

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

**Upper Limb Freezing bei Patienten mit idiopathischem
Parkinsonsyndrom – neurophysiologische Korrelate
der Überwindung von Freezing-Episoden**

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

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

vorgelegt von

Nicolas Amadeus Maria Zang

2023

Dekan: Professor Dr. rer. nat. Bernd Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Weiß

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Lindner

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. I Isaias

Tag der Disputation: 09.11.2023

Widmung

*Für meine Eltern, meine Freundin, meine Geschwister und alle, die mir bei der
Verwirklichung dieses wundervollen Projektes geholfen haben*

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Formelverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	10
1 Einleitung	14
1.1 Freezing	16
1.1.1 Freezing of Gait.....	16
1.1.2 Upper Limb Freezing	18
1.2 Pathophysiologie des Morbus Parkinson	19
1.3 Pathophysiologische Modelle von FoG und ULF	24
1.3.1 Das „Interference model“ (Lewis und Barker 2009).....	24
1.3.2 Das „Cognitive model“ (Vandenbossche et al. 2012)	26
1.3.3 Das „Threshold model“ (Plotnik et al. 2012)	26
1.3.4 Das „Decoupling model“ (Jacobs et al. 2009).....	27
1.4 Kortikale Korrelate der Bewegungskentstehung und deren pathophysiologische Veränderungen bei ULF	28
1.4.1 EEG-Signatur rhythmischer Hand- und Fingerbewegungen.....	28
1.4.2 Neurophysiologische Charakteristika von ULF	30
1.5 Hypothesen.....	32
2 Probanden, Material und Methoden	33
2.1 Probanden	33
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien (Zang et al. 2022)	33
2.1.2 Rekrutierung (Zang et al. 2022).....	34
2.1.3 Studienpopulation (Zang et al. 2022).....	37
2.2 Experimentelles Paradigma (Zang et al. 2022)	42
2.2.1 Versuchsaufbau (Zang et al. 2022)	42
2.2.2 Ruheableitungen	44
2.2.3 Fingertapping (Zang et al. 2022)	44

2.2.4	Fingertapping mit Willkürstopp (Zang et al. 2022)	45
2.3	Datenverarbeitung	45
2.3.1	Präprozessierung der EEG und EMG-Zeitserien	45
2.3.2	Segmentierung der Zeitserien - Identifikation von regulärem Tapping, ULF und Willkürstopps (Zang et al. 2022)	47
2.3.3	Laplace-Transformation nach Hjorth	51
2.3.4	Berechnung der Frequenzdomänen mittels Fast-Fourier-Transformation	52
2.3.5	Zeit-Frequenz-Analyse	53
2.4	Statistische Auswertung	55
2.4.1	Shapiro-Wilk Test	55
2.4.2	Nicht-parametrischer cluster-basierter Permutationstest (NPCBP-Test)	55
2.4.3	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	57
2.4.4	Statistischer Analyseplan	57
3	Ergebnisse	60
3.1	Kinematische Charakteristika von regulären Fingertaps, ULF und Willkürstopps (Zang et al. 2022)	60
3.2	Korrelationsanalysen	63
3.3	Vergleich der Frequenzdomänen	66
3.3.1	Vergleich Tapping vs. Ruhe und Tapping vs. ULF für C3	66
3.3.2	Vergleich Tapping vs. Willkürstopps für C3	68
3.3.3	Vergleich ULF vs. Willkürstopps für C3	71
3.4	Zeit-Frequenz-Analysen	74
3.4.1	Zeit-Frequenz-Spektren regulärer Taps für C3 und FC3 (Zang et al. 2022)	74
3.4.2	Zeit-Frequenz-Spektren von Willkürstopps für C3 und FC3 (Zang et al. 2022)	76
3.4.3	Zeit-Frequenz-Spektren von ULF für C3 und FC3 (Zang et al. 2022)	79
3.5	Modulation von Alpha- und Beta-Power in der Übergangsphase von Willkürstopp/ULF zum nächsten regulären Tap (Zang et al. 2022)	81
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	84
4	Diskussion	85

4.1	Modulation kortikaler Alpha- und Beta Aktivität als Korrelat intakter Bewegungsgenerierung?	85
4.2	ULF und willkürliche Bewegungsstopps: Unterschiede in der supraspinalen Entstehung von Bewegungsunterbrechungen	86
4.3	Kortikale Kompensationsmechanismen von ULF	88
4.4	ULF im klinischen Kontext	89
4.5	Klinischer Ausblick	90
5	Methodologische Überlegungen	91
5.1.1	Datenerhebung	91
5.1.2	Zeitreisensegmentierung und Präprozessierung	92
5.1.3	Aussagekraft der EEG-Analysen	92
5.1.4	Unterschiede in der Dauer der episodischen Ereignisse	93
6	Zusammenfassung	94
7	Literaturverzeichnis	95
8	Erklärung zum Eigenanteil	114
9	Veröffentlichungen	115
10	Förderung	115
11	Danksagung	116
12	Anhang	117
12.1	Anhänge zu Kapitel 3.3: Vergleich der Frequenzdomänen	117
12.1.1	Anhang zu Kapitel 3.3.1	117
12.1.2	Anhang zu Kapitel 3.3.1.1	118
12.1.3	Anhang zu Kapitel 3.3.2	119
12.1.4	Anhang zu Kapitel 3.3.2.1	119
12.1.5	Anhang zu Kapitel 3.3.3	120
12.1.6	Anhang zu Kapitel 3.3.3.1	121
12.2	Anhänge zu Kapitel 3.4: Zeit-Frequenz-Analysen	122
12.2.1	Anhang zu Kapitel 3.4.1	122
12.2.2	Anhang zu Kapitel 3.4.1.1	123
12.2.3	Anhang zu Kapitel 3.4.2	123
12.2.4	Anhang zu Kapitel 3.4.2.1	125

12.2.5	Anhang zu Kapitel 3.4.3.....	125
12.2.6	Anhang zu Kapitel 3.4.3.1.....	126
12.3	Anhang zu Kapitel 3.5: Modulation von Alpha- und Beta-Power in der Übergangsphase von Willkürstopp/ULF zum nächsten regulären Tap	127

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Übersicht über die Basalganglienschleifen.....	20
Abbildung 2:	Verschaltung innerhalb der motorischen Basalganglienschleife bei Gesunden (A) und bei Patienten mit iPD (B).....	22
Abbildung 3:	Optisches Feedback.....	44
Abbildung 4:	Blinzelartefakt.....	46
Abbildung 5:	Schematische Darstellung des Kraftsensormsignals.....	48
Abbildung 6:	Kriterien für reguläre Taps.....	49
Abbildung 7:	Identifikation von ULF-Episoden (Proband PD1).....	51
Abbildung 8:	Kinematische Unterschiede zwischen ULF und Willkürstopps	63
Abbildung 9:	Korrelation der Anzahl an ULF-Episoden mit klinischen Testergebnissen (I)	64
Abbildung 10:	Korrelation der Anzahl an ULF-Episoden mit klinischen Testergebnissen (II)	65
Abbildung 11:	Vergleich der Frequenzdomänen von Ruhe, ULF und regulärem Tapping für die Elektrode C3.....	66
Abbildung 12:	Vergleich der relativen Power zwischen regulärem Tapping und ULF im Beta- und Gamma-Frequenzband	67
Abbildung 13:	Kortikale Aktivitätsunterscheide ULF vs. reguläres Tapping.....	68
Abbildung 14:	Vergleich der Frequenzdomänen von regulärem Tapping und Willkürstopps für die Elektrode C3	69
Abbildung 15:	Vergleich der relativen Power zwischen regulärem Tapping und Willkürstopps im Beta- und Gamma-Frequenzband.....	69
Abbildung 16:	Kortikale Aktivitätsunterschiede Tapping vs. Willkürstopps	70

Abbildung 17: Vergleich der Frequenzdomänen von ULF und Willkürstopps Stopps für die Elektrode C3.....	71
Abbildung 18: Vergleich der relativen Power zwischen Willkürstopps und ULF im Theta-, Beta- und Gamma-Frequenzband.....	72
Abbildung 19: Kortikale Aktivitätsunterscheide Willkürstopps vs. ULF	73
Abbildung 20: Zeit-Frequenz-Repräsentation eines regulären Tap-Zyklus für C3 und FC3	74
Abbildung 21: Relative Alpha- und Beta-Power im Verlauf eines regulären Taps	75
Abbildung 22: Zeit-Frequenz-Repräsentation interpolierter Willkürstopps für C3 und FC3	76
Abbildung 23: Relative Alpha- und Beta-Power im Verlauf eines Willkürstopps	78
Abbildung 24: Zeit-Frequenz-Repräsentation interpolierter ULF-Episoden für C3 und FC3	79
Abbildung 25: Relative Alpha- und Beta-Power im Verlauf von ULF	80
Abbildung 26: Relative Alpha- und Beta Power während der letzten 500ms der ULF-Episoden und den ersten 50% des nächsten regulären Taps	82
Abbildung 27: Relative Alpha- und Beta Power während der letzten 500ms der Willkürstopps und den ersten 50% des nächsten regulären Taps.....	83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Studienpopulation (Übersicht)	37
Tabelle 2: Patientencharakteristika	39
Tabelle 3: Ergebnisse der klinischen Fragebögen.....	40
Tabelle 4: Ergebnisse des MDS-UPDRS	41
Tabelle 5 Verwendete Materialien	43
Tabelle 6: Freezing- und Tappingparameter	61
Tabelle 7: Charakteristika der willkürlichen Tapping-Stopps	62
Tabelle 8: Vergleich der Frequenzdomänen von Ruhe und regulärem Tapping im Theta, Alpha, Beta und Low-Gama Frequenzband für die Elektrode C3...	117

Tabelle 9: Vergleich der Frequenzdomänen von ULF und regulärem Tapping im Theta, Alpha, Beta und Low-Gama Frequenzband für die Elektrode C3.....	117
Tabelle 10: Vergleich der Frequenzdomänen von ULF und regulärem Tapping im Theta, Alpha, Beta und Low-Gamma Frequenzband für alle Elektroden...	118
Tabelle 11: Vergleich der Frequenzdomänen von Willkürstopps und regulärem Tapping im Theta, Alpha, Beta und Low-Gama Frequenzband für die Elektrode C3.....	119
Tabelle 12: Vergleich der Frequenzdomänen von Willkürstopps und regulärem Tapping im Theta, Alpha, Beta und Low-Gamma Frequenzband für alle Elektroden	119
Tabelle 13: Vergleich der Frequenzdomänen von ULF und Willkürstopps im Theta, Alpha, Beta und Low-Gama Frequenzband für die Elektrode C3.....	120
Tabelle 14: Vergleich der Frequenzdomänen von ULF und Willkürstopps im Theta, Alpha, Beta und Low-Gamma Frequenzband für alle Elektroden.	121
Tabelle 15: Statistische Cluster für die relative Alpha- und Beta-Power während regulärem Tapping für C3 und FC3.....	122
Tabelle 16: Statistische Cluster für die relative Alpha- und Beta-Power im Verlauf eines Tap-Zyklus für alle Elektroden	123
Tabelle 17: Statistische Cluster der Alpha- und Beta-Power während Willkürstopps für C3 und FC3.....	123
Tabelle 18: Statistische Cluster für die relative Alpha- und Beta-Power im Verlauf von Willkürstopps für alle Elektroden	125
Tabelle 19: Statistische Cluster für die relative Alpha- und Beta-Power während ULF für C3 und FC3	125
Tabelle 20: Statistische Cluster für die relative Alpha- und Beta-Power im Verlauf von ULF	126
Tabelle 21: Statistische Cluster für die relative Alpha- und Beta-Power während der letzten 500ms von Willkürstopps/ULF-Episoden und der ersten Hälfte des folgenden, regulären Taps.....	127

Formelverzeichnis

Formel 1: HQ nach Oldfield	35
Formel 2: Z-Transformation.....	47
Formel 3: Berechnung der Baseline im Rahmen der Zeit-Frequenz-Analyse ..	54

Abkürzungsverzeichnis

A

A.-R.	Akinetisch-rigider Typ
APA	Antizipatorische posturale Anpassung
Äqu.	Äquivalenztyp
AUC	Area under the curve
B	
BDI	Becks-Depressions-Inventar
C	
CCN	Cognitive Control Network
D	
DBS	Deep brain stimulation
E	
ED	Mulculus extensor digitorum communis
EEG	Elektroenzephalographie
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EMG	Elektromyographie
ERD	Event-related desynchronization
ERS	Event-related synchronization

F

FD	Musculus flexor digitorum superficialis
FFT	Fast-Fourier-Transformation
FI	Freezing-Index
FIR	Finite impulse response
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FoG	Freezing of Gait
Force _{Ist}	Ist-Kraft
Force _{Soll}	Soll-Kraft
FoS	Freezing of Speech

G

GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GPe	Globus pallidus externus
GPI	Globus pallidus internus

H

H ₀	Nullhypothese
H ₁	Alternativhypothese
Hipc.	Hippocampus
HQ	Händigkeitsquotient
Hz	Hertz

I

ICA	Independent Component Analysis
ID	Identität
iPD	Idiopathic Parkinson disease
IQA	Interquartilabstand

K

kOhm	Kilohm
------	--------

L

L

Lehre

L-DOPA

Levodopa

M

M

Meister

M1

Primär motorischer Kortex

Max.

Maximum

MDS

Movement Disorder Society

Min.

Minimum

MMST

Mini-Mental-Status-Test

ms

Millisekunden

MSN

Medium spiny neuron

MW

Mittelwert

N

N

Newton

Ncl.

Nucleus

Ncl. md-parvc

Nucleus mediodorsalis
parvocellularis

Ncl. Va

Nucleus ventralis anterior

Ncl. vlm

Nucleus ventralis lateralis
medialis

Ncl. vlo

Nucleus ventralis lateralis oralis

Ncl.va-parvc

Nucleus ventralis anterior
parvocellularis

N-FOGQ

New freezing of gait
questionnaire

NPCBP-Test

Nicht-parametrischer cluster-
basierter Permutationstest

NYHA

New York Heart Association

P

PFK	Präfrontaler Kortex
PMA	Prämotorisches Areal
Post. PK	Posteriorer Parietalkortex
PPN	Nucleus pedunculo-pontinus
pSMA	Präsupplementärmotorisches Areal

S

S	Studium
s	Sekunden
S1	Primär sensorischer Kortex
SD	Standardabweichung
SL	Surface Laplacian
SM1	Primärer sensomotorischer Kortex
SMA	Supplementärmotorisches Areal
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
STFT	Short-Time-Fourier-Transformation
STN	Nucleus subthalamicus

T

Temp. K	Temporaler Kortex
---------	-------------------

U

ULF	Upper Limb Freezing
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale

V

V	Volt
---	------

1 Einleitung

“As much as Parkinson's is about movement, the end stage is being frozen. So the more I let that happen, the more I'm gonna be stuck within that and unable to reverse it.” -Michael J. Fox

Die Fähigkeit, durch Bewegung aktiv mit der Umwelt zu interagieren, ist ein wesentlicher Aspekt des menschlichen Lebens. Jedem Menschen stehen dazu über 650 Muskeln zur Verfügung, die als Effektoren durch ein komplexes System kortikaler, subkortikaler und spinaler Neuronenverbände gesteuert werden.

Welche Auswirkungen pathologische Veränderungen innerhalb dieses fein abgestimmten Systems haben, zeigt eine Reihe an neurodegenerativen Erkrankungen. Dabei steht der Morbus Parkinson als Sinnbild für eine progrediente Einschränkung von Beweglichkeit und Willkürmotorik. Während der letzten Jahrzehnte konnte das Wissen über die pathophysiologischen Hintergründe der Parkinson-Krankheit sukzessive erweitert werden (Wichmann et al. 2011). Moderne neurophysiologische und bildgebende Verfahren ermöglichen es, symptom-spezifische funktionelle Veränderungen innerhalb kortikaler und subkortikaler Motornetzwerke darzustellen und zu bewerten (Weiss et al. 2015; Ehgoetz Martens et al. 2018). Dennoch ist der Pathomechanismus hinter der Parkinson-Krankheit noch nicht vollständig entschlüsselt. Dies zeigt sich in vollem Ausmaß in einem Symptom, das in den 1950er Jahren erstmalig beschrieben wurde und bis heute weitgehend unerforscht ist: Dem Upper Limb Freezing (Schwab et al. 1954). Die Blockaden, die bei repetitiven Arm- Hand- und Fingerbewegungen auftreten, sind aus mehreren Gründen von wesentlichem medizinisch-wissenschaftlichem Interesse:

- 1.) Upper Limb Freezing (ULF) spricht nur unzureichend auf gängige Therapien an. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, zugrundeliegende Pathomechanismen zu entschlüsseln und darauf basierend neue Therapiekonzepte zu entwickeln.
- 2.) Es besteht eine hohe Koinzidenz von ULF und Freezing of Gait (FoG, siehe Kapitel 2). Wenngleich Unterschiede zwischen den beiden Formen

des Freezings bestehen, teilen sie pathophysiologischen Gemeinsamkeiten (Nieuwboer et al. 2009b; Barbe et al. 2014). Demzufolge liefert die Erforschung von ULF neue Ansatzpunkte für ein besseres Verständnis von FoG.

- 3.) ULF und FoG zeigen im Vergleich zu den übrigen Kardinalsymptomen der Parkinson Erkrankung (Rigor, Tremor, Bradykinese und posturale Instabilität (Jankovic 2008)) einen stärker ausgeprägten episodischen Charakter (Vercruyse et al. 2014a). Kortikale Neuronenpopulationen, die an der Planung und Exekution von motorischen Programmen beteiligt sind, helfen Freezing über die Re-Etablierung physiologischer Aktivitätsmuster zu überwinden.

Diese Arbeit soll dazu dienen, die kortikalen Mechanismen, die hinter der Kompensation von ULF stehen, zu analysieren und dadurch das Verständnis über die pathophysiologischen Hintergründe von ULF auszuweiten. Die Ergebnisse könnten auf lange Hinficht Ansatzpunkte für spezifische Therapiestrategien liefern, beispielsweise für gezielte kortikale Neuromodulation.

1.1 Freezing

Freezing kann bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (idiopathic Parkinson's disease, iPD) in drei distinkten Formen auftreten (Vercruyssen et al. 2014a). Phänomenologisch unterschieden werden:

- 1.) Freezing of Gait (FoG)
- 2.) Upper Limb Freezing (ULF)
- 3.) Freezing of Speech (FoS)

Während FoG und ULF terminologisch klar umrissen sind (Nutt et al. 2011; Nieuwboer et al. 2009b), wird der Begriff „Freezing of Speech“ in der Literatur uneinheitlich verwendet (Vercruyssen et al. 2014a). In vorangegangenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass sowohl FoG und ULF, als auch FoG und FoS vermehrt gemeinsam auftreten (Park et al. 2014; Barbe et al. 2014). Eine direkte Korrelation zwischen der Anzahl von FoG- und ULF-Episoden wurde u.a. durch Arbeiten von Nieuwboer et al. und Vercruyssen et al. (Nieuwboer et al. 2009b; Vercruyssen et al. 2012b) nachgewiesen.

Inwiefern die drei Freezing-Formen einen gemeinsamen Pathomechanismus teilen, ist bislang nicht abschließend geklärt. Kinematische Ähnlichkeiten von FoG und ULF, sowie gemeinsame auslösende Faktoren werden häufig beobachtet (siehe Kapitel 1.1.1 f., Vercruyssen et al. 2014a). Da die vier gängigen pathophysiologischen Erklärungsmodelle für FoG auch für ULF Erklärungsansätze liefern (Scholten et al. 2016b), sind Gemeinsamkeiten hinsichtlich der Entstehung auf kortikaler und subkortikaler Ebene anzunehmen (siehe Kapitel 1.3).

Im Folgenden werden zunächst die kinematischen Charakteristika von FoG und ULF dargestellt.

1.1.1 Freezing of Gait

FoG kann sowohl beim fortgeschrittenen idiopathischen Parkinsonsyndrom, als auch beim vaskulären Parkinsonsyndrom, einem Normaldruckhydrozephalus und weiteren neurodegenerativen Krankheiten auftreten (Giladi et al. 1997).

Dabei steigt die Wahrscheinlichkeit, FoG zu entwickeln, mit zunehmender Krankheitsprogredienz (Giladi et al. 1997). Bis zu 80% aller iPD Patienten sind in fortgeschrittenen Krankheitsstadien von FoG betroffen (Nieuwboer und Giladi 2013). Die episodisch auftretenden Gangblockaden sind als „Störung der Vorwärtsprogression bei vorhandener Bewegungsintention“ definiert (Giladi und Nieuwboer 2008).

Für den Betroffenen geht FoG oftmals mit dem Gefühl „am Boden festzukleben“ einher (Snijders et al. 2008). Dadurch erhöht FoG das Sturzrisiko und somit die Morbidität der Betroffenen (Latt et al. 2009). Die Einschränkung von Alltagsaktivitäten kann zu einem gravierenden Verlust an Lebensqualität führen (Boer et al. 1996; Moore et al. 2008).

Die Episoden sind meist nur wenige Sekunden lang, können jedoch auch über 30 Sekunden andauern (Schaafsma et al. 2003). Dabei können sie noch vor Beginn der eigentlichen Bewegung („*start hesitation*“), während des Laufens („*destination hesitation*“) und bei Wendebewegungen („*turn hesitation*“) auftreten (Nutt et al. 2011).

Kinematisch zeichnet sich FoG durch folgende Eigenschaften aus (Nutt et al. 2011):

- 1) Betroffene können während des Freezings ihre Beine nicht bzw. nur unzureichend vom Boden abheben. Dadurch ist eine effektive Vorwärtsprogression nicht länger möglich.
- 2) Während der Blockade tritt ein Zittern der Knie und der Beine bei einer Frequenz von 3-8Hz auf.

Oftmals geht FoG sequenziell eine unwillkürliche Beschleunigung des Ganges bei zunehmender Reduktion der Schrittlänge (Gangfestination) voraus (Nieuwboer et al. 2001). Die Überwindung der Freezing-Episode kann durch visuelle oder auditorische Signale, sog. *Cues* initiiert werden (Nutt et al. 2011).

1.1.2 Upper Limb Freezing

Vorausgegangene Studien adressieren ULF auf unterschiedliche Art: So wurden bei iPD Patienten Bewegungsblockaden sowohl bei unilateralen als auch bei bilateralen repetitiven Bewegungen der Hände, des Zeigefingers oder des Daumens registriert (Vercruysse et al. 2014a). Diese führen zu einer massiven Beeinträchtigung der Feinmotorik (Fahn 1995) und einem signifikanten Verlust von Lebensqualität (Boer et al. 1996). Die Blockaden können mehrere Sekunden andauern. Oftmals wird eine Bewegungsunterbrechung mit einer Dauer von >1 Sekunden als Freezing-Episode definiert (Almeida et al. 2002; Nieuwboer et al. 2009b; Scholten et al. 2016b). ULF zeichnet sich dabei durch eine starke Abnahme der Bewegungsamplitude bei zeitgleicher Erhöhung der Bewegungsfrequenz aus (Vercruysse et al. 2014a; Scholten et al. 2016b; Scholten et al. 2016a). Letzteres spiegelt sich in einem unregelmäßigen Bewegungsablauf wider, welcher Bewegungsmustern bei FoG mit einer prädominanten variablen Frequenzaktivierung von 3-8Hz ähnelt (Vercruysse et al. 2014a). Generell zeigen iPD Patienten mit ULF in Fingertapping-Experimenten unregelmäßigere Bewegungsrhythmen (Barbe et al. 2014). Eine Erhöhung des motorischen Anforderungsniveaus („*Motorload*“) korreliert dabei positiv mit dem Auftreten von ULF. Die Blockaden werden vornehmlich durch

1. schnelle Bewegungen mit geringer Bewegungsamplitude
2. bilaterale, antiphasische Bewegungen

provoziert (Stegemöller et al. 2009; Vercruysse et al. 2012a; Williams et al. 2013). Darüber hinaus zeigen iPD- Patienten unter Dual-Task-Bedingungen häufiger ULF (Scholten et al. 2016b).

Welcher Pathomechanismus ULF und FoG zugrunde liegt, ist noch nicht vollständig geklärt. Untersuchungen der letzten Jahre liefern den Hinweis, dass neben einer Degeneration innerhalb der Basalganglien kortikale Funktionsstörungen eine wichtige Rolle spielen (Weiss et al. 2019, siehe Kapitel 1.4) Die gängigen pathophysiologischen Modelle für Freezing bauen zu Teilen auf dem etablierten „*Rate Mode*“ auf (Hashimoto 2006; Lewis und Barker 2009), welches im folgenden Kapitel näher beleuchtet wird.

1.2 Pathophysiologie des Morbus Parkinson

Im Mittelpunkt der Pathophysiologie des idiopathischen Parkinson Syndroms steht die Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNc). Der Zelluntergang ist mit einer Akkumulation von fehlgefaltetem alpha-Synuclein in Form von Lewy-Körperchen assoziiert (Spillantini et al. 1997). Bis heute sind die Ursachen der Degeneration nicht vollends geklärt. Es werden genetische Alterationen, Toxine, mitochondriale Fehlfunktionen und oxidativer Stress als auslösende Faktoren diskutiert (Dexter und Jenner 2013; Goldman 2014).

Die Basalganglien sind Knotenpunkte innerhalb rekurrenter Signalschleifen, die sowohl für die Entstehung von Motorik, als auch für kognitive und emotionale Vorgänge von essentieller Bedeutung sind (DeLong und Wichmann 2007; Kelly und Strick 2004). Sie verschalten Signale aus dem Kortex, dem Hirnstamm und dem Thalamus. Ausgangspunkt stellen dabei spezifische Kortexareale dar (Abb. 1), von denen aus efferente Signale die Basalganglien erreichen, dort modifiziert werden und schließlich ins Ursprungsareal zurückprojiziert werden (Alexander 1986).

Auch wenn manche der Signalwege an bestimmten Knotenpunkten innerhalb der Basalganglien zusammenlaufen (Abb. 1), sind sie durch parallele Verschaltung funktionell voneinander getrennt (Alexander 1986). Ein Verlust dieser Schleifen-Segregation und eine vermehrte Signalintegration innerhalb der Basalganglien wird als möglicher Pathomechanismus für FoG und ULF angenommen (Lewis und Barker 2009).

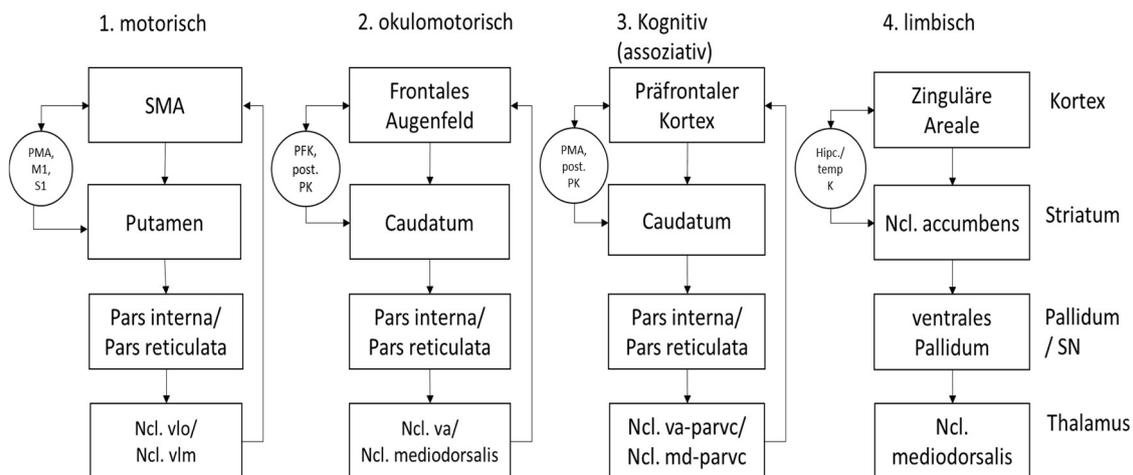


Abbildung 1: Übersicht über die Basalganglienschleifen.

Die beiden assoziativen Schleifen sind aus Übersichtsgründen in einer „kognitiven“ Schleife zusammengefasst. „SN“: Substantia nigra;

1. „SMA“: supplementärmotorisches Areal, „PMA“: prämotorisches Areal; „M1/S1“ primär motorischer/sensorischer Kortex; „Ncl. vlo/vlm“: Nucleus ventralis lateralis oralis/ ventralis lateralis medialis;

2. „PFK“ präfrontaler Kortex; „post. PK“: posteriorer Parietalkortex; „Ncl.va“: Nucleus ventralis anterior;

3. „post.PK“: posteriorer Parietalkortex „Ncl.va-parvc/md-parvc“: Nucleus ventralis anterior parvocellularis/ mediodorsalis parvocellularis;

4. „Hipc.“: Hippocampus; „temp. K“: temporaler Kortex

Abbildung frei nach Alexander 1986

Im Folgenden soll die motorische Schleife exemplarisch erläutert werden. Ausgangspunkt stellt das supplementärmotorische Areal (SMA), sowie der primär motorische Kortex (M1) dar, deren Neurone vornehmlich in das Putamen projizieren. Von dort aus existieren zwei parallele Verschaltungswege (Abb. 2): Ein direkter, bewegungsfördernder und ein indirekter, bewegungshemmender Weg (Albin et al. 1989; DeLong 1990). Der direkte Weg ist gekennzeichnet durch GABAerge Projektionen striataler Medium Spiny Neurons (MSNs) in den Globus pallidus internus (GPi) sowie die Substantia nigra pars reticulata (SNr). Die Projektionsneurone des GPi und der SNr sind ihrerseits tonisch aktiv und hemmen Kerngebiete des Thalamus (Wichmann et al. 2011). Durch den Einfluss der MSNs wird das Aktivitätsniveau von GPi und SNr reduziert. Es kommt zu einer Disinhibition des Thalamus, welche die Bewegungsinitiation ermöglicht. Der indirekte Weg funktioniert nach dem gleichen Prinzip, er resultiert jedoch in einer Förderung der Aktivität von GPi und SNr, vermittelt durch eine Disinhibition des

Nucleus subthalamicus (STN). Dadurch wird die exzitatorische thalamokortikale Signalübertragung reduziert.

Die striatalen Neuronenpopulationen beider Verschaltungswege werden unterschiedlich durch Dopamin reguliert. Die MSNs des direkten Weges werden über D1 Rezeptoren durch Dopamin erregt. Neurone des indirekten Weges exprimieren vornehmlich D2-Rezeptoren, über die Dopamin eine hemmende Wirkung entfaltet (Gerfen et al. 1990).

Aus dem oben beschriebenen Model wird ersichtlich, welche Konsequenzen ein Verlust dopaminerger Neurone der SNc hat. Die verminderte Förderung des direkten und die verminderte Hemmung des indirekten Weges führen zu einem verstärkten Output von GPi und SNr. Thalamokortikale Projektionen werden vermehrt gehemmt. Von der veränderten „*firing rate*“ der inhibitorischen Output-Nuclei leitet sich die gängige Bezeichnung „rate model“ für den dargestellten Pathomechanismus ab (Nambu et al. 2015).

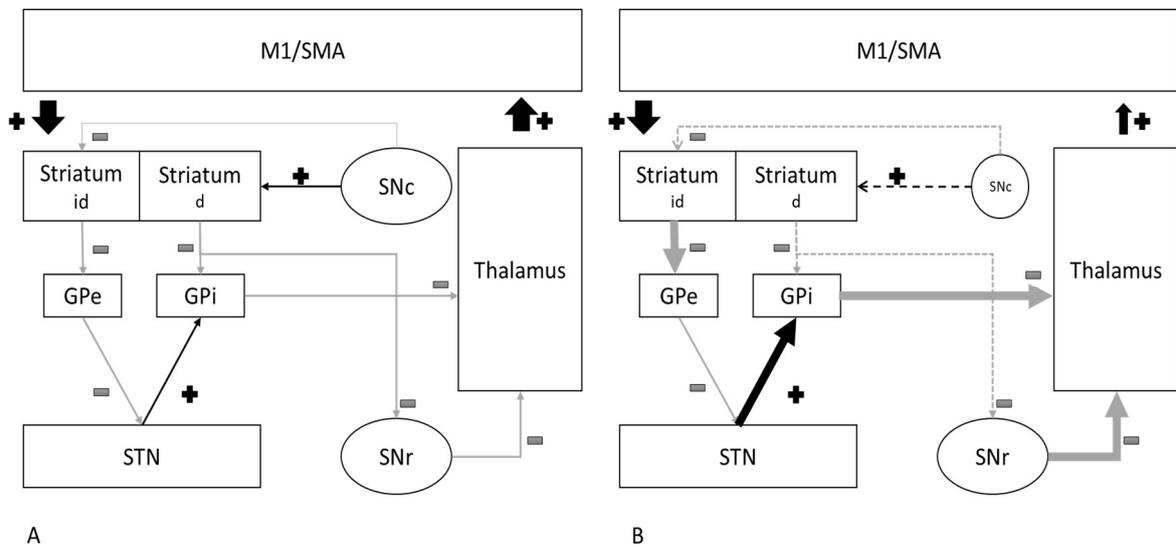


Abbildung 2: Verschaltung innerhalb der motorischen Basalganglienschleife bei Gesunden (A) und bei Patienten mit iPD (B)

„-“: inhibitorische Projektionen; „+“: exzitatorische Projektionen. Die gestrichelten Linien in (B) stellt eine Reduktion der Übertragungsstärke bei iPD dar.

„M1/SMA“: Primär motorischer Kortex; „SMA“: Supplementär motorisches Areal „Striatum id“: striatale Neuronenpopulationen des indirekten Weges, „Striatum d“: striatale Neuronenpopulationen des direkten Weges; „GPe/GPi“: Globus pallidus externus/internus; STN: Ncl. Subthalamicus; „SNc/SNr“: Substantia nigra pars compacta, Substantia nigra pars reticulata.

Der Dopaminmangel manifestiert sich zuerst in den Teilen des Putamens, die der motorischen Schleife zugeordnet werden (Bernheimer et al. 1973). Die Programmierung von Bewegungssequenzen wird dadurch erschwert. Auch nicht-motorische Symptome des iPD lassen sich zumindest teilweise über einen progredienten Funktionsverlust der Basalganglienschleife erklären. So können emotionale und kognitive Beeinträchtigungen im Kontext einer Störung der assoziativen und limbischen Schleife betrachtet werden (Wichmann et al. 2011). Inwiefern dies bei der Ausbildung von Freezing eine Rolle spielt, ist in Kapitel 1.3 näher erläutert.

Neben den beiden beschriebenen Verschaltungswegen existiert weiterhin ein hyperdirekter Weg, der eine monosynaptische Verschaltung von Kortex und STN

darstellt (Wichmann et al. 2011). Er ist dem indirekten Weg ähnlich, weist jedoch eine kürzere Aktivierungslatenz auf (Miocinovic et al. 2018). Der hyperdirekte Weg ist wesentlich an der Selektion von Bewegungsprogrammen und der Suppression inadäquater motorischer Reizantworten beteiligt (Seger 2008). Funktionsstörungen des hyperdirekten Weges im Sinne einer funktionellen Entkopplung des präsupplementär motorischen Kortex (pSMA) und des STN scheinen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von FoG zu spielen (Shine et al. 2013c; Matar et al. 2019).

Mitte der 90er Jahre konnte gezeigt werden, dass Läsionen in motorischen Anteilen des Thalamus und im Globus pallidus nicht zu einer Akinese führen (Marsden und Obeso 1994). Aus dieser Beobachtung wurde geschlossen, dass die Basalganglienschleife nicht die alleinige Exekutivfunktion bei der Bewegungsinitiierung übernimmt. Vielmehr moduliert sie kortikale Bewegungsprozesse und hilft z.B. dabei, automatisierte Bewegungen an Veränderungen des Umfelds anzupassen (Wichmann et al. 2011).

Forschungen der darauffolgenden Jahre stellten heraus, dass die Dopamindepletion komplexe Änderungen der neuronalen Aktivität in den Basalganglien zur Folge hat. Bei iPD Patienten wird eine verstärkte Synchronisation der neuronalen Aktivität im Beta-Frequenzband beobachtet (Levy et al. 2000; Brown und Williams 2005; Kühn et al. 2006). Die pathologischen Beta-Oszillationen korrelieren positiv mit dem Auftreten von Rigor und Akinese (Kühn et al. 2006). Insbesondere iPD Patienten mit FoG zeigen während des Stehens und der Ganginitiierung eine erhöhte Beta-Aktivität auf Ebene des STN (Storzer et al. 2017). Eine Reduktion der Beta-Oszillationen durch Tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation, DBS, Little et al. 2013) ist mit einer Besserung von Rigor und Akinese assoziiert. Inwieweit eine pathologische Zunahme subkortikaler Beta-Aktivität eine Rolle bei der Entstehung von Freezing spielt, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt (Weiss et al. 2019).

Veränderungen neuronaler Aktivitätsprofile kommen auch auf kortikaler Ebene zum Tragen. Im Rahmen von ULF kommt es zu einem Verlust bewegungstypischer kortikaler Frequenzmodulationen (Scholten et al. 2016a,

Scholten et al. 2016b, Scholten et al. 2020) sowie zur Etablierung unphysiologischer kortikaler Synchronisationssignaturen. Insbesondere die Modulation bewegungsphasenabhängiger Alpha- und Beta-Oszillationen ist kurz vor und während ULF gestört (Scholten et al. 2020, Kapitel 1.4). Ob eine Normalisierung der kortikalen Aktivitätsmuster mit einer Überwindung von ULF einhergeht, ist Gegenstand dieser Arbeit.

1.3 Pathophysiologische Modelle von FoG und ULF

Im Verlauf der letzten zehn Jahre haben sich vier Erklärungsmodelle etabliert, die FoG als Endpunkt dysfunktionaler Prozesse auf kortikaler und subkortikaler Ebene darstellen. Die auslösenden Faktoren werden je nach Modell unterschiedlich gewichtet (Nieuwboer und Giladi 2013) und laufen nach aktueller Erkenntnis in einer gemeinsamen Endstrecke zusammen (Lewis und Shine 2016).

Auch wenn die Modelle für FoG aufgestellt wurden, liefern sie Erklärungsansätze, die sich auf ULF übertragen lassen (Scholten et al. 2016b; Vercruysse et al. 2014b). Sowohl während ULF als auch während FoG ist die frontostriatale Signalübertragung gestört, was sich in einer gesteigerten Aktivierung des präfrontalen Kortex, bei herabgesetzter Aktivität auf Ebene der Basalganglien äußert (Vercruysse et al. 2014a; Vercruysse et al. 2014b). Diese Beobachtung legt eine Überschneidung der Pathomechanismen auf kortikaler Ebene nahe (Vercruysse et al. 2014a).

Eine kritische Rolle bei der Entstehung von Freezing wird dem Ncl. (tegmentalis) pedunculopontinus (PPN) zugeschrieben (Lewis und Barker 2009). Er ist an der Modulation von Bewegungen beteiligt und unterliegt dem inhibitorischen Einfluss von GPi und SNr (Lee et al. 2000). Eine exzessive Hemmung des PPN im Rahmen einer Dopamindepletion und/oder eine Degeneration des PPN per se könnte entscheidend zu den Bewegungsunterbrechungen beitragen (Lewis und Barker 2009).

1.3.1 Das „Interference model“ (Lewis und Barker 2009)

Lewis und Barker stellen Freezing als Endpunkt eines zunehmenden Verlustes der funktionellen Segregation der Basalganglienschleifen dar. Unterschreitet das

Dopaminlevel innerhalb des Striatums eine bestimmte Grenze, ist die parallele Verschaltung der einzelnen Schleifen nicht länger gewährleistet (Lewis und Barker 2009). Konkurrierende Stimuli, die verschiedene Basalganglienschleifen gleichzeitig aktivieren, können nicht mehr suffizient verarbeitet werden. Werden z.B. im Rahmen eines dual-tasks sowohl kognitive als auch motorische Ressourcen beansprucht, reicht die Dopaminreserve nicht aus, um eine adäquate Aktivierung des direkten Weges herbeizuführen (Lewis und Barker 2009). Eine paroxysmal verstärkte Synchronisation der inhibitorischen Output-Nuclei (GPi und SNr) resultiert in einer transient verstärkten Inhibition von Thalamus und PPN, welche sich in Form von Freezing manifestiert (Lewis und Barker 2009; Lewis und Shine 2016).

Das „*Interference model*“ wird sowohl von klinischen als auch von aktuellen fMRT-Studien gestützt. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass FoG und ULF unter *dual-task* Bedingungen vermehrt auftreten (Spildooren et al. 2010; Scholten et al. 2016b; Kelly et al. 2012). Diese Beobachtung lässt sich im Rahmen einer simultanen Aktivierung der assoziativen und der motorischen Schleife interpretieren.

Durch fMRT-Untersuchungen von iPD Patienten mit und ohne Freezing konnten Shine et al. zeigen, dass iPD Patienten mit Freezing insbesondere während dual-task Bedingungen eine verminderte Aktivierung des Kognitiven Kontrollnetzwerks (Cognitive Control Network, CCN) aufweisen (Shine et al. 2013a). Zum CCN gehören u.a. das pSMA, der STN sowie Teile des Striatums (Shine et al. 2013a). Diese Beobachtung spiegelt die defizitäre Verarbeitung gleichzeitig auftretender motorischer und kognitiver Reize bei iPD Patienten mit Freezing-Symptomatik wider. Die Ergebnisse von Shine et. al können im Sinne einer Erweiterung des „*Interference models*“ um eine kortikale Ebene verstanden werden (Nieuwboer und Giladi 2013).

In den vergangenen Jahren wurde der Zusammenhang zwischen Freezing und psychischen Faktoren hergestellt. IPD Patienten mit FoG leiden häufiger an Angststörungen als iPD Patienten ohne Freezing (Ehgoetz Martens et al. 2014; Martens et al. 2016). Die Interaktion der motorischen und der limbischen Schleife scheint zumindest partiell an der Entstehung von Freezing beteiligt zu sein.

Aktuelle fMRT-Untersuchungen untermauern diese Hypothese, indem sie die verstärkte funktionelle Kopplung von limbischen und kognitiven Netzwerken während Freezing-Episoden herausstellen (Ehgoetz Martens et al. 2018).

1.3.2 Das „Cognitive model“ (Vandenbossche et al. 2012)

Dem „*cognitive model*“ nach ist Freezing das Ergebnis der defizitären Anpassung einer motorischen Handlung an komplexe Umweltstimuli. Vandenbossche et al. verwendet in diesem Kontext den Begriff der „*de-automatization disorder*“ (Vandenbossche et al. 2012). Freezing tritt demnach vor allem dann auf, wenn der Betroffene zwischen mehreren motorischen Handlungsoptionen wählen muss (z.B. beim Durchschreiten von Engstellen, Vandenbossche et al. 2012).

Die Degeneration innerhalb der Basalganglien erschwert die automatische Bewegungsanpassung, sodass vermehrt Ressourcen des CCN in den Entscheidungsprozess miteinbezogen werden. Im Rahmen einer generalisierten exekutiven Dysfunktion bei iPD Patienten mit Freezing (Amboni et al. 2008; Martens et al. 2016), sowie einer Störung der frontostriatalen Basalganglienschleife (Lewis et al. 2003) scheitert der Kompensationsversuch. Es kommt zu einem temporären Zusammenbruch der Motorik, welcher sich als Freezing manifestiert (Vandenbossche et al. 2012). Ergebnisse der oben angeführten fMRT-Studien lassen sich auch im Kontext des „*cognitive models*“ interpretieren: Während FoG kommt es zu einer Aktivitätserhöhung innerhalb frontaler und parietaler Kortexareale, die dem kognitiven Kontrollnetzwerk zugeordnet werden (Shine et al. 2013a; Shine et al. 2013b; Ehgoetz Martens et al. 2018). Diese Beobachtungen deuten auf eine vermehrte Involvierung des Kortex in die Auswahl eines Bewegungsprogramms hin. Dass die angestrebte kortikale Kompensation nicht gelingt, spiegelt sich im funktionellen Konnektivitätsverlust zwischen Kortex und Striatum wider (Ehgoetz Martens et al. 2018).

1.3.3 Das „Threshold model“ (Plotnik et al. 2012)

Plotnik et al. beschreibt Freezing als Ergebnis einer Anhäufung von Motordefiziten innerhalb eines Effektors (Plotnik et al. 2012). Durch eine zunehmende Fehlregulation der bilateralen Gangkoordination, der Skalierung der

Schrittlänge, der Gangrhythmik und weiterer Gangparametern kann die Schwelle zum Freezing erreicht werden (Plotnik et al. 2005). Das Modell wird durch zahlreiche klinische Beobachtungen gestützt. So konnte gezeigt werden, dass es bei iPD Patienten mit FoG im Vergleich zu iPD Patienten ohne FOG häufiger zu einer sequenziellen Reduktion der Schrittlänge kommt, die den Freezing Episoden vorausgehen (Nieuwboer et al. 2001; Chee et al. 2009). Zudem zeigen Freezer eine reduzierte Gangsymmetrie (Plotnik et al. 2005) und -rhythmik (Hausdorff et al. 2003), sowie eine stärker eingeschränkte bilaterale Koordination (Plotnik et al. 2008).

Bei repetitiven Fingerbewegungen konnte vor ULF ebenfalls eine Abnahme der Rhythmizität beobachtet werden (Scholten et al. 2016b). Auch die Tatsache, dass ULF durch eine Erhöhung der Frequenz und eine Verringerung der Amplitude der Bewegung provoziert werden kann (Vercruyssen et al. 2014a; Heremans et al. 2019), deutet auf die Bedeutung des *threshold model* für ULF hin.

1.3.4 Das „Decoupling model“ (Jacobs et al. 2009)

Das „*decoupling model*“ beschreibt Freezing als Ausdruck der Unterbrechung eines automatisierten Bewegungsprogramms (Jacobs et al. 2009; Nieuwboer und Giladi 2013). Bei iPD Patienten sind die antizipatorischen posturalen Anpassungen (APAs) während des Gehens häufig gestört. Als APA wird eine Aktivierung der Hüft- und Beinmuskulatur verstanden, die eine stabile Verlagerung des Körperschwerpunktes mit Entlastung des Schwungbeines im Rahmen der Lokomotion ermöglicht (Burleigh et al. 1994). Bei induziertem Balanceverlust zeigen gesunde Probanden zumeist eine APA, die in einen Ausgleichsschritt zur Gleichgewichtswiederherstellung übergeht (Jacobs et al. 2009). Patienten mit iPD generieren hingegen mehrere ineffiziente APAs, die in einem Freezing-ähnlichen, hochfrequenten Kniebewegungen zum Ausdruck kommen (Jacobs et al. 2009). Die funktionelle „Entkopplung“ von APA und Ausgleichsschritt mündet in einer kurzzeitigen Bewegungsblockade. Dabei ist von Bedeutung, dass APAs und zielgerichtete Bewegungen (der Ausgleichsschritt) unterschiedlichen kortikalen Ursprung haben und innerhalb verschiedener Basalganglienschleifen kodiert werden (Massion 1992). Die Integration der

Signalwege erfolgt später im Hirnstamm (Massion 1992; Takakusaki et al. 2004). Fehler innerhalb des Integrationsprozesses könnten die Ursache für Freezing darstellen.

Das „*decoupling model*“ ist auch für ULF relevant. So kommt es bei ULF, welches durch hochfrequentes Fingertapping induziert wird, zu einem Zusammenbruch des ursprünglichen Bewegungsrhythmus (Scholten et al. 2016b). Während ULF kommt es zu einer irregulären Aktivierung des Effektormuskels (ähnlich den Kniebewegungen bei FoG) im Bereich 6-9Hz, wodurch eine effiziente Zielbewegung nicht länger möglich ist (Scholten et al. 2016b).

1.4 Kortikale Korrelate der Bewegentstehung und deren pathophysiologische Veränderungen bei ULF

In dem der Arbeit zugrundeliegendem experimentellen Paradigma wird bei iPD Patienten ULF durch repetitives Fingertapping mit 2N auf einen Kraftsensor provoziert (Scholten et al. 2016b). Bewegungen dieser oder ähnlicher Art wurden bereits in vorausgegangenen EEG-Studien adressiert (siehe unten). Dadurch konnten eine Reihe von Oszillationsmustern identifiziert werden, die die Bewegungsgenerierung im Motorkortex abbilden (siehe unten). Im folgenden Kapitel wird zuerst auf die physiologische Signatur rhythmischer Hand- und Fingerbewegungen eingegangen. Anschließend werden die neurophysiologischen Charakteristika des ULFs näher erläutert.

1.4.1 EEG-Signatur rhythmischer Hand- und Fingerbewegungen

Bewegungen gehen mit kontinuierlichen Aktivitätsänderungen innerhalb der motorischen Kortexareale einher. Diese spiegeln sich im EEG in einer Zu- und Abnahme verschiedener Frequenzbänder (im Vergleich zur Ruheableitung) wider.

Die Aktivitätszunahme innerhalb eines Frequenzbandes wird hierbei im Sinne einer verstärkten Synchronisation lokaler neuronaler Aktivität, bezogen auf einen distinkten Frequenzbereich, verstanden (Pfurtscheller und Aranibar 1979). In diesem Kontext wird häufig der Begriff der „ereigniskorrelierten Synchronisation“ (*event-related synchronization (ERS)*) verwendet (Pfurtscheller und Aranibar 1979). Eine Aktivitätsabnahme zeigt den Verlust lokaler synchroner Aktivität an

(*event-related desynchronization (ERD)*) (Pfurtscheller und Lopes da Silva 1999; Pfurtscheller und Aranibar 1979).

In den EEG-Ableitungen über dem primär sensomotorischen Kortex (SM1) ist während eigeninitiierten Bewegungssequenzen eine Suppression des Alpha- (8-12Hz) sowie des Beta- (13-30Hz) Bandes bei Zunahme hoher Gamma Rhythmen (60-80Hz) zu beobachten (Pfurtscheller und Aranibar 1979; Pfurtscheller und Lopes da Silva 1999; Hermes et al. 2012; Seeber et al. 2016).

Besondere Bedeutung wird dabei dem Beta-Frequenzband zugeschrieben. Die geschilderte Beta-ERD setzt bereits vor der Bewegung ein und überdauert den Bewegungszyklus (Houweling et al. 2010; Toma et al. 2002). Nach Beendigung der Bewegung nimmt die Aktivität im Beta Frequenzband wieder zu, was sich in Form eines „*20Hz rebounds*“ äußert (Pfurtscheller et al. 1996; Toma et al. 2000).

Repetitive Bewegungen bis zu einer Frequenz von 2Hz werden durch eine alternierende Synchronisation und Desynchronisation (Modulation) von Beta-Oszillationen über SM1 abgebildet (Weiss et al. 2015; Stegemöller et al. 2016). Überschreitet die Bewegungsfrequenz 2Hz, setzt diese Modulation sukzessive aus (Stegemöller et al. 2016; Toma et al. 2002). Stattdessen etabliert sich eine im Vergleich zur Ruheableitung kontinuierliche Beta-ERD, die für die Dauer der gesamten Bewegung anhält und deren Amplitude mit der Bewegungsfrequenz assoziiert ist (Toma et al. 2002; Yuan et al. 2010; Stegemöller et al. 2016).

Die Modulation der Beta-Aktivität erfolgt jedoch nicht nur bewegungsabhängig im Sinne einer „Bewegung-Pause-Sequenz“ sondern auch auf der Ebene der unterschiedlichen Phasen jeder Einzelbewegung (z.B. Handschluss und Handöffnung (Seeber et al. 2016), vertikale Kraftaufbringung und anschließende Entspannung während Finger Tappings (Scholten et al. 2020)). 2016 konnten Seeber et al. zeigen, dass bei alternierenden Handbewegungen bewegungszyklusabhängige Beta-Oszillationen über dem kontralateralen SM1 auftreten (Seeber et al. 2016). Dabei findet sowohl zu Beginn als auch am Ende eines Bewegungszyklus eine kurzzeitige Beta-Synchronisation statt (Seeber et al. 2016). Diese „bewegungsphasenabhängige“ Beta-Modulation bleibt auch bei Bewegungsfrequenzen über 2Hz bestehen. Die Autoren führen ihre

Beobachtungen auf die Koexistenz zweier neuronaler Netzwerke zurück, die kooperativ an der Bewegungsgenerierung beteiligt sind (Seeber et al. 2016). Das durch die bewegungsabhängige Beta-Modulation (bzw. die kontinuierliche Beta-ERD bei schnellen Bewegungen) repräsentierte Netzwerk erhöht über die Dauer der Bewegung hinweg die Erregbarkeit vom SM1 (Neuper und Pfurtscheller 2001; Seeber et al. 2016). Die phasischen Beta-Oszillationen rühren von einem Netzwerk, das spezifisch einzelne Abschnitte des Bewegungszyklus repräsentiert (Seeber et al. 2016).

Bewegungsabhängige Änderungen der Alpha-Aktivität (in Bezug auf die Ableitung über dem Motorkortex auch als Mu-Rhythmus bezeichnet (Kuhlman 1978)) weisen ein ähnliches Synchronisations-/Desynchronisationsmuster auf (Neuper und Pfurtscheller 2001; Stegemöller et al. 2016; Seeber et al. 2016). Während des Bewegungszyklus erhöhen Alpha- und Beta-ERD zusammen mit einer komplementären Gamma-ERS die Erregbarkeit des Motorkortex (Neuper und Pfurtscheller 2001; Crone et al. 1998; Joundi et al. 2012). Dadurch wird die Bewegungsgenerierung gefördert (Neuper und Pfurtscheller 2001).

1.4.2 Neurophysiologische Charakteristika von ULF

Eine bewegungsphasenabhängige Beta-Modulation konnte auch bei iPD Patienten während repetitiven Fingertappings über dem kontralateralen SM1 nachgewiesen werden (Scholten et al. 2020)). Während des einzelnen Tap-Zyklus findet eine Desynchronisation im tiefen Beta-Frequenzband (13-18Hz) statt, die von einer kurzzeitigen Beta-Resynchronisation am Ende des Fingertaps begleitet wird. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Seeber et al. bleibt die Beta-Synchronisation zu Beginn jeder Einzelbewegung aus (Seeber et al. 2016). Inwiefern dieser Unterschied auf unterschiedliche Paradigmen (Hand- vs. Fingerbewegung) oder auf unterschiedliche Probandengruppen (Gesunde vs. iPD Patienten) zurückzuführen ist, bleibt derweil unklar.

Während der letzten Bewegungszyklen vor ULF(Transitionsphase) kommt es zu einem Zusammenbruch der bewegungsphasenabhängigen Beta-Modulation (Scholten et al. 2020). In der Transition ist die Beta-Desynchronisation im Vergleich zum regulären Tapping stark verringert. Zudem ist während der

Transition eine verstärkte kortiko-kortikale Synchronisation zwischen dem linken (kontralateralen) SM1 und dem linken präfrontalen Kortex, sowie zwischen linkem SM1 und linkem parietalen Kortex im Beta-Frequenzband (18-25Hz) nachzuweisen (Scholten et al. 2020).¹

Darüber hinaus wurde während ULF eine erhöhte kortikale Alpha-Aktivität beobachtet (Scholten et al. 2016b). Diese breitet sich ausgehend vom linken (kontralateralen) SM1 nach links präfrontal und rechts parietal aus (Scholten et al. 2016b). Diese erhöhte Alpha-Aktivierung kann im Sinne einer kurzzeitigen kortikalen Inhibition des Motor-Outputs interpretiert werden (Klimesch et al. 2007). Während des Freezings findet eine funktionelle Entkopplung von Motorkortex und Effektormuskeln (hier: Musculus flexor digitorum superficialis und Musculus extensor digitorum communis) statt, was sich durch einen Verlust der kortikomuskulären Kohärenz darstellt (Scholten et al. 2016b).

Wie in Kapitel 1.4 beschrieben, stellt ein Dual-Task einen Provokationsfaktor für FoG und ULF dar. Unter Dual-Task Bedingungen zeigen iPD Patienten eine verstärkte kortiko-kortikale Synchronisation im Beta-Frequenzband (Scholten et al. 2016a). Diese ist sowohl über dem linken präfrontalen Kortex als auch über dem rechten PMA und SMA nachweisbar (Scholten et al. 2016a). Die kortiko-kortikale Beta-Synchronisation korreliert mit der Anzahl an Freezing Episoden und zeigt damit möglicherweise eine kortikale Netzwerk-Suszeptibilität für ULF an (Scholten et al. 2016a).

Eine erhöhte kortikale Beta-Synchronisation bei iPD Patienten gilt als Korrelat einer gehemmten Bewegungsgenerierung (Weiss et al. 2015; Brinkman et al. 2014). Die präfrontale Lokalisation kann hierbei möglicherweise auf eine defizitäre parallele Verarbeitung motorischer und kognitiver Aufgaben hindeuten (Dirnberger und Jahanshahi 2013; Scholten et al. 2016a). Dementsprechend liefern die Ergebnisse von Scholten et al. einen weiteren Hinweis auf die von

¹Die kortiko-kortikale (Phasen-)Synchronisation ist mathematischer Ausdruck einer funktionellen Synchronisation zwischen einzelnen Kortexarealen (Weiss et al. 2015). Der Begriff „Synchronisation“ beschreibt in diesem Kontext nicht die Aktivitätszunahme innerhalb eines Frequenzbandes (ERS, Kapitel 1.4.1).

Lewis et al. postulierte Fehlintegration der motorischen und der präfrontalen Basalganglienschleifen (Lewis und Barker 2009; Scholten et al. 2016a; Lewis und Shine 2016) und zeigen, dass dieses Modell auch bei der Bewertung von ULF bedeutsam ist.

1.5 Hypothesen

Ziel dieser Arbeit ist es, erstmalig die Transition von ULF zur regulären Bewegung (Kompensationsphase) zu charakterisieren und das Wissen zu den neurophysiologischen kortikalen Korrelaten dieser Kompensation zu erweitern. Basierend auf den aktuellen Erkenntnissen über die neurophysiologischen Hintergründe von ULF (Kapitel 1.5.2) stellen wir folgende Hypothesen auf:

- I. Während ULF ist die kortikale Beta-Aktivität über dem kontralateralen SM1 im Vergleich zur regulären Bewegung sowie zur Ruheableitung als Zeichen kortikaler Bewegungssuppression erhöht.*

- II. Die Kompensationsphase von ULF geht mit einer Restitution bewegungsphasenabhängiger Beta-Modulationen über dem kontralateralen SM1 einher. Dabei erfolgt die Beta-Desynchronisation am Ende der ULF-Episode und geht dem tatsächlichen Bewegungs-Onset voraus (Zang et al. 2022).*

2 Probanden, Material und Methoden

In diesem Kapitel wird zunächst die Studienpopulation charakterisiert und die Ein- und Ausschlusskriterien werden näher erläutert. Es folgt eine kurze Übersicht über die zur Rekrutierung genutzten klinischen Assessments. Anschließend werden das experimentelle Paradigma, die Schritte der Präprozessierung der EEG-Zeitserien sowie die statistische Analyse beschreibend dargestellt. Grundlage für diese Arbeit bildet die Studie „Effekte der Tiefen Hirnstimulation auf Feinmotorik und Extremitätenkoordination“, die von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen gemäß den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki zugelassen wurde (Projektnummer: 363/2017BO1).

2.1 Probanden

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien (Zang et al. 2022)

Um an der Studie teilzunehmen, mussten die Probanden folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Einwilligungsfähigkeit
- Idiopathisches Parkinsonsyndrom
- Alter >18 Jahre und < 85 Jahre
- Rechtshändigkeit

Es galten folgende Ausschlusskriterien:

- Ruhetremor der rechten Hand
- Anamnestisch oder klinisch nachgewiesene hirnorganische Erkrankungen (z.B. Epilepsie, Hirntumoren)
- Mini-Mental-Status-Test (MMST) Score < 25
- Depression
- Maligne Grunderkrankungen
- Schwere kardiopulmonale Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz > NYHA II)
- Z.n. DBS-Implantation

2.1.2 Rekrutierung (Zang et al. 2022)

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte sowohl von der Station 45 für neurodegenerative Erkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen als auch ambulant. Für die ambulante Rekrutierung wurden die Probanden telefonisch und schriftlich über die Studie informiert und nach Zusage für das Experiment einbestellt. In diesem Fall erfolgte die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, die Erhebung der klinischen Fragebögen sowie die neurophysiologischen Messungen an einem Tag. Bei stationären Patienten erfolgten die klinische Charakterisierung und die neurophysiologischen Experimente an zwei getrennten Tagen. Für die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie für die klinische Datenerfassung wurden in einem persönlichen Interview des Studienprobanden folgende Fragebögen bzw. Tests durchgeführt:

- MMST
- Becks-Depressions-Inventar (BDI)
- Edinburgh Handedness Inventory (EHI)
- Movement Disorder Society (MDS) Unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS)
- New Freezing of gait questionnaire (N-FOGQ)

Darüber hinaus erfolgte eine Einteilung des Krankheitsstadiums nach Hoehn und Yahr (Hoehn und Yahr 1967). Zu Beginn des Interviews wurde nach erfolgter Unterschrift der Einwilligungs- und Datenschutzerklärung eine ausführliche Krankheits- und Medikamentenanamnese durchgeführt.

2.1.2.1 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der MMST (Folstein et al. 1975) dient der orientierenden Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit eines Patienten. In dieser Arbeit erfolgte der Test zum Screening auf das Vorliegen einer dementiellen Erkrankung (Giebel und Challis 2017). Der Test setzt sich aus 30 Items zusammen, die das Orientierungsvermögen (räumlich und zeitlich), die Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeit, grundlegende rechnerische Fähigkeiten, Lesen und Schreiben sowie sprachliche Fähigkeiten des Patienten überprüfen (Folstein et al. 1975).

Für jedes korrekt beantwortete Item erhält der Patient einen Punkt. Ein Wert <25 wird im klinischen Alltag als Hinweis auf ein kognitives Defizit gedeutet. Daher wurde der Wert von 25 als Cut-off in unsere Rekrutierungsvorgaben miteinbezogen.

2.1.2.2 Edinburgh Handedness Inventory (EHI)

Das EHI (Oldfield 1971) ermittelt anhand von 12 Fragen die Händigkeit eines Patienten. Anhand der Punkteverteilung kann für jeden Probanden der Händigkeitsquotient (HQ) berechnet werden:

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

Formel 1: HQ nach Oldfield

(L= linke Hand; R= rechte Hand)

Rechtshänder erhalten einen positiven HQ, Linkshänder hingegen einen negativen. In unsere Untersuchung wurden nur rechtshändige Patienten eingeschlossen, um eine bessere Vergleichbarkeit innerhalb der Kohorte zu gewährleisten

2.1.2.3 Becks-Depressions-Inventar (BDI)

Das Becks-Depressions-Inventar (Beck et al. 1961) ist ein etablierter Test zur Einteilung des Schweregrades einer Depression. Bei Patienten mit Morbus Parkinson kann er zum Screening auf eine depressive Störung verwendet werden (Leentjens et al. 2000; Schrag et al. 2007). Der Test setzt sich aus 21 Items zusammen, welche jeweils vier Antwortmöglichkeiten zulassen. Je nach Antwortmöglichkeit werden 0 bis 3 Punkte vergeben. Patienten, welche zum Untersuchungszeitpunkt an einer klinisch nachgewiesenen Depression litten, wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen. Dadurch wurde die Gefahr einer Nicht-Befolgung des experimentellen Paradigmas aus psychischen Gründen durch den Probanden minimiert. Der erhobene BDI dient späteren Korrelationsanalysen zwischen der Anzahl an Freezing-Episoden und dem BDI-Score (pathophysiologische Hintergründe in Kapitel 1.4.1).

2.1.2.4 Movement Disorder Society Unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS)

Der MDS-UPDRS (Goetz et al. 2008) wurde entworfen, um den Krankheitsverlauf bei Morbus Parkinson multidimensional zu beurteilen. Darüber hinaus wird er für die Quantifizierung von Therapierfolgen verwendet. Der Test setzt sich aus 4 Teilen zusammen:

Teil I: Erfahrungen des täglichen Lebens - nicht motorische Aspekte

Teil II: Erfahrungen des täglichen Lebens - motorische Aspekte

Teil III: Motorische Untersuchung

Teil IV: Motorische Komplikationen

Die vom Patienten erreichbare Punktzahl liegt auf einer Skala von 0-199 Punkten, wobei 199 Punkte eine maximale Beeinträchtigung des Patienten darstellen.

In seiner Gesamtheit schafft es der UPDRS, den Krankheitsstand eines Parkinson Patienten klinisch zu charakterisieren und hinreichend zu objektivieren. Teil III des UPDRS wurde direkt vor dem Experiment nach nächtlicher Aussetzung der dopaminergen Medikation (Medikamenten-OFF) erhoben (siehe Kapitel 2.2)

2.1.2.5 New freezing of gait questionnaire (N-FOGQ)

Der N-FOGQ ist ein reliabler Test um eine FoG-Symptomatik zu detektieren und diese hinsichtlich ihrer Alltagsrelevanz für den Patienten zu beurteilen (Nieuwboer et al. 2009a). Ein Patient mit Freezing-Symptomatik kann in dem Test ein Ergebnis zwischen 0 (keine nennenswerte Einschränkung durch FOG) und 28 Punkten (starke Einschränkung durch FOG) erzielen.

Aufgrund der Korrelation zwischen dem Auftreten von FoG und ULF (Nieuwboer et al. 2009b) haben wir diesen Fragebogen in unsere Studie implementiert. Ein positiver Testscore war jedoch kein Einschlusskriterium.

2.1.3 Studienpopulation (Zang et al. 2022)

Insgesamt wurden 18 iPD Patienten auf Eignung geprüft. Vier Patienten (PD 2,3,5,9) wurden aus den folgenden Gründen von der Studie ausgeschlossen:

- PD 2: Maligne Grunderkrankung
- PD 3: MMST Score <24
- PD 5: Ruhetremor der rechten Hand
- PD 9: Linkshändigkeit

Die erhobenen Daten der verbleibenden 14 Probanden (6 männliche, 8 weibliche) wurden in die finale Analyse miteinbezogen. 12 von 14 Patienten zeigten klinisch verifizierte ULF-Episode mit einer Mindestdauer von 500ms (Snijders et al. 2012 siehe Kapitel 2.3.2 und 3.1). PD 15 konnte aufgrund von Erschöpfung den 2. Experimentalblock „Tapping mit Willkürstopp“ (Kapitel 2.2.4) nicht durchführen, sodass Willkürstopps von 13 Probanden berücksichtigt wurden. Eine umfangreiche Charakterisierung aller eingeschlossenen Probanden findet sich in Tabelle 2. Weitere Informationen zu den kinematischen Daten sind in Kapitel 3.1 aufgeführt.

Tabelle 1 Studienpopulation (Übersicht)

Anzahl: Anzahl der eingeschlossenen Probanden

Alter: Alter zum Zeitpunkt der Studienteilnahme

Alter, Erkrankungsdauer und Schulausbildung sind in Jahren, in der Form Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben

L:Lehre; M:Meister; S:Studium

Probanden	Anzahl n	Alter (Jahre)	Erkrankungs- dauer (Jahre)	Schulzeit (Jahre)	Berufs- abschluss
Gesamt	14	66.4 \pm 8.1	10.5 \pm 7.0	11 \pm 2.1	L: 50% M: 7% S: 43%
Männlich	6 (43%)				
Weiblich	8 (57%)				

Von den 14 Studienprobanden zeigten 11 (79%) Patienten eine akinetisch-rigide Symptomdominanz, wohingegen 3 (21%) Patienten ein Parkinson-Syndrom vom Äquivalenztyp aufwiesen. Die Kohorte erzielte auf der Hoehn und Yahr Skala einen Mittelwert von 2.4 ± 0.93 . Alle Probanden berichteten von einer Besserung der motorischen Symptome durch dopaminerge Medikation.

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Die Erkrankungsdauer bezieht sich auf die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Erstsymptomatik (anamnestisch ermittelt) und dem Untersuchungstag.

ID: Identität; PD: Parkinson's Disease (Probandenlabel); m: männlich; w: weiblich;

Äqu.: Äquivalenztyp; A.-R.: Akinetisch-rigider Typ, OFF: OFF-Stadium (Wert ermittelt am Untersuchungstag nach nächtlicher L-DOPA Deprivation); MW:

Mittelwert; SD: Standardabweichung

*,** Patient PD 16 berichtete, in den 90er Jahren erstmals Einschränkungen der Motorik bemerkt zu haben. Eine genaue Terminierung des Krankheitsbeginns war ihm jedoch nicht möglich. Für die Erkrankungsdauer wurde daher ein Wert von 20 Jahren (geringstmögliche Erkrankungsdauer, die sich mit der Aussage des Patienten deckt) angeführt (Zang et al., 2022).

ID	Ge- schlecht (m/w)	Erkrankungs- dauer in Jahren	Erkrankungs -typ (Äqu./A.-R.)	Hoehn und Jahr (OFF)
PD 1	m	13	A.-R.	3
PD 4	m	2	A.-R.	2
PD 6	m	8	A.-R.	2
PD 7	w	3	Äqu.	2
PD 8	w	12	A.-R.	3
PD 10	m	10	A.-R.	3
PD 11	w	12	A.-R.	0
PD 12	w	29	Äqu.	2
PD 13	m	9	A.-R.	2
PD 14	w	9	A.-R.	2
PD15	w	7	A.-R.	4
PD 16	m	>20*	A.-R.	3
PD 17	w	4	Äqu.	2
PD 18	w	9	A.-R.	3
Stat- istik	43% m 57% w	10.5 ± 7.01** (MW±SD)	79% A.-R. 21% Äqu.	2,4±0.93 (MW±SD)

2.1.3.1 Darstellung der Ergebnisse des MMSTs, BDIs, EHIs und N-FOGQs

Die klinischen Fragebögen wurden bei jedem Probanden vor dem Experiment erhoben. MMST und EHI dienten der Überprüfung der Einschlusskriterien. Die Ergebnisse des BDI und des NFOGQs wurden für Korrelationsanalysen (Kapitel 3.3) verwendet. Aufgrund der großen Streuung der Werte des BDIs und des N-FOGQs wurden anstelle des Mittelwertes der Median samt Minimum und Maximum angegeben.

Tabelle 3: Ergebnisse der klinischen Fragebögen

ID: Identität; PD: Parkinson's Disease (Probandenlabel); MMST: Mini-Mental-Status-Test; BDI: Beck's Depressions Inventar; EHI: Edinburgh-Handedness-Inventory, N-FOGQ: New freezing of gait questionnaire; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min.: Minimum; Max.: Maximum (Zang et al. 2022)

ID	MMST	BDI	EHI (%)	N-FOGQ
PD 1	30	12	75	0
PD 4	29	2	92	0
PD 6	30	14	16	18
PD 7	29	3	88	0
PD 8	30	10	100	8
PD 10	29	3	96	5
PD 11	30	19	100	0
PD 12	30	9	100	23
PD 13	30	11	58	0
PD 14	30	3	100	14
PD15	27	9	66	17
PD 16	29	41	69	27
PD 17	30	18	75	0
PD 18	30	2	100	19
MW ± SD	29.5 ± 0.9		81 ± 23.9	
Median		9.5 [2 41]		6.5 [0 27]
[Min., Max.]				

2.1.3.2 Auswertung des MDS-UPDRS

Neben der Auswertung der vier Teile des MDS-UPDRS wurde weiterhin die Items 1-8 und 15-18 separat betrachtet. Diese Items spiegeln spezifisch motorische Einschränkungen der oberen Extremitäten wider.

Tabelle 4: Ergebnisse des MDS-UPDRS

ID: Identität; PD: Parkinson's Disease (Probandenlabel); I-IV: Teil I-IV des MDS-UPDRS; total: Summe Teil I-IV; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Zang et al. 2022)

ID	MDS-UPDRS					
	I	II	III (OFF)	III (Items 1-8/15-18*)	IV	total
PD 1	17	20	46	35	4	87
PD 4	2	3	28	25	0	33
PD 6	11	11	54	45	10	86
PD 7	9	1	35	29	0	45
PD 8	11	13	53	44	3	80
PD 10	9	4	46	37	4	63
PD 11	20	14	25	22	8	66
PD 12	18	29	48	40	10	105
PD 13	11	12	34	33	6	63
PD 14	5	14	44	40	4	67
PD15	17	17	74	55	2	110
PD 16	28	34	55	41	9	126
PD 17	17	14	37	34	10	48
PD 18	11	9	43	37	3	66
MW	13.3	13.9	44.4	38.4	5.2	74.6
± SD	±6.7	±9.2	±12.6	± 9.7	± 3.6	±26.2

2.2 Experimentelles Paradigma (Zang et al. 2022)

Bei dieser Studie handelt es sich um eine explorative klinisch-experimentelle Studie ohne Vergleichskohorte. In dem Experiment wurde die kortikale Aktivität von Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom während repetitiven Fingertappings aufgezeichnet (Scholten et al. 2016a). Die Experimente erfolgten nach nächtlichem Aussetzen jeglicher dopaminergen Medikation (Patient im OFF-Zustand). Zur Quantifizierung des motorischen Zustands am Tag der Untersuchung wurde vor dem Experiment Teil III des MDS-UPDRS (OFF-UPDRS III) erhoben.

2.2.1 Versuchsaufbau (Zang et al. 2022)

Bei jedem Probanden wurde ein 62-Kanal-EEG nach dem 10-20 System mit 2 Referenzelektroden an den Ohrläppchen und einer Erdungselektrode an der Stirn angebracht. Der Kontakt zwischen Elektroden und Kopfhaut wurde optimiert, bis die Impedanzen der Ableitungselektroden <5 kOhm und die Impedanzen der Referenzen sowie der Erdungselektrode <10 kOhm betrug (Scholten et al. 2016b). Darüber hinaus erfolgte die Ableitung eines bipolaren Oberflächen-EMGs des Musculus flexor digitorum superficialis (FD) sowie des Mulculus extensor digitorum communis (ED, Scholten et al. 2016b). Die EMG-Elektroden wurden 5 cm distal des Muskelursprungs (Epicondylus medialis/lateralis) auf die Haut des Patienten geklebt. Die Auswertung der erhobenen EMG-Daten über die Präprozessierung hinaus ist nicht Teil dieser Arbeit.

Während des Experiments saßen die Probanden an einem Tisch auf einem belehten Stuhl. Auf dem Tisch war sowohl der Kraftsensor als auch ein PC-Monitor installiert. Der Kraftsensor wurde rechtseitig auf dem Tisch fixiert, sodass der Patient ihn bequem mit dem rechten Zeigefinger erreichen konnte.

Um optische Störreize zu minimieren, wurde hinter dem Monitor ein Sichtschutz aufgestellt. Der Monitor zeigte während des gesamten Experiments mittig ein Fixationskreuz, welches während der Ruhemessung als Orientierungsmarke dienen sollte. Außerdem wurden ein schwarzes und ein weißes Rechteck abgebildet (Abb. 3, Weiss et al. 2012). Das schwarze Rechteck konnte durch

Betätigung des Kraftsensors in seiner Breite verändert werden und diente als optisches Feedback für die aktuell aufgewendete Kraft (Ist-Wert). Das weiße Rechteck spiegelte einen Kraftaufwand von 2 N wider (Soll-Wert, Abb. 3). Die Aufzeichnung der EEG- und EMG-Daten erfolgte über den „BrainVision Recorder“ (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland), für den Datenexport wurde der „BrainVision Analyzer“ (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) verwendet.

Tabelle 5 Verwendete Materialien

Gerät	Hersteller
65 Ag/AgCl- gesinterte EEG-Ringelektroden	EASYCAP GmbH, Herrsching, Deutschland
2x EEG-Haube	EASYCAP GmbH, Herrsching, Deutschland
„Abralyte HiCL“ High-chloride abrasive Electrolyte-Gel	EASYCAP GmbH, Herrsching, Deutschland
Norotrode 20 Bipolar Ag/AgCl SEMG Klebeelektroden	Myotronics, Kent, England
2x „Brainvision BrainAMP DC“ (EEG-Verstärker) + 1x „Electrode Input Box- 64 Channels“	Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland
2x „Brainvision Powerpack Box“ (Akku für EEG- und EMG-Verstärker)	Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland
„Brainvision BrainAmp ExG“ (EMG-Verstärker) + „ExG Input Box“	Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland
„Brainvision“ USB 2 Adapter	Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland
Kraftsensor + USB Adapter	Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen, Deutschland

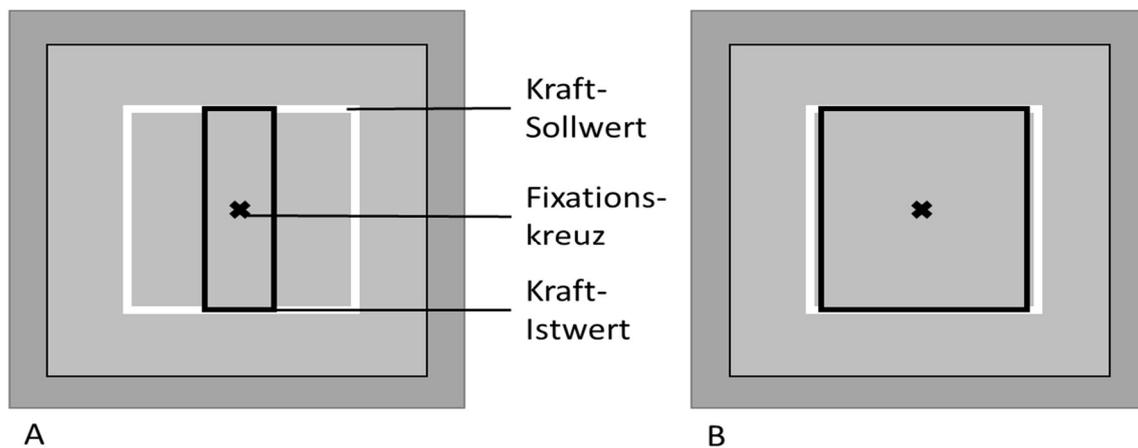


Abbildung 3: Optisches Feedback

Für Beschreibungen siehe Text.

A: Vor Betätigung des Kraftsensors

B: Bei einer Kraftaufwendung von 2N

Die Abbildung wurde mit freundlicher Genehmigung des Autors frei nach der Originalabbildung in Weiss et al. 2012 selbst erstellt.

2.2.2 Ruheableitungen

Für die Ermittlung von Referenzwerten für die EEG- und EMG-Analyse wurde bei jedem Patienten eine dreiminütige Ruhemessung durchgeführt. Dazu wurden die Patienten angewiesen, entspannt auf einem Stuhl zu sitzen, die Arme auf den Armlehnen abzulegen (Flexion im Ellenbogengelenk von etwa 90 °, Hände in leichter Pronationsstellung) und das Fixationskreuz (siehe oben) in der Mitte des Monitors zu betrachten.

2.2.3 Fingertapping (Zang et al. 2022)

Das Fingertapping wurde mechanografisch mittels Kraftsensor registriert. Die Probanden sollten mit dem rechten Zeigefinger möglichst schnell auf den Kraftsensor tippen, ohne dabei den Kontakt zu der vorgesehenen Berührfläche zu unterbrechen (Scholten et al. 2016b; Zang et al. 2022). Während des Fingertappings sollten die Probanden darauf achten, die auf dem Monitor dargestellten Rechtecke zur Deckung zu bringen und somit kontinuierlich mit einer Kraft von 2 N zu tippen (Scholten et al. 2016b; Zang et al. 2022). Nach mehreren Testdurchläufen wurden die Aufzeichnungen gestartet. Die Patienten wurden

instruiert, sich während des Experiments möglichst wenig zu bewegen und nicht zu sprechen, um Muskelartefakte im EEG zu vermeiden.

Jeder Patient durchlief 10 Tapping-Blöcke zu jeweils 30s, in denen das Tapping kontinuierlich und ohne Unterbrechung erfolgen sollte. Zwischen den Tapping-Blöcken erfolgte eine 20-sekündige Pause, um einer vorzeitigen Ermüdung der Probanden vorzubeugen (Scholten et al. 2016b). Während der Pausen wurde das Wort „Pause“ auf dem PC-Monitor angezeigt.

2.2.4 Fingertapping mit Willkürstopp (Zang et al. 2022)

Im zweiten Teil des Experiments wurden die Probanden angewiesen, die Bewegung innerhalb eines Tapping-Blocks zweimal zu pausieren (Zang et al. 2022). Den Zeitpunkt, sowie die Dauer des „Tapping-Stopps“ sollten die Probanden selbst wählen. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass vor, zwischen und nach den Stopps einige Sekunden regulären Tappings erfolgte. Pro Probanden wurden 10 „Willkürstopps“ aufgezeichnet (Zang et al. 2022).

2.3 Datenverarbeitung

Die Datenverarbeitung erfolgt über Matlab (R2017b, The Mathworks, Natick, MA, USA) unter Zuhilfenahme der *open-source toolbox „fieldtrip“* (Oostenveld et al. 2011). Die in den folgenden Kapiteln beschriebenen Schritte der Datenverarbeitung wurden individuell für jeden Probanden und jede Kondition (Ruhemessung, Tapping, Tapping mit Willkürstopp) durchgeführt.

2.3.1 Präprozessierung der EEG und EMG-Zeitreihen

Initial wurde der EEG- und der EMG-Datensatz im Bereich von 1-200Hz (EEG) und 10-200Hz (EMG) mittels eines *finite impulse response (FIR)-Filters bandpass* gefiltert (Scholten et al. 2016b; Scholten et al. 2016a; Zang et al. 2022). Beide Zeitreihen wurden 50Hz *notch* gefiltert.

Anschließend erfolgte die visuelle Sichtung des EEG-Signals in Blöcken zu je 10s auf Artefakte. Prominente Artefakte, ausgelöst durch Muskelaktivität im Kopf-Halsbereich (vornehmlich durch Kiefer- und mimische Muskulatur) wurden manuell aus den Zeitreihen entfernt. Bei kontinuierlichen Störsignalen innerhalb einer Elektroden-Ableitung wurde der gesamte EEG-Kanal aus dem Datensatz

entfernt. Um eine möglichst präzise Artefakt-Eliminierung bei möglichst geringem Datenverlust zu erzielen, wurde im nächsten Schritt mittels der *fieldtrip*- Funktion *ft_componentanalysis* eine *Independent Component Analysis* (ICA) der EEG-Daten durchgeführt (Comon 1994; Oostenveld et al. 2011) Die ICA dient der mathematischen Identifikation unabhängiger Komponenten innerhalb einer Formation statistisch unabhängiger Zufallsvariablen (Comon 1994). Diese wird durch eine lineare Transformation des Datensets erreicht (Comon 1994). Die berechneten Komponenten wurden hinsichtlich ihrer zeitlichen und räumlichen Verteilung sowie ihrer Frequenzeigenschaften inspiziert. Dazu wurden sie mit Hilfe der *fieldtrip*- Funktion *plotcomp* in verschiedenen Modalitäten graphisch dargestellt (Abb.4). Blinzelartefakte sowie niedrig-amplitudigere Muskelartefakte konnten auf diesem Weg identifiziert und von den EEG-Signalen subtrahiert werden. Nach der Entfernung der Artefakt-bezogener Komponenten wurde das EEG-Signal in seine ursprüngliche Form zurücktransformiert (Comon 1994; Oostenveld et al. 2011)

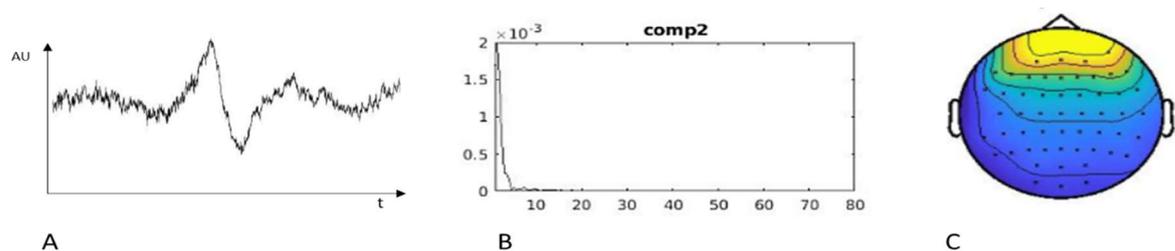


Abbildung 4: Blinzelartefakt

Dargestellt ist die durch ICA berechnete Komponente Nr. 2 des Probanden PD2 während der Kondition „Ruhemessung“. Es handelt sich um ein klassisches Blinzelartefakt.

A: Komponente im Zeitverlauf. x-Achse: Zeit (t); y-Achse: Amplitude in willkürlichen Einheiten (arbitrary units, AU). Zu erkennen ist ein hochamplitudiges Artefakt, welches bei Aktivierung der Lidmuskulatur auftritt.

B: Frequenzspektren: x-Achse: Frequenzen in Hz; y-Achse: $(\mu V)^2$.

C: *Topoplot*: Warme Farben zeigen eine statistische Häufung des Artefakts über frontalen Elektrodenableitungen.

Die niederfrequente Augenschlussaktivität kommt durch einen Aktivitätspeak im Bereich 1-3Hz zur Geltung.

2.3.2 Segmentierung der Zeitserien - Identifikation von regulärem Tapping, ULF und Willkürstopps (Zang et al. 2022)

Kernstück dieser Arbeit ist der Vergleich der kortikalen Aktivität zwischen ULF und regulärem (physiologischem) Tapping und willkürlichen Bewegungsunterbrechungen. Voraussetzung dafür ist die Identifikation der Zeitabschnitte, in denen die jeweiligen kinematischen Ereignisse stattfinden. Die Detektion von regulärem Tapping, ULF und Willkürstopps erfolgte durch die Analyse des periodischen Kraftsensor-Signals (Abb. 5). Zuerst wurde die von den Probanden aufgebrachte Ist-Kraft $Force_{Ist}$ von der vorgegebenen Soll-Kraft $Force_{Soll}$ (2N) subtrahiert. Danach wurde das Kraft-Signal durch Herausschneiden der Pausen in Blöcke zu je 30s segmentiert, welche anschließend zusammengefügt wurden (Zang et al. 2022). Die Daten wurden von einer ursprünglichen Auflösung von 1000 Datenpunkte/s auf 20 Datenpunkte/s heruntergetaktet (*downsampling*). Das kontinuierliche Kraftsensor-Signal wurde mittels der z-Transformation standardisiert, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Probanden zu ermöglichen (Zang et al. 2022). Durch die z-Transformation wird eine Zufallsvariable X so umgewandelt, dass sie anschließend den Erwartungswert 0 und die Varianz 1 besitzt. Die Berechnung der standardisierten Zufallsvariable Z aus der Variable X mit dem Erwartungswert μ und der Varianz σ erfolgt nach folgender Formel:

$$Z = \frac{X - \mu}{\sigma}$$

Formel 2: Z-Transformation

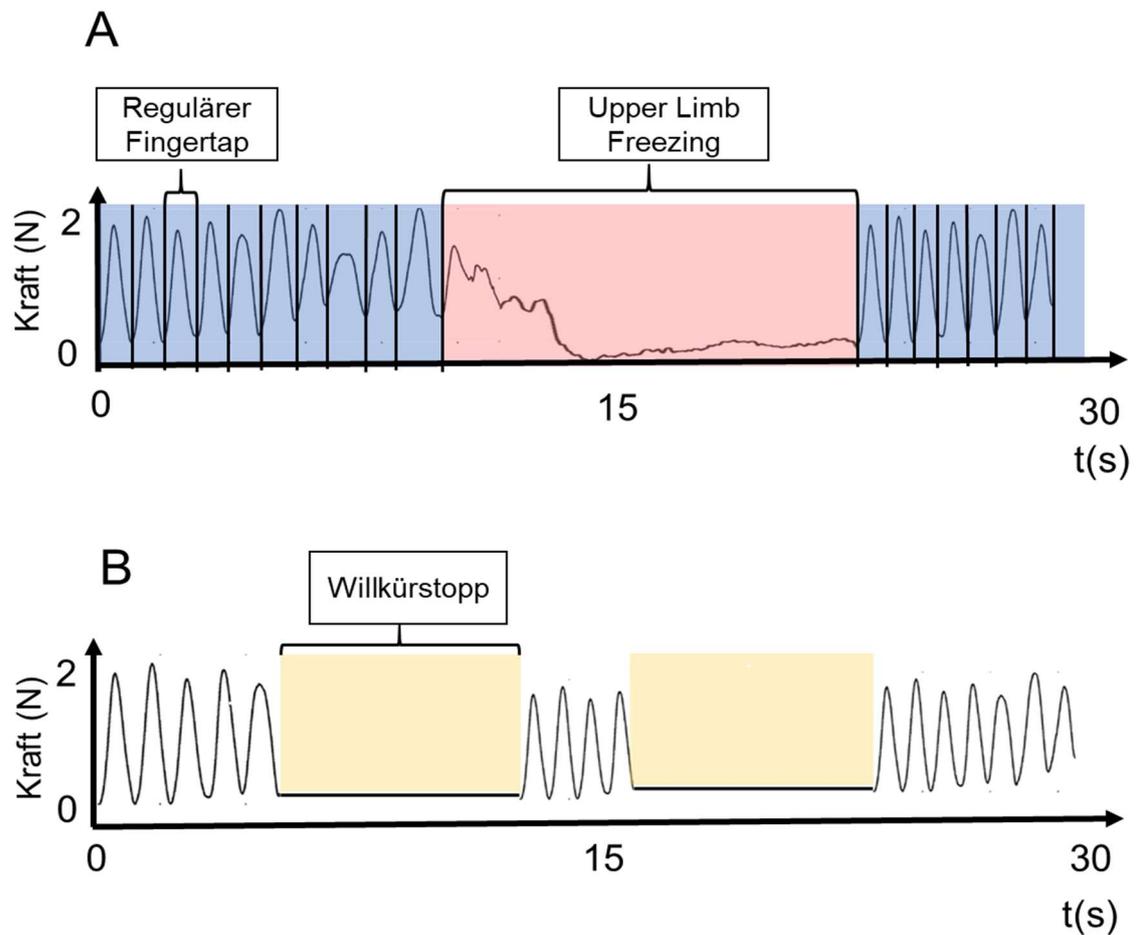


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Kraftsensorsignals

x-Achse: Zeit in s; y-Achse: Kraft in N

Im ersten Experimentalblock (A) wurden reguläre Taps und ULF-Episoden detektiert, wohingegen im zweiten Experimentalblock (B) lediglich die Willkürstopps registriert wurden. Für die Definitionskriterien der einzelnen kinematischen Abschnitte siehe Text (Zang et al. 2022).

Die Detektion regulärer Taps erfolgte unter Zuhilfenahme der *Matlab*-Funktion *findpeaks*. Die Zeitdauer eines Taps wurde durch das Intervall zwischen zwei Tiefpunkten („Valleys“: Phasen der maximalen Relaxation) festgelegt. Um als regulär definiert zu werden, musste jeder Tap folgende Kriterien erfüllen (Abb. 6, Zang et al. 2022):

- I. Die Kraftamplitude (Abstand zwischen Hoch- und Tiefpunkt) beträgt mindestens 1N.
- II. Der minimale Zeitabstand zu den benachbarten Hochpunkten („Peaks“) darf nicht kleiner als 0.1s sein.
- III. Der zeitliche Abstand zwischen einem Hochpunkt und dem korrespondierenden Tiefpunkt darf nicht größer als 1s sein.

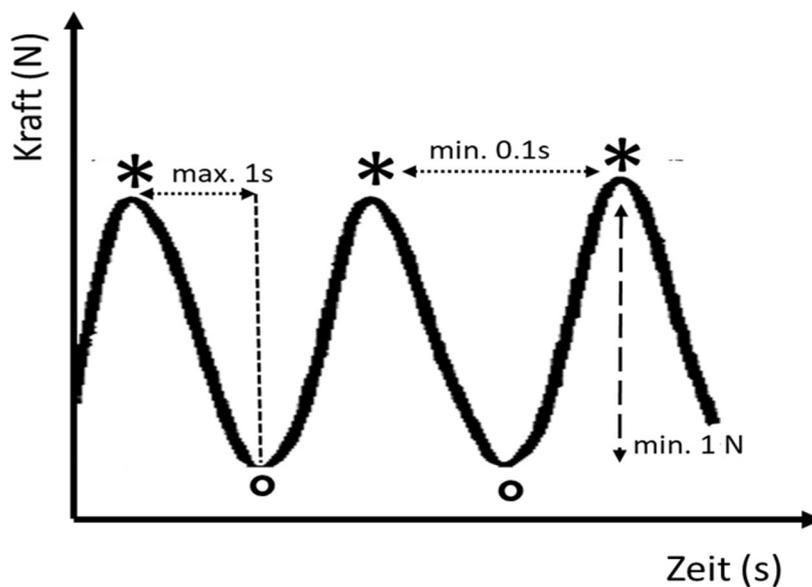


Abbildung 6: Kriterien für reguläre Taps

Erklärung: siehe Text. *:Hochpunkt; °: Tiefpunkt

Als ULF wurden Bewegungsunterbrechungen mit folgenden Charakteristika gewertet (Zang et al. 2022):

- I. Abnahme der Kraftamplitude auf $<1\text{N}$ ($< 50\%$ von $\text{Force}_{\text{Soll}}$) (Scholten et al. 2016b) für mindestens 0.5s (Barbe et al. 2014)
- II. Erhöhung der Bewegungsfrequenz auf $>3\text{Hz}$ ($\text{Freezing-Index}>1$) bei Zusammenbruch des vorausgegangenen Tapping-Rhythmus (Scholten et al. 2016b; Heremans et al. 2019)

Bewegungsmodalitäten mit einem Freezing-Index (FI) >1 und einer Kraftamplitude $< 1\text{N}$ wurden im biomechanischen Signal markiert. Der Freezing-Index bezeichnet den Quotienten aus der Summe der *Area under the curve* (AUC) hochfrequenten Bewegungen (4-8Hz) dividiert durch die Summe der AUC niederfrequenter Bewegungen (1-3Hz) über einem definierten Zeitintervall (Moore et al. 2008). Der Start- und Endpunkt jeder ULF-Episode wurde manuell festgelegt. Dabei wurde für den Startpunkt der zweite Tiefpunkt des letzten regulären Taps vor der ULF-Episode herangezogen, für den Endpunkt der erste Tiefpunkt des ersten regulären Taps nach ULF.

Bewegungsunterbrechungen wurden als Willkürstopps gewertet, wenn sie:

- I. im zweiten Experimentalblock auftraten,
- II. eine Verminderung der Kraftamplitude auf $< 0.3\text{N}$ für mindestens 0.5s zeigten und
- III. unvermittelt, ohne vorausgehende sequentielle Amplitudenreduktion auftraten (Zang et al. 2022).

Mittels der *fieldtrip*- Funktion *ft_redefinetrials* wurden die Kraftsensordaten jedes Probanden in reguläres Tapping, ULF und Willkürstopps unterteilt.

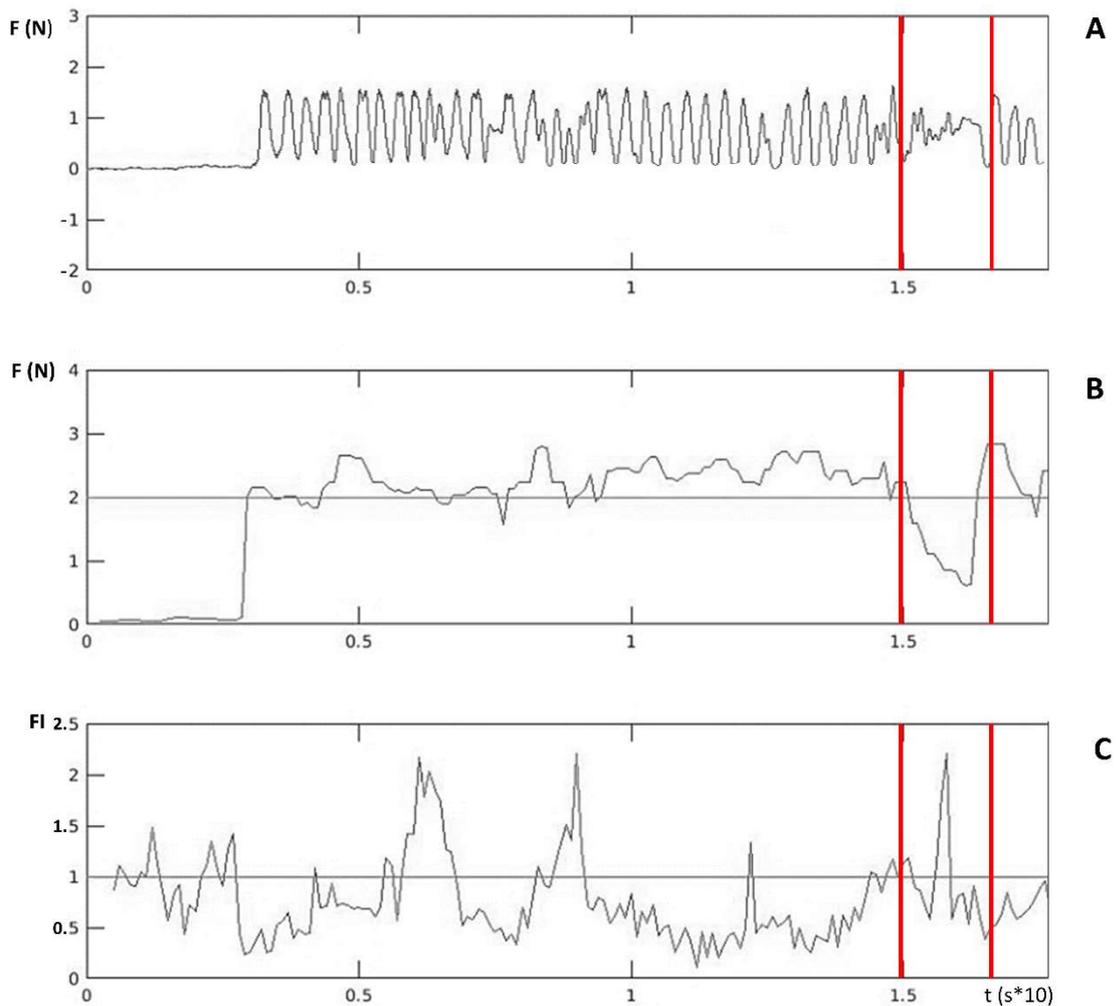


Abbildung 7: Identifikation von ULF-Episoden (Proband PD1)

Start- und Endpunkt der Freezing-Episode sind rot markiert.

x-Achse: Zeit (t) in $s \cdot 10$; y-Achse Kraft in N (A, B), FI (C)

A: Biomechanisches Kraftsensormesssignal

B: Kraftamplitude

C: Freezing-Index

2.3.3 Laplace-Transformation nach Hjorth

Die Laplace-Transformation (*surface laplacian*) ist eine etablierte Methode, um das räumliche Auflösungsvermögen von EEG-Elektroden durch Reduktion der *volume conduction* zu erhöhen (Kayser und Tenke 2015b). Jede Elektrode zeichnet das Signal großer, gleichartig ausgerichteter Neuronenpopulationen auf, die durch synchrone Aktivität einen Dipol bilden (Kayser und Tenke 2015a). Neurone, die direkt unter einer Elektrode liegen, tragen am stärksten zu dem von

der Elektrode aufgezeichneten Signal bei. Letzteres wird jedoch durch die Dipole benachbarter, zeitgleich aktiver Kortexareale beeinflusst und folglich verfälscht (Kayser und Tenke 2015a). Weiterhin werden die gemessenen Potentialänderungen durch die Gewebe zwischen kortikalem Entstehungsort und der dermalen Ableitung weitläufig verzerrt (*volume conduction*, Talebi et al. 2019). Jede Elektrode zeichnet somit das Signal einer Vielzahl neuronaler Aktivitätsloci auf (Nunez und Pilgreen 1991), was die räumliche Auflösung reduziert und im Rahmen von Konnektivitätsanalysen ein erhebliches Problem darstellt (Talebi et al. 2019).

Bei der Laplace-Transformation nach Hjorth wird vom gemessenen Potential einer Elektrode das gemittelte Potential der Nachbarelektroden subtrahiert (Hjorth 1975, 1980; Hjorth 1991). Das Ergebnis sind referenzfreie Werte, deren Verhältnis zueinander nicht von dem der Ursprungsableitungen differiert (Kayser und Tenke 2015a). Dadurch wird die topografische Spezifität des aufgezeichneten Signals verbessert. Für jeden der 62 Elektroden wurden mindestens drei Nachbarelektroden definiert und in einem *neighbour-file* gespeichert.

2.3.4 Berechnung der Frequenzdomänen mittels Fast-Fourier-Transformation

Die Fast-Fourier-Transformation (FFT) dient der Berechnung von Fourier-Spektren. Zeitdiskrete, periodische Signal (z.B. EEG-Zeitserien) können durch die FFT in diskrete Frequenzkomponenten zerlegt werden (Akin 2002). Die Amplituden der einzelnen Frequenzen (in V) bilden die Aktivität des Signals (bezogen auf die jeweilige Frequenz) ab. Zur Reduktion des Leck-Effekts (*spectral leakage*) wurde die FFT unter Zuhilfenahme eines *Hanning-Windows* durchgeführt (Blackman und Tukey 1958). Der Leck-Effekt bezeichnet die Erweiterung des Frequenzspektrums um artifizielle Nebenbänder, die nicht dem Signal entstammen (Harris 1978). Er tritt dann auf, wenn das Analyseintervall der Zeitserie nicht einem ganzzahligen Vielfachen der Periode des Signals entspricht (Harris 1978). *Windowing* (Multiplikation des Analyseintervalls mit einer Fensterfunktion, in diesem Fall einem *Hanning-Window*) reduziert den Leck-

Effekt und erhöht somit die Genauigkeit der berechneten Fourier-Spektren (Harris 1978). Aus dem Quadrat der Fourier-transformierten Daten wurde die Power für die Frequenzen von 2-46Hz in Schritten von 2Hz berechnet (Scholten et al. 2016b). Aus den absoluten Power-Werten wurde die relative Power für jedes Frequenzspektrum berechnet, um einen statistischen Vergleich zu ermöglichen. Dazu wurde die mittlere Power jedes Frequenzbandes (Theta, Alpha, Beta, low-Gamma) durch die Summer der Power aller Frequenzbänder dividiert (Scholten et al. 2016b).

Für jeden Probanden wurden die Powerspektren für das gesamte Elektrodenset für ULF, reguläres Tapping und Willkürstopps berechnet. Dafür wurde die *fieldtrip*-Funktion *ft_freqanalysis* mit den Spezifikationen *cfg.method='mtmfft'* , *cfg.taper='hanning'* und *cfg.output='pow'* verwendet. Die EEG-Daten wurden in Zeitintervallen von 0.5s analysiert. Bei einer *sampling-rate* von 1000Hz konnte dadurch eine Frequenzauflösung von 2Hz erzielt werden.

2.3.5 Zeit-Frequenz-Analyse

Um die zu verarbeitende Datenmenge zu reduzieren, wurden die EEG-Daten auf 250Hz herunter getaktet und bis 125Hz *low-pass* gefiltert. Die Zeit-Frequenz-Analyse der EEG-Zeitserien erfolgte mittels der Short-Time-Fourier-Transformation (STFT). Über diese lassen sich zeitliche Änderungen des Frequenzspektrums darstellen. Dafür werden die Zeitserien in gleich große, überlappende Analyseintervalle (*Windows*) unterteilt, für die jeweils eine Fast-Fourier-Transformation durchgeführt wird (Kıymık et al. 2005).

Die STFT ist für die Untersuchung kortikaler Frequenzänderungen während repetitiven Bewegungen Mittel der Wahl (Allen und MacKinnon 2010).

Die Analyse des EEG-Signals erfolgte bei einer *Window*-Länge von 64 Datenpunkten (256s) im Bereich von 4-46Hz in Schritten von 1Hz. Dabei wurde ein *Overlap* von 63 Datenpunkten (98%) gewählt (Scholten et al. 2020). Als *Window* wurde ein Gauss-Fenster verwendet. Die Zeit-Frequenz-Analyse erfolgte für jeden Tapping-Block von 30s unter Verwendung der *Matlab*-Funktion *spectrogram*.

Um eine Vergleichbarkeit der Zeit-Frequenz-Spektren zu gewährleisten, wurden diese normalisiert. Dazu wurde für jeden Kanal und jede Frequenz eine *Baseline* über den 30s Tapping-Block ermittelt (Scholten et al. 2020). Die Normalisierung der Zeit-Frequenz-Spektren erfolgte nach der Formel:

$Power(normalisiert) = \log_{10}(Power\ der\ Frequenz\ X\ zum\ Zeitpunkt\ t) - \log_{10}(Power\ der\ Frequenz\ X\ gemittelt\ über\ 30s)$ (Scholten et al. 2020).

Formel 3: Berechnung der Baseline im Rahmen der Zeit-Frequenz-Analyse

2.3.5.1 Zeit-Frequenz-Analyse regulärer Taps (Zang et al. 2022)

Um zu verstehen, wie sich die kortikale Aktivität im Verlauf eines Tapping-Zyklus verhält, wurden die Zeit-Frequenz-Daten neu arrangiert. Dazu wurden die Daten in Tap-Intervalle (Zeitabstand zwischen 1. und 2. Tiefpunkt eines Taps (Abb. 5)) segmentiert. Da die Tapping-Frequenz und somit die Tapping-Intervalle zwischen den Probanden stark variierte, wurde jeder Tap-Zyklus in der Zeit-Domäne auf 60 Datenpunkte linear interpoliert. Jeder Zyklus wurde zunächst in fünf Abschnitte unterteilt. Als Marker dienten folgende Punkte (Scholten et al. 2020; Zang et al. 2022):

- I. 1. Tiefpunkt
- II. Wendepunkt zwischen 1. Tiefpunkt und Hochpunkt
- III. Hochpunkt
- IV. Wendepunkt in der Mitte zwischen Hochpunkt und 2. Tiefpunkt
- V. 2. Tiefpunkt

Die Intervalle zwischen den Markern wurden auf jeweils 15 Datenpunkte (insgesamt 60) interpoliert. Für jeden Probanden wurde das Zeit-Frequenz-Spektrum über alle Taps gemittelt. Anschließend wurden die Daten aller Probanden in einem *grand average* zusammengefasst. Die Identifikation statistisch signifikanter Abschnitte innerhalb der Zeit-Frequenz-Spektren erfolgte über einen nicht-parametrischen cluster-basierten Permutationstest (Maris und Oostenveld 2007).

2.3.5.2 Zeit-Frequenz-Analyse von ULF und Tapping-Stopps (Zang et al. 2022)

Für die Analyse wurden alle ULF-Episoden und Willkürstopps mit einer Mindestdauer von 0.5s herangezogen (Scholten et al. 2020; Zang et al. 2022). ULF-Episoden, die während der Kondition „Tapping mit Willkürstopp“ auftraten, wurden nicht berücksichtigt. Dadurch konnten wir gewährleisten, dass alle analysierten Freezing-Episoden auf einen erhöhten *Motorload* zurückzuführen waren und nicht auf die zusätzliche kognitive Beanspruchung, die bei der Planung und Ausführung willkürlicher Bewegungsunterbrechungen entsteht. ULF-Episoden und Willkürstopps wurden auf 125 Datenpunkte interpoliert.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der klinischen Daten erfolgte über IBM SPSS Version 26 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Für den statistischen Vergleich der EEG-Daten wurde Matlab (R2017b, The Mathworks, Natick, MA, USA) verwendet.

2.4.1 Shapiro-Wilk Test

Über den Shapiro-Wilk-Test (Shapiro und Wilk 1965) lässt sich die Grundgesamtheit einer Stichprobe auf Normalverteilung überprüfen. Die Nullhypothese H_0 geht von einer Normalverteilung der Grundgesamtheit aus, wohingegen die Alternativhypothese H_1 aussagt, dass keine Normalverteilung vorliegt. In den hier durchgeführten Analysen wurde das Signifikanzniveau auf 5% festgelegt. Bei einem p-Wert ≤ 0.05 wurde H_0 verworfen.

2.4.2 Nicht-parametrischer cluster-basierter Permutationstest (NPCBP-Test)

Der NPCBP-Test (Maris und Oostenveld 2007) dient der Identifikation räumlicher (und/oder zeitlicher) Unterschiede von EEG-Daten zwischen verschiedenen Konditionen. Er basiert auf der Monte-Carlo-Simulation und beinhaltet die Generierung räumlicher und/oder zeitlicher Cluster (Maris und Oostenveld 2007; Scholten et al. 2016b).

Dazu werden zunächst die Ausgangsstichproben z.B. mittels eines t-Tests für unabhängige Variablen statistisch verglichen. Stichproben mit t-Werten oberhalb einer definierten Grenze werden innerhalb eines Clusters zusammengefasst (Maris und Oostenveld 2007). Wird z.B. die Aktivität eines Frequenzbandes zwischen zwei Konditionen über das gesamte Elektroden-Set verglichen, so bilden diejenigen Elektroden ein räumliches Cluster, welche

- a. t-Werte oberhalb der definierten Grenze (z.B. 95. Perzentile, Scholten et al. 2020) aufweisen und
- b. in räumlicher Beziehung zueinander stehen (Maris und Oostenveld 2007).

Bei der Analyse von Zeit-Frequenz-Spektren wird die zeitliche und spektrale Nähe der Datenpunkte zueinander berücksichtigt. Die t-Werte eines Clusters werden aufsummiert und das Cluster mit der größten Summe wird für die nichtparametrische Statistik verwendet (Maris und Oostenveld 2007). Die Stichproben, die an diesem Cluster beteiligt sind, werden nun in zufallsgenerierte Unterstichproben aufgeteilt (*Resampling*) und mittels eines t-Test verglichen. Dieser Vorgang wird im Rahmen einer Monte-Carlo-Simulation n mal (z.B. 5000 mal) wiederholt (Scholten et al. 2016b). Aus der generierten Verteilung der t-Werte lässt sich ableiten, inwiefern der ursprünglich beobachtete Cluster-Wert zufällig entstanden sein kann. Bei $p \leq 0.05$ kann von einem signifikanten Unterschied zwischen den Konditionen ausgegangen werden.

Der NPCBP-Test kann sowohl einseitig als auch zweiseitig angewandt werden. Bei der zweiseitigen Analyse werden separate Cluster nach positiven und negativen t-Werten gebildet (Maris und Oostenveld 2007). Für den Vergleich zwischen den Clustern wird im Falle einer negativen t-Wert-Summe deren Betrag berücksichtigt. Bei zweiseitigen Tests wird das Signifikanzniveau auf 0.025 festgelegt (Maris und Oostenveld 2007).

Da die nichtparametrische Statistik anhand des Clusters mit der größten t-Wert Summe berechnet wird, wird die *family-wise error rate* (Erhöhung der Wahrscheinlichkeit des Fehlers 1. Art aufgrund multiplen Testens) drastisch reduziert (Maris und Oostenveld 2007). Eine weitere statistische Korrektur ist nicht vonnöten.

In dieser Arbeit wird der der NPCBP-Test zur Identifikation signifikanter räumlicher Cluster beim Vergleich der Frequenzdomänen und signifikanter zeitlicher Cluster bei der Zeit-Frequenz-Analyse angewandt. Im Folgenden werden Cluster mit einer Cluster-Wert-Summe > 0 als positive, solche mit einem Wert < 0 als negative Cluster bezeichnet.

2.4.3 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon 1945) gehört zu den nicht-parametrischen Tests. Er dient dem Vergleich der zentralen Tendenz zweier abhängigen Stichproben. Somit bildet er ein Pendant zum t-Test, das auf nicht-normalverteilte Stichproben anwendbar ist. Die untersuchten Variablen müssen mindestens ordinalskaliert sein. Der Test analysiert zwei Stichproben hinsichtlich der Größe als auch des Vorzeichens ihrer Differenzen. H_0 besagt, dass sich die zentralen Tendenzen beider Stichproben nicht unterscheiden. Bei einem p-Wert ≤ 0.05 wurde von einem signifikanten Unterschied zwischen den zentralen Tendenzen beider Stichproben ausgegangen.

2.4.4 Statistischer Analyseplan

I Kinematische Charakterisierung der Bewegungsmodalitäten (Kapitel 3.1)

In diesem Kapitel werden kinematische Eigenschaften von regulären Taps, ULF-Episoden und Willkürstopps beschreibend dargestellt.

II Korrelationsanalysen (Kapitel 3.2)

Ausgewählte klinische Scores werden mit dem Auftreten von ULF-Episoden korreliert. Bis auf den segmentalen UPDRS III Score ist keine der Variablen normalverteilt (Shapiro-Wilk < 0.05). Aus diesem Grund wird der Korrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt.

IIIa Vergleich der Frequenzdomänen für C3 (Kapitel 3.3)

Die Powerspektren der Bewegungsmodalitäten werden mittels des zweiseitigen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für abhängige Stichproben verglichen (Daten nicht normalverteilt, Shapiro-Wilk $p \leq 0.05$).

Für den Vergleich „ULF vs. reguläres Tapping“ werden reguläre Taps aus dem ersten Experimentalblock, für den Vergleich „Tapping vs. Willkürstopp“ diejenigen aus dem zweiten Experimentalblock verwendet. PD 15 konnte aufgrund von Erschöpfung den zweiten Experimentalblock nicht durchführen und wurde daher von allen Vergleichen, die die Modalität „Willkürstopp“ beinhalten ausgeschlossen. PD 17 und PD 18 zeigten keine ULF-Episoden und wurden daher aus den entsprechenden Analysen ausgeschlossen (Kapitel 3.3.2/3.3.3)

Der statistische Vergleich der Frequenzdomänen der einzelnen Bewegungsmodalitäten erfolgt für folgende Frequenzbänder:

1. Theta (4-7Hz)
2. Alpha (8-12Hz)
3. Beta (13-30Hz)
4. low-Gamma (31-46Hz)

Das Alpha- und Theta-Frequenzband wurden gewählt, da Vorstudien eine pathologisch erhöhte Aktivität innerhalb dieser Frequenzen während FoG bzw. ULF zeigen konnten (Shine et al. 2014; Scholten et al. 2016b). Beta-Oszillationen spielen im Rahmen der kortikalen Bewegungsgenerierung eine tragende Rolle (Neuper und Pfurtscheller 2001) und scheinen bei iPD Patienten in ihrer kortikalen und subkortikalen Modulation gestört zu sein (Weiss et al. 2015; Stegemöller et al. 2016; Scholten et al. 2020). Die Analyse der low-Gamma-Oszillationen erfolgt explorativ, da sämtliche Frequenzdomänen bis 46Hz berechnet wurden. Der Vergleich zwischen den Bewegungsmodalitäten erfolgt zunächst für die Elektrode C3, die über dem linken SM1 liegt (Scholten et al. 2016a).

IIIb Vergleich der Frequenzdomänen für das gesamte Elektrodenset (Kapitel 3.3)

Im nächsten Schritt erfolgt der Frequenzdomänenvergleich für das gesamte Elektrodenset mittels des NPCBP-Tests.

IV Zeit-Frequenz Analysen für reguläres Tapping, ULF und Willkürstopps (Kapitel 3.4, Zang et al. 2022)

Um die zeitliche Entwicklung der kortikalen Aktivität im Verlauf der einzelnen Bewegungsmodalitäten darzustellen, werden die Zeit-Frequenzspektren für C3 und FC3 (Lage über dem linken SM1 bzw. PMA) ermittelt. Die statistische Analyse bezieht sich auf das Alpha- (6-12Hz) und Beta- (13-30Hz) Band.

Für diese und die folgenden Analysen werden 12.012 reguläre Taps (aus dem ersten Experimentalblock) von 14 Probanden, 185 ULF-Episoden von 12 Probanden und 116 Willkürstopps von 13 Probanden verwendet. Da die kinematischen Ereignisse nicht direkt miteinander verglichen werden, ist keine Anpassung der Stichprobengrößen notwendig.

V Berechnung der kortikalen Alpha- und Beta-Power für interpolierte reguläre Taps, ULF und Willkürstopps (Kapitel 3.4, Zang et al. 2022)

Die kortikale Alpha- und Beta-Power wird für die interpolierten Bewegungskonditionen für das gesamte Elektrodenset bestimmt und mittels des NPCBP-Tests analysiert.

VI Analyse der Alpha- und Beta-Band Power während der letzten 500ms von ULF und Willkürstopps (Kapitel 3.5, Zang et al. 2022)

Um die Kompensationsperiode von ULF und Willkürstopps darzustellen, wird die Alpha- und Beta-Power während der letzten 500ms beider Modalitäten und den ersten 50% des folgenden regulären Fingertaps berechnet. Signifikante Änderungen werden durch den NPCBP-Test identifiziert.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik sind, falls nicht anders beschrieben, als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SW) angegeben.

3.1 Kinematische Charakteristika von regulären Fingertaps, ULF und Willkürstopps (Zang et al. 2022)

Durchschnittlich zeigten die Probanden 9 [0 51] (Median [Minimum, Maximum]) ULF-Episoden (erster Experimentalblock), vollzogen 10 [3 13] Willkürstopps (zweiter Experimentalblock), sowie 786 [414 1552] reguläre Fingertaps im ersten und 301 [118 614] Fingertaps im zweiten Experimentalblock. Insgesamt wurden 12012 bzw. 4480 reguläre Fingertaps (erster bzw. zweiter Experimentalblock), 185 ULF-Episoden und 116 Willkürstopps für die späteren Analysen verwendet. Die mittlere Dauer der regulären Taps betrug 287 [109 1488]ms im ersten und 299 [100 1177]ms im zweiten Experimentalblock. ULF Episoden zeigten eine mittlere Länge von 884 [500 3792]ms, Willkürstopps von 2078 [540 13200]ms. Weitere kinematische Eigenschaften sind in Tabelle 6 und 7 angeführt (Zang et al. 2022).

Willkürstopps zeigten im Vergleich zu ULF eine signifikant verringerte Kraftamplitude ($p= 0.001$), sowie eine verringerte kinematische Aktivität im Bereich von 4-6Hz ($p= 0.007$, Abb.8, Zang et al. 2022).

Tabelle 6: Freezing- und Tappingparameter

ID: Identität; PD: Parkinson's Disease (Probandenlabel); Min.: Minimum; Max.: Maximum;

Aufgeführt sind die Charakteristika der regulären Fingertaps aus dem ersten Experimentalblock (Zang et al. 2022).

ID	Anzahl an ULF- Episoden ≥ 0.5s während Tapping	Dauer der ULF- Episoden in ms (Median [Min. Max.]	Dauer eines Fingertaps in ms (Median [Min. Max.]	Mittlere Tapping- Frequenz (Hz)
PD 1	9	713 [531 1398]	376 [148 1255]	2.6
PD 4	1	860	208 [123 480]	4.8
PD 6	9	1088 [645 3696]	361 [129 976]	2.7
PD 7	13	854 [545 2130]	407 [109 892]	2.4
PD 8	3	960 [914 1459]	211 [157 1301]	4.4
PD 10	22	634 [500 1375]	421 [178 1488]	2.4
PD 11	3	1521 [791 2350]	337 [156 1032]	2.8
PD 12	51	968 [504 2238]	277 [139 540]	3.5
PD 13	5	1475[1053 3540]	595 [257 923]	1.7
PD 14	17	861 [560 1505]	405 [240 978]	2.4
PD15	32	995 [500 3388]	183 [121 544]	5.3
PD 16	20	830 [545 3794]	245 [186 1071]	2.8
PD 17	0	/	376 [291 1083]	2.6
PD 18	0	/	228 [171 640]	4.4
Total	185			

Tabelle 7: Charakteristika der willkürlichen Tapping-Stopps

ID: Identität; PD: Parkinson's Disease (Probandenlabel); Min.: Minimum; Max.: Maximum (Zang et al. 2022).

ID	Anzahl an Willkürstopps ≥ 0.5s	Durchschnittliche Dauer der Willkürstopps in ms [Min. Max.]
PD 1	10	1428 [1149 1909]
PD 4	10	860 [689 1693]
PD 6	8	4113[8192 1606]
PD 7	3	2231 [1902 3246]
PD 8	10	2776 [1653 3851]
PD 10	9	2110 [1048 3172]
PD 11	10	1213 [813 2796]
PD 12	10	3044 [1592 4483]
PD 13	10	1754 [1539 2460]
PD 14	10	3068 [2399 4247]
PD15	/	/
PD 16	7	4328 [3528 13200]
PD 17	6	857 [538 1754]
PD 18	13	2171 [652 7628]
Total	116	

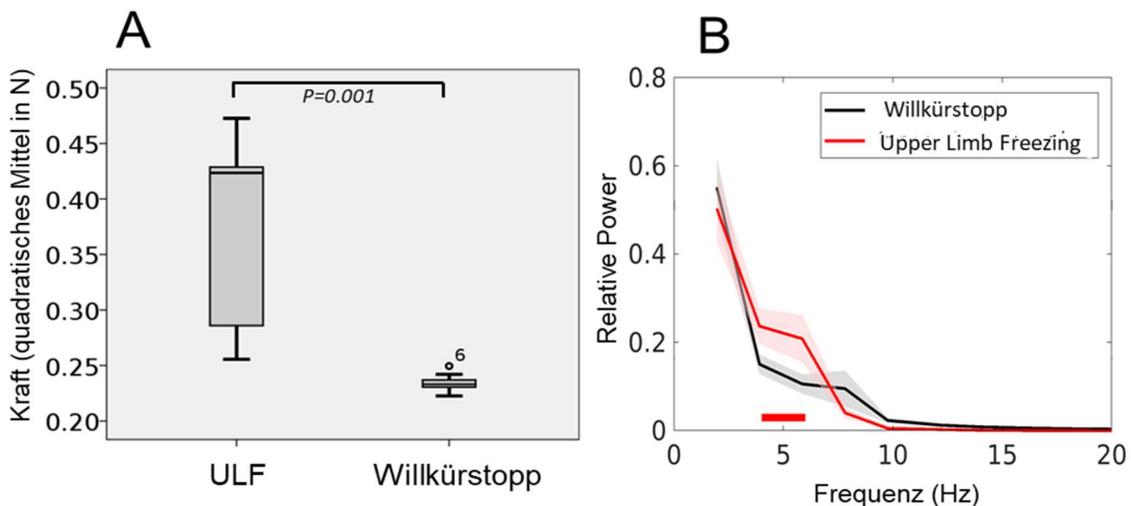


Abbildung 8: Kinematische Unterschiede zwischen ULF und Willkürstopps

A Vergleich der quadratischen Mittel der Kraftamplituden von ULF und Willkürstopps. x-Achse: Kondition; y-Achse: Kraft (quadratisches Mittel in N)

Boxplot: Dargestellt ist der Median sowie das 25%-und das 75%-Quartil (untere/obere Begrenzung). Unterer/oberer Whisker: Minimum/Maximum innerhalb des 1,5-Fachen Interquartilabstandes (IQA); °: Milder Ausreißer ($1,5 \cdot IQA - 3 \cdot IQA$ vom 25%/75%-Quartil entfernt)

B Vergleich der Frequenzdomänen des Kraftsensorsignals während ULF und Willkürstopps. Freezing-Episoden zeigen eine charakteristische Erhöhung der Aktivität im „Freezing-Band“ (Vercruyse et al., 2014a). Signifikante Bereiche sind rot unterstrichen. Schattierungen zeigen den Standardfehler an. x-Achse: Frequenz in Hz; y-Achse: relative Power (Zang et al. 2022).

3.2 Korrelationsanalysen

Um den Zusammenhang zwischen ULF und klinischen Daten darzustellen, wurde die Anzahl an ULF-Episoden pro Patienten mit dem/der individuellen

- a. Erkrankungsdauer,
- b. segmentalen UPDRS III-Score (Items 1-8/15-18),
- c. N-FOGQ-Score,
- d. BDI-Score

korreliert. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman ergab keinen signifikanten Zusammenhang. P-Werte und Korrelationskoeffizienten sind in der Abbildungsbeschreibung aufgeführt.

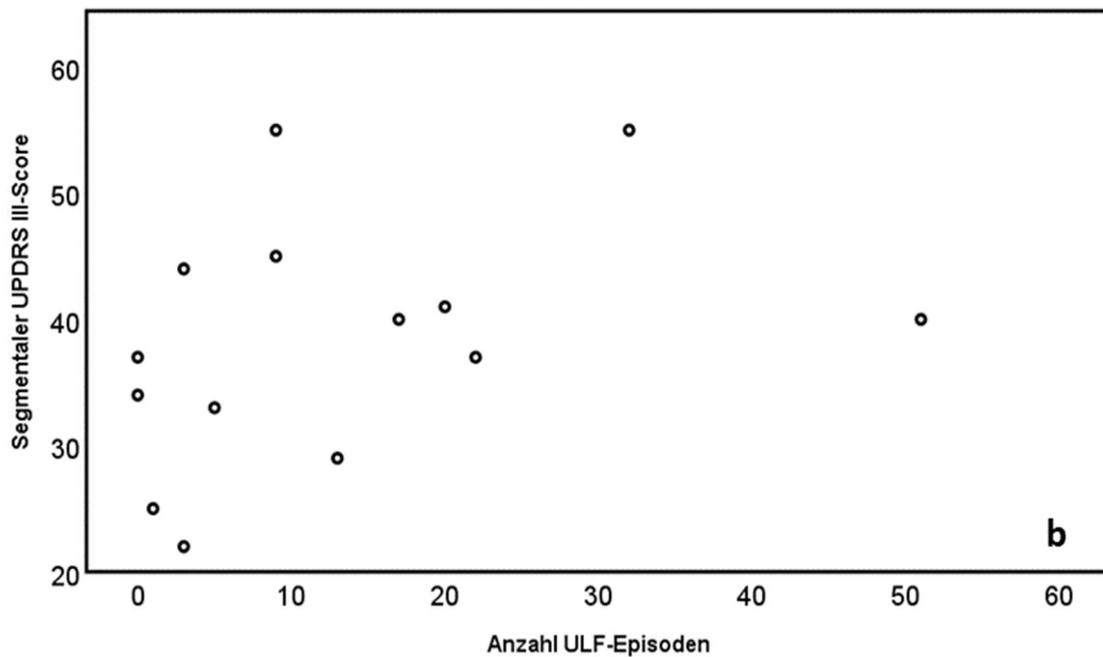
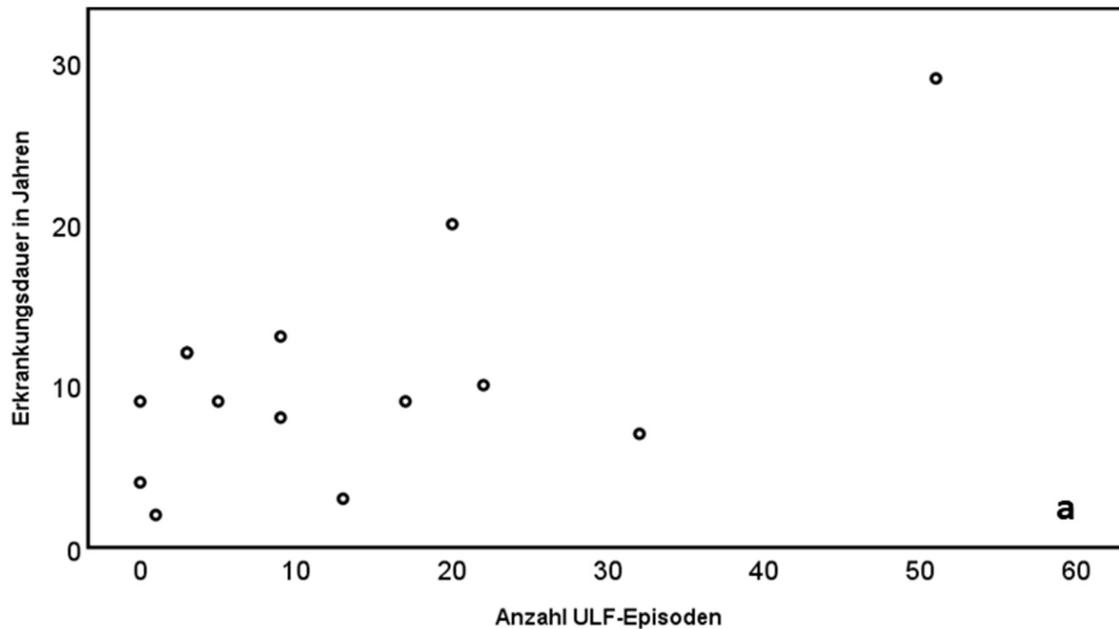


Abbildung 9: Korrelation der Anzahl an ULF-Episoden mit klinischen Testergebnissen (I)

x-Achse: Anzahl an ULF-Episoden; y-Achse: klinische Testwerte

r: Korrelationskoeffizient; p: Signifikanz

Korrelation mit

- a. der Erkrankungsdauer in Jahren ($p=0.2$; $r=0,36$)
- b. dem segmentalen UPDRS III-Score ($p=0.12$; $r=0,44$)

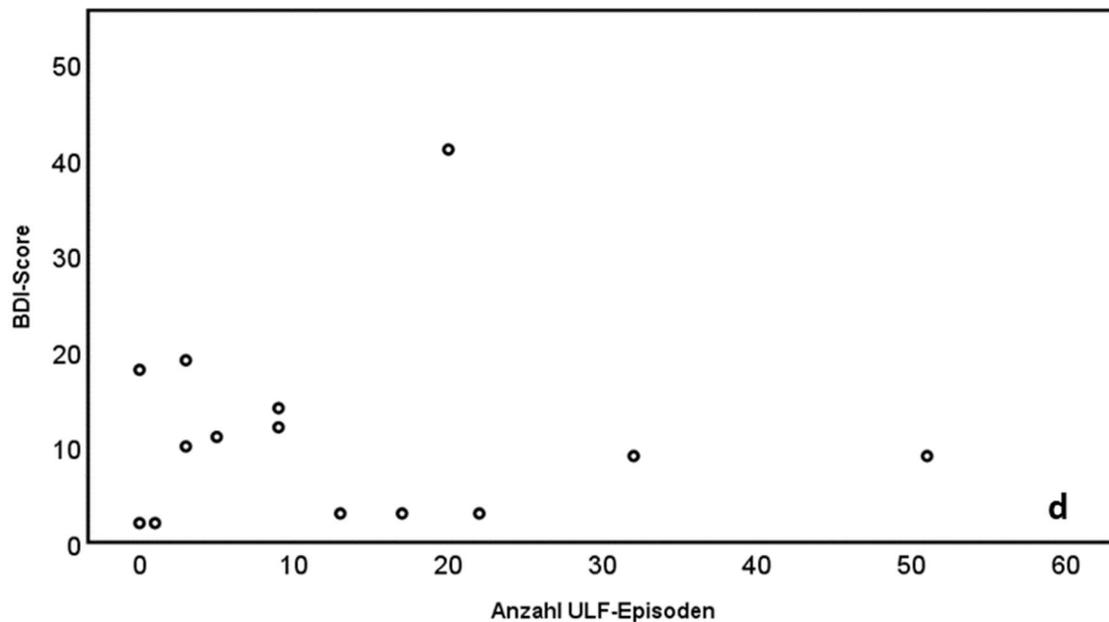
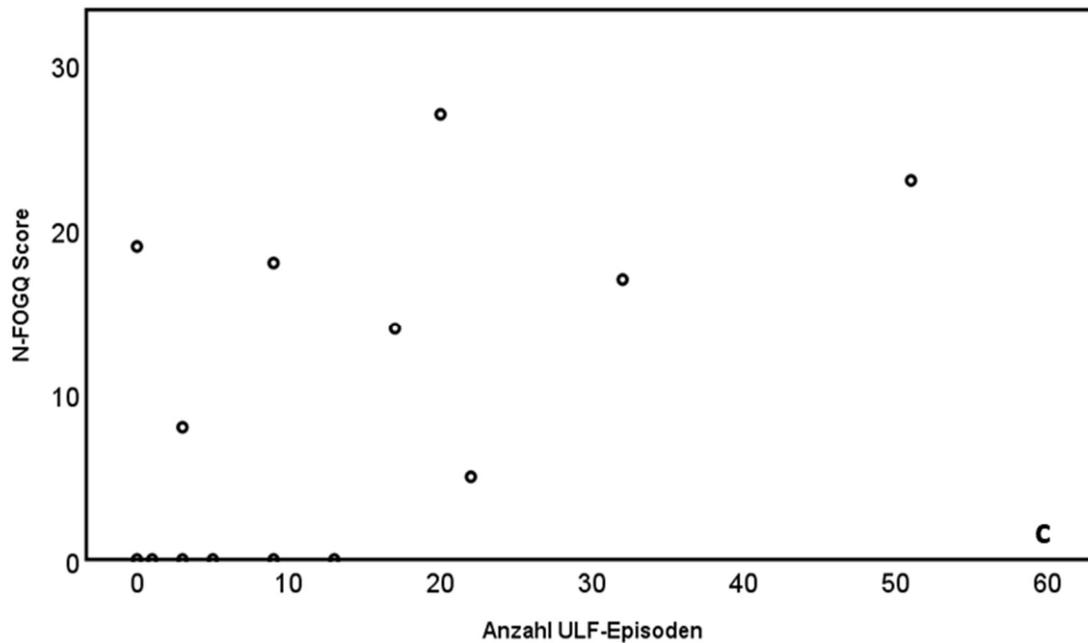


Abbildung 10: Korrelation der Anzahl an ULF-Episoden mit klinischen Testergebnissen (II)

x-Achse: Anzahl an ULF-Episoden; y-Achse: klinische Testwerte

r: Korrelationskoeffizient; p: Signifikanz

Korrelation mit

c. dem N-FOGQ Score ($p=0.11$; $r=0,46$)

d. dem BDI Score ($p=0.96$; $r=-0,14$)

3.3 Vergleich der Frequenzdomänen

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind in diesem Kapitel nur statistisch signifikante Ergebnisse angeführt. Eine detaillierte Darstellung der statistischen Vergleiche für alle Konditionen und Frequenzbänder findet sich in im Anhang (Kapitel 13.1).

3.3.1 Vergleich Tapping vs. Ruhe und Tapping vs. ULF für C3

Der Vergleich der Frequenzdomänen zwischen regulärem Tapping und Ruheableitung ergab keinen signifikanten Unterschied. Für den Vergleich zwischen Tapping und ULF wurden PD 17 und PD 18 aus der Testung ausgeschlossen, da beide Probanden kein Freezing zeigten. Statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0.05$) wurden für das Beta- und das low Gamma-Frequenzband gefunden (Abb. 11). Während ULF war die Aktivität im Beta-Band im Vergleich zu regulärem Tapping signifikant verringert ($p = 0.016^*$). Zudem zeichneten sich ULF-Episoden durch eine im Vergleich zum regulärem Tapping höhere Aktivität im low Gamma Frequenzband aus ($p = 0.043^*$).

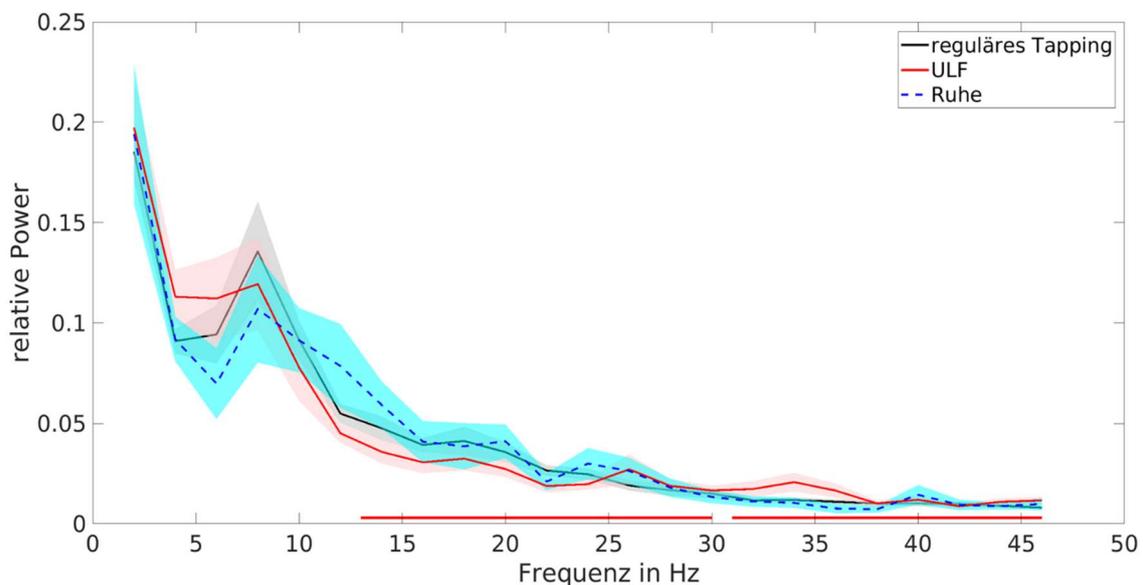


Abbildung 11: Vergleich der Frequenzdomänen von Ruhe, ULF und regulärem Tapping für die Elektrode C3

x-Achse: Frequenzen in Hz; y-Achse: relative Power; Rot: Ruhe; Schwarz: reguläres Tapping, Grün: ULF

Die Schattierungen zeigen den Standardfehler an. Signifikante Bereiche sind rot unterstrichen.

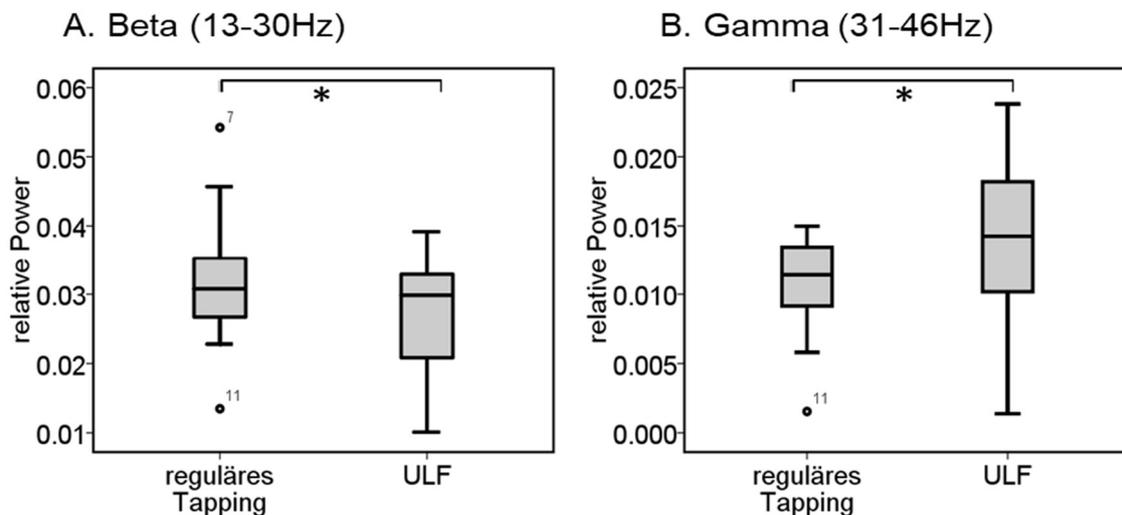


Abbildung 12: Vergleich der relativen Power zwischen regulärem Tapping und ULF im Beta- und Gamma-Frequenzband

x-Achse: Kondition; y-Achse: relative Power; *:Signifikant

Die relative Power ist für jeden Probanden über alle regulären Taps bzw. alle ULF-Episoden gemittelt.

Boxplot: Dargestellt ist der Median sowie das 25%-und das 75%-Quartil (untere/obere Begrenzung). Unterer/oberer Whisker: Minimum/Maximum innerhalb des 1,5-Fachen Interquartilabstandes (IQA); °: Milder Ausreißer ($1,5 \cdot IQA - 3 \cdot IQA$ vom 25%/75%-Quartil entfernt)

3.3.1.1 Vergleich Tapping vs. ULF für alle Elektroden

Während ULF war die relative Alpha-Power im Vergleich zu regulärem Tapping über parietalen und parieto-okzipitalen Ableitungen signifikant verringert ($p=0.018^*$, Abb. 13 A). Ebenso zeigte sich während ULF eine erhöhte relative low Gamma-Power über parietalen und parieto-okzipitalen Ableitungen im Vergleich zu regulärem Tapping ($p=0.008^{**}$, Abb. 13 B).

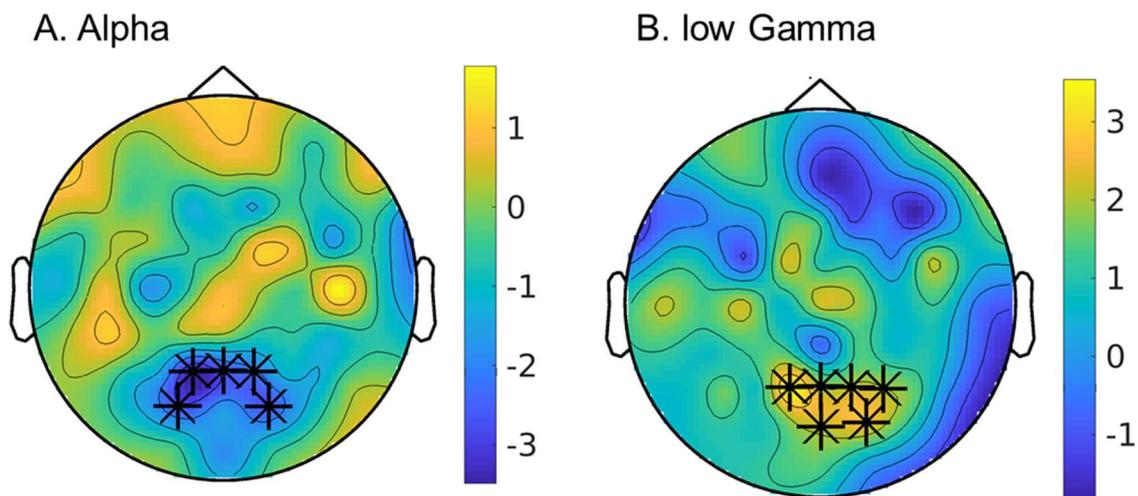


Abbildung 13: Kortikale Aktivitätsunterscheide ULF vs. reguläres Tapping

Topografie signifikanter Aktivitätsänderungen im angegebenen Frequenzband. Sternchen markieren die beteiligten Elektroden. Warme Farben markieren eine höhere relative Power im jeweiligen Frequenzband während ULF. Kalte Farben spiegeln eine geringere relative Power während ULF wider.

A. Negatives Cluster im Alpha-Band. Beteiligte Elektroden: P2, Pz, P1, PO4, PO3

B. Positives Cluster im Gamma-Band. Beteiligte Elektroden: P4, P2, Pz, P1, PO4, POz

3.3.2 Vergleich Tapping vs. Willkürstopps für C3

Für diesen Vergleich wurde die relative Power über allen regulären Taps bestimmt, die im zweiten Experimentalblock („Tapping mit Willkürstopp“) auftraten. PD 15 führte diesen Teil des Experiments nicht durch und wurde von den folgenden Analysen ausgeschlossen. Die relative Beta-Power war während Willkürstopps im Vergleich zu regulärem Tapping signifikant höher ($p=0.033^*$), die relative low-Gamma-Power erniedrigt ($p=0.022^*$, Abb 14).

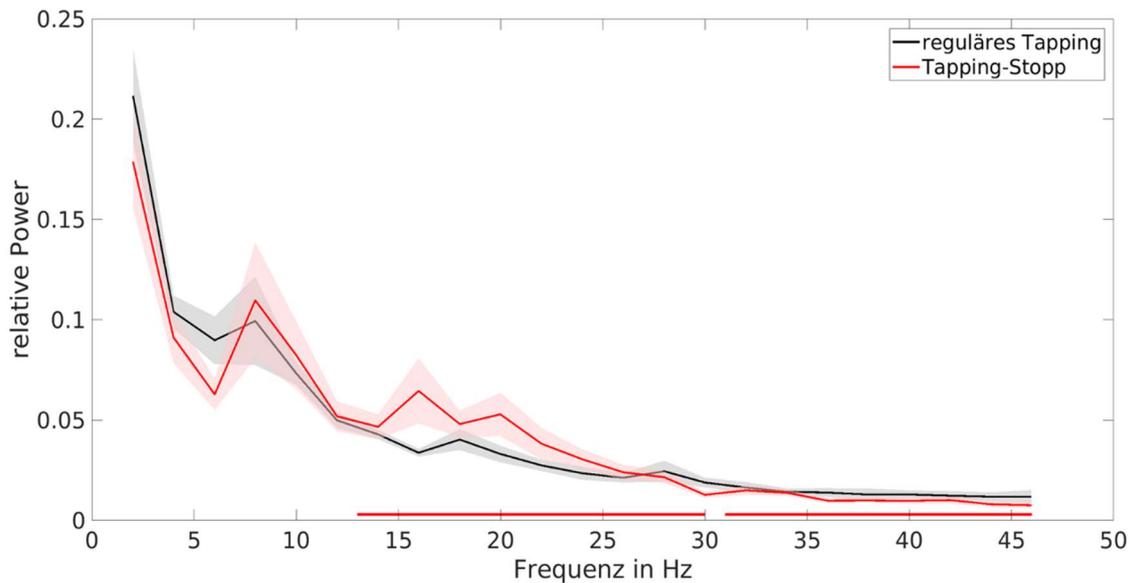


Abbildung 14: Vergleich der Frequenzdomänen von regulärem Tapping und Willkürstopps für die Elektrode C3

x-Achse: Frequenzen in Hz; y-Achse: relative Power; rot: Willkürstopp; schwarz: reguläres Tapping

Die Schattierungen zeigen den Standardfehler an. Signifikante Bereiche sind rot unterstrichen.

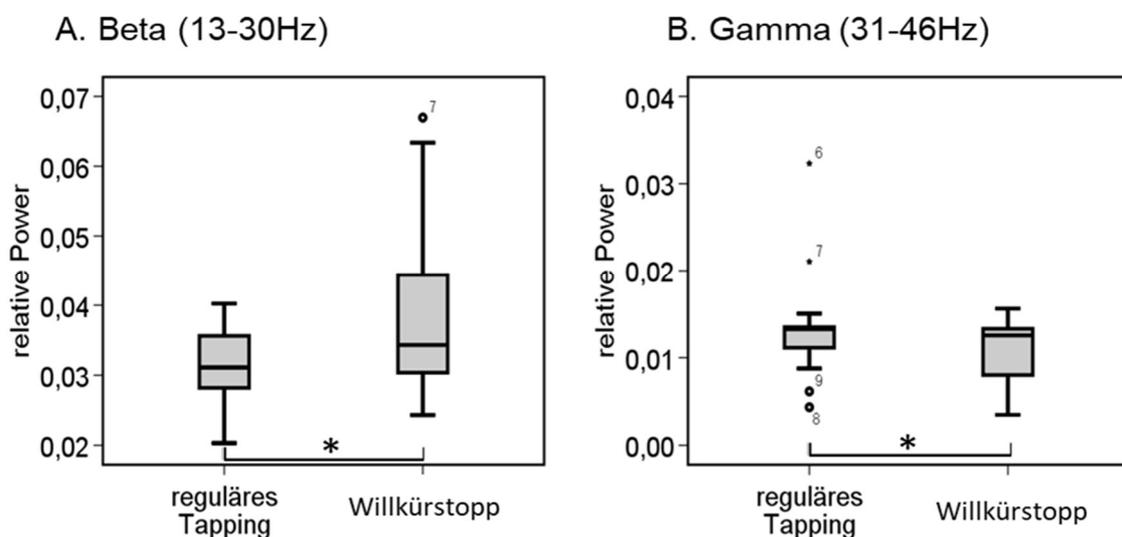


Abbildung 15: Vergleich der relativen Power zwischen regulärem Tapping und Willkürstopps im Beta- und Gamma-Frequenzband

x-Achse: Kondition; y-Achse: relative Power; *: Signifikant,

Die relative Power ist für jeden Probanden über alle regulären Taps des zweiten Experimentalblocks bzw. über alle Willkürstopps gemittelt.

Boxplot: Dargestellt ist der Median sowie das 25%-und das 75%-Quartil (untere/obere Begrenzung). Unterer/oberer Whisker: Minimum/Maximum innerhalb des 1,5-Fachen Interquartilabstandes (IQA); °: Milder Ausreißer ($1,5 \cdot \text{IQA} - 3 \cdot \text{IQA}$ vom 25%/75%-Quartil entfernt); *Zahl: extremer Ausreißer ($>3 \cdot \text{IQA}$ vom 25%/75%-Quartil entfernt)

3.3.2.1 Vergleich Tapping vs. Willkürstopps für alle Elektroden

Während Willkürstopps zeigte sich eine verminderte relative Power im Theta-Band über zentralen, frontalen und parietalen Elektroden ($p = 0.046^*$, Abb. 16).

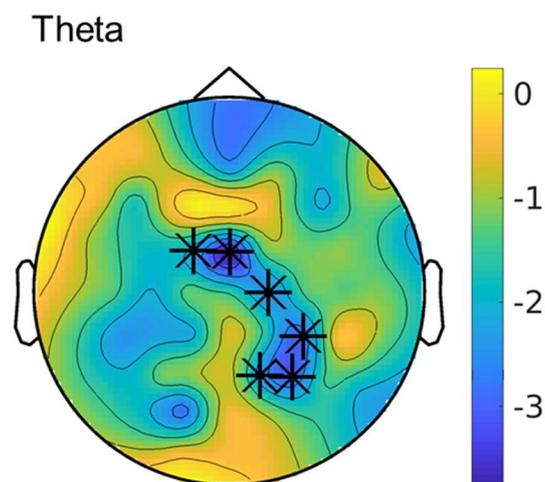


Abbildung 16: Kortikale Aktivitätsunterschiede Tapping vs. Willkürstopps

Topographie signifikanter Aktivitätsänderungen im angegebenen Frequenzband. Sternchen markieren die beteiligten Elektroden. Warme Farben markieren eine höhere relative Power im jeweiligen Frequenzband während Tapping-Stopps. Kalte Farben spiegeln eine geringere relative Power während Tapping-Stopps wider.

Negatives Cluster im Theta-Band. Beteiligte Elektroden: FCz, FC1, C2, CP4, P4, P2

3.3.3 Vergleich ULF vs. Willkürstopps für C3

Die Probanden PD 17 und PD 18 wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da beide kein ULF zeigten. Proband PD 15 wurde ausgeschlossen, da bei diesem die der zweite Experimentalblock nicht durchgeführt wurde und folglich keine Willkürstopps registriert wurden. Im Vergleich zu den Willkürstopps zeichnete sich ULF durch eine signifikant erhöhte Aktivität im Theta- ($p=0.032^*$) und Low Gamma-Band ($p=0.024^*$) sowie eine signifikant verringerte Aktivität im Beta-Band aus ($p=0.0098^*$, Abb. 17).

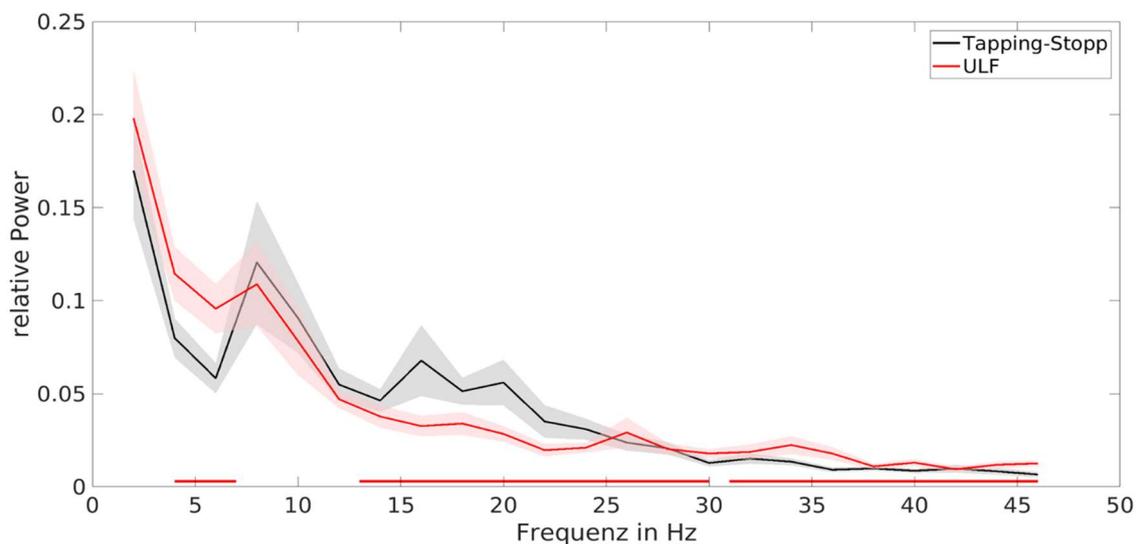


Abbildung 17: Vergleich der Frequenzdomänen von ULF und Willkürstopps Stopps für die Elektrode C3

x-Achse: Frequenzen in Hz; y-Achse: relative Power; rot: ULF; schwarz: Willkürstopp; Die Schattierungen zeigen den Standardfehler an. Signifikante Bereiche sind rot unterstrichen.

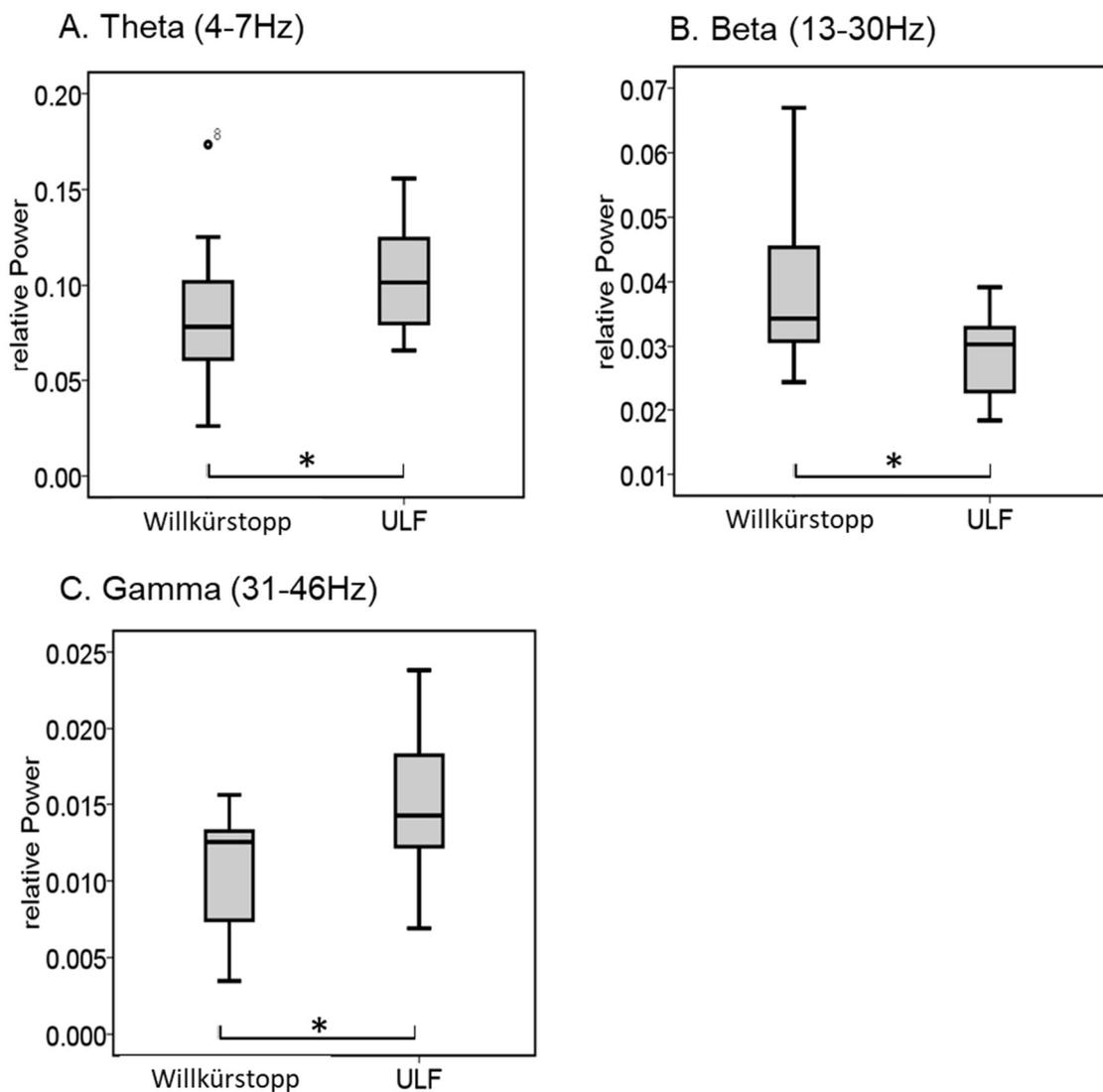


Abbildung 18: Vergleich der relativen Power zwischen Willkürstopps und ULF im Theta-, Beta- und Gamma-Frequenzband

x-Achse: Kondition; y-Achse: relative Power; *: Signifikant

Die relative Power ist für jeden Probanden über alle Willkürstopps und ULF-Episoden gemittelt.

Boxplot: Dargestellt ist der Median sowie das 25%-und das 75%-Quartil (untere/obere Begrenzung). Unterer/oberer Whisker: Minimum/Maximum innerhalb des 1,5-Fachen Interquartilabstandes (IQA); °: Milder Ausreißer (1,5*IQA-3*IQA vom 25%/75%-Quartil entfernt)

3.3.3.1 Vergleich ULF vs. Willkürstopps für alle Elektroden

Im Vergleich zu Willkürstopps zeigte sich während ULF eine signifikant erhöhte relative Power im Theta-Band, die über zentrale und bihemispherisch parietale Ableitungen auftrat ($p=0.036^*$, Abb. 19).

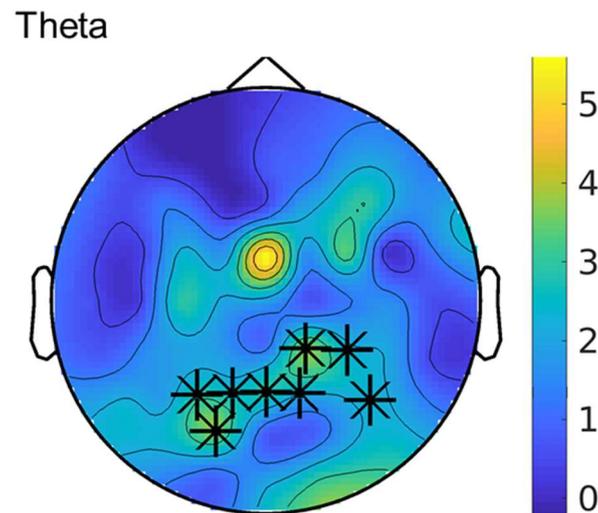


Abbildung 19: Kortikale Aktivitätsunterscheide Willkürstopps vs. ULF

Topographie signifikanter Aktivitätsänderungen im angegebenen Frequenzband. Sternchen markieren die beteiligten Elektroden. Warme Farben markieren eine höhere relative Power im jeweiligen Frequenzband während ULF. Kalte Farben spiegeln eine geringere relative Power während ULF wider.

Positives Cluster im Theta-Band. Beteiligte Elektroden: CP4, CP2, P6, P2, Pz, P1, P3, PO3

3.4 Zeit-Frequenz-Analysen

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind in diesem Kapitel nur statistisch signifikante Ergebnisse angeführt. Eine detaillierte Darstellung der statistischen Vergleiche für alle Konditionen und Frequenzbänder findet sich in im Anhang (Kapitel 13.2).

3.4.1 Zeit-Frequenz-Spektren regulärer Taps für C3 und FC3 (Zang et al. 2022)

Im Verlauf eines Tap-Zyklus kam es zu einer Abnahme der Alpha-Power über C3 und FC3. Diese war statistisch signifikant (im Vergleich gegen 0) im Bereich 6-12Hz im ersten Drittel des Tap-Zyklus über C3 ($p=0.01^*$) bzw. im Bereich 6-11Hz zwischen 15-50% des Tap-Zyklus über FC3 ($p=0.002^{**}$, Abb. 20). Die Beta-Power zeigte keine signifikante Power-Modulation

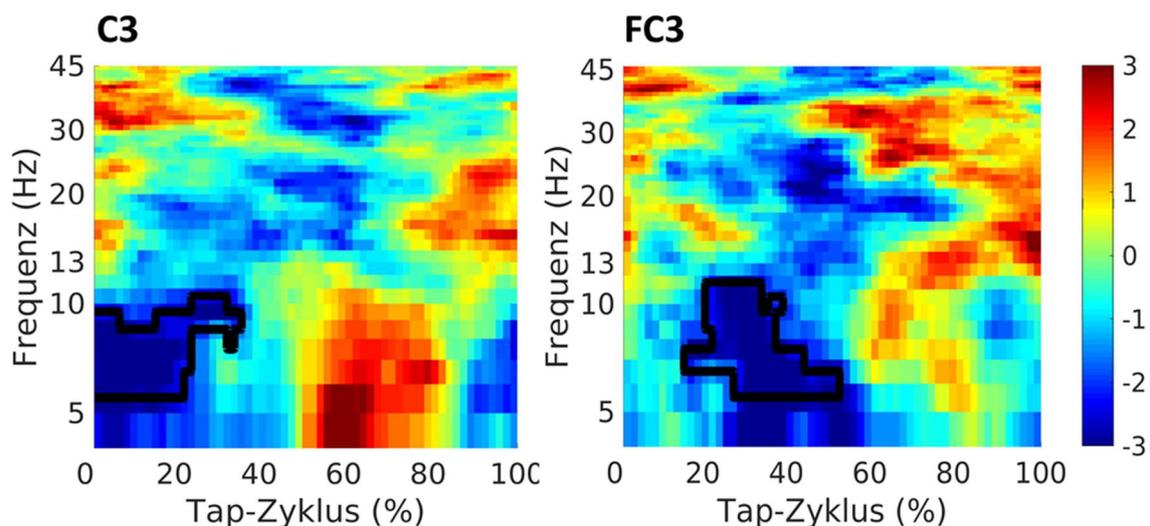


Abbildung 20: Zeit-Frequenz-Repräsentation eines regulären Tap-Zyklus für C3 und FC3

x-Achse: Tap-Zyklus in %; y-Achse: Frequenzen in Hz; Colorbar: statistische Einheiten (z-Wert)

Warme Farben zeigen eine höhere und kalte Farben eine niedrigere relative Power im Vergleich zur Baseline. Werte innerhalb der schwarz umrandeten Bereiche sind signifikant unterschiedlich von Null (Zang et al. 2022).

3.4.1.1 Kortikale Alpha- und Beta-Power im Verlauf eines Tap-Zyklus (Zang et al. 2022)

Für das gesamte Elektrodenset zeigte sich eine signifikante Abnahme der relativen Alpha-Power ($p=0.012^*$) über dem linken SM1 (C3), dem linken PMA (FC3) sowie okzipitalen Ableitungen (Oz) bei 25% des Tap-Zyklus (Abb. 21, Zang et al. 2022). Die relative Beta-Power war zu Beginn (0%) und Ende (100%) des Tap-Zyklus signifikant erhöht über bihemisphärischen frontalen (F3, F4) Ableitungen und bei 75% über okzipitalen (Oz) und parietalen Arealen (F2, F5, Abb. 21)

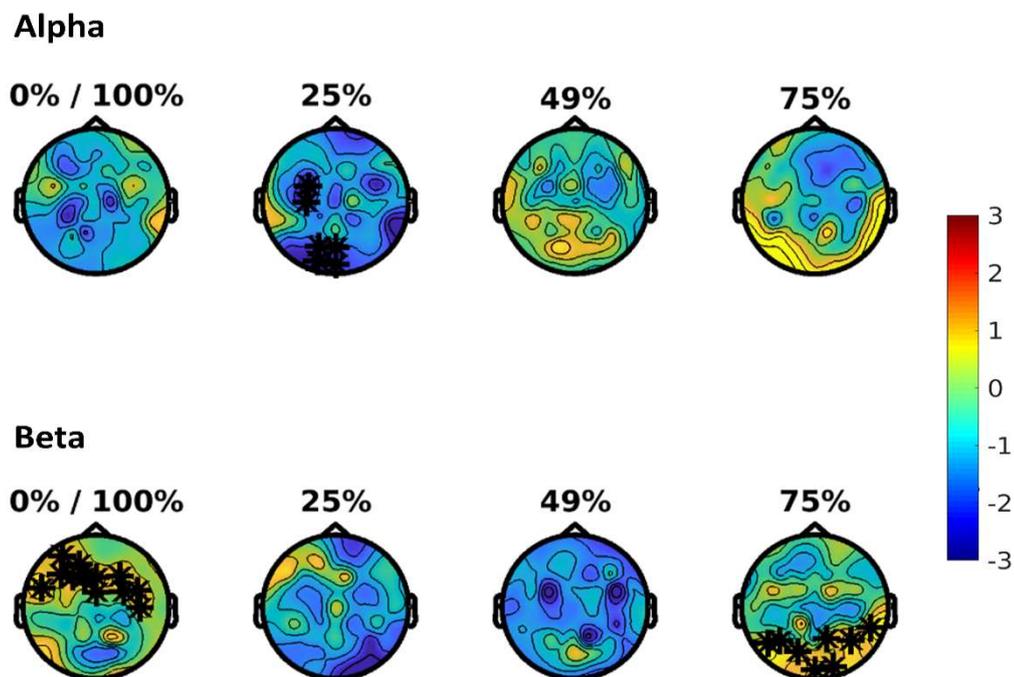


Abbildung 21: Relative Alpha- und Beta-Power im Verlauf eines regulären Taps

Colorbar: statistische Einheiten (z-Wert)

Warme Farben zeigen eine höhere und kalte Farben eine niedrigere relative Power im Vergleich zur Baseline. Mit „*“ markierte Elektroden sind an signifikanten Clustern beteiligt (Zang et al. 2022).

Markierte Elektroden:

Alpha: 25%: FC3, C3, POz, Oz, O1

Beta: 0/100%: AF3, AF7, F4, Fz, F1, F3, F5, FC6, FC4, FCz, FT7, C6; 75%: TP8, P6, P2, P5, P7, PO3, O2, Oz

3.4.2 Zeit-Frequenz-Spektren von Willkürstopps für C3 und FC3 (Zang et al. 2022)

Während der Willkürstopps zeigte sich eine signifikante Zunahme der Beta-Power von 14-30Hz bei 21-34%, sowie von 16-30Hz bei 34-46% des interpolierten Stopps über C3 ($p=0.008^{**}/0.038^*$, Abb. 22 Zang et al. 2022). Über FC3 war die Beta-Power im Bereich 13-30Hz bei 29-62% des Stopps signifikant erhöht ($p=0.016^*$, Abb. 22). Für das Alpha-Band konnte kein signifikanter Unterschied im Kontrast zur Baseline identifiziert werden.

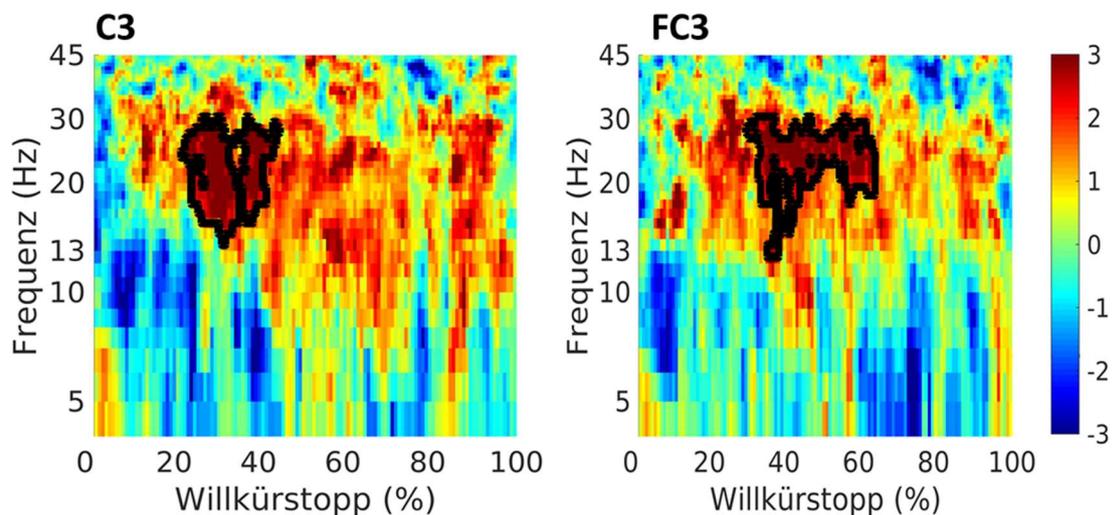


Abbildung 22: Zeit-Frequenz-Repräsentation interpolierter Willkürstopps für C3 und FC3

x-Achse: Willkürstopp in %; y-Achse: Frequenzen in Hz; Colorbar: statistische Einheiten (z-Wert)

Warme Farben zeigen eine höhere und kalte Farben eine niedrigere relative Power im Vergleich zur Baseline. Werte innerhalb der schwarz umrandeten Bereiche sind signifikant unterschiedlich von Null (Zang et al. 2022).

3.4.2.1 Kortikale Alpha- und Beta-Power im Verlauf der Willkürstopps (Zang et al. 2022)

Während des Willkürstopps zeigte sich eine signifikante Zunahme der relativen Beta-Power über linkem und rechtem SM1 (C3, C4), sowie frontalen (F3, F4), zentralen (Fz, FCz) und parietalen (P2, P4) Ableitungen. Diese war zwischen 40-60% des Willkürstopps am stärksten ausgeprägt war ($p=0.012$, Abb. 23, Zang et al. 2022). Die relative Alpha-Power war zu Beginn des Willkürstopps weitläufig über rechtshemispherischen Ableitungen verringert ($p=0.005^{**}$)

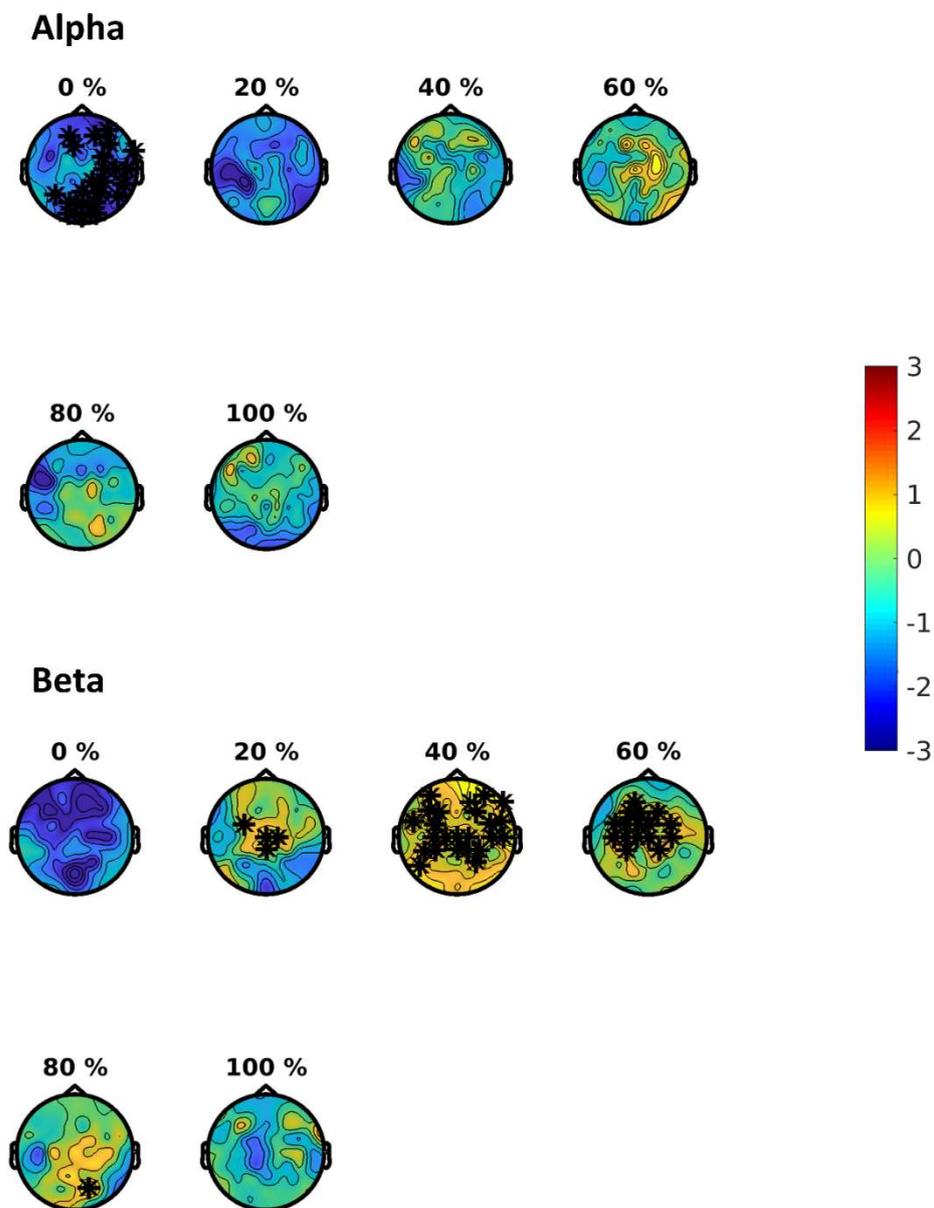


Abbildung 23: Relative Alpha- und Beta-Power im Verlauf eines Willkürstopps

Colorbar: statistische Einheiten (z-Wert)

Warme Farben zeigen eine höhere und kalte Farben eine niedrigere relative Power im Vergleich zur Baseline. Mit „*“ markierte Elektroden sind an signifikanten Clustern beteiligt (Zang et al. 2022).

Markierte Elektroden:

Alpha: 0%: FP2, FP1, AF8, AF4, AF3, F6, F1, FT10, FC4, T8, C6, C4, TP8,
CP4, CP2, P8, P4, Pz, P5, PO4, POz, PO3, O2, Oz, O1

Beta: 20%: FCz, FC3, C2, Cz, CP

40%: AF8, AF4, AF3, AF7, F8, F4, F3, F5, FT10, FT8, FC6, FC2, FCz,
FC3, T8, C6, Cz, C1, C3, CP3, CP5, P4, P2

60%: AF3, F2, F3, F1, FC4, FCz, FC1, FC3, FC5, C4, Cz, C1, C3, C5,
CP2

80%: CPz

3.4.3 Zeit-Frequenz-Spektren von ULF für C3 und FC3 (Zang et al. 2022)

Über C3 und FC3 konnte während ULF keine signifikante Zu -oder Abnahme der Alpha-/Beta-Power beobachtet werden.

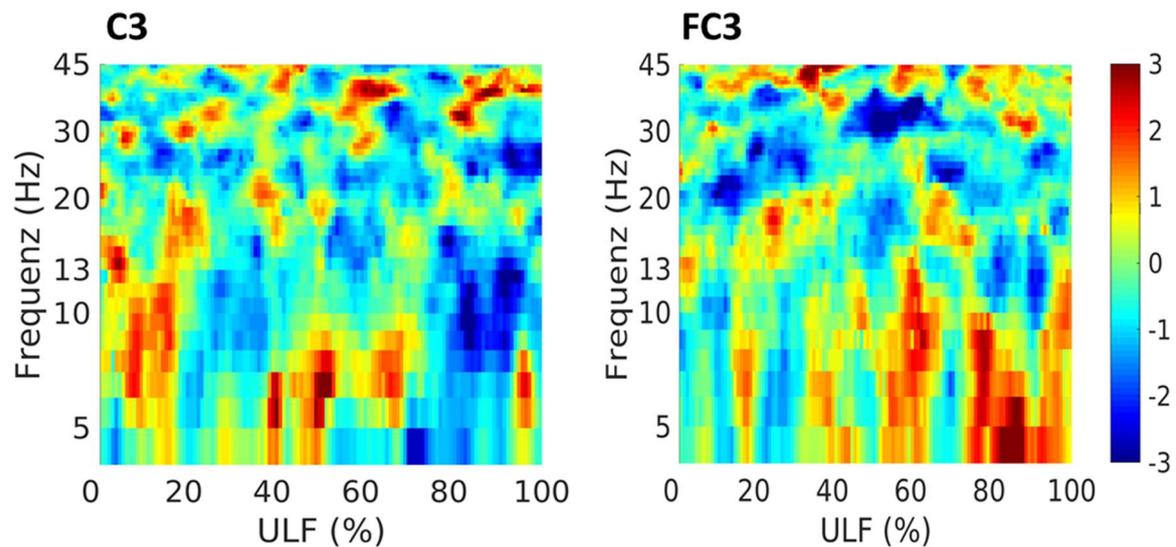


Abbildung 24: Zeit-Frequenz-Repräsentation interpolierter ULF-Episoden für C3 und FC3

x-Achse: Willkürstopp in %; y-Achse: Frequenzen in Hz; Colorbar: statistische Einheiten (z-Wert)

Warme Farben zeigen eine höhere und kalte Farben eine niedrigere relative Power im Vergleich zur Baseline (Zang et al. 2022).

3.4.3.1 Kortikale Alpha- und Beta-Power im Verlauf von ULF (Zang et al. 2022)

Während ULF konnte keine signifikante Modulation der Alpha- und/oder Beta-Power über dem Elektrodenset beobachtet werden (Abb. 25)

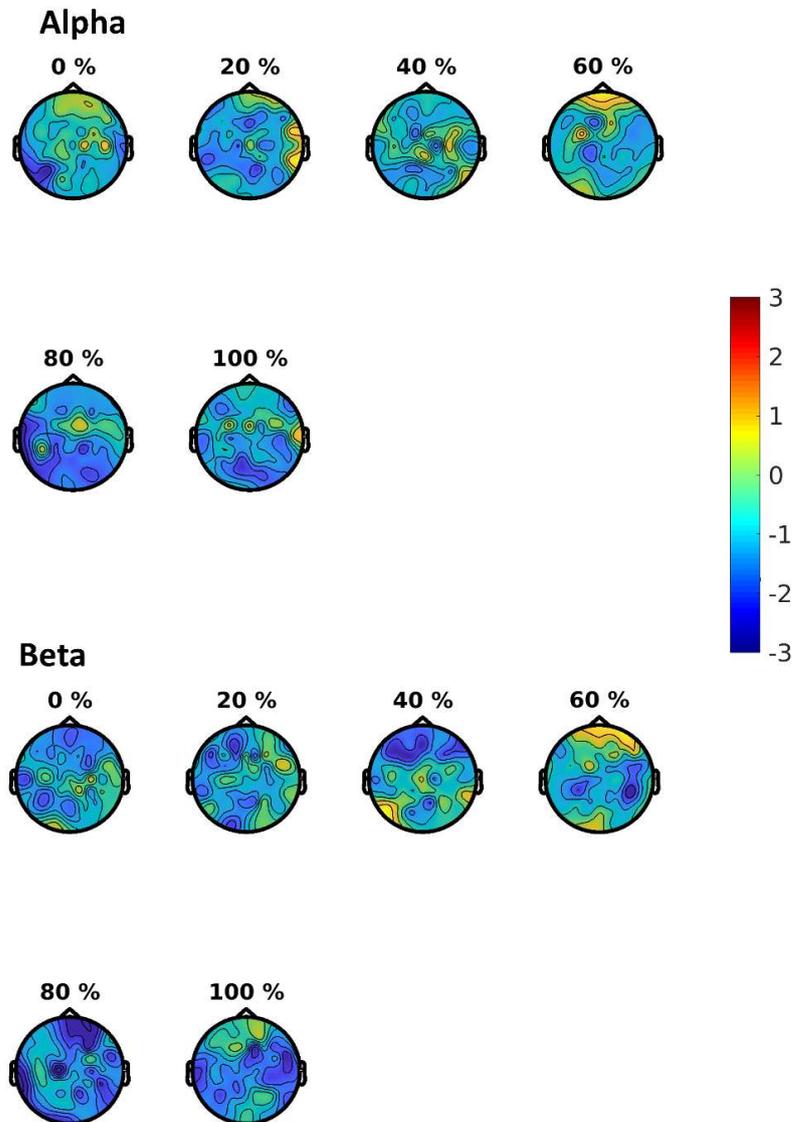


Abbildung 25: Relative Alpha- und Beta-Power im Verlauf von ULF

Colorbar: statistische Einheiten (z-Wert)

Warme Farben zeigen eine höhere und kalte Farben eine niedrigere relative Power im Vergleich zur Baseline (Zang et al. 2022).

3.5 Modulation von Alpha- und Beta-Power in der Übergangsphase von Willkürstopp/ULF zum nächsten regulären Tap (Zang et al. 2022)

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind in diesem Kapitel nur statistisch signifikante Ergebnisse angeführt. Eine detaillierte Darstellung der statistischen Vergleiche für alle Konditionen und Frequenzbänder findet sich im Anhang (Kapitel 13.3).

Am Ende der ULF-Episoden zeigte sich eine signifikante Abnahme der relativen Beta Power über C3, FCz und FC2 ($p=0.026^*$, Abb. 26, Zang et al. 2022). Während der ersten 25% des folgenden Tap-Zyklus war die relative Beta-Power über rechts-frontalen (F2) und parietalen (FT8, T8) Elektroden signifikant verringert ($p=0.026^*$, Zang et al. 2022). Auch während ULF zeigten sich keine signifikanten Cluster für das Alpha-Band.

Während der Willkürstopps war bis 300ms vor der Wiederaufnahme des regulären Tappings die relative Beta-Power über okzipitalen und rechts parietalen Elektroden signifikant erhöht ($p=0.044^*$, Abb.27, Zang et al. 2022). Mit Beginn des nächsten Taps (Abb. 27, Zeitpunkt 0) nahm die relative Beta-Power über fronto-zentralen Ableitungen, inkl. C3, ab und blieb während der ersten 50% des Tap-Zyklus niedrig. Diese Reduktion der Beta-Power erwies sich jedoch nicht als signifikant. Für das Alpha-Band konnten während der Willkürstopps keine signifikanten Power-Modulationen detektiert werden (Abb. 27, Zang et al. 2022).

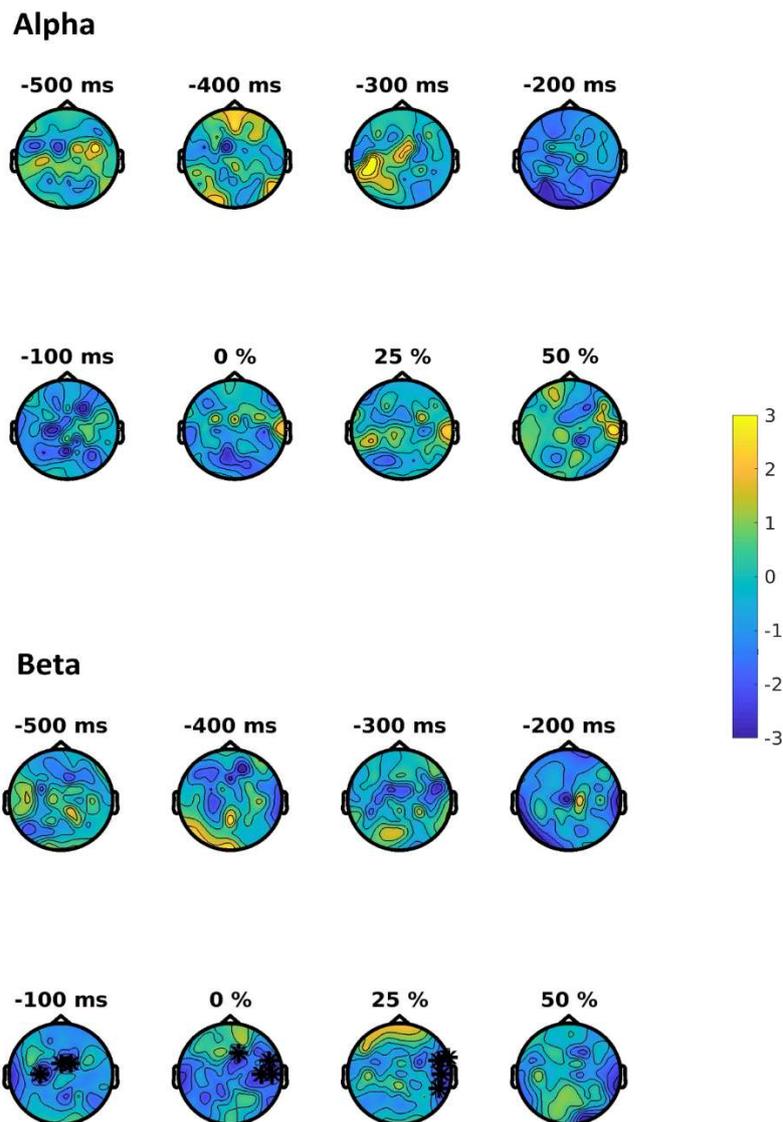


Abbildung 26: Relative Alpha- und Beta Power während der letzten 500ms der ULF-Episoden und den ersten 50% des nächsten regulären Taps

Colorbar: statistische Einheiten (z-Wert)

Der Zeitpunkt „0%“ stellt den Beginn des nächsten regulären Taps nach ULF dar. Warme Farben zeigen eine höhere und kalte Farben eine niedrigere relative Power im Vergleich zur Baseline (Zang et al. 2022).

Markierte Elektroden (Beta):

-100ms: FC2, FCz, C3

0%: F2, FT8, T8, C6

25% FT10, Ft8, T8, TP8

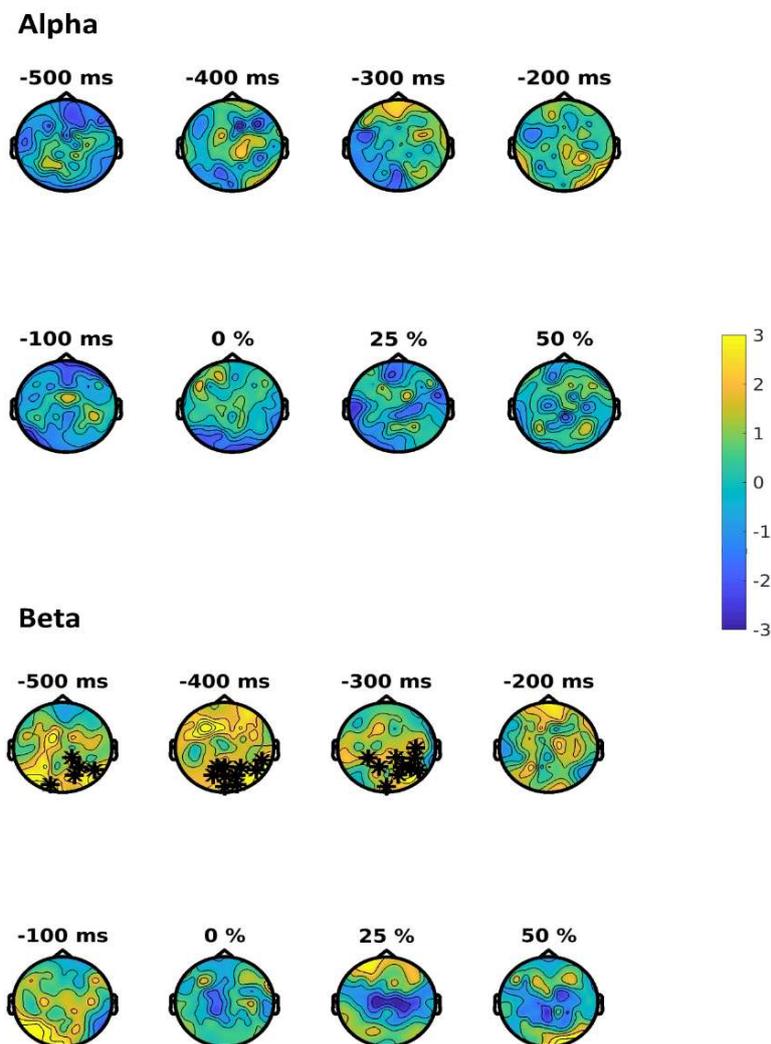


Abbildung 27: Relative Alpha- und Beta Power während der letzten 500ms der Willkürstopps und den ersten 50% des nächsten regulären Taps

Colorbar: statistische Einheiten (z-Wert)

Der Zeitpunkt „0%“ stellt den Beginn des nächsten regulären Taps nach Willkürstopp dar. Warme Farben zeigen eine höhere und kalte Farben eine niedrigere relative Power im Vergleich zur Baseline (Zang et al. 2022).

Markierte Elektroden (Beta):

-500ms: CP2, P8, P4, PO4,O1

-400ms: TP8, P8, P4, Pz, P1, PO4, POz, PO3, O2, Oz

-300ms: C6, CP6, CP2, CP3, P8, P6, P4, P1, PO4, Oz

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Vergleich der Frequenzdomänen: Im Vergleich zu regulärem Tapping weisen ULF-Episoden eine geringere relative Beta-Power über dem linken SM1 (C3) auf. Darüber hinaus ist während ULF die okzipitale low Gamma Aktivität im Vergleich zu regulärem Tapping erhöht, die okzipitale Alpha-Aktivität verringert. Beim Vergleich von ULF und Willkürstopps fällt eine verringerte kortikale Theta-Aktivität über zentralen und parietalen Ableitungen während ULF auf. Willkürstopps zeigen eine signifikant höhere Beta-Aktivität über C3 im Vergleich zu regulärem Tapping und ULF.

Zeit-Frequenz-Analysen: In der ersten Hälfte eines Tap-Zyklus nimmt die relative Alpha-Power über C3 und FC3 ab. Am Anfang und Ende jedes Tap-Zyklus zeigt sich eine erhöhte kortikale Beta-Power über frontalen Ableitungen. ULF zeigen hingegen keine signifikante Modulation im Alpha- und Beta-Band. Während Willkürstopps ist die kortikale Beta-Power über C3 und FC3 sowie über frontalen, zentralen und parietalen Ableitungen erhöht.

Modulation kortikaler Alpha-/Beta-Power am Ende von ULF und Willkürstopps: In den letzten 100ms von ULF vor Einsetzen des nächsten regulären Taps nimmt die relative Beta-Power über C3 sowie zentralen Ableitungen ab. Bei Bewegungsbeginn ist eine verringerte Beta-Power über rechten präfrontalen und temporalen Ableitungen nachweisbar. Willkürstopps zeigen bis 300ms vor Bewegungswiederaufnahme eine signifikant erhöhte Beta-Power über okzipitalen und parietalen Elektroden.

4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass iPD Patienten bei der Ausführung repetitiver Bewegungssequenzen auf eine verstärkte Aktivierung des präfrontalen Kortex angewiesen sind. Die parallele Aktivierung mehrere Basalganglienschleifen (bei krankheitsbedingt verminderter, subkortikaler Verarbeitungskapazität) könnte die Entstehung von ULF begünstigen (Lewis und Barker 2009). Zum ersten Mal konnte gezeigt werden, dass während ULF bewegungsphasenabhängige Frequenzmodulationen nicht generiert werden. Dabei unterscheiden sich ULF-Episoden grundlegend von willkürlichen Bewegungsunterbrechungen hinsichtlich Frequenzaktivität, zeitlicher und räumlicher kortikaler Aktivierungsmuster. Relevant ist dabei die Beobachtung, dass die Kompensation von ULF von einer Aktivierung des kontralateralen präfrontalen Kortex begleitet wird. Daraus ergibt sich ein potenzieller Ansatzpunkt für neue, spezifische Therapiekonzepte, die auf lange Sicht die Häufigkeit und Symptomschwere von Freezing wesentlich verbessern könnten.

4.1 Modulation kortikaler Alpha- und Beta Aktivität als Korrelat intakter Bewegungsgenerierung?

Während eines regulären Fingertaps konnte eine signifikante Abnahme der kortikalen Alpha-Power im ersten Drittel des Bewegungszyklus über dem kontralateralen SM1 und PMA nachgewiesen werden. Diese Beobachtung deckt sich mit Vorstudien, die zeigen konnten, dass distinkte Bewegungsphasen über eine Modulation von Alpha- bzw. Beta-Aktivität auf kortikaler Ebene repräsentiert werden (Seeber et al. 2016). Diese Modulation ist sowohl bei gesunden Probanden (Seeber et al. 2016) als auch bei iPD Patienten in Phasen suffizienter Bewegungsgenerierung nachweisbar (Scholten et al. 2020). Jedoch ist bei iPD Patienten die bewegungsassoziierte Suppression kortikaler Beta-Aktivität häufig geringer ausgeprägt als bei gesunden Probanden, was mit unregelmäßigeren Bewegungsrhythmen assoziiert ist (Stegemöller et al. 2016). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen Ähnliches: Während eines regulären Tap-Zyklus war die Abnahme der kortikalen Power über SM1 nur für das Alpha-Band signifikant. Die Alpha-Desynchronisation war nicht auf motorische Areale beschränkt, sondern zeigte sich auch über okzipitalen Ableitungen. Die Abnahme okzipitaler Alpha-

Aktivität wird allgemein als Korrelat erhöhter (visueller) Aufmerksamkeit gewertet (Pfurtscheller et al. 1994; Tallon-Baudry et al. 2005) und könnte im Kontext des Studiendesigns eine kurzzeitig verstärkte Fokussierung der Probanden auf das visuelle Feedback abbilden.

Zu Beginn und Ende eines jeden Tap-Zyklus kam es zu einem signifikanten Anstieg der kortikalen Beta-Power über bihemisphärischen frontalen Arealen. Während der aktiven Bewegungsausführung im Rahmen des Fingertaps war diese nicht länger nachweisbar. Eine erhöhte Beta-Aktivität ist Ausdruck einer verstärkten kortikalen Reaktionshemmung (*response inhibition*) (Pfurtscheller 2000; Verbruggen und Logan 2008). Diese ist für die Generierung und Anpassung motorischer Programme essentiell (Little et al. 2019). Bei repetitiven Bewegungen wird ein ausgeführtes Bewegungsprogramm zunehmend über Rückkopplungsprozesse innerhalb der motorischen Basalganglienschleife modifiziert (Turner und Desmurget 2010). Dadurch wird eine Automatisierung der Bewegung begünstigt, was wiederum eine Reduktion der benötigten kortikalen Ressourcen nach sich zieht (Jäncke et al. 2000; Hallett 2008). Die Aktivierung des präfrontalen Kortex zur Aufrechterhaltung einer repetitiven Bewegungssequenz kann als Störung dieses Automatisierungsprozesses gewertet werden (Hallett 2008; Nonnekes et al. 2019). Wird für die Ausführung einer Bewegungssequenz eine parallele Aktivierung mehrerer Basalganglienschleifen benötigt, so kann das bei iPD Patienten zu einer temporären „Überlastung“ der Basalganglien führen, welche sich klinisch als Freezing manifestiert (Lewis und Shine 2016). Zusammenfassend stützen die Ergebnisse dieser Studie die Hypothese, dass eine gestörte Anpassung motorischer Programme und die damit einhergehende Abhängigkeit von zusätzlichen kortikalen Ressourcen die Entstehung von Freezing begünstigen (Lewis und Barker 2009; Nonnekes et al. 2019).

4.2 ULF und willkürliche Bewegungsstopps: Unterschiede in der supraspinalen Entstehung von Bewegungsunterbrechungen

Über die kortikale Signatur von ULF ist bislang nur wenig bekannt (Weiss et al. 2019). Vorarbeiten konnten zeigen, dass die beschriebenen

bewegungsphasenabhängigen Oszillationen bereits vor dem Auftreten von ULF nicht mehr nachweisbar sind (Scholten et al. 2020). Während ULF etabliert sich eine im Vergleich zur regulären Bewegung verstärkte Alpha-Aktivität (Scholten et al. 2016b), was als Indiz für eine kortikale Top-down Inhibition der Bewegungsausführung gewertet wurde (Klimesch et al. 2007; Scholten et al. 2016b). Die Ergebnisse dieser Studie weisen auf einen anderen Pathomechanismus hin. Während ULF konnte keine signifikante Modulation im Alpha- oder Beta-Frequenzband nachgewiesen werden. Eine Zunahme der Beta-Power über SM1 und PMA als Zeichen einer willkürlichen Bewegungsunterbrechung (Androulidakis et al. 2007; Zhang et al. 2008) konnte während ULF weder in der Frequenzdomäne, noch in der Zeit-Frequenz-Analyse nachgewiesen werden. Tatsächlich fiel beim Vergleich der Frequenzdomänen eine signifikante verringerte Beta-Power während ULF im Vergleich zu regulärem Tapping über SM1 auf.

Die als Kontrollkondition durchgeführten Willkürstopps zeigten im Einklang mit der Literatur eine Zunahme der kortikalen Beta Power über SM1 und PMA (Pfurtscheller 2000; Androulidakis et al. 2007; Zhang et al. 2008; Verbruggen und Logan 2008). Die Beta-Aktivität während Willkürstopps war im direkten Vergleich mit regulärem Tapping und ULF signifikant höher. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass sich die Mechanismen hinter ULF und Willkürstopps fundamental unterscheiden. Während der Willkürstopps wird die Ausführung eines motorischen Programms aktiv im Sinne eines Top-down Prozesses inhibiert (Pfurtscheller 2000). ULF hingegen hat seinen Ursprung nach derzeitigem Wissensstand auf Ebene der Basalganglien. Der Verlust bewegungstypischer Frequenz-Modulationen während ULF spiegelt am ehesten einen Zusammenbruch des (motor-) kortikalen Inputs aus den Basalganglien wider (Lewis und Barker 2009; Lewis und Shine 2016). Dieser ist mit der Etablierung einer erhöhten Theta-Aktivität über zentralen Kortexarealen assoziiert, welche für FoG beschrieben wurde (Shine et al. 2014). In dieser Studie konnte beim Vergleich der Frequenzdomänen zwischen ULF und Willkürstopps ebenfalls eine erhöhte kortikale Power im Theta-Band über zentralen und biparietalen Ableitungen während ULF nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen zum ersten Mal, dass die kortikale Aktivität während ULF und willkürlichen Bewegungsunterbrechung grundlegend verschieden ist.

4.3 Kortikale Kompensationsmechanismen von ULF

Bei der Analyse der kortikalen Beta-Aktivität während der letzten 500ms der ULF-Episoden fiel eine signifikante Abnahme der Beta-Power 100ms vor dem Beginn des nächsten regulären Fingertaps auf. Diese war vorerst über dem linken SM1 und zentralen Ableitungen nachweisbar und verlagerte sich mit Bewegungsbeginn über rechte präfrontale und parietale Ableitungen. Damit konnte erstmalig eine Aktivitätsänderung des kontralateralen präfrontalen Kortex während der Kompensation von ULF gezeigt werden.

Der rechte Präfrontalkortex spielt als Teil des kognitiven Kontrollnetzwerks eine tragende Rolle bei der Inhibition motorischer Antworten (Weiss et al. 2015; Ehgoetz Martens et al. 2018). Bewegungsblockaden bei iPD Patienten sind mit einer Aktivitätssteigerung rechts-präfrontaler Areale assoziiert (Vercruysse et al. 2014b). Die beschriebene kortikale Aktivitätsänderung im Beta-Band könnte eine erfolgreiche Suppression inhibitorischer Aktivität widerspiegeln, wodurch eine Bewegungs-Reinitiierung wieder möglich wird.

Neben der Bewegungskontrolle kommt dem präfrontalen Kortex, insbesondere dem dorsolateralen Präfrontalkortex, eine wichtige Rolle bei der zeitgleichen Verarbeitung kognitiver und motorischer Aufgaben zu (Szameitat et al. 2002; Zhou et al. 2014). Kann während Freezing ein automatisiertes Bewegungsprogramm (welches primär über SM1 und PMA modifiziert wird) nicht länger ausgeführt werden, könnte die Aktivierung des (dorsolateralen) Präfrontalkortex einen alternativen Signalweg eröffnen (Nonnekes et al. 2019). Durch die Rekrutierung übergeordneter kognitiver Zentren und der frontalen Basalganglienschleife können Kerngebiete innerhalb der Basalganglien angesteuert werden, die weniger stark vom Dopaminmangel betroffen sind und die Verarbeitung motorischer Programme weiterhin zulassen (Redgrave et al. 2010; Nonnekes et al. 2019). Die erfolgreiche Neuordnung exekutiver

Zuständigkeit auf kortikaler Ebene könnte der entscheidende Schritt bei der Kompensation von ULF sein.

Die Terminierung von Willkürstopps scheint hingegen auf einem anderen Mechanismus zu beruhen. Bis 300ms vor Beginn des nächsten Taps konnte eine signifikant erhöhte Beta-Power über parietalen und okzipitalen Ableitungen registriert werden. Ein ähnliches topographisches Muster verstärkter Beta-Aktivität ergab sich auch während des letzten Viertels der regulären Tap-Zyklen. Mit Wiederaufnahme der Bewegung zeigte sich eine Reduktion der Beta-Power über Ableitungen im Bereich des linken SM1 und der Zentralregion.

Wie oben beschrieben gelten Beta-Oszillationen als Zeichen herabgesetzter kortikaler Erregbarkeit (Pfurtscheller 2000). Die okzipitale und parietale Lokalisation deutet darauf hin, dass das visuomotorische Netzwerk, welches die Anpassung von Zielbewegungen an visuelle Stimuli ermöglicht, involviert ist (Cappadocia et al. 2017). Bei der Bewegungsfortsetzung nach bewusster Unterbrechung könnte eine solche Zielbewegung mit Ausrichtung auf das visuelle Kraftfeedback eine Bewegungs-Reinitiierung ermöglichen (Cappadocia et al. 2017; Nonnekes et al. 2019). Die Möglichkeit der Adaptation eines motorischen Programms an visuelle Stimuli durch ein intaktes visuomotorisches Netzwerk könnte zudem erklären, warum visuelle Cues dabei helfen, Freezing zu überwinden (Spaulding et al. 2013).

Zusammengefasst zeigt diese Studie erstmalig kortikale Prozesse, die einen Erklärungsansatz für die Kompensationsmechanismen von ULF bieten. Die Aktivierung übergeordneter kognitiver Zentren (Vandenbossche et al. 2012) sowie eine erfolgreiche Rekrutierung des visuomotorischen Netzwerkes (Cappadocia et al. 2017) könnten alternative motorische Signalwege eröffnen, über die Bewegungsblockaden, passend zu klinischen Beobachtungen (Nonnekes et al. 2019), überwunden werden können.

4.4 ULF im klinischen Kontext

Freezing tritt meist erst nach langjährigem Krankheitsverlauf auf und ist mit Depressionen, Angststörungen und kognitiven Beeinträchtigungen (Vandenbossche et al. 2012; Ehgoetz Martens et al. 2014) assoziiert. Die

klinische Charakterisierung der Studienpopulation ergab jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl von ULF-Episoden pro Patienten und der jeweiligen Krankheitsdauer, dem BDI-Testwert, dem UPPDRS III-Ergebnis oder dem N-FOGQ-Ergebnis. Der stärkste, wenn auch nicht signifikante, positive Zusammenhang ergab sich zwischen dem Auftreten von ULF und dem N-FOGQ, sowie dem UPDRS III Testergebnis. Dies ist insofern schlüssig, da FoG und ULF eine hohe Koinzidenz aufweisen und Freezing-Symptomatik generell bei Patienten mit stärkeren motorischen Beeinträchtigungen auftreten (Vercruyse et al. 2014a). Der komplett fehlende Zusammenhang zwischen BDI-Testwert und ULF könnte darauf hinweisen, dass ULF im Gegensatz zu FoG eine weniger ausgeprägte limbische Komponente aufweist (Ehgoetz Martens et al. 2018), oder, dass die Sturzangst bei FoG wesentlichen Einfluss auf psychische Komorbiditäten hat. Um eine genaue klinische Einschätzung von ULF vorzunehmen, bedarf es jedoch größerer Fallzahlen und spezifischerer klinischer Tests, die zu diesem Zeitpunkt nicht zur Verfügung stehen.

4.5 Klinischer Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass die Überwindung von ULF von kognitiven Ressourcen abhängt. Eine Veränderung des motorischen Programmes sowie die Rekrutierung alternativer motorischer Signalwege kann vielseitig gefördert werden. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die aktive Abänderung des Bewegungsmusters iPD Patienten dabei hilft, Freezing-Episoden zu terminieren (Nonnekes et al. 2019). Eine bewusste Änderung des Bewegungsablauf hin zu einer gerichteten Zielbewegung könnte die fehlerhafte Integration eines Automatisierungsprozesses kurzzeitig überbrücken (Vandenbossche et al. 2012; Hallett 2008; Nonnekes et al. 2019). Individuelles Training kognitiver und motorischer Fähigkeiten kann iPD Patienten langfristig dabei helfen, besser mit der Freezing-Symptomatik umzugehen (Nonnekes et al. 2019). Dabei ist es unbedingt notwendig, evidente Behandlungskonzepte zu entwickeln, um betroffene Patienten effizient zu unterstützen (Cosentino et al. 2020).

Neben dem therapeutischen Training stehen über die nichtinvasive Neuromodulation weitere Methoden zur Verfügung, welche das Potential haben, die Symptomschwere von Freezing zu reduzieren. Bei gesunden Probanden kann transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) des dorsolateralen Präfrontalkortex zu einer Besserung der motorischen Performance unter dual-task Bedingungen führen (Zhou et al. 2014). Ähnliches konnte für iPD Patienten gezeigt werden, bei denen tDCS ebenfalls zu einer Besserung der Feinmotorik führt (Schoellmann et al. 2019). Interessanterweise scheint diese mit einer Reduktion der Beta-Power über den dem kontralateralen Präfrontalkortex assoziiert zu sein (Schoellmann et al. 2019), welche in dieser Studie auch am Ende von ULF beobachtet werden konnte.

In zukünftigen Studien muss nun gezeigt werden, ob durch gezielte Stimulation des (kontralateralen) Präfrontalkortex eine signifikante Besserung der Freezing-Symptomatik erreicht werden kann.

5 Methodologische Überlegungen

5.1.1 Datenerhebung

Die Rekrutierung, klinische Untersuchung und Durchführung der Experimente erfolgten allesamt durch denselben Untersucher. Untersucherabhängige Unterschiede in der Art der Datenerhebung konnten dadurch weitestgehend ausgeschlossen werden. Für die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden ausnahmslos standardisierte klinische Tests verwendet. An dieser Stelle ist anzumerken, dass es zu diesem Zeitpunkt keine etablierten klinischen Assessments für ULF zur Verfügung stehen. Die Instruktion der Versuchspersonen erfolgte nach einem festgelegten Schema. Durch die lange Dauer des Experiments (eine Sitzung dauerte inklusive der Zeit für die Montage des EEGs etwa 3 Stunden) konnten Ermüdungserscheinungen nicht zur Gänze vermieden werden. Dies zeigte sich im 2. Teil des Experiments (Tapping mit Willkürstopp), bei dem die Anzahl an durchgeführten Willkürstopps zwischen den Patienten schwankte. Bei PD 15 konnte dieser Teil des Experiments nicht durchgeführt werden.

5.1.2 Zeitseriensegmentierung und Präprozessierung

Die Identifikation der ULF-Episoden im Kraftsensordesign erfolgte semiautomatisch und stets durch denselben Untersucher. Für die Identifikation von ULF Episoden wurden dieselben Kriterien wie in Vorstudien (Scholten et al. 2016b; Scholten et al. 2020) angewandt, jedoch existiert bislang keine allgemeingültige Definition. Gleiches gilt für die Willkürstopps, für deren Detektion strenge Kriterien aufgestellt wurden, um eine Verwechslung mit ULF-Episoden zu vermeiden. ULF-Episoden, die im 2. Teil des Experiments auftraten, wurden ausnahmslos von der weiteren Analyse ausgeschlossen, um ein Verwechslungsrisiko weiter zu reduzieren.

Die Identifizierung und Entfernung von groben Artefakten in den EEG-Zeitserien erfolgte manuell, feinere Signalstörungen wurden mithilfe der ICA identifiziert und entfernt. Die verwendeten Methoden sind gut etabliert und vielfach validiert, sodass mögliche Fehlerquellen geringgehalten wurden.

5.1.3 Aussagekraft der EEG-Analysen

Bei der Interpretation der erzielten Ergebnisse ist es wichtig, die Möglichkeiten und Limitationen der EEG-Analyse zu kennen. Patientenabhängige Einflüsse auf die Qualität des Signals wie Kopfform, Haardichte und Hautleitfähigkeit können durch die Anwendung unterschiedlich großer Hauben und eine gezielte Präprozessierung minimiert, jedoch nicht vollends eliminiert werden. Auch der Effekt der *volume conduction* bleibt trotz angewandter Laplace-Transformation bestehen und verringert die räumliche Auflösung des EEGs. Es ist somit nur schwer möglich, auf eine präzise Aussage über den kortikalen Ursprung des abgeleiteten Signals zu schließen. Aus diesem Wissen heraus wurden als ROIs möglichst große Areale gewählt (z.B. SM1 anstelle von M1 und S1) die durch einzelne Elektroden relativ genau abgebildet werden können. Um das Kernelement dieser Arbeit, die Zeit-Frequenz-Analysen, so exakt wie möglich durchzuführen, wurden Methoden gewählt, die nach aktuellem Wissenstand bei repetitiven Bewegungszyklen die bestmögliche Zeit- und Frequenzauflösung bieten (siehe Kapitel 2.3.5). Die statistische Auswertung mittels des nicht-parametrischen Cluster-basierten Permutationstests stellt ebenfalls eines der am

besten etablierten Verfahren in der Analyse von Zeitserien dar (Maris und Oostenveld 2007).

5.1.4 Unterschiede in der Dauer der episodischen Ereignisse

Die Dauer der ULF-Episoden sowie der Willkürstopps zeigten starke intra- und interindividuelle Unterschiede hinsichtlich ihrer Dauer. Für die Identifikation konservativer Sequenzen innerhalb der Zeit-Frequenz-Spektren wurden diese interpoliert, um für die unterschiedlichen zeitlichen Längen zu korrigieren. Bei der Charakterisierung der Kompensationsperiode von ULF wurde die Zeitdomäne belassen, da bisher unklar ist, ob die Kompensationsperiode von der Gesamtdauer der ULF-Episode abhängt. Es ist also möglich, dass in der Zeit-Frequenz-Analyse der letzten 500ms von ULF physiologische Phasen aufeinander abgebildet wurden, die nicht direkt miteinander korrespondieren. Dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Da signifikante Ergebnisse jedoch erst in den letzten 100ms von ULF auftraten, ist es wahrscheinlich, dass die signifikanten Frequenzänderungen kausal mit der Kompensationsperiode zusammenhängen.

6 Zusammenfassung

Upper Limb Freezing (ULF) ist eines der am schlechtesten verstandenen, klinisch relevanten Symptome bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (iPD). Vorarbeiten konnten zeigen, dass die kortikale Generierung bewegungsabhängiger Frequenzmodulation vor ULF gestört ist. Wir stellen die Hypothesen auf, dass die Überwindung von ULF mit einer Restitution oszillatorischer Beta-Aktivität über dem primären sensomotorischen Kortex (SM1) einhergeht und dass ULF-Episoden sich in ihrer kortikalen Signatur von willkürlichen Bewegungsunterbrechungen unterscheiden.

In die Studie wurden 14 Patienten mit iPD eingeschlossen. Bei den Probanden wurde mittels eines 62-Kanal-Oberflächen-EEGs die kortikale Aktivität während repetitiven Tappings mit dem rechten Zeigefinger sowie während willkürlicher Bewegungsunterbrechungen (Willkürstopps) registriert. Anschließend wurden ULF-Episoden aus den kinematischen Daten identifiziert und die EEG-Daten nach den Bewegungsmodalitäten segmentiert. Für „reguläre Fingertaps“, ULF-Episoden und Willkürstopps wurden mittels Fourier-Transformation Frequenzdomänen und Zeit-Frequenz-Spektren berechnet. Signifikante Abschnitte wurden mittels nichtparametrischer Permutationstests identifiziert.

Reguläre Taps zeigten eine signifikante Modulation kortikaler Alpha- und Beta-Power über dem linken SM1 und frontalen Ableitungen. ULF-Episoden zeigten keine signifikante Frequenzmodulation wohingegen Willkürstopps mit einer Zunahme kortikaler Beta-Power assoziiert waren. In den letzten 100ms von ULF konnte eine signifikante Abnahme kortikaler Beta-Power über dem linken SM1 und über rechten präfrontalen Ableitungen registriert werden.

Während ULF ist die Generierung bewegungsphasenabhängiger Oszillationen gestört. Erstmals konnte gezeigt werden, dass die Kompensation von ULF mit einer Rekrutierung rechts-präfrontaler kognitiver Zentren einhergeht. Die Aktivierung alternativer Signalwege der Bewegungsexekution könnte für eine Terminierung von ULF ursächlich sein. Mit dem rechten Präfrontalkortex wurde ein Areal identifiziert, welches in Zukunft als Ansatzpunkt für symptom-spezifische Neuromodulation genutzt werden kann.

7 Literaturverzeichnis

Akin, M. (2002): Comparison of Wavelet Transform and FFT Methods in the Analysis of EEG Signals. In: *Journal of Medical Systems* 26 (3), S. 241–247. DOI: 10.1023/A:1015075101937.

Albin, Roger L.; Young, Anne B.; Penney, John B. (1989): The functional anatomy of basal ganglia disorders. In: *Trends in Neurosciences* 12 (10), S. 366–375. DOI: 10.1016/0166-2236(89)90074-X.

Alexander, G. (1986): Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. In: *Annual Review of Neuroscience* 9 (1), S. 357–381. DOI: 10.1146/annurev.neuro.9.1.357.

Allen, David P.; MacKinnon, Colum D. (2010): Time-frequency analysis of movement-related spectral power in EEG during repetitive movements: a comparison of methods. In: *Journal of neuroscience methods* 186 (1), S. 107–115. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2009.10.022.

Almeida, Quincy J.; Wishart, Laurie R.; Lee, Timothy D. (2002): Bimanual coordination deficits with Parkinson's disease: the influence of movement speed and external cueing. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 17 (1), S. 30–37.

Amboni, Marianna; Cozzolino, Autilia; Longo, Katia; Picillo, Marina; Barone, Paolo (2008): Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 (3), S. 395–400. DOI: 10.1002/mds.21850.

Androulidakis, Alexandros G.; Doyle, Louise M. F.; Yarrow, Kielan; Litvak, Vladimir; Gilbertson, Thomas P.; Brown, Peter (2007): Anticipatory changes in beta synchrony in the human corticospinal system and associated improvements in task performance. In: *The European journal of neuroscience* 25 (12), S. 3758–3765. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05620.x.

Barbe, Michael T.; Amarell, Martin; Snijders, Anke H.; Florin, Esther; Quatuor, Eva-Lotte; Schönau, Eckhard et al. (2014): Gait and upper limb variability in

Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. In: *Journal of neurology* 261 (2), S. 330–342. DOI: 10.1007/s00415-013-7199-1.

Beck, A. T.; Ward, C. H.; Mendelson, M.; Mock, J.; Erbaugh, J. (1961): An inventory for measuring depression. In: *Archives of general psychiatry* 4, S. 561–571.

Bernheimer, H.; Birkmayer, W.; Hornykiewicz, O.; Jellinger, K.; Seitelberger, F. (1973): Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. In: *Journal of the neurological sciences* 20 (4), S. 415–455.

Blackman, R. B.; Tukey, J. W. (1958): The measurement of power spectra from the point of view of communications engineering — Part I. In: *Bell Syst. Tech. J.* 37 (1), S. 185–282. DOI: 10.1002/j.1538-7305.1958.tb03874.x.

Boer, A. G. de; Wijker, W.; Speelman, J. D.; Haes, J. C. de (1996): Quality of life in patients with Parkinson's disease: development of a questionnaire. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 61 (1), S. 70–74. DOI: 10.1136/jnnp.61.1.70.

Brinkman, Loek; Stolk, Arjen; Dijkerman, H. Chris; Lange, Floris P. de; Toni, Ivan (2014): Distinct roles for alpha- and beta-band oscillations during mental simulation of goal-directed actions. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34 (44), S. 14783–14792. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2039-14.2014.

Brown, Peter; Williams, David (2005): Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 116 (11), S. 2510–2519. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.05.009.

Burleigh, A. L.; Horak, F. B.; Malouin, F. (1994): Modification of postural responses and step initiation: evidence for goal-directed postural interactions. In: *Journal of neurophysiology* 72 (6), S. 2892–2902. DOI: 10.1152/jn.1994.72.6.2892.

Cappadocia, David C.; Monaco, Simona; Chen, Ying; Blohm, Gunnar; Crawford, J. Douglas (2017): Temporal Evolution of Target Representation, Movement Direction Planning, and Reach Execution in Occipital-Parietal-Frontal Cortex: An fMRI Study. In: *Cerebral Cortex (New York, NY)* 27 (11), S. 5242–5260. DOI: 10.1093/cercor/bhw304.

Chee, Rachel; Murphy, Anna; Danoudis, Mary; Georgiou-Karistianis, Nellie; Iansek, Robert (2009): Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. In: *Brain : a journal of neurology* 132 (Pt 8), S. 2151–2160. DOI: 10.1093/brain/awp053.

Comon, Pierre (1994): Independent component analysis, A new concept? In: *Signal Processing* 36 (3), S. 287–314. DOI: 10.1016/0165-1684(94)90029-9.

Cosentino, Carola; Baccini, Marco; Putzolu, Martina; Ristori, Diego; Avanzino, Laura; Pelosin, Elisa (2020): Effectiveness of Physiotherapy on Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 35 (4), S. 523–536. DOI: 10.1002/mds.27936.

Crone, N. E.; Miglioretti, D. L.; Gordon, B.; Lesser, R. P. (1998): Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. In: *Brain : a journal of neurology* 121 (Pt 12), S. 2301–2315. DOI: 10.1093/brain/121.12.2301.

DeLong, M. R. (1990): Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. In: *Trends in Neurosciences* 13 (7), S. 281–285.

DeLong, Mahlon R.; Wichmann, Thomas (2007): Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. In: *Archives of neurology* 64 (1), S. 20–24. DOI: 10.1001/archneur.64.1.20.

Dexter, David T.; Jenner, Peter (2013): Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. In: *Free radical biology & medicine* 62, S. 132–144. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.018.

Dirnberger, Georg; Jahanshahi, Marjan (2013): Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. In: *Journal of neuropsychology* 7 (2), S. 193–224. DOI: 10.1111/jnp.12028.

Ehgoetz Martens, Kaylena A.; Ellard, Colin G.; Almeida, Quincy J. (2014): Does anxiety cause freezing of gait in Parkinson's disease? In: *PloS one* 9 (9), e106561. DOI: 10.1371/journal.pone.0106561.

Ehgoetz Martens, Kaylena A.; Hall, Julie M.; Georgiades, Matthew J.; Gilat, Moran; Walton, Courtney C.; Matar, Elie et al. (2018): The functional network signature of heterogeneity in freezing of gait. In: *Brain : a journal of neurology* 141 (4), S. 1145–1160. DOI: 10.1093/brain/awy019.

Fahn, S. (1995): The freezing phenomenon in parkinsonism. In: *Advances in neurology* 67, S. 53–63.

Folstein, M. F.; Folstein, S. E.; McHugh, P. R. (1975): "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In: *Journal of psychiatric research* 12 (3), S. 189–198.

Gerfen, C.; Engber, T.; Mahan, L.; Susel, Z.; Chase, T.; Monsma, F.; Sibley, D. (1990): D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. In: *Science* 250 (4986), S. 1429–1432. DOI: 10.1126/science.2147780.

Giebel, Clarissa M.; Challis, David (2017): Sensitivity of the Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment and the Addenbrooke's Cognitive Examination III to everyday activity impairments in dementia: an exploratory study. In: *International journal of geriatric psychiatry* 32 (10), S. 1085–1093. DOI: 10.1002/gps.4570.

Giladi, N.; Kao, R.; Fahn, S. (1997): Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 12 (3), S. 302–305. DOI: 10.1002/mds.870120307.

Giladi, Nir; Nieuwboer, Alice (2008): Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. In:

Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 23 Suppl 2, S423-5. DOI: 10.1002/mds.21927.

Goetz, Christopher G.; Tilley, Barbara C.; Shaftman, Stephanie R.; Stebbins, Glenn T.; Fahn, Stanley; Martinez-Martin, Pablo et al. (2008): Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 (15), S. 2129–2170. DOI: 10.1002/mds.22340.

Goldman, Samuel M. (2014): Environmental toxins and Parkinson's disease. In: *Annual review of pharmacology and toxicology* 54, S. 141–164. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937.

Hallett, Mark (2008): The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 Suppl 2, S439-43. DOI: 10.1002/mds.21836.

Harris, F. J. (1978): On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier transform. In: *Proc. IEEE* 66 (1), S. 51–83. DOI: 10.1109/PROC.1978.10837.

Hashimoto, Takao (2006): Speculation on the responsible sites and pathophysiology of freezing of gait. In: *Parkinsonism & related disorders* 12, S55-S62. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2006.05.017.

Hausdorff, J. M.; Schaafsma, J. D.; Balash, Y.; Bartels, A. L.; Gurevich, T.; Giladi, N. (2003): Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. In: *Experimental brain research* 149 (2), S. 187–194. DOI: 10.1007/s00221-002-1354-8.

Heremans, Elke; Broeder, Sanne; Nieuwboer, Alice; Bekkers, Esther MJ.; Ginis, Pieter; Janssens, Luc; Nackaerts, Evelien (2019): When motor control gets out of hand: Speeding up triggers freezing in the upper limb in Parkinson's disease. In: *Parkinsonism & related disorders*. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.04.005.

Hermes, Dora; Siero, Jeroen C. W.; Aarnoutse, Erik J.; Leijten, Frans S. S.; Petridou, Natalia; Ramsey, Nick F. (2012): Dissociation between neuronal activity in sensorimotor cortex and hand movement revealed as a function of movement rate. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32 (28), S. 9736–9744. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0357-12.2012.

Hjorth, B. (1991): Principles for transformation of scalp EEG from potential field into source distribution. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 8 (4), S. 391–396.

Hjorth, Bo (1975): An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 39 (5), S. 526–530. DOI: 10.1016/0013-4694(75)90056-5.

Hjorth, Bo (1980): Source Derivation Simplifies Topographical EEG Interpretation. In: *American Journal of EEG Technology* 20 (3), S. 121–132. DOI: 10.1080/00029238.1980.11080015.

Hoehn, M. M.; Yahr, M. D. (1967): Parkinsonism: onset, progression and mortality. In: *Neurology* 17 (5), S. 427–442. DOI: 10.1212/wnl.17.5.427.

Houweling, Sanne; Beek, Peter J.; Daffertshofer, Andreas (2010): Spectral changes of interhemispheric crosstalk during movement instabilities. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 20 (11), S. 2605–2613. DOI: 10.1093/cercor/bhq008.

Jacobs, Jesse V.; Nutt, John G.; Carlson-Kuhta, Patricia; Stephens, Marilee; Horak, Fay B. (2009): Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. In: *Experimental neurology* 215 (2), S. 334–341. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.10.019.

Jäncke, L.; Himmelbach, M.; Shah, N. J.; Zilles, K. (2000): The effect of switching between sequential and repetitive movements on cortical activation. In: *NeuroImage* 12 (5), S. 528–537. DOI: 10.1006/nimg.2000.0626.

Jankovic, J. (2008): Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 79 (4), S. 368–376. DOI: 10.1136/jnnp.2007.131045.

Joundi, Raed A.; Jenkinson, Ned; Brittain, John-Stuart; Aziz, Tipu Z.; Brown, Peter (2012): Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. In: *Current biology : CB* 22 (5), S. 403–407. DOI: 10.1016/j.cub.2012.01.024.

Kayser, Jürgen; Tenke, Craig E. (2015a): Issues and considerations for using the scalp surface Laplacian in EEG/ERP research: A tutorial review. On the benefits of using surface Laplacian (current source density) methodology in electrophysiology. In: *International Journal of Psychophysiology* 97 (3), S. 189–209. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2015.04.012.

Kayser, Jürgen; Tenke, Craig E. (2015b): On the benefits of using surface Laplacian (current source density) methodology in electrophysiology. On the benefits of using surface Laplacian (current source density) methodology in electrophysiology. In: *International Journal of Psychophysiology* 97 (3), S. 171–173. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2015.06.001.

Kelly, Roberta M.; Strick, Peter L. (2004): Macro-architecture of basal ganglia loops with the cerebral cortex: use of rabies virus to reveal multisynaptic circuits. In: *Progress in brain research* 143, S. 449–459.

Kelly, Valerie E.; Eusterbrock, Alexis J.; Shumway-Cook, Anne (2012): A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanisms, and clinical implications. In: *Parkinson's disease* 2012, S. 918719. DOI: 10.1155/2012/918719.

Kıymık, M.Kemal; Güler, İnan; Dizibüyük, Alper; Akın, Mehmet (2005): Comparison of STFT and wavelet transform methods in determining epileptic seizure activity in EEG signals for real-time application. In: *Computers in Biology and Medicine* 35 (7), S. 603–616. DOI: 10.1016/j.combiomed.2004.05.001.

- Klimesch, Wolfgang; Sauseng, Paul; Hanslmayr, Simon (2007): EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. In: *Brain research reviews* 53 (1), S. 63–88. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2006.06.003.
- Kuhlman, William N. (1978): Functional topography of the human mu rhythm. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 44 (1), S. 83–93. DOI: 10.1016/0013-4694(78)90107-4.
- Kühn, Andrea A.; Kupsch, Andreas; Schneider, Gerd-Helge; Brown, Peter (2006): Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. In: *The European journal of neuroscience* 23 (7), S. 1956–1960. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04717.x.
- Latt, Mark D.; Lord, Stephen R.; Morris, John G. L.; Fung, Victor S. C. (2009): Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 24 (9), S. 1280–1289. DOI: 10.1002/mds.22561.
- Lee, M. S.; Rinne, J. O.; Marsden, C. D. (2000): The pedunclopontine nucleus: its role in the genesis of movement disorders. In: *Yonsei medical journal* 41 (2), S. 167–184. DOI: 10.3349/ymj.2000.41.2.167.
- Leentjens, Albert F. G.; Verhey, Frans R. J.; Luijckx, Gert-Jan; Troost, Jaap (2000): The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 15 (6), S. 1221–1224. DOI: 10.1002/1531-8257(200011)15:6<1221::AID-MDS1024>3.0.CO;2-H.
- Levy, R.; Hutchison, W. D.; Lozano, A. M.; Dostrovsky, J. O. (2000): High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20 (20), S. 7766–7775.
- Lewis, Simon J. G.; Barker, Roger A. (2009): A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. In: *Parkinsonism & related disorders* 15 (5), S. 333–338. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.08.006.

Lewis, Simon J. G.; Dove, Anja; Robbins, Trevor W.; Barker, Roger A.; Owen, Adrian M. (2003): Cognitive Impairments in Early Parkinson's Disease Are Accompanied by Reductions in Activity in Frontostriatal Neural Circuitry. In: *J. Neurosci.* 23 (15), S. 6351–6356. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-15-06351.2003.

Lewis, Simon J. G.; Shine, James M. (2016): The Next Step: A Common Neural Mechanism for Freezing of Gait. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 22 (1), S. 72–82. DOI: 10.1177/1073858414559101.

Little, Simon; Bonaiuto, James; Barnes, Gareth; Bestmann, Sven (2019): Human motor cortical beta bursts relate to movement planning and response errors. In: *PLoS biology* 17 (10), e3000479. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000479.

Little, Simon; Pogosyan, Alex; Neal, Spencer; Zavala, Baltazar; Zrinzo, Ludvic; Hariz, Marwan et al. (2013): Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. In: *Annals of neurology* 74 (3), S. 449–457. DOI: 10.1002/ana.23951.

Maris, Eric; Oostenveld, Robert (2007): Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. In: *Journal of neuroscience methods* 164 (1), S. 177–190. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2007.03.024.

Marsden, C. D.; Obeso, J. A. (1994): The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. In: *Brain : a journal of neurology* 117 (Pt 4), S. 877–897.

Martens, K. A. Ehgoetz; Hall, J. M.; Gilat, M.; Georgiades, M. J.; Walton, C. C.; Lewis, S. J. G. (2016): Anxiety is associated with freezing of gait and attentional set-shifting in Parkinson's disease: A new perspective for early intervention. In: *Gait & posture* 49, S. 431–436. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2016.07.182.

Massion, Jean (1992): Movement, posture and equilibrium: Interaction and coordination. In: *Progress in Neurobiology* 38 (1), S. 35–56. DOI: 10.1016/0301-0082(92)90034-C.

Matar, Elie; Shine, James M.; Gilat, Moran; Ehgoetz Martens, Kaylena A.; Ward, Philip B.; Frank, Michael J. et al. (2019): Identifying the neural correlates of doorway freezing in Parkinson's disease. In: *Human brain mapping*. DOI: 10.1002/hbm.24506.

Miocinovic, Svjetlana; Hemptinne, Coralie de; Chen, Witney; Isbaine, Faical; Willie, Jon T.; Ostrem, Jill L.; Starr, Philip A. (2018): Cortical Potentials Evoked by Subthalamic Stimulation Demonstrate a Short Latency Hyperdirect Pathway in Humans. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 38 (43), S. 9129–9141. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1327-18.2018.

Moore, Steven T.; MacDougall, Hamish G.; Ondo, William G. (2008): Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease. In: *Journal of neuroscience methods* 167 (2), S. 340–348. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2007.08.023.

Nambu, Atsushi; Tachibana, Yoshihisa; Chiken, Satomi (2015): Cause of parkinsonian symptoms: Firing rate, firing pattern or dynamic activity changes? In: *Basal Ganglia* 5 (1), S. 1–6. DOI: 10.1016/j.baga.2014.11.001.

Neuper, C.; Pfurtscheller, G. (2001): Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. In: *International Journal of Psychophysiology* 43 (1), S. 41–58. DOI: 10.1016/S0167-8760(01)00178-7.

Nieuwboer, A.; Dom, R.; Weerdt, W. de; Desloovere, K.; Fieuws, S.; Broens-Kaucsik, E. (2001): Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 16 (6), S. 1066–1075.

Nieuwboer, Alice; Giladi, Nir (2013): Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28 (11), S. 1509–1519. DOI: 10.1002/mds.25683.

Nieuwboer, Alice; Rochester, Lynn; Herman, Talia; Vandenberghe, Wim; Emil, George Ehab; Thomaes, Tom; Giladi, Nir (2009a): Reliability of the new

freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. In: *Gait & posture* 30 (4), S. 459–463. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2009.07.108.

Nieuwboer, Alice; Vercruyse, Sarah; Feys, Peter; Levin, Oron; Spildooren, Joke; Swinnen, Stephan (2009b): Upper limb movement interruptions are correlated to freezing of gait in Parkinson's disease. In: *The European journal of neuroscience* 29 (7), S. 1422–1430. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2009.06681.x.

Nonnekes, Jorik; Ružicka, Evžen; Nieuwboer, Alice; Hallett, Mark; Fasano, Alfonso; Bloem, Bastiaan R. (2019): Compensation Strategies for Gait Impairments in Parkinson Disease: A Review. In: *JAMA neurology* 76 (6), S. 718–725. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0033.

Nunez, Paul L.; Pilgreen, Kenneth L. (1991): The Spline-Laplacian in Clinical Neurophysiology. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 8(4), 397-413. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 8 (4), S. 397–413. DOI: 10.1097/00004691-199110000-00005.

Nutt, John G.; Bloem, Bastiaan R.; Giladi, Nir; Hallett, Mark; Horak, Fay B.; Nieuwboer, Alice (2011): Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. In: *The Lancet Neurology* 10 (8), S. 734–744. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70143-0.

Oldfield, R. C. (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. In: *Neuropsychologia* 9 (1), S. 97–113.

Oostenveld, Robert; Fries, Pascal; Maris, Eric; Schoffelen, Jan-Mathijs (2011): FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. In: *Computational intelligence and neuroscience* 2011, S. 156869. DOI: 10.1155/2011/156869.

Park, Hee Kyung; Yoo, Jong Yoon; Kwon, Miseon; Lee, Jae-Hong; Lee, Sook Joung; Kim, Sung Reul et al. (2014): Gait freezing and speech disturbance in Parkinson's disease. In: *Neurological sciences : official journal of the Italian*

Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology 35 (3), S. 357–363. DOI: 10.1007/s10072-013-1519-1.

Pfurtscheller, G. (2000): Chapter 26 Spatiotemporal ERD/ERS patterns during voluntary movement and motor imagery. In: Zdeněk Ambler (Hg.): *Clinical neurophysiology at the beginning of the 21st century*. 11th International Congress of Electromyography and Clinical Neurophysiology, Prague, Czech Republic, 7-11 September 1999, Bd. 53. 1st ed. Amsterdam, New York: Elsevier (Supplements to *Clinical Neurophysiology*, v. 53), S. 196–198.

Pfurtscheller, G.; Aranibar, A. (1979): Evaluation of event-related desynchronization (ERD) preceding and following voluntary self-paced movement. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 46 (2), S. 138–146. DOI: 10.1016/0013-4694(79)90063-4.

Pfurtscheller, G.; Lopes da Silva, F. H. (1999): Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. In: *Clinical Neurophysiology* 110 (11), S. 1842–1857. DOI: 10.1016/S1388-2457(99)00141-8.

Pfurtscheller, G.; Neuper, C.; Mohl, W. (1994): Event-related desynchronization (ERD) during visual processing. In: *International Journal of Psychophysiology* 16 (2-3), S. 147–153. DOI: 10.1016/0167-8760(89)90041-X.

Pfurtscheller, G.; Stancák, A.; Neuper, C. (1996): Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 98 (4), S. 281–293. DOI: 10.1016/0013-4694(95)00258-8.

Plotnik, Meir; Giladi, Nir; Balash, Yacov; Peretz, Chava; Hausdorff, Jeffrey M. (2005): Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? In: *Annals of neurology* 57 (5), S. 656–663. DOI: 10.1002/ana.20452.

Plotnik, Meir; Giladi, Nir; Hausdorff, Jeffrey M. (2008): Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. In: *The European journal of neuroscience* 27 (8), S. 1999–2006. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06167.x.

Plotnik, Meir; Giladi, Nir; Hausdorff, Jeffrey M. (2012): Is freezing of gait in Parkinson's disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment. In: *Parkinson's disease* 2012, S. 459321. DOI: 10.1155/2012/459321.

Redgrave, Peter; Rodriguez, Manuel; Smith, Yolanda; Rodriguez-Oroz, Maria C.; Lehericy, Stephane; Bergman, Hagai et al. (2010): Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. In: *Nature reviews. Neuroscience* 11 (11), S. 760–772. DOI: 10.1038/nrn2915.

Schaafsma, J. D.; Balash, Y.; Gurevich, T.; Bartels, A. L.; Hausdorff, J. M.; Giladi, N. (2003): Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. In: *Eur J Neurol* 10 (4), S. 391–398. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2003.00611.x.

Schoellmann, Anna; Scholten, Marlieke; Wasserka, Barbara; Govindan, Rathinaswamy B.; Krüger, Rejko; Gharabaghi, Alireza et al. (2019): Anodal tDCS modulates cortical activity and synchronization in Parkinson's disease depending on motor processing. In: *NeuroImage. Clinical* 22, S. 101689. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101689.

Scholten, Marlieke; Govindan, Rathinaswamy B.; Braun, Christoph; Bloem, Bastiaan R.; Plewnia, Christian; Krüger, Rejko et al. (2016a): Cortical correlates of susceptibility to upper limb freezing in Parkinson's disease. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 127 (6), S. 2386–2393. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.01.028.

Scholten, Marlieke; Klotz, Rosa; Plewnia, Christian; Wächter, Tobias; Mielke, Carina; Bloem, Bastiaan R. et al. (2016b): Neuromuscular correlates of subthalamic stimulation and upper limb freezing in Parkinson's disease. In: *Clinical Neurophysiology* 127 (1), S. 610–620. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.012.

Scholten, Marlieke; Schoellmann, Anna; Ramos-Murguialday, Ander; López-Larraz, Eduardo; Gharabaghi, Alireza; Weiss, Daniel (2020): Transitions between repetitive tapping and upper limb freezing show impaired movement-

related beta band modulation. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. DOI:

10.1016/j.clinph.2020.05.037.

Schrag, Anette; Barone, Paolo; Brown, Richard G.; Leentjens, Albert F.G.; McDonald, William M.; Starkstein, Sergio et al. (2007): Depression Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22 (8), S. 1077–1092. DOI: 10.1002/mds.21333.

Schwab, R.; Chafetz, M. E.; Walker, S. (1954): Control of two simultaneous voluntary motor acts in normals and in parkinsonism. In: *A.M.A. archives of neurology and psychiatry* 72 (5), S. 591–598.

Seeber, Martin; Scherer, Reinhold; Müller-Putz, Gernot R. (2016): EEG Oscillations Are Modulated in Different Behavior-Related Networks during Rhythmic Finger Movements. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 36 (46), S. 11671–11681. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1739-16.2016.

Seger, Carol A. (2008): How do the basal ganglia contribute to categorization? Their roles in generalization, response selection, and learning via feedback. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 32 (2), S. 265–278. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2007.07.010.

Shapiro, S. S.; Wilk, M. B. (1965): An analysis of variance test for normality (complete samples). In: *Biometrika* 52 (3-4), S. 591–611. DOI: 10.1093/biomet/52.3-4.591.

Shine, J. M.; Handojoseno, A. M. A.; Nguyen, T. N.; Tran, Y.; Naismith, S. L.; Nguyen, H.; Lewis, S. J. G. (2014): Abnormal patterns of theta frequency oscillations during the temporal evolution of freezing of gait in Parkinson's disease. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 125 (3), S. 569–576. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.09.006.

Shine, James M.; Matar, Elie; Ward, Philip B.; Bolitho, Samuel J.; Pearson, Mark; Naismith, Sharon L.; Lewis, Simon J. G. (2013a): Differential neural activation patterns in patients with Parkinson's disease and freezing of gait in response to concurrent cognitive and motor load. In: *PloS one* 8 (1), e52602. DOI: 10.1371/journal.pone.0052602.

Shine, James M.; Matar, Elie; Ward, Philip B.; Frank, Michael J.; Moustafa, Ahmed A.; Pearson, Mark et al. (2013b): Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia. In: *Brain : a journal of neurology* 136 (Pt 12), S. 3671–3681. DOI: 10.1093/brain/awt272.

Shine, James M.; Moustafa, Ahmed A.; Matar, Elie; Frank, Michael J.; Lewis, Simon J. G. (2013c): The role of frontostriatal impairment in freezing of gait in Parkinson's disease. In: *Frontiers in systems neuroscience* 7, S. 61. DOI: 10.3389/fnsys.2013.00061.

Snijders, Anke H.; Haaxma, Charlotte A.; Hagen, Yolien J.; Munneke, Marten; Bloem, Bastiaan R. (2012): Freezer or non-freezer: clinical assessment of freezing of gait. In: *Parkinsonism & related disorders* 18 (2), S. 149–154. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.09.006.

Snijders, Anke H.; Nijkrake, Maarten J.; Bakker, Maaïke; Munneke, Marten; Wind, Carina; Bloem, Bastiaan R. (2008): Clinimetrics of freezing of gait. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 Suppl 2, S468-74. DOI: 10.1002/mds.22144.

Spaulding, Sandi J.; Barber, Brittany; Colby, Morgan; Cormack, Bronwyn; Mick, Tanya; Jenkins, Mary E. (2013): Cueing and gait improvement among people with Parkinson's disease: a meta-analysis. In: *Archives of physical medicine and rehabilitation* 94 (3), S. 562–570. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.10.026.

Spildooren, Joke; Vercruyssen, Sarah; Desloovere, Kaat; Vandenberghe, Wim; Kerckhofs, Eric; Nieuwboer, Alice (2010): Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. In: *Movement disorders : official*

Journal of the Movement Disorder Society 25 (15), S. 2563–2570. DOI: 10.1002/mds.23327.

Spillantini, Maria Grazia; Schmidt, Marie Luise; Lee, Virginia M.-Y.; Trojanowski, John Q.; Jakes, Ross; Goedert, Michel (1997): α -Synuclein in Lewy bodies. In: *Nature* 388, 839 EP -. DOI: 10.1038/42166.

Stegemöller, Elizabeth L.; Allen, David P.; Simuni, Tanya; MacKinnon, Colum D. (2016): Motor cortical oscillations are abnormally suppressed during repetitive movement in patients with Parkinson's disease. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 127 (1), S. 664–674. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.05.014.

Stegemöller, Elizabeth L.; Simuni, Tanya; MacKinnon, Colum (2009): Effect of movement frequency on repetitive finger movements in patients with Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 24 (8), S. 1162–1169. DOI: 10.1002/mds.22535.

Storzer, Lena; Butz, Markus; Hirschmann, Jan; Abbasi, Omid; Gratkowski, Maciej; Saupe, Dietmar et al. (2017): Bicycling suppresses abnormal beta synchrony in the Parkinsonian basal ganglia. In: *Annals of neurology* 82 (4), S. 592–601. DOI: 10.1002/ana.25047.

Szameitat, André J.; Schubert, Torsten; Müller, Karsten; Cramon, D. Yves von (2002): Localization of executive functions in dual-task performance with fMRI. In: *Journal of cognitive neuroscience* 14 (8), S. 1184–1199. DOI: 10.1162/089892902760807195.

Takakusaki, Kaoru; Oohinata-Sugimoto, Junko; Saitoh, Kazuya; Habaguchi, Tatsuya (2004): Role of basal ganglia–brainstem systems in the control of postural muscle tone and locomotion. In: S. Mori, D. G. Stuart und P. A. Pierce (Hg.): *Brain mechanisms for the integration of posture and movement*, Bd. 143. Amsterdam: Elsevier (Progress in Brain Research, vol. 143), S. 231–237.

Talebi, Nasibeh; Nasrabadi, Ali Motie; Mohammad-Rezazadeh, Iman (2019): Bypassing the volume conduction effect by multilayer neural network for

effective connectivity estimation. In: *Medical & Biological Engineering & Computing*. DOI: 10.1007/s11517-019-02006-w.

Tallon-Baudry, Catherine; Bertrand, Olivier; Hénaff, Marie-Anne; Isnard, Jean; Fischer, Catherine (2005): Attention modulates gamma-band oscillations differently in the human lateral occipital cortex and fusiform gyrus. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 15 (5), S. 654–662. DOI: 10.1093/cercor/bhh167.

Toma, K.; Nagamine, T.; Yazawa, S.; Terada, K.; Ikeda, A.; Honda, M. et al. (2000): Desynchronization and synchronization of central 20-Hz rhythms associated with voluntary muscle relaxation: a magnetoencephalographic study. In: *Experimental brain research* 134 (4), S. 417–425.

Toma, Keiichiro; Mima, Tatsuya; Matsuoka, Takahiro; Gerloff, Christian; Ohnishi, Tatsuhito; Koshy, Benjamin et al. (2002): Movement rate effect on activation and functional coupling of motor cortical areas. In: *Journal of neurophysiology* 88 (6), S. 3377–3385. DOI: 10.1152/jn.00281.2002.

Turner, Robert S.; Desmurget, Michel (2010): Basal ganglia contributions to motor control: a vigorous tutor. In: *Current opinion in neurobiology* 20 (6), S. 704–716. DOI: 10.1016/j.conb.2010.08.022.

Vandenbossche, Jochen; Deroost, N.; Soetens, E.; Coomans, D.; Spildooren, J.; Vercruyse, S. et al. (2012): Freezing of gait in Parkinson's disease: disturbances in automaticity and control. In: *Frontiers in human neuroscience* 6, S. 356. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00356.

Verbruggen, Frederick; Logan, Gordon D. (2008): Response inhibition in the stop-signal paradigm. In: *Trends in cognitive sciences* 12 (11), S. 418–424. DOI: 10.1016/j.tics.2008.07.005.

Vercruyse, S.; Gilat, M.; Shine, J. M.; Heremans, E.; Lewis, S.; Nieuwboer, A. (2014a): Freezing beyond gait in Parkinson's disease: a review of current neurobehavioral evidence. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 43, S. 213–227. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.04.010.

Vercruyssen, S.; Spildooren, J.; Heremans, E.; Wenderoth, N.; Swinnen, S. P.; Vandenberghe, W.; Nieuwboer, A. (2014b): The neural correlates of upper limb motor blocks in Parkinson's disease and their relation to freezing of gait. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 24 (12), S. 3154–3166. DOI: 10.1093/cercor/bht170.

Vercruyssen, Sarah; Spildooren, Joke; Heremans, Elke; Vandebossche, Jochen; Levin, Oron; Wenderoth, Nicole et al. (2012a): Freezing in Parkinson's disease: a spatiotemporal motor disorder beyond gait. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27 (2), S. 254–263. DOI: 10.1002/mds.24015.

Vercruyssen, Sarah; Spildooren, Joke; Heremans, Elke; Vandebossche, Jochen; Wenderoth, Nicole; Swinnen, Stephan P. et al. (2012b): Abnormalities and cue dependence of rhythmical upper-limb movements in Parkinson patients with freezing of gait. In: *Neurorehabilitation and neural repair* 26 (6), S. 636–645. DOI: 10.1177/1545968311431964.

Weiss, Daniel; Breit, Sorin; Hoppe, Julia; Hauser, Ann-Kathrin; Freudenstein, Dirk; Krüger, Rejko et al. (2012): Subthalamic nucleus stimulation restores the efferent cortical drive to muscle in parallel to functional motor improvement. In: *The European journal of neuroscience* 35 (6), S. 896–908. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08014.x.

Weiss, Daniel; Klotz, Rosa; Govindan, Rathinaswamy B.; Scholten, Marlieke; Naros, Georgios; Ramos-Murguialday, Ander et al. (2015): Subthalamic stimulation modulates cortical motor network activity and synchronization in Parkinson's disease. In: *Brain : a journal of neurology* 138 (Pt 3), S. 679–693. DOI: 10.1093/brain/awu380.

Weiss, Daniel; Schoellmann, Anna; Fox, Michael D.; Bohnen, Nicolaas I.; Factor, Stewart A.; Nieuwboer, Alice et al. (2019): Freezing of gait: understanding the complexity of an enigmatic phenomenon. In: *Brain : a journal of neurology*. DOI: 10.1093/brain/awz314.

Wichmann, Thomas; DeLong, Mahlon R.; Guridi, Jorge; Obeso, Jose A. (2011): Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26 (6), S. 1032–1041. DOI: 10.1002/mds.23695.

Wilcoxon, Frank (1945): Individual Comparisons by Ranking Methods. In: *Biometrics Bulletin* 1 (6), S. 80. DOI: 10.2307/3001968.

Williams, April J.; Peterson, Daniel S.; Ionno, Michele; Pickett, Kristen A.; Earhart, Gammon M. (2013): Upper extremity freezing and dyscoordination in Parkinson's disease: effects of amplitude and cadence manipulations. In: *Parkinson's disease* 2013, S. 595378. DOI: 10.1155/2013/595378.

Yuan, Han; Perdoni, Christopher; He, Bin (2010): Relationship between speed and EEG activity during imagined and executed hand movements. In: *J. Neural Eng.* 7 (2), S. 26001. DOI: 10.1088/1741-2560/7/2/026001.

Zang, Nicolas A. M.; Schneider, Marlieke; Weiss, Daniel (2022): Cortical mechanisms of movement recovery after freezing in Parkinson's disease. In: *Neurobiology of disease* 174, S. 105871. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105871.

Zhang, Y.; Chen, Y.; Bressler, S. L.; Ding, M. (2008): Response preparation and inhibition: the role of the cortical sensorimotor beta rhythm. In: *Neuroscience* 156 (1), S. 238–246. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.061.

Zhou, Junhong; Hao, Ying; Wang, Ye; Jor'dan, Azizah; Pascual-Leone, Alvaro; Zhang, Jue et al. (2014): Transcranial direct current stimulation reduces the cost of performing a cognitive task on gait and postural control. In: *The European journal of neuroscience* 39 (8), S. 1343–1348. DOI: 10.1111/ejn.12492.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen in der Abteilung für Neurodegeneration unter Betreuung von Prof. Dr. med. Daniel Weiß durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Daniel Weiß und Dr. rer. nat. Marlieke Schneider.

Sämtliche Versuche wurden von mir nach Einarbeitung durch Dr. Marlieke Schneider eigenständig durchgeführt und dokumentiert. Die Präprozessierung der Zeitserien sowie die statistische Auswertung und Interpretation habe ich mit Unterstützung bei komplexen Fragestellungen durch Prof. Dr. med. Daniel Weiß und Dr. Marlieke Schneider selbstständig durchgeführt. Die dazu notwendigen *Matlab*-Skripte wurden von Dr. Marlieke Schneider und mir verfasst.

Die Literaturrecherche erfolgte ausschließlich durch mich. Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Nicolas Zang

9 Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeiten wurden international publiziert:

Zang, Nicolas A. M.; Schneider, Marlieke; Weiss, Daniel (2022): Cortical mechanisms of movement recovery after freezing in Parkinson's disease. In: *Neurobiology of disease* 174, S. 105871. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105871.

Vorläufige Ergebnisse wurden bereits im folgenden Abstract veröffentlicht:

Zang, N.; Scholten, M.; Weiss, D. (2020): FV17 Mechanisms of cortical compensation of Upper Limb Freezing in patients with idiopathic Parkinson's disease. In: *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 131 (4), e231. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.12.107.

10 Förderung

Diese Arbeit wurde durch das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) Tübingen gefördert.

11 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich in den letzten Jahren bei der Umsetzung dieses Projektes fachlich, moralisch und freundschaftlich unterstützt haben.

Insbesondere danke ich Herrn Professor Dr. Daniel Weiß, der mich bei der Umsetzung meines Projektes unterstützt und meine wissenschaftliche und persönliche Weiterentwicklung stets gefördert hat.

Von ganzem Herzen danke ich Frau Dr. Marlieke Schneider, die mir weit über ihren beruflichen Auftrag hinweg freundschaftlich mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ebenfalls möchte ich mich bei Frau Sarah Klatt für ihre großartige Assistenz bei der Durchführung der Experimente bedanken.

Frau Judith Fromhold danke ich für die freundschaftliche Unterstützung bei sprachlich-stilistischen Fragen.

Mein Dank gilt auch dem Team des IZKF, welches sich sehr um die wissenschaftliche Weiterbildung der geförderten Doktoranden bemüht hat und wesentlich zum Erfolg dieses Projektes beigetragen hat.

Zu guter Letzt gebührt der *Roma* Pizzeria in Tübingen erheblichen Dank. Euer kulinarische Angebot hat mir so manche arbeitsintensive Phase erleichtert.

12 Anhang

12.1 Anhänge zu Kapitel 3.3: Vergleich der Frequenzdomänen

12.1.1 Anhang zu Kapitel 3.3.1

Tabelle 8: Vergleich der Frequenzdomänen von Ruhe und regulärem Tapping im Theta, Alpha, Beta und Low-Gama Frequenzband für die Elektrode C3

Vergleich der Frequenzdomänen	Theta-Signifikanz	Alpha-Signifikanz	Beta-Signifikanz	Low Gamma-Signifikanz
Ruhe vs. reguläres Tapping	p=0.58	p=0.85	p=0.24	p=0.35

Tabelle 9: Vergleich der Frequenzdomänen von ULF und regulärem Tapping im Theta, Alpha, Beta und Low-Gama Frequenzband für die Elektrode C3

Vergleich der Frequenzdomänen	Theta-Signifikanz	Alpha-Signifikanz	Beta-Signifikanz	Low Gamma-Signifikanz
ULF vs. reguläres Tapping	p=0.052	p=0.151	p=0.016*	p=0.043*

12.1.2 Anhang zu Kapitel 3.3.1.1

Tabelle 10: Vergleich der Frequenzdomänen von ULF und regulärem Tapping im Theta, Alpha, Beta und Low-Gamma Frequenzband für alle Elektroden

Positive Cluster zeigen Elektrodenformationen mit einer Clusterwertsumme > 0 an (relative Power im ausgewählten Frequenzband während ULF höher als während regulärem Tapping).

Negative Cluster zeigen Elektrodenformationen einer Clusterwertsumme < 0 (relative Power im ausgewählten Frequenzband während ULF geringer als während regulärem Tapping).

Frequenzband	Positive Cluster		Negative Cluster	
	Nr.	p-Wert	Nr.	p-Wert
Theta	1	0.32	/	/
Alpha	/	/	1	0.018*
Beta	1	0.34	1	0.5
	2	0.4	2	1
Low Gamma	1	0.008**	/	/
	2	0.053		
	3	1		

12.1.3 Anhang zu Kapitel 3.3.2

Tabelle 11: Vergleich der Frequenzdomänen von Willkürstopps und regulärem Tapping im Theta, Alpha, Beta und Low-Gama Frequenzband für die Elektrode C3

Vergleich der Frequenzdomänen	Theta-Signifikanz	Alpha-Signifikanz	Beta-Signifikanz	Low Gamma-Signifikanz
Reguläres Tapping vs. Willkürstopps	0.057	0.95	0.033*	0.022*

12.1.4 Anhang zu Kapitel 3.3.2.1

Tabelle 12: Vergleich der Frequenzdomänen von Willkürstopps und regulärem Tapping im Theta, Alpha, Beta und Low-Gamma Frequenzband für alle Elektroden

Positive Cluster zeigen Elektrodenformationen mit einer Clusterwertsumme > 0 an (relative Power im ausgewählten Frequenzband während Willkürstopps höher als während regulärem Tapping).

Negative Cluster zeigen Elektrodenformationen einer Clusterwertsumme < 0 (relative Power im ausgewählten Frequenzband während Willkürstopps geringer als während regulärem Tapping).

Frequenzband	Positive Cluster		Negative Cluster	
	Nr.	p-Wert	Nr.	p-Wert
Theta	/	/	1	0.046*
			2	0.55
			3	0.75
			4	0.75
			5	0.82
			6	0.93
Alpha	1	0.25	1	0.86
	2	0.72		

Frequenzband	Positive Cluster		Negative Cluster	
	Nr.	p-Wert	Nr.	p-Wert
Beta	1	0.07	/	/
	2	0.15		
	3	0.18		
	4	0.46		
Low Gamma	/	/	1	0.26
			2	0.37
			3	0.39
			4	0.44
			5	0.45

12.1.5 Anhang zu Kapitel 3.3.3

Tabelle 13: Vergleich der Frequenzdomänen von ULF und Willkürstopps im Theta, Alpha, Beta und Low-Gama Frequenzband für die Elektrode C3

Vergleich der Frequenzdomänen	Theta-Signifikanz	Alpha-Signifikanz	Beta-Signifikanz	Low Gamma-Signifikanz
ULF vs. Willkürstopps	0.032*	0.37	0.0098**	0.024*

12.1.6 Anhang zu Kapitel 3.3.3.1

Tabelle 14: Vergleich der Frequenzdomänen von ULF und Willkürstopps im Theta, Alpha, Beta und Low-Gamma Frequenzband für alle Elektroden.

Positive Cluster zeigen Elektrodenformationen mit einer Clusterwertsumme > 0 an (relative Power im ausgewählten Frequenzband während ULF höher als während Willkürstopps).

Negative Cluster zeigen Elektrodenformationen einer Clusterwertsumme < 0 (relative Power im ausgewählten Frequenzband während ULF geringer als während Willkürstopps).

Frequenzband	Positive Cluster		Negative Cluster	
	Nr.	p-Wert	Nr.	p-Wert
Theta	1	0.036*	/	/
	2	0.052		
	3	0.28		
	4	0.53		
	5	0.69		
	6	0.8		
Alpha	/	/	1	0.71
Beta, gesamt	/	/	1	0.2
			2	0.21
			3	0.84
Low Gamma	1	0.41	/	/
	2	0.51		
	3	0.63		
	4	0.8		
	5	0.84		
	6	0.92		
	7	0.94		
	8	1		
	9	1		
	10	1		

12.2 Anhänge zu Kapitel 3.4: Zeit-Frequenz-Analysen

12.2.1 Anhang zu Kapitel 3.4.1

Tabelle 15: Statistische Cluster für die relative Alpha- und Beta-Power während regulärem Tapping für C3 und FC3

Positive Cluster zeigen eine Wert-Summe >0 (erhöhte relative Power im Vergleich zur Baseline)

Negative Cluster zeigen eine Wert-Summe <0 (verringerte relative Power im Vergleich zur Baseline)

Elektrode	Frequenz	Positive Cluster		Negative Cluster	
		Nr.	p-Wert	Nr.	p-Wert
C3	Alpha	1	0.87	1	0.01*
		2	1	2	0.83
	Beta	1-3	1	1-5	1
FC3	Alpha	/	/	1	0.002**
				2	1
	Beta	1	0.74	1	0.1
		2	0.9	2-3	1

12.2.2 Anhang zu Kapitel 3.4.1.1

Tabelle 16: Statistische Cluster für die relative Alpha- und Beta-Power im Verlauf eines Tap-Zyklus für alle Elektroden

Positive Cluster zeigen eine Wert-Summe >0 (höhere relative Power im Vergleich zur Baseline)

Negative Cluster zeigen eine Wert-Summe <0 (niedrigere relative Power im Vergleich zur Baseline)

Frequenz	Positive Cluster		Negative Cluster	
	Nr.	p-Wert	Nr.	p-Wert
Alpha	1-9	1	1	0.012*
			2-11	1
Beta	1	0.0008***	1	0.35
	2-9	1	2	0.77
			3	0.85
			4-14	1

12.2.3 Anhang zu Kapitel 3.4.2

Tabelle 17: Statistische Cluster der Alpha- und Beta-Power während Willkürstopps für C3 und FC3

Positive Cluster zeigen eine Wert-Summe >0 (höhere relative Power im Vergleich zur Baseline)

Negative Cluster zeigen eine Wert-Summe <0 (niedrigere relative Power im Vergleich zur Baseline)

Elektrode	Frequenz	Positive Cluster		Negative Cluster	
		Nr.	p-Wert	Nr.	p-Wert
C3	Alpha	1-5	1	1	0.22
				2	0.5

Elektrode	Frequenz	Positive Cluster		Negative Cluster	
		Nr.	p-Wert	Nr.	p-Wert
				3	0.9
				4-7	1
	Beta	1	0.008**	1-4	1
		2	0.038*		
		3	0.21		
		4	0.27		
		5	0.5		
		6	0.54		
		7	0.58		
		8	0.6		
		9	0.63		
		10	0.8		
		11-39	1		
FC3	Alpha	1-4	1	1	0.53
				2	0.87
				3	0.91
				4-5	1
	Beta	1	0.016*	1	1
		2	0.08		
		3	0.51		
		4	0.56		
		5	0.88		
		6	0.89		
		7-29	1		

12.2.4 Anhang zu Kapitel 3.4.2.1

Tabelle 18: Statistische Cluster für die relative Alpha- und Beta-Power im Verlauf von Willkürstopps für alle Elektroden

Positive Cluster zeigen eine Wert-Summe >0 (höhere relative Power im Vergleich zur Baseline)

Negative Cluster zeigen eine Wert-Summe <0 (niedrigere relative Power im Vergleich zur Baseline)

Frequenz	Positive Cluster		Negative Cluster	
	Nr.	p-Wert	Nr.	p-Wert
Alpha	1	0.74	1	0.0052**
	2-31	1	2	0.23
			3	0.83
			4-55	1
Beta	1	0.012*	1	0.062
	2	0.19	2-16	1
	3	0.76		
	4-65	1		

12.2.5 Anhang zu Kapitel 3.4.3

Tabelle 19: Statistische Cluster für die relative Alpha- und Beta-Power während ULF für C3 und FC3

Positive Cluster zeigen eine Wert-Summe >0 (höhere relative Power im Vergleich zur Baseline)

Negative Cluster zeigen eine Wert-Summe <0 (niedrigere relative Power im Vergleich zur Baseline)

Elektrode	Frequenz	Positive Cluster		Negative Cluster	
		Nr.	p-Wert	Nr.	p-Wert
C3	Alpha	1	0.94	1	0.29
		2-6	1	2	0.42

Elektrode	Frequenz	Positive Cluster		Negative Cluster	
		Nr.	p-Wert	Nr.	p-Wert
	Beta	1-2	1	1	0.21
				2-10	1
FC3	Alpha	1	0.85	1-2	1
		2-3	1		
	Beta	1	1	1	0.74
				2-13	1

12.2.6 Anhang zu Kapitel 3.4.3.1

Tabelle 20: Statistische Cluster für die relative Alpha- und Beta-Power im Verlauf von ULF

Positive Cluster zeigen eine Wert-Summe >0 (höhere relative Power im Vergleich zur Baseline)

Negative Cluster zeigen eine Wert-Summe <0 (niedrigere relative Power im Vergleich zur Baseline)

Frequenz	Positive Cluster		Negative Cluster	
	Nr.	p-Wert	Nr.	p-Wert
Alpha	1-23	1	1-43	1
Beta	1-9	1	1	0.17
			2	0.23
			3	0.81
			4-70	1

12.3 Anhang zu Kapitel 3.5: Modulation von Alpha- und Beta-Power in der Übergangsphase von Willkürstopp/ULF zum nächsten regulären Tap

Tabelle 21: Statistische Cluster für die relative Alpha- und Beta-Power während der letzten 500ms von Willkürstopps/ULF-Episoden und der ersten Hälfte des folgenden, regulären Taps

Positive Cluster zeigen eine Wert-Summe >0 (höhere relative Power im Vergleich zur Baseline)

Negative Cluster zeigen eine Wert-Summe <0 (niedrigere relative Power im Vergleich zur Baseline)

	Frequenz	Positive Cluster		Negative Cluster	
		Nr.	p-Wert	Nr.	p-Wert
ULF (letzte 500ms) und nächster regulärer Tap (0- 50%)	Alpha	1-10	1	1	0.45
				2-24	1
	Beta	1-8	1	1	0.026*
				2	0.78
				3-37	1
Willkürstopp (letzte 500ms) und nächster regulärer Tap (0- 50%)	Alpha	1-11	1	1	0.45
				2-18	1
	Beta	1	0.044*	1	0.62
		2	0.07	2-9	1
		3	0.31		
		4	0.9		
		5-23	1		