

**Veränderungen des Gesamhirnnetzwerkes nach
fokussierter Ultraschall-Therapie des Nucleus
ventralis intermedius zur Behandlung von
essentiellem Tremor**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Julia Maria Lueckel

aus Köln

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Henning Boecker
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Albert Johann Becker

Tag der Mündlichen Prüfung: 28.01.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.1.1	Fragestellung	10
1.2	Material und Methoden	11
1.3	Ergebnisse	16
1.4	Diskussion	22
1.5	Zusammenfassung	26
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	27
2.	Veröffentlichung	34
3.	Danksagung	35

Abkürzungsverzeichnis

AAL	Automated Anatomical Labelling Atlas
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CRB(L)	Kleinhirn
CRST	Clinical Rating Scale for Tremor
CTCT	Cerebello-thalamo-kortikaler Trakt
DBS	Deep Brain Stimulation (Tiefenhirnstimulation)
DCM	Dynamic-Causal Modelling
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EC	Effektive Konnektivität
ET	Essentieller Tremor
FA	Fraktionale Anisotropie
FC	Funktionelle Konnektivität
ICA	Independent Component Analysis
IDMI	Ignition-driven Mean Integration
MPRAGE	Magnetization Prepared-Rapid Gradient Echo
MRgFUS	Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall
M1	Primärer motorischer Kortex
PrecG	Präzentraler Gyrus
PSA	Posteriores subthalamisches Areal
ROI	Region of Interest
RsfMRT	Resting-State funktionelle Magnetresonanztomographie
SCP	Pedunculus cerebellaris superior
SDR	Skull Density Ratio
SMA	Supplementär-motorisches Areal
S1	Primärer sensorischer Kortex
TE	Transfer Entropy
THA	Thalamus
TR	Repetition Time
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VIM	Nucleus ventralis intermedius

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Eine der häufigsten Ursachen für Tremorerkrankungen stellt der essentielle Tremor (ET) dar (Louis et al., 1998; Benito-León, 2009). Die Tremorsymptomatik präsentiert sich bei ET primär in Form von Halte- und Intentionstremor (Benito-León und Louis, 2007; Louis, 2013). Somit entsteht eine ausgeprägte Einschränkung alltäglicher Handlungen von Betroffenen und infolgedessen eine Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Louis und Machado, 2015). Die Erstlinientherapie des ET stellt ein medikamentöser Ansatz mit Propranolol, Primidon oder Topiramaten dar und kann bei Nicht-Ansprechen durch medikamentöse Zweitlinientherapie ergänzt werden (u.a. Gabapentin oder Clonazepam) (Zappia et al., 2013; Zesiewicz et al., 2011). Hierunter zeigen jedoch nur etwa die Hälfte der Betroffenen eine signifikante Reduktion der Tremoramplitude (Louis et al., 2010). Medikamentenrefraktärer ET kann effektiv mit Tiefenhirnstimulation (DBS) des posterioren subthalamischen Areals (PSA) sowie des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM-Nucleus) therapiert werden (Barbe et al., 2018; Benabid et al., 1991). Als Weiterentwicklung der DBS tritt der MR-gesteuerte fokussierte Ultraschall (MRgFUS) des VIM-Nucleus in den Vordergrund der Forschung. Hierbei erfolgt eine nicht-invasive, thermische Ablation im Bereich des VIM-Nucleus mittels hochfokussierten Ultraschalls (Haar und Coussios, 2007). Ein entscheidender Vorteil der MRgFUS-Intervention gegenüber der DBS in neurowissenschaftlicher Hinsicht ist die Möglichkeit, postinterventionelle MRT-Scans durchzuführen und dadurch z.B. die funktionellen Auswirkungen der MRgFUS nicht-invasiv untersuchen zu können. Diese Option besteht nach DBS aufgrund der Implantation ferromagnetischer Materialien nur eingeschränkt. Die Anwendung von Resting-State funktionellen MRT (rsfMRT)–Scans, wie sie hier durchgeführt wurden, eignet sich insbesondere zur Untersuchung dynamischer Veränderungen des Gesamthirnnetzwerks (Deco und Kringelbach, 2014).

Das Tremornetzwerk stellt sich als oszillierendes miteinander kommunizierendes System der folgenden anatomischen Areale dar: Inferiore Olive, Kleinhirn, Thalamus, primär motorischer Kortex (M1), supplementär-motorisches Areal (SMA) und prämotorischer Kortex (Raethjen und Deuschl, 2012; Buijink et al., 2015). Durch eine Neurodegeneration des Kleinhirns, insbesondere der Purkinje-Zellen und der GABAergen Rezeptoren im Nucleus

dentatus, kommt es zu einer Dysregulation des cerebello-thalamo-kortikalen Netzwerks und infolgedessen zum klinischen Bild des ET (Louis et al., 2014; Babij et al., 2013). Vorherige Forschungsarbeiten konnten eine Kopplung der Oszillationen des M1-Areals mit der Muskelaktivität bei Tremorpatienten und Tremorpatientinnen (Raethjen und Deuschl, 2012; Yang et al., 2021; Buijink et al., 2015) sowie ebenso Korrelationen der funktionellen Konnektivität (Functional Connectivity, FC) im Tremornetzwerk mit der Tremorintensität zeigen (Buijink et al., 2015; Mueller et al., 2017).

Innerhalb der Arbeitsgruppe ‚Klinische Funktionelle Bildgebung‘ der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Bonn wurden durch Pohl et al. strukturelle und funktionelle Veränderungen des Tremornetzwerkes nach VIM-MRg-FUS bei ET-Patienten und –Patientinnen anhand von Task-fMRT Untersuchungen i.R. eines Tremor-induzierenden Haltemanövers, einer Dynamic-Causal-Modelling (DCM)-Analyse der funktionellen Konnektivität, sowie einer Traktographie des cerebello-thalamo-kortikalen Trakts (CTCT) mittels Diffusion Tensor Imaging (DTI)-Analyse untersucht (Pohl et al., 2022). Die Task-fMRT Untersuchung ergab eine signifikante Reduktion der task-bezogenen Aktivierung im kontralateralen primär motorischen Kortex, in den ipsilateralen zerebellären Lobuli IV/V, VI und im Vermis, bezogen auf die behandelte Hand (siehe Abb. 1). Anhand der DCM-Analyse zeigte sich eine signifikante Reduktion der exzitatorischen Aktivität des Kleinhirns in Richtung des kontralateralen M1-Areals. Die Traktographie ergab Effekte auf den CTCT entlang der Route zum Handareal im kontralateralen primär motorischen Kortex mit signifikanter Reduktion der Anzahl von Fasern postinterventionell (siehe Abb. 2). Auf Basis dieser vorhergehenden Analyse mit Fokus auf das Tremornetzwerk, erfolgte im Rahmen der vorliegenden Forschungsarbeit die Erweiterung der Untersuchungen auf das globale Hirnnetzwerk, da vermutet wird, dass neben postinterventionellen Aberrationen im Tremornetzwerk und damit eng verbundener Regionen auch Anpassungen der Gesamthirn-Interkonnektivität auftreten und somit die Gesamthirnintegration beeinflusst wird.

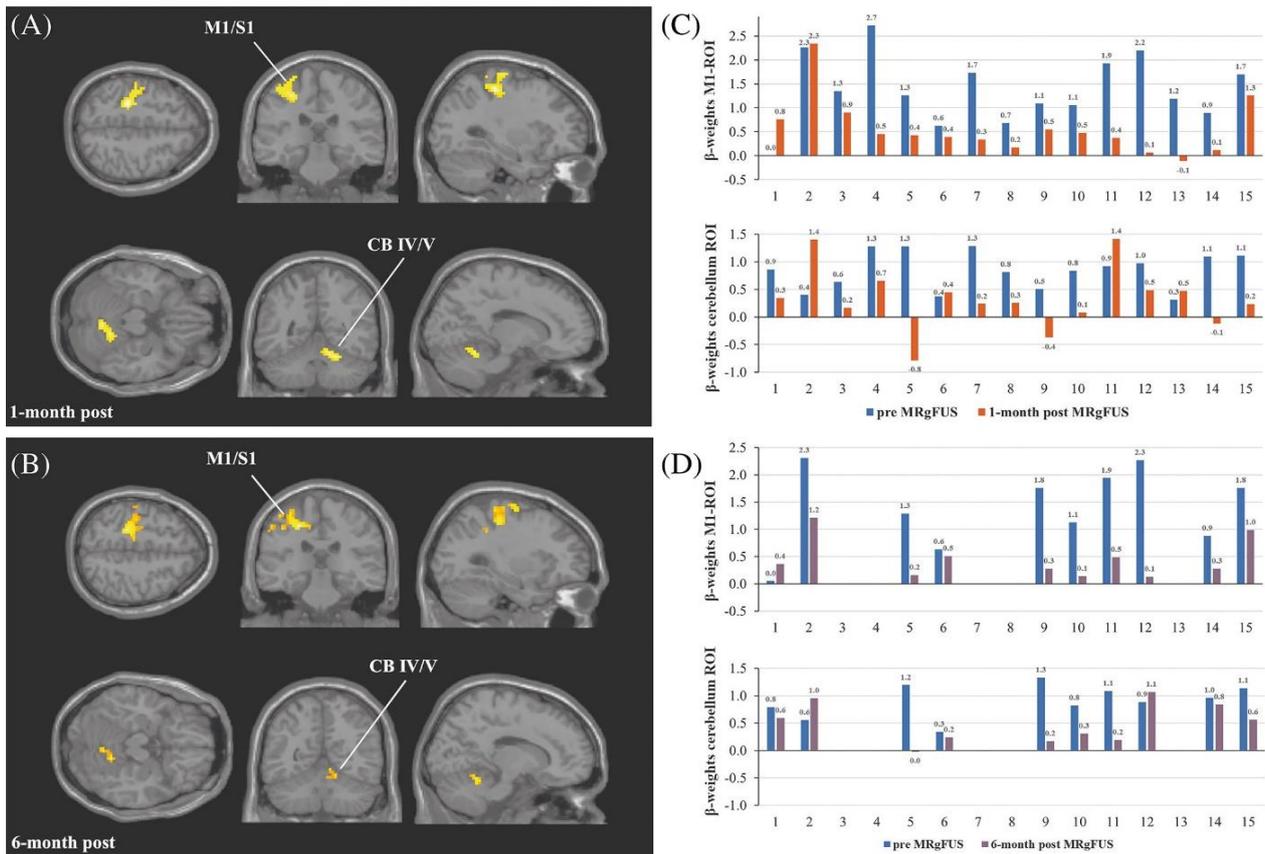


Abb. 1: Reduzierte Aktivierung des kontralateralen sensomotorischen Kortex und des ipsilateralen Kleinhirns (links); β -Gewichte, die aus dem M1-ROI und dem Kleinhirn-ROI extrahiert wurden (rechts); (A) Kontrast vor MRgFUS gegenüber 1 Monat nach MRgFUS; $n = 15$; (B) Kontrast vor MRgFUS gegenüber 6 Monate nach MRgFUS; $n = 10$; (C) β -Gewichte vor MRgFUS gegenüber 1 Monat nach MRgFUS; $n = 15$; (D) β -Gewichte vor MRgFUS gegenüber 6 Monate nach MRgFUS; $n = 10$; CB = Kleinhirn; M1 = primärer motorischer Kortex; ROI = Region of Interest; S1 = primärer sensorischer Kortex. (Pohl et al., 2022)

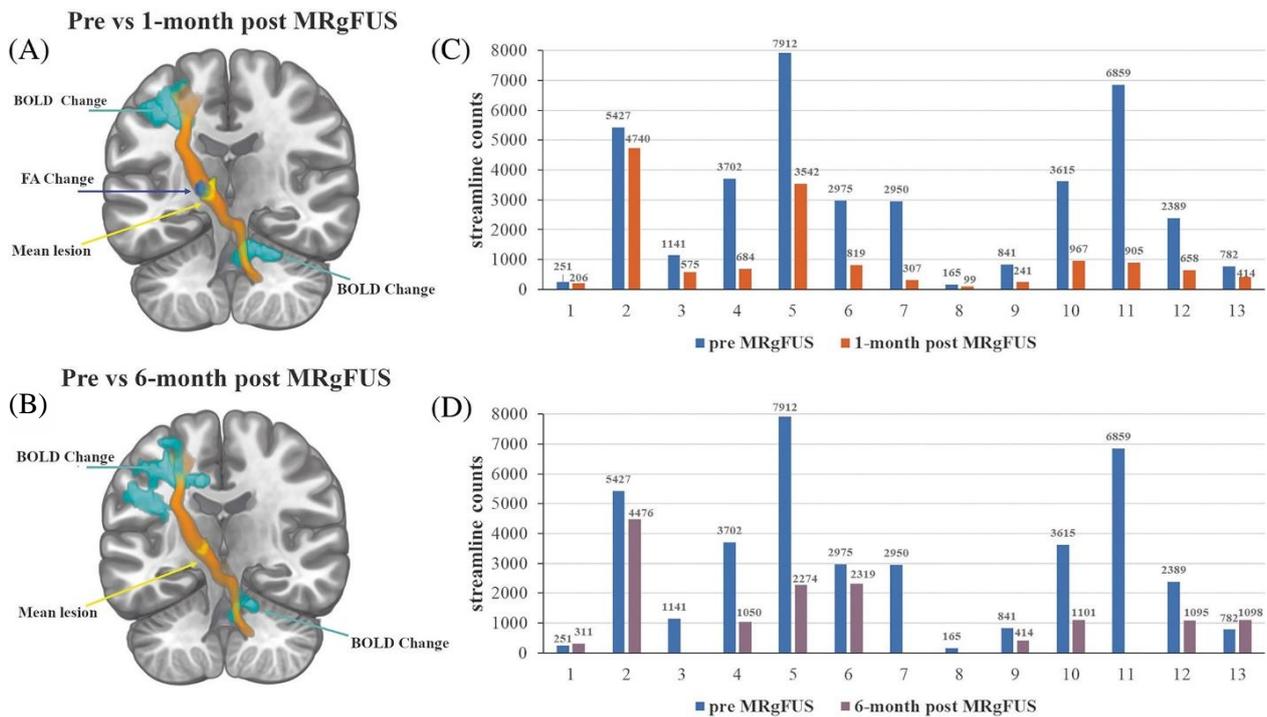


Abb. 2: Qualitative Darstellung der BOLD- und DTI-Veränderungen. (A) 1 Monat und (B) 6 Monate nach MRgFUS mit Darstellung der Läsion (gelb), Darstellung der Abnahme der fraktionierten Anisotropie (blau), Darstellung der Abnahme des BOLD-Signals (türkis) und Visualisierung des innerhalb der Gruppe gemittelten CTCT (orange) für die jeweiligen Zeitpunkte; Darstellung der Anzahl von Fasern in (C) präinterventionell (blau) und 1 Monat nach MRgFUS (orange) bzw. (D) präinterventionell (blau) und 6 Monate nach MRgFUS (violett). DTI = Diffusions-Tensor-Imaging; FA = fraktionale Anisotropie. (Pohl et al., 2022)

Als ursprünglich mathematische Theorie aus dem Bereich der Stochastik, bietet die Informationstheorie die Möglichkeit, quantitative Messungen von Informationsübertragungen in einem Netzwerk vorzunehmen (Shannon, 1948). Diese theoretisch-mathematische Betrachtung von Kommunikation findet unter anderem Anwendung in Bereichen wie der Ökonomie, Biologie, Physik oder der neuronalen Informationsübertragung (Uda, 2020; Golan und Harte, 2022; Wing und Johnson, 2019). 1952 wendeten MacKay und McCulloch erstmals die Informationstheorie auf die neuronale Informationsübertragung an, indem sie die Berechnung der maximalen Transmissionskapazität einer neuronalen Zelle vornahmen (MacKay und McCulloch, 1952). Hierauf folgten Forschungsarbeiten, welche effiziente, neuronale Informationsübertragung als Ergebnis von Anpassung neuronaler Strukturen an statistisch-mathematische Gegebenheiten diskutierten (F. Attneave, 1954; Barlow, 2012). Die Quantifizierung von Informationsfluss auf Basis der Informationstheo-

rie wurde 1965 durch Werner und Mountcastle erstmalig etabliert (Werner und Mountcastle, 1965), woraufhin im Rahmen multipler Forschungsarbeiten, die Untersuchung des Informationstypus neuronaler Informationen folgte (Abeles und Lass, 1975; Eckhorn et al., 1976; Harvey, 1978). Dieser ist bis heute in seiner biologischen Grundlage nicht gänzlich geklärt. Zu den wichtigsten Weiterentwicklungen der Informationstheorie zählt die Untersuchung direktionalen Informationsflusses. Die Grundidee zur Analyse direktionalen Informationsflusses entstammt dem Prinzip kausaler Interaktionen von Granger et al. (C. Granger, 1969) und wurde später in den informations-theoretischen Kontext übersetzt (Schreiber, 2000; J. Massey, 1990). Kausale Interaktionen lassen sich anhand der funktionalen (FC) und effektiven Konnektivität (EC) als sich gegenseitig ergänzende Konzepte verstehen. FC nimmt Bezug auf die nondirektionale zeitliche Korrelation räumlich separierter neurophysiologischer Prozesse (Aertsen et al., 1989; Friston et al., 1993) und EC beschreibt den Einfluss, den ein neuronales System auf ein weiteres hat (Friston, 2011). Als Weiterentwicklung der EC, welche lineare sowie non-lineare kausale Zusammenhänge quantifizieren kann, wurde die Transfer Entropy (TE) definiert (Vicente et al., 2011). Mathematisch gesehen, misst die TE anhand der Entropie die Kopplungsstärke zwischen zwei Variablen (Liu und Aviyente, 2012). Auf Basis der TE konnten Untersuchungen interkonnektierter Netzwerke und deren Konnektivität zu außerhalb hiervon lokalisierten Regionen erfolgen (Neymotin et al., 2011), was auf Basis funktioneller Bildgebung auf die Analyse der Richtung des jeweiligen Informationsflusses ausgeweitet wurde (Lizier et al., 2011). Quinn et al. erweiterten Grangers Grundidee der kausalen Interkonnektivität auf Grundlage physiologischer Parameter (u.a. Spike Trains), welche sie auf die Untersuchung neuronaler Interaktionen innerhalb des motorischen Kortex stützten (Quinn et al., 2011).

Das „Intrinsic Ignition Framework“ stellt eine von Deco und Kringelbach (Deco und Kringelbach, 2017) etablierte Ergänzung zu der informationstheoretischen Analyse dar, bei der die Integration innerhalb eines definierten Netzwerkes anhand der Messung des Einflusses eines Zündungsereignisses auf die Aktivität der übrigen Regionen eines Netzwerkes bestimmt wird. Dies entspricht darauffolgend in seiner theoretischen Grundlage einer FC-Matrix mit Messung der Korrelation von Aktivitäten unterschiedlicher Hirnregionen. Das

Ergebnis der Messung wird konkret als „Ignition-driven Mean Integration“ (IDMI) bezeichnet und wird in hochgradig integrierten (hier gleichzusetzen mit interkonnektierten) Netzwerken als hoch angenommen. Komplexe, effiziente, neuronale Netzwerke gehen mit einem erhöhten Level an Integration einher (Thiebaut de Schotten und Forkel, 2022; Rommel V. Ceguerra et al., 2011) sowie mit einer erhöhten dynamischen Flexibilität, entsprechend der sogenannten Metastabilität, zwischen den Netzwerkzuständen von Integration und Segregation, gemessen anhand der Ignition Variability (Tognoli und Kelso, 2014). Bei ET-Patienten und –Patientinnen konnten in der Vergangenheit bereits Alterationen der Netzwerkintegrität beobachtet werden, welche nicht nur mit der Tremorschwere, sondern auch mit kognitiven Fähigkeiten korreliert werden konnten (Benito-León et al., 2015), was pathologische Veränderungen nicht nur des motorischen Netzwerkes sondern des Gesamthirnnetzwerkes bei ET-Betroffenen nahe legt. Die TE dient als direktonaler Parameter zur Quantifizierung von Informationsfluss einer konkreten Region zu einer weiteren unter Bestimmung des Ausmaßes, indem eine Zeitreihe in einer Region, Einfluss auf die Zeitreihe einer weiteren Region hat (Schreiber, 2000; Li et al., 2019; Spinney und Lizer, 2018). Hohe Werte der TE gehen mit einem erhöhten Level an Integration eines Netzwerkes einher (Rommel V. Ceguerra et al., 2011). Als hiermit verbundener Parameter ergibt die TE-basierte EC die Möglichkeit, non-linearen Informationsfluss in Bezug auf kausale Dynamiken und neuronale Kopplung zu quantifizieren (Friston, 2011).

1.1.1 Fragestellung

Der hier gewählte Ansatz stellt die Möglichkeit dar, funktionelle Bildgebung bei ET-Patienten und -Patientinnen nach unilateraler VIM-Läsion anzuwenden um distinkte Aberrationen der Hirnnetzwerkintegrität auf Gesamthirn- und Motornetzwerkebene im Kontext informationstheoretischer Analysen, insbesondere des „Intrinsic Ignition Frameworks“, anzuwenden und somit Rückschlüsse bezüglich therapie-induzierter Änderungen von Netzwerkzuständen zu ziehen. Es stellt sich die Frage, ob eine Unterbrechung des bei ET-Patienten und –Patientinnen dominierenden, oszillierenden Tremornetzwerkes durch VIM-MRgFUS zu einer Erhöhung der Gesamthirnkapazität und -integration mit infolgedessen erhöhten Leveln an Informationsfluss führt. Ebenso erweitert sich die klinische Relevanz dieser Fragestellung durch die Frage danach, inwiefern eine Erhöhung der Integration und des Informationsflusses innerhalb des definierten motorischen Netzwerkes

mit einer Reduktion des Tremors, gemessen anhand des Clinical Rating Scale for Tremor (CRST), einhergeht.

1.2 Material und Methoden

Insgesamt erfolgte der Einschluss der Daten von 26 Patienten und Patientinnen, welche eine VIM-MRgFUS-Intervention an der Universitätsklinik Bonn erhalten haben. Die Einschlusskriterien umfassten hierbei ein Alter von 18 Jahren oder älter zum Zeitpunkt der Intervention sowie die Diagnose eines medikamentenrefraktären essentiellen Tremors (Bhatia et al., 2018). Ein Studienausschluss erfolgte bei Kopftremor, strukturellen Hirnschäden, vorhergegangenen Kopfverletzungen, Bewegungsstörungen (abgesehen von ET) sowie Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung. Jeder Patient und jede Patientin wurde vor dem ersten MRT-Termin über die Studie, und vor jedem einzelnen MRT-Termin über die Risiken der Scan-Durchführung aufgeklärt. Die Studiendurchführung erfolgte auf der Grundlage der Deklaration von Helsinki. Dem Ethikantrag zu unserer Studie wurde durch das Ethikkomitee der Universität Bonn stattgegeben (Nr. 207/06).

Die Tremorintensität wurde anhand des Clinical Rating Scale for Tremor (CRST) von Fahn und Tolosa (Fahn et al., 1988) gemessen. Dieser quantifiziert sowohl die Tremorintensität aufgeteilt nach Körperregionen (Subskala A), die Auswirkung auf praktische Fähigkeiten der Feinmotorik (Subskala B; Schreiben, Spiralen zeichnen und Wasser in einen Becher kippen) und die Einschränkung, die der Tremor subjektiv betrachtet auf alltägliche Tätigkeiten der Patienten und Patientinnen hat (Subskala C). Die hier angewandte AB-Subskala summiert sich aus der Subskala A für die obere Extremität sowie der Subskala B, um einen möglichst objektivierbaren und auf den essentiellen Tremor ausgerichteten Parameter zu wählen. Insgesamt ergaben sich hieraus 7 Items mit einem Maximum von 28 Punkten, welche für die behandelte und die nicht-behandelte obere Extremität separat ausgewertet wurden. Die Erhebung des CRST erfolgte jeweils am Tag der MRT-Messungen eigenständig durch mich als Doktorandin.

Der MRgFUS-Intervention vorausgehend erfolgte die Bestimmung der Skull Density Ratio (SDR) mittels Computertomografie. Diese setzt sich aus dem Quotienten des kortikalen und spongiösen Knochenanteils der Schädelkalotte zusammen und geht bei Werten über 0,45 mit einem erhöhten Risiko an unerwünschten Nebenwirkungen einher. Im Rahmen der in Kooperation der Neurologie, Neurochirurgie sowie Neuroradiologie durchgeführten

MRgFUS-Intervention erfolgte die fokale Läsion des VIM-Nucleus der korrespondierenden tremordominanten Hand. Durch Fokussierung der Ultraschallwellen auf eine Koordinate kommt es hierbei zunächst zu einer reversiblen thermalen Ablation ($<45^{\circ}$ Celsius) des VIM-Nucleus. Ein darauffolgendes klinisches Assessment durch einen neurologischen Facharzt erlaubte die Readjustierung der Koordinate im MRT-Scanner vor irreversibler Läsion des VIM-Nucleus durch thermale Ablation mit Temperaturen um die 55° Celsius.

Ich akquirierte zu drei Zeitpunkten (T0 = ein Tag präinterventionell; T1 = 1 Monat postinterventionell; T2 = 6 Monate postinterventionell) axiale Resting-State fMRT- Daten (rs-fMRT) mithilfe einer Acht-Kanal-Spule im 3 Tesla MRT-Scanner. Jeder Scan ergab 250 rs-fMRT Bilder während einer Scan-Zeit von 10 Minuten und 49 Sekunden. Jeder Patient bzw. jede Patientin wurde angehalten, während des Scans die Augen zu schließen, die Gedanken fließen zu lassen ohne sie auf etwas Konkretes zu richten und nicht einzuschlafen. Strukturelle Daten wurden mittels MPRAGE (Magnetization Prepared- Rapid Gradient Echo) T1-gewichteter Sequenz ermittelt.

Im Rahmen der unter Supervision von Dr. Neeraj Upadhyay (Arbeitsgruppe Klinische Funktionelle Bildgebung, Leitung Prof. Henning Boecker) durch mich durchgeführten Bilddatenanalyse erfolgte zunächst die Präprozessierung (FEAT-Software der FSL-toolbox), welche hier die folgenden Komponenten berücksichtigte: Skull Stripping, Motion Correction, High Pass Temporal Filtering (0,01 Hz) und Spatial Smoothing (7 mm). Anhand von 10 Datensätzen wurde anschließend eine unabhängige Komponentenanalyse (Independent Component Analysis; ICA) formiert um ein ICA-basiertes Denoising durchzuführen und anschließend eine Ausrichtung auf das T1-gewichtete anatomische Bild zu ermöglichen. Ein Ausschluss der funktionellen Bilder aufgrund von Bewegungsartefakten erfolgte ab einem Mean Framewise Displacement von $> 0,5$ mm. Da wir Patienten und Patientinnen unabhängig von der Händigkeit eingeschlossen haben, erfolgte das Flipping der Bilddaten von Patienten und Patientinnen, welche eine Intervention am rechten VIM-Nucleus erhielten. Unter Verwendung des Automated Anatomical Labelling Atlas 2 (AAL2) wurde die untersuchte Hirnsubstanz in Regions of Interest (ROIs) parzelliert und hieraus anschließend Zeitreihen extrahiert. Diese extrahierten Zeitreihen wurden daraufhin

in eine 116 x 116 Korrelationsmatrix gebracht, welche die Grundlage der folgenden informationstheoretischen Analyseschritte bietet.

Die Intrinsic Ignition stellt einen quantitativen Parameter für das Ausmaß von Aktivitätsausbreitung und Integration in einem Hirnnetzwerk als Reaktion auf ein intrinsisches Zündungsereignis dar. Die Bestimmung der Intrinsic Ignition erfolgte durch Extraktion der intrinsischen Zündungsereignisse für jeden Zeitpunkt aus allen 116 Regionen und anschließender Kalkulierung der hierdurch getriggerten Netzwerkintegration. Um lediglich relevante Hirnaktivität einzubeziehen erfolgte vorweg eine Filterung des BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) - Signals anhand eines Narrow Band Pass Filters auf Frequenzen zwischen 0,04 und 0,07 Hz. Bei großer Fluktuation des BOLD-Signals wurde ein Zündungsereignis für die entsprechende Region definiert und anhand der Überschreitung eines individuell kalkulierten Thresholds zu Zeitpunkt t ($z(t)$) binarisiert. Das Ergebnis dieses Prozesses stellt sich als binarisierte „Phase Locking Matrix“ dar. Jede den Threshold übersteigende Aktivität wurde als Triggering-Event gewertet und die im Gesamthirnnetzwerk daraufhin ausgelöste Integration über einen Zeitraum von $t+4TR$ (Repetition Time) gemessen (Abb. 3). Die Integration selbst berechnet sich hierbei aus einer Phasen-basierten FC-Matrix. Basierend hierauf wurden die unmittelbaren Phasen für jedes BOLD-Signal einzeln berechnet, welches sich als Schmalbandsignal $s(t)$ im Zeitbereich als Drehvektor mit einer momentanen Phase $\gamma(t)$ und einer momentanen Amplitude $A(t)$ definiert. Die paarweise Synchronisation zweier Phasen aus zwei Regionen ist durch die Kosinus-Ähnlichkeit der Phasen beschrieben. Hieraus erschließt sich wiederum die Phasen-basierte FC-Matrix, welche als Phasen-Interaktionsmatrix zu Zeitpunkt t die Synchronität der momentanen Phasen verschiedener Hirnregionen darstellt. Der Integrationswert für jedes Event entspricht wiederum der Fläche unter der Kurve der größten Subkomponente der binarisierten FC-Matrix und wird für alle „Spike Events“ über die Zeit von $t+4TR$ gemittelt, woraus sich die globale IDMI ergibt. Die Standardabweichung der IDMI, entsprechend also der Variabilität der Integration, ist die Ignition Variability und wird auch funktionale Variabilität oder Metastabilität genannt.

Zur Untersuchung dynamischen Informationsaustauschs im Gehirn ziehen wir Renyis TE-Framework heran (La Pava Panche et al., 2019). Die TE misst den Umfang von Informationsaustausch zwischen Hirnregionen und leitet die Kausalität neuronaler Verbindungen

ab; basierend auf der Übergangswahrscheinlichkeit. Hierbei werden zwei gleichzeitig erfasste BOLD-Zeitreihen in ROIs beobachtet, entsprechend der Quelle ROI X und dem Empfänger ROI Y. Die TE entspricht der reduzierten Menge an Unsicherheit der zukünftigen Signale in ROI Y durch die vergangenen Signale in ROI X (Abb. 4). Die hierbei beobachtete Kausalität entspricht wiederum der EC. Da die TE asymmetrischer Natur ist, können Sender (TE-Out) und Empfänger (TE-In) mit je Sendekapazität, entsprechend des Einflusses der Region innerhalb eines Netzwerk, und Empfangskapazität, entsprechend der Sensitivität einer Region, differenziert werden.

Die Ergebnisse des CRST wurden mittels IBM SPSS 28 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) statistisch analysiert. Mit einer 2 x 3 Messwiederholungs-Varianzanalyse (2 x 3 repeated measures ANOVA) mit den Faktoren Behandlung (ja/nein) und Zeit (T0, T1 und T2) wurden die behandelte und die nicht-behandelte Hand zu drei verschiedenen Zeitpunkten verglichen. Wenn die Sphärizität nicht erfüllt war, wurde eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser durchgeführt. Die Parameter der Informationstheorie wurden auf Gesamthirnebene im Vergleich von prä- vs. postinterventionell ausgewertet. Zusätzlich definierten wir das motorische Netzwerk bei ET nach Buijink et al. (Buijink et al., 2015) um hierauf spezifizierte Analysen durchzuführen. Dem motorischen Netzwerk zugerechnet wurden hiernach: Präzentraler Gyrus, SMA, Thalamus, zerebelläre Lobi I-IV, V, VI und VIII beidseits. Anhand paarweiser Vergleichsanalyse erhoben wir gruppen- und regionenbasierte Vergleiche der Intrinsic Ignition sowie der TE zwischen den Zeitpunkten T0 und T1, T0 und T2 sowie T1 und T2. Die Veränderungen wurden als signifikant angenommen bei $p < 0,017$ ($0,05/3$) bei den gruppenbasierten Vergleichen und bei $p < 0,05$ bei regionenbasierten Vergleichen. Zusätzlich berechneten wir die Effektgröße um auch nicht-signifikante Effekte im Sinne von Trends zu beschreiben.

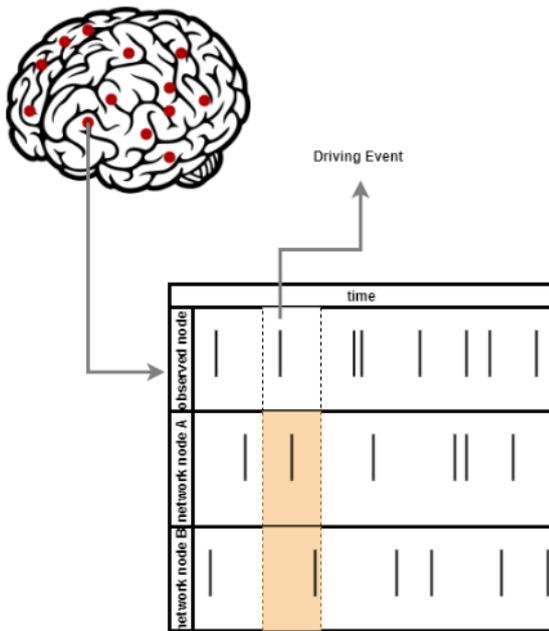


Abb. 3: Visualisierung der Messung einer Hirnaktivität als Triggering-Event einer beliebigen Hirnregion mit anschließender Detektion der Veränderung der neuronalen Aktivität in allen anderen Arealen eines Netzwerks (hier beispielsweise Regionen A und B) im beobachteten Zeitraum von 4 TRs. (Modifiziert nach Lueckel*, Upadhyay* et al., 2023)

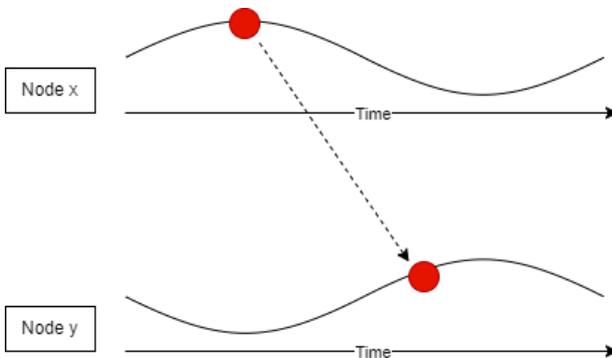


Abb. 4: Visualisierung der Transfer Entropy als Parameter für Informationstransfer. Die TE quantifiziert das Ausmaß, in dem die neuronale Aktivität in einer Region X durch die Aktivität in einer Region Y vorausgesagt wird. (Modifiziert nach Lueckel*, Upadhyay* et al., 2023)

Mein Eigenanteil an der Durchführung des Forschungsvorhabens bestand in der Durchführung der fMRT-Messungen zu drei Zeitpunkten am 3T-MRT-Gerät im MRT-Gebäude der Universitätsklinik Bonn, in der Akquirierung demographischer und krankheitsbezogener Daten (bspw. psychologische Belastung, vegetative Parkinson-Symptome, jeweils un-

ter anderem im Rahmen des UPDRS-Fragebogens) und in der Erhebung des vollständigen CRST zu drei Zeitpunkten. Ebenso führte ich die statistische Auswertung des CRST mit SPSS durch. Die Bilddaten analysierte ich unter Supervision von Dr. Neeraj Upadhyay, welcher aufgrunddessen die Erstautorenschaft der Publikation mit mir teilt. Die Manuskripterstellung und die damit einhergehende Recherche führte ich eigenständig durch. Korrekturen und Anpassungen wurden standardgemäß durch meinen Co-Autoren Dr. Neeraj Upadhyay sowie Prof. Dr. Henning Boecker vorgenommen.

1.3 Ergebnisse

Die final untersuchte Kohorte bestand aus 18 Patienten und Patientinnen (14 männlich, 4 weiblich; durchschnittliches Alter 71,44 Jahre mit einer Verteilung von 32-88 Jahren), da acht Patienten, bzw. Patientinnen, aufgrund von entweder Bewegungsartefakten (Mean Framewise Displacement > 5 mm), Problemen in der Bilddatenerhebung oder aufgrund von Nichtansprechen auf die Intervention aus der Studie ausgeschlossen wurden. Es wurde jeweils der kontralaterale VIM-Nucleus der schwerer vom Tremor betroffenen oberen Extremität behandelt, was in der hier vorliegenden Kohorte übereinstimmt mit der Händigkeit der Personen (VIM-MRgFUS rechts/links: 4/14). Vor Intervention hatten die Patienten und Patientinnen durchschnittlich bereits 2,94 (Verteilung von 1-6) verschiedene medikamentöse Therapieversuche.

Der CRST zeigte eine signifikante Reduktion in der behandelten Hand zum Zeitpunkt T1 gegenüber T0 ($t(17) = 16,36, p < 0,001, d = 3,86$) sowie zum Zeitpunkt T2 gegenüber T0 ($t(17) = 12,25, p < 0,001, d = 2,89$) mit einem durchschnittlichen CRST von $18,89 \pm 4,34$ zum Zeitpunkt T0, einem durchschnittlichen CRST von $4,44 \pm 2,36$ zum Zeitpunkt T1 und einem durchschnittlichen CRST von $5,11 \pm 3,79$ zum Zeitpunkt T2. Es zeigte sich keine signifikante Änderung des CRST in der behandelten Hand zwischen T1 und T2 ($t(17) = -0,86, p = 0,402, d = -0,20$). In der nicht-behandelten Hand zeigten sich keine signifikanten Änderungen des CRST nach MRgFUS (T1 vs. T0: $t(17) = -0,78, p = 0,444, d = -0,18$; T2 vs. T0: $t(17) = -0,62, p = 0,546, d = -0,14$; T2 vs. T1: $t(17) = 0,07, p = 0,942, d = 0,02$). Zur graphischen Darstellung der Tremorscores, siehe Abbildung 5.

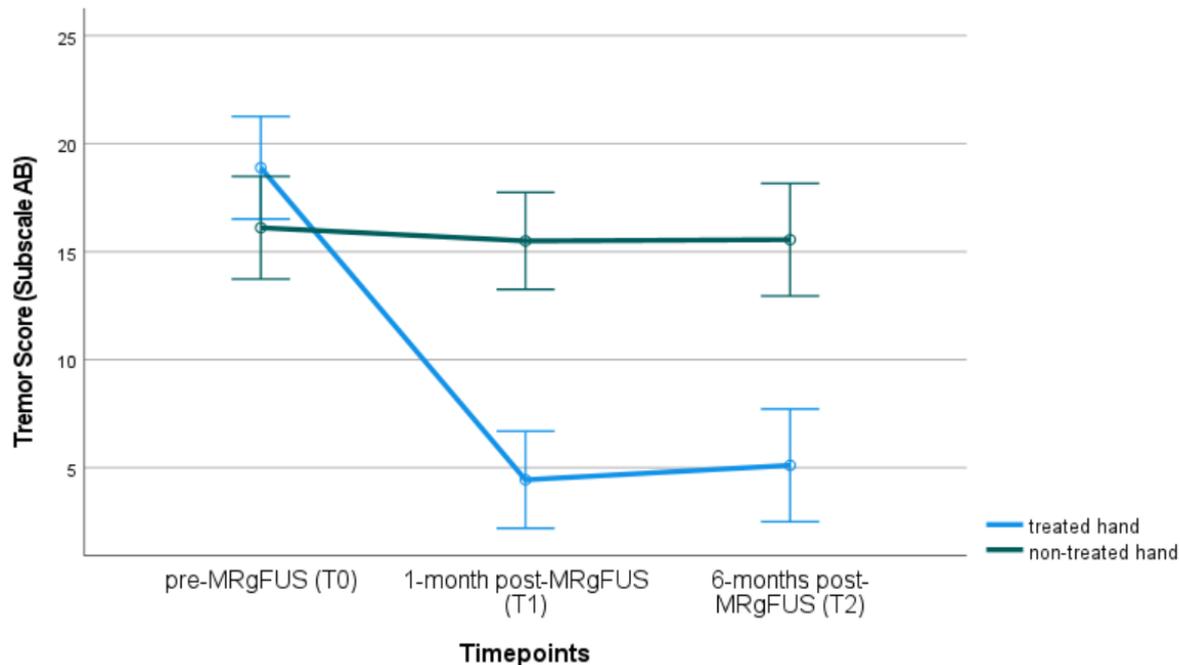


Abb. 5: Visualisierung des CRST Subscore AB der oberen Extremitäten präinterventionell (T0), 1 Monat nach MRgFUS (T1) und 6 Monate nach MRgFUS (T2) für die behandelte (blau) und die nicht-behandelte (grün) Hand. Die Fehlerbalken stellen das 95%-Konfidenzintervall des CRST-Durchschnittswertes dar. (Lueckel*, Upadhyay* et al., 2023)

Die informationstheoretische Analyse der IDMI auf Gesamthirnlevel ergab eine signifikante Steigerung ($p = 0,004$) zu Zeitpunkt T1. Zwischen T1 und T2 ergaben sich bei Betrachtungen der IDMI auf Gesamthirnlevel keine signifikanten Änderungen. Die IDMI im motorischen Netzwerk ergab im Vergleich von T1 zu T0 eine signifikante Steigerung ($p < 0,05$). Dieser Effekt zeigte sich tendenziell (kleine Effektstärke) auch zu Zeitpunkt T2, während die IDMI auf Gesamthirnlevel zwischen T2 und T0 keinen Effekt zeigen konnte. Im Vergleich der IDMI einzelner ROIs (Nodewise Comparison) des motorischen Netzwerks zwischen den Zeitpunkten T0 und T1, ergaben sich signifikante Steigerungen der IDMI in der rechten SMA ($t(17) = 3,13$, $p = 0,046$, $d = 0,74$), dem linken ($t(17) = 4,50$, $p = 0,005$, $d = 1,06$) und rechten Thalamus ($t(17) = 4,58$, $p = 0,004$, $d = 1,08$), dem linken zerebellären Lobulus Crus II ($t(17) = 3,10$, $p = 0,049$, $d = 0,73$), dem rechten zerebellären Lobulus IV/V ($t(17) = 3,30$, $p = 0,036$, $d = 0,78$), dem rechten zerebellären Lobulus VIII ($t(17) = 3,24$, $p = 0,038$, $d = 0,76$) und dem Lobulus IV/V des Vermis ($t(17) = 3,34$, $p = 0,034$, $d = 0,79$). Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse, siehe Abbildung 6.

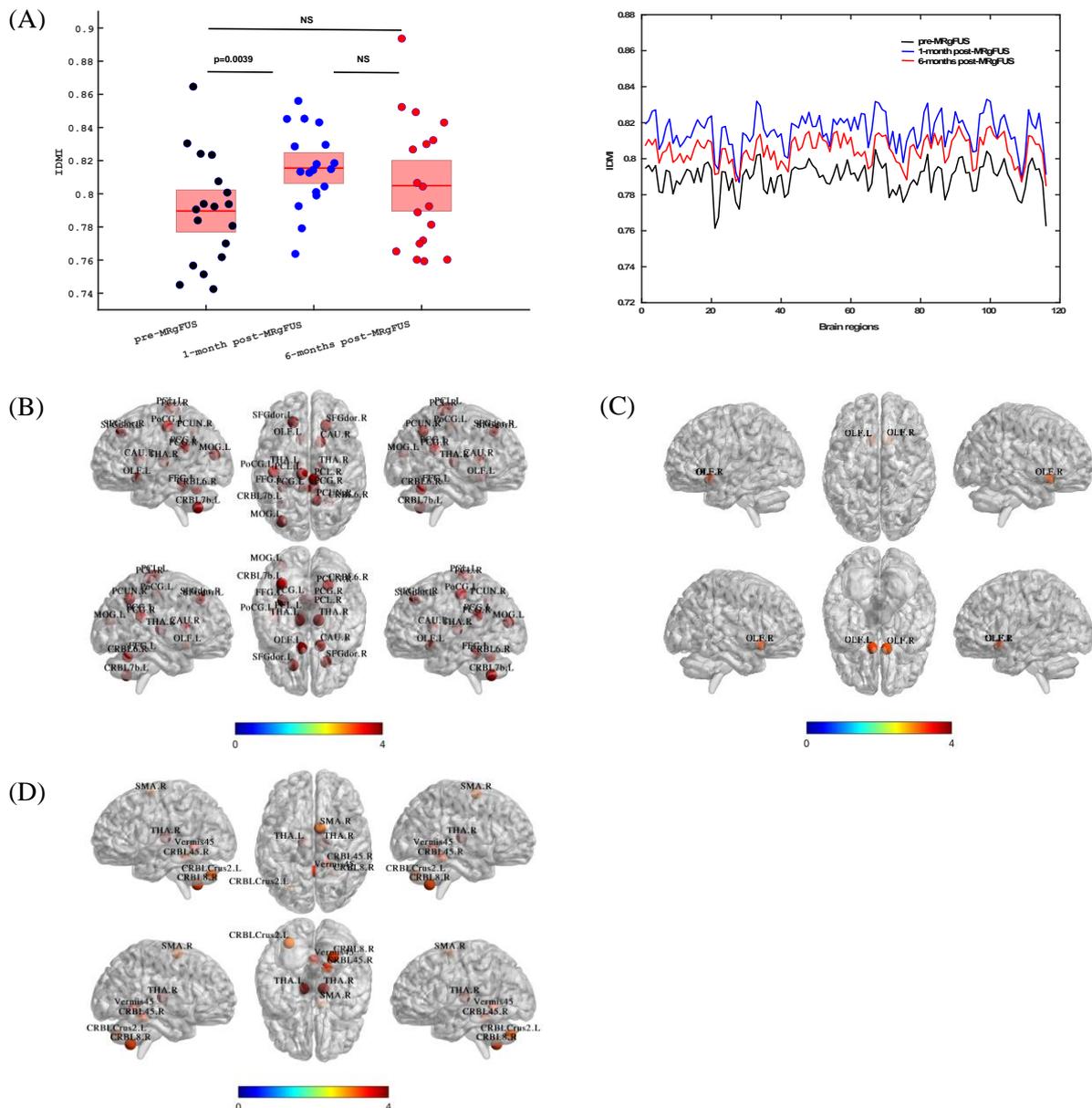


Abb. 6: Ergebnisse der Intrinsic Ignition: (A) Linke Abbildung: Mittelwert der globalen IDMI für den Gruppenschnitt sowie Visualisierung der Verteilung der globalen IDMI-Mittelwerte für jedes Subjekt zu allen drei Zeitpunkten (präinterventionell (T0), 1 Monat nach MRgFUS (T1) und 6 Monate nach MRgFUS (T2)). Rechte Abbildung: Anstieg der IDMI-Werte über alle Regionen 1 Monat nach MRgFUS (blau) im Vergleich zu präinterventionell (schwarz). 6 Monate nach MRgFUS (rot) sinken die IDMI-Werte über alle 116 Knoten im Vergleich zu 1 Monat nach MRgFUS, kehren aber nicht zu ihrem ursprünglichen Wert zurück. (B) Visualisierung der Regionen mit signifikantem Anstieg ($p < 0,05$) der IDMI 1 Monat nach MRgFUS im Vergleich zu präinterventionellen Werten unter Berücksichtigung aller globalen Hirnregionen. (C) Visualisierung der Regionen mit signifikantem Anstieg ($p < 0,05$) der IDMI 6 Monate nach MRgFUS im Vergleich zu präinterventionellen Werten unter Berücksichtigung aller globaler Hirnregionen. (D) Visualisierung der Regionen mit signifikantem Anstieg ($p < 0,05$) der IDMI 1 Monat nach MRgFUS unter Berücksichtigung lediglich der Regionen, welche am motorischen Netzwerk beteiligt sind. 6 Monate nach MRgFUS bleibt die IDMI bei Betrachtung des motorischen Netzwerks in keiner Region signifikant erhöht im Vergleich zum präinterventionellen Zustand, sodass auf eine grafische Darstellung verzichtet wurde. L: linke Hemisphäre; R = rechte Hemisphäre; NS: nicht signifikant. (Lueckel*, Upadhyay* et al., 2023)

Die TE-In (Informationseingang) zeigte sich bei Betrachtung der ROIs des motorischen Netzwerks zu T1 signifikant erhöht gegenüber T0 im rechten präzentralen Gyrus ($t(17) = 4,48$, $p = 0,003$, $d = 1,06$). Eine im Trend vorhandene Erhöhung der TE-In zeigte sich in der rechten SMA ($t(17) = 2,85$, $p = 0,058$, $d = 0,67$) und im linken zerebellären Lobulus Crus II ($t(17) = 2,78$, $p = 0,065$, $d = 0,66$). Die TE-Out (Informationsausgang) zeigte sich bei Betrachtung der ROIs des motorischen Netzwerks zu T1 signifikant erhöht gegenüber T0 in der linken ($t(17) = 3,11$, $p = 0,031$, $d = 0,73$) und rechten SMA ($t(17) = 3,11$, $p = 0,031$, $d = 0,73$) und dem linken zerebellären Lobulus III ($t(17) = 3,04$, $p = 0,036$, $d = 0,71$). Eine im Trend vorhandene Erhöhung der TE-Out zeigte sich im linken Thalamus ($t(17) = 2,82$, $p = 0,053$, $d = 0,66$) und im rechten zerebellären Lobulus III I ($t(17) = 2,67$, $p = 0,068$, $d = 0,63$).

Bei Berücksichtigung der hohen Anzahl von Mehrfachvergleichen auf Gesamthirnlevel, konnten bei der EC keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden. Bei Betrachtung der ROIs des motorischen Netzwerks, konnten signifikante Erhöhungen der EC zum Zeitpunkt T1 gegenüber T0 bei den folgenden Verbindungen festgestellt werden: Rechte SMA zu linkem zerebellärem Lobulus Crus II ($t(17) = 4,62$, $p = 0,037$, $d = 1,09$) sowie vom linken zerebellären Lobulus III zum rechten Thalamus ($t(17) = 4,56$, $p = 0,041$, $d = 1,07$). Die Berechnung der Effektstärken zeigte unter anderem eine nicht signifikante Erhöhung der EC vom linken Thalamus zum linken präzentralen Gyrus (Effektstärke $d = 0,86$). Zu Zeitpunkt T2 gegenüber T0 konnten wir eine Erhöhung der EC mit einer mittleren Effektstärke für das gesamte motorische Netzwerk belegen. Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse der TE sowie der TE-basierten EC, siehe Abbildung 7.

Die erhöhte Informationsübertragung (TE-Out) bilateral (links: $r = -0,52$, $p = 0,026$; rechts: $r = -0,53$, $p = 0,023$) aus der SMA korreliert mit der relativen Reduktion des CRST im behandelten Arm im Vergleich von T1 zu T0. Ebenfalls korreliert die Erhöhung der TE-In im rechten präzentralen Gyrus im Trend mit der relativen Reduktion des CRST im behandelten Arm. Zur graphischen Darstellung der klinisch-radiologischen Korrelationen, siehe Abbildung 8.

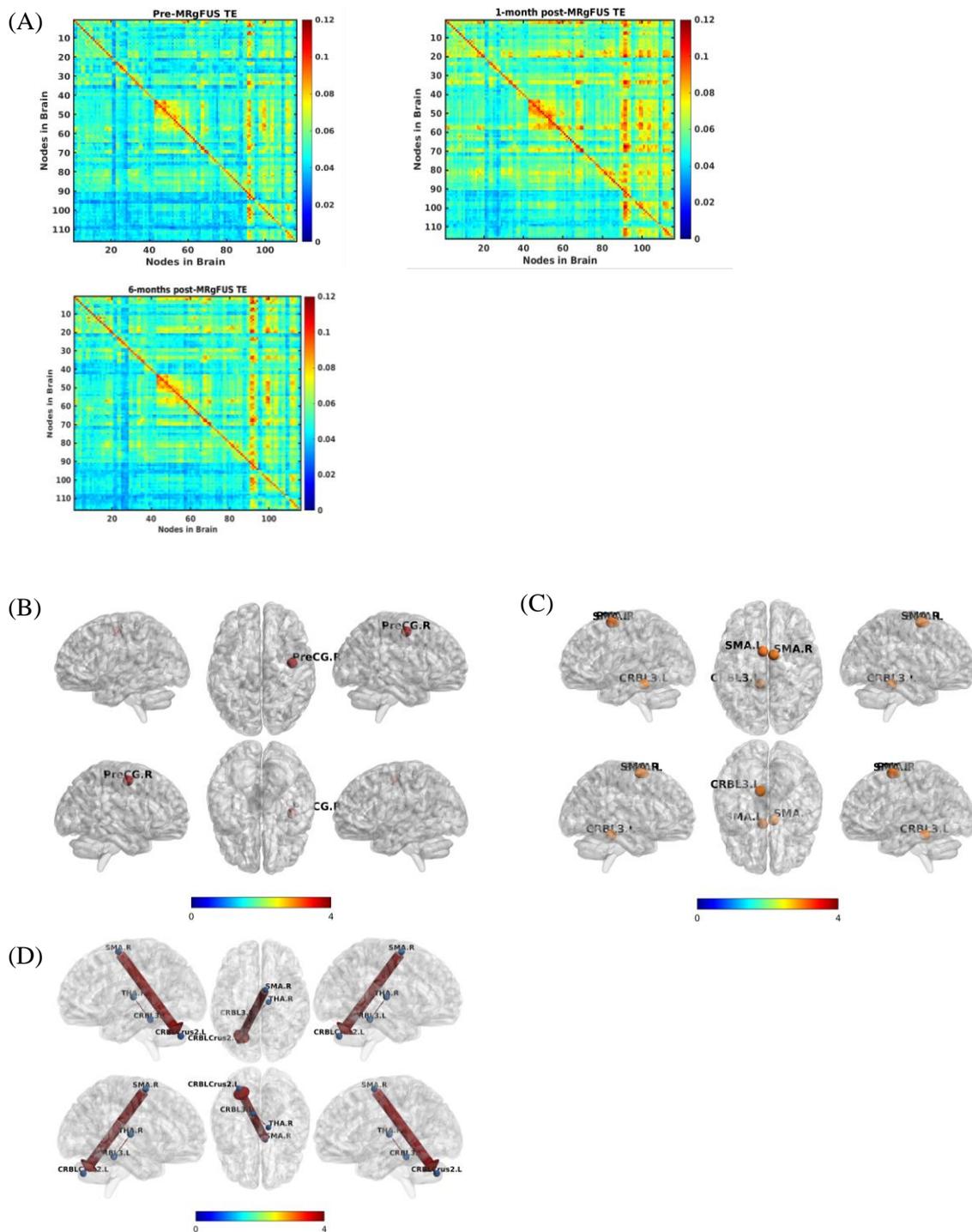


Abb. 7: TE-Werte präinterventionell, 1 Monat nach und 6 Monate nach MRgFUS. (A) Matrix der TE (Kombination aus TE-In und TE-Out) zu den o.g. Zeitpunkten in allen Hirnregionen. (B) Erhöhung der TE-In im motorischen Netzwerk 1 Monat nach MRgFUS. (C) Erhöhung der TE-Out im motorischen Netzwerk 1 Monat nach MRgFUS. (D) Erhöhung der EC im motorischen Netzwerk 1 Monat nach MRgFUS mit hierunter mittels Pfeilen markierter Richtung der Veränderung. Die Balken in den Abbildungen B, C und D repräsentieren die t-Werte bei $p < 0,05$ korrigiert für Mehrfachvergleiche auf Basis der Permutationsmethode. CRBL: Kleinhirn; SMA: Supplementär-motorisches Areal; THA: Thalamus; PreCG: Präzentraler Gyrius; L: linke Hemisphäre; R: rechte Hemisphäre. (Lueckel*, Upadhyay* et al., 2023)

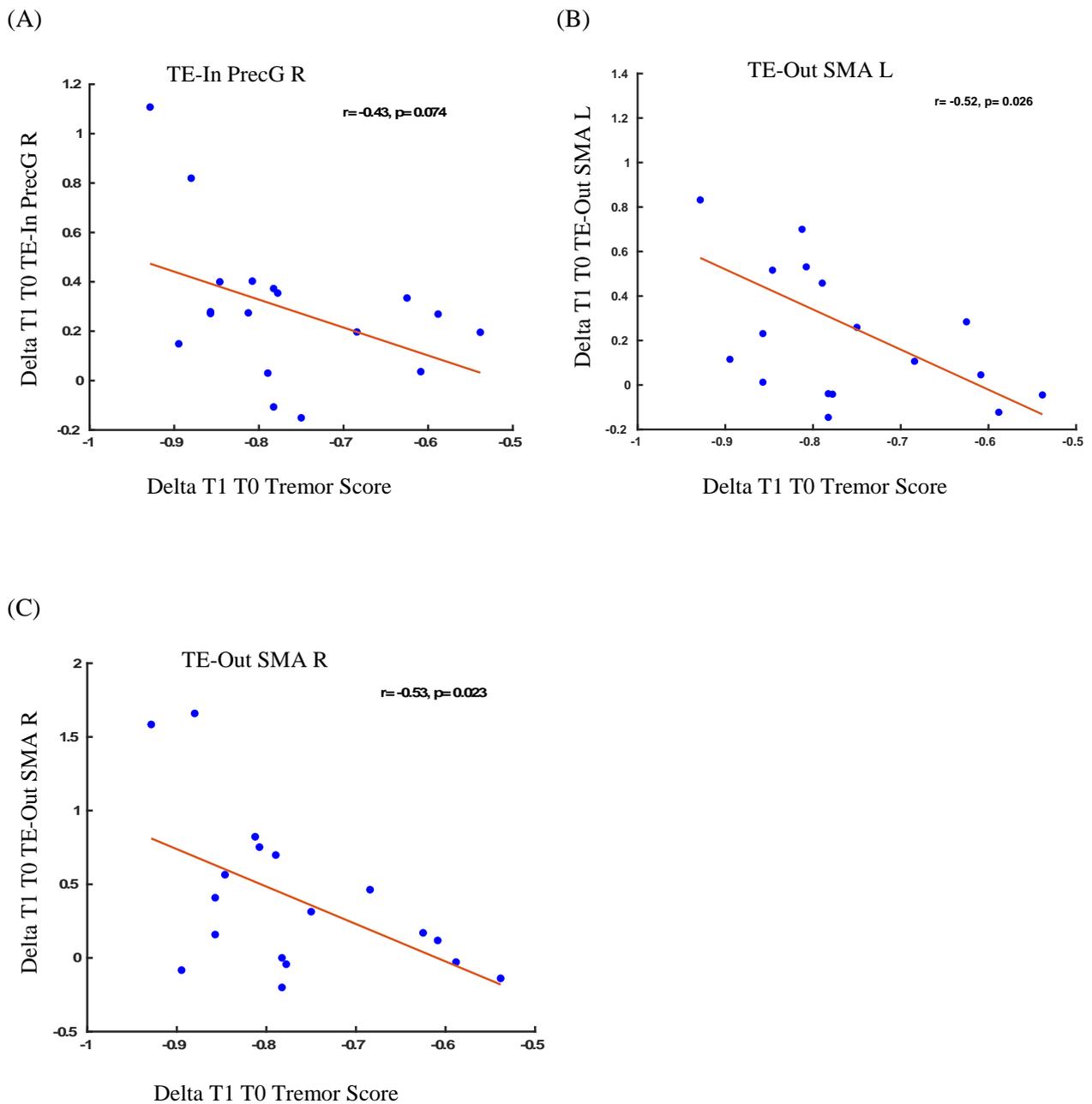


Abb. 8: Visualisierung der klinisch-radiologischen Korrelationen zwischen der relativen Reduktion des Tremorscores und der relativen Veränderung der TE 1 Monat nach MRgFUS (T1) gegenüber präinterventionellen Werten (T0). (A) Korrelation der relativen Reduktion des Tremorscores mit der relativen Veränderung der TE-In im präzentralen Gyrus rechts (PrecGR). (B) Korrelation der relativen Reduktion des Tremorscores mit der relativen Veränderung der TE-Out in der linken SMA (SMA L). (C) Korrelation der relativen Reduktion des Tremorscores mit der relativen Veränderung der TE-Out in der rechten SMA (SMA R). (Lueckel*, Upadhyay* et al., 2023)

1.4 Diskussion

In dieser Studie konnte erstmalig die Informationstheorie eingesetzt werden um Hirnnetzwerkveränderungen nach MRgFUS des VIM-Nucleus bei ET-Patienten und -Patientinnen zu untersuchen.

Die signifikante Erhöhung der IDMI auf Gesamthirnlevel legt eine kurzfristig höhere globale Netzwerkintegration nach MRgFUS-Intervention des VIM-Nucleus nahe mit einem geringeren, jedoch weiter nachweisbaren Effekt nach 6 Monaten. Diese kurzfristigen, funktionellen Veränderungen des globalen Hirnnetzwerks mit anschließend langfristiger Annäherung zur Baseline konnten ebenfalls in kürzlich zurückliegenden Forschungsarbeiten nachgewiesen werden, welche sich unter anderem auf unsere Ergebnisse beziehen (Lin et al., 2024). Die signifikante Erhöhung des Informationsausgangs (TE-Out) nach Intervention korreliert in den SMA-Regionen beidseits mit einer signifikanten Reduktion des Tremor Scores (CRST) des behandelten Arms, was die klinische Relevanz der Beobachtungen unterstreicht. Des Weiteren konnten wir eine kurzfristige Erhöhung der interhemisphärischen, TE-basierten EC innerhalb des Tremornetzwerks nachweisen, welche einen geringeren, jedoch noch nachweisbaren Effekt nach 6 Monaten zeigt.

Komplexe Netzwerke haben die Fähigkeit Informationsaustausch in hohem Maße und zwischen multiplen Regionen effizient durchzuführen (Sporns und Zwi, 2004; Watts und Strogatz, 1998). Der Überbegriff hierfür kann als Netzwerkintegration angenommen werden, welche dem segregierten Netzwerkzustand, als Netzwerk mit mehreren in sich geschlossenen, wenig interkonnektierten Arealen, gegenüber steht. Die bei uns beobachtete Erhöhung der IDMI nach MRgFUS-Intervention, betont bei Betrachtung des Tremornetzwerks, und folglich Symptombesserung bei ET-Patienten und -Patientinnen bis hin zur Symptomfreiheit, legt nahe, dass sich das bei ET pathologisch oszillierende Hirnnetzwerk nach MRgFUS-Intervention verändert und bei anhaltendem, wenn auch zunehmend kleiner werdendem Effekt, in der Langzeitbeobachtung eine Netzwerk-Reorganisation fortbesteht. Bei fehlender Kontrollgruppe ist hierbei die Annäherung an ein physiologisch konfiguriertes Netzwerk lediglich anzunehmen. Passend zu dieser Annahme konnten in einer zuvor durchgeführten Studie Rekonfigurationen des Gesamthirnnetzwerks, gemessen an

der FC, nach VIM-MRgFUS bei ET-Patienten und -Patientinnen festgestellt werden (Jang et al., 2016).

Nach MRgFUS-Intervention zeigt sich ein signifikanter Anstieg des Informationsausgangs (TE-Out) aus den SMA-ROIs beidseits sowie aus dem linken zerebellären Lobulus III, was einen verstärkten Informationstransfer im motorischen Netzwerk postinterventionell bedeutet. Dieser Befund lässt sich auf eine geringere Überlappung der pathologischen Oszillationen zurückschließen und einem hierunter effizienteren Informationsaustausch, möglicherweise einem physiologischen Netzwerkstatus nahekommend. Dieses Ergebnis unterstützend, konnten vorherige Studien niedrigere Amplituden des BOLD-Signals in der SMA sowie geringere EC-Werte zwischen SMA und ipsilateralem primär motorischem Areal der Hand bei ET-Patienten und -Patientinnen gegenüber gesunden Kontrollen zeigen, welche mit der Tremorschwere korrelierten (Gallea et al., 2015). Eine Korrelation der relativen Tremorreduktion mit erhöhten Werten an Informationsausgang (TE-Out) aus der bilateralen SMA, wie wir sie belegen können, lässt sich ebenso entsprechend begründen.

Die signifikante Erhöhung des Informationseingangs (TE-In) im präzentralen Gyrus der nicht-behandelten Seite erklärt sich durch eine bei ET vorliegende Reduktion des interhemisphärischen Informationsflusses. Exemplarisch wird dies in einer Studie für den reduzierten Informationsfluss vom linken in den rechten präzentralen Gyrus bei ET-Patienten und -Patientinnen belegt (Nicoletti et al., 2020) und möglicherweise entsprechender Erhöhung dessen nach MRgFUS-Intervention. Passend hierzu konnte eine kürzliche Studie eine FC-Erhöhung vom präzentralen Gyrus der behandelten Seite zum präzentralen Gyrus der nicht-behandelten Seite bei Parkinson-Patienten und -Patientinnen nach MRgFUS zeigen (Stanziano et al., 2021). Als Resultat der vorbeschriebenen Studien und unserer eigenen Ergebnisse, vermuten wir, dass der zugrundeliegende Pathomechanismus dieser Beobachtung darauf beruht, dass die bei der MRgFUS getätigte unilaterale VIM-Läsion die unidirektionale, pathologische Feuerung, wie sie bei ET vorliegt, unterbricht und konsekutiv zu einem erhöhtem Austausch mit anderen hemisphärischen Regionen führt.

Signifikante Änderungen der EC zeigten sich zu T1 primär entlang des CTCT der nicht-behandelten Seite, von einem motorischen Anteil des Kleinhirns (Lobulus cerebellum III)

zum rechten Thalamus. Hieraus ist auf eine Rekonfiguration des zielgerichteten Informationsflusses in der gegensätzlichen Hemisphäre bei Wegfall der unidirektionalen Feuereung im CTCT der behandelten Seite zurückzuschließen. Langfristige Veränderungen der EC konnten bihemisphärisch mit einer mittleren Effektgröße belegt werden, was wir auf eine Langzeit-Reorganisation neuronaler Verbindungen mit einem erhöhten Niveau interhemisphärischer Interkonnektivität zurückschließen. Da es sich hierbei um langsam fortschreitende Prozesse handelt, ist zu betonen, dass zukünftige Langzeitstudien mögliche signifikante Veränderungen belegen könnten.

Abweichungen des globalen Hirnnetzwerks konnten bisher unter anderem anhand graphtheoretischer Parameter charakterisiert werden, zu welchen mitunter das Prinzip des Small-World-Network gezählt wird. Hierbei handelt es sich um Netzwerke hoher Effizienz mit hochgradig geclusterter Organisation bei jedoch kurzen Strecken (u.a. Average Path Length) (Medaglia, 2017; Wang et al., 2010). Komplexe Netzwerke basieren auf einer Small-World-Topologie, welche wiederum sowohl hochgradig integrierte Informationsprozessierung als auch spezialisierte, eher segregierte, Informationsprozesse unterstützen (Bassett und Bullmore, 2006). Es konnte gezeigt werden, dass geringere Werte an Small-Worldness mit einem schlechteren Abschneiden bei neuropsychologischen Aufgaben verbunden sind (Douw et al., 2011). Benito-León et al. konnten zeigen, dass das globale Hirnnetzwerk von ET-Betroffenen niedrigere small-worldness-Werte aufzeigt als bei gesunden Kontrollprobanden (Benito-León et al., 2015). Als graphtheoretischer Parameter jedoch handelt es sich hierbei weniger um einen dynamischen, als um einen statischen Parameter, um die Effizienz eines Netzwerks zu charakterisieren, welcher lediglich Rückschlüsse auf die topologische Organisation eines Netzwerkes zulässt (Tuleasca et al., 2020). Als dynamischer Parameter zur Charakterisierung der Effizienz und Interkonnektivität eines Netzwerks wurden bisher unter anderem Co-Activation Patterns angewendet, welche die Analyse eines ROIs und dessen Konnektivität zum restlichen Hirnnetzwerk quantifizieren (Tuleasca et al., 2020). Ebenso konnten Benito-León et al. keine klinische Korrelation der graphtheoretischen Parameter zu Tremor Scores nachweisen (Benito-León et al., 2015), was die Relevanz einer weiteren Untersuchung von Gesamthirnnetzwerkveränderungen und deren Korrelation mit klinischer Symptomatik unterstreicht. Der hier erstmalig etablierte informationstheoretische Ansatz zur Analyse von Hirnnetzwerken

hebt sich von der Graph-Theorie in erster Linie durch den dynamischen Charakter ab. Darüber hinaus lässt sich anhand der TE nicht nur die Interkonnektivität, sondern darüber hinaus auch die Richtung einer Informationsübertragung charakterisieren. Nicht zuletzt konnten wir mithilfe informationstheoretischer Parameter eine Korrelation von Hirnnetzwerkveränderungen mit einer relativen Reduktion des Tremor Scores herstellen, was die klinische Relevanz des informationstheoretischen Ansatzes unterstreicht.

Untersuchungen des CTCT sowie hiermit eng verbundener Hirnareale mittels DTI und DTI-Traktografie konnten Anhalt für strukturelle Veränderungen nach MRgFUS geben. Im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe konnte in der Vergangenheit sowohl antero- als auch retrograde axonale und myelinale Degradation beobachtet werden (Concha et al., 2006). Vereinar hiermit konnten mittels DTI nach MRgFUS-Intervention nicht nur mikrostrukturelle Veränderungen im CTCT der behandelten Seite (Thaler et al., 2023), sondern auch in den vorgeschalteten zerebellären Arealen, wie dem Pedunculus cerebellaris superior (SCP) nachgewiesen werden (Buijink et al., 2014). Entsprechend ist von strukturellen Langzeitalterationen nach MRgFUS nicht nur limitiert auf den VIM-Nucleus auszugehen, sondern auch in weiter hiervon entfernten Hirnarealen. Dies lässt mikrostrukturelle, reale, anatomische Verbindungen als Grundlage informationstheoretischer Veränderungen in Bezug auf Gesamthirnnetzwerkveränderungen nach MRgFUS vermuten.

Zu berücksichtigende Limitationen der Forschungsergebnisse sind die Folgenden: Wie eingangs erläutert, lassen sich die biologischen Grundlagen der Veränderungen informationstheoretischer Parameter nach MRgFUS bis auf Weiteres nur auf mikrostruktureller Ebene sowie im Rahmen von Oszillationen vermuten. Ein eindeutiger Zusammenhang informationstheoretischer Parameter mit biologischen Gegebenheiten ist somit nicht abschließend geklärt. Zukünftige Studien, welche informationstheoretische mit strukturellen Aberrationen nach MRgFUS korrelieren, z.B. im Rahmen von DTI-Analysen, sind nötig, um die biologischen und biochemischen Grundlagen der beobachteten Veränderungen weitergehend nachzuvollziehen. Des Weiteren ist nur eine kleine Kohorte Gegenstand der Studie. Eine Studie mit einer größeren Kohorte sowie auch der Vergleich mit einer Kontrollgruppe, könnte die Aussagekraft unserer Ergebnisse erhöhen. Insbesondere

könnte der Vergleich mit einer Kontrollgruppe Rückschlüsse auf postinterventionelle Annäherungen hin zu einem physiologischen Netzwerkstatus erlauben. Zu berücksichtigen ist außerdem, dass 28% der Patienten und Patientinnen im Verlauf der Studie Tremormedikation erhalten haben. Es kann entsprechend nicht ausgeschlossen werden, dass Effekte auch auf die Medikation der Patienten und Patientinnen zurückzuführen sind. Als wahrscheinlich wird dies jedoch nicht angenommen, da die Ergebnisse im Bereich des CTCT spezifisch waren und mit den klinischen Tremor Scores korrelierten. Zu berücksichtigen ist ebenso, dass wir im Rahmen der rs-fMRT Untersuchungen, im Gegensatz zum task-fMRT, keine Tremoraktivität registrieren, sodass die Interpretation der EC-Veränderungen nur indirekt mit den Änderungen der Tremorintensität in Zusammenhang zu bringen ist.

1.5 Zusammenfassung

Der im Rahmen dieser Studie gewählte informationstheoretische Ansatz stellt eine bisher nicht angewendete Methode zur Untersuchung von Gesamthirnnetzwerken sowie konkreten Unternetzwerken, wie hier dem motorischen Netzwerk, dar. Erstmals konnten somit funktionelle Veränderungen des direktionalen Informationsflusses sowie der Gesamthirnintegration, basierend auf dem Prinzip der intrinsischen Zündung, nach unilateraler Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall-Therapie bei Patienten und –Patientinnen mit essentiellen Tremor belegt werden. Die hier beobachtete postinterventionelle Steigerung informationstheoretischer Parameter, insbesondere der Ignition-driven Mean Integration und der Transfer Entropy, indizieren einen Shift des pathologisch oszillierenden Netzwerks bei Patienten und –Patientinnen mit essentiellen Tremor hinzu einem stärker interkonnektierten Netzwerk. Dies wiederum entspricht einem höheren Maß an Gesamthirnintegration. Eine Reorganisation funktioneller Verbindungen lässt sich im hier erfassten Studienzeitraum von sechs Monaten vermuten und stellt eine wichtige Grundlage für zukünftige Forschung dar. Wie eingangs beschrieben, ist der oftmals hochamplitudige Haltetremor für Patienten und –Patientinnen mit essentiellen Tremor eine große Einschränkung der Lebensqualität. Somit stellen die Erhebung und der Miteinbezug der klinischen Daten zur Tremorschwere (Clinical Rating Scale for Tremor) einen essentiellen Anteil dieser Forschungsarbeit dar. Die signifikante Reduktion der Tremorintensität

der betroffenen Hand postinterventionell korreliert mit der Erhöhung informationstheoretischer Parameter des Motornetzwerks (insbesondere der bilateralen supplementär-motorischen Areale), was die klinische Relevanz der Forschungsarbeit unterstreicht. Trotz limitierender Faktoren im Sinne einer kleinen Kohorte, einer fehlenden Kontrollgruppe sowie einem bisher nicht ausreichenden biologischen Grundlagenverständnis der Informationstheorie, konnte im Rahmen dieser Forschungsarbeit eine innovative Analysemethode zum besseren Verständnis des Gesamthirnnetzwerkes und dessen Dynamik nach Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall-Therapie beitragen.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abeles M, Lass Y. Transmission of information by the axon. II. The channel capacity. *Biol. Cybernetics* 1975; 19: 121–125

Aertsen AM, Gerstein GL, Habib MK, Palm G. Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of "effective connectivity". *Journal of neurophysiology* 1989; 61: 900–917

Babij R, Lee M, Cortés E, Vonsattel J-PG, Faust PL, Louis ED. Purkinje cell axonal anatomy: quantifying morphometric changes in essential tremor versus control brains. *Brain* 2013; 136: 3051–3061

Barbe MT, Reker P, Hamacher S, Franklin J, Kraus D, Dembek TA, Becker J, Steffen JK, Allert N, Wirths J, Dafsari HS, Voges J, Fink GR, Visser-Vandewalle V, Timmermann L. DBS of the PSA and the VIM in essential tremor: A randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology* 2018; 91: e543-e550

Barlow HB. *Possible Principles Underlying the Transformations of Sensory Messages* 2012

Bassett DS, Bullmore E. Small-world brain networks. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 2006; 12: 512–523

Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, Rougemont J de. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *The Lancet* 1991; 337: 403–406

Benito-León J. How common is essential tremor? *Neuroepidemiology* 2009; 32: 215–216

Benito-León J, Louis ED. Clinical update: diagnosis and treatment of essential tremor. *The Lancet* 2007; 369: 1152–1154

Benito-León J, Louis ED, Romero JP, Hernández-Tamames JA, Manzanedo E, Álvarez-Linera J, Bermejo-Pareja F, Posada I, Rocon E. Altered Functional Connectivity in Essential Tremor: A Resting-State fMRI Study. *Medicine* 2015; 94: e1936

Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2018; 33: 75–87

Buijink AWG, Caan MWA, Contarino MF, Schuurman PR, van den Munckhof P, Bie RMA de, Olabariaga SD, Speelman JD, van Rootselaar A-F. Structural changes in cerebellar outflow tracts after thalamotomy in essential tremor. *Parkinsonism & related disorders* 2014; 20: 554–557

Buijink AWG, van der Stouwe AMM, Broersma M, Sharifi S, Groot PFC, Speelman JD, Maurits NM, van Rootselaar A-F. Motor network disruption in essential tremor: a functional and effective connectivity study. *Brain : a journal of neurology* 2015; 138: 2934–2947

C. Granger. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods 1969

Concha L, Gross DW, Wheatley BM, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *NeuroImage* 2006; 32: 1090–1099

Deco G, Kringelbach ML. Great expectations: using whole-brain computational connectomics for understanding neuropsychiatric disorders. *Neuron* 2014; 84: 892–905

Deco G, Kringelbach ML. Hierarchy of Information Processing in the Brain: A Novel 'Intrinsic Ignition' Framework. *Neuron* 2017; 94: 961–968

Douw L, Schoonheim MM, Landi D, van der Meer ML, Geurts JJG, Reijneveld JC, Klein M, Stam CJ. Cognition is related to resting-state small-world network topology: an magnetoencephalographic study. *Neuroscience* 2011; 175: 169–177

Eckhorn R, Grüsser OJ, Kröll J, Pellnitz K, Pöpel B. Efficiency of different neuronal codes: information transfer calculations for three different neuronal systems. *Biol. Cybernetics* 1976; 22: 49–60

F. Attneave. Some informational aspects of visual perception. *Psychology Review* 1954

- Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical Rating Scale for Tremor 1988; 2: 271–280
- Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity* 2011; 1: 13–36
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1993; 13: 5–14
- Gallea C, Popa T, García-Lorenzo D, Valabregue R, Legrand A-P, Marais L, Degos B, Hubsch C, Fernández-Vidal S, Bardinet E, Roze E, Lehericy S, Vidailhet M, Meunier S. Intrinsic signature of essential tremor in the cerebello-frontal network. *Brain : a journal of neurology* 2015; 138: 2920–2933
- Golan A, Harte J. Information theory: A foundation for complexity science. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2022; 119: e2119089119
- Haar G ter, Coussios C. High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2007; 23: 89–104
- Harvey RJ. Patterns of output firing generated by a many-input neuronal model for different model parameters and patterns of synaptic drive. *Brain research* 1978; 150: 259–276
- J. Massey. *Causality, Feedback and directed Information* 1990
- Jang C, Park H-J, Chang WS, Pae C, Chang JW. Immediate and Longitudinal Alterations of Functional Networks after Thalamotomy in Essential Tremor. *Frontiers in neurology* 2016; 7: 184
- La Pava Panche I de, Alvarez-Meza AM, Orozco-Gutierrez A. A Data-Driven Measure of Effective Connectivity Based on Renyi's α -Entropy. *Frontiers in neuroscience* 2019; 13: 1277
- Li M, Han Y, Aburn MJ, Breakspear M, Poldrack RA, Shine JM, Lizier JT. Transitions in information processing dynamics at the whole-brain network level are driven by alterations in neural gain. *PLoS computational biology* 2019; 15: e1006957
- Lin J, Kang X, Zhou J, Zhang D, Hu J, Lu H, Pan L, Lou X. Profiling functional networks identify activation of corticostriatal connectivity in ET patients after MRgFUS thalamotomy. *NeuroImage. Clinical* 2024; 42: 103605

- Liu Y, Aviyente S. Quantification of effective connectivity in the brain using a measure of directed information. *Computational and mathematical methods in medicine* 2012; 2012: 635103
- Lizier JT, Heinzle J, Horstmann A, Haynes J-D, Prokopenko M. Multivariate information-theoretic measures reveal directed information structure and task relevant changes in fMRI connectivity. *Journal of computational neuroscience* 2011; 30: 85–107
- Louis ED. The primary type of tremor in essential tremor is kinetic rather than postural: cross-sectional observation of tremor phenomenology in 369 cases. *European journal of neurology* 2013; 20: 725–727
- Louis ED, Lee M, Babij R, Ma K, Cortés E, Vonsattel J-PG, Faust PL. Reduced Purkinje cell dendritic arborization and loss of dendritic spines in essential tremor. *Brain* 2014; 137: 3142–3148
- Louis ED, Machado DG. Tremor-related quality of life: A comparison of essential tremor vs. Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & related disorders* 2015; 21: 729–735
- Louis ED, Ottman R, Hauser WA. How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1998; 13: 5–10
- Louis ED, Rios E, Henchcliffe C. How are we doing with the treatment of essential tremor (ET)? Persistence of patients with ET on medication: data from 528 patients in three settings. *European journal of neurology* 2010; 17: 882–884
- Lueckel JM, Upadhyay N, Purrer V, Maurer A, Borger V, Radbruch A, Attenberger U, Wuellner U, Panda R, Boecker H. Whole-brain network transitions within the framework of ignition and transfer entropy following VIM-MRgFUS in essential tremor patients. *Brain stimulation* 2023; 16: 879–888
- MacKay DM, McCulloch WS. The limiting information capacity of a neuronal link. *Bulletin of Mathematical Biophysics* 1952; 14: 127–135
- Medaglia JD. Graph Theoretic Analysis of Resting State Functional MR Imaging. *Neuroimaging clinics of North America* 2017; 27: 593–607
- Mueller K, Jech R, Hoskovicová M, Ulmanová O, Urgošik D, Vymazal J, Růžička E. General and selective brain connectivity alterations in essential tremor: A resting state fMRI study. *NeuroImage. Clinical* 2017; 16: 468–476

- Neymotin SA, Jacobs KM, Fenton AA, Lytton WW. Synaptic information transfer in computer models of neocortical columns. *Journal of computational neuroscience* 2011; 30: 69–84
- Nicoletti V, Cecchi P, Pesaresi I, Frosini D, Cosottini M, Ceravolo R. Cerebello-thalamo-cortical network is intrinsically altered in essential tremor: evidence from a resting state functional MRI study. *Scientific reports* 2020; 10: 16661
- Pohl EDR, Upadhyay N, Kobeleva X, Purrer V, Maurer A, Keil VC, Kindler C, Borger V, Pieper CC, Groetz S, Scheef L, Maciaczyk J, Schild H, Vatter H, Klockgether T, Radbruch A, Attenberger U, Wüllner U, Boecker H. Coherent Structural and Functional Network Changes after Thalamic Lesions in Essential Tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2022
- Quinn CJ, Coleman TP, Kiyavash N, Hatsopoulos NG. Estimating the directed information to infer causal relationships in ensemble neural spike train recordings. *Journal of computational neuroscience* 2011; 30: 17–44
- Raethjen J, Deuschl G. The oscillating central network of Essential tremor. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2012; 123: 61–64
- Rommel V, Ceguerra, J, Lizier, Albert Y, Zomaya. Information storage and transfer in the synchronization process in locally-connected networks. *IEEE Symposium on Artificial Life* 2011
- Schreiber. Measuring information transfer. *Physical review letters* 2000; 85: 461–464
- Shannon CE. A Mathematical Theory of Communication. *Bell System Technical Journal* 1948; 27: 379–423
- Spinney RE, Lizier JT. Characterizing information-theoretic storage and transfer in continuous time processes. *Physical review. E* 2018; 98: 12314
- Sporns O, Zwi JD. The Small World of the Cerebral Cortex. *NI* 2004; 2: 145–162
- Stanziano M, Golfrè Andreasi N, Messina G, Rinaldo S, Palermo S, Verri M, Demichelis G, Medina JP, Ghielmetti F, Bonvegna S, Nigri A, Frazzetta G, D'Incerti L, Tringali G, DiMeco F, Eleopra R, Bruzzone MG. Resting State Functional Connectivity Signatures of MRgFUS Vim Thalamotomy in Parkinson's Disease: A Preliminary Study. *Frontiers in neurology* 2021; 12: 786734

- Thaler C, Tian Q, Wintermark M, Ghanouni P, Halpern CH, Henderson JM, Airan RD, Zeineh M, Goubran M, Leuze C, Fiehler J, Butts Pauly K, McNab JA. Changes in the Cerebello-Thalamo-Cortical Network After Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy. *Brain connectivity* 2023; 13: 28–38
- Thiebaut de Schotten M, Forkel SJ. The emergent properties of the connected brain. *Science (New York, N.Y.)* 2022; 378: 505–510
- Tognoli E, Kelso JAS. The metastable brain. *Neuron* 2014; 81: 35–48
- Tuleasca C, Bolton T, Régis J, Witjas T, Girard N, Levivier M, van de Ville D. Graph theory analysis of resting-state functional magnetic resonance imaging in essential tremor. *Human brain mapping* 2020; 41: 1689–1694
- Uda S. Application of information theory in systems biology. *Biophysical reviews* 2020; 12: 377–384
- Vicente R, Wibral M, Lindner M, Pipa G. Transfer entropy--a model-free measure of effective connectivity for the neurosciences. *Journal of computational neuroscience* 2011; 30: 45–67
- Wang J, Zuo X, He Y. Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Frontiers in systems neuroscience* 2010; 4: 16
- Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* 1998; 393: 440–442
- Werner G, Mountcastle VB. neural activity in mechanoreceptive cutaneous afferents: stimulus-response relations, Weber functions, and informations transmission. *Journal of neurophysiology* 1965; 28: 359–397
- Wing S, Johnson JR. Applications of Information Theory in Solar and Space Physics. *Entropy (Basel, Switzerland)* 2019; 21
- Yang J, Du Lei, Peng J, Suo X, Pinaya WHL, Li W, Li J, Kemp GJ, Peng R, Gong Q. Disrupted brain gray matter networks in drug-naïve participants with essential tremor. *Neuroradiology* 2021; 63: 1501–1510
- Zappia M, Albanese A, Bruno E, Colosimo C, Filippini G, Martinelli P, Nicoletti A, Quattrocchi G, Abbruzzese G, Berardelli A, Allegra R, Aniello MS, Elia AE, Martino D, Murgia D, Picillo M, Squintani G. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J Neurol* 2013; 260: 714–740

Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB, Okun MS, Sullivan KL, Weiner WJ. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 77: 1752–1755

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Lueckel JM, Upadhyay N, Purrer V, Maurer A, Borger V, Radbruch A, Attenberger U, Wuellner U, Panda R, Boecker H. Whole-brain network transitions within the framework of ignition and transfer entropy following VIM-MRgFUS in essential tremor patients. *Brain stimulation* 2023; 16: 879–888

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.05.006>

3. Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. Henning Boecker, meinem Doktorvater, welcher mich bei jedem Schritt meiner Dissertation unterstützt und mich weitreichend gefördert hat, insbesondere durch den Vorschlag für das SciMed-Promotionsstipendium. Im diesen Sinne möchte ich mich entsprechend auch beim BonFor-Forschungsförderungsprogramm der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn für die fachliche und finanzielle Förderung meiner Doktorarbeit bedanken. Ebenso danke ich meinem Co-Autoren Herrn Dr. Neeraj Upadhyay für seine Unterstützung im Rahmen der Datenauswertung sowie Frau Emily Pohl und Frau Dr. Angelika Maurer für die durchweg wertschätzende und unterstützende Zusammenarbeit, insbesondere bei der klinischen Datenerhebung. Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, meinen Freundinnen sowie meinem Partner für die verlässliche Unterstützung auf meinem gesamten Lebensweg und insbesondere auf dem Weg zu meiner Promotion.