

Aus dem Institut für Systemische Motorikforschung der Universität zu Lübeck
Direktor/in: Prof. Dr. Alexander Münchau

Einflüsse der tiefen Hirnstimulation auf die Interaktion kortikaler motorischer Netzwerke bei Parkinson-Patient:innen

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

-aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von
Magdalena Nicole Barlage
aus Hannover

Lübeck 2022

1. Berichterstatter*in: PD Dr. med. Anne Weißbach

2. Berichterstatterin*in: Prof. Dr. med. Paul Kremer

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.06.2023

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Das Parkinson-Syndrom	3
1.2 Physiologie von Motorik	4
1.2.1 Basalganglien	4
1.2.2 Basalganglienschleifen: direkter, indirekter und hyperdirekter Weg	5
1.2.3 Primärer Motorkortex und dorsaler Prämotorkortex	7
1.3 Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms.....	8
1.4 Therapiemöglichkeiten des Parkinson-Syndroms.....	9
1.4.1 Pharmakotherapie	9
1.4.2 Tiefe Hirnstimulation	10
1.5 PMd-M1 Interaktion bei Parkinson-Patient:innen.....	11
1.5.1 Einflüsse der tiefen Hirnstimulation auf die PMd-M1 Interaktion	12
1.4 Fragestellungen.....	13
2 MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 Studienprotokoll.....	16
2.1.1 Klinische Untersuchung.....	17
2.1.2 TMS-Untersuchungen	18
2.1.3 THS-Einstellung.....	26
2.1.4 THS-Elektroden Lokalisation und <i>volume of tissue activated</i> (VTA)	28
2.3 Studienpopulation.....	28
2.4 Auswertung der TMS-Daten	29
2.5 Statistik	29
2.6 Materialliste	30
3 ERGEBNISSE.....	32
3.1 Annahme des Referenzpulses (RP)	32
3.2 PMd-M1 Interaktion	32
3.2.1 Zeitabhängiger Einfluss des PMd auf die Exzitabilität des M1	32
3.2.2 Einfluss der THS-Frequenz auf die PMd-M1 Interaktion	34
3.3 STN-M1 Interaktion	35

3.3.1	Zeitabhängiger Einfluss des STN auf die Exzitabilität des M1	35
3.3.2	Einfluss der THS-Frequenz auf die STN-M1 Interaktion.....	37
3.4	Effekt des STN auf die PMd-M1 Interaktion.....	38
3.4.1	Zeitabhängiger Einfluss des STN auf die PMd-M1 Interaktion	38
3.4.2	Beeinflussung der PMd-M1 Interaktion durch das STN-M1 10 ms ISI... 40	
3.4.3	Korrelation der konditionierenden Wirkung des STN-M1 10 ms ISI mit dem STN-VTA	41
3.5	Klinische Daten	43
3.5.1	Korrelation der Verbesserung der klinischen Symptome mit dem STN-VTA	43
3.5.2	Korrelation der erhobenen klinischen Daten untereinander und/oder mit den TMS-Daten	44
3.6	Einfluss der Parkinson-Medikation auf die Fragestellungen zur PMd-M1 Interaktion und STN-M1 Interaktion	45
4	DISKUSSION.....	46
4.1	Zeitabhängiger Effekt des STN auf die PMd-M1 Interaktion und die Rolle des STN-VTA	46
4.2	PMd und M1: zeitabhängige Effekte und der Einfluss der THS-Frequenz	48
4.3	STN und M1: zeitabhängige Effekte und der Einfluss der THS-Frequenz	51
4.4	Verbesserung der klinischen Symptome in Korrelation mit dem STN-VTA.....	54
4.5	Einfluss der Parkinson-Medikation auf die PMd- und STN-M1 Interaktion.....	55
4.6	Korrelation der klinischen Daten und TMS-Daten	55
4.7	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	56
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	58
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	59
7	ANHANG	65
7.1	Ethikvotum	65
7.2	Tabellen zum Kapitel „Material und Methoden“	65
7.3	Tabellen zum Kapitel „Ergebnisse“	70
8	DANKSAGUNG.....	74

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
CED	<i>Cambridge Electronics Design</i>
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
CT	Computertomografie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DTI	<i>diffusion tensor imaging</i>
EMG	Elektromyografie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GPe	<i>Globus pallidus externus</i>
GPi	<i>Globus pallidus internus</i>
Hz	Hertz
ISI	Interstimulusintervall
KP	konditionierender Puls
KP _{PMd}	konditionierender Puls PMd
KP _{STN}	konditionierender Puls STN
KP _{STN_PMd}	konditionierender Puls STN und PMd
M1	primärer Motorkortex
MAO	Monoaminoxidase
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MEP	motorisch evoziertes Potenzial
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
PMC	prämotorischer Kortex
PMd	dorsaler Prämotorkortex
rFDI	<i>right first dorsal interosseus muscle</i>
RMT	<i>resting motor threshold</i> (Ruheschwelle)

RP Referenzpuls
 rTMS repetitive transkranielle Magnetstimulation
 SEM Standardfehler des Mittelwerts
 SMA supplementärmotorischer Kortex
 SNc *Substantia nigra pars compacta*
 SNr *Substantia nigra pars reticulata*
 STA Standardabweichung
 STN *Nucleus subthalamicus*
 THS tiefe Hirnstimulation
 TMS transkranielle Magnetstimulation
 TP Testpuls
 UK *United Kingdom*
 UKSH Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
 UPDRS *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*
 USA *United States of America*
 VIM *Nucleus ventralis intermedius*
 VTA *volume of tissue activated*

1 Einleitung

Das Parkinson-Syndrom ist nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung [12, 36] und führt zu motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen [19]. Bisher stehen ausschließlich symptomatische Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Diese beinhalten Pharmakotherapie, tiefe Hirnstimulation (THS) und supportive Therapien [47].

Für die THS ist der *Nucleus subthalamicus* (STN) die am meisten genutzte Zielstruktur. Mittels THS im STN lassen sich die motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit effektiv behandeln [47]. Wie genau die STN-THS mit den kortikalen motorischen Netzwerken interagiert, um ihre Wirkung zu erzielen, ist noch unklar [22]. Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) wird das Gehirn nicht-invasiv stimuliert. Diese Technik bietet eine gute Möglichkeit kortikospinale und kortikale Pathophysiologien neurodegenerativer Erkrankungen in vivo zu untersuchen [55]. In der vorliegenden Arbeit wurde die TMS genutzt um den Einfluss der STN-THS auf kortikale motorische Netzwerke in Parkinson-Patient:innen zu untersuchen.

1.1 Das Parkinson-Syndrom

Die Parkinson-Krankheit wird mit ihrem Symptomkomplex aus Bradykinese bzw. Akinese, Rigor, Ruhetremor und posturaler Instabilität heutzutage eher als Syndrom verstanden [13, 64]. Es zählt zu den hypokinetischen Bewegungsstörungen [1], denen eine Dysfunktion der Basalganglien zugrunde liegt [11]. Initial wurde es 1817 von James Parkinson als *shaking palsy* („Schüttellähmung“) bezeichnet [40]. Man unterscheidet die idiopathische Parkinson-Krankheit, auch Morbus Parkinson, von der monogenen Parkinson-Krankheit, den atypischen Parkinson-Syndromen (Multisystematrophie, Lewy-Body-Demenz, progressive supranukleäre Blickparese, kortikobasale Degeneration) und sekundären, meist medikamentenassoziierten, Parkinson-Syndromen [28, 50, 58]. Bis auf die sekundären Parkinson-Syndrome sind alle aufgezählten Formen neurodegenerative Erkrankungen. Für einen besseren Lesefluss wird im Folgenden ausschließlich der Begriff Parkinson-Syndrom verwendet, welcher sich in dieser Arbeit explizit auf die idiopathischen und monogenen Formen des Syndroms bezieht.

Die oben genannten Leitsymptome des Parkinson-Syndroms sind zeitgleich auch diagnostische Kriterien, von denen die Bradykinese das obligatorische Symptom darstellt [28, 54]. Zusätzlich unterscheidet man sekundäre motorische Symptome wie bspw. Hypomimie, Dysphagie, Mikrographie oder *Freezing* und nicht-motorische Symptome in Form von vegetativen Begleiterscheinungen (z.B. autonome Dysfunktionen), kognitiven und neuropsychiatrischen Symptomen, Schlafstörungen und sensorischen Störungen (z.B. Anosmie, Parästhesien) [28]. Schlafstörungen und Hyposmie gehören zusammen mit Akathisie und Nackenschmerzen zu den frühen Symptomen beim Parkinson-Syndrom [58].

Pathophysiologisch liegt den hypokinetischen Bewegungsstörungen ein erhöhter *Output* der Basalganglien zugrunde, was zu Störungen in den motorischen Schleifen zwischen Basalganglien, Thalamus und Kortex führt [1, 11]. Beim Parkinson-Syndrom ist ein Dopaminmangel im Striatum Ursache dieser Dysbalance, welcher aus dem fortschreitendem Untergang dopaminergener Neurone im Mesencephalon resultiert [31].

1.2 Physiologie von Motorik

1.2.1 Basalganglien

In der Kontrolle von Ausmaß und Auswahl willkürlicher Bewegung spielen die Basalganglien eine große Rolle [6, 15]. Dies sind subkortikale Kerne, die im anatomischen Sinn aus Strukturen im Telencephalon bestehen, nämlich dem *Globus pallidus internus et externus* (GPi bzw. GPe) und dem Striatum, welches sich aus dem *Nucleus caudatus* und dem Putamen zusammensetzt. Weitere, assoziierte Kerne sind der STN im Diencephalon und die *Substantia nigra pars reticulata et compacta* (SNr bzw. SNc) im Mesencephalon [15].

Die Basalganglien erarbeiten Programme, welche im Thalamus verschaltet werden und von dort in die motorische Großhirnrinde gelangen. Sie bilden dementsprechend mit dem Thalamus und dem Kortex funktionelle Kreisläufe, die sich in einen direkten und einen indirekten Weg unterscheiden lassen. Vereinfacht gesagt fördert eine Aktivität des direkten Wegs Bewegung, während Aktivität im indirekten Weg Bewegung inhibiert [1, 6, 11]. Dopamin reguliert die Aktivität in diesen beiden

Wegen gegensätzlich: über die D1 Rezeptoren im Striatum wird der direkte Weg gefördert, über die D2 Rezeptoren wird der indirekte Weg gehemmt. In beiden Fällen führt Dopamin dadurch zu einer Steigerung von Bewegung [1, 31, 60]. Darüber hinaus gibt es einen hyperdirekten Weg, welcher über kortiko-subthalamische monosynaptische Verbindungen entscheidend in das Anhalten von laufender Bewegung involviert ist [9].

1.2.2 Basalganglienschleifen: direkter, indirekter und hyperdirekter Weg

1.2.2.1 Direkter Weg

Am Kreislauf des direkten Wegs sind striatonigrale Neuronen beteiligt, welche exzitatorische, glutamaterge Afferenzen von Kortex und Thalamus erhalten und zu Neuronen im GPi und SNr projizieren, die auf Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) reagieren (GABAerge Neurone). Diese wiederum senden Axone zu motorischen Kernen des Thalamus. Über Disinhibition exzitatorischer, thalamokortikaler Projektionen werden kortikale prämotorische Kreisläufe aktiviert. Der Netzwerkeffekt des direkten Wegs ist damit Fazilitierung von Bewegung [31] (s. Abbildung 1).

1.2.2.2 Indirekter Weg

Beim indirekten Weg formen striatopallidale Neurone inhibitorische Synapsen zu GABAergen Neuronen im GPe, welche zu glutamatergen Neuronen im STN projizieren. Diese senden Axone zum GPi und SNr und führen zu einer Inhibierung thalamokortikaler Projektionsneurone. Daraus resultiert als Netzwerkeffekt eine Reduktion von kortikalem motorischem Antrieb und Inhibierung von Bewegung [31] (s. Abbildung 1).

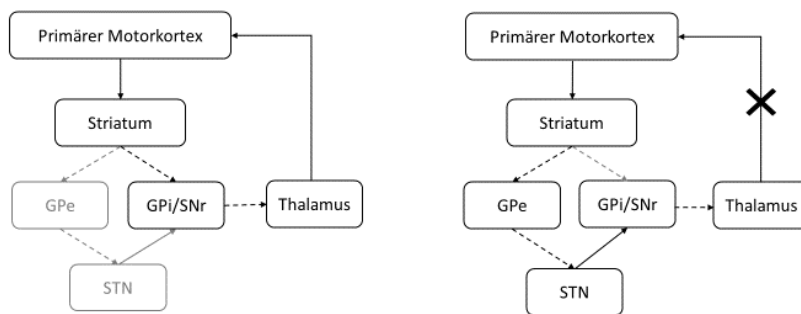


Abbildung 1: Schematische Darstellung des direkten (links) und indirekten (rechts) Wegs. Durchgehende Pfeile symbolisieren exzitatorische, gestrichelte Pfeile inhibitorische Wirkung. Graue Pfeile und Kästen haben keinen Anteil an dem jeweiligen Weg. Bei dem direkten Weg wird über Disinhibition des Thalamus Bewegung gefördert. Bei dem indirekten Weg bewirkt die Hemmung des Thalamus Inhibition von Bewegung. GPe: *Globus pallidus externus*, GPi: *Globus pallidus internus*, SNr: *Substantia nigra pars reticulata*, STN: *Nucleus subthalamicus*. Adaptiert nach [35].

1.2.2.3 Hyperdirekter Weg

Neben dem direkten und dem indirekten Weg gibt es eine monosynaptische, schnelle Verbindung zwischen dem präfrontalen Kortex und dem ventralen STN: den hyperdirekten Weg [9]. Der STN erhält direkten kortikalen *Input* [62] und vermittelt dann starke exzitatorische Effekte zum *Globus pallidus* mit kürzeren Leitungszeiten als Effekte, die durch das Striatum vermittelt werden [43]. Unter Umgehung des Striatums ist dieser kortiko-subthalamische Weg damit in das Anhalten von bereits laufender Bewegung involviert [9] (s. Abbildung 2).

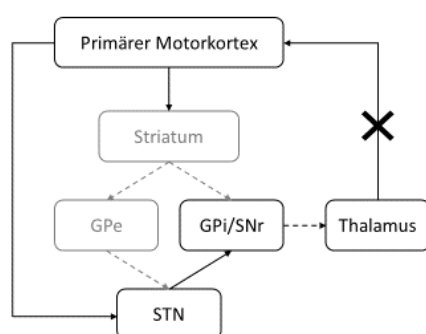


Abbildung 2: Schematische Darstellung des hyperdirekten Wegs. Durchgehende Pfeile symbolisieren exzitatorische, gestrichelte Pfeile inhibitorische Wirkung. Graue Pfeile und Kästen haben keinen Anteil an dem jeweiligen Weg. Der hyperdirekte Weg führt über eine Hemmung des Thalamus unter Umgehung des Striatums zu Inhibition laufender Bewegung. GPe: *Globus pallidus externus*, GPi: *Globus pallidus internus*, SNr: *Substantia nigra pars reticulata*, STN: *Nucleus subthalamicus*. Adaptiert nach [35].

1.2.3 Primärer Motorkortex und dorsaler Prämotorkortex

Der primäre Motorkortex (M1) nimmt in der Hierarchie des motorischen Systems einen hohen Platz ein [46]. Er dient der Kontrolle von Willkürmotorik und ist als Quelle von Befehlen zur Ausführung willkürlicher Bewegung wesentlich an der Übermittlung entsprechender Informationen an das Rückenmark beteiligt [30, 46, 66]. Der M1 erhält seinen *Input* von den Basalganglien (*Globus pallidus*) über ventrolaterale Kerne und vom Cerebellum über ventroposterolaterale Kerne des Thalamus. Über die ventrolateralen Kerne des Thalamus werden außerdem Informationen an den supplementärmotorischen Kortex (SMA) und den prämotorischen Kortex (PMC) weitergeleitet. Der dorsale Prämotorkortex (PMd) ist ein Teil des PMC und steht zusammen mit dem SMA wiederum in wechselseitiger Verbindung zum M1. Der M1 projiziert darüber hinaus über das Putamen auch retrograd zu den Basalganglien [5, 21, 61]. Die Aktivität der Neurone im M1 wird über ihre Feuerungsrate und Synchronisation beeinflusst. Dies gelingt mittels dopaminergener Neurone des Mesencephalons über direkte und indirekte Projektionen [20, 66, 68].

Während der M1 vor allem eine Rolle in der Kontrolle und Ausführung von Bewegung spielt, dient der PMd in erster Linie der Planung und Auswahl von Bewegung. Er erhält direkten *Input* vom SMA und vom dorsolateralen präfrontalen sowie posterioren parietalen Kortex und projiziert in den M1. Zusätzlich besitzt der PMd über den kortikospinalen Trakt direkte Verbindungen zum Rückenmark. Die Neurone des PMd sind nicht nur während der Vorbereitung von Bewegung aktiv, sondern auch während der Ausführung. Dies ermöglicht die Integration somatosensorischer Informationen in den Ablauf, wodurch Amplitude, Richtung und Schnelligkeit von Bewegung an die Situation angepasst werden können [30].

Bei der Ausführung willkürlicher Motorik ist ein Zusammenspiel von Fazilitierung von gewünschten und zeitgleich Inhibierung von unerwünschten konträren Bewegungen wichtig. Dies gelingt durch Interaktion zwischen dem PMd und dem M1. Inhibierende und fazilitierende Signale werden über kortiko-kortikale Verbindungen vom PMd in den M1 übermittelt. Dort werden sie zusammengeführt und ermöglichen den flüssigen Ablauf einer Bewegung [51].

1.3 Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms

Wie bereits beschrieben bewirkt Dopamin physiologisch eine Förderung des direkten Wegs und eine Inhibierung des indirekten Wegs. Dementsprechend führt der Dopaminmangel beim Parkinson-Syndrom zu einer erhöhten Aktivität im indirekten Weg und einem verringerten *Output* des direkten Weges [31]. Die Konsequenz der erhöhten Aktivität des indirekten Wegs ist eine verminderte Aktivität des GPe [17, 31], da die inhibitorische Wirkung durch das Striatum stärker ausfällt (s. Abbildung 3). Die verminderte Aktivität des direkten Wegs zieht hingegen vermehrte Aktivität des GPi nach sich [17, 31], da die Hemmung durch das Striatum geringer ausfällt (s. Abbildung 3). Der STN wird dadurch weniger inhibiert.

Darüber hinaus gibt es auch Hinweise auf pathologische Veränderungen im hyperdirekten Weg bei Parkinson-Patient:innen, dieser scheint überaktiv zu sein [41]. Neben dem hyperdirekten Weg erhält der STN physiologisch auch *Input* über den indirekten Weg [53], der durch den Dopaminmangel überaktiv ist [31]. In der Summe feuert der STN durch die Störungen dieser beider Schleifen unregelmäßiger und in höherer Geschwindigkeit [22, 27].

Für die Patient:innen bedeutet eine Überaktivität des indirekten Wegs Inhibierung von geeigneten Bewegungen für die Ausführung einer willkürlichen motorischen Handlung. Zusätzlich kommt es zu gestörten Abläufen bereits gelernter motorischer Automatismen, da die physiologische Inhibierung ungeeigneter Bewegungen für die flüssige Durchführung dieser Automatismen wegfällt. Durch die verminderte Aktivität im direkten Weg entfällt zusätzlich die Auswahl geeigneter Bewegungen für die Durchführung einer willkürlichen motorischen Handlung. Daraus resultieren die typischen Schwierigkeiten für Parkinson-Patient:innen in der Initiierung und Ausführung willkürlicher Bewegungen [31].

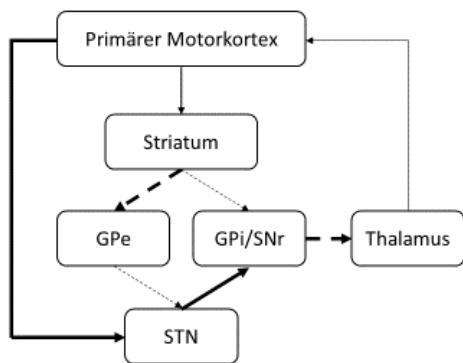


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Pathologien in den Basalganglienschleifen beim Parkinson-Syndrom. Durchgehende Pfeile symbolisieren exzitatorische, gestrichelte Pfeile inhibitorische Wirkung. Fettgedruckte Pfeile stellen eine Überaktivität, dünne Pfeile eine verminderte Aktivität dar. Der indirekte und der hyperdirekte Weg sind überaktiv, der direkte Weg ist vermindert aktiv. Dies führt insgesamt zu weniger Aktivität im Thalamus und damit zu den hypokinetischen Bewegungsstörungen des Parkinson-Syndroms. GPe: *Globus pallidus externus*, GPi: *Globus pallidus internus*, SNr: *Substantia nigra pars reticulata*, STN: *Nucleus subthalamicus*. Adaptiert nach [35].

1.4 Therapiemöglichkeiten des Parkinson-Syndroms

Es ist nicht möglich das Parkinson-Syndrom zu heilen, die aktuell verfügbaren und zugelassenen Therapien sind rein symptomatisch. Innerhalb der symptomatischen Therapien werden Pharmazeutika, THS und supportive Physiotherapie eingesetzt [47].

1.4.1 Pharmakotherapie

Das Prinzip der Pharmakotherapie beim Parkinson-Syndrom ist der Einsatz von Medikamenten, die die intrazerebrale Dopaminkonzentration erhöhen oder an Dopaminrezeptoren wirken. Dies beeinflusst die motorischen Symptome [10].

Die am meisten eingesetzte Substanz, die die intrazerebrale Dopaminkonzentration direkt erhöht, ist Levodopa. Es wird in Kombination mit Decarboxylase-Hemmern verabreicht und ist in jedem Stadium des Parkinson-Syndroms indiziert. Seine Wirkung ist dosisabhängig. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankungen kann Levodopa auch durch eine Pumpe intrajejunal infundiert werden. Darüber hinaus kann die Wirkdauer von Levodopa durch den zusätzlichen Einsatz von

Monoaminoxidase-(MAO)-B-Hemmern und von Catechol-O-Methyl-Transferase-(COMT)-Hemmern verlängert werden [47, 48].

Die zweite große Medikamentengruppe ist die der Dopaminagonisten. Man unterscheidet Ergot- und Non-Ergot-Dopaminagonisten. Sie werden in früheren Stadien sowohl als Mono-, als auch als Kombinationstherapie eingesetzt, in späteren eher in Kombination mit Levodopa. [47].

1.4.2 Tiefe Hirnstimulation

Eine nicht-medikamentöse Alternative zur Behandlung der motorischen Symptome stellt die THS dar [47]. Die THS-Elektroden werden operativ in Zielstrukturen im Gehirn eingebracht [38]. Zusätzlich wird ein programmierbarer Impulsgenerator subkutan im Bereich des Schlüsselbeines implantiert, dieser ist mit den Elektroden verbunden. Die Stimulationsparameter können extern eingestellt und angepasst werden [38].

Mögliche Orte der THS sind der STN, der GPi und der *Nucleus ventralis intermedius* (VIM) des Thalamus. Die THS im STN hilft besonders bei der Therapie von pharmakoresistentem Ruhetremor [47]. Bei Primaten wurde zudem ein positiver Effekt auf Bradykinese und Rigor gezeigt [3]. Abgesehen davon kann durch die STN-THS über 50% der Parkinson-Medikation eingespart werden, dementsprechend können Nebenwirkungen der Pharmakotherapie reduziert werden [47]. Der STN ist die am häufigsten genutzte Zielstruktur für die THS. Bei all den Vorteilen, die sie bietet, bleibt die STN-THS jedoch ebenfalls eine rein symptomatische Therapie, die keinen Einfluss auf die Progression des Parkinson-Syndroms hat [47].

Obwohl es bereits einige Erkenntnisse über die Einflüsse der STN-THS gibt, sind die exakten Wirkmechanismen noch nicht verstanden [22]. Die Elektroden der STN-THS werden am dorsalen Rand des STN angebracht. Durch Stimulation der dortigen Zellen werden hyperdirekte Verbindungen vom Motorkortex sowie afferente und efferente Fasern des motorischen STN beeinflusst. Durch erregende und inhibierende Effekte wird eine neue Dynamik von Gleichgewicht erreicht [22, 26].

Vereinfacht gesagt wird bei einem physiologischen Ablauf der extrazellulären Stimulation einer Zelle diese depolarisiert und ein Aktionspotenzial ausgelöst. Danach folgt die Repolarisation der Zelle und das Ruhepotenzial wird wieder hergestellt [57].

Bei einer STN-THS feuern nur noch neuronale Anhänge Aktionspotenziale ab. Zusätzlich werden durch die hochfrequente Stimulation die Mechanismen zur Wiederherstellung des extrazellulären Gleichgewichts gestört. In den stimulierten Regionen entsteht dadurch eine Art neuer dynamischer Zustand. Dieser beinhaltet veränderte Ionenströme und erhöhte Konzentrationen extrazellulärer Ionen- und Neurotransmitter, nicht-synaptische Mechanismen sowie Mikroveränderungen, welche zur Entwicklung von Plastizität führen [18, 22]. Durch die THS wird je nach freigesetztem Transmitter die Zielstruktur der jeweiligen afferenten oder efferenten Axone in motorischen Regionen des STN entweder erregt oder inhibiert. So wird eine Reduktion der Überaktivität des STN z. B. durch eine Erhöhung pallidaler GABAerger Verbindungen erreicht [16, 22]. In einer Studie zur Untersuchung frequenzabhängiger Effekte auf den STN konnte gezeigt werden, dass bereits ab einer THS-Frequenz von 20 Hz die Inhibierung des STN beginnt [41].

Abgesehen von der Modulation neuronaler Aktivitäten und des indirekten Wegs, wirkt die STN-THS auch auf den hyperdirekten Weg und beeinflusst damit alle Komponenten des STN [53]. Die Überaktivität des hyperdirekten Wegs ist bei medikamentöser Therapie zwar schwächer, bleibt jedoch bestehen. Die STN-THS scheint diese zu reduzieren [5, 29].

1.5 PMd-M1 Interaktion bei Parkinson-Patient:innen

Da der M1 eine zentrale Rolle im motorischen Netzwerk einnimmt, trägt seine pathologische Überaktivität beim Parkinson-Syndrom zum abnormalen motorischen *Output* bei [5]. Die direkte dopaminerge Innervation des M1 geht schnell zugrunde. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass der Dopaminmangel zu fehlerhaften Informationen im M1 führt [66]. Zudem scheint er laut einer TMS-Studie einen Einfluss auf die PMd-M1 Interaktion zu haben [4]. Mit der Überaktivität des M1 scheint das motorische Netzwerk die Dysfunktion der Basalganglien kompensieren zu wollen. Für die Patient:innen ist diese Überaktivität mit ausgeprägteren motorischen Symptomen verbunden. Es treten hyperkinetische Symptome wie Tremor und Dyskinesien, aber auch motorische Störungen in anderen Körperregionen auf, so kann z.B. die Stimmbandmuskulatur betroffen sein [5]. Insgesamt ist der M1 damit für die Weiterleitung der abnormalen Aktivität der Basalganglien an die Muskulatur

verantwortlich [66] und spielt eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms [5].

Ein weiterer Kompensationsmechanismus des dysfunktionalen Striatums ist eine Überaktivität des PMd [8, 69]. Aufgrund der abnormen Aktivitäten im M1 und im PMd ist dementsprechend auch die PMd-M1 Interaktion verändert [59]. Eine TMS-Studie mit jungen gesunden Menschen zeigte, dass eine Stimulation des PMd mit geringeren Intensitäten bei einem Interstimulusintervall (ISI) von 4 ms und 6 ms inhibitorisch wirkt [44]. Bei Parkinson-Patient:innen, die in einer anderen Studie ebenfalls mit TMS untersucht worden waren, zeigte sich hingegen eine abnormal faziilitierte PMd-M1 Interaktion bei ausgestellter THS im Vergleich zur Kontrollgruppe [70]. Dies konnte in einer weiteren TMS-Studie reproduziert werden. Die PMd-M1 Interaktion wurde hier mit einem ISI von 6 ms zwischen PMd und M1 untersucht [69]. In der vorliegenden Studie ist die PMd-M1 Interaktion bei Parkinson-Patient:innen mit THS sowohl mit dem 4 ms, als auch mit dem 6 ms ISI untersucht worden. Unveröffentlichte Arbeiten des Instituts für Systemische Motorikforschung der Universität zu Lübeck zeigten außerdem Hinweise darauf, dass ein ISI von 1 ms die PMd-M1 Interaktion ebenfalls zu beeinflussen scheint. Dieses ISI wurde im Rahmen der vorliegenden Studie das erste Mal systematisch an Parkinson-Patient:innen untersucht.

1.5.1 Einflüsse der tiefen Hirnstimulation auf die PMd-M1 Interaktion

Wie bereits beschrieben scheint die STN-THS die Überaktivität des hyperdirekten Wegs zu reduzieren, damit wird als Teil des hyperdirekten Wegs auch die Überaktivität des M1 durch die THS beeinflusst [5, 22, 24, 29].

In einer TMS-Studie konnte gezeigt werden, dass die STN-THS die pathologische PMd-M1 Fazilitierung über Aktivierung von subthalamisch-pallidal-thalamischen Projektionen normalisiert. Diese Wirkung auf die PMd-M1 Interaktion ist bereits bei einer niedrigfrequenten THS-Einstellung von 3 Hz beobachtet worden [70].

Eine weitere TMS-Studie fand eine erhöhte Erregbarkeit des M1 bei kürzeren ISIs von 3 ms und 22 ms [65]. In einer anderen TMS-Studie, die mit Dystonie-Patient:innen mit THS im GPi durchgeführt wurde, zeigte ein ISI von 10 ms zwischen STN und M1 ebenfalls Fazilitierung, während ein ISI von 26 ms inhibierend auf den M1

wirkte [45]. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden alle vier ISIs zwischen STN und M1 auf ihre Beeinflussung der Interaktion zwischen den genannten Strukturen untersucht. Das Studienprotokoll soll zukünftig auch an Dystonie-Patient:innen durchgeführt werden. Dies ermöglicht eine Vergleichbarkeit beider Bewegungsstörungen bezüglich der untersuchten Fragestellungen.

1.4 Fragestellungen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist den Einfluss der STN-THS auf die Interaktion zwischen dem PMd und dem M1 zu untersuchen. Es soll eine direkte zeitliche Verbindung von STN-PMd-M1 Netzwerken überprüft, sowie die Wirkung der THS-Frequenz in diesen Netzwerken analysiert werden. Der Einfluss einer THS-Frequenz von 20 Hz (= THS_{20Hz}) auf die STN- und PMd-M1 Interaktion wird in der Annahme untersucht, dass sie effektiver auf die abnormalen Aktivitäten wirkt als niedrigere Frequenzen. Zudem wird überprüft, ob eine THS-Frequenz von 3 Hz (= THS_{3Hz}) neben der bekannten Abschwächung der pathologischen PMd-M1 Fazilitierung auch die Interaktion zwischen dem STN und dem M1 beeinflusst. Die in den Fragestellungen genutzte Abkürzung THS_{klinisch} meint die individuelle, klinisch optimale genutzte Einstellung der THS des/der jeweiligen Patient:in, während mit THS_{Off} ein Ausschalten der THS gemeint ist.

Zusätzlich wird eine mögliche Korrelation zwischen klinischen und neurophysiologischen Wirkungen der STN-THS analysiert. Dies ermöglicht Rückschlüsse auf die Wirkungsweise der STN-THS und Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms. Damit können sich perspektivisch neue Möglichkeiten im Rahmen der Therapie und Diagnostik des Parkinson-Syndroms ergeben.

Konkret werden der STN, der PMd und der M1 bezüglich folgender Fragestellungen untersucht:

Frage 1: Beeinflussen der PMd und/oder der STN die Exzitabilität des M1 und ist diese Interaktion zeitabhängig?

Hypothese 1a: Der PMd und der STN beeinflussen die Exzitabilität des M1, dieser Einfluss ist zeitabhängig. Die PMd-M1 ISIs von 1 ms, 4 ms und 6 ms zeigen dabei

in den Einstellungen THS_{3Hz}, THS_{20Hz} und THS_{klinisch} eine inhibitorische Wirkung auf den M1, in der Einstellung THS_{Off} ist eine Fazilitierung zu erwarten.

Hypothese 1b: Der STN erhöht bei den STN-M1 ISIs von 3 ms, 10 ms und 22 ms die Erregbarkeit des M1, das 26 ms ISI wirkt inhibierend.

Frage 2: Wird die PMd-M1 Interaktion durch die THS-Frequenz beeinflusst? Normalisiert die THS die pathologische PMd-M1 Interaktion?

Hypothese 2a: Die THS-Frequenz beeinflusst die pathologische PMd-M1 Interaktion. Dieser Effekt beginnt bei 3 Hz und ist bei 20 Hz annähernd so stark ausgeprägt, wie in der klinisch optimalen THS-Einstellung.

Hypothese 2b: Durch die STN-THS verändert sich die pathologische PMd-M1 Fazilitierung in Richtung physiologischer Inhibition.

Frage 3: Wird die STN-M1 Interaktion durch die THS-Frequenz beeinflusst?

Hypothese 3: Die THS-Frequenz beeinflusst die STN-M1 Interaktion. Die Wirkung beginnt bei einer THS-Frequenz von 3 Hz, bei einer höheren THS-Frequenz ist mit einem stärkeren Einfluss des STN auf den M1 zu rechnen.

Frage 4: Wirkt der STN zeitabhängig auf die PMd-M1-Interaktion? Verändert der STN die PMd-M1 Interaktion? Ist der eventuelle Effekt auf die PMd-M1 Interaktion größer, je größer das durch die STN-THS stimulierte Gebiet ist?

Hypothese 4a: Der STN wirkt zeitabhängig auf die PMd-M1 Interaktion und beeinflusst diese.

Hypothese 4b: Durch die unterschiedliche Wirkung der STN-M1 ISIs auf die Exzitabilität des M1 (s. Hypothese 1b) beeinflusst der STN die PMd-M1 Interaktion.

Hypothese 4c: Der Effekt des STN auf die PMd-M1 Interaktion ist größer, je größer das durch die STN-THS stimulierte Gebiet ist.

Frage 5: Gibt es eine vermehrte Verbesserung der klinischen Symptome, je größer das durch die STN-THS stimulierte Gebiet ist?

Hypothese 5: Je größer das durch die STN-THS stimulierte Gebiet ist, desto mehr zeigt sich eine Verbesserung in den klinischen Symptomen der Patient:innen.

Frage 6: Korrelieren die erhobenen klinischen Daten untereinander und/oder mit den TMS-Daten?

Hypothese 6: Es gibt Korrelationen innerhalb der erhobenen klinischen Daten und mit den TMS-Daten. Dabei korreliert die Krankheitsdauer in Jahren positiv mit der Dauer der THS in Jahren, der gesamten Levodopa-Äquivalenzdosis sowie der eingenommenen Levodopa-Äquivalenzdosis am Messtag. Die Dauer der THS in Jahren korreliert zudem negativ mit der Differenz der MDS-UPDRS Teil III Scores zwischen THS_{klinisch} und THS_{Off} und zeigt zusätzlich Korrelationen mit den TMS-Daten.

Frage 7: Welchen Einfluss hat die Parkinson-Medikation auf die obigen Fragestellungen zur PMd-M1 Interaktion und zur STN-M1 Interaktion?

Hypothese 7: Die Parkinson-Medikation beeinflusst die PMd-M1 bzw. STN-M1 Interaktion. Die oben genannten Hypothesen 1 – 4a werden unter Absetzen der Parkinson-Medikation schwächer ausfallen, aber weiterhin zu beobachten sein.

2 Material und Methoden

2.1 Studienprotokoll

Das Studienprotokoll wurde an zwei verschiedenen Tagen durchgeführt. Der erste Termin erfolgte unter Beibehalten der gewohnten Dauermedikation (MED_{On}), der zweite unter Absetzen der Levodopa-Medikation am Abend vor dem Messtermin und am Morgen des Messtages, sodass ein Medikamenten-*Off* von mindestens zwölf Stunden erreicht wurde (MED_{Off}). Dopaminagonisten wurden weiterhin eingenommen, da hier ein längeres Absetzen als zwölf Stunden nötig gewesen wäre, um den Effekt dieser Medikamente auszuschleichen. Die gesamte (Parkinson-) Medikation wurde außerdem protokolliert.

Pro Messtag wurden zwei klinische Untersuchungen mit einer Videokamera aufgezeichnet. Die Aufzeichnungen wurden je einmal mit eingeschalteter THS in den individuellen klinisch optimalen Einstellungen der Patient:innen ($THS_{klinisch}$) und einmal mit ausgeschalteter THS (THS_{Off}) durchgeführt. Für die klinische Untersuchung im THS_{Off} war die THS mindestens 30 Minuten ausgestellt.

Für die Untersuchung mittels TMS wurden zwei verschiedene Paradigmen mit je zwei verschiedenen THS-Einstellungen gewählt. Das PMd-M1 Paradigma wurde in den Einstellungen $THS_{klinisch}$ und THS_{Off} durchgeführt. Für das STN-PMd-M1 Paradigma wurde die THS einmal auf 3 Hz (THS_{3Hz}) und einmal auf 20 Hz (THS_{20Hz}) eingestellt. Die voreingestellten Amplituden und die Impulsdauer der THS wurden in beiden Paradigmen beibehalten. Insgesamt fanden somit vier TMS-Untersuchungen statt, die in randomisierter Reihenfolge durchgeführt wurden.

Bei einigen Patient:innen war aufgrund der Belastung durch stärkere motorische Symptomatik, vor allem bei den Paradigmen in den Einstellungen THS_{Off} , THS_{3Hz} und THS_{20Hz} , die Messung nicht in einer Sitzung durchführbar. Falls deswegen zeitlich nicht alle TMS-Paradigmen des MED_{On} Messtermins an einem Tag erfolgen konnten, wurden die fehlenden Paradigmen am darauffolgenden Tag nachgeholt. Bei allen durchgeführten MED_{Off} Messungen ist dies nicht vorgekommen. Das Studienprotokoll ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt. Vor der Durchführung der Studie wurde eine Stellungnahme der Ethikkommission eingeholt (s. Anhang 7.1).

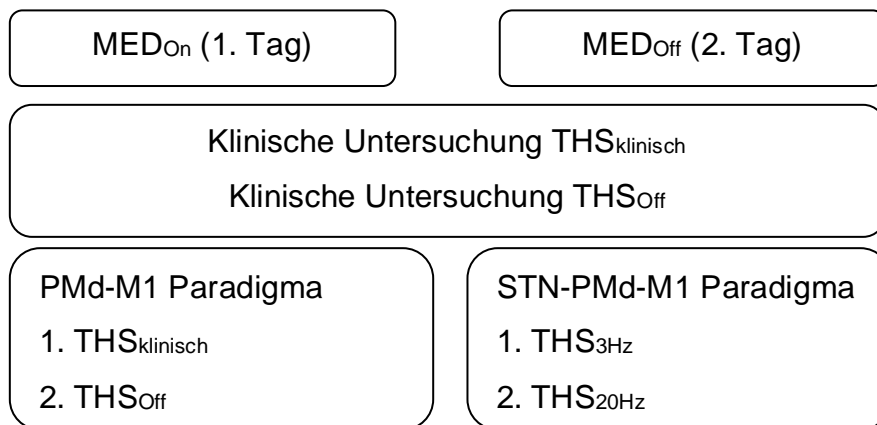


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studienprotokolls. Die Darstellung entspricht nicht dem zeitlichen Ablauf der Studientage. MED_{On}: Studientag unter Beibehaltung der gewohnten Dauermedikation, MED_{Off}: Studientag unter Absetzen der Levodopa-Medikation, THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{klinisch} = individuelle klinisch optimale Einstellung der Patient:innen, THS_{Off} = ausgeschaltete THS, THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz), PMd: dorsaler Prä-motorkortex, M1: primärer Motorkortex, STN: *Nucleus subthalamicus*

2.1.1 Klinische Untersuchung

Allen Patient:innen wurde ein standardisiertes Videoprotokoll gezeigt. Auf diesem Video wurden Bewegungsaufgaben erklärt und vorgeführt. Nach Ablauf eines *Countdowns* von drei Sekunden hatten die Patient:innen Zeit diese Bewegungsaufgaben zu imitieren (s. Tabelle 7.2-1 im Anhang). Währenddessen wurden sie mit einer Videokamera aufgezeichnet.

Die Untersuchung des Rigors wurde durch die anwesende Studienärztin der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Lübeck vorgenommen und ebenfalls aufgezeichnet.

Die Auswertung der entstandenen Videos erfolgte verblindet in Kooperation mit Kolleg:innen der Universität Toronto in Kanada anhand der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* Teil III der *Movement Disorder Society* (MDS-UPDRS III). Für weitere Auswertungen wurde der Mittelwert verwendet (s. Tabelle 7.2-2 im Anhang).

2.1.2 TMS-Untersuchungen

2.1.2.1 Durchführung

Für die TMS wurden zwei *Magstim 200* Stimulatoren der Firma *Magstim Company (Whitland, Dyfed, United Kingdom (UK))* genutzt. Es kamen zwei Spulen verschiedener Größen zum Einsatz. Der M1 wurde mittels 70 mm Spule (*D70 Remote Coil; Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK*) in posterior-anterior Richtung stimuliert. Die Impulse auf den PMd wurden über eine 25 mm Spule (*baby coil; Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK*) in anterior-posterior Richtung abgegeben.

Die durch die TMS entstehenden motorisch evozierten Potenziale (MEPs) wurden elektromyografisch in *Belly-Tendon-Montage* abgeleitet. Die Ableitung erfolgte mit einer Oberflächenelektrode über dem *Musculus interosseus dorsalis I* der rechten Hand (*right first dorsal interosseus muscle = rFDI*) und einer ipsilateral angebrachten Referenzelektrode auf dem Daumenendgelenk (s. Abbildung 5). Das gewonnene Signal wurde über einen A D360 Verstärker (*Digitimer Limited, Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK*) verstärkt und gefiltert. Die Aufzeichnung und Digitalisierung der Elektromyografie (EMG) erfolgte über das *Interface Micro 1401 (Cambridge Electronics Design (CED), Cambridge, UK)* und die Software *Signal* (Version 6.0; *CED, Cambridge, UK*).

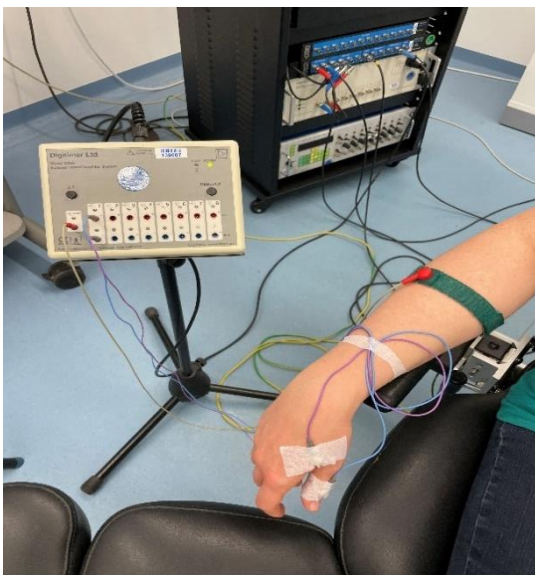


Abbildung 5: Darstellung der elektromyografischen Ableitung der motorisch evozierten Potenziale (MEPs). Links im Bild ist der Verstärker der Firma *Digitimer Limited* zu sehen.

Um den M1 und den PMd an seiner anatomisch korrekt liegenden Position stimulieren zu können, wurde die Neuronavigation genutzt. Dafür wurden T1-gewichtete Magnetresonanztomografie-Bilder (MRT-Bilder) benötigt. In der Regel wurden in dieser Studie postoperativ nach THS-Implantation angefertigte Bilder verwendet. Die MRT-Bilder wurden mit der Software *Brainsight* (Neurocare Group AG, Ilmenau, Deutschland) bearbeitet. Die anatomische Lage des M1 und des PMd wurden aufgesucht und markiert. Der M1 wurde im *Gyrus praecentralis* an einer „Handknauf-ähnlichen“ Struktur markiert (s. Abbildung 6). Die Markierung des PMd erfolgte im *Gyrus frontalis medius* vor dem „Handknauf“ (s. Abbildung 6). *Brainsight* erstellte außerdem eine individuelle 3D-Animation der Gehirne der Patient:innen, die zur Lokalisation der Stimulationspunkte für den PMd und dem M1 auf der Kopfhaut diente. Dafür wurde den Patient:innen ein Stirnband umgelegt, auf welchem Sensoren angebracht waren. Auf der 25 mm Spule wurde ein *Tracker* angebracht, auf dem ebenfalls Sensoren befestigt waren. Über eine Infrarotkamera (Polaris; Northern Digital, Ontario, Kanada), welche die Sensoren erfasste, war es so möglich sich mit der Spule auf dem Kopf der Patient:innen zu bewegen und gleichzeitig die Position der Spule in der 3D-Animation zu sehen. Dadurch konnten die zuvor im MRT markierten Punkte mit der 25 mm Spule aufgesucht werden und die Projektion ihrer Lokalisation auf der Kopfhaut der Patient:innen mit einem wasserlöslichen Stift markiert werden.

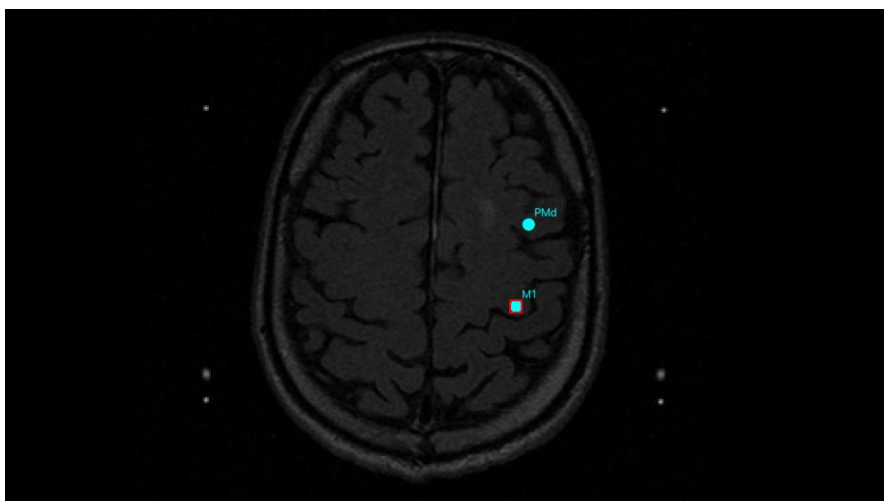


Abbildung 6: Darstellung der Markierungen des dorsalen Prämotorkortex (PMd) und des primären Motorkortex (M1) in einem T1-gewichteten MRT-Bild. Die Markierung des PMd erfolgte im *Gyrus frontalis medius*. Der M1 wurde im *Gyrus praecentralis* markiert. PMd: dorsaler Prämotorkortex, M1: primärer Motorkortex

Vor Beginn einer TMS-Untersuchung wird zunächst der „Hotspot“ mit einer Spule aufgesucht. Der „Hotspot“ bezeichnet die Stelle auf dem Schädel, bei der die bestmögliche motorische Antwort erzielt wird. Die erzeugten MEPs zeigen hier die höchsten Amplituden, wenn mit einer Intensität oberhalb der Ruheschwelle stimuliert wird. Als Orientierung für den „Hotspot“ diente die zuvor durch die Neuronavigation erfolgte M1-Markierung auf der Kopfhaut. Der „Hotspot“ muss für jede Spule neu ermittelt werden, da er sich je nach Spulengröße unterscheidet. In dieser Studie wurde der „Hotspot“ dementsprechend einmal mit der 70 mm und einmal mit der 25 mm Spule bestimmt.

Die Ruheschwelle (*resting motor threshold* = RMT) wurde durch Applikation von Magnetimpulsen über dem „Hotspot“ bestimmt. Es sollten fünf von zehn MEPs mit einer Amplitude von 0,05-0,1 mV erreicht werden. Die Intensität der Stimulation, die dafür benötigt worden ist, wurde notiert. Die Patient:innen haben währenddessen ihre rechte Hand so entspannt wie möglich abgelegt, um Bewegungsartefakte und erhöhte Amplituden durch muskuläre Anspannung zu vermeiden. Die RMT wurde für jede der vier TMS-Untersuchungen neu bestimmt. Basierend auf einer Vorarbeit wurde der PMd während der Paradigmen mit 110% der jeweils ermittelten RMT stimuliert [70].

Vor Beginn der einzelnen Paradigmen wurde außerdem die Intensität des „Testpulses“ (TP) bestimmt. Sie wurde über Applikation von TMS ausschließlich über dem M1 durch die 70 mm Spule ermittelt. Es sollten MEPs mit einer Amplitude von 1 mV erzeugt werden, die hierfür benötigte Stimulationsintensität wurde dokumentiert. Zur Bestimmung des TP wurden beide Spulen in die Position gebracht, in der sie für die Dauer der Paradigmen bleiben sollten. Die 25 mm Spule wurde über dem PMd positioniert und in einer Halterung am Untersuchungsstuhl festgemacht (s. Abbildung 7). In Einzelfällen wurde die 25 mm Spule von einer weiteren Person gehalten, falls das Festmachen der Spule aufgrund von zu viel Bewegung des Kopfes nicht möglich war oder von den Patient:innen als unangenehm empfunden wurde. Die 70 mm Spule wurde hinter der 25 mm Spule über dem M1 positioniert, wobei sie die 25 mm Spule etwas überragte, und von der Untersucherin gehalten wurde

(s. Abbildung 7). Die korrekte Positionierung der Spulen orientierte sich an den neuronavigierten Markierungen des PMd und des M1 auf der Kopfhaut der Patient:innen. Bei fünf Patient:innen war es nicht möglich die exakte PMd-Markierung zu nutzen, da in Kombination mit der 70 mm Spule über der Position des M1 keine MEPs von 1 mV mehr erzeugt werden konnten. Die Stimulationspunkte lagen zu nah beieinander, sodass in diesen Fällen der Stimulationspunkt für den PMd geringfügig nach frontal verschoben wurde. Die tatsächlich genutzten Stimulationspunkte wurden im MRT zusätzlich markiert.

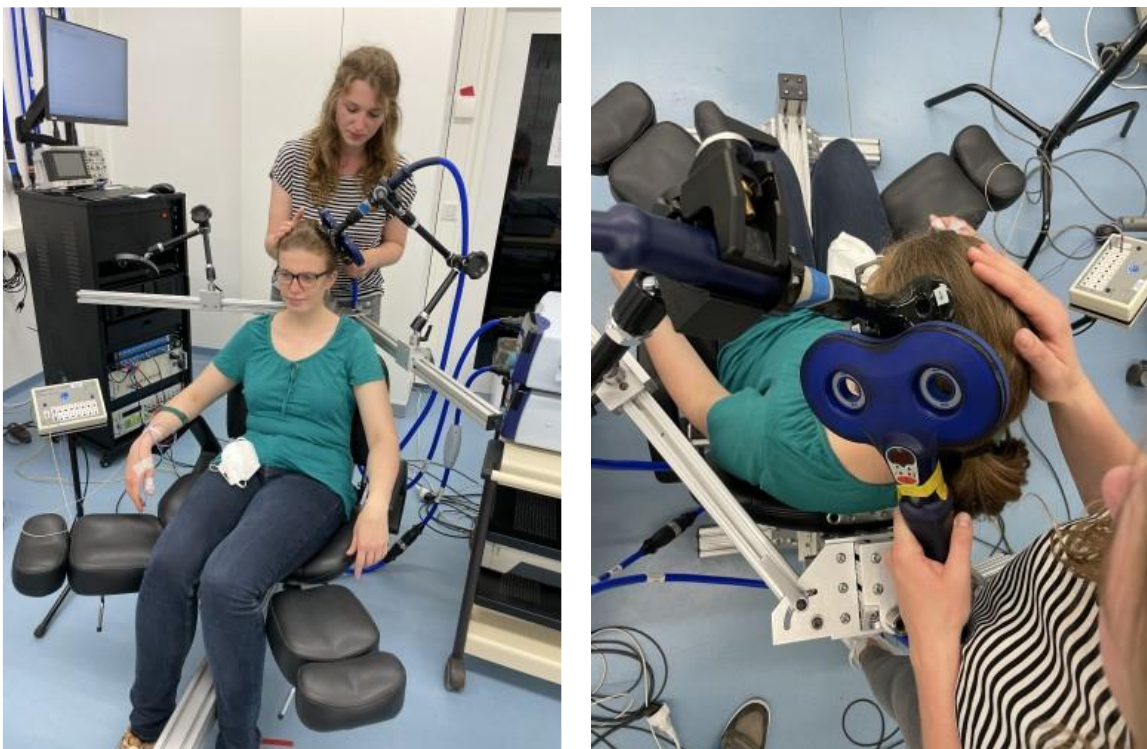


Abbildung 7: Beispielhafte Darstellung der Untersuchungen mit transkranieller Magnetstimulation (TMS) mit einer Mitarbeiterin des Instituts für Systemische Motorikforschung. Die Veröffentlichung der Bilder erfolgt im Einverständnis mit der Mitarbeiterin.

Linkes Bild: Gezeigt ist die Position von Patient:in und Untersucher:in. Der/die Patient:in sitzt entspannt im Untersuchungsstuhl. Der/die Untersucher:in steht hinter dem Untersuchungsstuhl und hält die 70 mm Spule. Die 25 mm Spule ist in einer Halterung am Untersuchungsstuhl über der markierten Position des dorsalen Prämotorkortex (PMd) auf dem Kopf des/der Patient:in festgemacht.

Rechtes Bild: Darstellung der Positionen der Spulen auf dem Kopf. Die 70 mm Spule ist hinter der 25 mm Spule über dem primären Motorkortex (M1) positioniert, wobei sie die 25 mm Spule überragt. Die 70 mm Spule wird von dem/der Untersucher:in gehalten. Die 25 mm Spule ist in einer Halterung am Untersuchungsstuhl befestigt.

2.1.2.2 PMd-M1 Paradigma

Beim PMd-M1 Paradigma wurden auf den PMd und den M1 Magnetimpulse mittels TMS abgegeben. Das Paradigma wurde zweimal mit unterschiedlichen THS-Einstellungen durchgeführt: THS_{klinisch} und THS_{off}. Es wurden insgesamt 45 Impulse pro Durchführung abgegeben. Die Dauer des Paradigmas betrug je etwa 4,5 Minuten. Um den Effekt vom PMd auf den M1 zu untersuchen (konditionierender Puls PMd = KP_{PMd}, s. Abbildung 9) wurden drei ISIs zwischen PMd und M1 gewählt, sowie der TP, bei dem, wie bereits beschrieben, nur der M1 stimuliert wurde. Dies ergab vier *States* (= Stimulationsbedingungen), die durch *Signal* in randomisierter Reihenfolge an die TMS-Geräte zugewiesen wurden (s. Tabelle 2-1).

Tabelle 2-1: Übersicht der *States* des PMd-M1 Paradigmas. Die Dauer der ISIs ist in ms angegeben.

State	1. Impuls	ISI	2. Impuls
1	-	-	M1
2	PMd	1	M1
3	PMd	4	M1
4	PMd	6	M1

ISI: Interstimulusintervall, PMd: dorsaler Prämotorkortex, M1: primärer Motorkortex

2.1.2.3 STN-PMd-M1 Paradigma

Beim STN-PMd-M1 Paradigma wurden PMd und M1 über die TMS und der STN durch die THS der Patient:innen stimuliert. Es wurde eine Oberflächenelektrode auf dem subkutan liegenden Impulsgenerator und eine Referenzelektrode auf dem kontralateral liegenden Schlüsselbein befestigt. Die angebrachten Elektroden konnten, die durch die THS ausgelösten Artefakte registrieren und die TMS in einem zeitlich festgelegten Abstand auslösen. So war es möglich die THS zeitlich an die TMS zu koppeln und feste ISIs zwischen den Stimulationsorten festzulegen.

Es wurden zwei verschiedene THS-Einstellungen für dieses Paradigma gewählt, es wurde somit zweimal durchgeführt. Für die Frequenz von 3 Hz wurde sich aufgrund einer Vorstudie entschieden, bei der die pathologische PMd-M1 Fazilitierung bei Parkinson-Patient:innen ab dieser Frequenz im Vergleich zur ausgeschalteten THS

bereits abgeschwächt war [70]. Zusätzlich ist es technisch nicht möglich die THS der genutzten Geräte auf eine niedrigere Frequenz einzustellen. Die THS-Einstellung auf eine Frequenz von 20 Hz beruht auf einer Studie, die eine beginnende Inhibierung des STN bei dieser Frequenz zeigen konnte [41]. Eine THS-Frequenz von 20 Hz ist außerdem die höchstmögliche Frequenz, die zeitlich noch mit der TMS gekoppelt werden kann.

Insgesamt wurden je 200 Impulse abgegeben, damit dauerte das Paradigma pro Durchführung etwa 17 Minuten. Immer wenn die Patient:innen es benötigten, spätestens aber nach der der Hälfte des Paradigmas (100 Impulse; 8,5 Minuten), wurde eine Pause gemacht.

Es wurden vier STN-M1 ISIs (3 ms, 10 ms, 22 ms, 26 ms) zur Untersuchung des konditionierenden Effekts vom STN auf den M1 (KP_{STN} , s. Abbildung 9) gewählt. Zusätzlich wurde der Einfluss des STN auf die PMd-M1 Interaktion betrachtet. Dafür wurden je ein KP_{PMd} und ein KP_{STN} kombiniert (KP_{STN_PMd}). Für den Referenzpuls (RP) wurde ein maximales ISI zwischen dem Impuls aus dem STN und dem Magnetimpuls auf den M1 bestimmt, um den Einfluss des Impulses aus dem STN auf das gemessene MEP zu minimieren. Dieses ISI betrug in der Einstellung THS_{3Hz} 323 ms und in der Einstellung THS_{20Hz} 40 ms (s. Abbildung 9). Der RP galt als Annäherung an den TP des PMd-M1 Paradigmas, bei dem nur der M1 stimuliert wird. Er stellte eine Vergleichbarkeit mit diesem Paradigma her und diente als Referenz für konditionierende Effekte des STN. Insgesamt ergaben sich damit 20 *States*, welche jeweils zehn Mal gemessen wurden (s. Tabelle 2-2). Die *States* wurden durch *Signal* in randomisierter Reihenfolge an die TMS-Geräte zugewiesen.

Tabelle 2-2: Übersicht der States des STN-PMd-M1 Paradigmas. ISI 1 (in ms): ISI zwischen dem 1. und dem 2. Impuls; ISI 2 (in ms): ISI zwischen dem 2. und dem 3. Impuls.

State	1. Impuls	ISI 1	2. Impuls	ISI 2	3. Impuls
1	STN	3	PMd	1	M1
2	STN	10	PMd	1	M1
3	STN	22	PMd	1	M1
4	STN	26	PMd	1	M1

5	PMd	4	STN	3	M1
6	STN	10	PMd	4	M1
7	STN	22	PMd	4	M1
8	STN	26	PMd	4	M1
9	PMd	6	STN	3	M1
10	STN	10	PMd	6	M1
11	STN	22	PMd	6	M1
12	STN	26	PMd	6	M1
13	STN	3	-	-	M1
14	STN	10	-	-	M1
15	STN	22	-	-	M1
16	STN	26	-	-	M1
17	STN	323/40*	-	-	M1
18	STN	323/40*	PMd	1	M1
19	STN	323/40*	PMd	4	M1
20	STN	323/40*	PMd	6	M1

*= das Interstimulusintervall (ISI) betrug 323 ms in der Frequenz-Einstellung der tiefen Hirnstimulation (THS) auf 3 Hz und 40 ms in der Einstellung auf 20 Hz. ISI: Interstimulusintervall, STN: *Nucleus subthalamicus*, PMd: dorsaler Prämotorkortex, M1: primärer Motorkortex

Bei 15 States wurden Impulse auf den STN durch die THS und auf den M1 sowie den PMd durch die TMS abgegeben (s. Tabelle 2-2). 13 dieser States wurden in der Reihenfolge STN-PMd-M1 appliziert (s. Abbildung 8). Bei den übrigen zwei States erfolgte die Stimulation in der Reihenfolge PMd-STN-M1, da bei diesen das STN-M1 Intervall kürzer war als das PMd-M1 Intervall (s. Abbildung 8). Somit war es hier zeitlich nicht möglich den PMd zwischen dem STN und dem M1 zu stimulieren. Bei fünf der 20 States wurden nur Impulse auf den STN und den M1 abgegeben (s. Tabelle 2-2).

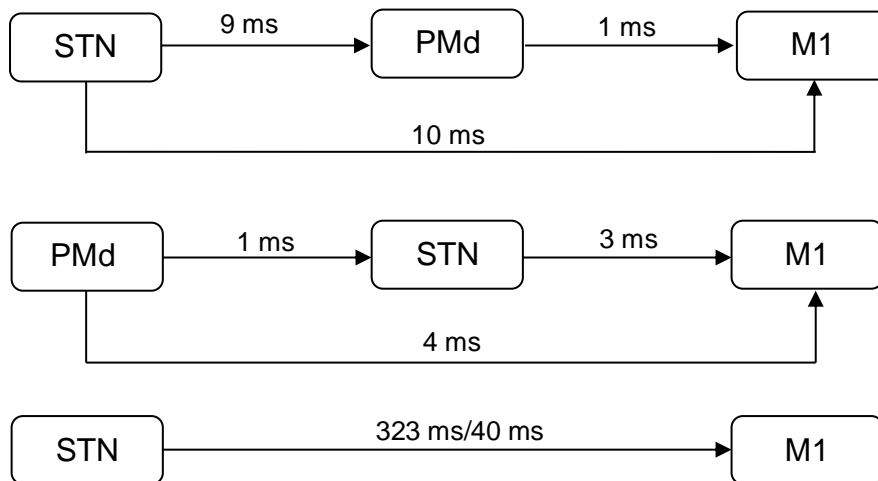


Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung verschiedener States. Die oberen beiden States stellen die zwei unterschiedlichen Stimulationsreihenfolgen im Paradigma mit Stimulation des *Nucleus subthalamicus* (STN), des dorsalen Prämotorikortex (PMd) und des primären Motorkortex (M1) dar (= STN-PMd-M1 Paradigma). Der untere State zeigt den Referenzpuls (RP) für die Frequenz-Einstellung der tiefen Hirnstimulation (THS) von 3 Hz (323 ms) bzw. 20 Hz (40 ms). STN: *Nucleus subthalamicus*, PMd: dorsaler Prämotorikortex, M1: primärer Motorkortex

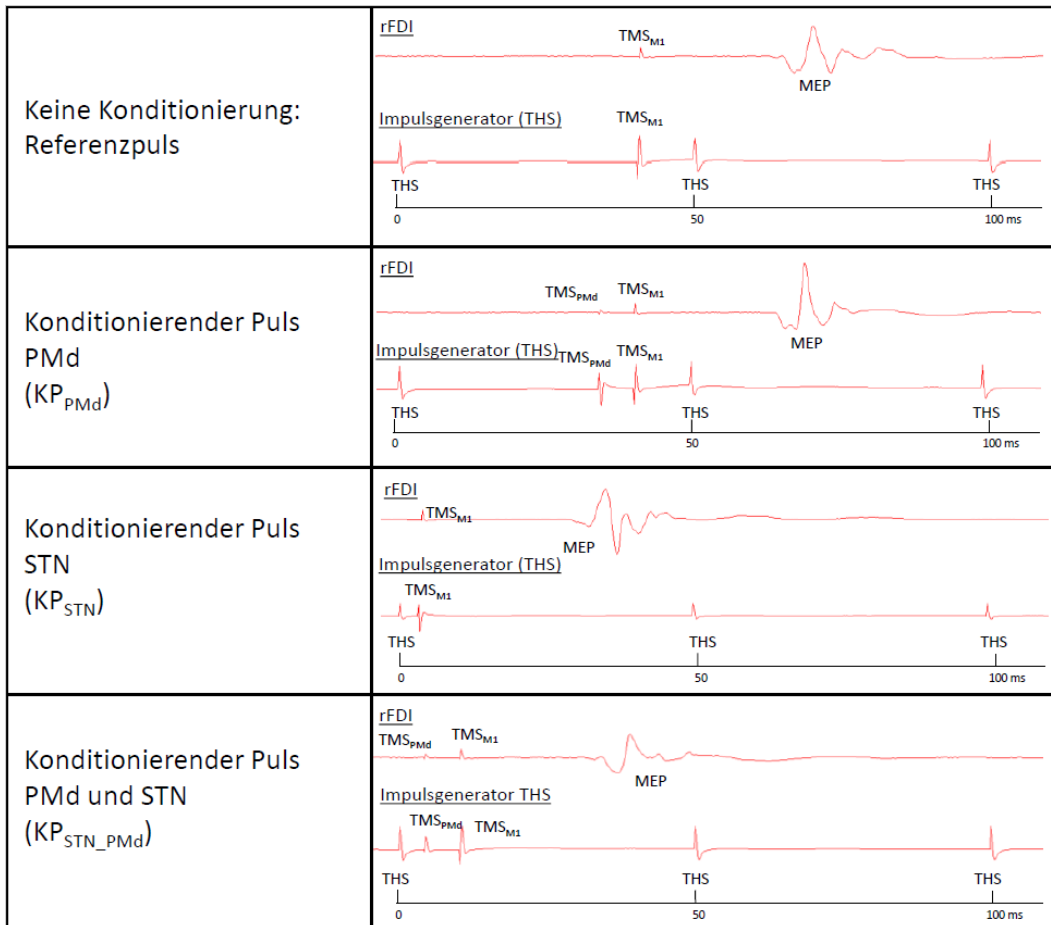


Abbildung 9: Signal Ansicht. In den rechten Kästen ist jeweils oben die abgeleitete Elektromyografie (EMG) über dem rechten *Musculus interosseus dorsalis I* (*right first dorsal interosseus muscle* = rFDI) mit dem gemessenen motorisch evozierten Potenzial (MEP) zu sehen. Jeweils unten in den rechten Kästen sind die Artefakte der tiefen Hirnstimulation (THS) bzw. der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) aufgezeichnet. rFDI: *right first dorsal interosseus muscle*, TMS_{M1} : TMS über dem primären Motorkortex (M1), MEP: motorisch evoziertes Potenzial, THS: tiefe Hirnstimulation, TMS_{PMd} : TMS über dem dorsalen Prämotorkortex (PMd), KP_{PMd} : Konditionierender Puls PMd, KP_{STN} : konditionierender Puls *Nucleus subthalamicus* (STN), KP_{STN_PMd} : konditionierender Puls STN und PMd. Adaptiert nach [52].

2.1.3 THS-Einstellung

Es wurden ausschließlich Patient:innen mit THS der Firma *Medtronic* (*Medtronic, Minneapolis, Minnesota, United States of America (USA)*) eingeschlossen. In einer Studie zur Sicherheit von TMS bei der neueren Generation von THS-Geräten konnte gezeigt werden, dass mit Schäden am Gerät oder einer Veränderung der Stimulationsparameter der THS erst ab einem Abstand zwischen TMS-Spulen und THS von unter 10 cm gerechnet werden muss [32]. Ansonsten gibt es keine

negativen Auswirkungen von TMS auf die Lebenszeit und Aufladekapazität der Batterie oder auf den Impulsgenerator [32]. In dieser Studie wurde ein Abstand zwischen TMS-Spulen und THS von weniger als 10 cm in keinem Fall unterschritten.

Die Stimulation erfolgte monopolar, wobei der subkutan liegende Impulsgenerator als Anode diente und einer der Elektrodenkontakte als Kathode. Patient:innen mit bipolarer THS-Stimulation wurden auf eine monopolare Stimulation umgestellt. Falls Patient:innen mit wechselnden Kontakten (*interleaving stimulation*) stimuliert wurden, wurde auch diese auf eine einfache monopolare Einstellung geändert.

Für die TMS-Paradigmen wurden unterschiedliche Frequenzen eingestellt, die Impulsweite und die Amplituden blieben in der individuellen optimalen klinischen Einstellung der Patient:innen (s. Tabelle 7.2-3 im Anhang).

Das PMd-M1 Paradigma wurde in den Einstellungen THS_{klinisch} und THS_{Off} durchgeführt. Auch das STN-PMd-M1 Paradigma wurde mit zwei verschiedenen THS-Einstellungen durchgeführt. Hier wurde die Frequenz der THS auf der linken Seite auf 3 Hz (THS_{3Hz}), bzw. 20 Hz (THS_{20Hz}) eingestellt und die kontralaterale Seite der THS ausgestellt.

Bei der Reihenfolge der insgesamt vier TMS-Untersuchungen wurde darauf geachtet, dass das PMd-M1 Paradigma in der Einstellung THS_{klinisch} zwischen den beiden langen STN-PMd-M1 Paradigmen mit den Einstellungen THS_{3Hz} und THS_{20Hz} lag. Dies erfolgte, um die Patient:innen nicht zu lange in den niederfrequenten Einstellungen zu belassen, damit eine Belastung durch motorische Symptome möglichst gering blieb. Daraus ergaben sich vier Stimulationsreihenfolgen, die randomisiert zugewiesen wurden.

- Reihenfolge 1: 1. THS_{Off}, 2. THS_{3Hz}, 3. THS_{klinisch}, 4. THS_{20Hz}
- Reihenfolge 2: 1. THS_{Off}, 2. THS_{20Hz}, 3. THS_{klinisch}, 3. THS_{3Hz}
- Reihenfolge 3: 1. THS_{20Hz}, 2. THS_{klinisch}, 3. THS_{3Hz}, 4. THS_{Off}
- Reihenfolge 4: 1. THS_{3Hz}, 2. THS_{klinisch}, 3. THS_{20Hz}, 4. THS_{Off}

2.1.4 THS-Elektroden Lokalisation und *volume of tissue activated* (VTA)

Die Lokalisierung der THS-Elektroden, sowie die Visualisierung und Berechnung des VTA wurde von einer Mitarbeiterin der Klinik für Neurologie, UKSH Campus Lübeck durchgeführt. Die gewonnenen Daten wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit freundlicherweise für weitere Auswertungen zur Verfügung gestellt. Das VTA galt als Maß für das Volumen des Gewebes im STN, welches von der THS aktiviert wird.

Die Lokalisation der THS-Elektroden gelang bei 14 Patient:innen (s. Abbildung 10). Es wurden MRT oder Computertomographie-Bilder (CT-Bilder) und die Software „LEAD DBS“ Version 2.3.1 (*Network Stimulation Laboratory*, Berlin, Deutschland) genutzt. Eine ausführliche Beschreibung der angewandten Methodik lässt sich in dem Paper von Pauly et al. (2022) finden [52].

Für weitere Berechnungen wurde der Mittelwert des STN-VTA genutzt.

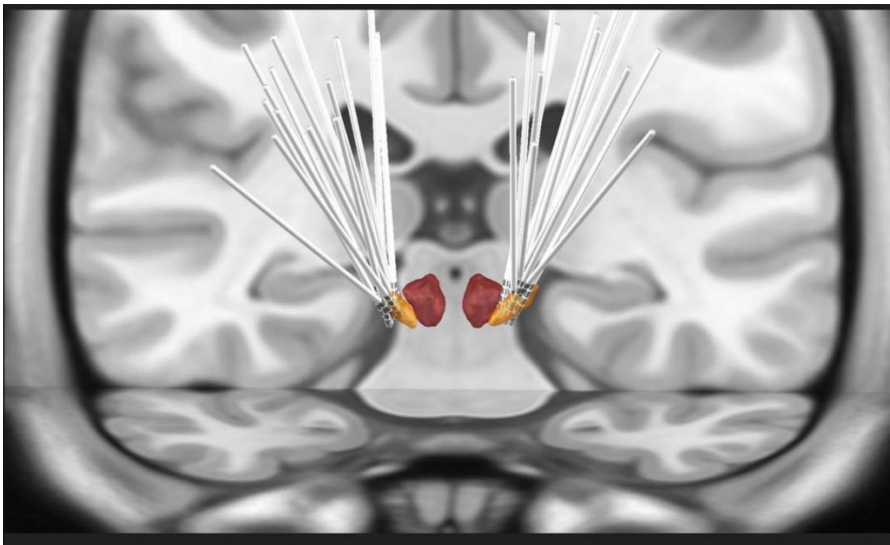


Abbildung 10: Visualisierung der Lokalisation der Elektroden der tiefen Hirnstimulation (THS) (n=14). Zur Veranschaulichung wurde der *Nucleus subthalamicus* (STN) in Orange und der *Nucleus ruber* in Rot dargestellt. Abbildung übernommen mit freundlicher Genehmigung aus [52].

2.3 Studienpopulation

Alle Patient:innen, die an der Studie teilgenommen haben, wurden über die Poliklinik der Klinik für Neurologie des UKSH Campus Lübeck, über andere Studien des Instituts für Neurogenetik des UKSH Campus Lübeck, sowie über die Curschmann Klinik Timmendorfer Strand rekrutiert. Insgesamt wurden 26 Parkinson-

Patient:innen in die Studie eingeschlossen, darunter vier Frauen. Das durchschnittliche Alter aller Studienteilnehmer:innen betrug 60,5 Jahre \pm 10,0 Standardabweichung (STA). Die Übersicht über die Zusammensetzung der Studienpopulation ist in Tabelle 7.2-4 im Anhang zu finden.

Vier der Patient:innen brachen die Studienteilnahme aufgrund von Unwohlsein während des ersten Messtages ab, sodass sie aus der Auswertung ausgeschlossen wurden. Weitere drei Patient:innen haben zwei der vier TMS-Paradigmen am MED_{On} Messtag beendet, bevor sie ebenfalls aufgrund von Unwohlsein abbrechen mussten.

Unter Absetzen der Parkinson-Medikation haben vier Patient:innen alle TMS-Paradigmen abgeschlossen, sechs Patient:innen ebenfalls nur zwei der vier TMS-Paradigmen. Zusammenfassend ergaben sich folgende Datensätze:

- MED_{On} mit allen TMS-Paradigmen n=19
- MED_{On} mit den TMS-Paradigmen THS_{klinisch} und THS_{Off} n=22
- MED_{Off} mit allen TMS-Paradigmen n=4
- MED_{Off} mit den TMS-Paradigmen THS_{klinisch} und THS_{Off} n=6

2.4 Auswertung der TMS-Daten

Die Auswertung der erhobenen TMS-Daten wurde mit *Signal* durchgeführt. Aus den aufgezeichneten MEPs der einzelnen Paradigmen wurde ein *peak-to-peak*-Wert berechnet. Während der Messung wurde darauf geachtet, dass keine Artefakte (z.B. durch Bewegung) in das MEP fallen, um den *peak-to-peak*-Wert nicht zu verfälschen. Falls Artefakte im MEP lagen, wurde der entsprechende *State* gelöscht und wiederholt, sodass er nicht in die Auswertung aufgenommen werden konnte. Für die weitere Statistik wurde mit den Mittelwerten der MEPs der verschiedenen *States* absolut und relativ zu den Mittelwerten der MEPs der TPs, bzw. RPs gerechnet.

2.5 Statistik

Zur Analyse der gewonnenen Daten wurde das Softwareprogramm *Jamovi* in der Version 1.2.27.0 (*Jamovi, Sydney, Australia*) sowie *Microsoft Excel 2008 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA)* genutzt. Die Festlegung des Signifikanzniveaus erfolgte auf $\alpha=0.05$. Es wurden *repeated measure Analysis of Variance*

(ANOVA) durchgeführt, da es sich um abhängige Daten im *within-subject Design* handelte. Die Überprüfung der Annahme der Sphärizität wurde mittels *Mauchly Test* ausgeführt. Sofern die Sphärizität nicht erfüllt wurde, erfolgte eine *Greenhouse-Geisser* Korrektur. Ergaben sich Signifikanzen, wurde ein post-hoc Test vorgenommen und dieser mit Bonferroni-Holm korrigiert.

Für die Berechnungen wurden die MED_{On}- und MED_{Off}-Datensätze mit den vollständigen TMS-Paradigmen genutzt (n=19, bzw. n=4).

Zur Überprüfung von Korrelationen zwischen den klinischen Daten (MDS-UPDRS III, Levodopa-Medikation, Krankheitsdauer, Dauer der Therapie mit THS), des STN-VTA und der TMS-Daten wurden Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt. Über die MED_{On} Daten der ersten neun Patient:innen wurde bereits in der Bachelorarbeit „Konnektivitätsuntersuchungen des motorischen Netzwerkes bei Parkinsonpatienten mit Tiefer Hirnstimulation“ (Feline Hamami, 2019) berichtet.

2.6 Materialliste

Gerät	Name	Firma
25 mm Spule	<i>baby coil</i>	<i>Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK</i>
70 mm Spule	<i>D70 Remote Coil</i>	<i>Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK</i>
Arztsteuerungsgerät	Arztsteuerungsgerät CT900D (Tablet) mit Kommunikator 8880T2	<i>Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA</i>
Datenanalysen	<i>Microsoft Excel 2008</i>	<i>Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA</i>
Elektrodengel	ten20-Gel	<i>Mind Media, Herten, Niederlande</i>
EMG-Ableitung und -Filter	<i>Digitimer D360 amplifier</i>	<i>Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK</i>
EMG-Aufzeichnung und -Auswertung	<i>Signal Software, CED 1401</i>	<i>CED, Cambridge, UK</i>

Entfettungsgel	Nuprep	<i>Weaver and company, Aurora, USA</i>
<i>Interface</i>	<i>Micro 1401</i>	<i>CED, Cambridge, UK</i>
Lokalisation THS-Elektroden	<i>LEAD DBS 2.3.1</i>	<i>Network Stimulation Laboratory, Berlin, Deutschland</i>
Lokalisation THS-Elektroden, Berechnung VTA	<i>MATLAB 2019</i>	<i>The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA</i>
Neuronavigation Berechnung	<i>Brainsight</i>	<i>Neurocare Group AG, Ilmenau, Deutschland</i>
Neuronavigation Kamera	Polaris	<i>Northern Digital, Ontario, Kanada</i>
Statistik-Programm	<i>Jamovi 1.2.27.0</i>	<i>Jamovi, Sydney, Australia</i>
Stimulator TMS	<i>Magstim 2002</i>	<i>Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK</i>
Stimulator TMS	<i>Magstim 200</i>	<i>Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK</i>
T1-MRT-Aufnahme	3T-MR-Scanner FLASH-3D-Sequenz	Magnetom TRIO, Siemens, Erlangen, Deutschland

EMG: Elektromyografie, THS: tiefe Hirnstimulation, VTA: *volume of tissue activated*, TMS: transkranielle Magnetstimulation, UK: *United Kingdom*, USA: *United States of America*, MRT: Magnetresonanztomographie

3 Ergebnisse

3.1 Annahme des Referenzpulses (RP)

Um die RPs in dem STN-PMd-M1 Paradigma und die TPs in dem PMd-M1 Paradigma als gleichwertig annehmen zu können, wurde eine einfaktorielle ANOVA mit den absoluten Werten aller vier RPs durchgeführt (s. Tabelle 3-1). Die gemittelten MEP-Amplituden unterschieden sich nicht zwischen den vier THS-Einstellungen. Sie zeigten sich demnach als unkonditionierende Pulse und konnten als Referenz angenommen werden ($F(1,60, 28,75) = 2,44$, $p = 0,115$, $\eta^2_p = 0,119$).

Tabelle 3-1: Absolute Werte der RPs aller THS-Einstellungen in mV. Mittelwerte/MW (Standardfehler des Mittelwertes/SEM).

THS_{klinisch}	THS_{Off}	THS_{3Hz}	THS_{20Hz}
0,99 (0,07)	1,09 (0,09)	1,37 (0,19)	1,23 (0,12)

THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{klinisch} = individuelle klinisch optimale Einstellung der Patient:innen, THS_{Off} = ausgeschaltete THS, THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz)

3.2 PMd-M1 Interaktion

3.2.1 Zeitabhängiger Einfluss des PMd auf die Exzitabilität des M1

Zur Überprüfung eines zeitabhängigen Einflusses des PMd auf die Exzitabilität des M1 wurde für jede THS-Einstellung eine ANOVA mit dem Faktor PMd-M1 ISI (vier Level: KP_{PMd} mit 1 ms, 4 ms, 6 ms und RP) durchgeführt. Es wurde mit den absoluten Werten der gemittelten MEPs gerechnet (s. Tabelle 3-2).

Für die Einstellungen THS_{Off}, THS_{3Hz} und THS_{20Hz} ließen sich signifikante Effekte vom PMd auf den M1 finden (THS_{Off}: ($F(3, 54) = 4,63$, $p = 0,006$, $\eta^2_p = 0,205$), THS_{3Hz}: ($F(3, 54) = 0,883$, $p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,279$), THS_{20Hz}: ($F(3, 54) = 4,33$, $p = 0,008$, $\eta^2_p = 0,194$)). In der Einstellung THS_{klinisch} ließ sich kein Effekt feststellen ($F(3, 54) = 0,901$, $p = 0,447$, $\eta^2_p = 0,048$). In den Einstellungen THS_{3Hz} und THS_{20Hz} zeigte

sich im post-hoc Test ein signifikanter inhibitorischer Effekt für den KP_{PMd} bei dem 1 ms und 4 ms ISI im Vergleich zum RP (THS_{3Hz} : 1 ms: $t = 4,477$, $p < 0,001$, 4 ms: $t = 2,831$, $p = 0,021$; THS_{20Hz} : 1 ms: $t = 3,057$, $p = 0,009$, 4 ms: $t = 2,793$, $p = 0,021$; s. Abbildung 11). Für THS_{Off} ergab sich im post-hoc Test kein signifikanter ISI-spezifischer konditionierender Effekt.

Bezüglich der Fragestellung 1 ergibt sich demnach eine Inhibition des M1 durch den PMd in den THS-Einstellungen 3 Hz und 20 Hz bei kürzeren PMd-M1 ISI von 1 ms und 4 ms. Die Annahme, dass diese Inhibition bei allen gewählten PMd-M1 ISIs sowie in der Einstellung $THS_{klinisch}$ zu sehen ist, ließ sich nicht bestätigen. Ebenso ist eine ISI-spezifische Fazilitierung in der Einstellung THS_{Off} nicht signifikant geworden. Damit kann die Hypothese 1a nur für die Einstellungen THS_{3Hz} und THS_{20Hz} bestätigt werden.

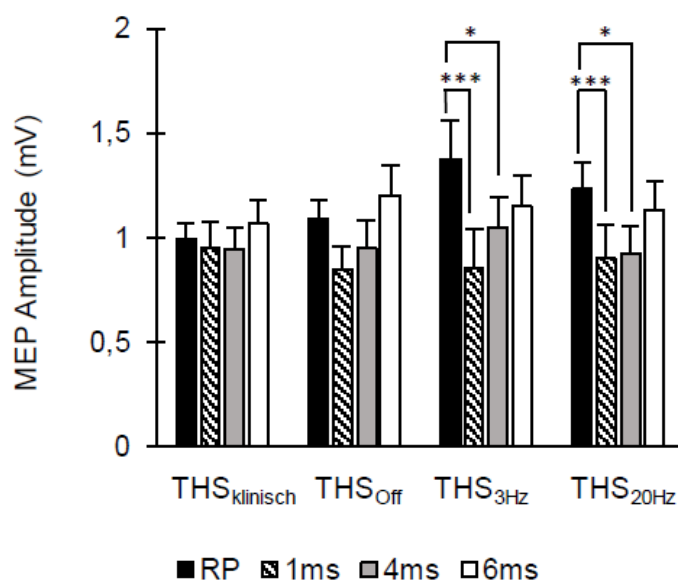


Abbildung 11: Wirkung des dorsalen Prämotorikortex (PMd) auf den primären Motorkortex (M1) abhängig vom Interstimulusintervall (ISI). Dargestellt sind die absoluten Werte der motorisch evozierten Potenziale (MEPs) der konditionierenden Pulse PMd (KP_{PMd}) in mV in den gewählten ISI von 1 ms, 4 ms, 6 ms, sowie des Referenzpulses (RP) aller Einstellungen der tiefen Hirnstimulation (THS). * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$. MEP: motorisch evoziertes Potenzial, THS: tiefe Hirnstimulation ($THS_{klinisch}$ = individuelle klinisch optimale Einstellung der Patient:innen, THS_{Off} = ausgeschaltete THS, THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz), RP: Referenzpuls. Adaptiert nach [52].

Tabelle 3-2: Absolute Werte der gemittelten MEPs (in mV) der KP_{PMd} und des RP aller THS-Einstellungen. MW (SEM).

KP_{PMd}/RP	THS_{klinisch}	THS_{Off}	THS_{3Hz}	THS_{20Hz}
1 ms	0,95 (0,13)	0,85 (0,11)	0,86 (0,19)	0,90 (0,16)
4 ms	0,94 (0,11)	0,95 (0,14)	1,05 (0,15)	0,93 (0,13)
6 ms	1,07 (0,11)	1,20 (0,15)	1,15 (0,15)	1,13 (0,14)
RP	0,99 (0,07)	1,09 (0,09)	1,37 (0,19)	1,23 (0,12)

KP_{PMd}: konditionierender Puls des dorsalen Prämotorikortex (PMd), RP: Referenzpuls, THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{klinisch} = individuelle klinisch optimale Einstellung der Patient:innen, THS_{Off} = ausgeschaltete THS, THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz)

3.2.2 Einfluss der THS-Frequenz auf die PMd-M1 Interaktion

Es wurde eine ANOVA mit den Faktoren THS (vier Level: THS_{klinisch}, THS_{Off}, THS_{3Hz}, THS_{20Hz}) und KP_{PMd} (drei Level: 1 ms, 4 ms, 6 ms) durchgeführt. Die Berechnung erfolgte mit den gemittelten MEPs der KP_{PMd} relativ zu den gemittelten MEPs der entsprechenden RPs (s. Tabelle 3-3).

Der Faktor THS wurde nicht signifikant ($F(2,04, 36,80) = 2,212, p = 0,123, \eta^2_p = 0,109$). Außerdem zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren THS und KP_{PMd} ($F(6, 108) = 0,997, p = 0,431, \eta^2_p = 0,052$). Man kann daher annehmen, dass sich die PMd-M1 Interaktion nicht essenziell zwischen den gewählten THS-Einstellungen unterscheidet. Es konnte ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor KP_{PMd} gefunden werden ($F(2, 36) = 10,657, p < 0,001, \eta^2_p = 0,372$). Das 6 ms ISI unterschied sich im post-hoc Test signifikant sowohl von dem 1 ms ISI ($t = -4,60, p < 0,001$), als auch von dem 4 ms ISI ($t = -2,67, p = 0,022$) (s. Abbildung 12). Insgesamt erscheint der generelle konditionierende Effekt des PMd auf den M1 unabhängig von den gewählten THS-Einstellungen. Die erwartete inhibitorische Wirkung des 1 ms und 4 ms ISI konnte hier reproduziert werden. Zur Fragestellung 2 lässt sich damit sagen, dass die THS insgesamt einen Einfluss auf die pathologische PMd-M1 Fazilitierung hat. Es lässt sich jedoch nicht konkretisieren, dass die gefundene Veränderung der PMd-M1 Interaktion in Richtung physiologischer Inhibition durch die THS beeinflusst wurde. Zusammenfassend müssen damit Hypothese 2a und 2b verworfen werden.

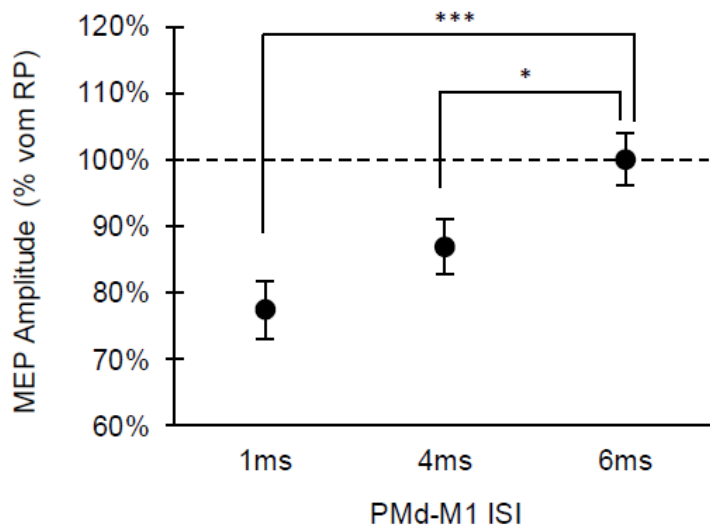


Abbildung 12: Inhibitorischer Effekt des dorsalen Prämotorkortex (PMd) auf den primären Motorkortex (M1) bei kürzeren Interstimulusintervallen (ISIs). Dargestellt sind die relativen Werte der motorisch evozierten Potenziale (MEPs) der konditionierenden Pulse PMd (KP_{PMd}) auf den M1 mit den ISIs von 1 ms, 4 ms und 6 ms zu den Referenzpulsen (RP) aller Einstellungen der tiefen Hirnstimulation (THS). * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$. MEP: motorisch evoziertes Potenzial, RP: Referenzpuls, PMd: dorsaler Prämotorkortex, M1: primärer Motorkortex, ISI: Interstimulusintervall. Adaptiert nach [52].

Tabelle 3-3: Relative Werte der gemittelten MEPs der KP_{PMd} zum RP aller THS-Einstellungen. MW (SEM).

KP_{PMd}	THS _{klinisch}	THS _{Off}	THS _{3Hz}	THS _{20Hz}
1 ms	96% (12%)	78% (7%)	63% (7%)	73% (8%)
4 ms	95% (8%)	88% (7%)	82% (7%)	82% (10%)
6 ms	107% (8%)	109% (8%)	87% (6%)	96% (8%)

KP_{PMd} : konditionierender Puls des dorsalen Prämotorkortex (PMd), THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{klinisch} = individuelle klinisch optimale Einstellung der Patient:innen, THS_{Off} = ausgeschaltete THS, THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz)

3.3 STN-M1 Interaktion

3.3.1 Zeitabhängiger Einfluss des STN auf die Exzitabilität des M1

Analog zu dieser Fragestellung bezüglich der PMd-M1 Interaktion, wurde je eine einfaktorielle ANOVA für THS_{3Hz} bzw. THS_{20Hz} mit den STN-M1 ISIs (fünf Level:

KP_{STN} mit 3 ms, 10 ms, 22 ms, 26 ms und RP mit 323 bzw. 40 ms) durchgeführt. Es wurde mit den absoluten Werten der gemittelten MEPs gerechnet (s. Tabelle 3-4). Entgegen den Erwartungen konnten keine signifikanten Effekte für den KP_{STN} auf den M1 gefunden werden (THS_{3Hz}: $F(4, 72) = 0,698$, $p = 0,596$, $\eta^2_p = 0,037$; THS_{20Hz}: $F(4, 72) = 1,06$, $p = 0,380$, $\eta^2_p = 0,056$) (Abbildung 13). Die Annahmen in Hypothese 1b zu Fragestellung 1 bezüglich der Wirkung der gewählten STN-M1 ISIs trafen somit nicht zu. In den vorliegenden Untersuchungen scheint der STN die Erregbarkeit des M1 nicht direkt zu beeinflussen. Damit muss Hypothese 1b verworfen werden.

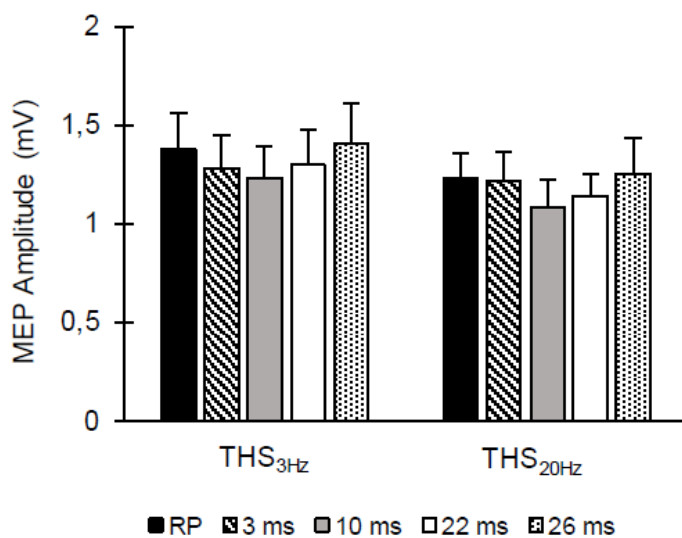


Abbildung 13: Wirkung des *Nucleus subthalamicus* (STN) auf den primären Motorkortex (M1) abhängig vom Interstimulusintervall (ISI). Dargestellt sind die absoluten Werte der motorisch evozierten Potenziale (MEPs) der konditionierenden Pulse STN (KP_{STN}) in mV in den gewählten ISIs von 3 ms, 10 ms, 22 ms und 26 ms sowie des Referenzpulses (RP) für die Einstellungen der tiefen Hirnstimulation (THS) auf 3 Hz (THS_{3Hz}) und 20 Hz (THS_{20Hz}). RP bei THS_{3Hz} mit 323 ms ISI und THS_{20Hz} mit 40 ms ISI. MEP: motorisch evoziertes Potenzial, THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz), RP: Referenzpuls. Adaptiert nach [52].

Tabelle 3-4: Absolute Werte der gemittelten MEPs (in mV) der KP_{STN} und des RP für THS_{3Hz} und THS_{20Hz}. MW (SEM).

KP_{STN}/RP	THS_{3Hz}	THS_{20Hz}
3 ms	1,28 (0,17)	1,22 (0,14)
10 ms	1,23 (0,16)	1,09 (0,14)
22 ms	1,30 (0,17)	1,14 (0,11)
26 ms	1,41 (0,20)	1,26 (0,18)
RP	1,37 (0,19)	1,23 (0,12)

KP_{STN}: konditionierender Puls des *Nucleus subthalamicus* (STN), RP: Referenzpuls, THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz)

3.3.2 Einfluss der THS-Frequenz auf die STN-M1 Interaktion

Zur Beantwortung von Fragestellung 3 wurde, ebenfalls analog zur Untersuchung der PMd-M1 Interaktion, eine ANOVA mit dem Faktor THS (zwei Level: THS_{3Hz}, THS_{20Hz}) und KP_{STN} (vier Level: 3 ms, 10 ms, 22 ms, 26 ms) gerechnet. Es wurden die gemittelten MEPs der KP_{STN} relativ zu den gemittelten MEPs des entsprechenden RP gesetzt (s. Tabelle 3-5).

Die ANOVA ergab weder einen signifikanten Effekt für den Faktor THS ($F(1, 18) = 0,00725$, $p = 0,933$, $\eta^2_p = 0,000$), noch für den Faktor KP_{STN} ($F(3, 54) = 1,85522$, $p = 0,148$, $\eta^2_p = 0,093$) (s. Abbildung 14). Auch die Interaktion zwischen diesen beiden Faktoren wurde nicht signifikant ($F(2,20, 39,66) = 0,14401$, $p = 0,884$, $\eta^2_p = 0,008$). Zusammenfassend scheint die STN-M1 Interaktion demnach nicht durch die THS-Einstellung beeinflusst zu werden. Dies widersprach der initialen Annahme über eine Beeinflussung der STN-M1 Interaktion ab einer Frequenz von 3 Hz, welche bei höheren Frequenzen ausgeprägter erwartet wurde. Hypothese 3 muss damit verworfen werden.

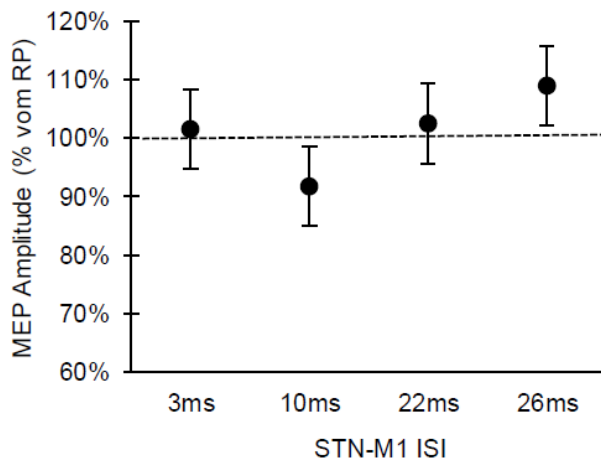


Abbildung 14: Effekt des *Nucleus subthalamicus* (STN) auf den primären Motorkortex (M1). Dargestellt sind die relativen Werte der motorisch evozierten Potenziale (MEPs) der konditionierenden Pulse STN (KP_{STN}) auf den M1 mit den Interstimulusintervallen (ISIs) von 3 ms, 10ms, 22 ms und 26 ms zu den Referenzpulsen (RP) in den Einstellungen der tiefen Hirnstimulation (THS) auf 3 Hz (THS_{3Hz}) und 20 Hz (THS_{20Hz}). MEP: motorisch evoziertes Potenzial, RP: Referenzpuls, STN: *Nucleus subthalamicus*, M1: primärer Motorkortex, ISI: Interstimulusintervall

Tabelle 3-5: Relative Werte der gemittelten MEPs der KP_{STN} zum RP für THS_{3Hz} und THS_{20Hz} . MW (SEM).

KP_{STN}	THS_{3Hz}	THS_{20Hz}
3 ms	101% (9%)	102% (7%)
10 ms	95% (7%)	89% (7%)
22 ms	102% (10%)	103% (13%)
26 ms	110% (13%)	108% (14%)

KP_{STN} : konditionierender Puls des *Nucleus subthalamicus*, THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz)

3.4 Effekt des STN auf die PMd-M1 Interaktion

3.4.1 Zeitabhängiger Einfluss des STN auf die PMd-M1 Interaktion

Um Fragestellung 4 bezüglich einer zeitabhängigen Wirkung des STN auf die PMd-M1 Interaktion zu analysieren, wurde eine ANOVA mit drei Faktoren durchgeführt. Die Faktoren THS (zwei Level: THS_{3Hz} , THS_{20Hz}), STN-M1 ISI (fünf Level: KP_{STN} mit 3 ms, 10 ms, 22 ms, 26 ms und RP mit 323 bzw. 40 ms ISI) und KP_{PMd} (drei Level:

1 ms, 4 ms, 6 ms) wurden gegeneinander getestet. Die Berechnungen erfolgten mit den gemittelten MEPs der KP_{STN_PMd} , welche relativ zu den gemittelten MEPs der KP_{STN} mit den jeweils übereinstimmendem STN-M1 ISI gesetzt wurden (s. Tabelle 3-6).

Es zeigte sich ein Haupteffekt für den Faktor STN-M1 ISI ($F(4, 72) = 3,726, p = 0,008, \eta^2_p = 0,172$) und für den Faktor KP_{PMd} ($F(1,47, 26,51) = 5,969, p = 0,012, \eta^2_p = 0,249$). Im post-hoc Test stellte sich ein signifikanter Unterschied für den KP_{STN} mit einem 10 ms ISI auf die PMd-M1 Interaktion im Vergleich zum RP dar ($t = 3,853, p = 0,003$) (Abbildung 15). Der post-hoc Test der KP_{PMd} zeigte auch in dieser Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen dem ISI von 1 ms und 6 ms ($t = -3,45, p = 0,004$). Die Inhibition des KP_{PMd} bei 1 ms konnte ebenfalls reproduziert werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den THS-Einstellungen konnte nicht gezeigt werden ($F(1, 18) = 0,382, p = 0,544, \eta^2_p = 0,021$). Des Weiteren ergaben sich keine signifikanten Interaktionen zwischen den untersuchten Faktoren.

Insgesamt konnte damit in dieser Analyse ein genereller zeitabhängiger Effekt des STN bei einem STN-M1 ISI von 10 ms auf die PMd-M1 Interaktion nachgewiesen werden. Damit wurde Hypothese 4a bestätigt und darf angenommen werden.

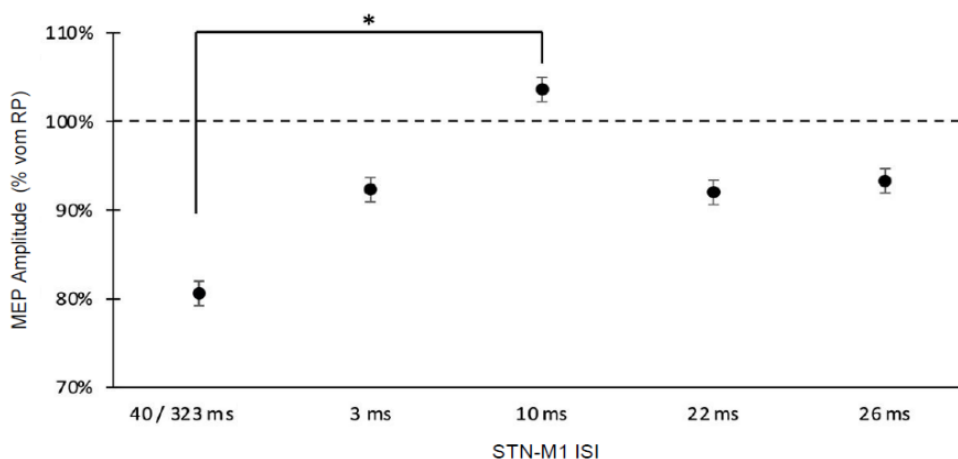


Abbildung 15: Konditionierender Effekt des *Nucleus subthalamicus* (STN) auf die Interaktion zwischen dorsalem Prämotorkortex (PMd) und primären Motorkortex (M1) mit den Interstimulusintervallen (ISIs) zwischen STN und M1 von 3 ms, 10 ms, 22 ms und 26 ms. Dargestellt ist der Effekt bei STN-M1 10 ms ISI im Vergleich zum Referenzpuls (RP) mit Einstellung der tiefen Hirnstimulation (TSH) auf 3 Hz (THS_{3Hz}) und 20 Hz (THS_{20Hz}). RP bei THS_{20Hz} mit 40 ms ISI und bei THS_{3Hz} mit 323 ms ISI. * $p < 0,05$. MEP: motorisch evoziertes Potenzial, RP: Referenzpuls, STN: *Nucleus subthalamicus*, M1: primärer Motorkortex, ISI: Interstimulusintervall. Adaptiert nach [52]

Tabelle 3-6: Relative Werte der gemittelten MEPs der KP_{STN_PMd} zu den gemittelten MEPs der KP_{STN} mit dem jeweils entsprechenden STN-M1 ISI.

	KP_{STN}/RP	KP_{STN_PMd} (PMd-M1 1 ms)	KP_{STN_PMd} (PMd-M1 4 ms)	KP_{STN_PMd} (PMd-M1 6 ms)
THS_{3Hz}	3 ms	78% (12%)	95% (10%)	108% (14%)
	10 ms	93% (13%)	87% (7%)	114% (7%)
	22 ms	81% (10%)	92% (8%)	110% (10%)
	26 ms	85% (9%)	85% (8%)	102% (7%)
	RP	62% (7%)	82% (7%)	87% (6%)
THS_{20Hz}	3 ms	92% (12%)	89% (8%)	91% (7%)
	10 ms	97% (14%)	114% (14%)	116% (13%)
	22 ms	84% (7%)	97% (9%)	88% (6%)
	26 ms	88% (10%)	96% (10%)	104% (9%)
	RP	73% (8%)	82% (10%)	96% (8%)

KP_{STN} : konditionierender Puls des *Nucleus subthalamicus* (STN), RP: Referenzpuls, KP_{STN_PMd} : konditionierender Puls des STN und dorsalen Prämotorikortex (PMd), M1: primärer Motorkortex, THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz)

3.4.2 Beeinflussung der PMd-M1 Interaktion durch das STN-M1 10 ms ISI

Basierend auf den Ergebnissen der Untersuchung zu einem generellen Effekt des STN auf die PMd-M1 Interaktion, ergab sich die Frage, ob der gefundene Effekt des STN-M1 10 ms ISI die Interaktion zwischen dem PMd und dem M1 verändert. Um dies zu überprüfen, wurde eine einfaktorielle ANOVA der drei KP_{STN_PMd} mit dem STN-M1 ISI von 10 ms in Kombination mit den drei verschiedenen PMd-M1 ISIs sowie dem KP_{STN} 10 ms ISI durchgeführt (vier Level mit KP_{STN} : 10 ms und KP_{STN_PMd} : 1 ms, 4 ms, 6 ms). Diese ANOVA erfolgte je einmal für THS_{3Hz} und einmal für THS_{20Hz}, es wurden die absoluten Werte der gemittelten MEPs genutzt (s. Tabelle 3-7).

Weder bei THS_{3Hz} ($F(2,10, 37,88) = 2,07, p = 0,139, \eta^2_p = 0,103$), noch bei THS_{20Hz} ($F(3, 54) = 1,54, p = 0,214, \eta^2_p = 0,079$) konnte ein konditionierender Effekt für den KP_{PMd} bei dem KP_{STN} ISI von 10 ms festgestellt werden. Dies bedeutet, dass der konditionierende Effekt des KP_{PMd} bei einem ISI von 1 ms und 4 ms, welcher in den

obigen Analysen gefunden wurde, in der Kombination mit einer Stimulation des STN verloren geht. Die inhibitorische Wirkung zwischen PMd und M1 bei den kürzeren ISIs von 1 ms und 4 ms wird demnach durch einen konditionierenden Effekt des STN 10 ms vor der Stimulation des M1 aufgehoben. Damit verändert das STN-M1 10 ms ISI die PMd-M1 Interaktion. Insofern ließ sich die Annahme, dass aufgrund der unterschiedlichen Wirkung der STN-M1 ISIs auf die Exzitabilität des M1 der STN die PMd-M1 Interaktion beeinflusst, bestätigen. Hypothese 4b kann damit angenommen werden.

Tabelle 3-7: Absolute Werte der gemittelten MEPs (in mV) der drei KP_{STN_PMd} mit den PMd-M1 ISIs, jeweils mit dem STN-M1 10 ms ISI, und des KP_{STN} 10 ms ISI für THS_{3Hz} und THS_{20Hz} .

KP_{STN_PMd}/KP_{STN}	THS_{3Hz}	THS_{20Hz}
1 ms ^a	1,09 (0,19)	0,90 (0,12)
4 ms ^a	1,11 (0,19)	1,03 (0,10)
6 ms ^a	1,36 (0,17)	1,16 (0,18)
KP_{STN} 10 ms	1,23 (0,16)	1,09 (0,14)

^a= KP_{STN_PMd} jeweils mit dem Interstimulusintervall (ISI) von 10 ms zwischen *Nucleus subthalamicus* (STN) und primären Motorkortex (M1); KP_{STN_PMd} : konditionierender Puls von *Nucleus subthalamicus* (STN) und dorsalem Prämotorkortex (PMd), KP_{STN} : konditionierender Puls des STN, THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz)

3.4.3 Korrelation der konditionierenden Wirkung des STN-M1 10 ms ISI mit dem STN-VTA

Die Korrelation der konditionierenden Wirkung des STN-M1 10 ms ISI wurde für die beiden inhibitorischen KP_{PMd} ISIs von 1 ms und 4 ms überprüft. Dafür wurde je ein Quotient aus den gemittelten MEPs des KP_{STN_PMd} mit einem STN-M1 10 ms ISI und den KP_{PMd} von 1 ms bzw. 4 ms gebildet. Dieser wurde jeweils mittels *Pearson*-Korrelation mit dem gemittelten gesamt STN-VTA des linken STN korreliert (s. Tabelle 3-8).

Es zeigte sich eine positive Korrelation des STN-VTA bei dem KP_{PMd} ISI von 1 ms ($R^2 = 0,544$, $p=0,003$, Korrektur mit Bonferroni-Holm) (Abbildung 16), jedoch nicht für das KP_{PMd} 4 ms ISI ($R^2 = 0,003$, $p = 0,847$).

Die konditionierende Wirkung des STN 10 ms ISI auf die PMd-M1 Interaktion ist bei dem KP_{PMd} von 1 ms demnach größer, je größer das STN-VTA ist. Insgesamt wurde die Hypothese 4c damit bestätigt und sie darf angenommen werden.

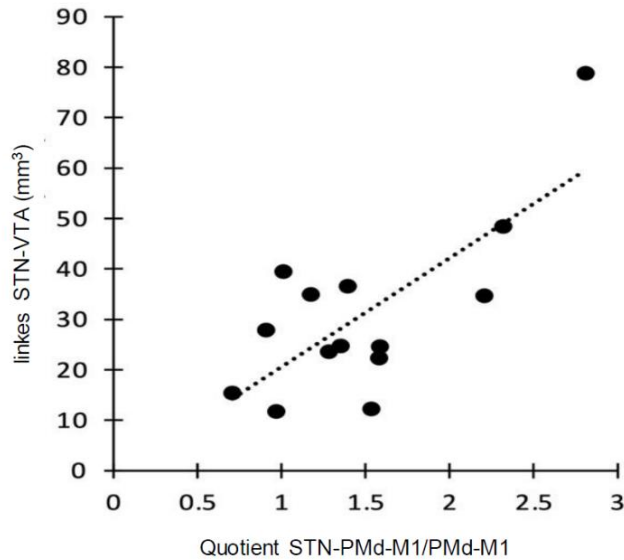


Abbildung 16: Positive Korrelation des *volume of tissue activated* (VTA) im linken *Nucleus subthalamicus* (STN) mit der Wirkung des Interstimulusintervall (ISI) von 10 ms zwischen STN und primärem Motorkortex (M1) auf die Interaktion zwischen dorsalem Prämotorkortex (PMd) und M1 beim PMd-M1 1 ms ISI. STN: *Nucleus subthalamicus*, VTA: *volume of tissue activated*, PMd: dorsaler Prämotorkortex, M1: primärer Motorkortex. Adaptiert nach [52].

Tabelle 3-8: Quotient der gemittelten MEPs des KP_{STN_PMd} mit einem STN-M1 10 ms ISI und den KP_{PMd} von 1 bzw. 4 ms und das gemittelte gesamt STN-VTA des linken STN in mm^3 . MW (SEM).

Quotient KP_{STN_PMd} mit STN-M1 10 ms ISI und KP_{PMd} 1 ms ISI	Quotient KP_{STN_PMd} mit STN-M1 10 ms ISI und KP_{PMd} 4 ms ISI	STN-VTA links
149% (16%)	117% (8%)	31,12 (4,64) mm^3

KP_{STN_PMd} : konditionierender Puls vom *Nucleus subthalamicus* (STN) und dorsalem Prämotorkortex (PMd), M1: primärer Motorkortex, ISI: Interstimulusintervall, KP_{PMd} : konditionierender Puls des PMd, VTA: *volume of tissue activated*

3.5 Klinische Daten

3.5.1 Korrelation der Verbesserung der klinischen Symptome mit dem STN-VTA

Als Maß für die Verbesserung der klinischen Symptome der Patient:innen mit angeschalteter THS im Vergleich zur ausgeschalteten THS wurde die Differenz der gemittelten MDS-UPDRS Teil III Scores zwischen THS_{klinisch} und THS_{Off} gebildet. Diese Differenz wurde in einer *Perason*-Korrelation mit dem gesamten STN-VTA korreliert (s. Tabelle 3-9).

Es konnte eine positive Korrelation der Differenz des MDS-UPDRS Teil III Scores zwischen THS_{klinisch} und THS_{Off} zur Größe des STN-VTA festgestellt werden ($R^2 = 0,386$, $p = 0,018$) (Abbildung 17).

Die positive Korrelation zeigt, dass ein größeres STN-VTA durch die THS die klinische Symptomatik der Parkinson-Patient:innen mehr zu verbessern scheint. Dies entsprach der initialen Annahme zu Fragestellung 5. Zusammenfassend kann Hypothese 5 damit angenommen werden.

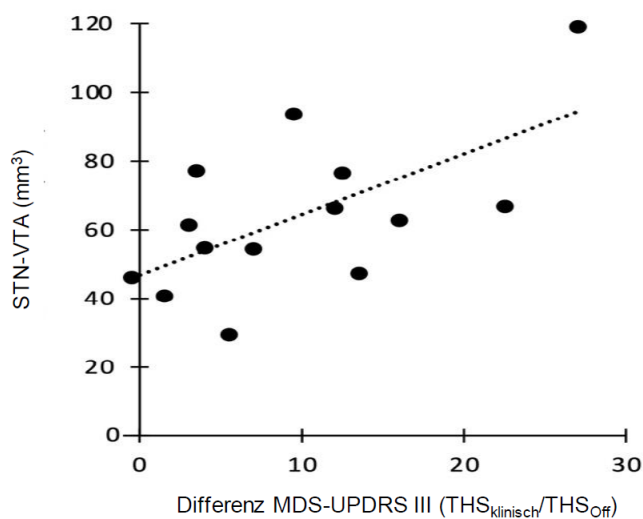


Abbildung 17: Positive Korrelation der Differenz der Scores der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* Teil III der *Movement Disorder Society* (MDS-UPDRS III) zwischen der klinischen Einstellung der tiefen Hirnstimulation (THS_{klinisch}) und ausgeschalteter tiefen Hirnstimulation (THS_{Off}) mit dem gesamten *volumen of tissue activated* (VTA) im *Nucleus subthalamicus* (STN). STN: *Nucleus subthalamicus*, VTA: *volumen of tissue activated*, MDS-UPDRS III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* Teil III der *Movement Disorder Society*, THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{klinisch} = individuelle klinisch optimale Einstellung der Patient:innen, THS_{Off} = ausgeschaltete THS). Adaptiert nach [52].

Tabelle 3-9: Werte der Differenz der gemittelten MDS-UPDRS III Scores zwischen THS_{klinisch} und THS_{Off} und der Größe des gemittelten gesamten STN-VTA in mm³. MW (SEM).

Differenz MDS-UPDRS III	STN-VTA in mm³
-5,74 (1,94)	64,02 (6,10)

MDS-UPDRS III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* Teil III der *Movement Disorder Society*, STN: *Nucleus subthalamicus*, VTA: *volume of tissue activated*

3.5.2 Korrelation der erhobenen klinischen Daten untereinander und/oder mit den TMS-Daten

Es wurden folgende klinische Daten erhoben: die Krankheitsdauer in Jahren, die Dauer der THS in Jahren, die gesamte Levodopa-Äquivalenzdosis in mg, die eingenommene Levodopa-Äquivalenzdosis am Messtag in mg und die Differenz der MDS-UPDRS Teil III Scores zwischen THS_{klinisch} und THS_{Off} (s. Tabelle 3-10). Die Berechnung der Levodopa-Äquivalenzdosen erfolgte anhand der notierten Parkinson-Medikationen der Patient:innen mit Umrechnungsfaktoren aus der S3 Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2016. Eine Tabelle aller erhobenen klinischen Daten findet sich im Anhang (s. Tabelle 7.3-1).

Zusätzlich wurde die Differenz der PMd-M1 Inhibition beim 1 ms ISI zwischen THS_{klinisch} und THS_{Off}, sowie ein Gesamtquotient des STN Effekts beim 10 ms ISI auf die PMd-M1 Interaktion berechnet (Tabelle 3-11).

Die gebildeten Mittelwerte aller genannten Faktoren korrelierten nicht miteinander. Insbesondere die angenommenen positiven Korrelationen der Krankheitsdauer mit den Medikamenten-Dosierungen und der Dauer der THS, sowie die negative Korrelation zwischen der Differenz der MDS-UPDRS III Scores mit der Dauer der THS konnte nicht gezeigt werden. Die Erwartungen bezüglich Fragestellung 6 ließen sich damit nicht bekräftigen. Alles in allem muss Hypothese 6 damit verworfen werden.

Tabelle 3-10: Gemittelte Werte der klinischen Daten. MW (SEM).

Differenz MDS- UPDRS Teil III ^a	Krankheits- dauer ^b	Dauer der THS ^b	Levodopa-Äqui- valenzdosis ge- samt ^c	Eingenom- mene Levo- dopa-Äquiva- lenzdosis ^c
-5,74 (1,94)	13,41 (0,90)	4,36 (0,60)	557,03 (75,84)	259, 54 (42,09)

^a= zwischen den Einstellungen der tiefen Hirnstimulation (THS) „klinisch“ und „Off“; ^b= in Jahren; ^c= in mg; MDS-UPDRS III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* Teil III der *Movement Disorder Society*, THS: tiefe Hirnstimulation

Tabelle 3-11: Differenz der PMd-M1 Inhibition beim 1 ms ISI zwischen THS_{klinisch} und THS_{Off}. Gesamtquotient des STN Effekts beim 10 ms ISI auf die PMd-M1 Interaktion. MW (SEM).

Differenz PMd-M1 1 ms ISI ^a	Gesamtquotient des STN Effekts beim 10 ms ISI
18% (10%)	115% (0,04%)

^a= zwischen den Einstellungen der tiefen Hirnstimulation (THS) „klinisch“ und „Off“, der Wert wurde relativ zum Referenzpuls (RP) gesetzt; PMd: dorsaler Prämotorikortex, M1: primärer Motorkortex, ISI: Interstimulusintervall, STN: *Nucleus subthalamicus*

3.6 Einfluss der Parkinson-Medikation auf die Fragestellungen zur PMd-M1 Interaktion und STN-M1 Interaktion

Die erläuterten ANOVAs von Punkt 3.2 bis 3.4.1. wurden zur Analyse von Fragestellung 7 um den Faktor Medikamente (zwei Level: MED_{On}, MED_{Off}) erweitert. Es wurden nur die Datensätze der Patient:innen berücksichtigt, die sowohl den MED_{On}, als auch den MED_{Off} Messtag vollständig durchgeführt haben (n=4) (MED_{Off}-Datentabellen s. Anhang unter 7.3-2 – 7.3-6). In keiner der durchgeführten Analysen ergaben sich Signifikanzen. Die Einnahme der Parkinson-Medikation scheint keinen Einfluss auf die PMd-M1 bzw. STN-M1 Interaktion zu haben. Im Allgemeinen konnte die Überlegung, dass die Hypothesen 1 – 4a schwächer ausfallen aber weiterhin gezeigt werden können, damit nicht bestätigt werden. Insgesamt muss auf der Grundlage der verfügbaren Daten die Hypothese 7 verworfen werden.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit ist der Einfluss der STN-THS auf die Interaktion zwischen dem PMd und dem M1, sowie eine Wirkung vom STN und vom PMd auf die Erregbarkeit des M1 untersucht worden. Es wurden sowohl zeitliche Verbindungen im STN-PMd-M1 Netzwerk als auch ein möglicher Einfluss der gewählten THS-Frequenzen in diesem Netzwerk analysiert. Zusätzlich wurden Korrelationen zwischen klinischen und neurophysiologischen Wirkungen der STN-THS geprüft.

Es stellte sich heraus, dass eine Stimulation des STN durch die THS mit einem ISI von 10 ms die PMd-M1 Inhibition reduziert. Dieser Effekt korrelierte positiv mit dem STN-VTA. Die Stimulation des PMd mit einem ISI von 1 ms und 4 ms vor dem M1 wirkte inhibitorisch auf den M1.

Entgegen den Erwartungen zeigte sich kein Effekt des STN auf die Exzitabilität des M1. Zudem beeinflussten die gewählten THS-Frequenzen die oben genannten Ergebnisse nicht. Es ließ sich kein Einfluss der Parkinson-Medikation auf die gefundenen Ergebnisse feststellen. Außerdem korrelierten die klinischen Daten nicht mit den TMS-Daten.

4.1 Zeitabhängiger Effekt des STN auf die PMd-M1 Interaktion und die Rolle des STN-VTA

In der vorliegenden Studie konnte ein genereller Effekt des STN auf die PMd-M1 Interaktion bei einem STN-M1 ISI von 10 ms gezeigt werden, womit Hypothese 4a bestätigt wurde. Eine Studie konnte mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (*diffusion tensor imaging* = DTI) zeigen, dass therapeutische Effekte der STN-THS mit einer Modulation von Neuronen, welche den STN mit dem (prä-) motorischen Kortex verbinden, zusammenhängen [67]. Diese neuronalen Verbindungen zwischen STN und Kortex sind Teil des hyperdirekten Wegs, der demnach durch die STN-THS beeinflusst zu werden scheint. Man kann annehmen, dass der gefundene Effekt des STN auf die PMd-M1 Interaktion in der vorliegenden Studie durch den hyperdirekten Weg vermittelt wird. Dies unterstreicht seine Rolle nicht nur in der Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms, sondern vor allem auch als Zielstruktur für Therapien.

In einer anderen Studie konnte ein frequenzabhängiger Effekt der STN-THS auf die PMd-M1 Interaktion bei 3 Hz im Vergleich zur ausgeschalteten STN-THS

festgestellt werden [70]. Dieser Effekt erschien im Gegensatz zur vorliegenden Studie nicht spezifisch für eines der gewählten STN-M1 ISIs [70]. In der zitierten Studie wurde die PMd-M1 Interaktion zwischen der Einstellung THS_{3Hz} und THS_{Off} verglichen, um zu untersuchen, ob eine niedrigfrequente STN-THS bereits Auswirkungen auf die pathologische PMd-M1 Interaktion hat. In der vorliegenden Studie wurde ein ISI-spezifischer Effekt des STN auf die PMd-M1 Interaktionen zwischen den Einstellungen THS_{3Hz} und THS_{20Hz} überprüft. Der Fokus lag demnach auf einem möglichen Unterschied zwischen diesen beiden Frequenzen in dem Ausmaß ihrer Wirkung auf die PMd-M1 Interaktion. In dem Zusammenhang konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den gewählten THS-Einstellungen festgestellt werden. Der gefundene Effekt des STN-M1 10 ms ISI auf die PMd-M1 Interaktion erschien demnach frequenzunabhängig. Die Berechnungen der zitierten und der vorliegenden Studie zur Untersuchung eines STN-Effekts auf die PMd-M1 Interaktion unterschieden sich ebenfalls. In der vorliegenden Studie wurde mit den MEPs der konditionierenden Pulse von STN und PMd (KP_{STN_PMd}) relativ zu den MEPs der konditionierenden Pulse des STN (KP_{STN}) gerechnet. Die zitierte Studie hingegen setzte die MEPs der konditionierenden ins Verhältnis zu denen des unkonditionierenden Pulses. Der unkonditionierende Puls entspricht dem in der vorliegenden Arbeit als RP bezeichneten ISIs für die Einstellungen THS_{3Hz} und THS_{20Hz}. Hierbei ist besonders erwähnenswert, dass das ISI des unkonditionierenden Pulses der zitierten Studie mit 167 ms deutlich kürzer ist als der RP der vorliegenden Arbeit (323 ms ISI bei THS_{3Hz}). Durch die Wahl eines maximalen ISI zwischen dem Impuls aus dem STN durch die THS und den Impuls auf den M1 durch die TMS, ließ sich der Einfluss des STN auf das gemessene MEP minimieren. Es ist denkbar, dass durch diese „Optimierung“ des unkonditionierenden Pulses zu einem RP der zeitabhängige Effekt des STN auf die PMd-M1 Interaktion in der vorliegenden Studie genauer betrachtet werden konnte. In der zitierten Studie ist ein Einfluss des STN auf die gemessenen MEPs bei dem 167 ms ISI nicht auszuschließen und könnte demnach erklären, warum dort der Effekt des STN auf die PMd-M1 Interaktion nicht ISI-spezifisch auftrat.

In weiterführenden Analysen des generellen Effekts des STN-M1 10 ms ISI wurde untersucht, ob und wie es die PMd-M1 Interaktion verändert (Fragestellung 4,

Hypothese 4b). Es zeigte sich, dass die inhibitorische Wirkung vom PMd auf den M1 bei den kürzeren ISIs von 1 ms und 4 ms durch einen konditionierenden Effekt der STN-THS 10 ms vor der Stimulation des M1 aufgehoben wird. Das STN-M1 10 ms ISI reduziert demnach die PMd-M1 Inhibition. Damit konnte ein Einfluss des STN auf die PMd-M1 Interaktion nachgewiesen werden und die Hypothese 4b wurde bestätigt. Trotzdem entsprach die Form der Beeinflussung nicht den initialen Erwartungen, da davon ausgegangen wurde, dass die STN-THS die pathologische PMd-M1 Fazilitierung bei Parkinson-Patient:innen reduziert und dementsprechend in Richtung der physiologischen Inhibition verstärkt (s. Hypothese 2b). Dass die Reduktion der PMd-M1 Inhibition tatsächlich durch die STN-THS verursacht wurde, kann durch die Korrelation des gefundenen Effekts mit dem STN-VTA unterstützt werden. Die Korrelation ist positiv und bestätigte so die Hypothese 4c. Die konditionierende Wirkung der STN-THS auf die PMd-M1 Interaktion ist demnach größer, je größer auch das STN-VTA ist. Damit kann ein Einfluss der STN-THS auf die veränderte PMd-M1 Interaktion angenommen werden.

Es gibt verschiedene Mechanismen, die dem gefundenen Effekt zugrunde liegen können. Die Stimulation des M1 wurde über die Amplituden der dadurch erzeugten MEPs gemessen, diese dienten damit der Erfassung kortikospinaler Erregung. Da kein Einfluss der STN-THS auf die kortikospinale Erregung gezeigt werden konnte, ist es denkbar, dass der gefundene Effekt auf die PMd-M1 Interaktion durch intrakortikale Veränderungen im STN-PMd-M1 Netzwerk zustande kommt. Aufgrund der Veränderungen im hyperdirekten Weg bei Parkinson-Patient:innen ist es möglich, dass durch eine antidrome Aktivierung dessen eine Verbindung zwischen dem STN und dem PMd entsteht, was einen Effekt auf die neuronale Aktivität des PMd haben könnte. Interneurale Interaktionen innerhalb des M1 könnten demnach durch diese veränderte Aktivität im PMd oder auch direkt beeinflusst werden. Insgesamt ist der PMd damit nicht unwesentlich an der Vermittlung des Effekts der STN-THS auf das kortikale motorische System bei Parkinson-Patient:innen beteiligt.

4.2 PMd und M1: zeitabhängige Effekte und der Einfluss der THS-Frequenz

Eine TMS-Studie mit jungen gesunden Menschen zeigte, dass eine Stimulation des PMd mit geringeren Intensitäten bei ISIs von 4 ms und 6 ms inhibitorisch auf den

M1 wirkt [44]. Bei einer TMS-Studie mit Parkinson-Patient:innen zeigte sich hingegen eine abnormal fazilitierte PMd-M1 Interaktion bei ausgestellter THS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe [70]. Dies konnte in einer weiteren TMS-Studie bei einem PMd-M1 ISI von 6 ms reproduziert werden [69].

Da sich in der vorliegenden Studie der inhibitorische Effekt des PMd auf den M1 bei kürzeren ISIs von 1 ms und 4 ms nur in den THS-Einstellungen 3 Hz und 20 Hz und nicht in der Einstellung THS_{klinisch} zeigte, konnte die Hypothese 1a nur zum Teil bestätigt werden. Die THS-Frequenzen von 3 Hz und 20 Hz liegen deutlich unterhalb der klinisch genutzten Frequenzen, die die motorische Symptomatik sichtbar und messbar verbessern. Eine vorangegangene Studie zeigte, dass THS-Frequenzen unter 50 Hz keinen klinischen Effekt haben [56]. Die vorliegenden Daten geben Hinweise darauf, dass die THS jedoch schon bei subklinischen Einstellungen Einfluss auf neurophysiologische Effekte zu nehmen scheint.

In der Annahme, dass die THS die pathologische PMd-M1 Fazilitierung normalisiert, würde man erwarten, dass das 4 ms ISI und 6 ms ISI in der Einstellung THS_{klinisch} ebenfalls inhibitorisch auf die PMd-M1 Interaktion wirkt. Die Frequenzen der Studienteilnehmer:innen in der Einstellung THS_{klinisch} lagen in der Regel bei 130 Hz oder höher (s. Tabelle 7.2-3 im Anhang). Die zeitliche Kopplung der STN-THS mit der TMS ist bei diesen Frequenzen nicht möglich. Der STN würde bei einer THS-Frequenz von 130 Hz in Abständen zwischen 0 – 7,7 ms vor der Stimulation von PMd und M1 durch die TMS stimuliert werden. Die Intervalle zwischen den einzelnen Impulsen der STN-THS wären demnach teilweise kürzer als die untersuchten PMd-M1 ISIs. Es ist möglich, dass sich ein Effekt des STN auf die PMd-M1 Interaktion, wie er sich in den zeitlich koppelbaren THS-Einstellungen beim STN-M1 10 ms ISI präsentierte, durch diese technische Einschränkung nicht zeigen konnte. Damit konnte die Hypothese 1a bezüglich der Einstellung THS_{klinisch} nicht sinnvoll geprüft werden.

Zusätzlich würde man entsprechend erwarten in der Einstellung THS_{off} die pathologische PMd-M1 Fazilitierung zu sehen. Dies war in der vorliegenden Studie nicht der Fall. An dieser Stelle muss bedacht werden, dass ein Ausstellen der THS für eine begrenzte Zeit lediglich eine Annäherung an einen Zustand ohne STN-THS Therapie ist, da Langzeiteffekte nicht ausgeschlossen werden können. Eine

Übersicht über die Dauer der THS aller Studienteilnehmer:innen findet sich im Anhang (Tabelle 7.2-4). Um eine exaktere Vergleichbarkeit der PMd-M1 Interaktion mit und ohne STN-THS zu schaffen, müsste man eine Kontrollgruppe mit Parkinson-Patient:innen ohne STN-THS untersuchen.

Das PMd-M1 ISI von 1 ms ist in dieser Studie das erste Mal systematisch untersucht worden und zeigte einen stärkeren inhibitorischen Effekt als das PMd-M1 ISI von 4 ms. Dies lässt auf eine monosynaptische Verbindung zwischen PMd und M1 schließen. Über den hyperdirekten Weg erhält der STN Signale sowohl aus dem PMd als auch aus dem M1. Eine monosynaptische Verbindung zwischen den beiden Strukturen belegt die Annahme, dass sie nicht nur beide mit dem STN kommunizieren, sondern auch als Teil des hyperdirekten Wegs miteinander in Verbindung stehen. Dementsprechend bedeutet eine Veränderung der PMd-M1 Interaktion bei Parkinson-Patient:innen eine für die Erkrankung relevante Veränderung im hyperdirekten Weg, welche, wie bereits oben erwähnt, durch die THS beeinflussbar ist.

Durch die gefundenen Ergebnisse ließ sich nicht konkretisieren, dass die gefundene PMd-M1 Inhibition durch die THS hervorgerufen wurde. Ebenso zeigte sich kein isolierter Einfluss der untersuchten THS-Frequenzen, weswegen Hypothese 2a und 2b verworfen wurden. Der inhibitorische Effekt des PMd auf den M1 bei den ISIs von 1 ms und 4 ms erschien somit unabhängig von den gewählten THS-Einstellungen. Auch wenn also bereits bei subklinischen Einstellungen ein Einfluss der THS auf die PMd-M1 Interaktion zu sehen war, scheint dieser nicht in direktem Zusammenhang mit den gewählten Frequenzen zu stehen. Vor allem ein fehlender Einfluss bei der Frequenz von 20 Hz unterstreicht, dass kein plastizitäts-induzierender Effekt auf den gefundenen konditionierenden Effekt des PMd gewirkt hat, obwohl in einer vorausgegangenen TMS-Studie festgestellt werden konnte, dass eine Inhibierung des pathologisch überaktiven STN bereits ab einer THS-Frequenz von 20 Hz beginnt [41]. Andere Studien konnten zeigen, dass niedrigere Frequenzen als 20 Hz (zwischen 5 – 20 Hz) sogar zu einer Verschlechterung der motorischen Symptome, vor allem der Akinesie, führen [14, 42, 63]. Dies passt zu der beginnenden inhibitorischen Wirkung auf den STN ab 20 Hz, scheint jedoch im Gegensatz zu den inhibitorischen Wirkungen der PMd-M1 ISIs von 1 ms und 4 ms unabhängig von den gewählten THS-Frequenzen zu stehen. Da eine inhibitorische Wirkung des

PMd auf den M1 eine Angleichung an die PMd-M1 Interaktion bei jungen gesunden Menschen darstellt, könnte man bei einer Verschlechterung motorischer Symptome bei niedrigfrequenter THS die pathologische PMd-M1 Fazilitierung erwarten. Eine vorausgegangene Studie konnte feststellen, dass diese jedoch bereits ab einer Frequenz von 3 Hz reduziert ist [70]. Außerdem könnte die gefundene absolute Stärke der inhibitorischen Wirkung auf die PMd-M1 Interaktion noch nicht ausreichend sein, um die Überaktivität des M1 in einem Maß einzudämmen, das die motorischen Symptome verbessert. Die Überaktivität des M1 wird als Reaktion auf die dysfunktionalen Basalganglien verstanden [5]. Zwar beginnt die Eindämmung der Überaktivität des STN bei einer Frequenz von 20 Hz, ist aber erst bei 100 Hz voll ausgeprägt [41]. Wie bereits erwähnt zeigen sich jedoch bei THS-Frequenzen unter 50 Hz noch keine klinischen Effekte [56]. Die Wirkungen auf pathophysiologische Vorgänge, wie eine Inhibierung der pathologischen PMd-M1 Fazilitierung, beginnt demnach, bevor sich dies auch klinisch in Form einer Verbesserung der motorischen Symptome zeigt.

4.3 STN und M1: zeitabhängige Effekte und der Einfluss der THS-Frequenz

Konträr den Erwartungen der Hypothese 1b fand sich kein konditionierender Effekt des STN auf den M1. Der STN scheint die Exzitabilität des M1 in den vorliegenden Untersuchungen demnach nicht direkt zu beeinflussen. Dies überraschte zunächst, da vorausgegangene TMS-Studien eine Exzitabilität des M1 sowohl bei Einzelpulsen nur durch die STN-THS [23], als auch bei Dual-Puls-Protokollen mit Stimulation des STN durch die THS und Stimulation des M1 durch TMS fanden [33, 65]. Die genannten Studien konnten diesen Effekt bei kürzeren (2 – 4 ms) und mittleren ISIs (21 – 24 ms) feststellen. Die ISIs zwischen dem STN und dem M1 in der vorliegenden Studie liegen ebenfalls in diesen Bereichen (3 ms, 10 ms, 22 ms, 26 ms). Allerdings wurde in der vorliegenden Studie für die Einstellungen THS_{klinisch}, THS_{3Hz} und THS_{20Hz} jeweils die voreingestellten THS-Amplituden benutzt (Übersicht über die THS-Parameter s. Tabelle 7.2-3 im Anhang). Im Gegensatz dazu wurden in einer der vorausgegangenen Studien die THS-Amplituden so eingestellt, dass sie unmittelbar unter der Schwelle lagen, die benötigt wird, um MEPs durch eine Aktivierung des kortikospinalen Trakts allein durch die THS, ableiten zu können [33]. Diese

Studie schlussfolgert, dass die gefundene Aktivierung des M1 im Zusammenhang mit den klinischen Effekten der STN-THS stehen könnte. Um bei niedrigeren THS-Frequenzen, als üblicherweise zur Therapie der motorischen Symptome genutzt immer noch einen klinischen Effekt zu erzielen, müsste man die THS-Amplitude erhöhen. Wie bereits erwähnt ist dies in der vorliegenden Arbeit nicht erfolgt. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass die vorbeschriebene Erregung des M1 durch den STN über Bahnen erfolgt, welche bei STN Stimulation mit niedrigeren Intensitäten nicht aktiviert werden. Man könnte daraus folgern, dass sich ein Effekt des STN auf den M1 in der Einstellung THS_{klinisch} zeigen müsste. Wie oben bereits erwähnt ist es nicht möglich STN-THS mit klinisch üblichen Frequenzen zeitlich mit TMS zu koppeln. Daher konnte der Einfluss der Einstellung THS_{klinisch} auf die STN-M1 Interaktion in diesem Studienprotokoll nicht sinnvoll analysiert werden.

Da sich außerdem kein Effekt der THS-Frequenzen von 3 Hz und 20 Hz auf die STN-M1 Interaktion zeigte, musste die Hypothese 3 ebenfalls verworfen werden. Dieses Ergebnis war insbesondere bei der 20 Hz Stimulation interessant, da, wie bereits erläutert, in einer Vorarbeit eine beginnende Inhibierung des pathologisch überaktiven STN bereits ab dieser Frequenz gezeigt werden konnte [41]. Es wird vermutet, dass die STN-THS über zwei unterschiedliche zeitliche Effekte ihre Wirkung entfaltet: einen langsamen metabolischen und einen schnellen physiologischen Effekt [2]. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass der langsame metabolische Effekt die Expression von Dopamin-Rezeptoren verändert. Durch eine vermehrte Expression von D1-Rezeptoren können die motorischen Symptome günstig beeinflusst werden. Eine verminderte Expression von D2- und D3-Rezeptoren bietet hingegen einen Erklärungsansatz für die neuropsychiatrischen Nebenwirkungen der STN-THS [7]. Eine andere Studie konnte ebenfalls im Tierversuch feststellen, dass zusätzlich das Level der Neurotransmitter verändert zu sein scheint. Durch die STN-THS erhöhte sich die extrazelluläre Konzentration von Glutamat im GP und der SNr, in der SNr war zudem die GABA-Konzentration erhöht [71]. Messungen zerebraler Blutflüsse während STN-THS ergaben vermehrte Blutflüsse im Mittelhirn, inklusive des STN, im GP und im Thalamus sowie reduzierte Blutflüsse im frontalen, parietalen und temporalen Kortex [25]. Der reduzierte Blutfluss in den kortikalen Regionen kommt durch vermehrte Inhibition thalamokortikaler

Projektionen zustande, welcher wiederum auf eine erhöhte Feuerungsrate von *Output*-Neuronen im STN schließen lässt. Insgesamt zeigen alle drei genannten langsamen metabolischen Effekte der STN-THS demnach eine erhöhte neuronale Aktivität im STN an.

Dies scheint im Gegensatz zu bereits genannten Studien zu stehen, die eine Inhibition des pathologisch überaktiven STN durch die THS gefunden haben. Es erscheint widersprüchlich, dass sowohl eine verminderte Aktivität des STN als auch ein erhöhter *Output* zu seinen projizierenden Strukturen vorliegt. Diese Diskrepanz lässt sich durch den schnellen physiologischen Effekt der STN-THS erklären. In einer modell-basierten Studie konnte gezeigt werden, dass es durch die elektrische Stimulation zu einer Hyperpolarisation im Soma der Neurone und einer Depolarisation anderer neuronaler Strukturen in räumlicher Nähe der Elektrode kommt [39]. Dadurch kann ein Aktionspotenzial im Axon generiert werden. Aktivität im Zellkörper kann demnach von Aktivität im Axon entkoppelt werden und in einem Neuron gleichzeitig eine Suppression von Aktivität im Soma und eine Erregung im Axon stattfinden. Die STN-THS kann also durch direkte Erregung von Axonen den *Output* von Neuronen im STN beeinflussen, auch wenn die neuronale Aktivität im Soma gehemmt wird. Es liegt die Vermutung nahe, dass in der vorliegenden Studie schnelle physiologische Effekte des STN auf seine Zielstrukturen beobachtet worden sind, da ein kurzfristiger Einfluss des STN auf die PMd-M1 Interaktion bei dem 10 ms ISI gefunden wurde. Es muss bedacht werden, dass in den genannten Studien mit Tierversuchen oder neuronalen Modellen gearbeitet wurde. Möglicherweise verändern sich sowohl die schnellen physiologischen als auch die langsamen metabolischen Effekte mit der Dauer der THS-Stimulation. Es könnte sein, dass der langsame metabolische Effekt mit der Zeit ausgeprägter erscheint, als der schnelle physiologische und demnach ein vermehrter *Output* des STN eher beobachtet werden kann als ein inhibitorischer Effekt auf den STN. Zudem muss bedacht werden, dass in der oben genannten Studie eine Reduktion der pathologischen Aktivität bei THS_{20Hz} erst beginnt. Es ist denkbar, dass der inhibierende Effekt auf den STN noch nicht ausgeprägt genug war, um gezeigt werden zu können. Es wäre interessant den langsamen metabolischen und den schnellen physiologischen Effekt der STN-

THS *in vivo* und in niederfrequenten THS-Einstellungen zu untersuchen, um inhibitorische Effekte der THS auf den STN zu spezifizieren.

An dieser Stelle bleibt die Frage, warum der STN nicht auf die Exzitabilität des M1 wirkt, aber dennoch die PMd-M1 Interaktion wie oben beschrieben beeinflusst. Möglicherweise reagiert der M1 nicht so sensibel auf Einflüsse durch den STN, wie die PMd-M1 Interaktion. Zudem könnte die Reizschwelle zur Aktivierung von Projektionen zwischen STN und PMd geringer sein als für Projektionen zum M1. Es ist auch möglich, dass eine Kombination dieser Erklärungsansätze dem gefundenen Effekt zugrunde liegt.

4.4 Verbesserung der klinischen Symptome in Korrelation mit dem STN-VTA

In einer Studie mit Parkinson-Patient:innen wurde die Effektivität der STN-THS für die Behandlung der Kamptokormie untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Kamptokormie verbesserte, je größer das VTA im STN war [34]. Ein größeres STN-VTA wirkte sich demnach positiv auf die klinischen Symptome aus. Die Beurteilung der motorischen Symptome erfolgte hierbei mittels MDS-UPDRS Teil III. Patient:innen, die an einer Form der fokalen Dystonien leiden, dem Meige-Syndrom, können ebenfalls mit STN-THS therapiert werden. Eine Studie untersuchte auch hier eine Verbindung zwischen dem STN-VTA und dem Effekt der THS auf die klinischen Symptome der Patient:innen. Es konnte gezeigt werden, dass die Größe des STN-VTA positiv mit einer klinischen Verbesserung der dystonen Bewegungen korreliert [72].

In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls die MDS-UPDRS Teil III zur Einschätzung der motorischen Symptome der Studienteilnehmer:innen genutzt. Es konnte eine vermehrte Verbesserung der motorischen Symptomatik bei einem größeren STN-VTA reproduziert und Hypothese 5 somit angenommen werden. Dies zeigt, dass das klinische *Outcome* der Patient:innen mit der Größe des stimulierten Volumens durch die STN-THS zusammenhängt. Dementsprechend könnte der Effekt der STN-THS für die Patient:innen verbessert werden, indem intra- oder postoperativ die Größe des STN-VTA dargestellt und gegebenenfalls angepasst wird.

4.5 Einfluss der Parkinson-Medikation auf die PMd- und STN-M1 Interaktion

Eine TMS-Studie konnte zeigen, dass bereits eine Einzeldosis Levodopa die abnormale Erregbarkeit des M1 bei Parkinson-Patient:innen normalisieren kann [4]. In einer weiteren TMS-Studie mit Parkinson-Patient:innen wurde festgestellt, dass die Einnahme von Levodopa außerdem die pathologische PMd-M1 Interaktion normalisiert [69]. In keiner der Analysen der vorliegenden Studie, ergaben sich Signifikanzen für den Faktor „Medikamente“, sodass Hypothese 7 verworfen wurde. Auf den ersten Blick scheint die Parkinson-Medikation demnach keinen Einfluss auf die gefundenen Ergebnisse zu haben. Es muss bei dieser Annahme berücksichtigt werden, dass nur eine geringe Anzahl der untersuchten Patient:innen das Absetzen der Parkinson-Medikation in Kombination mit dem Ausstellen bzw. niedrigen Frequenzen der THS tolerierte. Die vorliegenden Daten waren damit für eine hinreichende Überprüfung der Hypothese 7 zu einem möglichen Einfluss der Medikation nicht ausreichend. Nichtsdestotrotz könnte die Analyse dieses möglichen Einflusses weitere gewinnbringende Erkenntnisse über den Effekt der STN-THS auf die PMd-M1 Interaktion bringen. Eine Möglichkeit diese Daten zu gewinnen wäre ein Aufteilen des Studienprotokolls auf mehrere MED_{off} Untersuchungstage, mit jeweils bspw. einem Tag dazwischen, an dem die Medikation eingenommen wird. So ließe sich die Belastung der Studienteilnehmer:innen durch motorische Symptome geringer halten und es wäre möglich mehr Daten zu erheben.

4.6 Korrelation der klinischen Daten und TMS-Daten

Es ließen sich keine der in Hypothese 6 vermuteten Korrelationen zwischen den erhobenen klinischen Daten und den TMS-Daten bestätigen und sie musste verworfen werden. Man könnte jedoch davon ausgehen, dass die Krankheitsdauer, die Dauer der THS-Stimulation und die eingenommene Levodopa-Äquivalenzdosis die untersuchten kortikalen Netzwerkinteraktionen beeinflussen. Das Studiendesign der vorliegenden Arbeit war nicht darauf ausgelegt, diese Zusammenhänge fokussiert zu betrachten. Um die Einflüsse der genannten Faktoren genauer zu untersuchen, wäre es sinnvoll eine prospektive Längsschnittstudie durchzuführen und die Parkinson-Patient:innen kurzfristig nach der Diagnosestellung, sowie im Verlauf mit TMS zu untersuchen. So würde sich eine Vergleichbarkeit der Effekte der

genannten klinischen Daten über die Zeit ergeben und man könnte ihren Einfluss auf die kortikalen Netzwerkinteraktionen untersuchen. Da man bezüglich der STN-THS weiß, dass das Ausmaß der Verbesserung der motorischen Symptome über die Jahre abnimmt [37], wäre es besonders interessant zu untersuchen, ob sich in diesem Zusammenhang auch die Interaktionen im STN-PMd-M1 Netzwerk verändern.

4.7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend gibt die inhibitorische Wirkung des PMd-M1 ISI von 1 ms und 4 ms in den Einstellungen THS_{3Hz} und THS_{20Hz} einen Hinweis darauf, dass die THS bereits bei subklinischen Einstellungen Einfluss auf neurophysiologische Effekte in kortikalen motorischen Netzwerken bei Parkinson-Patient:innen nimmt. Die stärkere inhibitorische Wirkung des 1 ms ISI repräsentiert eine monosynaptische Verbindung zwischen dem PMd und dem M1. Somit unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Rolle des hyperdirekten Wegs in der Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms. Der hyperdirekte Weg sollte demnach auch zukünftig als ein relevantes Ziel in der Therapie des Parkinson-Syndroms berücksichtigt werden.

Die gefundenen Ergebnisse konnten initiale Vermutungen, dass die STN-THS die pathologische PMd-M1 Fazilitierung bei Parkinson-Patient:innen in Richtung der physiologischen Inhibition verändert, nicht bestätigen. Es konnten jedoch intrakortikale Veränderungen im STN-PMd-M1 Netzwerk erfasst werden, welche neue Einblicke in die Wirkung der STN-THS auf die PMd-M1 Interaktion bei Parkinson-Patient:innen ergaben.

Insgesamt ist der Hauptfund der vorliegenden Studie, dass die PMd-M1 Inhibition durch eine Konditionierung des STN moduliert wird, was wahrscheinlich über den hyperdirekten Weg gelingt. Wie oben beschrieben spielt der hyperdirekte Weg eine wichtige pathophysiologische Rolle. Demnach ist die Erkenntnis, dass die STN-THS über diesen Weg ihren Einfluss auf motorische Netzwerke nimmt, äußerst bedeutsam. Sie bietet eine Grundlage für aufbauende Studien, um die Wirkweise der STN-THS weiter zu spezifizieren. Eine andere wichtige Erkenntnis stellte die besondere Rolle des PMd in der Vermittlung des Effekts der STN-THS dar. Weitere Untersuchungen der Verbindung zwischen STN und PMd können ebenfalls helfen, die

Wirkmechanismen der STN-THS mehr zu verstehen. Darauf aufbauend können sich perspektivisch Möglichkeiten ergeben, die Therapie mit STN-THS für Parkinson-Patient:innen zu optimieren.

Die positive Korrelation des STN-Effekts mit dem STN-VTA und die positive Korrelation des STN-VTA mit der Verbesserung der klinischen Symptome, zeigt eine zusätzliche Möglichkeit für die Optimierung der Therapie mit der STN-THS. Da das STN-VTA sich als relevant für die Entfaltung der Wirkung der STN-THS präsentierte, könnte der Effekt der STN-THS durch eine intra- oder postoperative Darstellung und/oder Anpassung des STN-VTA positiv beeinflusst werden.

Zusammenfassend ergab die vorliegende Studie nicht nur neue Erkenntnisse über die Wirkung der STN-THS im Allgemeinen, sondern auch über die bedeutende Rolle des PMd in der Vermittlung dieser Wirkung. Sie bietet damit wichtige Grundlagen für weitere Untersuchungen der Funktionsweise der STN-THS in kortikalen motorischen Netzwerken bei Parkinson-Patient:innen.

5 Zusammenfassung

Beim Parkinson-Syndrom ist die Interaktion zwischen dorsalem Prämotorkortex (PMd) und primären Motorkortex (M1) verändert. Die tiefe Hirnstimulation (THS) im *Nucleus subthalamicus* (STN) wird zur Therapie der motorischen Symptome beim Parkinson-Syndrom eingesetzt, wobei die genauen Wirkmechanismen noch unverstanden sind. Das Ziel dieser Doktorarbeit war es Einflüsse des STN und des PMd auf die Erregbarkeit des M1, sowie der STN-THS auf die PMd-M1 Interaktion zu untersuchen.

Es wurden 19 Parkinson-Patient:innen mit STN-THS in die Auswertung eingeschlossen. Die PMd-M1 Interaktion wurde mittels transkranieller Magnetstimulation in vier THS-Einstellungen untersucht (ausgeschaltet, individuelle klinisch genutzte Einstellung, 3 Hz, 20 Hz). Dafür wurden Magnetimpulse auf den PMd und den M1 abgegeben und in festgelegten Intervallen zeitlich mit Impulsen der STN-THS gekoppelt. Zudem wurde das Volumen des durch die STN-THS stimulierten Gewebes (STN-VTA) visualisiert, berechnet und mit neurophysiologischen Daten korreliert.

Die Stimulation des PMd 1 ms und 4 ms vor dem M1 bewirkten in den THS-Einstellungen 3 Hz und 20 Hz eine Inhibition des M1. Ein Intervall von 10 ms zwischen der Stimulation vom STN und M1 reduzierte die inhibitorische PMd-M1 Interaktion. Dieser Effekt korrelierte positiv mit dem STN-VTA. Ein Einfluss des STN auf die Erregbarkeit des M1 ließ sich nicht feststellen.

Die PMd-M1 Inhibition in den THS-Einstellungen 3 Hz und 20 Hz gibt einen Hinweis darauf, dass die STN-THS bereits bei subklinischen Einstellungen auf neurophysiologische Effekte in den untersuchten Netzwerken wirkt. Die Reduktion der PMd-M1 Inhibition durch die STN-THS zeigt intrakortikale Veränderungen im STN-PMd-M1 Netzwerk auf, die vermutlich durch den hyperdirekten Weg vermittelt werden. Erklärungsansätze für den fehlenden Einfluss des STN auf die Erregbarkeit des M1 sind geringerer Aktivierungsschwellen von Projektionen zwischen STN und PMd als zwischen STN und M1 und/oder eine höhere Sensitivität der PMd-M1 Interaktion im Vergleich zum M1. Der Hauptbefund der vorliegenden Studie ist die Reduktion der PMd-M1 Inhibition durch eine konditionierende Wirkung des STN über den hyperdirekten Weg, sowie die bedeutende Rolle des PMd in der Vermittlung dieses Effekts.

6 Literaturverzeichnis

1. Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12:366–375.
2. Aum DJ, Tierney TS (2018) Deep brain stimulation: foundations and future trends. *Frontiers in Bioscience-Landmark* 23:162–182.
3. Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B (1993) Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 5:382–389.
4. Buhmann C, Gorsler A, Bäumer T, Hidding U, Demiralay C, Hinkelmann K, Weiller C, Siebner HR, Münchau A (2004) Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain* 127:2732–2746.
5. Burciu RG, Vaillancourt DE (2018) Imaging of Motor Cortex Physiology in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 33:1688–1699.
6. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M (2014) Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci* 17:1022–1030.
7. Carcenac C, Favier M, Vachez Y, Lacombe E, Carnicella S, Savasta M, Boulet S (2015) Subthalamic deep brain stimulation differently alters striatal dopaminergic receptor levels in rats. *Mov Disord* 30:1739–1749.
8. Catalan MJ, Ishii K, Honda M, Samii A, Hallett M (1999) A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease. *Brain* 122 (Pt 3):483–495.
9. Chen W, de Hemptinne C, Miller AM, Leibbrand M, Little SJ, Lim DA, Larson PS, Starr PA (2020) Prefrontal-Subthalamic Hyperdirect Pathway Modulates Movement Inhibition in Humans. *Neuron* 106:579-588.e3.
10. De Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, Inghilleri M, Rizzo MI, Gallo A, Conte M, Rosato C, Ciniglio Appiani M, de Vincentiis M (2016) Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmun Rev* 15:1005–1011.
11. DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13:281–285.
12. Erkinen MG, Kim M-O, Geschwind MD (2018) Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 10:a033118.
13. Erro R, Stamelou M (2017) The Motor Syndrome of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 132:25–32.

14. Eusebio A, Chen CC, Lu CS, Lee ST, Tsai CH, Limousin P, Hariz M, Brown P (2008) Effects of low-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on movement in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 209:125–130.
15. Fazl A, Fleisher J (2018) Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol* 25:2–9.
16. Filali M, Hutchison WD, Palter VN, Lozano AM, Dostrovsky JO (2004) Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res* 156:274–281.
17. Fillion M, Tremblay L (1991) Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 547:142–151
18. Florence G, Sameshima K, Fonoff ET, Hamani C (2016) Deep Brain Stimulation: More Complex than the Inhibition of Cells and Excitation of Fibers. *Neuroscientist* 22:332–345.
19. Ford B (2010) Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25 Suppl 1:S98-103.
20. Galvan A, Devergnas A, Wichmann T (2015) Alterations in neuronal activity in basal ganglia-thalamocortical circuits in the parkinsonian state. *Front Neuroanat* 9:5.
21. Geyer S, Matelli M, Luppino G, Zilles K (2000) Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol (Berl)* 202:443–474.
22. Hamani C, Florence G, Heinsen H, Plantinga BR, Temel Y, Uludag K, Alho E, Teixeira MJ, Amaro E, Fonoff ET (2017) Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Basic Concepts and Novel Perspectives. *eNeuro* 4:ENEURO.0140-17.2017.
23. Hanajima R, Ashby P, Lozano AM, Lang AE, Chen R (2004) Single Pulse Stimulation of the Human Subthalamic Nucleus Facilitates the Motor Cortex at Short Intervals. *Journal of Neurophysiology* 92:1937–1943.
24. Haslinger B, Kalteis K, Boecker H, Alesch F, Ceballos-Baumann AO (2005) Frequency-correlated decreases of motor cortex activity associated with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuroimage* 28:598–606.
25. Hershey T, Revilla FJ, Wernle AR, McGee-Minnich L, Antenor JV, Videen TO, Dowling JL, Mink JW, Perlmutter JS (2003) Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology* 61:816–821.
26. Herzog J, Fietzek U, Hamel W, Morsnowski A, Steigerwald F, Schrader B, Weinert D, Pfister G, Müller D, Mehdorn HM, Deuschl G, Volkmann J (2004) Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 19:1050–1054.

27. Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, Lozano AM (1998) Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 44:622–628.
28. Jankovic J (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:368–376.
29. Kahan J, Urner M, Moran R, Flandin G, Marreiros A, Mancini L, White M, Thornton J, Yousry T, Zrinzo L, Hariz M, Limousin P, Friston K, Foltynie T (2014) Resting state functional MRI in Parkinson's disease: the impact of deep brain stimulation on 'effective' connectivity. *Brain* 137:1130–1144.
30. Katak SS, Stinear JW, Buch ER, Cohen LG (2012) Rewiring the brain: potential role of the premotor cortex in motor control, learning, and recovery of function following brain injury. *Neurorehabil Neural Repair* 26:282–292.
31. Kreitzer AC, Malenka RC (2008) Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron* 60:543–554.
32. Kühn AA, Huebl J (2011) Safety of transcranial magnetic stimulation for the newer generation of deep brain stimulators. *Parkinsonism & Related Disorders* 17:647–648.
33. Kuriakose R, Saha U, Castillo G, Udupa K, Ni Z, Gunraj C, Mazzella F, Hamani C, Lang AE, Moro E, Lozano AM, Hodaie M, Chen R (2010) The nature and time course of cortical activation following subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Cereb Cortex* 20:1926–1936.
34. Lai Y, Song Y, Huang P, Wang T, Wang L, Pan Y, Sun Q, Sun B, Zhang C, Li D (2021) Subthalamic Stimulation for Camptocormia in Parkinson's Disease: Association of Volume of Tissue Activated and Structural Connectivity with Clinical Effectiveness. *J Parkinsons Dis* 11:199–210.
35. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA (2012) Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a009621.
36. de Lau LML, Breteler MMB (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5:525–535.
37. Limousin P, Foltynie T (2019) Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 15:234–242.
38. Lozano AM, Lipsman N (2013) Probing and Regulating Dysfunctional Circuits Using Deep Brain Stimulation. *Neuron* 77:406–424.
39. McIntyre CC, Grill WM, Sherman DL, Thakor NV (2004) Cellular Effects of Deep Brain Stimulation: Model-Based Analysis of Activation and Inhibition. *Journal of Neurophysiology* 91:1457–1469.

40. Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, Maguire-Zeiss KA (2012) Parkinson's Disease. *Subcell Biochem* 65:389–455.
41. Milosevic L, Kalia SK, Hodaie M, Lozano AM, Fasano A, Popovic MR, Hutchinson WD (2018) Neuronal inhibition and synaptic plasticity of basal ganglia neurons in Parkinson's disease. *Brain* 141:177–190.
42. Moro E, Esselink RJA, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P (2002) The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 59:706–713.
43. Nambu A, Tokuno H, Takada M (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal "hyperdirect" pathway. *Neurosci Res* 43:111–117.
44. Ni Z, Isayama R, Castillo G, Gunraj C, Saha U, Chen R (2015) Reduced dorsal premotor cortex and primary motor cortex connectivity in older adults. *Neurobiol Aging* 36:301–303.
45. Ni Z, Kim SJ, Phielipp N, Ghosh S, Udupa K, Gunraj CA, Saha U, Hodaie M, Kalia SK, Lozano AM, Lee DJ, Moro E, Fasano A, Hallett M, Lang AE, Chen R (2018) Pallidal deep brain stimulation modulates cortical excitability and plasticity. *Ann Neurol* 83:352–362.
46. Ninomiya T, Inoue K, Hoshi E, Takada M (2019) Layer specificity of inputs from supplementary motor area and dorsal premotor cortex to primary motor cortex in macaque monkeys. *Sci Rep* 9:18230.
47. Oertel W, Schulz JB (2016) Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem* 139 Suppl 1:325–337.
48. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A, LCIG Horizon Study Group (2014) Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 13:141–149.
49. Oswal A, Cao C, Yeh C-H, Neumann W-J, Gratwicke J, Akram H, Horn A, Li D, Zhan S, Zhang C, Wang Q, Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Bogacz R, Sun B, Husain M, Brown P, Litvak V (2021) Neural signatures of hyperdirect pathway activity in Parkinson's disease. *Nat Commun* 12:5185.
50. Pagano G, Niccolini F, Politis M (2016) Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)* 16:371–375.
51. Parmigiani S, Zattera B, Barchiesi G, Cattaneo L (2018) Spatial and Temporal Characteristics of Set-Related Inhibitory and Excitatory Inputs from the Dorsal Premotor Cortex to the Ipsilateral Motor Cortex Assessed by Dual-Coil Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Topogr* 31:795–810.

52. Pauly MG, Barlage M, Hamami F, Steinhardt J, Baarbé J, Tran S, Hanssen H, Herzog R, Tadic V, Brüggemann N, Chen R, Münchau A, Bäumer T, Weissbach A (2022) Subthalamic nucleus conditioning reduces premotor-motor interaction in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 96:6–12.
53. Polyakova Z, Chiken S, Hatanaka N, Nambu A (2020) Cortical Control of Subthalamic Neuronal Activity through the Hyperdirect and Indirect Pathways in Monkeys. *J Neurosci* 40:7451–7463.
54. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 30:1591–1601.
55. Rawji V, Latorre A, Sharma N, Rothwell JC, Rocchi L (2020) On the Use of TMS to Investigate the Pathophysiology of Neurodegenerative Diseases. *Front Neurol* 11:584664.
56. Rizzone M, Lanotte M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Faccani G, Melcarne A, Lopiano L (2001) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:215–219.
57. Rodriguez-Falces J (2015) Understanding the electrical behavior of the action potential in terms of elementary electrical sources. *Advances in Physiology Education* 39:15–26.
58. Rose O (2016) Parkinson's Disease: Basic knowledge. *Med Monatsschr Pharm* 39:277–281
59. Suppa A, Iezzi E, Conte A, Belvisi D, Marsili L, Modugno N, Fabbrini G, Berardelli A (2010) Dopamine influences primary motor cortex plasticity and dorsal premotor-to-motor connectivity in Parkinson's disease. *Cereb Cortex* 20:2224–2233.
60. Surmeier DJ, Ding J, Day M, Wang Z, Shen W (2007) D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci* 30:228–235.
61. Takada M, Tokuno H, Nambu A, Inase M (1998) Corticostriatal projections from the somatic motor areas of the frontal cortex in the macaque monkey: segregation versus overlap of input zones from the primary motor cortex, the supplementary motor area, and the premotor cortex. *Exp Brain Res* 120:114–128.
62. Temiz G, Sébille SB, Francois C, Bardinnet E, Karachi C (2020) The anatomofunctional organization of the hyperdirect cortical pathway to the subthalamic area using in vivo structural connectivity imaging in humans. *Brain Struct Funct* 225:551–565.

63. Timmermann L, Wojtecki L, Gross J, Lehrke R, Voges J, Maarouf M, Treuer H, Sturm V, Schnitzler A (2004) Ten-Hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 19:1328–1333.
64. Titova N, Padmakumar C, Lewis SJG, Chaudhuri KR (2017) Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *J Neural Transm (Vienna)* 124:907–914.
65. Udupa K, Bahl N, Ni Z, Gunraj C, Mazzella F, Moro E, Hodaie M, Lozano AM, Lang AE, Chen R (2016) Cortical Plasticity Induction by Pairing Subthalamic Nucleus Deep-Brain Stimulation and Primary Motor Cortical Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease. *J Neurosci* 36:396–404.
66. Underwood CF, Parr-Brownlie LC (2021) Primary motor cortex in Parkinson's disease: Functional changes and opportunities for neurostimulation. *Neurobiol Dis* 147:105159.
67. Vassal F, Dilly D, Boutet C, Bertholon F, Charier D, Pommier B (2020) White matter tracts involved by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a connectivity study based on preoperative diffusion tensor imaging tractography. *Br J Neurosurg* 34:187–195.
68. Vitrac C, Péron S, Frappé I, Fernagut P-O, Jaber M, Gaillard A, Benoit-Marand M (2014) Dopamine control of pyramidal neuron activity in the primary motor cortex via D2 receptors. *Front Neural Circuits* 8:13.
69. Weissbach A, Bäumer T, Pramstaller PP, Brüggemann N, Tadic V, Chen R, Klein C, Münchau A (2017) Abnormal premotor-motor interaction in heterozygous Parkin- and Pink1 mutation carriers. *Clin Neurophysiol* 128:275–280.
70. Weissbach A, Udupa K, Ni Z, Gunraj C, Rinchon C, Baarbe J, Fasano A, Munhoz RP, Lang A, Tadic V, Brüggemann N, Münchau A, Bäumer T, Chen R (2019) Single-pulse subthalamic deep brain stimulation reduces premotor-motor facilitation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 66:224–227.
71. Windels F, Bruet N, Poupard A, Feuerstein C, Bertrand A, Savasta M (2003) Influence of the frequency parameter on extracellular glutamate and gamma-aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats. *J Neurosci Res* 72:259–267.
72. Yao C, Horn A, Li N, Lu Y, Fu Z, Wang N, Aziz TZ, Wang L, Zhang S (2019) Post-operative electrode location and clinical efficacy of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Meige syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 58:40–45.

7 Anhang

7.1 Ethikvotum

Die vorliegende Studie ist Teil eines größeren Projekts, dem die Ethikkommission am 14.12.2014 zugestimmt hat. Aktenzeichen: 14-262, Titel: „Modulation des Aktionsselektionsnetzwerkes und Fehlererkennungsnetzwerkes bei *de novo*-Parkinsonpatienten und Patienten mit monogenetischen Parkinson- und Dystonie-Syndromen mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) und tiefer Hirnstimulation“ - Projekt C5 im SFB 936.

7.2. Tabellen zum Kapitel „Material und Methoden“

Tabelle 7.2-1: Liste der Bewegungsaufgaben in ihrer Reihenfolge mit Erläuterungen. Sofern nicht anders erwähnt, wurden alle Bewegungen zehnmal pro Körperseite mit der rechten Seite beginnend ausgeführt. Die globale Spontanität von Bewegung wurde im Zuge aller Bewegungsaufgaben mitbeurteilt.

Gegenstand der Überprüfung	Durchgeführte Bewegungsaufgabe
Gesichtsausdruck und Ruhetremor	die Arme werden für zehn Sekunden entspannt auf die Armlehnen des Stuhls abgelegt
	die Handkanten werden für zehn Sekunden auf die Oberschenkel gestellt
Sprache	die Patient:innen sollen in 20 Sekunden ein gezeigtes Bild beschreiben
Pronations-Supinations-Bewegung der Hand	die Patient:innen strecken ihre Hand parallel zum Boden nach vorn und drehen die Handfläche abwechselnd zur Decke und zum Boden
Hand-Bewegungen	die Patient:innen öffnen und schließen eine Faust
Finger-Tippen	die Patient:innen tippen Daumen und Zeigefinger aneinander

Posturaler Tremor der Hände	es werden beide Arme horizontal vor dem Körper ausgestreckt, die Augen geschlossen und diese Position für zehn Sekunden gehalten
Zehen-Tippen	die Zehen werden auf den Boden getippt
Bein-Beweglichkeit	die Patient:innen stampfen mit dem ganzen Bein auf
Kinetischer Tremor der Hände	der/die Untersucher:in hält ihren Zeigefinger in einem Abstand vor die Patient:innen, so dass diese ihren Arm vollständig ausstrecken müssen, um den Zeigefinger berühren zu können; die Patient:innen tippen anschließend mit ihrem Zeigefinger erst auf den Zeigefinger der Untersucher:in und dann auf die eigene Nase; die Übung wird dreimal durchgeführt
Aufstehen aus einem Stuhl	die Patient:innen sollen aus einem Stuhl aufstehen, ohne Hände oder Arme zu benutzen (die Arme werden vor der Brust gekreuzt); ist dies nicht möglich, können sie an die Stuhlkante vorrutschen, sich mit den Armen abstützen oder sich von dem/der Untersucher:in helfen lassen
Gangart, <i>Freezing</i>	die Patient:innen sollen eine kurze Distanz gehen (ggf. mit Unterstützung)
Posturale Stabilität	die Patient:innen stellen sich gerade und stabil hin; der/die Untersucher:in stellt sich hinter die Patient:innen und gibt ihnen dreimal mit steigender Intensität an den Schultern einen Stoß nach hinten

Tabelle 7.2-2: MDS-UPDRS Teil III Scores des MED_{ON}-Studientages aller Studienteilnehmer:innen, die in die statistische Auswertung eingeschlossen wurden (n=19). Der Score wurde jeweils einmal in der Einstellung THS_{klinisch} und einmal bei ausgeschalteter THS (THS_{Off}) erhoben.

ID	MDS-UPDRS Teil III Score (THS_{klinisch})	MDS-UPDRS Teil III Score (THS_{Off})
01	23	26,5
02	34	35,5
03	23,5	27,5
04	29	34,5
05	69	76
06	37	40
08	21,5	23
10	29	34,5
11	38,5	51,5
13	30	29,5
14	22	44,5
15	17,5	27
18	23	36,5
19	24	40
21	34	46,5
22	31	58
23	17,5	37,5
24	24	46,5
25	20	32

ID: Identität (anonymisierter Zahlencode des/der jeweiligen Studienteilnehmer:in), MDS-UPDRS III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* Teil III der *Movement Disorder Society*, THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{klinisch} = individuelle, klinisch optimale Einstellung der Patient:innen, THS_{Off} = ausgeschaltete THS)

Tabelle 7.2-3: Übersicht der THS-Parameter der gesamten Studienpopulation.

ID	Amplitude rechts (V)	Amplitude links (V)	Frequenz (Hz)	Pulsweite rechts (µs)	Pulsweite links (µs)	Elektroden rechts		Elektroden links	
01	3,3	3,5	130	90	90	11+	9-	G+	1-
02	3,1	3,4	130	60	60	G+	11-	G+	3-
03	2,8	2,5	130	60	60	G+	7-	G+	1-
04	2,4	2,2	130	90	90	8+	7-	G+	1-
05	2,6	2,5	150	90	90	6+	1-	6+	9-
06	3,2	2,9	180	60	60	11+	9-	2+	1-
07	1,7	1,5	130	60	60	G+	9-	2+	1-
08	3,6	2,6	150	90	90	8+	9-	0+	1-
09	3	2	130	60	60	G+	8-	G+	2-
10	1,8	1,3	130	60	60	G+	9-	G+	1-
11	3,2	3,7	70	60	60	G+	9-	G+	2-
							10-		
12	2,8	2,7	140	60	90	G+	9-	G+	2-
13	3,1/ 1,9*	4	125	60/ 60*	60	G+	2-*	10+	9-*
							3-*	G+	2-*
14	4,6	1,5	130	120	60	G+	10-	G+	2-
15	4,5	2,5	160	60	60	G+	8-	G+	0-
16	3,92	3,77/ 4,82*	125	60	60/ 60*	G+	10-	G+	1-*
									2-*
17	3,3	4,7	130	60	60	10+	9-	1+	2-
18	2,3	2,4	130	60	60	G+	10-	G+	2-
19	2,3	3,2	130	60	60	G+	2-	G+	10
20	1,9	2,3	130	60	60	G+	2-	G+	10-
									11-
21	3,2/ 3,8*	3,7/ 2,4*	125	60/ 60*	60/ 60*	6+	2-*	6+	9-*
							1-*	6+	11-*

22	5,6	3,8	130	60	60	G+	3-	G+	11-
23	2,3	2,2	130	60	60	G+	8-	G+	1-
							9-		3-
24	3,2	2,2	130	60	60	G+	10-	G+	0-
							11-		3-
25	4	3,4	130	90	90	3+	2-	11+	10-
26	1,9	2,4	90	60	60	G+	2-	G+	9-

*= Patient:innen mit wechselnden Kontakten (*interleaving stimulation*); ID: Identität (anonymisierter Zahlencode des/der jeweiligen Studienteilnehmer:in), G+: Gehäuse positiv

Tabelle 7.2-4: Zusammensetzung aller Studienteilnehmer:innen. Die Patient:innen 7,9,12 und 20 wurden aufgrund von Unwohlsein beim Ausschalten der THS aus der Studie ausgeschlossen. Die Patient:innen 16,17 und 26 haben nur die beiden PMd-M1 Paradigmen am MED_{On} Tag durchgeführt. Die Patient:innen 2,8,11 und 18 haben auch im MED_{Off} alle Paradigmen abgeschlossen. Die Patient:innen 5 und 13 haben im MED_{Off} die beiden PMd-M1 Paradigmen abgeschlossen.

ID	Geschlecht	Alter*	Krankheitsdauer*	Dauer der THS*
01	m	50	15	5
02	m	57	14	5
03	m	60	20	2
04	m	73	16	2
05	m	57	11	5
06	w	65	15	1
08	m	70	16	5
10	w	76	6	1
11	m	70	12	2
13	w	49	12	5
14	m	56	5	1
15	m	60	4	4
16	w	51	12	5
17	w	59	19	1
18	w	59	19	14

19	m	45	13	5
21	m	64	16	5
22	m	41	13	5
23	m	55	12	5
24	m	73	14	7
25	m	70	16	6
26	m	72	15	5

* Angaben in Jahren; ID: Identität (anonymisierter Zahlencode des/der jeweiligen Studienteilnehmer:in), THS: tiefe Hirnstimulation

7.3 Tabellen zum Kapitel „Ergebnisse“

Tabelle 7.3-1: Klinische Daten aller Patient:innen, die in die statistische Auswertung eingeschlossen wurden (n=19).

ID	Differenz MDS-UPDRS Teil III ^a	Krankheitsdauer ^b	Dauer der THS ^b	Levodopa-Äquivalenzdosis gesamt ^c	Eingenommene Levodopa-Äquivalenzdosis ^c
01	-3,5	15	5	640	360
02	-1,5	14	5	600	400
03	-4	20	2	560,6	231,5
04	-5,5	16	2	950	437,5
05	-7	11	5	475	250
06	-3	15	1	830	480
08	-1,5	16	5	750	175
10	-5,5	6	1	500	200
11	-13	12	2	500	150
13	0,5	12	5	1450	900
14	-22,5	5	1	200	200
15	-9,5	4	4	0	100
18	-13,5	19	14	290,9	222,8
19	-16	13	5	0	0

21	-12,5	16	5	700	350
22	-27	13	5	484,8	20,2
23	-20	12	5	250	100
24	-22,5	14	7	300	100
25	-12	16	6	1009,8	180,3

^a= zwischen den Einstellungen der tiefen Hirnstimulation (THS) „klinisch“ und „Off“; ^b= in Jahren; ^c= in mg; ID: Identität (anonymisierter Zahlencode des/der jeweiligen Studienteilnehmer:in), MDS-UPDRS III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* Teil III der *Movement Disorder Society*, THS: tiefe Hirnstimulation

Tabelle 7.3-2: MED_{Off} Daten. Absolute Werte der gemittelten MEPs (in mV) der KP_{PMd} und des RP aller THS-Einstellungen. MW (SEM)

KP _{PMd} /RP	THS _{klinisch}	THS _{Off}	THS _{3Hz}	THS _{20Hz}
1 ms	0,88 (0,17)	0,95 (0,29)	1,05 (0,46)	0,92 (0,29)
4 ms	0,96 (0,28)	1,27 (0,24)	0,96 (0,23)	0,82 (0,33)
6 ms	0,96 (0,29)	1,16 (0,36)	1,11 (0,28)	1,01 (0,41)
RP	0,93 (0,23)	1,10 (0,18)	1,26 (0,29)	0,97 (0,18)

KP_{PMd}: konditionierender Puls des dorsalem Prämotorikortex (PMd), RP: Referenzpuls, THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{klinisch} = individuelle klinisch optimale Einstellung der Patient:innen, THS_{Off} = ausgeschaltete THS, THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz)

Tabelle 7.3-3: MED_{Off} Daten. Relative Werte der gemittelten MEPs der KP_{PMd} zum RP aller THS-Einstellungen. MW (SEM)

KP _{PMd}	THS _{klinisch}	THS _{Off}	THS _{3Hz}	THS _{20Hz}
1 ms	103% (14%)	86% (20%)	85% (31%)	98% (27%)
4 ms	104% (11%)	116% (10%)	84% (18%)	82% (21%)
6 ms	111% (26%)	98% (16%)	88% (11%)	100% (25%)

KP_{PMd}: konditionierender Puls des dorsalem Prämotorikortex (PMd), THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{klinisch} = individuelle klinisch optimale Einstellung der Patient:innen, THS_{Off} = ausgeschaltete THS, THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz)

Tabelle 7.3-4: MED_{Off} Daten. Absolute Werte der gemittelten MEPs (in mV) der KP_{STN} und des RP für THS_{3Hz} und THS_{20Hz}. MW (SEM).

KP_{STN}/RP	THS_{3Hz}	THS_{20Hz}
3 ms	1,16 (0,30)	0,48 (0,08)
10 ms	1,03 (0,28)	0,55 (0,06)
22 ms	1,13 (0,26)	0,62 (0,09)
26 ms	1,26 (0,54)	0,62 (0,06)
RP	1,26 (0,29)	0,97 (0,18)

KP_{STN}: konditionierender Puls des *Nucleus subthalamicus* (STN), RP: Referenzpuls, THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz)

Tabelle 7.3-5: MED_{Off} Daten. Relative Werte der gemittelten MEPs der KP_{STN} zum RP für THS_{3Hz} und THS_{20Hz}. MW (SEM).

KP_{STN}	THS_{3Hz}	THS_{20Hz}
3 ms	102% (26%)	53% (10%)
10 ms	81% (17%)	66% (17%)
22 ms	94% (17%)	76% (25%)
26 ms	103% (37%)	73% (15%)

KP_{STN}: konditionierender Puls des *Nucleus subthalamicus* (STN), THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz)

Tabelle 7.3-6: MED_{Off} Daten. Relative Werte der gemittelten MEPs der KP_{STN_PMd} zu den gemittelten MEPs der KP_{STN} mit dem jeweils entsprechenden STN-M1 ISI.

	KP_{STN}/RP	KP_{STN_PMd} (PMd-M1 1 ms)	KP_{STN_PMd} (PMd-M1 4 ms)	KP_{STN_PMd} (PMd-M1 6 ms)
THS_{3Hz}	3 ms	120% (41%)	112% (48%)	123% (33%)
	10 ms	104% (31%)	96% (4%)	143% (32%)
	22 ms	95% (23%)	99% (19%)	115% (20%)
	26 ms	74% (13%)	89% (12%)	102% (15%)
	RP	85% (31%)	84% (18%)	88% (11%)
THS_{20Hz}	3 ms	131% (29%)	120% (22%)	168% (73%)
	10 ms	94% (17%)	95% (18%)	130% (21%)

	22 ms	88% (18%)	68% (12%)	103% (17%)
	26 ms	88% (21%)	70% (4%)	98% (23%)
	RP	98% (27%)	82% (21%)	100% (25%)

KP_{STN}: konditionierender Puls des *Nucleus subthalamicus* (STN), RP: Referenzpuls, KP_{STN_PMd}: konditionierender Puls des STN und dorsalen Prämotorkortex (PMd), M1: primärer Motorkortex, THS: tiefe Hirnstimulation (THS_{3Hz} = THS-Frequenz von 3 Hz, THS_{20Hz} = THS-Frequenz von 20 Hz)

8 Danksagung

Bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit standen mir viele Personen unterstützend und beratend zur Seite. Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn Prof. Dr. Alexander Münchau und Herrn Prof. Dr. Tobias Bäumer für die Bereitstellung meines Arbeitsplatzes und des benötigten Materials, wodurch es mir möglich war meine Doktorarbeit im Institut für systemische Motorikforschung durchzuführen sowie für die stets gewinnbringende wissenschaftliche Beratung.
- Frau PD Dr. Anne Weißbach einerseits für die Bereitstellung meines Themas, andererseits für ihre großartige und stete Unterstützung und Beratung. Sie hat mein wissenschaftliches Arbeiten über die Durchführung und Anfertigung dieser Doktorarbeit hinaus jederzeit gefördert und damit einen wesentlichen Anteil an der Entwicklung meines wissenschaftlichen Werdegangs.
- Frau Dr. Martje G. Pauly für die Übernahme meiner wissenschaftlichen Betreuung, bei der sie als Mentorin unermüdlichen Einsatz in meiner Einarbeitung, der Erarbeitung des Themas, sowie der Umsetzung dieser Doktorarbeit gezeigt hat. Sie war mir eine besonders große Stütze.
- Den Mitarbeiter:innen der Arbeitsgruppe für die angenehme Arbeitsatmosphäre, ihr offenes Ohr bei jeglichen Fragen und ihre Unterstützung im TMS-Labor, insbesondere Frau Feline Hamami.
- Frau Dr. Henrike Hanßen und Frau Dr. Vera Tadic aus der Klinik für Neurologie und dem Institut für Neurogenetik für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Patient:innen, Herrn Prof. Dr. Norbert Brüggemann darüber hinaus für seine wissenschaftliche Beratung.
- Frau Dr. Julia Steinhardt aus der Klinik für Neurologie für ihre Unterstützung in der Visualisierung und Berechnung der STN-VTAs.
- Herrn Prof. Dr. Robert Chen vom *Krembil Brain Institute, University Health Network* in Toronto für die wissenschaftliche Beratung sowie Frau Dr. Julianne Baarbé und Frau Stephanie Tran vom *Institute of Medical Science* der *University of Toronto* für ihre Unterstützung bei der Auswertung der MDS-UPDRS-Daten
- Meinem Partner, meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung während der Durchführung und Anfertigung der Arbeit sowie während meines Studiums.

