanter CMC untersucht, da zu erwarten war, dass sich Veränderungen der kortikalen Aktivität letztlich auch in veränderter muskulärer Power widerspiegeln würden (Wessel et al., 2016). Dabei wurde die Power des Muskels der rechten und linken Seite gemittelt und anschließend in die Frequenzbänder des Schrittfrequenzbereiches (0,5-3Hz), niedrige-Alphafrequenzen (7-9Hz) und Beta-Frequenzbereich (18-22Hz) zusammengefasst. Auf diese Weise konnte die Auswertung der Power der unteren Extremitätenmuskulatur über wenige t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests mit vorab verfasster Fragestellung erfolgen. Eine Korrektur für multiples Testen war bei Durchführung von mehr als zwei willkürlich durchgeführten statistischen Tests über die Mittelwertsdifferenzen der EMG-Power gesunder Kontrollprobanden und Patienten in StimOff ohne vorab formulierte Fragestellung vorgesehen (Kim and van de Wiel, 2008). Die Gesamtzahl der willkürlich durchgeführten statistischen Einzeltests über Mittelwertsunterschiede zwischen der EMG-Power gesunder Kontrollprobanden und Patienten in StimOff lag bei unseren Analysen bei zwei, insofern wurden unsere Ergebnisse der EMG-Analyse nicht für multiples Testen korrigiert. Zur Überprüfung der Varianzhomogenität zwischen den getesteten Faktoren wurde bei den t-Tests der Levene-Test genutzt (bei $p > 0,05$ konnte Varianzhomogenität angenommen werden). Ein paarweiser Vergleich der einzelnen Faktoren miteinander (muskuläre Power in StimOff mit STN, sowie in StimOff mit SNr) wurde nur bei signifikanten Unterschieden in der Varianzanalyse bzw. in

Friedmans Rangsummentest durchgeführt. Mauchly's Test auf Sphärizität diente der Überprüfung auf Varianzhomogenität der Mittelwertsdifferenzen der Faktoren (StimOff, STN, SNr), bei signifikanten Hinweisen auf Verletzung der Sphärizität ($p < 0,05$) wurde eine Korrektur nach Greenhouse-Geisser verwendet.

Statistische Auswertung der Kinematik und der UPDRS III

Die Daten aus den UPDRS-Fragebögen und die Daten der kinematischen Sensoren wurden ebenfalls über eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (StimOff, STN, SNr) bzw. über Friedman-Rangsummentests ausgewertet.

3) Ergebnisse

3.1) Gangkinematische Schrittfrequenzbestimmung bei Patienten und gesunden Kontrollprobanden

Gesunde Kontrollprobanden hatten mit $1,75 (\pm 0,2)$ Schritten pro Sekunde eine ähnliche Schrittfrequenz wie Patienten in StimOff mit $1,77 (\pm 0,3)$ Schritten pro Sekunde (siehe Abbildung 16).

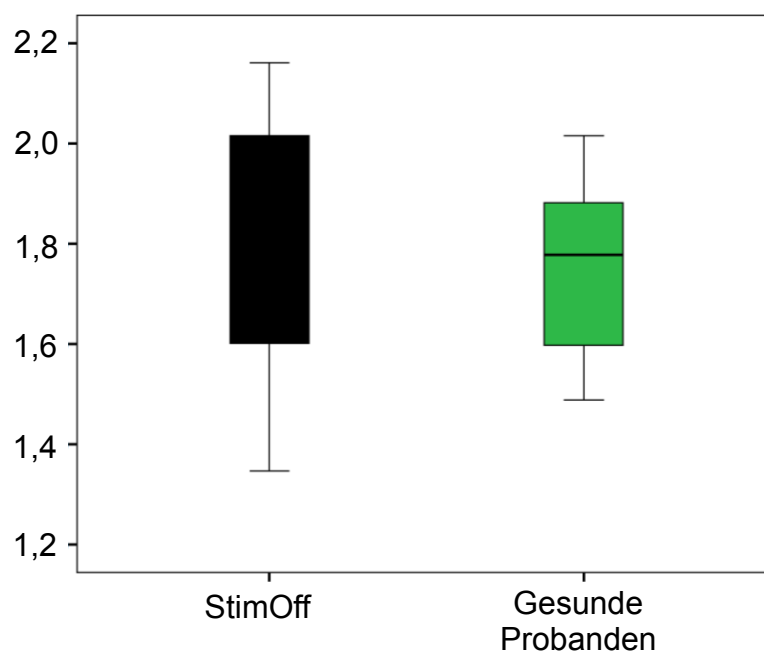


Abb. 16: Schrittfrequenz von Patienten in StimOff und gesunden Probanden.
Gemittelte Schrittfrequenz vom rechten und linken Bein während des Gehens als Boxplot, Patienten in StimOff (schwarze Box) und gesunde Kontrollprobanden (grüne Box). Y-Achse: Schritte pro Sekunde.

3.2) Ergebnisse der Power- und Kohärenzanalysen von gesunden Kontrollprobanden und Patienten in StimOff im Vergleich

3.2.1) Kortikale Power gesunder Kontrollen und Patienten in StimOff im Schrittfrequenzbereich

Kortikale Power im Schrittfrequenzbereich war bei Patienten in StimOff in zentralen gangmotorisch relevanten Arealen während des Gehens signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollprobanden ($p < 0,005$; siehe Abbildung 17 und 18).

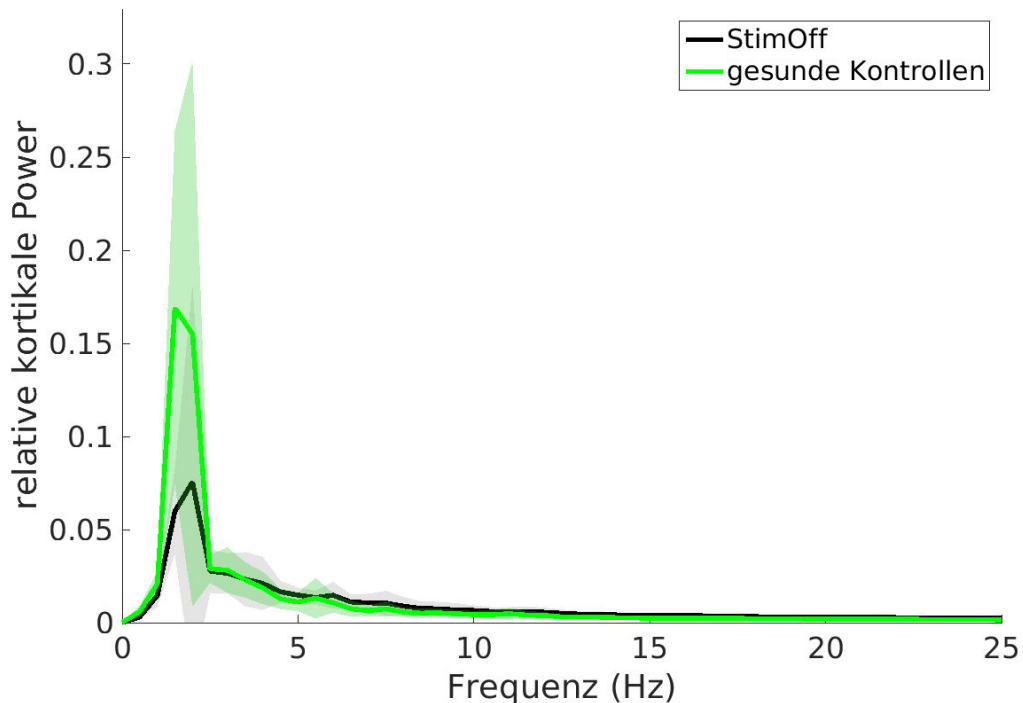


Abb. 17: Relative kortikale Power des Schrittfrequenzbereiches über der Cz-Elektrode bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden.

Power zwischen 0,5 und 25Hz während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und gesunden Kontrollprobanden (grüner Graph), Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte. Die Mittelwertsunterschiede im Bereich der Schrittfrequenz waren signifikant ($p < 0,005$).

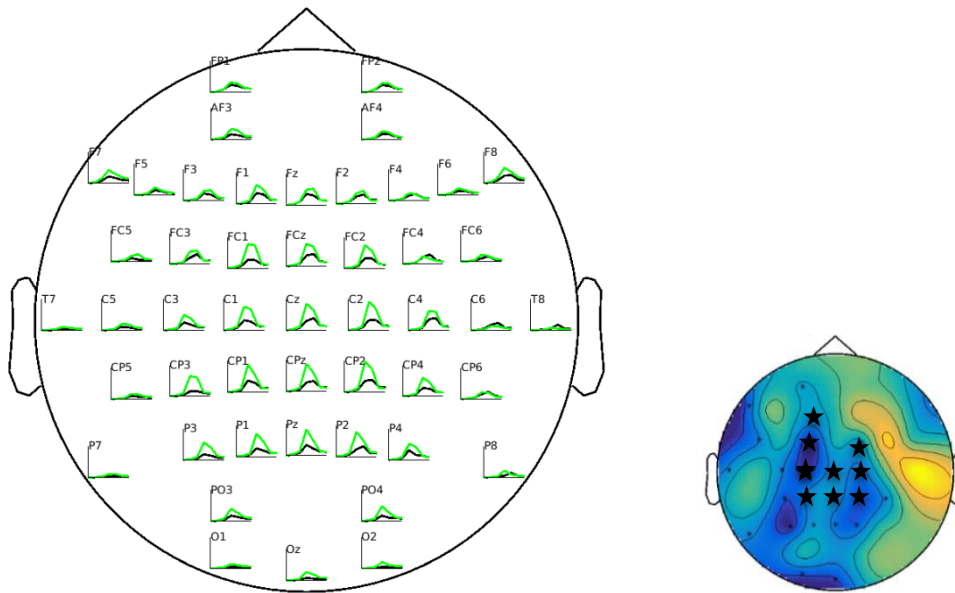


Abb. 18: Relative kortikale Power des Schrittfrequenzbereiches bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden-Multiplot und Statistik.

Power im Schrittfrequenzbereich während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und gesunden Kontrollprobanden (grüner Graph).

Rechts: statistische Auswertung der kortikalen Power, blaue Areale zeigen niedrigere kortikale Power bei Patienten in StimOff als bei gesunden Kontrollprobanden im Schrittfrequenzbereich (* gangmotorisch relevante Areale; $p < 0,005$).

3.2.2) Kortikale Power gesunder Kontrollen und Patienten in StimOff im Beta- und niedrigen Alphafrequenzbereich

Im Frequenzbereich zwischen 7 und 9 Hz war die relative kortikale Power bei Patienten in StimOff in zentralen gangmotorisch relevanten Arealen während des Gehens signifikant höher als bei gesunden Kontrollprobanden ($p < 0,05$; siehe Abbildung 19 und 20).

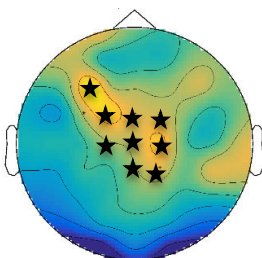


Abb. 19: Statistische Auswertung der kortikalen Power zwischen 7 und 9Hz bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden.

Helle Areale zeigen höhere kortikale Power bei Patienten in StimOff als bei gesunden Kontrollprobanden während Laufens im eigenen Tempo an (*gangmotorisch relevante Areale; $p < 0,05$).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede kortikaler Power im Beta-Frequenzbereich (18-22Hz) zwischen gesunden Kontrollprobanden und Patienten im StimOff während des Gehens nachgewiesen werden ($p>0,05$).

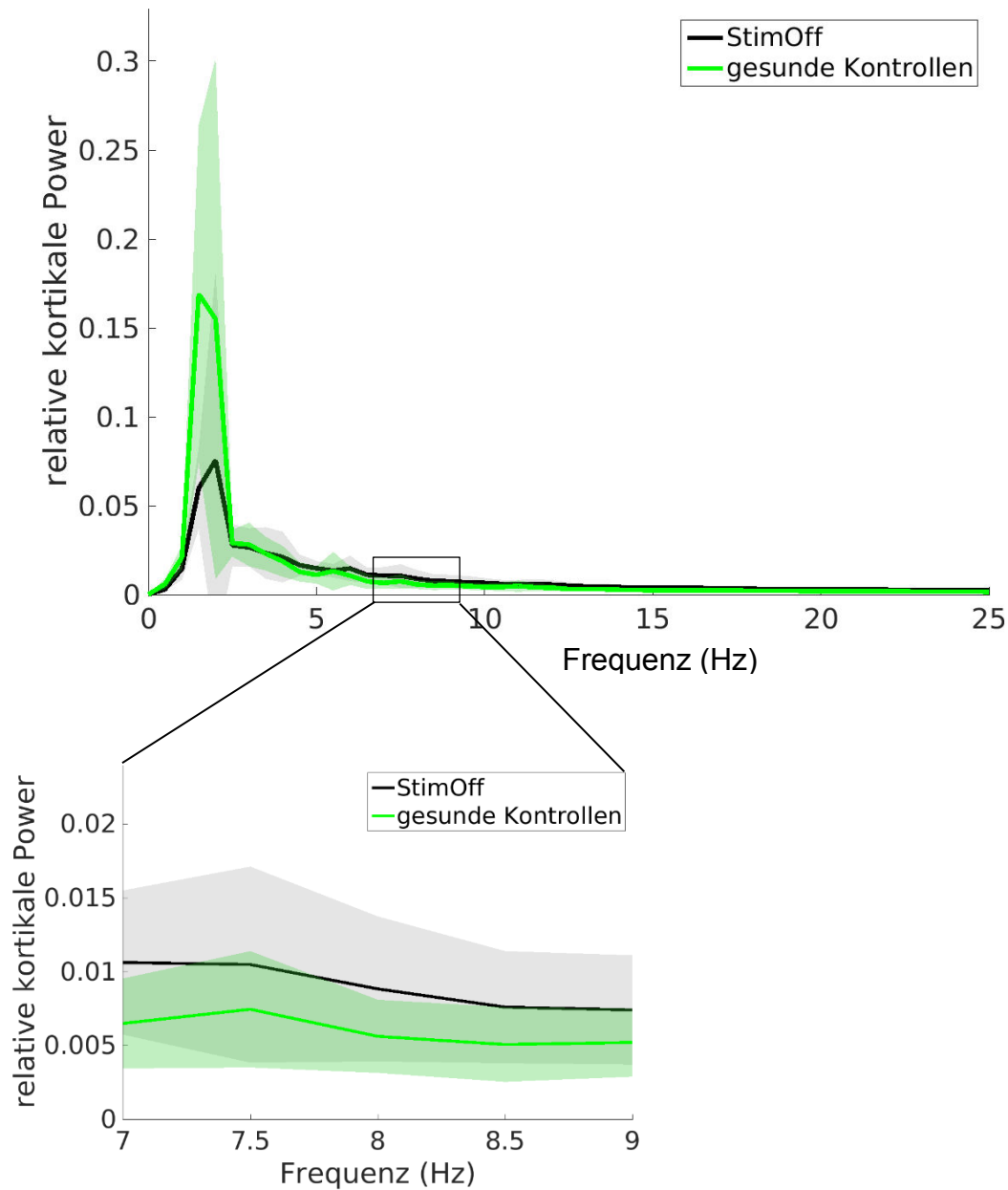


Abb. 20: Relative kortikale Power über Cz im Bereich zwischen 7 und 9Hz bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden.

Power zwischen 7 und 9Hz während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und gesunden Kontrollprobanden (grüner Graph), Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte. Die Mittelwertsunterschiede waren signifikant ($p<0,05$).

3.2.3) CMC im Schrittfrequenzbereich bei gesunden Kontrollprobanden und Patienten in StimOff

Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zeigten Patienten in StimOff während des Gehens im Schrittfrequenzbereich eine signifikant niedrigere Kohärenz zwischen gangmotorisch relevanten Arealen und der Muskulatur der unteren Extremität ($p < 0,005$). Dies galt sowohl für die proximale (M. semitendinosus, M. quadrizeps femoris), als auch für die distale Extremitätenmuskulatur (M. gastrocnemius, M. tibialis anterior) und ließ sich für beide Seiten darstellen (siehe exemplarisch die CMC-Plots zum M. gastrocnemius in Abbildung 21-23).

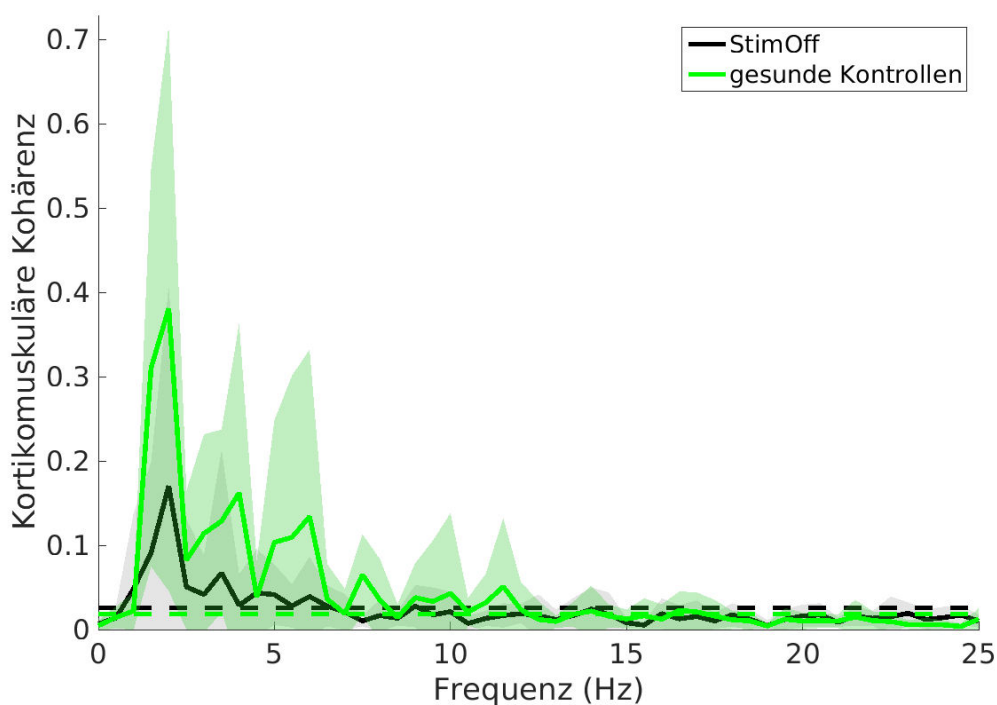


Abb. 21: CMC bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden-Einzelplot (Cz-Elektrode).

Kohärenz zwischen 0,5 und 25Hz und M. gastrocnemius links während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und bei gesunden Kontrollprobanden (grüner Graph), Mittelwerte, Standardabweichung der Mittelwerte und Signifikanzniveau (gestrichelte Linien). Die Unterschiede im Schrittfrequenzbereich waren signifikant ($p < 0,005$).

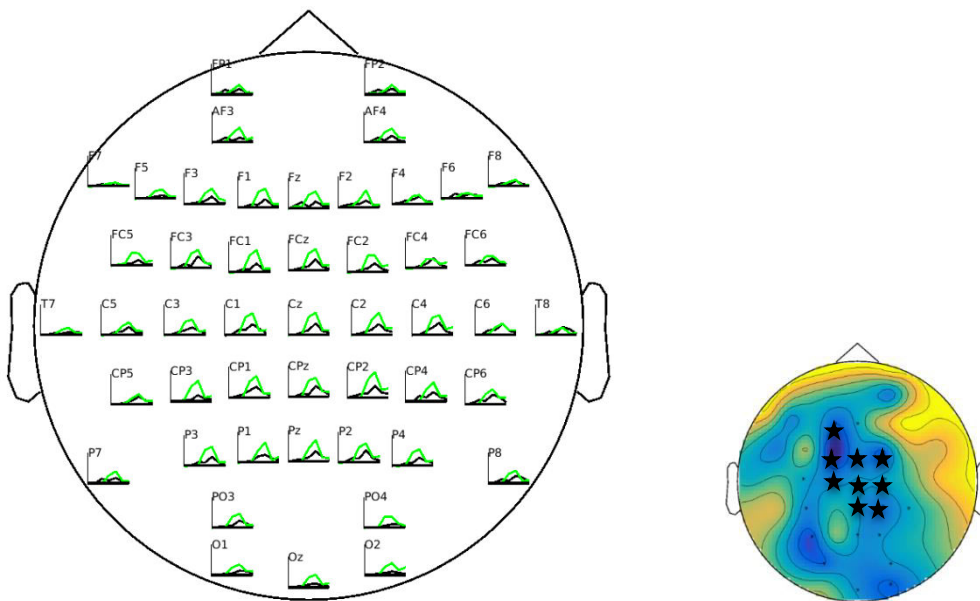


Abb. 22: CMC links bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden-Multiplot. Kohärenz zum linken M. gastrocnemius im Schrittfrequenzbereich während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und bei gesunden Kontrollprobanden (grüner Graph).

Rechts: statistische Auswertung der Kohärenzdaten im Schrittfrequenzbereich bei gesunden Kontrollprobanden und Patienten in StimOff. Blaue Areale zeigen niedrigere Kohärenz bei Patienten in StimOff im Vergleich zu gesunden Kontrollen (*gangmotorisch relevante Areale; $p < 0,005$).

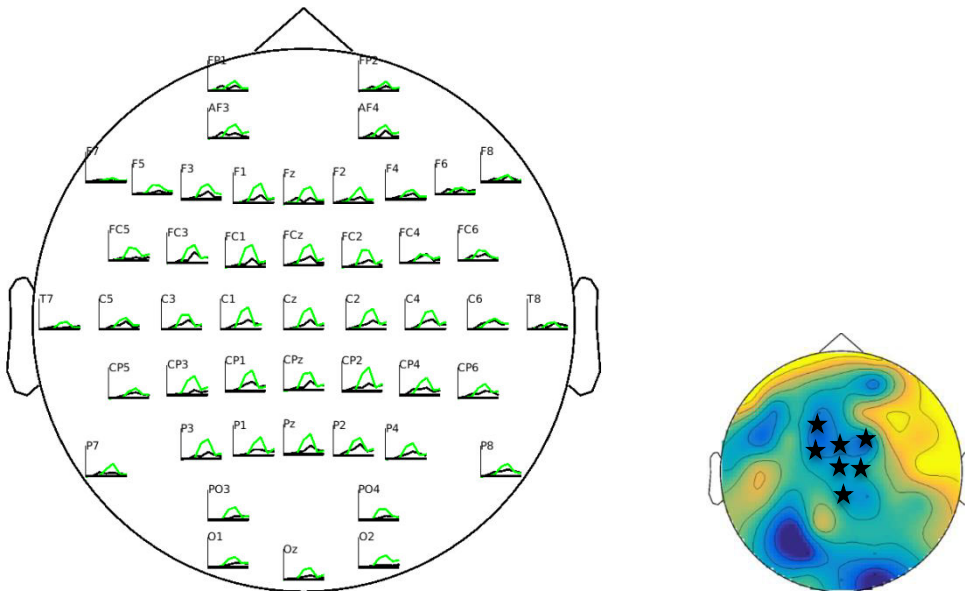


Abb. 23: CMC rechts bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden-Multiplot. Kohärenz im Bereich der Schrittfrequenz zum rechten M. gastrocnemius während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und bei gesunden Kontrollprobanden (grüner Graph).

Rechts: statistische Auswertung der Kohärenzdaten im Schrittfrequenzbereich bei gesunden Kontrollprobanden und Patienten in StimOff. Blaue Areale zeigen niedrigere Kohärenz bei Patienten in StimOff im Vergleich zu gesunden Kontrollen (*gangmotorisch relevante Areale; $p < 0,05$).

3.2.4) Kortikomuskuläre Phasenverzögerung

Berechnet wurde die Phasendifferenz zwischen kortikalem Signal über der Cz-Elektrode und muskulärem Signal des M. gastrocnemius linksseitig, für jeden Patienten in StimOff und gesunden Kontrollprobanden in seiner individuellen Schrittfrequenz (siehe Tabelle 4). Fast alle untersuchten Patienten in StimOff und gesunden Kontrollprobanden zeigten positive oder negative Zeitverzögerung ungleich null bzw. T_D zwischen kortikalem und muskulärem Signal im Bereich der Schrittfrequenz von 1,5 bis 2Hz.

Patient	T_D 1,5Hz	T_D 2Hz	Proband	T_D 1,5Hz	T_D 2Hz
PK3	0,79	1,48	GP1	0,79	0,75
PK4	2,24	0,63	GP2	-0,30	-1,47
PK5	-2,16	-2,45	GP3	-2,87	-2,48
PK6	0,16	2,09	GP4	1,85	1,97
PK7	0,8	-0,74	GP5	-2,15	-2,52
PK8	2,56	0,89	GP6	-2,87	-2,84
PK9	1,15	-1,82	GP7	1,38	1,14
PK10	1,14	-2,51	GP8	1,42	1,07
PK11	0,86	0,45	GP9	0,63	0,53
PK12	2,84	2,40	GP10	1,24	1,25
PK13	-1,55	-1,77	GP11	-2,77	-2,90
PK14	-1,88	2,51	GP12	-2,79	0,41
PK15	-0,52	-2,18	GP13	0,09	-0,07
PK16	0,23	0,46	GP14	0,78	0,70
			GP15	0,24	-0,11
			GP16	2,17	2,20
			GP17	0,63	0,27

Tab. 4: Zeitverzögerungsanalyse zwischen EEG-und EMG-Signal.
 Zeitliche Verzögerung zwischen Kortex (Cz) und M. gastrocnemius links in Radiant.
 Rechts: Patienten in StimOff; links: GP (gesunde Kontrollprobanden). T_D :
 Zeitverzögerung in Radiant bei 1,5 und 2Hz.

3.2.5) CMC im Beta-und niedrigen Alphafrequenzbereich bei gesunden Kontrollen und Patienten in StimOff

Es wurden keine signifikanten Unterschiede der CMC des niedrigen Alpha-und Betafrequenzbereiches zwischen gesunden Kontrollprobanden und Patienten in StimOff während normalen Gehens gefunden.

3.2.6) Muskuläre Power bei gesunden Kontrollprobanden und Patienten in StimOff im Schrittfrequenzbereich

Berechnet wurden die muskuläre Power und die Standardabweichung des Mittelwerts im Schrittfrequenzbereich (siehe Abbildung 24).

Während des Gehens im eigenen Tempo zeigten gesunde Kontrollprobanden im Schrittfrequenzbereich eine signifikant höhere muskuläre Power der distalen Extremitätenmuskulatur als Patienten in StimOff ($p < 0,005$; unabhängige Stichproben t-Test der muskulären Power des M. gastrocnemius, Varianzhomogenität konnte angenommen werden ($p > 0,05$; Levene-Test)).

Auch die Power der proximalen Extremitätenmuskulatur war bei gesunden Probanden im Schrittfrequenzbereich während des Gehens signifikant höher als bei Patienten in StimOff ($p < 0,05$; unabhängige Stichproben t-Test der muskulären Power des M. semitendinosus, Varianzhomogenität konnte nicht angenommen werden ($p < 0,05$; Levene-Test), siehe Abbildung 25).

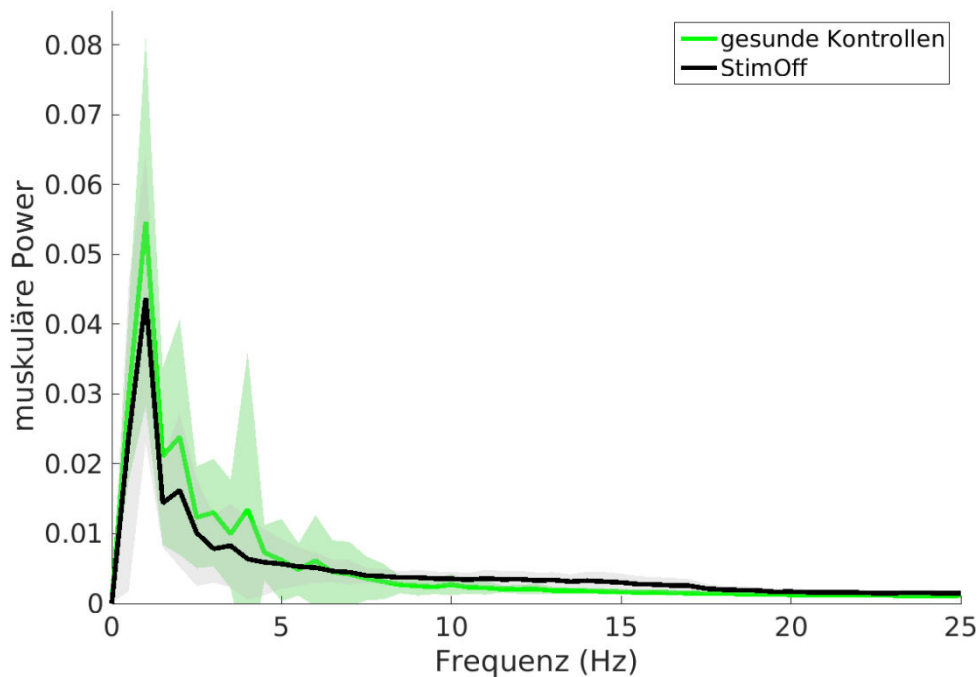


Abb. 24: Muskuläre Power der distalen Extremitätenmuskulatur bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden.

Power des linken M. gastrocnemius zwischen 0,5 und 25Hz während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und gesunden Kontrollprobanden (grüner Graph), Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte. Die Mittelwertsunterschiede im Bereich der Schrittfrequenz waren signifikant ($p < 0,005$).

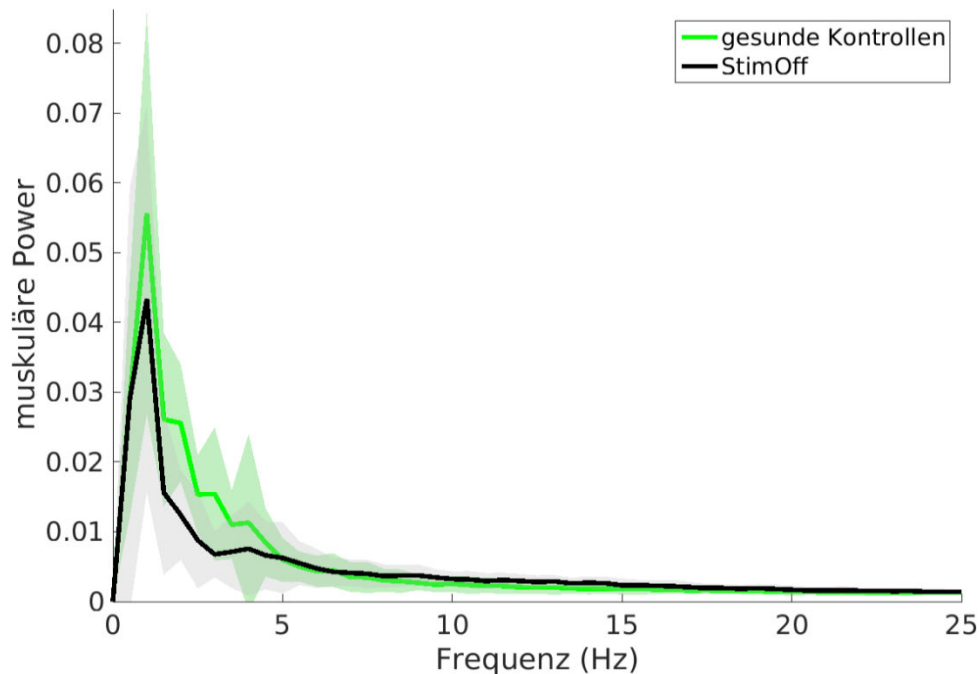


Abb. 25: Muskuläre Power der proximalen Extremitätenmuskulatur bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden.

Power des linken M. semitendinosus zwischen 0,5 und 25Hz während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und gesunden Kontrollprobanden (grüner Graph), Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte. Die Mittelwertsunterschiede im Bereich der Schrittfrequenz waren signifikant ($p < 0,05$).

3.2.7) Muskuläre Power gesunder Kontrollprobanden und Patienten in StimOff im Beta- und niedrigen Alpha-Frequenzbereich

Während des Gehens zeigten Patienten in StimOff in der distalen Extremitätenmuskulatur eine signifikant höhere muskuläre Power des niedrigen Alphafrequenzbereichs als gesunde Kontrollprobanden ($p < 0,05$; unabhängige Stichproben t-Test der muskulären Power des M. gastrocnemius, Varianzhomogenität konnte angenommen werden ($p > 0,05$; Levene-Test)). Siehe auch Abbildung 26.

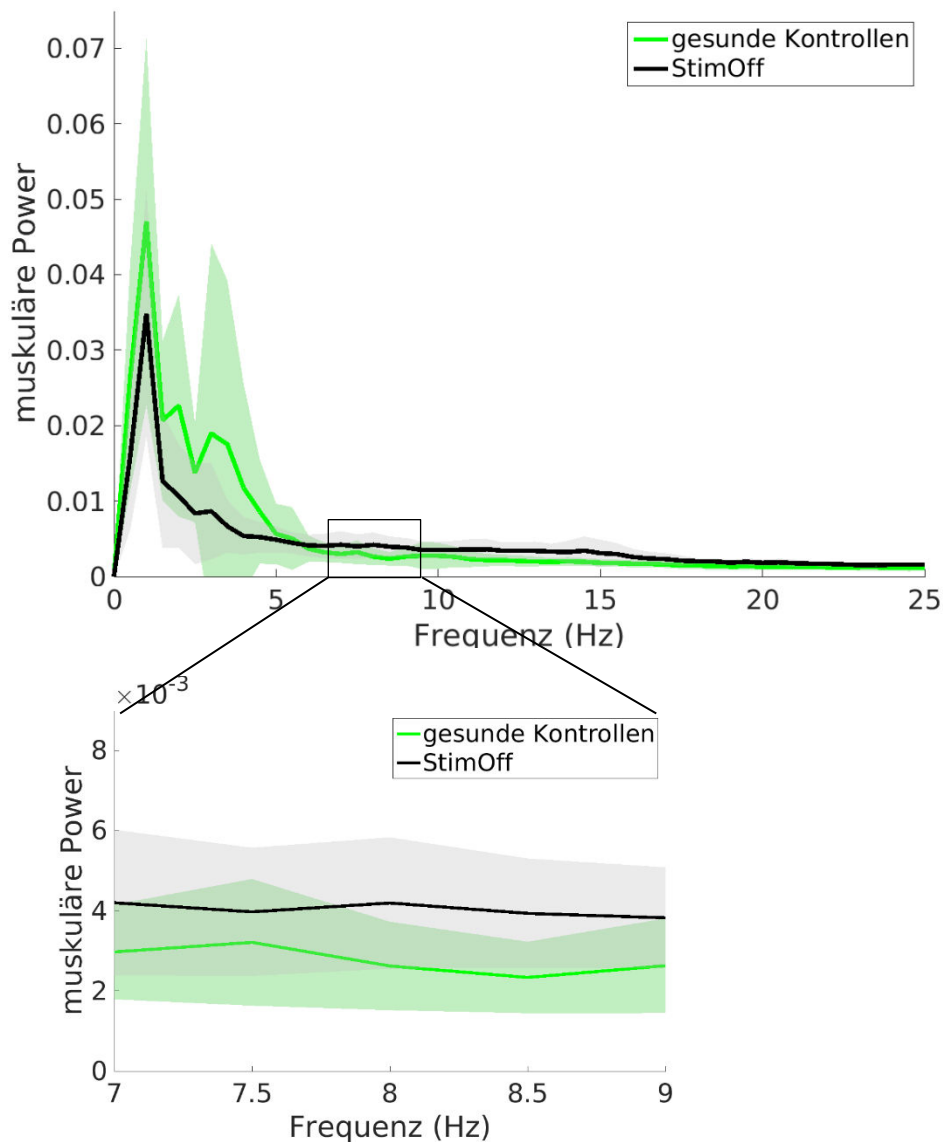


Abb. 26: muskuläre Power des niedrigen Alpha-Frequenzbereiches bei Patienten in StimOff und gesunden Kontrollprobanden-Einzelplot.
 Power des rechten M. gastrocnemius zwischen 7 und 9Hz während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und bei gesunden Kontrollprobanden (grüner Graph), Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte. Die Unterschiede waren signifikant ($p < 0,05$).

Die muskuläre Power der peripheren Extremitätenmuskulatur gesunder Kontrollprobanden war im Beta-Frequenzbereich (18-22 Hz) signifikant niedriger als bei Patienten in StimOff ($p < 0,005$; Mann-Whitney-U Test der muskulären Beta-Power (18-22Hz; siehe Abbildung 27).

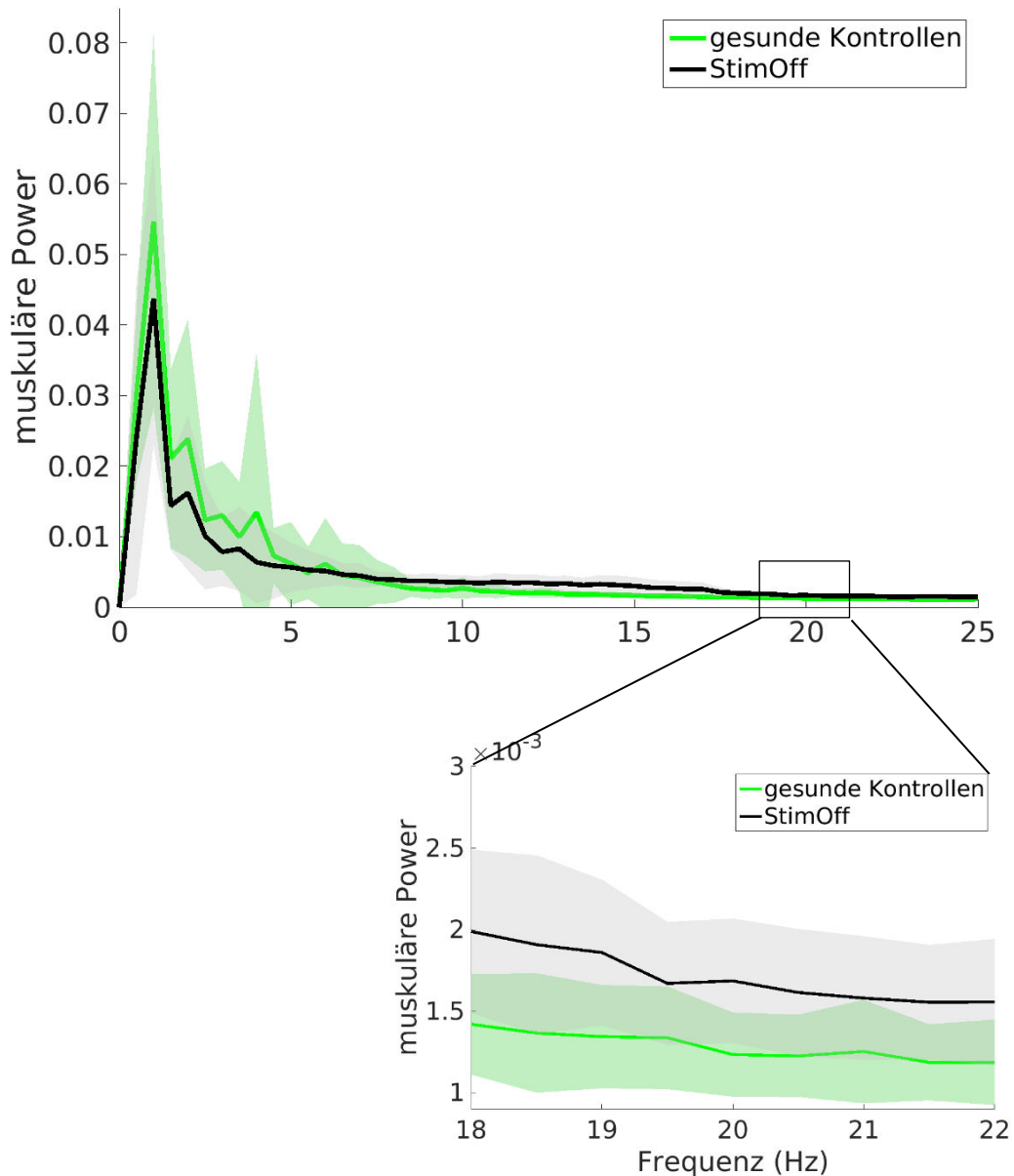


Abb. 27: Muskuläre Power des Beta-Frequenzbereiches bei Patienten in StimOff und gesunden Kontrollprobanden-Einzelplot.

Power des linken M. gastrocnemius zwischen 18 und 22Hz während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und bei gesunden Kontrollprobanden (grüner Graph), Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte. Die Unterschiede waren signifikant ($p < 0,005$).

3.3) Gangkinematische Ermittlung der Schrittfrequenz bei Patienten in StimOff, STN und SNr

Die mittlere Schrittfrequenz der Patienten betrug in StimOff 1,7 ($\pm 0,3$), in STN 1,7 ($\pm 0,2$) und in SNr 1,8 ($\pm 0,3$) Schritte pro Sekunde (siehe Abbildung 28).

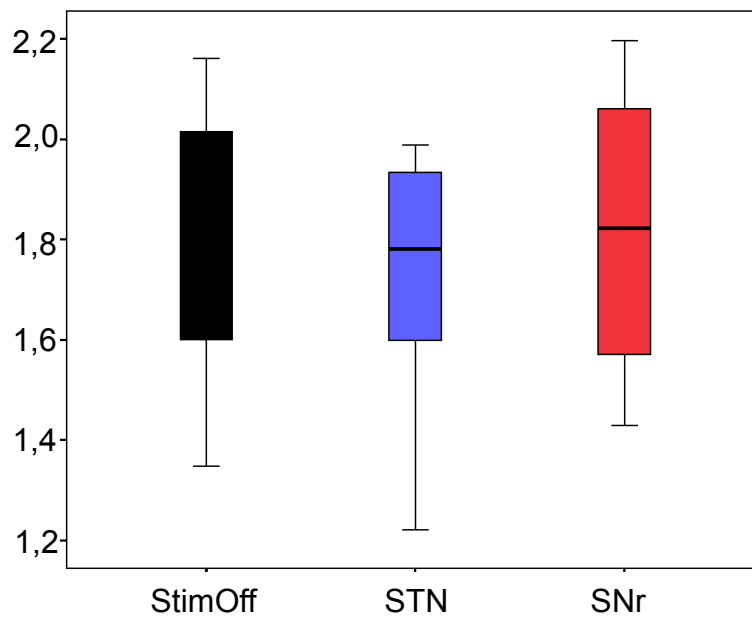


Abb. 28: Schrittfrequenz der Patienten in StimOff, STN und SNr.

Gemittelte Schrittfrequenz vom rechten und linken Bein während des Gehens in StimOff (schwarze Box), in STN (blaue Box) und in SNr (rote Box). Y-Achse: Schritte pro Sekunde, X-Achse: Stimulationseinstellung.

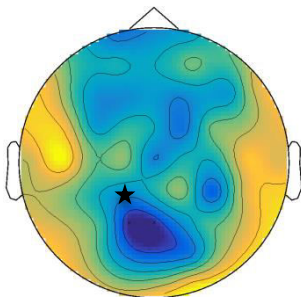
3.4) Power-und Kohärenzanalysen bei Patienten in StimOff - STN und StimOff - SNr im Vergleich

3.4.1) Kortikale Power des Schrittfrequenzbereiches bei Patienten in StimOff-STN und StimOff-SNr

Es wurden keine signifikanten Veränderungen der kortikalen Power im Schrittfrequenzbereich motorisch relevanter Areale in STN und SNr gefunden ($p > 0,05$).

3.4.2) Analyse kortikaler Power im Alpha-Frequenzbereich bei Patienten in StimOff-STN und StimOff-SNr

Patienten in STN zeigten während des Gehens in gangmotorisch relevanten Arealen niedrigere kortikale Power im Alpha-Frequenzbereich als in StimOff. Signifikant ($p < 0,05$) waren diese Unterschiede für einen parieto-okzipitalen Kanal (CP1, siehe Abbildung 29, 30) und einige okzipitale Kanäle.



*Abb. 29: Statistische Auswertung der kortikalen Alpha-Power in StimOff und in STN. Blaue Areale zeigen Orte niedrigerer kortikaler Power bei Patienten in STN als in StimOff im Bereich zwischen 7 und 9Hz während des Gehens an (*gangmotorisch relevante Areale $p < 0,05$).*

Die Analyse der kortikalen Power im Alpha-Frequenzbereich von 7 bis 9Hz bei Patienten in StimOff und SNr während des Gehens ergab keine signifikanten Unterschiede.

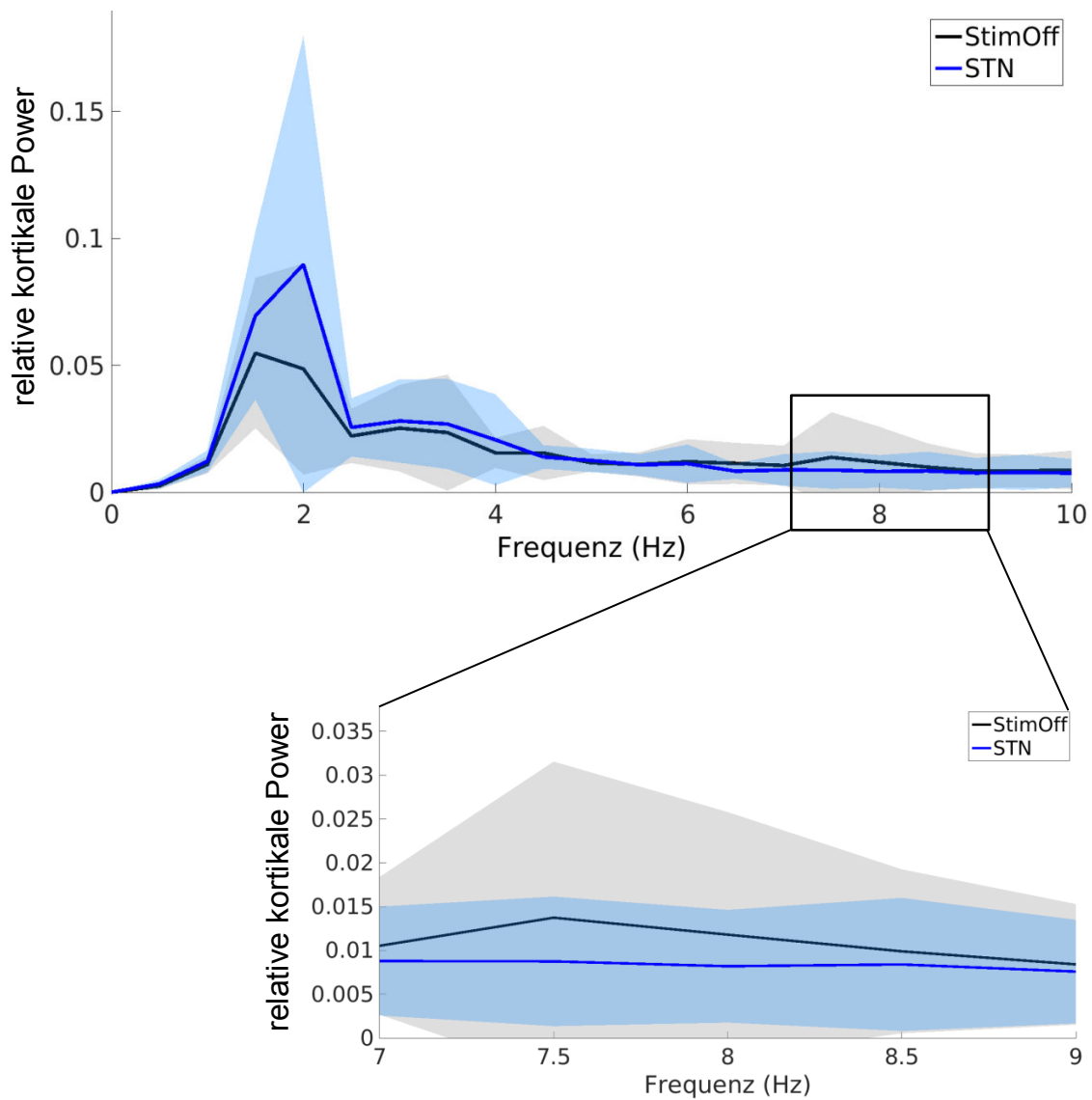


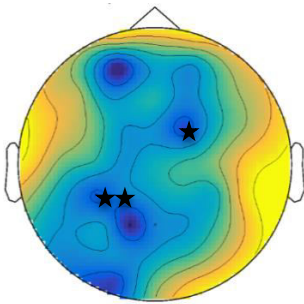
Abb. 30: Relative kortikale Power im Frequenzbereich zwischen 7 und 9Hz bei Patienten in StimOff und in STN-Einzelplot.

Über CP1 während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und in STN (blauer Graph), Mittelwerte, Standardabweichungen der Mittelwerte. Die Unterschiede zwischen 7 und 9Hz waren signifikant ($p < 0,05$).

3.4.3) Analyse kortikaler Power in StimOff-STN sowie in StimOff-SNr im Beta-Frequenzbereich

Signifikante Veränderungen kortikaler Power im Beta-Frequenzbereich zwischen 18 und 22 Hz konnten in STN nachgewiesen werden. Patienten in STN hatten in linksparietalen (CP1) und rechtsfrontalen (FC2) Arealen signifikant niedrigere kortikale Beta-Power als Patienten in StimOff ($p < 0,05$; siehe Abbildung 31).

In SNr war die Beta-Power zwischen 18 und 22 Hz von Patienten im Vergleich zu StimOff nicht signifikant verändert ($p > 0,05$).



*Abb. 31: Statistische Auswertung der kortikalen Beta-Power in StimOff und in STN. Blaue Areale zeigen Orte niedrigerer kortikaler Power bei Patienten in STN als in StimOff im Bereich zwischen 18 und 22 Hz während Laufens im eigenen Tempo an (*gangmotorisch relevante Kortexareale $p < 0,05$).*

3.4.4) CMC im Schrittfrequenzbereich bei Patienten in StimOff-STN und StimOff-SNr

Unter Stimulation des STN zeigten Patienten während des Gehens eine höhere CMC im Frequenzbereich zwischen 0,5 und 3 Hz zur distalen Extremitätenmuskulatur als ohne Stimulation. Signifikant erhöht ($p < 0,05$) waren diese Werte für einige linksfrontale Kortexareale (F1, F3) in der Nähe des SMA (siehe Abbildung 32).

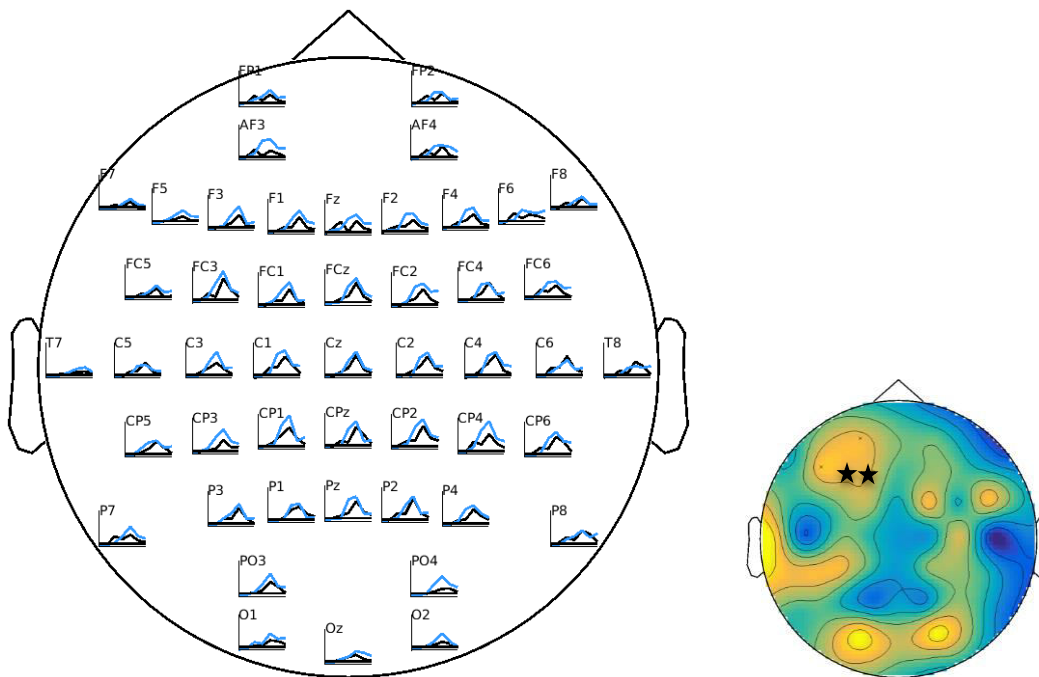


Abb. 32: CMC im Schrittfrequenzbereich bei Patienten in StimOff und in STN.
 Kohärenz zum linken *M. gastrocnemius* im Bereich der Schrittfrequenz während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und STN (blauer Graph).
 Rechts: helle Areale linksfrontal zeigen Orte höherer Kohärenz bei Patienten in STN als in StimOff im Schrittfrequenzbereich (*gangmotorisch relevante Areale; $p < 0,05$).

Eine im Vergleich zu StimOff signifikant erhöhte Kohärenz ($p < 0,05$) zwischen gangmotorisch relevanten Kortexarealen und proximaler Extremitätenmuskulatur hingegen ließ sich in STN bei Patienten für parietotemporale Areale (C3) linksseitig nachweisen (siehe Abbildungen 33, 34).

Bei der Analyse der CMC im Schrittfrequenzbereich motorisch relevanter Kortexareale wurden in SNr keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu StimOff gefunden ($p > 0,05$).

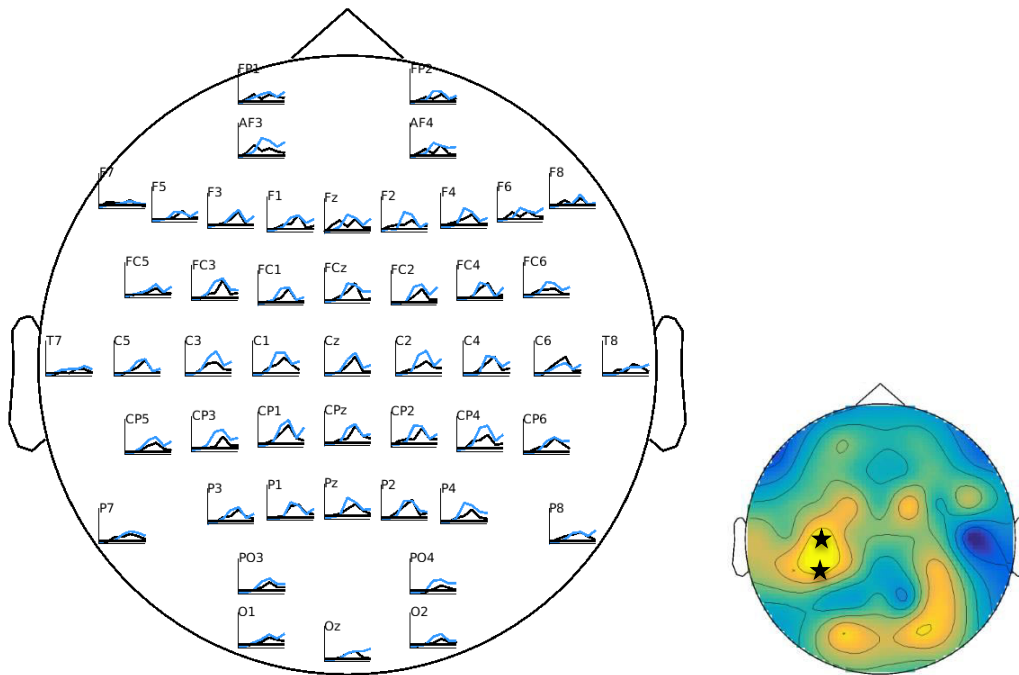


Abb. 33: CMC zur proximalen unteren Extremitätenmuskulatur im Schrittfrequenzbereich bei Patienten in StimOff und in STN.

Kohärenz zum linken M. semitendinosus im Bereich der Schrittfrequenz während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und STN (blauer Graph). Rechts: statistische Auswertung, Patienten in STN zeigten in parietotemporalen Arealen links im Schrittfrequenzbereich signifikant höhere Kohärenz zum M. semitendinosus als in StimOff (helle Areale, *gangmotorisch relevante Areale; $p < 0,05$).

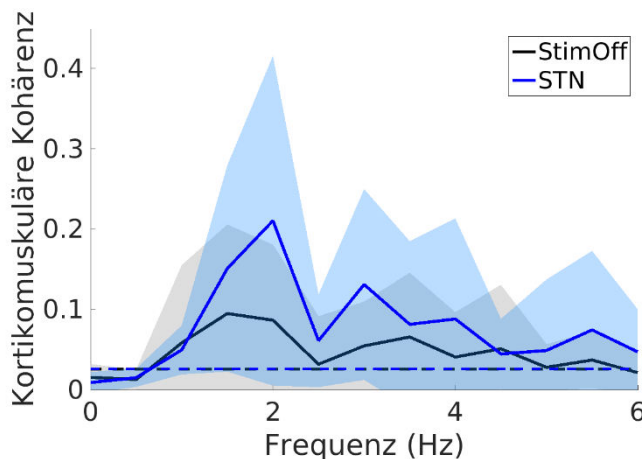


Abb. 34: Kohärenz zur proximalen Muskulatur im Schrittfrequenzbereich bei Patienten in StimOff und in STN-Einzelplot.

Zwischen C3 und dem linken M. semitendinosus während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und in STN (blauer Graph), Mittelwerte, Standardabweichungen der Mittelwerte und Signifikanzniveau (gestrichelte Linie). Die Unterschiede im Schrittfrequenzbereich waren signifikant ($p < 0,05$).

3.4.5) CMC im Alphafrequenzbereich bei Patienten in StimOff-STN und StimOff-SNr

Es wurden keine signifikanten Unterschiede der CMC im Alpha-Frequenzbereich bei Patienten in StimOff und STN während des Gehens gefunden ($p > 0,05$).

Signifikante Unterschiede der CMC im Bereich der Alpha-Frequenz zwischen 7 und 9Hz zeigten sich bei Patienten in StimOff und SNr über gangmotorisch relevanten Arealen (FC2) während des Gehens (siehe Abbildung 35), allerdings blieben die Werte unterhalb des Bootstrap-Signifikanzniveaus.

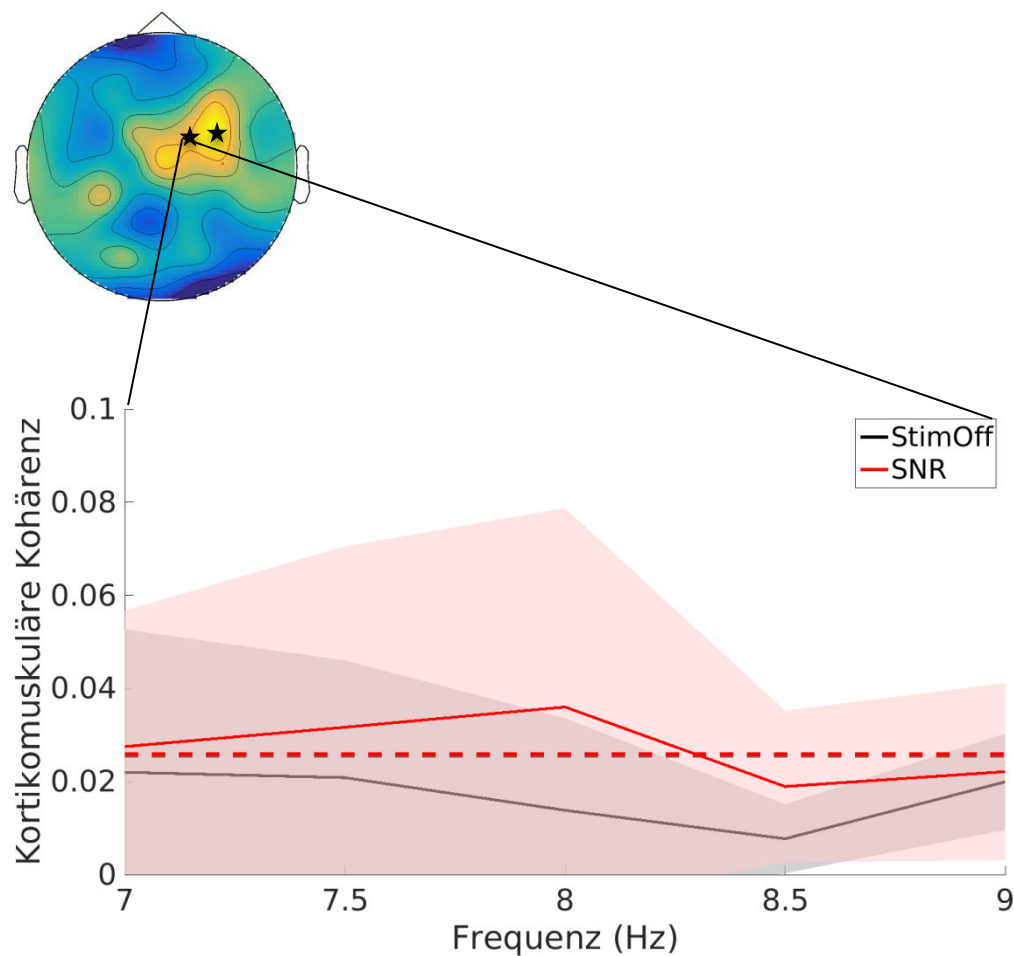


Abb. 35: Kohärenz zur distalen Muskulatur im Alphafrequenzbereich bei Patienten in StimOff und in SNr.

*Oben: statistische Auswertung der CMC zum M. tibialis anterior links im Frequenzbereich von 7-9Hz während des Gehens. Helle Areale zeigen signifikant höhere CMC in SNr als in StimOff an ($*p < 0,05$).*

Unten: CMC zwischen FC2 und dem linken M. tibialis anterior während des Gehens als Einzelplot bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und in SNr (roter Graph), Mittelwerte, Standardabweichungen der Mittelwerte und Signifikanzniveau (gestrichelte Linie). Die Unterschiede im Frequenzbereich zwischen 7 und 9Hz waren statistisch signifikant ($p < 0,05$).

3.4.6) Analyse kortikomuskulärer Kohärenz im Betafrequenzbereich in StimOff und STN bzw. SNr

Es wurden keine signifikanten Veränderungen der CMC im Betafrequenzbereich unter Stimulationseinfluss (STN, SNr) gefunden; auf eine statistische Auswertung der muskulären Power im Beta-Frequenzbereich unter Stimulation wurde daraufhin verzichtet (siehe auch Kapitel 2.7.6).

3.4.7) Muskuläre Power im Schrittfrequenzbereich von Patienten in StimOff-STN und StimOff-SNr

In STN und in SNr war die Power der unteren Extremitätenmuskulatur im Schrittfrequenzbereich im Vergleich zu Patienten in StimOff signifikant unterschiedlich ($p < 0,005$; einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung der muskulären Power des M. gastrocnemius (StimOff, STN, SNr); Varianzhomogenität konnte angenommen werden ($p = 0,254$ in Mauchly's Test auf Sphärizität). Der paarweise Vergleich der einzelnen Faktoren miteinander zeigte signifikant höhere Werte der distalmuskulären Power im Schrittfrequenzbereich bei Patienten in STN im Vergleich zu StimOff ($p < 0,05$; siehe Abbildung 36).

Die Unterschiede der distalmuskulären Power im Schrittfrequenzbereich zwischen StimOff und SNr waren nicht signifikant ($p > 0,05$; siehe Abbildung 37).

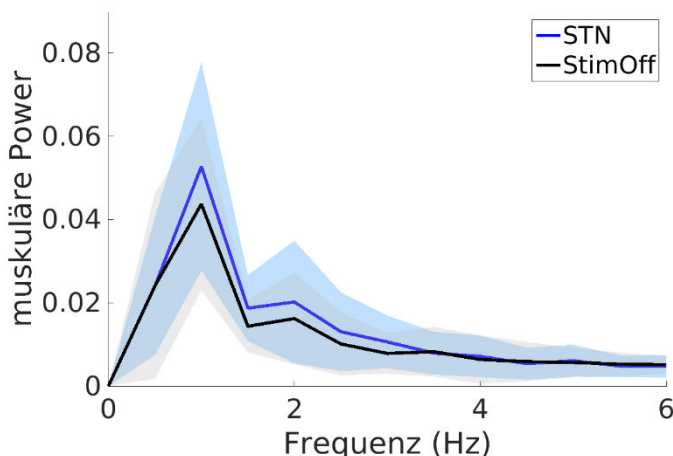


Abb. 36: Muskuläre Power in StimOff und STN während des Gehens.
Power des linken M. gastrocnemius während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und in STN (blauer Graph), Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte. Die Unterschiede im Schrittfrequenzbereich waren signifikant ($p < 0,05$).

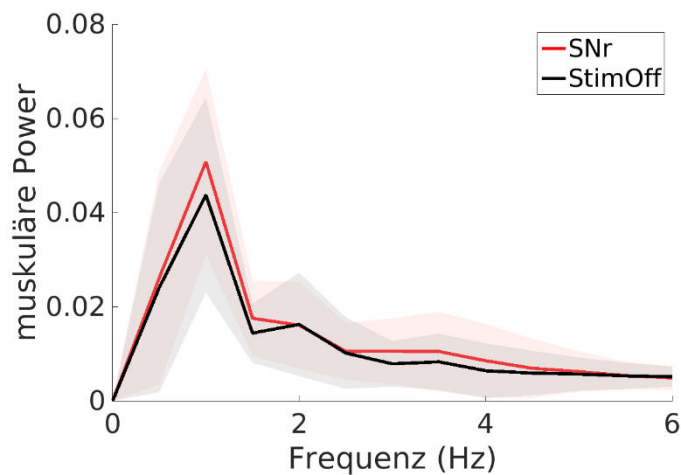


Abb. 37: Muskuläre Power in StimOff und SNr während des Gehens. Power des linken M. gastrocnemius während des Gehens bei Patienten in StimOff (schwarzer Graph) und in SNr (roter Graph), Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte. Die Unterschiede im Schrittfrequenzbereich waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

Es wurden keine signifikanten Veränderungen der muskulären Power der proximalen Extremitätenmuskulatur im Schrittfrequenzbereich in STN oder SNr im Vergleich zu StimOff nachgewiesen ($p > 0,05$; Friedmans Rangsummentest für abhängige Stichproben (StimOff, STN, SNr)).

Wir analysierten auch muskuläre Power der distalen Extremitätenmuskulatur im Alpha-Frequenzbereich zwischen 7 und 9Hz, es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten in StimOff-STN, bzw. StimOff-SNr ($p > 0,05$).

3.5) Ergebnisse der gangkinetischen und klinischen Analyse der Patienten in STN und in SNr

3.5.1) Klinische Beeinträchtigung der Patienten in StimOff, STN und SNr-UPDRS III

Zur Evaluation der motorischen Beeinträchtigung der Patienten in den einzelnen Stimulationseinstellungen (StimOff, STN, SNr) wurden die Abschnitte 18-31 des UPDRS Fragebogen genutzt (UPDRS III) und statistisch mittels einfaktorieller Varianzanalyse (UPDRS III, Stimulationseinstellung) mit Messwiederholung ausgewertet.

Patienten in StimOff hatten signifikant schlechtere Ergebnisse ($51,3 \pm 11,3$) als in STN ($30,2 \pm 5,6$) und SNr ($41,2 \pm 12,5$); $p < 0,005$. Die paarweisen Analysen ergaben signifikante Unterschiede zwischen StimOff und STN ($p < 0,005$), sowie zwischen StimOff und SNr ($p < 0,005$), die Streuung der Werte in SNr war sehr breit (siehe Abbildung 38).

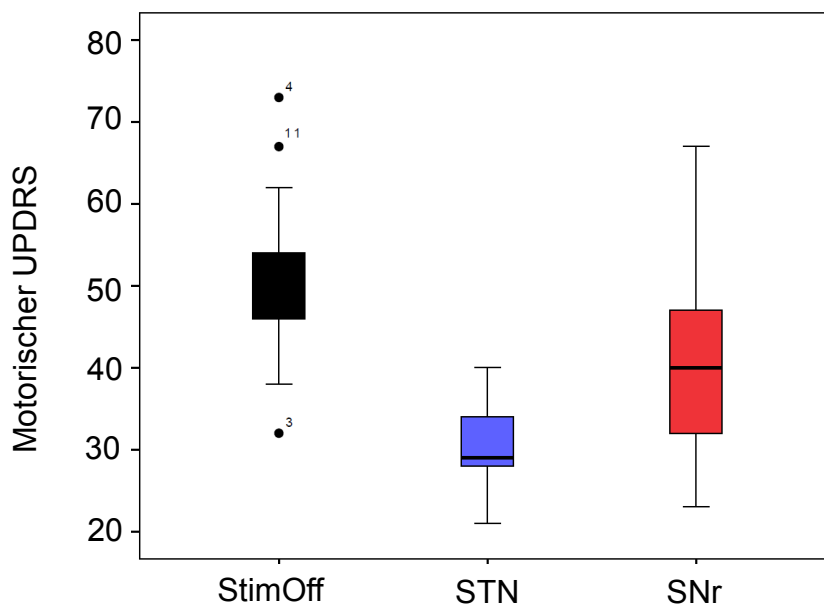


Abb. 38: Ergebnisse der motorischen UPDRS-Fragebögen
Motorischer UPDRS III als Boxplot für die Patienten in StimOff (schwarze Box), STN (blaue Box) und SNr (rote Box). Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik. Sowohl in STN, als auch in SNr war die motorische Symptomatik der Patienten signifikant verbessert ($p < 0,005$).

Auch bei der Betrachtung der axialen Abschnitte des UPDRS-Fragebogens 27-31 schnitten die Patienten in STN und SNr signifikant besser ab als in StimOff ($p < 0,005$; einfaktorische Varianzanalyse mit Messwiederholung (UPDRS 27-31, Stimulationseinstellung)). Die Unterschiede zwischen StimOff ($9,7 \pm 4$) und STN ($6,6 \pm 3,4$), beziehungsweise SNr ($7,9 \pm 4,1$) waren auch in der paarweisen Analyse signifikant ($p < 0,005$), siehe auch Abbildung 39.

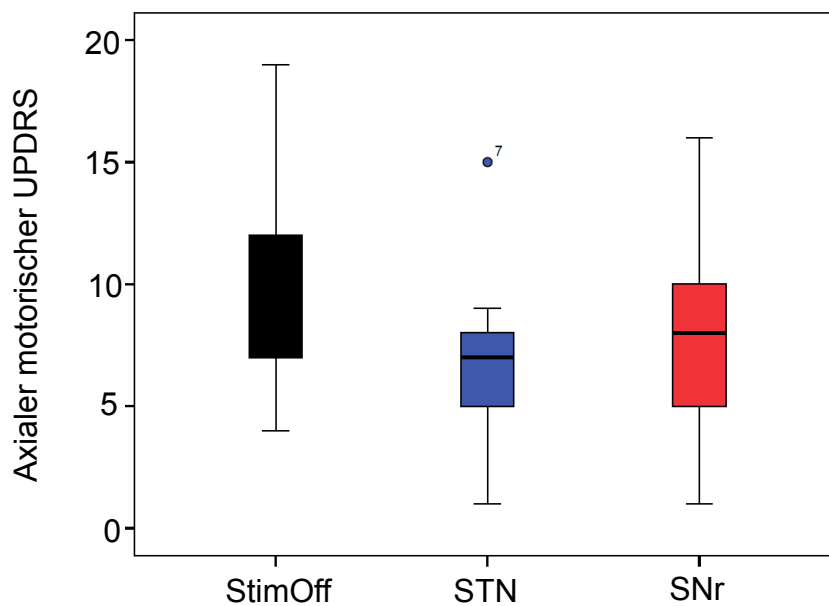


Abb. 39: Ergebnisse der axialen UPDRS-Fragebögen

Motorischer axialer UPDRS (Abschnitte 27-31) als Boxplot für die Patienten in StimOff (schwarze Box), STN (blaue Box) und SNr (rote Box). Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik. Sowohl in STN, als auch in SNr war die axialmotorische Symptomatik der Patienten signifikant verbessert ($p < 0,005$).

3.5.2) Gyroskopische Daten im Vergleich

Zunächst wurden die gyroskopischen Daten der Patienten in StimOff mit den Daten gesunder Kontrollprobanden verglichen.

Da eine Entscheidung für Normalverteilung getroffen werden konnte, wurden die gyroskopischen Daten von Patienten in StimOff und von gesunden Kontrollprobanden einem t-Test für unverbundene Stichproben zugeführt. Levenes Test auf Varianzgleichheit zwischen den untersuchten Gruppen war signifikant ($p < 0,005$), weshalb keine Varianzhomogenität angenommen werden konnte. Gesunde Kontrollprobanden hatten signifikant höhere Winkelgeschwindigkeiten der unteren Extremitäten während des Gehens als Patienten in StimOff ($p < 0,005$; siehe Abbildung 40).

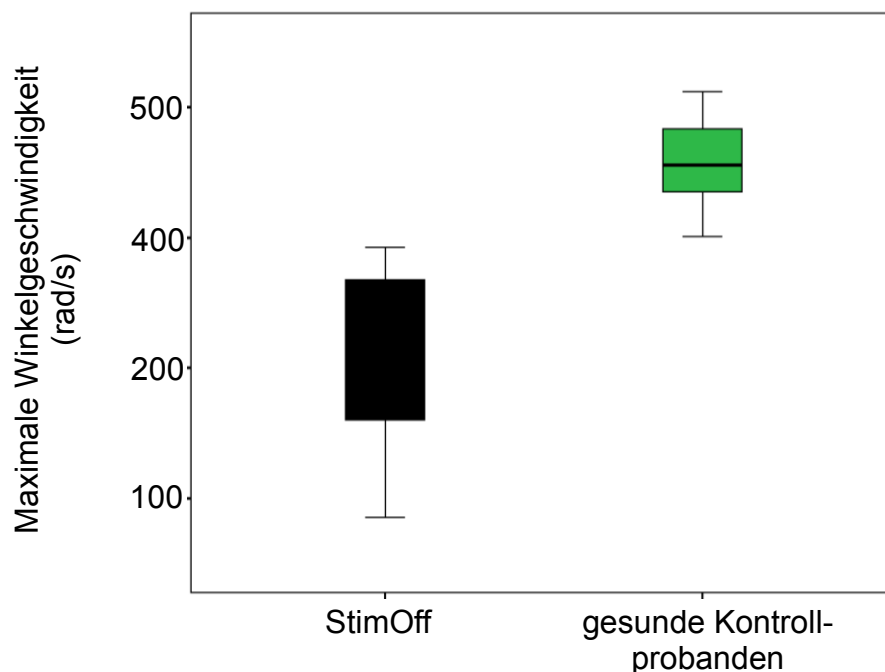


Abb. 40: Ergebnisse der gangkinematischen Analysen der unteren Extremität während des Gehens bei Patienten in StimOff und bei gesunden Kontrollprobanden. Winkelgeschwindigkeit der unteren Extremität als Boxplot bei Patienten in StimOff (schwarze Box) und gesunden Kontrollprobanden (grüne Box). Die gesunden Kontrollprobanden erreichten signifikant höhere Werte während des Gehens als die Patienten in StimOff ($p < 0,005$).

Zur objektiven Evaluation der Verbesserung des Gangbildes der Patienten unter THS wurden die Ergebnisse der gyroskopischen Aufzeichnungen der unteren Extremität während des Gehens bei Patienten in StimOff, STN und SNr einem statistischen Test zugeführt. Da die Entscheidung für eine Normalverteilung der Daten nicht getroffen werden konnte, wurde ein nichtparametrischer Friedman-Test mit Messwiederholung (Winkelgeschwindigkeit, Stimulationseinstellung) durchgeführt. Der Friedman-Test ergab signifikante Unterschiede der Winkelbeschleunigung beim Gehens in den einzelnen Stimulationseinstellungen ($p < 0,005$), deshalb wurden die Stimationsparameter StimOff und STN, sowie StimOff und SNr einer Einzelstatistik in Form eines Wilcoxon Rangsummentests für verbundene Stichproben zugeführt. Patienten in StimOff hatten signifikant niedrigere Werte als Patienten in STN ($p < 0,005$) und SNr ($p < 0,05$; siehe Abbildung 41).

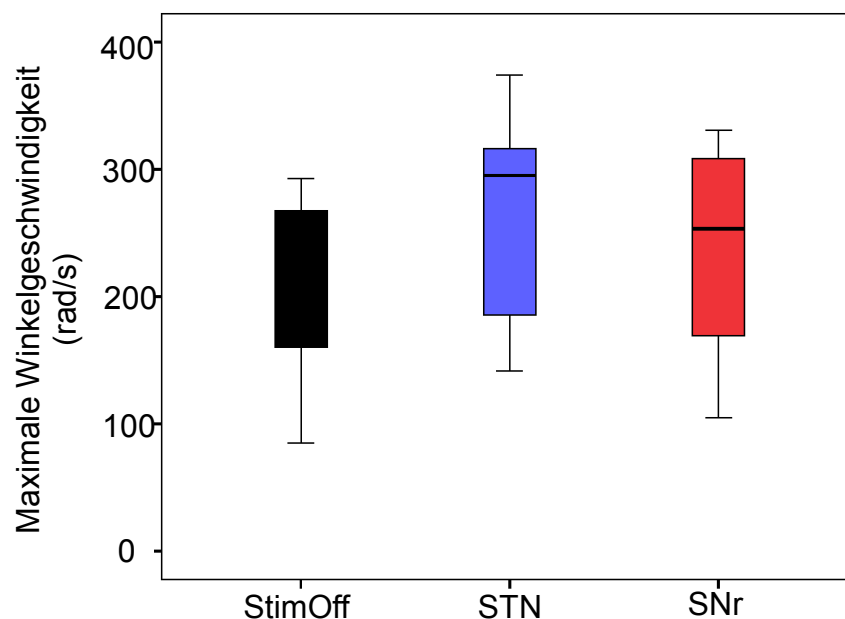


Abb. 41: Ergebnisse der gangkinematischen Analysen der unteren Extremität während des Gehens bei Patienten in StimOff und unter THS.

Als Boxplot bei Patienten in StimOff (schwarze Box), STN (blaue Box) und in SNr (rote Box). Patienten in STN bzw. SNr erreichten signifikant höhere Werte während des Gehens als in StimOff ($p < 0,005$ bzw. $0,05$).

4) Diskussion

Unsere Gangstudie untersuchte die Power und CMC im Bereich der Schrittfrequenz, sowie im Alpha- und Betafrequenzbereich bei gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit IPS:

- Gesunde Probanden zeigten signifikant höhere Power und CMC im Bereich der Schrittfrequenz, während bei den Parkinson-Patienten kortikale und muskuläre Power im Alpha-, sowie muskuläre Power im Betafrequenzbereich dominierte.
- Akzelerometrische Analysen offenbarten eine dynamischere Gangkinetik in Form höherer maximaler Winkelgeschwindigkeiten der unteren Extremitäten bei gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten in StimOff.

Des Weiteren stellt unsere Studie die klinische, gangkinetische und elektrophysiologische Wirkung von subthalamischer und nigraler THS als Therapie bei Parkinson-Patienten vor:

- Klinische UPDRS-Ergebnisse und gangkinetische Parameter verbesserten sich unter STN und SNr signifikant im Vergleich zu StimOff.
- Muskuläre Power und CMC im Schrittfrequenzbereich wurden durch subthalamische, nicht aber durch nigrale Stimulation in Richtung physiologischer Werte gesunder Menschen verschoben.
- STN attenuierte kortikale Alpha- und Beta-power im Vergleich zu StimOff.

4.1) Neuromuskuläre Gangintegration auf Schrittfrequenzebene?

Die gangkinetisch ermittelte Schrittfrequenz lag in unserem Versuch bei den gesunden Kontrollprobanden bei 1,7 ($\pm 0,2$) und in der Patientengruppe in StimOff bei 1,8 ($\pm 0,3$; siehe Abbildung 16). Die kortikale Power gesunder Probanden war in diesem Schrittfrequenzbereich über gangmotorisch relevanten Arealen signifikant höher als bei Patienten ohne Stimulation (siehe Abbildung 17, 18). Signifikant höhere kortikale Power im Schrittfrequenzbereich ging bei den gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten in StimOff auch mit signifikant höherer muskulärer Power der unteren Extremitätenmuskulatur bei gleichzeitig erhöhter CMC in den gleichen Frequenzbändern einher (siehe Abbildung 21-23, 24, 25). Kortikale Areale höherer Power im Schrittfrequenzbereich zeigten auch höhere Kohärenz zur Muskulatur der unteren Extremität. Dies galt für die Kohärenz zur proximalen wie zur distalen Extremitätenmuskulatur. Wir konnten also ein Netzwerk zwischen primär motorischem Areal, kortikospinalen Bahnen und peripherem Muskel nachweisen, das während Gehens mit einer Schrittfrequenz von 1,7-2 Schritten pro Sekunde in eben dieser Frequenz eine signifikant erhöhte Aktivität zeigt. Dieses neuronale synchron arbeitende kortikomuskuläre Netzwerk scheint bei gesunden Menschen aktiver zu sein, als bei Parkinson-Patienten ohne Therapie. Diese Tatsache ist nach unserem derzeitigen Wissensstand eine Neuigkeit. In früheren Studien konnte bei gesunden Menschen während des Gehens bereits eine hohe kortikale Aktivität im Schrittfrequenzbereich nachgewiesen werden (Cevallos et al., 2015), allerdings wurde bisher noch keine Vergleichsstudie von gesunden Menschen und Parkinson-Patienten über diesen Frequenzbereich durchgeführt. Bei der Interpretation unserer Ergebnisse gingen wir als erstes der Frage nach, ob CMC im Bereich der Schrittfrequenz als Artefakt anzusehen ist (Castermans et al., 2014), oder ob sie genuine elektrophysiologische Informationen enthält. Unsere Analyse der kortikomuskulären Phasenverzögerung im Bereich der Schrittfrequenz konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass es sich bei unseren Ergebnissen um genuine CMC und nicht um Volumenleitung handelt (siehe auch Tabelle 4). Auch die topographische Verteilung unserer Ergebnisse spricht dafür, denn

signifikante Unterschiede kortikaler Power und CMC zeigten sich zwischen Patienten in StimOff und gesunden Kontrollprobanden isoliert zentral (Cz-Elektrode) und frontozentral (FCz-Elektrode) über gangmotorisch relevanten Arealen. Artefakt-überlagerte CMC hingegen würde sich eher ungleichmäßig verteilt frontal, parietotemporal und okzipital darstellen (Gwin et al., 2010; Kline et al., 2015; Snyder et al., 2015).

Welche Rolle könnte also ein im Schrittfrequenzbereich kommunizierendes kortikomuskuläres Netzwerk in der Implementierung des Gangzyklus bei gesunden Menschen spielen und welche parkinsonspezifischen Gangstörungen könnten sich durch seinen Ausfall erklären? Ein physiologisches Gangbild und funktionierende neuromuskuläre Gangintegration ist, wie bereits erwähnt, an das Zusammenspiel subkortikaler, kortikaler und spinaler Netzwerke im Sinne einer gangmotorischen Schleife gebunden. Rückenmarkslokalisierte Gangzentren, sogenannte Central Pattern Generators (CPG), scheinen zwar Gangmuster zu generieren, die dem Menschen das physiologische Gehen ermöglichen, ohne dass er sich fortwährend darauf konzentrieren muss (Cevallos et al., 2015; Dzeladini et al., 2014; Guertin, 2014). Die von uns nachgewiesene stark ausgeprägte CMC im Schrittfrequenzbereich während des Gehens gesunder Menschen könnte jedoch Hinweise darauf geben, dass auch spinale Schrittmacherzentren wie die CPG durch vorgeschaltete kortikale Kontrollzentren reguliert werden. Andererseits könnte maladaptive kortikospinale Informationsübertragung zur Funktionsstörung der CPG führen. Neue Studien legen nahe, dass sich rhythmische Aktivität des sensomotorischen Kortex während des Gehens über die kortikospinalen Bahnen auf die Gangmuskulatur zu übertragen und sie zu steuern scheint (Hoellinger et al., 2013; Petersen et al., 2012). Diese rhythmische kortikale Aktivität könnte durchaus im Schrittfrequenzbereich stattfinden. Unsere Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass eine basalganglionär modulierte kortiko-muskuläre motorische Schleife an der Entstehung eines physiologischen Gangbildes beteiligt ist. Auch kortikomuskuläre Konnektivität im Bereich der Schrittfrequenz scheint bei gesunden Menschen während des Gehens hierfür ein relevanter Aspekt zu sein. Synchronisierte neuronale Aktivität ist eine

Voraussetzung für die Kommunikation zwischen Neuronen und damit essentieller Bestandteil der Integration motorischer Informationen und der Effizienz der motorischen Leistung (Schoffelen et al., 2005; Kristeva et al., 2007; Womelsdorf et al., 2007, 2014). Parkinson-Patienten zeigten, wie gesagt, in unserer Gangstudie signifikant abgeschwächte kortikomuskuläre Konnektivität auf Schrittfrequenzebene.

Die Erregbarkeit des primär-motorischen Kortex ist bei Parkinson-Patienten vermutlich in Folge der basalganglionären Fehlfunktion reduziert (Lefaucheur, 2005; Ni et al., 2013; Ridding et al., 1995). Unsere Daten deuten darauf hin, dass dies auch verschlechterte kortikomuskuläre Gangintegration auf Schrittfrequenzebene zur Folge haben könnte. Der Verlust fein austarierter basalganglionär-kortikaler direkter, indirekter und hyperdirekter Signalwege scheint kortikale Efferenzen auf Schrittfrequenzebene soweit zu inhibieren, dass das gesamte kortikomuskuläre Gangnetzwerk attenuiert wird. Dies könnte sich dann in verringerter CMC auf Schrittfrequenzebene widerspiegeln. Die Tatsache, dass die CPG diesen Verlust offensichtlich nicht kompensieren können, unterstreicht ebenfalls die Abhängigkeit spinaler Schrittmacherzentren von supraspinaler Kontrolle.

Wir stellen im Hinblick auf unsere Ergebnisse also das folgende pathophysiologische Modell auf:

- Eine basalganglionär modulierte kortikomuskuläre motorische Schleife unter Mitwirkung von CPG ermöglicht bei gesunden Menschen Gangintegration auf Schrittfrequenzebene.
- parkinsonassoziierte Synchronisation im Alpha- und Betafrequenzbereich des basalganglionär-kortikalen Netzwerks könnte ein Korrelat verminderter kortikaler Exzitabilität sein und in der Folge einer wirksamen kortikospinalen Synchronisation im Schrittfrequenzbereich entgegen stehen.
- Die reduzierte supraspinale Kontrolle der CPG im Schrittfrequenzbereich führt dazu, dass spinale Motoneurone weniger effektiv auf den Gangzyklus synchronisiert werden können und dass dadurch eine Vulnerabilität der Gangarchitektur bei Parkinsonpatienten entsteht.

Über den hyperdirekten Signalweg erhält der Nucleus subthalamicus Informationen von gangmotorisch relevanten Kortexarealen wie dem SMA (Nambu et al., 1996). Frontale Areale im Bereich der FCz-Elektrode zeigten in unseren Ergebnissen ebenfalls erheblich höhere kortikale Schrittfrequenzpower- und CMC bei gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu StimOff (siehe Abbildung 22, 23). Es liegt also die Vermutung nahe, dass diese hyperdirekten subthalamischen Projektionen in Zusammenhang mit dem Verlust des physiologischen Schrittmachernetzwerkes stehen.

Es stellt sich des Weiteren die Frage, ob abgeschwächte kortikomuskuläre Gangintegration auf Schrittfrequenzebene während des Gehens mit basalganglionär-kortikaler Synchronisation des gleichen Frequenzbereiches zusammenhängt, oder ob diese Konnektivität über andere Frequenzbereiche geschieht. Es mehren sich die wissenschaftlichen Hinweise darauf, dass eine erhöhte subkortikale Synchronisation isolierter Frequenzbereiche bei Patienten mit Morbus Parkinson nicht notwendigerweise in einer erhöhten kortikalen Power des gleichen Frequenzbereiches resultieren muss (Bosboom et al., 2006; Swann et al., 2015). Subkortiko-kortikale und kortikomuskuläre Netzwerke könnten durchaus voneinander frequenzunabhängige motorische Schleifen darstellen und dementsprechend über unterschiedliche Frequenzen miteinander kommunizieren (Hirschmann et al., 2013b). Um diese Frage anzugehen, könnten in zukünftigen Untersuchungen subthalamische oder nigrale lokale Feldpotentiale gleichzeitig zum EEG und EMG während des Gehens abgeleitet werden (Anzak et al., 2016). Entsprechende methodische Möglichkeiten eröffnen sich nun durch telemetrische Datenübertragung von Hirnelektroden (Neumann et al., 2016b).

Auch die muskuläre Power gesunder Kontrollprobanden war im Schrittfrequenzbereich während normalen Gehens signifikant höher als bei Patienten in StimOff (siehe Abbildung 24, 25). Muskuläre Power der Parkinson-Patienten dominierte während des Gehens eher im Alpha-und Betafrequenzbereich (siehe Abbildung 26, 27). In der wissenschaftlichen Literatur wird beschrieben, dass die untere Extremitätenmuskulatur gesunder Menschen während des Gehens erhöhte Power im Bereich der Betafrequenzen

und niedrigen Gammafrequenzen (24-40Hz), im sogenannten Piper-Rhythmus zeigt (Clark et al., 2013; Petersen et al., 2012). Unsere Gangstudie konnte das nicht bestätigen. Vielmehr konnten wir nachweisen, dass gangaktive Extremitätenmuskulatur gesunder Menschen während des Gehens eine erhöhte Power im Schrittfrequenzbereich zeigt, und dass dieser Mechanismus bei Parkinson-Patienten in StimOff signifikant schwächer ausgeprägt ist. Gesunde Kontrollprobanden zeigten in unserer Gangstudie signifikant dynamischere Gangkinetik in Form höherer Winkelgeschwindigkeit der unteren Extremität (siehe Abbildung 40). Möglicherweise korrelieren diese beiden Beobachtungen miteinander. Ob muskuläre Aktivität im Schrittfrequenzbereich tatsächlich Ursprung eines zentralen, in Zusammenschau unserer Ergebnisse möglicherweise kortikalen Oszillators unter subkortikaler Modulation ist, könnte über eine Analyse intermuskulärer Kohärenz im Schrittfrequenzbereich bestimmt werden (Marsden et al., 2001).

Unsere Ergebnisse geben also Hinweise darauf, dass neuromuskuläre Gangintegration auch an funktionierende, bisher wenig erforschte, im Bereich der Schrittfrequenz kommunizierende neuronale Systeme gekoppelt sein könnte.

4.2) Modulation der CMC und muskulären Power im Schrittfrequenzbereich unter STN und SNr

Patienten hatten eine Schrittfrequenz von 1,7 ($\pm 0,2$; STN), bzw. 1,8 ($\pm 0,3$; SNr; siehe Abbildung 28) und zeigten diesbezüglich keine Unterschiede zu StimOff ($1,8 \pm 0,3$).

Erhöhte CMC wurde bei gesunden Probanden und Patienten im Schrittfrequenzbereich in STN, nicht jedoch in SNr gegenüber Patienten in StimOff während Gehens über einigen linksfrontalen (F1, F3) und links zentralen Arealen (C3) gemessen (siehe Abbildung 32, 33). Die Werte näherten sich denen gesunder Kontrollprobanden an.

STN verbessert vermutlich kortikalmotorische Exzitabilität, dies wurde in früheren Studien mit der Verbesserung von Bradykinesie und Rigidität bei Parkinson-Patienten in Verbindung gebracht (Cunic et al., 2002; Dauper et al.,

2002). Unsere Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass auch verstärkte CMC auf Schrittfrequenzebene unter THS in diesem Mechanismus eine Rolle spielen könnte. THS könnte über Erhöhung der CMC auf Schrittfrequenzebene kortikalmotorische Efferenzen stärken und so eine verbesserte Gangintegration ermöglichen. Interessanterweise waren dabei in STN die Kanäle signifikant höherer CMC zur distalen Extremitätenmuskulatur isoliert in frontalen Arealen (F1, F3, Abbildung 32) zu finden, während erhöhte CMC zur proximalen Muskulatur in zentralen Arealen zu finden war (C3, Abbildung 33). Kortikomuskuläre Kommunikation im Bereich der Schrittfrequenz könnte also während des Gehens unter STN für die proximale und distale Extremitätenmuskulatur topographisch unterschiedlich repräsentiert sein. Auch hier könnte die Implementierung von kortikalen Quellenanalysen zur Präzisierung der kortikalen Herkunft unserer Ergebnisse sinnvoll sein. Die Beuger der unteren Extremität erhalten ihre neuromuskulären Afferenzen von unterschiedlichen kortikalen und subkortikalen Ebenen, neben pyramidalmotorischen Fasern spielen zum Beispiel auch rubrospinale Projektionen eine Rolle. STN könnte für die Ansteuerung der proximalen und distalen Beinmuskeln unterschiedliche Wege nutzen. Die von uns frontal nachgewiesene, unter STN gegenüber StimOff verstärkte CMC im Schrittfrequenzbereich ist auch unter einem anderen Aspekt interessant. Rostral des primär motorischen Kortex liegen, wie bereits erwähnt, der prä- und der supplementärmotorische Kortex. Diese Areale spielen eine Rolle bei der Bewegungsplanung und verfügen ebenfalls über direkte kortikospinale Efferenzen und subkortiko-kortikale Afferenzen. Durch transkranielle Magnetstimulation über der SMA konnten bei Parkinson-Patienten verbesserte klinische Ergebnisse und verbesserte motorische Leistung erreicht werden (Eggers et al., 2015). Subthalamische Efferenzen erreichen die SMA über den bereits erwähnten hyperdirekten Weg (Nambu et al., 1996). STN könnte einen Teil ihrer therapeutischen Wirkung über die Nutzung dieses hyperdirekten Weges entfalten. Subthalamo-kortikale Projektionen des direkten und indirekten Weges, die im Rahmen des M. Parkinson zugrunde gegangen sind und zu einem Verlust physiologischer CMC auf Schrittfrequenzebene geführt haben,

könnten so umgangen werden. Damit könnte eine teilweise Wiederherstellung des Schrittfrequenznetzwerkes und verbesserte Gangintegration ermöglicht werden. (Wichmann and DeLong, 2016). Zur genaueren Untersuchung dieser veränderten linkstemporalen -und frontalen Aktivität unter subthalamischer Stimulation schlagen wir eine seitendominanzabhängige Analyse kortikaler Power und CMC bei Patienten mit Morbus Parkinson vor. Diese könnte uns Aufschluss darüber geben, ob eine seitenabhängig veränderte CMC in STN nur bei Patienten mit kontralateral dominanten Symptomen auftritt, oder ob es sich dabei um ein generelles elektrophysiologisches Wirkungsprinzip von THS handelt.

Kortikale Power und CMC im Bereich der Schrittfrequenz waren in SNr gegenüber StimOff unverändert. Nigrale Stimulation könnte ihre prokinetische Wirkung über die Nutzung anderer Netzwerke, abseits subthalamo-kortikaler Signalwege entfalten. Diskutiert werden diesbezüglich wie bereits erwähnt mesenzephalo-spinale Bahnen (Takakusaki et al., 2005). Interessanterweise war die Power distaler Muskeln der unteren Extremität im Schrittfrequenzbereich bei Patienten in STN signifikant gegenüber StimOff erhöht, die Werte näherten sich denen gesunder Kontrollprobanden an. Dieser Effekt konnte jedoch nicht in SNr beobachtet werden (siehe Abbildung 36, 37). Dies ist bedeutsam, denn wenn der Mechanismus von SNr thalamokortikaler Modulation entspräche, müsste die muskuläre Power im Schrittfrequenzbereich auch unter SNr verändert sein. Eine solche Veränderung konnten wir jedoch nicht nachweisen. STN hingegen scheint kortikomuskuläre Gangintegration teilweise wieder herzustellen und dies könnte durchaus ein Wirkmechanismus subthalamischer Stimulation sein.

Unsere Ergebnisse geben insgesamt Hinweise darauf, dass THS über einen bisher wenig erforschten Mechanismus auf kortikomuskulärer Schrittfrequenzebene wirken könnte, in Zusammenschau unserer Ergebnisse stellen wir deswegen folgende Hypothese auf:

- Subthalamische Stimulation inhibiert kortikale Power parkinsonassoziierter kortikaler Alpha-und Betafrequenzen, die möglicherweise in Zusammenhang mit motorischer Inhibition und

Bradykinesie stehen.

- Dadurch kann CMC und muskuläre Power im Schrittfrequenzbereich bei Parkinson-Patienten während des Gehens in Richtung der physiologischen Ausgangslage gesunder Menschen gebracht werden.
- Dies verbessert kortikalmotorische Gangintegration auf Schrittfrequenzebene soweit, dass den Patienten ein physiologischeres Gangbild ermöglicht wird.

4.3) Hohe Alpha-Aktivität bei Parkinson-Patienten während des Gehens als Korrelat motorischer kortikaler Inhibition?

Unsere Patienten zeigten während des Gehens in StimOff in gangmotorisch relevanten kortikalen Arealen und in der distalen Extremitätenmuskulatur signifikant höhere Power im niedrigen Alpha-Frequenzbereich zwischen 7 und 9Hz als gesunde Kontrollprobanden (siehe Abbildung 19, 20). Die Kohärenz zwischen Kortex und Muskulatur war in diesem Frequenzbereich allerdings nicht signifikant verändert. Diese Ergebnisse stimmen mit kürzlich veröffentlichten Ergebnissen überein, wonach erhöhte Alpha-Frequenzaktivität zwischen 7 und 9Hz als elektrophysiologisches Korrelat von Freezing im Rahmen von Wechselbewegungen der Finger, der Hand und des Arms bei Patienten mit Morbus Parkinson in StimOff identifiziert wurde (Scholten et al., 2016). Unsere Ergebnisse erweitern diese Hypothese und geben Hinweise darauf, dass einer erhöhten Power im Alpha-Frequenzbereich auch im Rahmen eingeschränkter Gangfähigkeit bei Parkinson-Patienten Bedeutung zukommen könnte. In der Literatur gilt verstärkte kortikale Alpha-Aktivität auch als das Korrelat inhibitorischer kortikospinaler Netzwerke, die einer verbesserten Informationsprozessierung dienen könnten (Klimesch et al., 2007; Sauseng et al., 2013). Dieser Mechanismus könnte bei Parkinson-Patienten an Bedeutung gewinnen und in einer kortikalmotorischen induzierten Inhibition von Gangintegration münden. In anderen Gangstudien konnte bei Parkinson-Patienten während Gehens hohe pedunculopontine Alpha-Aktivität nachgewiesen werden. Diese korrelierte allerdings positiv mit der gangmotorischen Leistung der Patienten (Thevathasan et al., 2012). Eine

Abschwächung dieser Alpha-Aktivität trat in dieser Studie während Episoden von Gang-Freezing auf. Dies deutet darauf hin, der PPN gegensinnig zum motorischen Kortex reguliert sein könnte: Alpha-Aktivität könnte im PPN eine Schrittmacherfunktion zur Regulierung des Central Pattern Generators innehaben, hingegen kortikal eher ein Korrelat motorischer Inhibition darstellen. Im Rahmen unserer Oberflächen-EEG-Analyse konnten wir keine Aussagen über pedunculo-pontine Aktivität machen. Dies wäre nur über die Ableitung lokaler pedunculo-pontiner Feldpotentiale möglich. Auch die distalmuskuläre Alpha-Power unserer Patienten war während des Gehens signifikant höher als bei gesunden Kontrollprobanden (siehe Abbildung 26). Dies stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien überein, die unter Therapie mit Levodopa eine signifikante Abschwächung dieser muskulären Alpha-Power beschrieben (Brown et al., 1997; Salenius et al., 2002). Über das Ausmaß der zentral-peripheren Kopplung in diesem Frequenzbereich herrscht an dieser Stelle noch Unklarheit. Da sich in unseren Analysen in StimOff keine veränderte Alpha-CMC gegenüber gesunden Kontrollprobanden feststellen ließ, könnte auch dies für die Existenz subkortikal deszendierender, möglicherweise mesenzephalo-spinaler Netzwerke sprechen, die über diesen Frequenzbereich miteinander kommunizieren und teilweise zum Entstehen parkinsonassoziierter Gangpathologien beitragen. Diese könnten einerseits über eine kortikale motorische Alpha-Inhibition über basalganglionär-kortikale Bahnen, andererseits über muskuläre motorische Alpha-Inhibition via mesenzephalo-spinale Bahnen ausgelöst werden.

Patienten in STN hatten während des Gehens über zentralen gangmotorisch relevanten Arealen niedrigere Alpha-Power als Patienten in StimOff (siehe auch Abbildung 30). Signifikant waren diese Ergebnisse allerdings nur über zentralen Regionen, z.B. CP1 (siehe auch Abbildung 29, 30). STN fördert kortikale motorische Erregbarkeit (Kuriakose et al., 2010). Möglicherweise geschieht dies auch über eine Abschwächung lokomotionshemmender kortikaler Alpha-Aktivität. Zentrale Areale im Bereich von CP1 spielten in unserer Gangstudie unter STN eine vielseitige Rolle. Über diesen Arealen scheint STN Alpha- und Beta-Power zu unterdrücken (siehe Abbildungen 29, 31). Diese Ergebnisse

könnten zum Verständnis des THS-Wirkmechanismus beitragen, der parkinson-assozierte pathologische Kortexaktivität zu inhibieren und durch ein fein abgestimmtes System lokomotionsfördernder Netzwerke zu ersetzen scheint (Johnson et al., 2008; Rubin and Terman, 2004).

4.4) STN mindert kortikale Power im Beta-Frequenzbereich in frontalen und parietalen Kortexarealen

Unsere Patienten hatten in STN in linksparietalen und rechtsfrontalen Arealen signifikant niedrigere kortikale Beta-Power als Patienten in StimOff (siehe Abbildung 31). CMC und muskuläre Power im Beta-Frequenzbereich war in STN und SNr nicht signifikant gegenüber StimOff verändert.

Subthalamische Neurone zeigen bei Parkinson-Patienten pathologische Beta-Oszillationen und eine verstärkte Beta-Konnektivität mit frontalkortikalen und zentroparietalen Kortizes (Accolla et al., 2016). Subthalamo-kortikale Beta-Power kann durch Applikation von Levodopa und STN unterdrückt werden (Stein and Bar-Gad, 2013), und das Ausmaß dieser Beta-Suppression korreliert positiv mit den motorischen UPDRS-III-Ergebnissen von Parkinson-Patienten (Neumann et al., 2016). Studien deuten darauf hin, dass zentrale parietale Areale auch gangmotorisch relevant zu sein scheinen. Frühere Gangstudien wiesen an gesunden Menschen in frontalen und parietalen Arealen ebenfalls eine deutliche Desynchronisation im Beta-Frequenzbereich während des Gehens nach (Bulea et al., 2015). Unsere Ergebnisse unterstützen diese Theorie. STN scheint bei Parkinson-Patienten ähnliche elektrophysiologische Einflüsse zu haben und könnte auf diese Weise einen Teil seiner positiven Wirkung auf die Gangkinetik entfalten. Eine präfrontale Unterdrückung von Beta-Aktivität könnte allerdings auch für eine vermehrte Exekutivkontrolle als Resultat von THS sprechen (Jahanshahi, 2013). Frontalkortikale Areal scheinen bei Parkinson-Patienten unter THS vielfältige Aktivitätsänderungen zu erfahren. SPECT-Studien zeigten verstärkte frontale Kortexaktivität im Bereich des SMA und die vermehrte Aktivität basalganglionär-frontalkortikaler Schleifen unter STN und diskutierten dies als neurometabolisches Korrelat motorischer Verbesserungen bei Parkinson-Patienten (Mure et al., 2012). Eine

Verminderung frontalkortikaler Beta-Power, wie von uns nachgewiesen, könnte das elektrophysiologische Korrelat dieser Verbesserung sein. Erhöhte zentroparietale Beta-Aktivität hingegen könnte eine Schlüsselrolle in der Entstehung parkinsonassoziierter Gangstörungen spielen (Handojoseno et al., 2015). Ob frontal und parietal geminderte Power im Bereich der Beta-Frequenzen während des Gehens tatsächlich subkortikal gesteuert wird, könnte das Thema weiterer Analysen sein. Um die Herkunft dieser kortikalen Signalveränderungen zu determinieren, empfiehlt sich die Berechnung kortiko-kortikaler Synchronisation im Bereich der Betafrequenzen in StimOff und in STN (Weiß et al., 2015). Wenn verschiedene kortikale Areale unter THS gleichsinnige Veränderungen eines Frequenzbereiches zeigten, könnte dies für den Einfluss eines subkortikalen, möglicherweise basalganglionären Schrittmachers sprechen.

Unsere Ergebnisse unterstützen die Hypothese eines möglichen Einflusses THS-induzierter kortikaler Beta-Suppression auf verbesserte Lokomotion und Gangkinetik bei Parkinson-Patienten.

4.5) Klinische Verbesserungen durch THS

Patienten hatten unter THS wie erwartet signifikant verbesserte Ergebnisse im motorischen UPDRS III (Abschnitte 18-31) gegenüber StimOff (siehe Abbildungen 38, 39). Dies galt in STN wie in SNr und fügt sich damit in die aktuelle Studienlage ein (Lilleeng et al., 2015; Roper et al., 2016). Die motorische Verbesserung durch STN lag mit 41,1% deutlich oberhalb der von Deuschl et al. 2006 geforderten Verbesserung des motorischen UPDRS III von mindestens 30% unter STN im Vergleich zu StimOff. Unter SNr wurde eine schwächere aber signifikante Verbesserung von 19,7% erreicht. Auch die axiale Symptomatik (UPDRS-Abschnitte 27-31) besserte sich sowohl in STN (32%), als auch in SNr (18,6%) signifikant im Vergleich zu StimOff (siehe Abbildung 39). Wir konnten mit unseren Daten also frühere Studienergebnisse bestätigen, dass SNr sich als effektiv gegen die axialmotorische Parkinson-Symptomatik erweist (Chastan et al., 2009).

Des Weiteren zeigten Patienten in STN und in SNr während des Gehens

signifikant höhere Winkelgeschwindigkeiten der unteren Extremität als in StimOff (siehe Abbildung 41). Der positive Effekt in SNr war signifikant, aber weniger stark ausgeprägt als in STN. Die Werte näherten sich in STN und in SNr denen gesunder Kontrollprobanden an (siehe Abbildung 40). Dies kann als Indiz dafür gesehen werden, dass höhere Winkelgeschwindigkeit der unteren Extremität während des Gehens als Parameter für verbesserte Gangkinetik verstanden werden kann. Höhere Schrittgeschwindigkeit erfordert eine höhere Winkelgeschwindigkeit der unteren Extremitäten während des Gehens (Frenkel-Toledo et al., 2005). Parkinson-Patienten zeigen häufig ein bradykinetisches, kleinschrittiges Gangbild (Giladi et al., 2013) und THS kann das Gangbild von Parkinson-Patienten durch erhöhte Schrittgeschwindigkeit verbessern (Roper et al., 2016). Tragbare Sensoren können die THS-induzierte Verbesserung der Gangkinetik von Parkinson-Patienten objektiv darstellen (Godinho et al., 2016; Hundza et al., 2014; Yoneyama et al., 2014). Unsere Ergebnisse unterstützen diese Hypothesen. Diese Überlegungen und unsere Ergebnisse stehen allerdings teilweise in Widerspruch zu kürzlich veröffentlichten Ergebnissen, die eine niedrigere Schrittgeschwindigkeit während des Gehens bei Patienten unter Medikation mit Levodopa im Vergleich zu MedOff fanden (Bryant et al., 2016). Möglicherweise haben STN und medikamentöse Therapien mit Levodopa unterschiedliche Einflüsse auf Gangparameter. Weiterführende Ganganalysen könnten sich mit der Variabilität der einzelnen Gangparameter (Schrittlänge, Schrittzeit, Winkelgeschwindigkeit etc.) bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Menschen beschäftigen (Hausdorff et al., 2009).

4.6) Methodologische Überlegungen

Das in unseren Daten aufgetretene Stimulationsartefakt im Bereich der 12-Hz-Frequenz schränkt die Aussagekraft unserer Studie ein, da wir einige für die Parkinson-Forschung interessante Frequenzbereiche in STN und SNr nicht beurteilen konnten.

Die oberflächliche EEG-Ableitung nigraler Stimulationseffekte gestaltet sich oft schwieriger als von subthalamischen Stimulationseffekten. Das Stimulationsfeld liegt kaudaler als das subthalamische Feld und die elektrische Spannung ist bei

nigraler Stimulation häufig niedriger (siehe auch Tab. 2). Ähnliche Überlegungen existieren auch für den Vergleich pedunculopontiner und subthalamischer Stimulation (Stefani et al., 2007). Dies könnte ein Grund dafür sein, dass unsere Studie kaum Ergebnisse über EEG-Veränderungen unter nigraler Stimulation erbracht hat.

Das von uns genutzte 48-Kanal-EEG hatte außerdem eine zu schlechte räumliche Auflösung, um konkretere Aussagen bezüglich des kortikalen Ursprungs unserer Ergebnisse zu machen.

Den höchsten wissenschaftlichen Wert hätte unsere Studie erreicht, wenn wir sie als randomisierte doppelt verblindete klinische Studie konzeptioniert hätten. Dies ist allerdings für THS-Studien kaum durchführbar, da die klinischen Effekte der Stimulation weder vor dem stimulierten Patienten, noch vor dem Studienführer zu verbergen sind.

4.7) Ausblick

Therapeutische THS bei Parkinson-Patienten ist in den letzten Jahren immer effizienter und nebenwirkungsärmer geworden. Innovative Stimulationsmethoden ermöglichen die Modulation neuer subkortikaler Netzwerke, z.B. auf Ebene der Substantia nigra (Chastan et al., 2009; Weiß et al., 2011a; Weiß et al., 2013). Unsere Arbeit unterstützt die Hypothese, dass nigrale Stimulation eine effektive Therapiemethode bei M. Parkinson darstellen könnte. Klinische Studien, die den Einfluss von STN versus SNr auf spezifische Symptome untersuchen, könnten uns weitere Erkenntnisse erbringen. Therapieentscheidungen zugunsten nigraler oder subthalamischer Stimulation könnten dann symptomspezifisch und individualisiert getroffen werden. Zukünftige THS könnte auch adaptiv arbeiten und durch Aufzeichnung elektrophysiologischer oder neurometabolischer Daten und adäquate Anpassung der Stimulationsparameter eine individuelle Therapieoptimierung ermöglichen. Erste Studien mit adaptiver THS am Menschen zeigten bereits vielversprechende Ergebnisse (Arlotti et al., 2016; Kern et al., 2016; Little et al., 2013). Auf dem Weg zur adaptiven THS sind Gangstudien zur Erfassung und

Programmierung möglicher Stimulationsansätze nötig. Ein Beispiel für einen solchen Ansatz wäre die Erkennung und konsequente Unterdrückung zentral-frontaler Theta-Aktivität vor Freezing-Attacken (Shine et al., 2014) oder die Erkennung und Inhibition subthalamokortikaler Beta-Synchronisation zur Vermeidung bradykinetischer oder rigider Phasen (Little and Brown, 2014). Unsere Studienergebnisse könnten zur Entwicklung solcher adaptiven Stimulationsansätze beitragen. Möglicherweise trägt der Verlust kortikaler Aktivität und CMC im Bereich der Schrittfrequenz bei Parkinson-Patienten zur Entwicklung eines bradykinetischen Gangbildes bei, was durch adaptive THS erkannt und behoben werden könnte. Andere Patienten könnten stärker von einer Normalisierung unphysiologisch hoher zentraler Alpha-Aktivität während des Gehens profitieren. Auch die Ergebnisse unserer gangkinematischen Analysen könnten in der Entwicklung zukünftiger adaptiver THS eine Rolle spielen. Durch einen Feedback-Mechanismus peripherer Sensoren könnte beispielsweise einer Verlangsamung der Winkelgeschwindigkeit im Hüftgelenk während des Gehens durch Änderung bestimmter Stimulationsparameter begegnet werden.

5) Zusammenfassung

Unsere Studie untersuchte die elektrophysiologischen und gangkinematischen Parameter gesunder Kontrollpersonen im Vergleich zu Patienten mit IPS und THS. Dabei sollten einmal die Unterschiede zwischen Patienten ohne Stimulation und gesunden Menschen herausgearbeitet werden, um auf diese Weise ein vertieftes Verständnis über die Pathophysiologie des Morbus Parkinson zu erlangen. Zum anderen sollte untersucht werden, inwiefern diese elektrophysiologischen Parameter durch STN, beziehungsweise SNr moduliert werden. Dadurch erhofften wir uns neue Erkenntnisse über die Funktionsweise der THS und die pathophysiologischen Korrelate des M. Parkinson. Da unsere Messelektronik komplett mobil einsetzbar war, konnten wir unsere Daten während normaler Fortbewegung im Raum erheben.

Gesunde Menschen wiesen im Schrittfrequenzbereich von 1,5-2Hz während des Gehens deutlich höhere kortikale und muskuläre Aktivität und CMC als Patienten ohne Stimulation auf. Die CMC in diesem Frequenzbereich kann durch unsere Analysen als genuine CMC gewertet werden. Die Effekte in STN betrafen vor allem CMC und Muskelaktivität im Schrittfrequenzbereich, hier näherten sich die Werte den physiologischen Werten gesunder Kontrollprobanden an.

Kortikale und muskuläre Aktivität dominierte während des Gehens bei Parkinson-Patienten in Alpha- (7-9Hz) und Betafrequenzen (18-22Hz) gegenüber gesunden Menschen. Kortikale Alpha- und Beta-Power wurde während des Gehens durch STN, nicht aber durch SNr abgeschwächt.

Wir konnten des Weiteren signifikant positive Einflüsse sowohl in STN, als auch in SNr auf die motorischen UPDRS-Ergebnisse und die Gangkinetik von Patienten mit M. Parkinson nachweisen.

Unsere Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass CMC im Bereich der Schrittfrequenz als Parameter einer funktionierenden gangmotorischen Schleife und effektiver kortikomuskulärer Gangintegration beim gesunden Menschen gesehen werden kann. Diese Schleife könnte physiologischerweise basalganglionär moduliert werden. Bei Patienten mit M. Parkinson könnten

diese modulierenden Einflüsse pathologisch verändert sein, was dann zur Entstehung unphysiologisch hoher kortikaler Alpha- und Beta-Power führt. Dies könnte in Zusammenhang mit verminderter kortikomuskulärer Gangintegration auf Schrittfrequenzebene und Entwicklung eines parkinsontypischen bradykinetischen Gangbildes stehen. Basalganglionäre und kortikale gangmotorisch relevante Netzwerke werden möglicherweise durch THS teilweise wieder hergestellt, woraus sich dann eine verbesserte Gangkinetik der Patienten ergibt.

Unsere Arbeit beleuchtet möglicherweise neue Aspekte der Pathophysiologie von Gangstörungen und deren Therapie durch THS bei Parkinson-Patienten. Unsere Ergebnisse könnten damit zur Entwicklung neuer Stimulationsoptionen und verbesserter individualisierter Therapieansätze beitragen.

Tübingen, den 16.01.2017

Priv. Doz. Dr. Daniel Weiß (Betreuer)

6) Quellenangaben

- Accolla, E.A., et al., 2016. Brain networks modulated by subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Brain*. 139, 2503-15.
- Airaksinen, K., et al., 2015. Cortico-muscular coherence in advanced Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Clin Neurophysiol*. 126, 748-55.
- Akbar, U., et al., 2015. Incidence and mortality trends of aspiration pneumonia in Parkinson's disease in the United States, 1979-2010. *Parkinsonism Relat Disord*. 21, 1082-6.
- Alzahrani, H., Venneri, A., 2015. Cognitive and neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: A systematic review. *J Neurol Sci*. 356, 32-44.
- Anzak, A., et al., 2016. Subcortical evoked activity and motor enhancement in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 277, 19-26.
- Arlotti, M., et al., 2016. The adaptive deep brain stimulation challenge. *Parkinsonism Relat Disord*. 28, 12-7.
- Beck, E.N., Ehgoetz Martens, K.A., Almeida, Q.J., 2015. Freezing of Gait in Parkinson's Disease: An Overload Problem? *PLoS One*. 10, e0144986.
- Benabid, A.L., et al., 1987. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 50, 344-6.
- Benzinger, P., et al., 2014. Risk for femoral fractures in Parkinson's disease patients with and without severe functional impairment. *PLoS One*. 9, e97073.
- Beudel, M., et al., 2015. Tremor Reduction by Deep Brain Stimulation Is Associated With Gamma Power Suppression in Parkinson's Disease. *Neuromodulation*. 18, 349-54.
- Beurrier, C., et al., 2001. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol*. 85, 1351-6.
- Bohnen, N.I., et al., 2009. History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology*. 73, 1670-6.
- Bohnen, N.I., Jahn, K., 2013. Imaging: What can it tell us about parkinsonian gait? *Mov Disord*. 28, 1492-500.
- Bonstrup, M., et al., 2015. Alpha oscillatory correlates of motor inhibition in the aged brain. *Front Aging Neurosci*. 7, 193.
- Borghammer, P., et al., 2012. Cerebral oxygen metabolism in patients with early Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 313, 123-8.
- Borghammer, P., Knudsen, K., Brooks, D.J., 2016. Imaging Systemic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 16, 51.
- Bosboom, J.L., et al., 2006. Resting state oscillatory brain dynamics in Parkinson's disease: an MEG study. *Clin Neurophysiol*. 117, 2521-31.
- Brittain, J.S., Sharott, A., Brown, P., 2014. The highs and lows of beta activity in cortico-basal ganglia loops. *Eur J Neurosci*. 39, 1951-9.
- Brown, P., Corcos, D.M., Rothwell, J.C., 1997. Does parkinsonian action tremor contribute to muscle weakness in Parkinson's disease? *Brain*. 120 (Pt 3), 401-8.
- Bryant, M.S., et al., 2016. Gait variability in Parkinson's disease: levodopa and walking

- direction. *Acta Neurol Scand.* 134, 83-6.
- Bulea, T.C., et al., 2013. Simultaneous scalp electroencephalography (EEG), electromyography (EMG), and whole-body segmental inertial recording for multi-modal neural decoding. *J Vis Exp.*
- Bulea, T.C., et al., 2015. Prefrontal, posterior parietal and sensorimotor network activity underlying speed control during walking. *Front Hum Neurosci.* 9, 247.
- Butson, C.R., McIntyre, C.C., 2008. Current steering to control the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Brain Stimul.* 1, 7-15.
- Canavan, A.G., Nixon, P.D., Passingham, R.E., 1989. Motor learning in monkeys (*Macaca fascicularis*) with lesions in motor thalamus. *Exp Brain Res.* 77, 113-26.
- Castermans, T., et al., 2014. About the cortical origin of the low-delta and high-gamma rhythms observed in EEG signals during treadmill walking. *Neurosci Lett.* 561, 166-70.
- Caviness, J.N., et al., 2016. Differential spectral quantitative electroencephalography patterns between control and Parkinson's disease cohorts. *Eur J Neurol.* 23, 387-92.
- Cevallos, C., et al., 2015. Oscillations in the human brain during walking execution, imagination and observation. *Neuropsychologia.* 79, 223-32.
- Charles, D., et al., 2014. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 20, 731-7.
- Chastan, N., et al., 2009. Effects of nigral stimulation on locomotion and postural stability in patients with Parkinson's disease. *Brain.* 132, 172-84.
- Chomiak, T., et al., 2015. A new quantitative method for evaluating freezing of gait and dual-attention task deficits in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 122, 1523-31.
- Clark, D.J., et al., 2013. Synchronous EMG activity in the piper frequency band reveals the corticospinal demand of walking tasks. *Ann Biomed Eng.* 41, 1778-86.
- Collomb-Clerc, A., Welter, M.L., 2015. Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review. *Neurophysiol Clin.* 45, 371-88.
- Conway, B.A., et al., 1995. Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man. *J Physiol.* 489 (Pt 3), 917-24.
- Cozac, V.V., et al., 2016. Quantitative EEG and Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2016, 9060649.
- Cucca, A., et al., 2016. Freezing of gait in Parkinson's disease: from pathophysiology to emerging therapies. *Neurodegener Dis Manag.*
- Cunic, D., et al., 2002. Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Neurology.* 58, 1665-72.
- Dauper, J., et al., 2002. Effects of subthalamic nucleus (STN) stimulation on motor cortex excitability. *Neurology.* 59, 700-6.
- DeLong, M.R., Wichmann, T., 2015. Basal Ganglia Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 72, 1354-60.
- Delorme, A., Makeig, S., 2004. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods.* 134, 9-21.
- Deuschl, G., et al., 2006. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's

- disease. *N Engl J Med.* 355, 896-908.
- Di Giulio, I., et al., 2016. Maintaining balance against force perturbations: impaired mechanisms unresponsive to levodopa in Parkinson's disease. *J Neurophysiol.* 116, 493-502.
- Doyle, L.M., et al., 2005. Levodopa-induced modulation of subthalamic beta oscillations during self-paced movements in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 21, 1403-12.
- Dzeladini, F., van den Kieboom, J., Ijspeert, A., 2014. The contribution of a central pattern generator in a reflex-based neuromuscular model. *Front Hum Neurosci.* 8, 371.
- Ebersbach, G., et al., 2013. Clinical syndromes: Parkinsonian gait. *Mov Disord.* 28, 1552-9.
- Eggers, C., et al., 2015. Theta burst stimulation over the supplementary motor area in Parkinson's disease. *J Neurol.* 262, 357-64.
- Epstein, C.M., 2003. Aliasing in the visual EEG: a potential pitfall of video display technology. *Clin Neurophysiol.* 114, 1974-6.
- Espay, A.J., et al., 2012. "On" state freezing of gait in Parkinson disease: a paradoxical levodopa-induced complication. *Neurology.* 78, 454-7.
- Fasano, A., et al., 2011. Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. *Mov Disord.* 26, 844-51.
- Follett, K.A., et al., 2010. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 362, 2077-91.
- Fonseca, L.C., et al., 2009. Dementia, mild cognitive impairment and quantitative EEG in patients with Parkinson's disease. *Clin EEG Neurosci.* 40, 168-72.
- Garcia-Garcia, D., et al., 2016. Stimulation sites in the subthalamic nucleus and clinical improvement in Parkinson's disease: a new approach for active contact localization. *J Neurosurg.* 1-12.
- Garcia-Ptacek, S., Kramberger, M.G., 2016. Parkinson Disease and Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 29, 261-70.
- Giladi, N., et al., 2000. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 6, 165-170.
- Giladi, N., Horak, F.B., Hausdorff, J.M., 2013. Classification of gait disturbances: distinguishing between continuous and episodic changes. *Mov Disord.* 28, 1469-73.
- Godinho, C., et al., 2016. A systematic review of the characteristics and validity of monitoring technologies to assess Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil.* 13, 24.
- Golestanirad, L., et al., 2016. Efficacy and Safety of Pedunculopontine Nuclei (PPN) Deep Brain Stimulation in the Treatment of Gait Disorders: A Meta-Analysis of Clinical Studies. *Can J Neurol Sci.* 43, 120-6.
- Goodarzi, Z., et al., 2016. Detecting depression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 87, 426-37.
- Guertin, P.A., 2014. Preclinical evidence supporting the clinical development of central pattern generator-modulating therapies for chronic spinal cord-injured patients. *Front Hum Neurosci.* 8, 272.
- Guridi, J., Alegre, M., 2016. Oscillatory activity in the basal ganglia and deep brain stimulation. *Mov Disord.*
- Gwin, J.T., et al., 2010. Removal of movement artifact from high-density EEG recorded

- during walking and running. *J Neurophysiol.* 103, 3526-34.
- Gwin, J.T., Ferris, D.P., 2012. Beta- and gamma-range human lower limb corticomuscular coherence. *Front Hum Neurosci.* 6, 258.
- Hacker, M.L., et al., 2016. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation May Reduce Medication Costs in Early Stage Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 6, 125-31.
- Handojoseno, A.M., et al., 2015. An EEG study of turning freeze in Parkinson's disease patients: The alteration of brain dynamic on the motor and visual cortex. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015, 6618-21.
- Hansen, A.K., et al., 2016. In vivo imaging of neuromelanin in Parkinson's disease using 18F-AV-1451 PET. *Brain.* 139, 2039-49.
- Hartmann, C.J., et al., 2015. Long-term evaluation of impedance levels and clinical development in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 21, 1247-50.
- Hattori, T., et al., 2014. Relationship and factor structure in multisystem neurodegeneration in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 130, 347-53.
- Haufe, S., et al., 2013. A critical assessment of connectivity measures for EEG data: a simulation study. *Neuroimage.* 64, 120-33.
- Hausdorff, J.M., et al., 2009. Deep brain stimulation effects on gait variability in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 24, 1688-92.
- Heida, T., Wentink, E.C., Marani, E., 2013. Power spectral density analysis of physiological, rest and action tremor in Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation. *J Neuroeng Rehabil.* 10, 70.
- Hellwig, B., et al., 2001. Tremor-correlated cortical activity in essential tremor. *Lancet.* 357, 519-23.
- Heremans, E., et al., 2015. Amplitude Manipulation Evokes Upper Limb Freezing during Handwriting in Patients with Parkinson's Disease with Freezing of Gait. *PLoS One.* 10, e0142874.
- Herrington, T.M., Cheng, J.J., Eskandar, E.N., 2016. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol.* 115, 19-38.
- Hershey, T., et al., 2003. Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology.* 61, 816-21.
- Hipp, J.F., et al., 2012. Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity. *Nat Neurosci.* 15, 884-90.
- Hirschmann, J., et al., 2013a. A direct relationship between oscillatory subthalamic nucleus-cortex coupling and rest tremor in Parkinson's disease. *Brain.* 136, 3659-70.
- Hirschmann, J., et al., 2013b. Differential modulation of STN-cortical and corticomuscular coherence by movement and levodopa in Parkinson's disease. *Neuroimage.* 68, 203-13.
- Hjorth, B., 1975. An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 39, 526-30.
- Hoellinger, T., et al., 2013. Biological oscillations for learning walking coordination: dynamic recurrent neural network functionally models physiological central pattern generator. *Front Comput Neurosci.* 7, 70.
- Huang, Y.F., et al., 2015. Risk and adverse outcomes of fractures in patients with Parkinson's disease: two nationwide studies. *Osteoporos Int.* 26, 1723-32.
- Hundza, S.R., et al., 2014. Accurate and Reliable Gait Cycle Detection in Parkinson's

- Disease. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 22, 127-37.
- Jahanshahi, M., 2013. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on inhibitory and executive control over prepotent responses in Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci.* 7, 118.
- Jiang, J.L., et al., 2015. Different effectiveness of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease: A comparative cohort study at 1 year and 5 years. *J Formos Med Assoc.* 114, 835-41.
- Johnson, M.D., et al., 2008. Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. *Neurotherapeutics.* 5, 294-308.
- Kamp, D., et al., 2013. Changes of cortico-muscular coherence: an early marker of healthy aging? *Age (Dordr).* 35, 49-58.
- Karachi, C., et al., 2010. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest.* 120, 2745-54.
- Kern, K., et al., 2016. Detecting a Cortical Fingerprint of Parkinson's Disease for Closed-Loop Neuromodulation. *Front Neurosci.* 10, 110.
- Kim, K.I., van de Wiel, M.A., 2008. Effects of dependence in high-dimensional multiple testing problems. *BMC Bioinformatics.* 9, 114.
- Klassen, B.T., et al., 2011. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology.* 77, 118-24.
- Klimesch, W., Sauseng, P., Hanslmayr, S., 2007. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev.* 53, 63-88.
- Kline, J.E., et al., 2015. Isolating gait-related movement artifacts in electroencephalography during human walking. *J Neural Eng.* 12, 046022.
- Kluger, B.M., et al., 2011. Lessons learned from a large single center cohort of patients referred for DBS management. *Parkinsonism Relat Disord.* 17, 236-9.
- Konczak, J., et al., 2009. Proprioception and motor control in Parkinson's disease. *J Mot Behav.* 41, 543-52.
- Krack, P., et al., 2003. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 349, 1925-34.
- Kristeva, R., Patino, L., Omlor, W., 2007. Beta-range cortical motor spectral power and corticomuscular coherence as a mechanism for effective corticospinal interaction during steady-state motor output. *Neuroimage.* 36, 785-92.
- Kuhn, A.A., et al., 2004. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain.* 127, 735-46.
- Kuriakose, R., et al., 2010. The nature and time course of cortical activation following subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Cereb Cortex.* 20, 1926-36.
- Lee, S.M., et al., 2014. Differential diagnosis of parkinsonism with visual inspection of posture and gait in the early stage. *Gait Posture.* 39, 1138-41.
- Lefaucheur, J.P., 2005. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol.* 116, 244-53.
- Letanneux, A., et al., 2014. From micrographia to Parkinson's disease dysgraphia. *Mov Disord.* 29, 1467-75.
- Lilleeng, B., et al., 2015. Motor symptoms after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Acta Neurol Scand.* 131, 298-304.
- Linder, J., Stenlund, H., Forsgren, L., 2010. Incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in northern Sweden: a population-based study. *Mov Disord.* 25, 341-8.

- Little, S., et al., 2013. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol.* 74, 449-57.
- Little, S., Brown, P., 2014. The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 20 Suppl 1, S44-8.
- Liu, M.Q., et al., 2006. Muscles that support the body also modulate forward progression during walking. *J Biomech.* 39, 2623-30.
- Mamolar Andres, S., et al., 2016. Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Acta Otorrinolaringol Esp.*
- Marsden, J., et al., 2001. Intermuscular coherence in Parkinson's disease: effects of subthalamic nucleus stimulation. *Neuroreport.* 12, 1113-7.
- Matzner, A., et al., 2016. Beta oscillations in the parkinsonian primate: Similar oscillations across different populations. *Neurobiol Dis.* 93, 28-34.
- McKeown, M.J., et al., 2006. Cortical muscle coupling in Parkinson's disease (PD) bradykinesia. *J Neural Transm Suppl.* 31-40.
- Meissner, W., et al., 2005. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain.* 128, 2372-82.
- Mima, T., Hallett, M., 1999. Corticomuscular coherence: a review. *J Clin Neurophysiol.* 16, 501-11.
- Mima, T., et al., 2000. Electroencephalographic measurement of motor cortex control of muscle activity in humans. *Clin Neurophysiol.* 111, 326-37.
- Miocinovic, S., et al., 2013. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurol.* 70, 163-71.
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, D., 2003. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord.* 18, 738-50.
- Mure, H., et al., 2012. Improved sequence learning with subthalamic nucleus deep brain stimulation: evidence for treatment-specific network modulation. *J Neurosci.* 32, 2804-13.
- Nambu, A., et al., 1996. Dual somatotopic representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci.* 16, 2671-83.
- Neumann, W.J., et al., 2016a. Subthalamic synchronized oscillatory activity correlates with motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.*
- Neumann, W.J., et al., 2016b. Deep Brain Recordings Using an Implanted Pulse Generator in Parkinson's Disease. *Neuromodulation.* 19, 20-4.
- Ni, Z., et al., 2013. Increased motor cortical facilitation and decreased inhibition in Parkinson disease. *Neurology.* 80, 1746-53.
- Nonnekes, J., et al., 2015. Freezing of gait: a practical approach to management. *Lancet Neurol.* 14, 768-78.
- Nutt, J.G., et al., 2011. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol.* 10, 734-44.
- Oikawa, T., et al., 2016. alpha-Synuclein Fibrils Exhibit Gain of Toxic Function, Promoting Tau Aggregation and Inhibiting Microtubule Assembly. *J Biol Chem.* 291, 15046-56.
- Omlor, W., et al., 2011. Corticospinal beta-range coherence is highly dependent on the pre-stationary motor state. *J Neurosci.* 31, 8037-45.
- Oostenveld, R., et al., 2011. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of

- MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci.* 2011, 156869.
- Oswal, A., et al., 2016. Deep brain stimulation modulates synchrony within spatially and spectrally distinct resting state networks in Parkinson's disease. *Brain.* 139, 1482-96.
- Paker, N., et al., 2015. Gait speed and related factors in Parkinson's disease. *J Phys Ther Sci.* 27, 3675-9.
- Perlmutter, J.S., et al., 2002. Blood flow responses to deep brain stimulation of thalamus. *Neurology.* 58, 1388-94.
- Petersen, T.H., et al., 2012. The motor cortex drives the muscles during walking in human subjects. *J Physiol.* 590, 2443-52.
- Piitulainen, H., et al., 2015. Spatial variability in cortex-muscle coherence investigated with magnetoencephalography and high-density surface electromyography. *J Neurophysiol.* 114, 2843-53.
- Ray, N.J., et al., 2008. Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Exp Neurol.* 213, 108-13.
- Ricciardi, L., et al., 2016. Speech and gait in Parkinson's disease: When rhythm matters. *Parkinsonism Relat Disord.*
- Ridding, M.C., Inzelberg, R., Rothwell, J.C., 1995. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 37, 181-8.
- Roper, J.A., et al., 2016. Deep brain stimulation improves gait velocity in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 263, 1195-203.
- Rubin, J.E., Terman, D., 2004. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. *J Comput Neurosci.* 16, 211-35.
- Sadaghiani, S., et al., 2012. alpha-band phase synchrony is related to activity in the fronto-parietal adaptive control network. *J Neurosci.* 32, 14305-10.
- Salenius, S., et al., 2002. Defective cortical drive to muscle in Parkinson's disease and its improvement with levodopa. *Brain.* 125, 491-500.
- Sauseng, P., Gerloff, C., Hummel, F.C., 2013. Two brakes are better than one: the neural bases of inhibitory control of motor memory traces. *Neuroimage.* 65, 52-8.
- Savica, R., et al., 2016. Time Trends in the Incidence of Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 73, 981-9.
- Schoffelen, J.M., Oostenveld, R., Fries, P., 2005. Neuronal coherence as a mechanism of effective corticospinal interaction. *Science.* 308, 111-3.
- Scholten, M., et al., 2016. Neuromuscular correlates of subthalamic stimulation and upper limb freezing in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 127, 610-20.
- Schuepbach, W.M., et al., 2013. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 368, 610-22.
- Seeber, M., et al., 2014. EEG beta suppression and low gamma modulation are different elements of human upright walking. *Front Hum Neurosci.* 8, 485.
- Shine, J.M., et al., 2014. Abnormal patterns of theta frequency oscillations during the temporal evolution of freezing of gait in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 125, 569-76.
- Snyder, K.L., et al., 2015. Independent Component Analysis of Gait-Related Movement Artifact Recorded using EEG Electrodes during Treadmill Walking. *Front Hum*

- Neurosci. 9, 639.
- Stefani, A., et al., 2007. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*. 130, 1596-607.
- Stegemoller, E.L., et al., 2016. Motor cortical oscillations are abnormally suppressed during repetitive movement in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 127, 664-74.
- Stein, E., Bar-Gad, I., 2013. beta oscillations in the cortico-basal ganglia loop during parkinsonism. *Exp Neurol*. 245, 52-9.
- Sun, Y., et al., 2014. A novel method for removal of deep brain stimulation artifact from electroencephalography. *J Neurosci Methods*. 237, 33-40.
- Sveinbjornsdottir, S., 2016. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*.
- Swann, N.C., et al., 2015. Elevated synchrony in Parkinson disease detected with electroencephalography. *Ann Neurol*. 78, 742-50.
- Tai, C.H., et al., 2003. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB J*. 17, 1820-30.
- Takakusaki, K., et al., 2005. Orexinergic projections to the cat midbrain mediate alternation of emotional behavioural states from locomotion to cataplexy. *J Physiol*. 568, 1003-20.
- Tator, C.H., Minassian, K., Mushahwar, V.K., 2012. Spinal cord stimulation: therapeutic benefits and movement generation after spinal cord injury. *Handb Clin Neurol*. 109, 283-96.
- Thevathasan, W., et al., 2012. Alpha oscillations in the pedunculopontine nucleus correlate with gait performance in parkinsonism. *Brain*. 135, 148-60.
- Timmermann, L., Florin, E., Reck, C., 2007. Pathological cerebral oscillatory activity in Parkinson's disease: a critical review on methods, data and hypotheses. *Expert Rev Med Devices*. 4, 651-61.
- Timmermann, L., et al., 2015. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol*. 14, 693-701.
- Tykocki, T., et al., 2013. Microlesion effect as a predictor of the effectiveness of subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 91, 12-7.
- van der Heeden, J.F., et al., 2016. Postural instability and gait are associated with severity and prognosis of Parkinson disease. *Neurology*. 86, 2243-50.
- Vardy, A.N., et al., 2011. Slowing of M1 activity in Parkinson's disease during rest and movement--an MEG study. *Clin Neurophysiol*. 122, 789-95.
- Volkman, J., Moro, E., Pahwa, R., 2006. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 21 Suppl 14, S284-9.
- Weinberger, M., Hutchison, W.D., Dostrovsky, J.O., 2009. Pathological subthalamic nucleus oscillations in PD: can they be the cause of bradykinesia and akinesia? *Exp Neurol*. 219, 58-61.
- Weiß, D., et al., 2011a. Combined stimulation of the substantia nigra pars reticulata and the subthalamic nucleus is effective in hypokinetic gait disturbance in Parkinson's disease. *J Neurol*. 258, 1183-5.
- Weiß, D., et al., 2011b. Combined STN/SNr-DBS for the treatment of refractory gait disturbances in Parkinson's disease: study protocol for a randomized controlled

- trial. *Trials*. 12, 222.
- Weiß, D., et al., 2012. Subthalamic nucleus stimulation restores the efferent cortical drive to muscle in parallel to functional motor improvement. *Eur J Neurosci*. 35, 896-908.
- Weiß, D., et al., 2013. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain*. 136, 2098-108.
- Weiß, D., et al., 2015. Subthalamic stimulation modulates cortical motor network activity and synchronization in Parkinson's disease. *Brain*. 138, 679-93.
- Welch, P., 1967. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*. 15, 2. 70-73.
- Welter, M.L., et al., 2015. PPNa-DBS for gait and balance disorders in Parkinson's disease: a double-blind, randomised study. *J Neurol*. 262, 1515-25.
- Wessel, J.R., et al., 2016. Stop-related subthalamic beta activity indexes global motor suppression in Parkinson's disease. *Mov Disord*.
- Whittle, M.W., 1996. *Gait analysis: an introduction*. Butterworth-Heinemann, 1996, 52-57.
- Wichmann, T., DeLong, M.R., 2016. Deep Brain Stimulation for Movement Disorders of Basal Ganglia Origin: Restoring Function or Functionality? *Neurotherapeutics*. 13, 264-83.
- Williams, A., et al., 2010. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 9, 581-91.
- Witte, M., et al., 2007. Modulation of human corticomuscular beta-range coherence with low-level static forces. *Eur J Neurosci*. 26, 3564-70.
- Womelsdorf, T., et al., 2007. Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science*. 316, 1609-12.
- Womelsdorf, T., et al., 2014. Dynamic circuit motifs underlying rhythmic gain control, gating and integration. *Nat Neurosci*. 17, 1031-9.
- Yoneyama, M., et al., 2014. Accelerometry-based gait analysis and its application to Parkinson's disease assessment--part 1: detection of stride event. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 22, 613-22.
- Yoon, J., et al., 2016. The effects of additional arm weights on arm-swing magnitude and gait patterns in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 127, 693-7.

7) Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der neurologischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen, unter Betreuung von Priv. Doz. Dr. Daniel Weiß (Leiter der Stimulatorambulanz für Patienten mit M. Parkinson und Oberarzt der neurologischen Universitätsklinik Tübingen), angefertigt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Priv. Doz. Dr. Daniel Weiß und Prof. Dr. Rejko Krüger (Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, Universität Luxembourg).

Die Patientenrekrutierung und Voruntersuchung erfolgten durch mich und Priv. Doz. Dr. Daniel Weiß.

Sämtliche Messungen und Voruntersuchungen am Patienten und an den gesunden Kontrollprobanden wurden von mir mit Unterstützung durch Priv. Doz. Dr. Daniel Weiß oder Frau Marlieke Scholten (PhD-Studentin der neurologischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen) durchgeführt.

Die Datenanalyse und statistische Auswertung erfolgte nach Einarbeitung durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 16.1.2017

Johannes Klemt (Promovend)

8) Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in folgenden
Publikationen veröffentlicht:

Klemt, J., et al., 2015. P137. Nigral and subthalamic neurostimulation modulate intermuscular coherence in Parkinson's disease. Clin. Neurophysiol. 126, 8-
e155-156.