

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

**EINFLUSS DER THALAMISCHEN STIMULATION
AUF DAS GANGBILD VON PATIENTEN MIT
FORTGESCHRITTENEM ESSENTIELLEN TREMOR**

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

vorgelegt von

FRANZISKA EVA MARIA ROSE

aus BIELEFELD

Kiel 2010

Referent:

Priv.Doz Dr. Herzog

Korreferent:

Prof. Dr. Stephani

Tag der mündlichen Prüfung:

30. Januar 2012

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1. Der essentielle Tremor	1
1.2 Physiologische und anatomische Grundlagen des Gangs	2
1.3. Einfluss des Kleinhirns auf die Kontrolle von Bewegungen und insbesondere das Gehen	4
1.4. Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf den Essentiellen Tremor	5
1.5. Ziel der Untersuchung	6
2. Methoden	8
2.1. Patienten/ Probanden	8
2.1.1 Patienten mit Essentiellem Tremor	8
2.1.2. Gesunde Kontrollpersonen	10
2.2.1. Stereotaktische Operation	10
2.2.1.1. Perioperative bildgebende Verfahren	10
2.2.1.2. System zur tiefen Hirnstimulation	11
2.2.1.3. Operation	13
2.3. Postoperative Bestimmung der stereotaktischen Koordinaten der implantierten quadripolaren Elektrode	14
2.4. Klinische Untersuchung der Patienten	15
2.4.1. Bewertung des Schweregrades von Tremor und Ataxie	15
2.5. Quantitative Tremormessung mittels Elektromyographie	16
2.6. Ganganalyse	17
2.6.1. Messung der Gehgeschwindigkeit und der Gleichgewichtsfunktion auf ebenem Boden	17
2.6.2. Ganganalyse auf dem Laufband	19
2.6.3. Analyse der Gangparameter	23
2.6.4. Statistische Analyse	25
2.6.5. Stimulationsbedingungen	26
3. Ergebnisse	28
3.1. Klinischer Effekt der VIM-Stimulation:	28
3.2. Tremormessung der unteren Rumpfmuskulatur und der lumbalen paraspinalen Muskulatur	30
3.3. Messung des Seiltänzergangs	30
3.3.1. Einfluss der VIM-Stimulation auf den Seiltänzergang von ET-Patienten	30
3.4.3. Korrelationsanalysen	36
3.5. Analyse des normalen Gehens auf dem Laufband	38
3.5.1. Einfluss der VIM-Stimulation auf das normale Gehen von ET-Patienten	38
3.5.2. Einfluss der VIM-Stimulation auf die Gelenkkinematik von ET-Patienten	41
4. Diskussion	46
4.1. Überblick über die Ergebnisse	46
4.2. Gangstörungen bei ET-Patienten: Hinweise auf eine panzerebelläre Ataxie	46
4.3. Einfluss der thalamischen Stimulation auf die Gangstörung von ET-Patienten	50
4.4. Pathophysiologische Bedeutung der Studienergebnisse	52
4.5. Alternative Erklärungsmodelle für den Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf die Gangstörung von ET-Patienten	59
4.6. Auswirkungen der Studie auf die klinische Praxis	61
5. Literaturverzeichnis	63

6. Abkürzungsverzeichnis	69
7. Zusammenfassung	70
8. Anhang	72
8.1 Danksagung	72
8.2 Meldebogen	73
8.3 Lebenslauf	74

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: Demographische und klinische Daten der ET-Patienten.....	9
TABELLE 2: Teil A und B der modifizierten Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale Tremor Rating Scale (TRS).....	15
TABELLE 3: Vergleich der Gangleistungen nach Ausschaltung der VIM-Stimulation nach 30 Minuten.....	32
TABELLE 4: Einfluss des Tremors und der Stimulation auf klinische und instrumentelle Kenndaten des normalen Gehens und des Seiltänzergangs	37
TABELLE 5: Zusätzliche Parameter zur Messung des normalen Gehens auf dem Laufband	39
TABELLE 6: Klinische Daten und Gangparameter von ET- Patienten mit normaler und beeinträchtigter Gelenkkinematik	44

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: Zerebrale und spinale Lokomotionszentren	4
ABBILDUNG 2: Schema eines implantieren Stimulationssystems	12
ABBILDUNG 3: „Ben- Gun“ Konfiguration	14
ABBILDUNG 4: Schematische Darstellung des Gehens im Seiltänzerengang auf ebenem Boden	18
ABBILDUNG 5: Skizze der Positionen der infrarotlichtreflektierenden Marker	20
ABBILDUNG 6: Darstellung des QUALISYS- Systems.....	21
ABBILDUNG 7: Schematische Darstellung des Gehens im modifizierten Seiltänzerengang auf dem Laufband.....	22
ABBILDUNG 8: Schematische Darstellung der Gangparameter	23
ABBILDUNG 9: Reduktion des Tremors infolge der VIM Stimulation.....	29
ABBILDUNG 10: Gehen auf festem Untergrund.....	31
ABBILDUNG 11: Aufzeichnung der Projektion der Marker	34
ABBILDUNG 12: CV der Schwungphasen.....	35
ABBILDUNG 13: Darstellung der unterschiedlichen Gangparameter.....	40
ABBILDUNG 14: Kinematisches Profil in Fuß- und Kniegelenk	43
ABBILDUNG 15: Modell für den Einfluss der tiefen Hirnstimulation bei ET- Patienten.....	56
ABBILDUNG 16: Alternatives Erklärungsmodell	61

1. Einleitung

1.1. Der essentielle Tremor

Der essentielle Tremor (ET) ist eine chronische, langsam voranschreitende neurologische Erkrankung unklarer Ätiologie. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Klinisch ist der ET durch einen Tremor gekennzeichnet, welcher entweder isoliert in einer Körperregion oder kombiniert in unterschiedlichen Körperregionen (z.B. Hände und Kopf) auftreten kann. Der ET manifestiert sich in der Regel als Aktions- und Haltetremor der Arme und des Kopfes, während ein Stimmtremor oder Tremor der Beine und des Rumpfes seltener zu beobachten sind (Deuschl, 1998; Louis, 2005). Etwa 15% der ET-Patienten weisen neben dem Aktions- und Haltetremor zusätzlich einen sogenannten Intentionstremor bei Armbewegungen auf (Findley and Koller et. Al., 1987). Dieser Intentionstremor ist vor allem bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankungen zu finden und als besonders behinderndes Symptom einzuordnen, da er zu einer Beeinträchtigung von zielgerichteten Bewegungen führt.

In den vergangenen Jahren konnte in unterschiedlichen Untersuchungen gezeigt werden, dass eine Subgruppe von ET-Patienten nicht nur an einem Tremor leidet, sondern zusätzlich eine Ataxie bei zielgerichteten Bewegungen oder eine Störung des Gangbildes aufweist. Interessanterweise ähneln die Auffälligkeiten bei Extremitätenbewegungen und beim Gehen denen von Patienten mit einer Kleinhirnerkrankung, so dass die Hypothese aufgestellt wurde, dass bei einigen ET-Patienten eine generalisierte zerebelläre Dysfunktion zugrunde liegt. Die Ähnlichkeit zwischen ET- und zerebellären Patienten zeigt sich zum Beispiel bei der kinematischen Analyse von zielgerichteten Greifbewegungen, bei denen jeweils ein ataktisches und verlangsamtes Muster in der so genannten Dezelerationsphase in einen Intentionstremor während der finalen Zielphase übergeht (Deuschl et al., 2000; Herzog et al., 2007). Die Bewegungsmuster bei zerebellären und ET-Patienten waren teilweise nicht zu unterscheiden. Bei der Durchführung des Seiltänzergangs ließen sich bei beiden

Patientengruppen eine deutliche Zunahme der Fehlritte sowie der Ataxie der Fußbewegungen nachweisen. Auch hier war die Ausprägung der pathologischen Bewegungsmuster bei beiden Patientengruppen nahezu identisch. (Stolze et al., 2001).

1.2 Physiologische und anatomische Grundlagen des Gangs

Der menschliche Gang wird durch einen komplexen neuronalen Prozess generiert, welcher durch spinale und supraspinale Strukturen initiiert, aufrechterhalten und modifiziert wird. Zur Entstehung eines physiologischen Gangbildes tragen im Wesentlichen drei Komponenten bei:

1. Lokomotion i.S. der Initiierung und Aufrechterhaltung eines Gangrhythmus, 2. Bewahrung des Gleichgewichts und 3. Anpassung an Umwelteinflüsse.

Folgende anatomische Strukturen sind an der Gangentstehung beteiligt: Das spinale Lokomotionszentrum im Rückenmark besteht aus Interneuronenverbände, welche einen spinalen Lokomotionsrhythmus generieren. Die Aktivität des spinalen Lokomotionszentrums wird durch propriozeptive und Hautrezeptoren- Afferenzen beeinflusst. Die mesenzephalale Lokomotorregion (MLR) sowie der pedunculopontine Nucleus (PPN) modifizieren die Aktivität des spinalen Lokomotionszentrums. Beide Regionen projizieren über den medialen retikulospinalen Trakt und den ventrolateralen Funikulus bzw. dorsolateralen Funikel auf die spinalen Neuronenverbände. Die MLR ist an der Steuerung des posturalen Muskeltonus, Gangintiierung und Aufrechterhaltung des Gangrhythmus beteiligt. Die Basalganglien spielen eine wichtige Rolle bei der automatisierten Regulation des Gangs, indem sie u.a. die Schrittlänge und –frequenz, Beincoordination sowie die neuronalen Programme zur Einleitung und Beendigung des Gangs steuern. Die Basalganglien nehmen über kräftige GABAerge Projektionen vor allem aus der Substantia nigra pars reticulata Einfluss auf die MLR und den PPN. Das Cerebellum reguliert die präzise Anpassung der räumlichen und zeitlichen Muster der Beinbewegung und ist an der Feed-forward-Kontrolle des Gangs beteiligt. Dabei ist der laterale Anteil des Kleinhirns vor allem bei der Steuerung von

komplexen, visuell gesteuerten Bewegungen involviert, welche insbesondere in ungewohnten oder anspruchsvollen Situationen zum Tragen kommen. Das intermediäre Kleinhirnkompartment steuert unter anderem das Timing der Schwung- und Standphasen des ipsilateralen Beins und erhält dazu umfangreiche afferente somatosensorische Informationen von der unteren Extremität. Dem medialen Kleinhirn schließlich wird eine entscheidende Rolle bei der automatisierten Kontrolle von Muskeltonus, Gleichgewicht, und Beinbewegungen zugeschrieben. Es erhält Afferenzen aus dem visuellen, auditorischen, vestibulären und somatosensorischen System. Das Kleinhirn projiziert unter anderem auf die MLR und reguliert deren Aktivitäten. Der Kortex ist in übergeordneter Weise an der Gangregulation beteiligt und steuert unter anderem die Extremitätenbewegung, Programmierung und Planung von Gangabläufen (primär und supplementär motorischer Kortex), Anpassung an die Umwelt und Motivation (präfrontaler Kortex), Orientierung im Raum (parietaler Kortex, Hippocampus) und vieles mehr.

Am Prozess des Gehens sind demnach der Kortex, die Basalganglien und das Kleinhirn beteiligt. Nur durch das einwandfreie Zusammenspiel dieser drei Hirnregionen kommt es zu einem flüssigen und in sich stimmigen Gangbild.

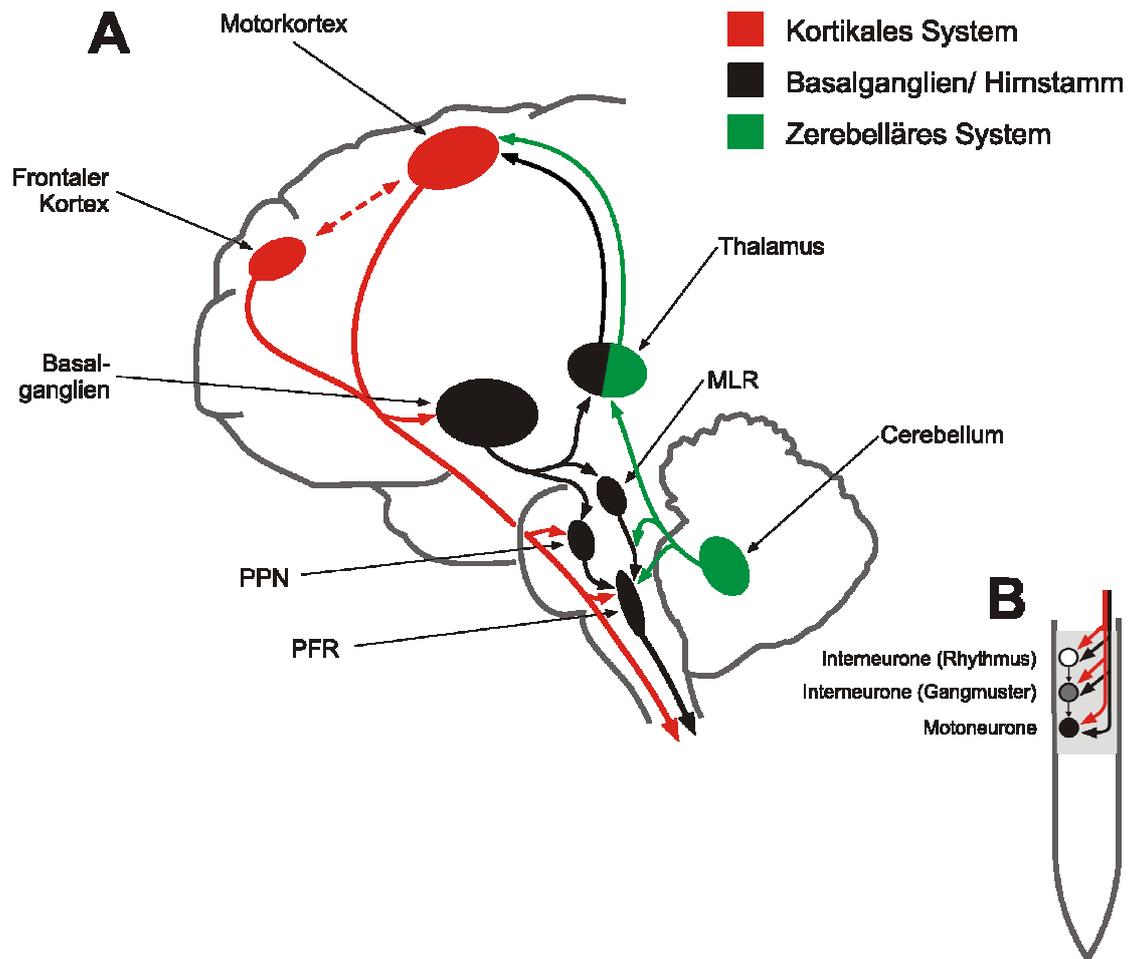


Abbildung 1: Zerebrale und spinale Lokomotionszentren

Schematische Darstellung des (A) cerebralen und (B) spinalen Lokomotionssystems beim Menschen.

Die spinalen Efferenzen des cerebralen Systems nehmen modulierend auf Interneuronen- und Motoneuronen-Populationen des spinalen Lokomotionszentrums Einfluss. MLR= mesenzephalere Lokomotionsregion, PPN: Nucleus pedunculopontinus, PFR= pontine Formatio reticularis

1.3. Einfluss des Kleinhirns auf die Kontrolle von Bewegungen und insbesondere das Gehen

Üblicherweise werden bei der Kontrolle unterschiedlicher Bewegungsabläufe verschiedene Areale des Kleinhirns aktiviert. An der Kontrolle von komplexen und visuell gesteuerten Extremitätenbewegungen ist der laterale Anteil des Kleinhirns beteiligt (Schwartz et al., 1987; Marple-Horvat et al., 1998; Marple-Horvat und Criado, 1999; Cooper et al., 2000). Die Kontrolle von einfachen und stereotypen Extremitätenbewegungen findet im intermediären Anteil des Kleinhirns statt (Chambers and Sprague, 1955; Chambers and Sprague, 1955; Dichgans and Diener, 1985; Thach et al., 1992; Thach and Bastian, 2004). Im medialen Kompartiment werden vor allem Gleichgewicht und Okulomotorik gesteuert. Entsprechend

dieser funktionellen Zuordnung unterschiedlicher Kleinhirnanteile zeigen Patienten mit einer Läsion innerhalb des lateralen Cerebellums eine Ataxie der Extremitäten, während bei einer Schädigung der medialen Cerebellums Gleichgewichtsstörungen zu beobachten sind (Dichgans and Diener, 1985).

Es ist bisher nicht vollständig ermittelt worden, inwieweit die unterschiedlichen zerebellären Kompartimente an der Entstehung des Gangs beteiligt sind bzw. bei Vorliegen einer Fehlfunktion eine Gangstörung hervorrufen können. In tierexperimentellen Arbeiten wurden zerebelläre Gangstörungen danach klassifiziert, ob eine Störung der Beinbewegungen oder der Gleichgewichtskontrolle vorliegt. Es wird diskutiert, ob eine Störung der Gleichgewichtsfunktion vor allem bei routinemäßigen und wenig anspruchsvollen Situationen ins Gewicht fällt. Eine Störung der exakten Beinsteuerung hingegen fällt erst bei komplexeren Gangparadigmen auf, welche ein zielgerichtetes Auftreten oder Ausweichen von Hindernissen erfordern. Dies würde bedeuten, dass eine Störung des lateralen Kleinhirns in bestimmten Situation mit einer Gangataxie einhergehen kann, während sie bei routinemäßigen Abläufen des Gehens nicht ins Gewicht fällt (Morton and Bastian, 2003; Palliyath et al., 1998; Stolze et al., 2002; Ilg et al., 2007; Armstrong and Marple-Horvat, 1996; Crowdy et al., 2000; Marple-Horvat and Criado, 1999; Morton and Bastian, 2003).

1.4. Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf den Essentiellen Tremor

Die tiefe Hirnstimulation innerhalb des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM-Stimulation) führt bei Patienten, die nur unzureichend auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, zu einer äußerst wirksamen Reduktion des Tremors. Dies konnte durch zahlreiche klinische Studien gezeigt werden. Jedoch wurde darüber hinaus auch nachgewiesen, dass die VIM-Stimulation nicht nur zu einer Tremorreduktion führt, sondern auch zu einer signifikanten Verminderung der Ataxie bei der Durchführung von Bewegungen. Entsprechend wurde bei der Analyse von zielgerichteten Handbewegungen eine

Verminderung der räumlichen Variabilität in der Dezelerations- und Endphase der Bewegungstrajektorie nachgewiesen (Herzog et al., 2007). Der zugrunde liegende neuronale Mechanismus, welcher zu einer Ataxiereduktion führt, ist derzeit unbekannt. Die bisher vorliegenden Befunde sprechen dafür, dass sich dieser Effekt unabhängig von der Reduktion des Tremors ist. Die Analyse der stereotaktischen Koordinaten der Stimulationselektroden zeigte, dass der effektivste Stimulationsort innerhalb der Projektionsbahnen vom Nucleus dentatus des Kleinhirns zum VIM im Gebiet der prälemniskalen Radiatio lokalisiert ist. Dies hat zu der Hypothese geführt, dass die tiefe Hirnstimulation zu einer Unterbrechung der vom Kleinhirn ausgehenden pathologischen neuronalen Aktivität führt und damit die Wiederherstellung eines physiologischen Bewegungsablaufs ermöglicht (Herzog et al., 2007; Kronenbuerger et al., 2008).

Die VIM-Stimulation führt jedoch nicht nur zu einer Ataxieverbesserung. In einigen Studien wurde sogar über eine Verschlechterung der Ataxie von ET-Patienten durch die tiefe Hirnstimulation berichtet (Pahwa et al., 2006), welche möglicherweise mit einer Einstellung von Stimulationsparametern oberhalb des therapeutischen Bereiches (supratherapeutische Stimulation, ST) assoziiert ist.

Der Einfluss der VIM-Stimulation auf die Gangstörung von ET-Patienten ist bis zum heutigen Tag nicht untersucht worden. In diese Studie wurden daher Patienten mit einem fortgeschrittenen ET und einer assoziierten Gangstörung eingeschlossen, welche mit Hilfe einer VIM-Stimulation behandelt wurden.

1.5. Ziel der Untersuchung

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der VIM-Stimulation auf unterschiedliche Aspekte des Gehens zu untersuchen, nämlich Gleichgewicht während des Gehens (mediales Cerebellums), visuell gesteuerte Fußbewegungen (laterales Cerebellum) und freies Gehen (Rekrutierung unterschiedlicher Kleinhirnanteile). Ferner wurden die Unterschiede zwischen normaler und

supratherapeutischer Stimulation auf den Gang untersucht. Die Ergebnisse bei ET- Patienten wurden mit denen von gesunden Kontrollpersonen verglichen.

2.Methoden

2.1. Patienten/ Probanden

2.1.1 Patienten mit Essentiellem Tremor

In die Studie wurden elf ET- Patienten (fünf Frauen, sechs Männer) eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Patienten betrug $69,0 \pm 3,9$, die durchschnittliche Krankheitsdauer $24,4 \pm 11,2$ Jahre. Alle Patienten erfüllten die ET-Kriterien der Tremor Investigation Group and des Consensus Statement der Movement Disorder Society Group (Deuschl, 1998). Die eingeschlossenen Patienten wurden für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten mit einer VIM-Stimulation behandelt, durchschnittlich seit $24,7 \pm 20,3$ Monaten. Alle Patienten waren vollständig mobil und wiesen entsprechend eine komplette Punktzahl (14/14) im Rivermead-Mobilitäts-Index auf. Da die zur ET-Behandlung eingesetzten Medikamente keinen Einfluss auf das Gangbild von ET-Patienten haben (Stolze et al., 2001), wurden die Medikamente für die Untersuchung nicht abgesetzt. Darüber hinaus wurden Körpergröße, Körpergewicht, Beinlänge, Armlänge sowie Fußbreite und -länge bestimmt.

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Erkrankungsdauer (Jahre)	Anschlussuntersuchungen nach VIM Implantation (Monate)	Tremor der unteren Extremität	TRS			Orale Therapie bei der letzten Vorstellung (tägl. Dosis)
						(TeilA+part B; max 116)			
						Prä-DBS	Post-DBS	% der Besserung	
ET1	F	69	30	6	-	65	26	60	
ET2	M	66	20	36	+	80	19	76,3	
ET3	F	69	34	6	+	72	12	83,3	
ET4	M	76	10	48	-	40	17	57,5	Primidone 100 mg, Propranolol 40 mg
ET5	F	76	20	3	+	62	5	91,9	Primidone 250 mg, Propranolol 120 mg
ET6	M	70	50	36	-	66	12	81,8	
ET7	F	64	20	48	+	34	26	23,5	
ET8	M	67	12	8	+	69	7	89,9	Gabapentin 1600 mg, Metoprolol 95 mg, Primidone 750 mg
ET9	F	72	22	54	-	62	34	45,2	Propranolol 80 mg
ET10	M	72	30	3	-	66	12	81,8	Primidone 250 mg, Propranolol 160 mg
ET11	M	67	20	24	-	53	8	84,9	
Mittelwert ± Standardabweichung	6M 5F	69,8 ±3,9	24,4 ± 11,2	24,7 ± 20,3		60,8 ±13,6	16,2 ±9,2	70,6 ± 21,5	

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten der ET-Patienten Tremor Rating Scale (TRS) score “post-VIM” in Bezugnahme auf die erste postoperative Untersuchung nach der Implantation (3-6 Monate nach der Implantation).

2.1.2. Gesunde Kontrollpersonen

Zehn gesunde Probanden (vier Frauen, sechs Männer) dienten als Kontrollen. Das durchschnittliche Alter der Kontrollpersonen lag bei $67,0 \pm 5,0$. Alter, Körpergröße und Beinlänge unterschieden sich nicht signifikant von den Werten der ET-Patienten. Alle Kontrollprobanden wurden einer vollständigen klinisch neurologischen Untersuchung zum Ausschluss einer zugrunde liegenden neurologischen Erkrankung unterzogen.

2.2 Neurochirurgische Prozedur

Allen ET-Patienten wurden an der Neurochirurgischen Universitätsklinik in Kiel VIM-Stimulationselektroden implantiert.

2.2.1. Stereotaktische Operation

Die Implantation der Stimulationselektroden in den VIM erfolgte nach stereotaktischen Grundsätzen. Dies bedeutet, dass man sich bei der Implantation in Bezug auf eine genau definierte anatomische Landmarke innerhalb eines dreidimensionalen kartesischen Koordinatensystems im Gehirn orientiert.

2.2.1.1. Perioperative bildgebende Verfahren

Voraussetzung einer stereotaktischen Operation ist die Fixierung eines Stereotaxierahmens am Schädel des Patienten. Dazu wurde ein Stereotaxierahmen aus Keramik (Zamoran–Dujovny open ceramic version, Stryker–Leibinger, Freiburg, Deutschland). verwendet. Der stereotaktische Rahmen stellt das Referenzsystem für das verwendete dreidimensionale kartesische Koordinatensystem zur Zielpunktlokalisierung dar.

Danach wurde mit dem am Patienten fixierten Stereotaxierahmen ein stereotaktisches MRT (Magnetom Vision 1.5 Tesla, Siemens, Erlangen, Germany) unter Vollnarkose durchgeführt.

Dieses MRT diente dazu, den Zielpunkt innerhalb des MRT genau bestimmen und entsprechend den Zugangsweg innerhalb des Gehirns planen zu können. Für die Zielpunktplanung orientierte man sich an dem sogenannten midkommissuralen Punkt, welcher im dritten Ventrikel lokalisiert ist und die Mitte der Verbindungslinie zwischen der vorderen Kommissur (englisch anterior commissure, AC) und der hinteren Kommissur (englisch posterior commissure, PC) darstellt. Die Angaben der dreidimensionalen Koordinaten innerhalb des stereotaktischen Raumes wurden relativ zu diesem midkommissuralen (Abkürzung midACPC) Punkt angegeben. Die Zielkoordinaten für die VIM-Stimulation lauteten als x-, y-, z- Koordinaten in Relation zum midACPC- Punkt in mm: 13, -5.5, 0.

Durch Kontrastmittel (Gadolinium)- verstärkte Sequenzen sollte ausgeschlossen werden, dass Gefäße innerhalb des neurochirurgischen Zugangswegs liegen, welche ggf. durch Einführen der Elektroden verletzt werden können. Die Operationsplanung wurde mit Hilfe einer speziellen Software (Brainlab, Feldkirchen, Deutschland) durchgeführt. Dabei wurde darauf geachtet, dass bei der Auswahl des Eintrittspunktes Gefäße und Sulci vermieden wurden. Bei der Planung des Trajekts innerhalb des Hirngewebes wurde insbesondere darauf geachtet, dass die Elektroden nicht in das Ventrikelsystem eindringen oder Gefäße verletzen.

2.2.1.2. System zur tiefen Hirnstimulation

Ein System zur tiefen Hirnstimulation besteht aus drei Komponenten: der quadripolaren Stimulationselektrode, dem Konnektionskabel als Verlängerung zwischen Stimulationselektrode und Impulsgenerator sowie dem Impulsgenerator selbst.

Die Stimulationselektrode (Modell 3389, Medtronic, USA) hat einen Durchmesser von 1,2 mm. Im Inneren der Elektrode läuft ein Platinkabel, welches zu den vier Stimulationskontakten an der Spitze der Elektrode verläuft. Die einzelnen

Stimulationskontakte haben eine Länge von 1,5mm zwischen den Elektroden besteht ein Abstand von 0,5 mm.

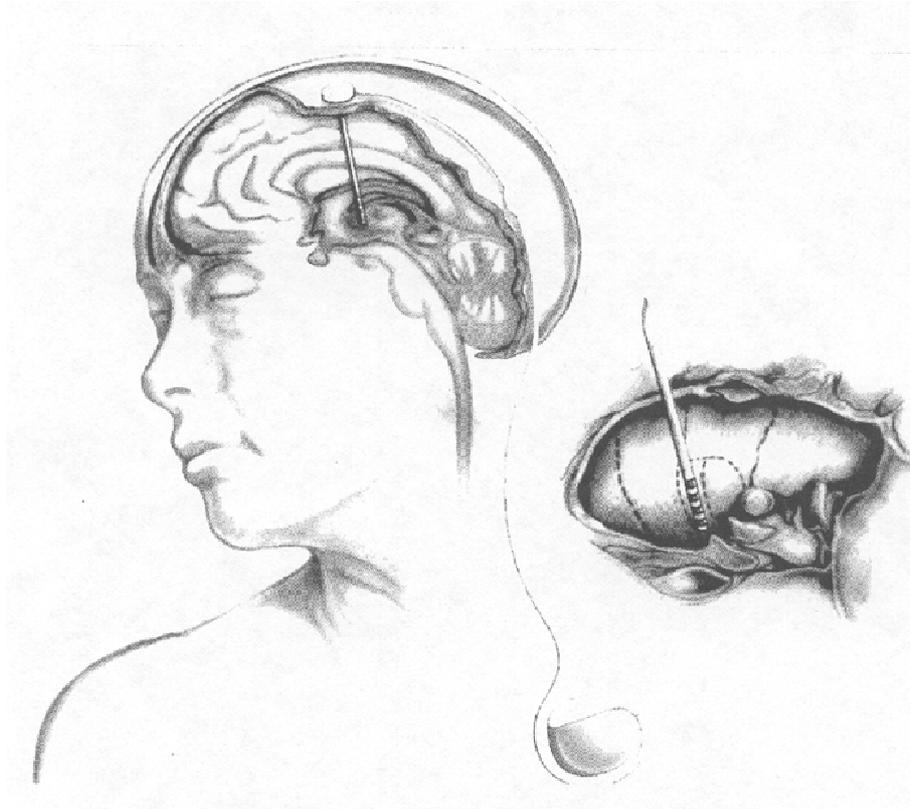


Abbildung 2: Schema eines implantieren Stimulationssystems

Über ein Konnektionskabel (Modell 7482, Medtronic, USA) wird die Stimulationselektrode mit dem Impulsgenerator verbunden. Das Konnektionskabel verläuft hinter dem Ohr an der Rückseite des Halses bis in den subklaviculären Bereich, wo der Impulsgenerator implantiert wurde.

Der Impulsgenerator (Kinetra, Modell 7428, Medtronic, USA) liefert über ein integriertes Stromaggregat die notwendige Stimulationsspannung und ermöglicht die Programmierung der Stimulationselektrode. Über den Impulsgenerator werden die Stimulationskontakte, die Art der Stimulation (monopolar vs. bipolar) sowie die Stimulationsparameter (Stimulationsamplitude [V], Stimulationsfrequenz [Hz], Impulsbreite [μ s]) ausgewählt. Die Programmierung erfolgt über ein Telemetriegerät (Access, Modell 8840, Medtronic, USA).

2.2.1.3. Operation

Die Operation wurde am wachen Patienten durchgeführt. Nach Applikation einer örtlichen Betäubung wurde an der zuvor während der Operationsplanung berechneten Stelle ein Trepanationsloch angelegt. Über dieses Trepanationsloch wurden zunächst bis zu fünf Mikroelektroden an den berechneten Zielpunkt innerhalb des Gehirns vorgeschoben. Diese Mikroelektroden (MEAS, Stryker–Leibinger, Deutschland) sind in sogenannter „Ben-Gun“-Konfiguration angeordnet, d.h. eine Mikroelektrode befindet sich in der Mitte (zentrale Elektrode) und in einem Abstand von 2 mm sind jeweils in anteriorer, posteriorer, medialer und lateraler Position bis zu vier weitere Mikroelektroden angeordnet (siehe Abbildung 3).

Neben dieser MRT-basierten Bestimmung des Zielpunktes wurden intraoperative Mikroelektrodenableitungen durchgeführt. Über die eingeführten Mikroelektroden kann die Hirnaktivität innerhalb des Zielgebietes abgeleitet werden, um dadurch eine mögliche anatomische Abweichung vom berechneten Zielpunkt feststellen zu können. Darüber hinaus kann über die Mikroelektroden an unterschiedlichen Punkten innerhalb des Zielgebietes eine Mikrostimulation durchgeführt werden, um einerseits einen positiven Stimulationseffekt auf die Zielsymptomatik des Tremors auszutesten, andererseits möglicherweise im Zusammenhang mit der Stimulation auftretende Nebenwirkungen auszuschließen. Die endgültige Stimulationselektrode wird in denjenigen Trajekt mit dem besten Anti-Tremor-Effekt und gleichzeitig der höchsten Schwelle für relevante Nebenwirkungen implantiert.

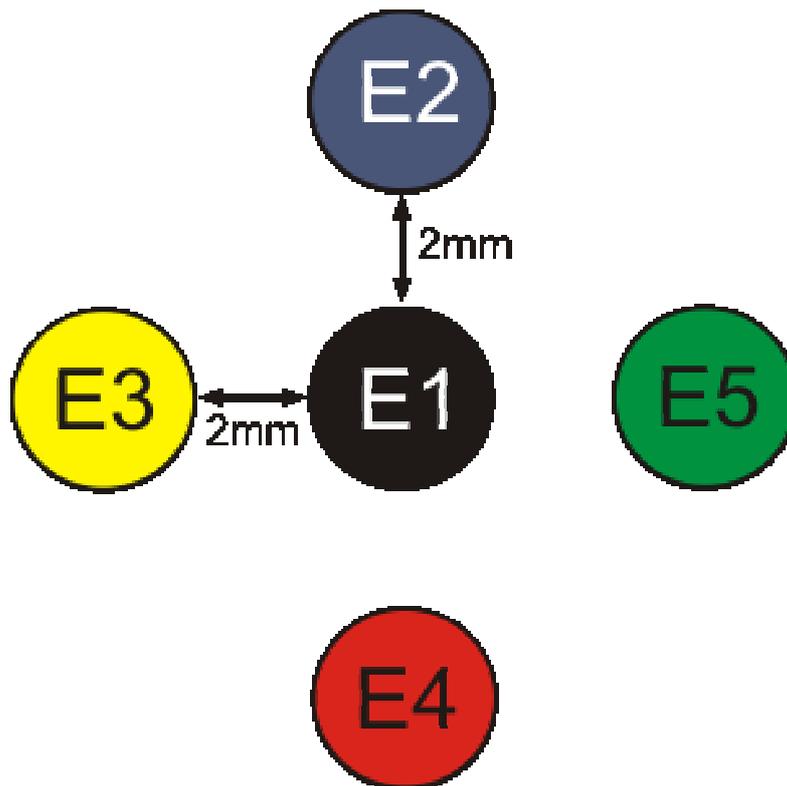


Abbildung 3: „Ben- Gun“ Konfiguration

„Ben-Gun“ Konfiguration der bis zu fünf Mikroelektroden, welche an den Zielpunkt vorgeschoben wurden. E1= zentral, E2= anterior, E4= posterior, E3/ E4 je nach Körperseite entweder medial oder lateral.

2.3. Postoperative Bestimmung der stereotaktischen Koordinaten der implantierten quadripolaren Elektrode

Postoperativ wurden die stereotaktischen Koordinaten von jedem Kontakt der implantierten quadripolaren Makroelektroden in Bezug auf den midACPC-Punkt bestimmt. Dazu wurde am Folgetag der Operation ein Hirn-MRT durchgeführt. Die postoperativen transversalen T1-Sequenzen wurden über einen Algorithmus (sog. Landmarken- basierte Fusion mit der Brainlab- Software) mit dem präoperativen stereotaktischen MRT-Bild fusioniert. Dadurch wurde es möglich, die Koordinaten der implantierten quadripolaren Elektrode im stereotaktischen Raum zu bestimmen.

2.4. Klinische Untersuchung der Patienten

2.4.1. Bewertung des Schweregrades von Tremor und Ataxie

Vor der Untersuchung des Gangbildes erfolgte eine Beurteilung des Schweregrades des Tremors, welcher mit Hilfe einer modifizierten Version der Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (TRS) (Fahn et al., 1988) klinisch bewertet wurde. Als Grundlage der Quantifizierung diente eine Fünfpunkteskala (0-4), wobei höhere Werte einem stärkeren Tremor entsprechen (siehe Tabelle 2). In die Bewertung floss der Tremor der oberen und unteren Extremitäten, des Kopfes, des Rumpfes, Gesichtes und der Stimme ein (Teil A der TRS). Zusätzlich wurden das Zeichnen von großen und kleinen Spiralen sowie geraden Linien bewertet (Teil B der TRS). Der maximal erreichbare Wert dieser modifizierten TRS lag bei 104 Punkten.

A

	Ruhetremor	Haltetremor	Aktions-/Int.tremor	Summe
1.Gesichtstremor		-----	-----	
2.Zungentremor			-----	
3.Stimmtremor	-----	-----		
4.Kopftremor			-----	
5.Tremor o. Extr. re.				
6.Tremor o. Extr. li.				
7.Rumpftremor			-----	
8.Tremor u. Extr. re.				
9.Tremor u. Extr. li.				

B

	Rechts	links	Summe
11.Zeichnung A			
12.Zeichnung B			
13.Zeichnung C			

Tabelle 2: Teil A und B der modifizierten Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale Tremor Rating Scale (TRS)

Aus den Werten des erhobenen TRS wurden folgende Subskalen berechnet:

1. Subskala für Intentions- und posturalen Tremor aus den Punkten 5, 6, 8 und 9 (jede Subskala mit einem Maximum von 16 Punkten)

2. Subskalen für Tremor von Kopf, Gesicht, Phonation und des Rumpf (Punkte 1 bis 4 und 7; Maximalwert von 24)
3. Subskala für Tremor der oberen Extremität (Punkte 5, 6, 11, 12 und 13; Maximalwert von 48)
4. Subskala für Tremor der unteren Extremität (Punkte 8, 9; Maximalwert von 24)
5. Lateralisierte Scores (rechts und links) aus den Punkten 5, 6, 8 oder 9 sowie aus den Punkten 11, 12 und 13 (Maximalwert von 36).

Zur Bewertung des Schweregrades der Ataxie wurde die International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) verwendet. Der ICARS entspricht einer 100- Punkte- Skala, welche vier unterschiedliche Ataxie- Kategorien unterscheidet: Gleichgewicht und Gang, Extremitätenbewegungen, Sprache und Augenbewegungen (Trouillas et al., 1997). Höhere Werte im ICARS bedeuten eine klinisch stärker ausgeprägte Ataxie.

2.5. Quantitative Tremormessung mittels Elektromyographie

Um einen möglichen Einfluss des Tremors im Bein auf das Gangbild zu untersuchen, wurde bei insgesamt sechs Patienten eine elektromyographische Untersuchung der Unterschenkel- und paraspinalen Muskulatur mittels Oberflächenelektroden durchgeführt. Dazu wurde das EMG im Stehen sowie während des Seiltänzergangs durchgeführt. Die Messung erfolgte über Silber-Chlorid-Elektroden, welche auf beiden Mm. gastrocnemii (lateraler Kopf) sowie beidseitig über der paraspinalen Muskulatur (Höhe LWK 2/3) angebracht wurden. Die Aufnahmedauer beim Stehen und Gehen betrug jeweils 30 Sekunden (Sampling- Frequenz 800Hz, Verstärkungsbereich mit Bandpass- Filter 50- 350 Hz). Die EMG-Untersuchung wurde bei ausgeschalteter (Stim OFF) und eingeschalteter Stimulation (Stim ON) durchgeführt.

Die EMG-Untersuchungen wurden mit Hilfe einer Spektralanalyse im relevanten Frequenzbereich zwischen 1-30 Hz analysiert. Dazu wurde eine selbstgeschriebene Software (Lauk et al., 1999) verwendet. Die sogenannte „total power“ (gemessen in der Einheit $\log(\mu V^2)$) wurde berechnet als Durchschnitt der Tremoramplitude, welche als „Area under the curve“ (AUC) in der Spektralanalyse in dem jeweils relevanten Frequenzbereich gemessen wurde. Wenn ein signifikanter Peak in der total power gefunden wurde, wurde zusätzlich die „half width power“ berechnet als AUC, welche sich von der Hälfte der Amplitude des ansteigenden und abfallenden Arms der total power erstreckt.

2.6. Ganganalyse

Die Ganganalyse gliederte sich in zwei Untersuchungsteile: Erstens wurden das normale Gehen bei normaler Gehgeschwindigkeit und das Gehen im Seiltänzerengang auf ebenem Boden untersucht. Zweitens wurden beide Untersuchungsmodalitäten auf einem motorbetriebenen Lammellenlaufband mit gleichzeitiger dreidimensionaler Bewegungsanalyse durchgeführt.

2.6.1. Messung der Gehgeschwindigkeit und der Gleichgewichtsfunktion auf ebenem Boden

Vor der Ganganalyse auf dem Laufband wurden bei allen Patienten und Probanden die Gehgeschwindigkeit und Gleichgewichtsfunktion beim Gehen auf ebenem Boden gemessen. Für die Ermittlung der Gehgeschwindigkeit wurden Patienten und Probanden aufgefordert, eine Strecke von elf Metern in einer selbst gewählten und als bequem empfundenen Gehgeschwindigkeit zurückzulegen. Dazu gingen die Teilnehmer eine auf dem Boden gekennzeichnete Strecke von 5,5 m entlang, an deren Ende sie sich umdrehten und zum Startpunkt zurückkehrten. Es wurden die Anzahl der Schritte sowie die Zeit gemessen, die für

das Zurücklegen der elf Meter langen Strecke benötigt wurde. Daraus wurde die Gehgeschwindigkeit in m/s berechnet.

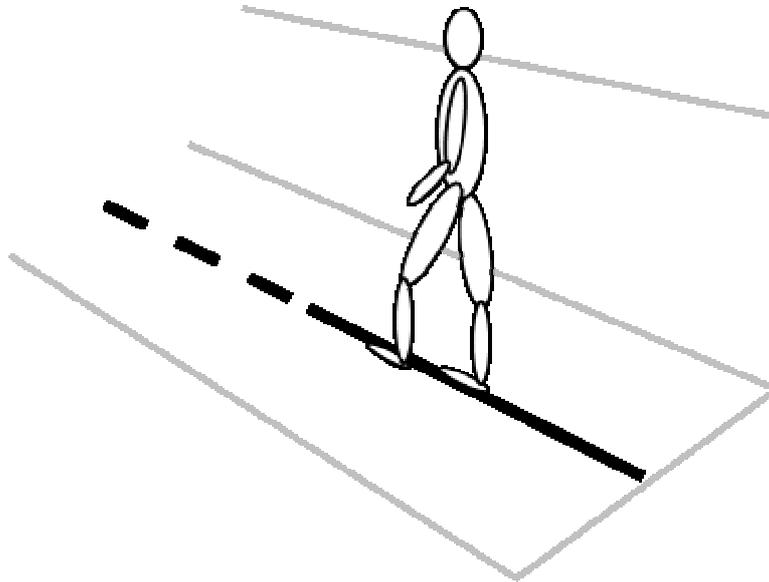


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Gehens im Seiltänzerengang auf ebenem Boden

Dazu wurden die Patienten aufgefordert, die Arme an den Körper zu pressen und eine Strecke von 11 m auf einer 1,5 cm breiten Linie zurückzulegen.

Um die Gleichgewichtsfunktion während des Gehens zu testen, legten die Teilnehmer eine Distanz von 5,5 m im Seiltänzerengang zurück.

Hierzu wurde eine 1,5 cm breite rote Linie auf dem Boden markiert. Die Patienten und Probanden wurden aufgefordert, auf dieser Linie zu balancieren, indem sie jeweils einen Fuß genau vor den anderen setzten. Beide Arme wurden dabei an den Körper gepresst, um Ausgleichsbewegungen durch Armbewegungen zu vermeiden. Als Fehlritte wurden diejenigen Schritte gewertet, bei denen ein Fuß komplett außerhalb der roten Linie auf den Boden aufgesetzt wurde. Als Parameter wurden die Anzahl der Fehlritte sowie die für die Distanz von 5,5 m benötigte Zeit gemessen.

Die Untersuchungen fanden auf einem ruhigen Flur der Neurologischen Klinik statt, wo die Patienten von äußeren Einflüssen weitgehend abgeschirmt waren. Aus den jeweiligen

Parametern während des normalen Gehens und des Seiltänzergangs wurde der Mittelwert aus zwei Durchgängen berechnet.

2.6.2. Ganganalyse auf dem Laufband

Nach der Analyse des Gehens auf ebenem Boden, wurde eine Ganganalyse auf dem Laufband durchgeführt. Dabei wurden das normale Gangbild sowie ein modifizierter Seiltänzergang unter visueller Kontrolle gemessen.

Die Untersuchung fand auf einem motorbetriebenen, zweibändigen Lammellenlaufband (Firma Woodway, Weil am Rhein, Deutschland) mit einer Länge von 2,2 m und einer Breite von 0,7 m statt. Zur quantitativen Ganganalyse wurde ein Infrarot- Analysesystems (Qualisis, Sandvålen, Schweden) verwendet. Dieses besteht aus sechs an der Decke um das Laufband herum installierten Infrarot- Kameras und einem Video- Prozessor (240 Hz Sampling-Frequenz). Die Befestigungshöhe der Kameras betrug 2,2 m. Die Messung erfolgte in einem vom Sonnenlicht abgeschirmten Raum, um fehlerhafte Lichtreflexe zu vermeiden. Jeweils sieben infrarotlichtreflektierende kugelförmige Marker (1,8 cm Durchmesser) wurden an bestimmten Punkten jedes Beins angebracht, nämlich: Spina iliaca anterior superior, Trochanter major, lateraler Oberschenkel, Kniegelenk, Malleolus laterales, Calcaneus, Os metatarsale V (siehe Abbildung 5).

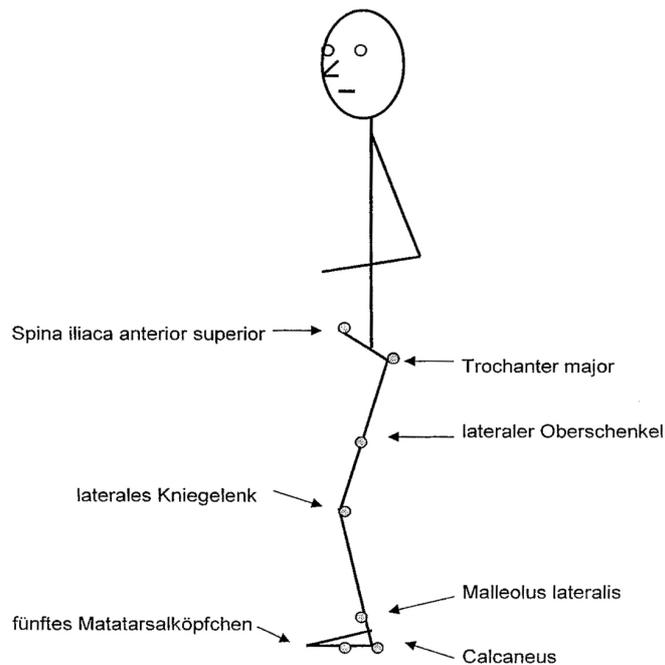


Abbildung 5: Skizze der Positionen der infrarotlichtreflektierenden Marker

Diese wurden an beiden Beinen für die Laufbandanalyse befestigt

Bei der Durchführung des Seiltänzergangs wurden zwei zusätzliche Marker verwendet, welche auf das Acromion beider Schultern geklebt wurden. Dies ermöglichte die Erfassung möglicher Schwankungen des Oberkörpers während der Durchführung des Seiltänzergangs.

Für jeden Marker können durch das Infrarotsystem die Koordinaten im dreidimensionalen Raum berechnet und dadurch ein dreidimensionales Bild vom Bewegungsablauf generiert werden.

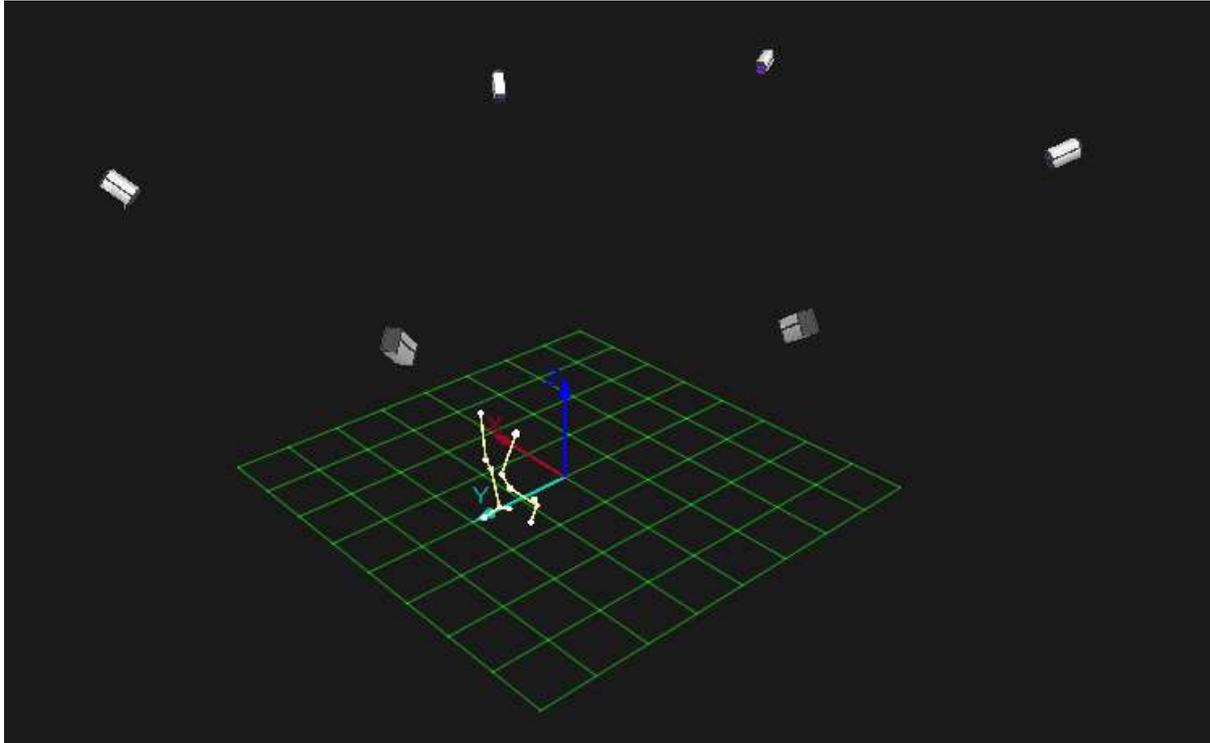


Abbildung 6: Darstellung des QUALISYS- Systems.

Die jeweils 7 Marker an jedem Bein wurden über sechs an der Zimmerdecke installierte Kameras aufgenommen. Daraus konnte ein dreidimensionales Bild der Position jedes Markers im Raum berechnet werden. Dies ermöglicht eine quantitative Analyse des Gangbildes.

Auf dieser Grundlage kann eine kinematische Ganganalyse mit weiter unten näher ausgeführten Gangparametern durchgeführt werden. Zur visuellen Kontrolle des Gangbildes wurde jeweils über ein optisches Kamerasystem (Logitech, Apples, Schweiz) zeitsynchron mit der Infrarotaufnahme ein Video aufgezeichnet. Die Durchführung des normalen Gangs auf dem Laufband erfolgte mit der Geschwindigkeit, die zuvor während des Gehens auf ebenem Boden gemessen wurde. Die Teilnehmer wurden aufgefordert, möglichst unverkrampft mit normal schwingenden Armen auf dem Laufband zu gehen. Vor Durchführung der Messung bekamen Patienten und Probanden mindesten fünf Minuten die Gelegenheit, sich mit dem Laufband vertraut zu machen und einige Probedurchgänge zu gehen.

Bei der Durchführung des modifizierten Seiltänzergangs wurden die Teilnehmer aufgefordert, Fuß an Fuß auf eine sich auf dem Laufband befindlichen, roten Linie (Breite 1,5 cm) zu

setzen. Die Geschwindigkeit des Laufbands entsprach der Geschwindigkeit, mit der die Probanden den Seiltänzerengang auf ebenem Boden durchgeführt haben. Im Unterschied zur Durchführung des Seiltänzerengangs auf ebenem Boden, hielten sich die Probanden auf dem Laufband an einer Querstange vor dem Laufband fest (Abbildung 7).

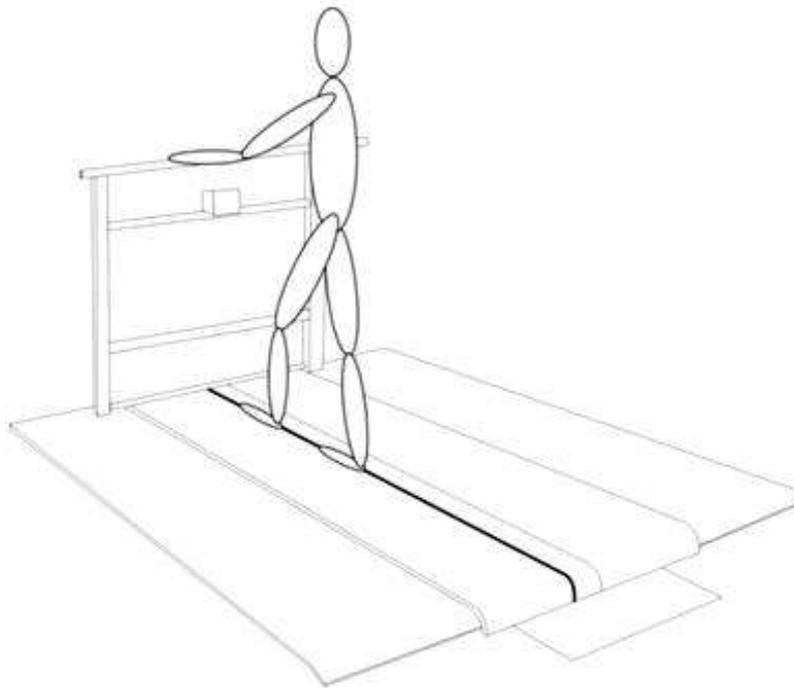


Abbildung 7: Schematische Darstellung des Gehens im modifizierten Seiltänzerengang auf dem Laufband.

Die Patienten wurden aufgefordert, sich mit einer Hand an der vor ihnen installierten Stange festzuhalten.

Dadurch sollte verhindert werden, dass während des modifizierten Seiltänzerengangs Gleichgewichtsschwankungen auftraten, die von den Patienten kompensiert werden mussten. Darüber hinaus wurden die Patienten explizit aufgefordert, die Positionierung des jeweiligen Fußes unter visueller Kontrolle durchzuführen. Der modifizierte Seiltänzerengang diente daher nicht der Erfassung der Gleichgewichtsfunktion der Patienten und Probanden, sondern vielmehr der Messung der Genauigkeit von visuell gesteuerten Fußbewegungen.

Es wurden über das Infrarotsystem jeweils zwei Durchgänge á 20 Sekunden von dem normalen Gang sowie dem modifizierten Seiltänzerengang aufgenommen.

2.6.3. Analyse der Gangparameter

Das Gangbild der Patienten auf dem Laufband wurde mit Hilfe der Standardparameter für eine Ganganalyse weiter ausgewertet (siehe Abbildung 8).

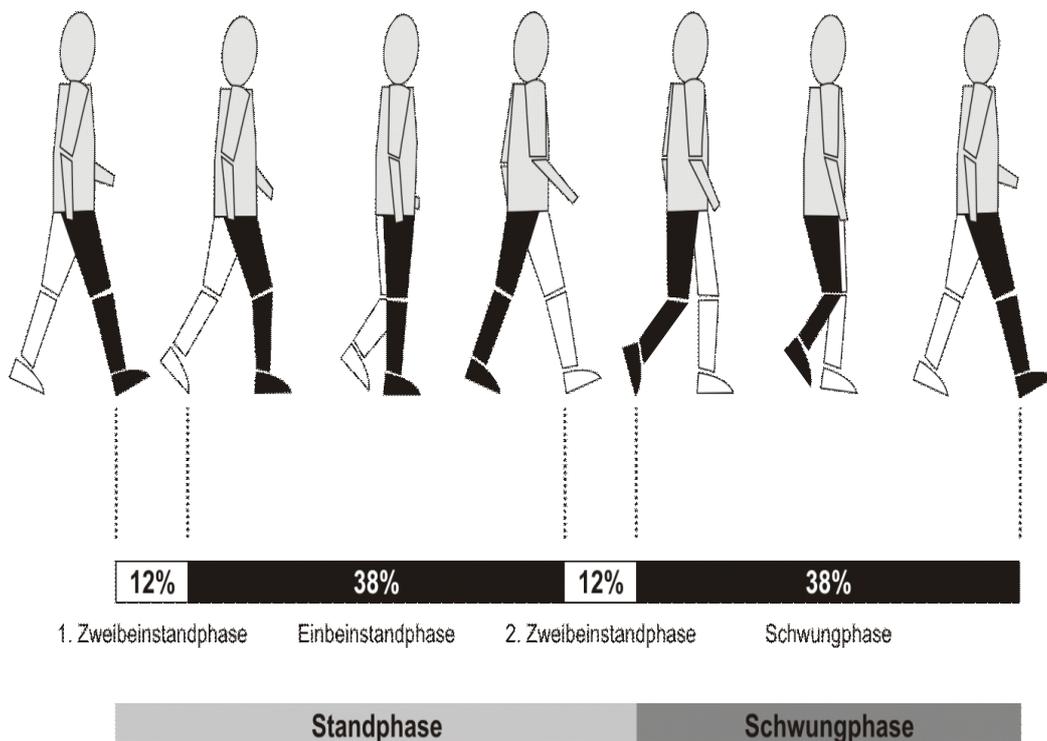


Abbildung 8: Schematische Darstellung einiger zeitlicher Gangparameter

Mit einer selbst entwickelten Software (Stolze et al., 1997) wurden folgende Gangparameter berechnet:

- Schrittbreite: Abstand zwischen den beiden Markern am Malleolus lateralis abzüglich der Fußbreite.
- Schrittkadenz: Anzahl der Schritte/Minute

- Schritthöhe: Abstand der Fußsohle zum Untergrund
- Fußwinkel: Winkel zwischen beiden Füßen, d.h. der Winkel zwischen der jeweiligen Verbindungsstrecke der Marker von Calcaneus und Os metatarsale V. Ein positiver Wert bezeichnet eine Außenrotation beider Füße, ein negativer Wert eine Innenrotation.
- Dauer der Standphase (ms)
- Dauer der Schwungphase (ms)
- Zweibeinstandphase (englisch Double support time) (ms): Dauer der Phase, bei der beide Füße Kontakt mit dem Boden haben.
- Gehgeschwindigkeit (m/s)
- Dauer eines Gangzyklus (ms)
- Einzelschrittlänge (cm)
- Doppelschrittlänge (cm)
- Ataxie-Quotient: Räumliche Variabilität des Gangs in der Schwungphase in allen drei Raumextensionen (x, y, z). Der Ataxie-Quotient berechnet sich aus der Summe der Standardabweichung (SA) der Schrittlänge, der Schrittbreite und der Schritthöhe nach folgender Formel: SA der Schrittlänge + SA der Schrittbreite + SA der Schritthöhe / 3. Je höher der Ataxie-Quotient ist, desto höher ist die räumliche Variabilität in der Schwungphase.

Zusätzlich zu diesen Standardparametern wurden unter Verwendung einer selbstgeschriebenen Software (Matlab, Massachusetts, USA) folgende Parameter berechnet:

- Verhältnis zwischen Einbein- und Zweibeinstandphase (Verhältnis zwischen single und double support time): Dieser Index gibt Aufschluss über die Stabilität des Gangbildes, das heißt je länger der Anteil an single support / double support Standzeit ist, desto stabiler ist der Gang.

- Der Variationskoeffizient (CV) wurde berechnet als eine Messung der Variabilität aller oben genannter Parameter (Hausdorff et al., 1997). CV wurde ausgedrückt als:
(Standardabweichung/Mittelwert) x 100.

Um zu prüfen, ob das Festhalten an der Haltestange zu einer ausreichenden Stabilität während der Durchführung des Seiltänzergangs führt, wurden Schwankungen des Oberkörpers durch die Berechnung der CV der Schulterabweichung geschätzt, welcher mit Hilfe der Marker auf beiden Acromia gemessen wurde.

Für die kinematische Ganganalyse wurden folgende Parameter verwendet: Fuß-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenkwinkel (Stolze et al., 1997; Stolze et al., 2001). Für jedes Gelenk wurde der minimale und maximale Wert, der Bewegungsbereich (Range of Motion, ROM) und der relative CV errechnet. Der so genannte „Yield“ (oder E1- Extensions- Phase) wurde errechnet. Dieser beschreibt die kurze Beugebewegung des Knies nachdem die Ferse auf den Boden aufgesetzt wurde und das Körpergewicht auf diesem Bein liegt. Aus diesem Wert kann auf die Steifigkeit geschlossen werden, welche zur Stabilisierung des Beines notwendig ist (Stolze et al., 1997; Stolze et al., 2001).

Folgende Gelenkwinkel wurden mit Hilfe der folgenden Gelenkmarker berechnet:

1. Hüftgelenkwinkel: Markern an der Spina iliaca anterior / Trochanter major / Malleolus lateralis,
2. Kniegelenkwinkel: Oberschenkel / Knie/ Malleolus lateralis,
3. Sprunggelenkwinkel: Knie / Malloeolus lateralis / Os metatarsale V.

2.6.4. Statistische Analyse

Zur Überprüfung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Alle Variablen bis auf die Werte für den ICARS und die kinematischen Variablen zeigten eine Normalverteilung. Die Werte wurden als Mittelwerte \pm Standardfehler bzw., wenn keine

Normalverteilung vorlag, als Median (25tes bis 75tes Perzentil) angegeben. Die Gruppen wurden mit dem „Kruskal-Wallis one-way analysis of variance“ getestet. Wenn sich ein signifikanter Einfluss des Gruppenfaktors auf die abhängigen Variablen zeigte, wurde in Abhängigkeit von der Datenverteilung ein post-hoc-Vergleich mit Hilfe des Student's t-Test oder des Mann-Whitney U-Tests durchgeführt. Der Effekt der VIM-Stimulation wurde mit Hilfe des „Kruskal-Wallis one-way analysis of variance“ getestet. Wenn ein signifikanter Einfluss des Faktors „Stimulation“ auf die abhängigen Variablen nachgewiesen werden konnte, wurde eine post-hoc-Analyse mit Hilfe des Student's t-Test oder des Wilcoxon-Tests durchgeführt. Es wurden „measures of covariance“ (ANCOVA) durchgeführt zur Analyse einer Korrelation zwischen den abhängigen Variablen (klinische und kinematische Gangparameter), kontinuierlichen Prädiktoren (Alter, Krankheitsdauer, Tremorscores) und den Stimulationsbedingungen als kategoriale Faktoren (Stim OFF, Stim ON, Stim ST). Aufgrund der Ergebnisse der ANCOVA- Analyse wurden weitere multiple Regressions-Analysen durchgeführt. Es wurde Statistica 7.0 (StatSoft, Tulsa, USA) als Statistikprogramm verwendet. Für alle Tests wurde ein Signifikanzlevel von $P < 0,05$ verwendet.

2.6.5. Stimulationsbedingungen

Die oben genannten Untersuchungen wurden in drei Stimulationsbedingungen durchgeführt. Normale, klinisch effektive VIM-Stimulation (Stim ON), ausgeschaltete VIM-Stimulation (Stim OFF) und supratherapeutische VIM-Stimulation (Stim ST). Die Stimulationsbedingungen wurden in einer pseudorandomisierten Reihenfolge durchgeführt. Die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen war innerhalb der Patienten ausgeglichen. Vor Analyse der Stim OFF-Bedingung wurde der Stimulator etwa 30 Minuten ausgeschaltet. Zwischen den Messungen in den jeweiligen Stimulationsbedingungen lagen jeweils 30 Minuten. In der Stim ST-Bedingung wurde jeweils die Stimulationsamplitude so lange erhöht,

bis sich eine Ataxie des kontralateralen Armes beim Finger-Nase-Versuch einstellte. Eine Muskelkontraktion als Ursache einer Ataxie durch Diffusion des Stimulationsstromes in die Pyramidenbahn wurde durch klinische Inspektion (z.B. Kontraktion des kontralateralen Mundwinkels) ausgeschlossen. Der Schweregrad der stimulationsbedingten Ataxie wurde anhand des Items 10 des ICARS bewertet (Trouillas et al., 1997).

Um einen Einfluss eines Rebound-Tremors, also der Zunahme des Tremors unmittelbar nach Abschalten der Stimulation, auf die Gangparameter auszuschließen, wurde bei einigen Patienten eine zusätzliche Ganguntersuchung nach einer 12-stündigen Stimulationspause über Nacht durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Klinischer Effekt der VIM-Stimulation:

In der Stim ON-Bedingung kam es zu einer Reduktion des gesamten TRS um $66,1 \pm 15,7\%$ im Vergleich zur Stim OFF-Bedingung. ($P < 0,001$, t - Test) (Abbildung 9). Dieser Effekt war sowohl für den Intentions- und posturalen Tremor als auch für unterschiedliche Körperregionen nachweisbar (Abbildung 9). In der Stim ST-Bedingung kam es ebenfalls zu einer deutlichen Tremorreduktion im Vergleich zur Stim OFF-Bedingung. Jedoch verschlechterte sich in der Stim ST-Bedingung das Zeichnen der Spiralen ($12,8 \pm 5,1$ vs. $8,7 \pm 4,5$; $P = 0,006$, t - Test). Diese Verschlechterung war durch eine stimulationsinduzierte Ataxie bedingt (Abbildung 9). Entsprechend zeigte sich in der Stim ST-Bedingung eine Verschlechterung des Items 10 auf der ICARS Skala von jeweils 0 auf $1,0 \pm 0,6$ für die rechte Hand und $1,3 \pm 0,6$ für die linke Hand.

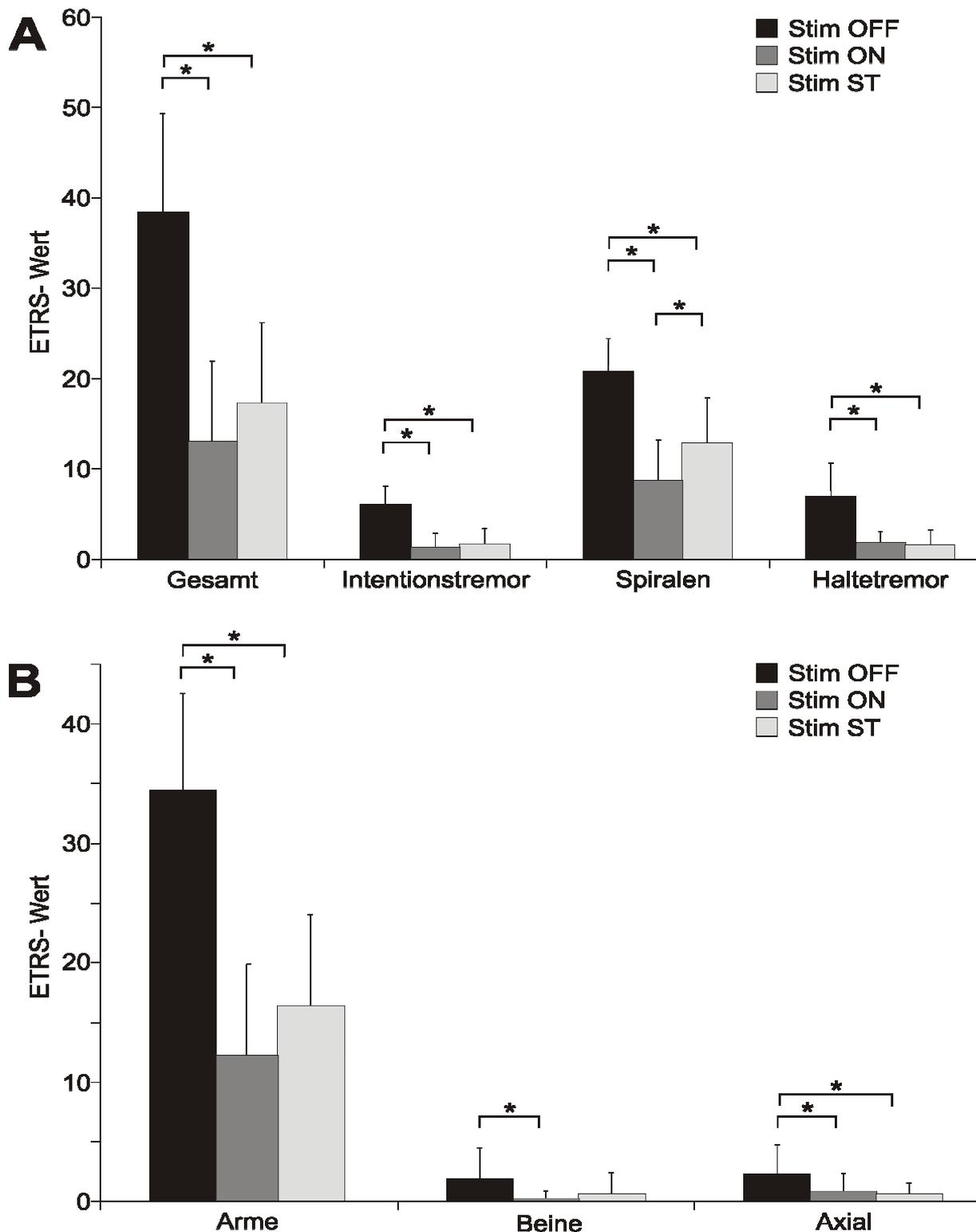


Abbildung 9: Reduktion des Tremors infolge der VIM Stimulation

Die effektivste Reduktion des Tremors infolge der VIM-Stimulation zeigte sich in den Bedingungen Stim ON und Stim ST. In beide Bedingungen verringerten sich der ETRS Wert und dessen Unterpunkte (Komponenten und Lokalisation des Tremors) signifikant. Ausgeschlossen hiervon war der Tremor der unteren Extremität während der Bedingung Stim ST. Die Bedingungen Stim ON und Stim ST unterschieden sich in dem im Part B der TRS (Spiralen) aufgeführten Wert. Sonst konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bedingungen festgestellt werden.

*: Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Stim OFF und Stim ON ($P < 0.05$);

#: Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Stim OFF und Stim ST ($P < 0.05$);

§: Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Stim ON und Stim ST ($P < 0.007$).

3.2. Tremormessung der unteren Rumpfmuskulatur und der lumbalen paraspinalen Muskulatur

Bei sechs ET-Patienten wurde während des Stehens sowie des normalen Gehens eine Tremoranalyse durchgeführt. Bei keinem der Patienten konnte in der Auswertung des EMG sowie der Akzelerometrie ein signifikanter Tremor-Peak in den unterschiedlichen Stimulationsbedingungen nachgewiesen werden.

3.3. Messung des Seiltänzergangs

3.3.1. Einfluss der VIM-Stimulation auf den Seiltänzergang von ET-Patienten

Die Stim ON-Bedingung führte während des Seiltänzergangs auf ebenem Boden zu einer signifikanten Abnahme der Fehlritte ($2,2 \pm 0,4$) im Vergleich zur Stim OFF- ($4,3 \pm 0,9$, $P=0,01$, t - Test) und Stim ST-Bedingung ($5,0 \pm 1,0$, $P=0,006$, t - Test) (Abbildung 10).

Die durchschnittliche Gehgeschwindigkeit des Seiltänzergangs lag bei $0,20 \pm 0,01$ m/s, $0,22 \pm 0,02$ m/s, und $0,18 \pm 0,01$ m/s für die Bedingungen Stim OFF, Stim ON und Stim ST (Abbildung 10). Der Unterschied in der Gehgeschwindigkeit zwischen der Stim ON- und Stim ST-Bedingung war signifikant ($P=0,02$; t - Test).

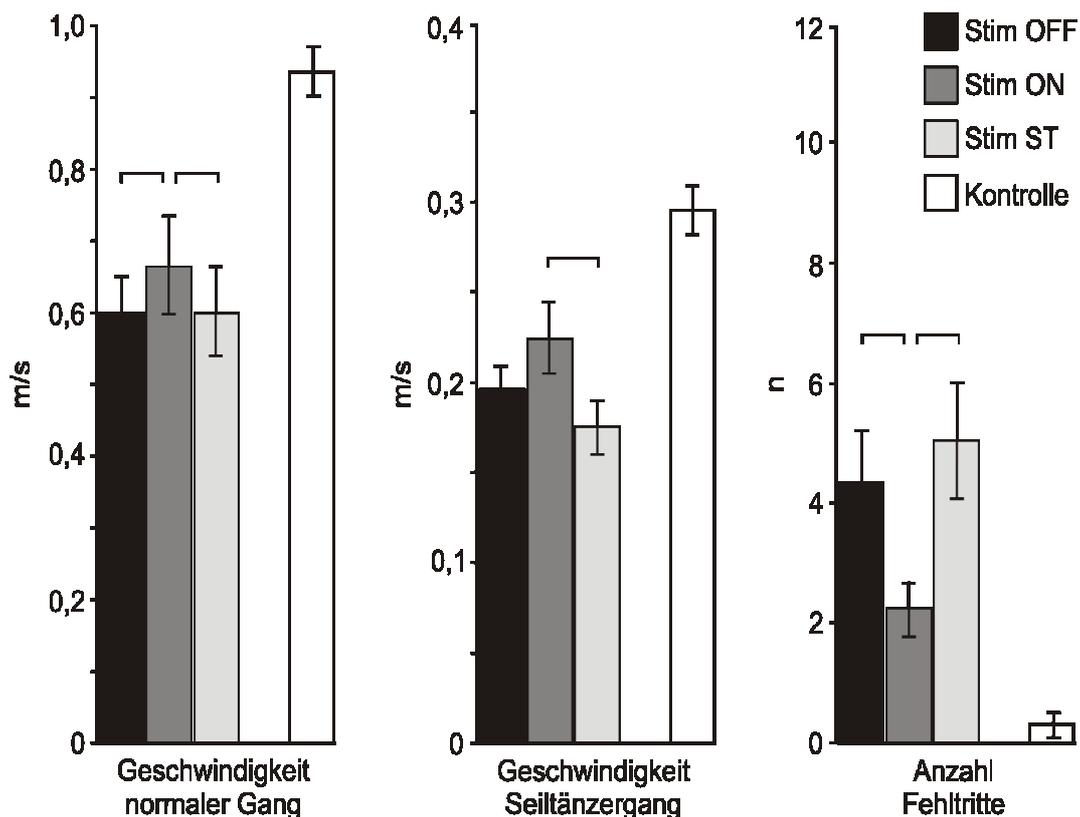


Abbildung 10: Gehen auf festem Untergrund

Gehen auf festem Untergrund bei Patienten mit Essentiellem Tremor (ET) in den drei Untersuchungsbedingungen und bei gesunden Kontrollpersonen. Dargestellt sind Gehgeschwindigkeit während des normalen Gehens, während des Seiltänzergangs und die Anzahl der Fehlritte während des Seiltänzergangs.

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$.

Bei Punkt 5 der ICARS (Körperhaltung mit offenen Augen) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den drei Stimulationsbedingungen. Hingegen zeigten sich bei Punkt 6 der ICARS (Körperhaltung mit geschlossenen Augen) höhere Werte für die Bedingung Stim ST ($0,9 \pm 0,2$) als für Stim OFF ($0,4 \pm 0,2$; $P=0,04$, t-Test) und Stim ON ($0,5 \pm 0,2$; $P=0,07$).

Bei sechs Patienten wurde die Stimulation für zwölf Stunden über Nacht unterbrochen. Das Gangbild nach 12-stündiger Unterbrechung unterschied sich nicht von dem nach 30-minütiger Unterbrechung (Tabelle 3).

	Nach 30 min	Nach 12 h	P
Normales Gehen			
Geschwindigkeit (m/s)	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,68
Kadenz (Schritte/Min)	98,1 ± 3,4	108,5 ± 4,0	0,15
Schrittlänge (cm)	73,4 ± 15,6	64,9 ± 14,4	0,22
Schrittbreite(mm)	158,4 ± 32,7	150,7 ± 37,6	0,76
Quotient d. Einfach- und Zweistandphase	2,5 ± 0,4	2,7 ± 0,5	0,66
Ataxie- Score (mm)	40,3 ± 15,7	33,2 ± 2,1	0,66
ROM Winkel(°)*	23,3 ± 3,3	22,9 ± 4,3	0,73
CV- Knöchel ROM CV*	3,4 ± 2,0	3,5 ± 1,7	0,97
Seiltänzerengang:			
Geschwindigkeit (m/s)	0,2 ± 0,05	0,2 ± 0,05	0,11
Fehlritte (n)	4,5 ± 3,3	5,0 ± 3,5	0,23
Ataxia Score (mm)	49,6 ± 24,5	49,3 ± 29,6	0,97
CV- Schwungphase	22,7 ± 11,0	18,7 ± 9,5	0,21

Tabelle 3: Vergleich der Gangleistungen nach Ausschaltung der VIM-Stimulation nach 30 Minuten und 12 Stunden

Bei 6 zufällig ausgewählten ET-Patienten wurden die Werte nach einer 30-minütigen Stim OFF Bedingung verglichen mit Werten, die nach einer 12-stündigen Stim OFF Phase gemessen wurden. Dies wurde hatte den Zweck, auszuschließen, dass der so genannte „Rebound Tremor“ Einfluss auf die Gangleistung nimmt. Die Werte wurden mit Hilfe des t-Test verglichen.

3.3.2. Vergleich ET-Patienten mit gesunden Probanden

Gesunde Probanden zeigten eine signifikant geringere Anzahl von Fehlritten ($0,3 \pm 0,2$) verglichen mit den ET-Patienten in den unterschiedlichen Stimulationsbedingungen. Die Gehgeschwindigkeit war höher als bei ET-Patienten ($P < 0,02$) (Abbildung 10). Auch während des normalen Gangs auf ebenem Boden zeigten die gesunden Kontrollpersonen eine deutlich höhere Gehgeschwindigkeit ($0,93 \pm 0,03$ m/s) als die ET-Patienten ($P < 0,004$) (Abbildung 10). Dies galt für alle Stimulationsbedingungen.

3.4. Messung des modifizierten Seiltänzergangs

Abbildung 10 zeigt beispielhaft typische Bewegungsmuster des modifizierten Seiltänzergangs bei ET-Patienten in den drei Stimulationsbedingungen und bei einer gesunden Kontrollperson. Die visuelle Begutachtung zeigt, dass die gesunde Kontrollperson ein

regelmäßiges Gangbild mit nur geringen Abweichungen von Schwungphase zu Schwungphase aufwiesen. Im Gegensatz dazu zeigten die ET-Patienten in der Stim OFF-Bedingung ein ataktisches Bewegungsmuster beider Beine in der Schwungphase.

3.4.1. Einfluss der VIM-Stimulation auf den modifizierten Seiltänzerengang von ET-Patienten

In der Bedingung Stim ON zeigte sich eine deutliche Reduktion der Ataxie, so dass bei einigen Patienten das Bewegungsmuster nicht von dem gesunder Kontrollpersonen unterschieden werden konnte (siehe Abbildung 11). In der Stim ST- Bedingung kommt es hingegen wieder zu einer deutlichen Zunahme der Ataxie vergleichbar mit der Stim OFF-Bedingung.

Die quantitative Analyse zeigte, dass die räumliche Variabilität in der Stim ON Bedingung deutlich geringer war als in der Stim OFF- oder Stim ST-Bedingung. Entsprechend zeigte der Ataxie-Score in der Stim ON-Bedingung einen deutlich niedrigeren Wert ($22,8 \pm 2,0$ mm) als in der Stim OFF- ($57,0 \pm 13,0$ mm; $P=0,003$) und Stim ST- ($47,5 \pm 7,3$ mm; $P=0,005$) Bedingung (Abbildung 12). Der VC der Schwungphase als Maß für die zeitliche Variabilität zeigte in ähnlicher Weise in der Bedingung Stim ON einen signifikant niedrigeren Wert ($8,2 \pm 1,4$) als während Stim OFF ($24,0 \pm 8,3$; $P=0,005$) und Stim ST ($27,0 \pm 8,4$, $P=0,008$) (Abbildung 12). Dies spricht für eine deutliche Abnahme der zeitlichen Variabilität in der Stim ON-Bedingung. Andere signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Stimulationsbedingungen konnten nicht festgestellt werden. Auch nach Ausschalten der Stimulation für einen Zeitraum von 12 Stunden zeigten sich keine anderen Effekte auf das Gangbild (Tabelle 3).

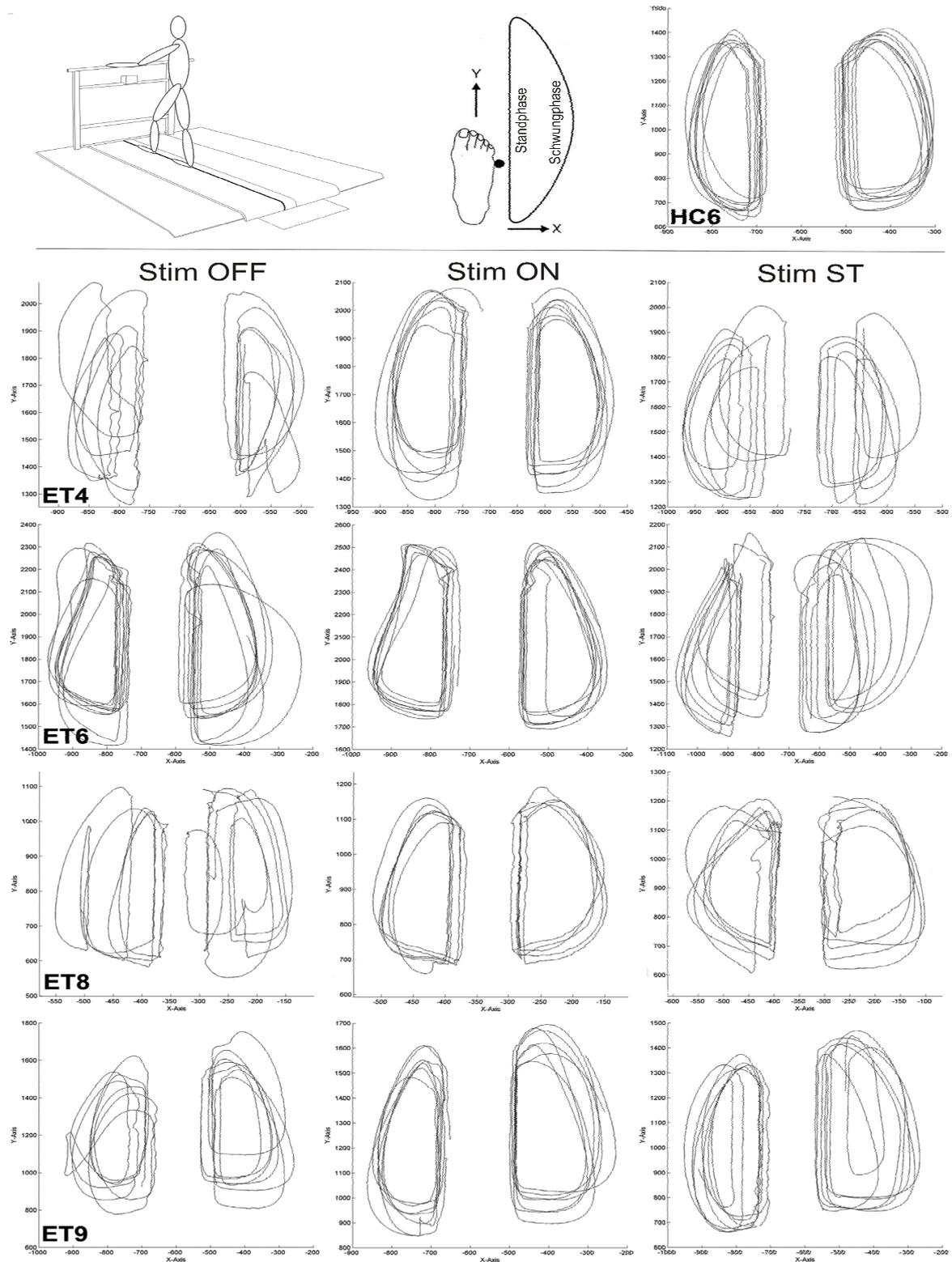


Abbildung 11: Aufzeichnung der Projektion der Marker

Aufzeichnung der Projektion der Marker, welche am fünften Os metatarsale beider Füße angebracht waren. Diese zeigen die Bewegungen beider Füße aus einer von oben aufgenommenen Perspektive (siehe Schema Zeichnung). Dies wurde für Normalprobanden (HC), für Patienten mit zerebellären Dysfunktion (CD) und für Patienten mit Essentiellem Tremor (ET) aufgezeichnet. Die Aufzeichnungen wurden während des Seitläuferganges für je 20 Sekunden auf dem Laufband gemacht. Auffallend sind die dysmetrischen und ataktischen Beinbewegungen bei ET Patienten während der Bedingungen Stim OFF und Stim ST verglichen mit dem relativ normalen Bewegungsablauf während der Stim ON Bedingung.

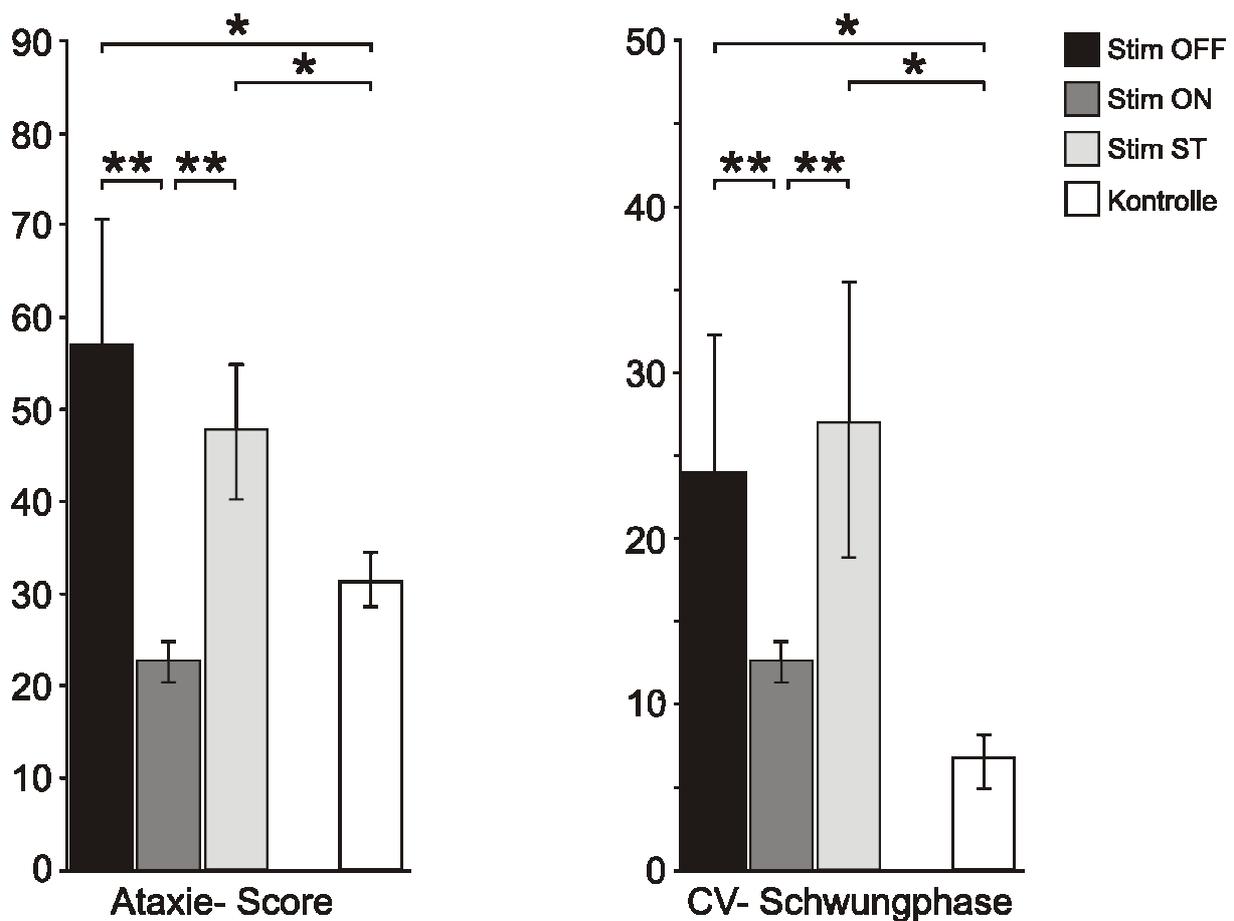


Abbildung 12: CV der Schwungphasen

Variationsquotient und -koeffizient der Abweichungen (CV) der Schwungphasen; gemessen während des Seiltänzergangs auf dem Laufband. Dies zeigte die Zunahme der räumlichen Variabilität der Fußbewegungen der ET-Patienten während der Bedingungen Stim OFF und Stim ST. Die Stim ON-Bedingung zeigte eine signifikante Reduktion der räumlichen Variabilität. Während dieser Bedingungen waren die Werte der ET-Patienten vergleichbar mit denen der gesunden Kontrollpersonen.

*:P<0.05, **:P<0.01, ***:P<0.001.

3.4.2. Vergleich ET-Patienten mit gesunden Probanden

Die Werte für den Ataxie-Quotient ($31,5 \pm 2,9$) und VC der Schwungphase ($6,8 \pm 1,3$) der gesunden Probanden unterschieden sich nicht signifikant von denen der ET-Patienten während der Stim ON- Bedingung. Im Gegensatz dazu zeigten die Kontrollpersonen signifikant geringere Werte als die ET- Patienten in den Bedingungen Stim OFF und Stim ST. Im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten ET-Patienten unabhängig von der Stimulationsbedingung eine niedrigere Gangkadenz. Dies wiederum führte zu einer

geringeren Gehgeschwindigkeit und Zunahme der Dauer der Einbein- und Zweibeinstandphase.

3.4.3. Korrelationsanalysen

In der Korrelationsanalyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ataxie-Quotienten und dem VC der Schwungphase ($r=0,56$, $P<0,0001$) (Abbildung 12).

Die ANCOVA Analyse bei den ET-Patienten zeigte, dass die Gehgeschwindigkeit, die Anzahl der Fehlritte und der Ataxie-Quotient deutlich mit der Schwere des Intentionstremors korrelieren (Tabelle 4).

	Geschwindigkeit		Fehlritte		Ataxie Quotient		CV-Schwungphase		Geschwindigkeit		Schrittbreite		Quotient der Einbein- und Zweibeinstandzeit		Ataxie-Quotient		Knöchel ROM		CV - Knöchel ROM	
	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P
TRS: Werte der unteren Extremität	-0,2	0,06769	-0,1	0,4063	0	0,8078	0,12	0,5379	-0,2	0,1779	-0,1	0,26732	-0,1	0,324	-0,1	0,4304	-0,3	0,1175	-0,3	0,1445
TRS: Axialer Tremor	-0	0,82565	0,01	0,9469	0,3	0,1065	0,31	0,1292	-0,1	0,3855	0,06	0,65979	-0,1	0,4977	0,1	0,5821	-0	0,8489	-0,2	0,1918
TRS: Intentionstremor	0,59	0,01051	0,74	0,0079	0,6	0,0256	0,43	0,1965	0,66	0,0159	0,86	0,00055	0,7	0,0092	0,65	0,0364	0,72	0,0131	0,62	0,0457
TRS: Posturaler Tremor	0,64	0,00716	0,28	0,293	0,1	0,7732	-0	0,9364	0,45	0,0858	0,14	0,50585	0,38	0,1318	0,2	0,4982	0,33	0,2239	0,44	0,1448
Stimulationsbedingung		0,00003		0,0033		0,0444	-0,3	0,1316		0,0001		0,00003		0,0001		0,0023		0,0007		0,0015

Tabelle 4: Einfluss des Tremors und der Stimulation auf klinische und instrumentelle Kenndaten des normalen Gehens und des Seiltänzergangs
ANCOVA mit folgenden Variablen: Geschwindigkeit und Anzahl der Fehlritte während des Seiltänzergangs, Ataxie-Quotient und CV der Schwungphase, Geschwindigkeit, Schrittbreite, Quotient der Einbein- und Zweibeinstandzeit, Ataxie- Quotient, Bewegungsumfang des Knöchels (ROM) und die CV der ROM des Knöchels während des normalen Gehens. Signifikante Abhängigkeiten sind fett gedruckt.

3.5. Analyse des normalen Gehens auf dem Laufband

3.5.1. Einfluss der VIM-Stimulation auf das normale Gehen von ET-Patienten

In der Stim ON-Bedingung kam es zu einer signifikanten Abnahme der Schrittbreite auf $132,1 \pm 0,4$ mm im Vergleich zur Stim OFF ($147,4 \pm 0,3$ mm, $P=0,04$) und Stim ST-Bedingung ($161,2 \pm 0,3$ mm, $P=0,04$). Das Verhältnis zwischen der Dauer der Einbein- und Zweibeinstandphase nahm in der Stim ON-Bedingung ($2,8 \pm 1,2$) im Vergleich mit der Stim OFF- ($2,3 \pm 0,8$) und Stim ST-Bedingung ($2,4 \pm 1,1$) ($P=0,04$) zu. Auch die Gehgeschwindigkeit nahm während der Bedingung Stim ON ($0,66 \pm 0,2$ m/s) verglichen mit Stim OFF ($0,60 \pm 0,06$ m/s, $P=0,04$) und Stim ST ($0,60 \pm 0,06$ m/s, $P=0,04$) zu (Tabelle 5, Abbildung 13).

Bei einigen Patienten wurde die Stimulation für eine Dauer von zwölf Stunden abgeschaltet. Verglichen mit der halbstündigen Stimulationspause konnten nach der längeren Stimulationsunterbrechung keine relevanten Unterschiede in den Gangparametern festgestellt werden (Tabelle 3).

	ET (Stim OFF)	ET (Stim ON)	ET (Stim ST)	Kontrollpersonen
Schrittlänge (cm)	34,5 ± 5,4	37,5 ± 3,8	37,6 ± 4,3	40,6 ± 4,0
Standphasen Dauer (ms)	836,8 ± 45,5**	828,1 ± 42,8**	882,9 ± 66,8*	675,8 ± 23,6
Schwungphasen Dauer (ms)	468,0 ± 31,4	473,9 ± 25,1	465,0 ± 26,3	411,5 ± 14,7
Dauer der Zweibeinstandphase (ms)	209,9 ± 13,6***	188,6 ± 18,8*	233,8 ± 33,7*	130,9 ± 10,8
Schritt Dauer (ms)	1514,7 ± 67,7**	1490,5 ± 65,1**	1581,7 ± 101,7**	1218,1 ± 39,3
% Stand / Schritt Dauer	55,1 ± 1,0	55,4 ± 0,9	55,6 ± 1,2	55,4 ± 0,3
% Schwung / Schritt Dauer	30,9 ± 1,5	32,1 ± 1,7	30,0 ± 1,6 [¶]	33,9 ± 1,0
% Zweibeinstandphase / Schritt dauer	14,0 ± 1,1*	12,5 ± 0,9	14,4 ± 1,6	10,7 ± 0,7
Leistung(°)	14,1 ± 2,3	13,0 ± 1,2	13,4 ± 1,5	11,9 ± 1,1
Ataxie- Quotient (mm)	44,6 ± 9,6	38,1 ± 5,0	55,0 ± 12,4	31,1 ± 2,3
CV - Schrittdauer	13,9 ± 3,2	12,5 ± 2,4	15,8 ± 4,0	8,1 ± 1,2
CV - Standphase	10,2 ± 1,5**	10,7 ± 2,3*	10,7 ± 1,2***	4,8 ± 0,5
CV - Schwungphase	11,7 ± 1,7***	11,2 ± 2,4*	13,4 ± 2,1** §	4,9 ± 0,5
CV der Zweibeinstandphase	538,3 ± 294,7	57,7 ± 19,0	253,2 ± 75,2 [¶] §	17,4 ± 1,8

Tabelle 5: Zusätzliche Parameter zur Messung des normalen Gehens auf dem Laufband

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Stim ON im Vergleich mit Stim OFF oder Stim ST sind markiert [¶]:p<0.05). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen ET- Patienten und Kontrollpersonen (*:P<0.05, **:P<0.001, ***:P<0.0001, t Test) sind in der Tabelle markiert.

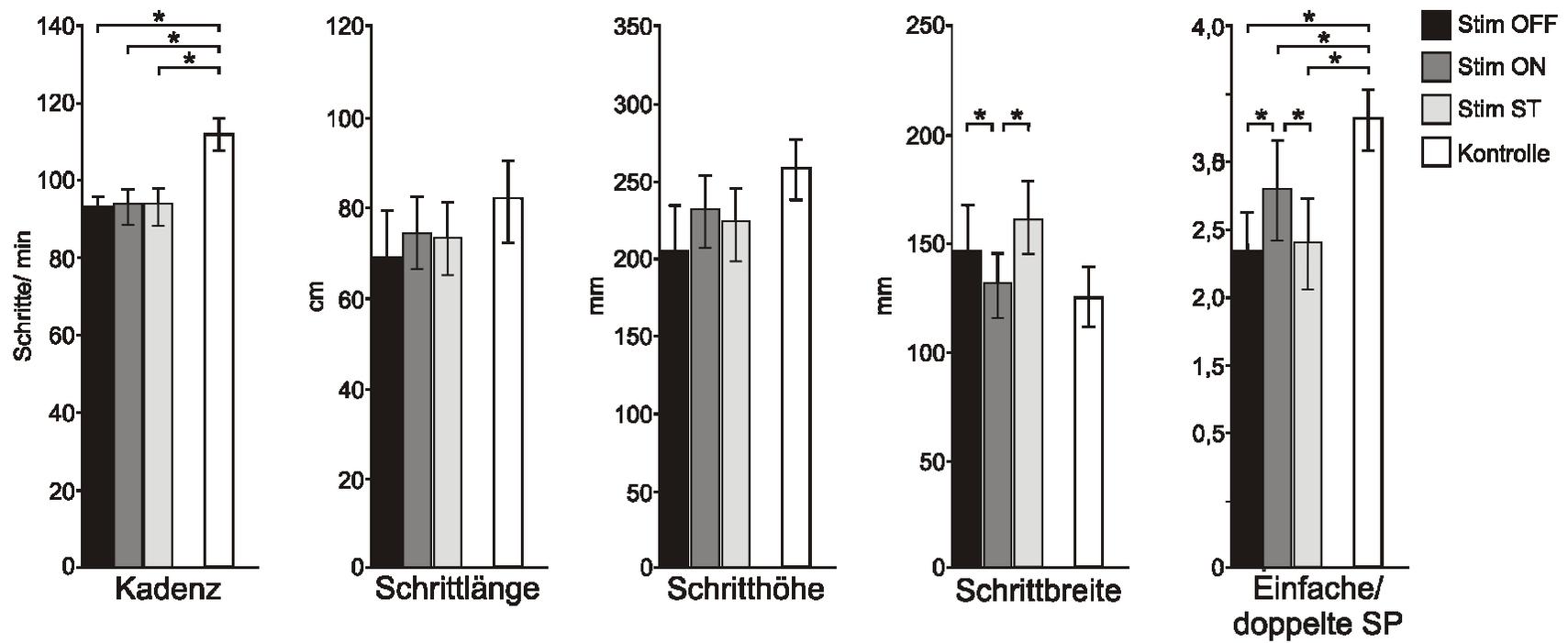


Abbildung 13: Darstellung der unterschiedlichen Gangparameter von Patienten mit Essentiellem Tremor (ET) in allen drei Bedingungen und von gesunden Kontrollpersonen. *:P<0.05

3.5.2. Einfluss der VIM-Stimulation auf die Gelenkkinematik von ET-Patienten

In der Gesamtgruppe aller ET-Patienten führte die VIM- Stimulation in der Stim ON-Bedingung zu einer signifikanten Beeinflussung der Gelenkexkursion im Sprunggelenk. Entsprechend kam es in der Bedingung Stim ON zu einer Zunahme des ROM auf 23,6° [19,0°-28,4°] verglichen mit Stim OFF (21,1° [16,7°-27,2°], $P < 0,0001$) und Stim ST (21,5° [16,8°-24,8°], $P = 0,0003$).

Eine weiterführende Analyse zeigte, dass man zwei unterschiedliche Gruppen von ET-Patienten unterscheiden kann. In der ersten Gruppe (n=6) konnte in der Stim OFF-Bedingung kein Unterschied in der Gelenkkinematik im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden (Abbildung 14, A). Bei diesen Patienten zeigte sich darüber hinaus kein Einfluss der VIM-Stimulation auf Parameter der Gelenkkinematik. In der zweiten Gruppe (n=5) zeigten sich hingegen in der Stim OFF-Bedingung eine geringere ROM und höhere Variabilität in den Beingelenken (Abbildung 14, B). In dieser Gruppe von ET-Patienten zeigte die thalamische Stimulation einen deutlichen Einfluss auf die Gelenkkinematik. In der Stim ON-Bedingung nahm die Variabilität der Gelenkbewegungen ab, während die Gelenkexkursion (gemessen mit Hilfe der ROM) zunahm (Abbildung 14, B). Entsprechend zeigte sich in der quantitativen Auswertung eine Zunahme der ROM im Fußgelenk von 22,1 (21,1-25,9) in der Stim OFF-Bedingung auf 26,9 (23,6-28,4) ($P = 0,04$) in der Stim ON-Bedingung. Die CV des Knie- bzw. Fußgelenkwinkels als Maß der Bewegungsvariabilität nahm von 2,1 (1,9-2,4) bzw. 5,2 (2,8-7,4) in der Stim OFF- Bedingung auf 0,9 (0,6-2,4) bzw. 3,6 (2,6-6,7) in der Stim ON-Bedingung ab. Während der Stim ST-Bedingung kam es hingegen wieder zu einer Zunahme der Variabilität auf 2,0 (1,9-3,5) bzw. 4,2 (3,3-5,1).

Der Vergleich zwischen ET-Patienten mit und ohne Auffälligkeiten in der Gangkinematik zeigte, dass Patienten mit Auffälligkeiten im Durchschnitt eine längere Erkrankungsdauer und einen schwereren Tremor aufwiesen. Darüber hinaus zeigten diese Patienten eine größere

Schrittbreite, Schritthöhe, Dauer der Schwungphase sowie einen größeren Ataxie-Quotienten (Tabelle 6).

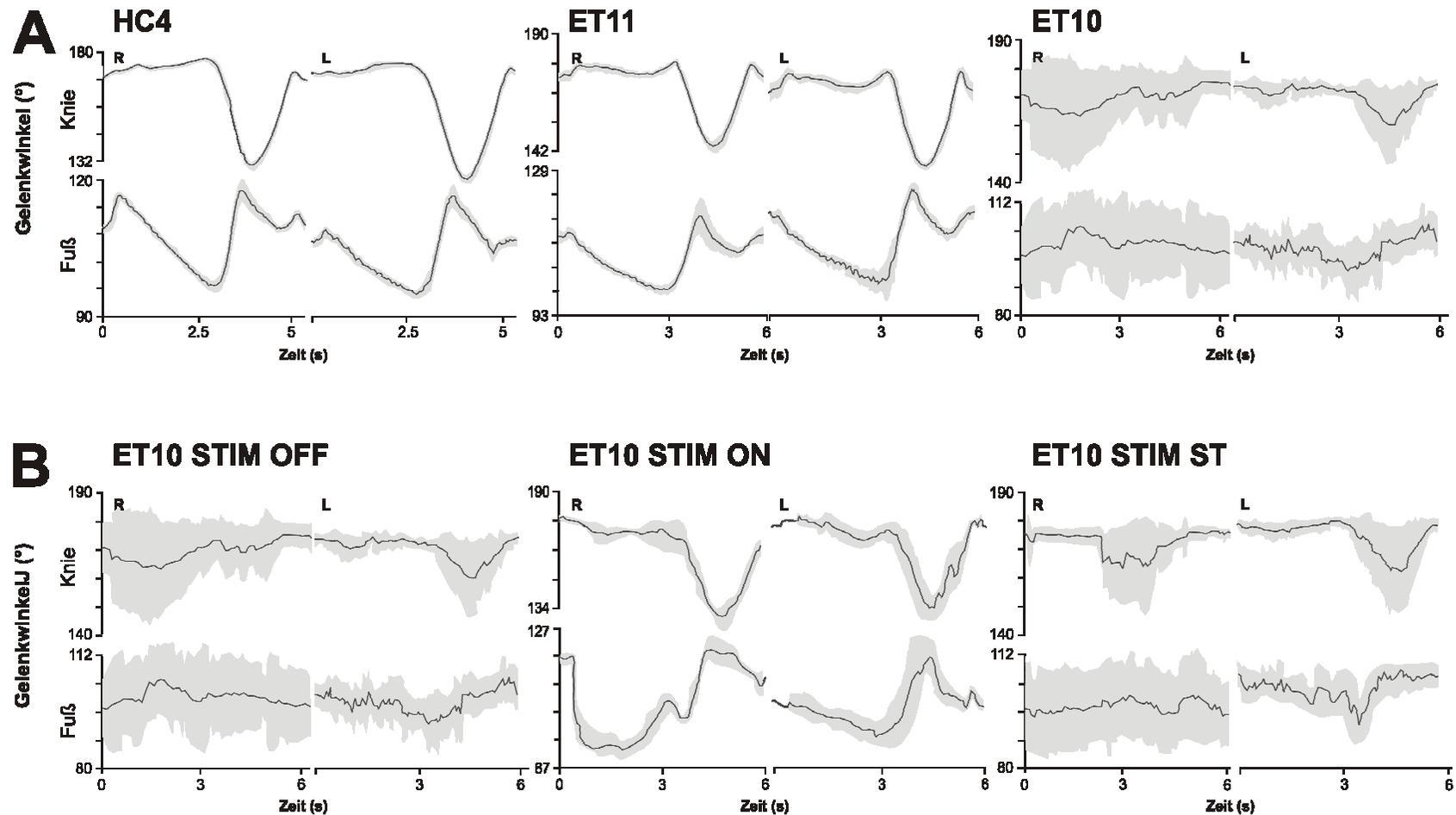


Abbildung 14: Kinematisches Profil in Fuß- und Kniegelenk

Kinematisches Profil in Fuß- und Kniegelenk von gesunden Kontrollpersonen (HC) und ET- Patienten (ET) mit Darstellung des mittleren Gelenkwinkels über die Zeit mit Standardfehler (grau schraffierter Bereich)

(A) Untersuchungen von gesunden Kontrollpersonen und ET- Patienten mit ausgeschalteter Stimulation. Patient ET 11 zeigt ein überwiegend unauffälliges kinematisches Profil. Bei Patient ET 10 zeigt sich hingegen eine Einschränkung des Bewegungsausmaßes sowie eine erhöhte Variabilität der Bewegungen.

(B) Einfluss der tiefen Hirnstimulation: Bei normaler Stimulation (STIM ON) kommt es zu einer Verbesserung der Kinematik mit Zunahme des Bewegungsumfanges und Abnahme der Variabilität. Bei überschwelliger Stimulation kommt es zu einer Verschlechterung mit Abnahme des Bewegungsumfanges sowie erhöhter Variabilität.

	ET- Patienten mit normaler Gelenkkinematik (n=6)	ET- Patienten mit beeinträchtiger Gelenkkinematik (n=5)	P-Wert
<i>Klinische Daten (Mittelwert ± Standardabweichung)</i>			
Alter (Jahre)	69,3 ± 5,3	69,8 ± 2,5	0,861
Krankheitsdauer (Jahre)	17,0 ± 4,7	30,4 ± 11,9	0,031
ICARS (Punkt 6)	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,5	0,770
Normale Gehgeschwindigkeit (m/s)	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,115
Geschwindigkeit beim normalen Seiltänzerengang (m/s)	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0	0,236
Anzahl der Fehlritte	5,3 ± 3,2	3,2 ± 2,4	0,266
TRS- Gesamtwert	34,5 ± 11,4	43,0 ± 9,3	0,215
TRS- Spiralenzeichen	18,5 ± 3,7	23,4 ± 1,3	0,020
<i>Parameter des normalen Gehens (Mittelwert ± Standardabweichung)</i>			
Schrittlänge (cm)	55,9 ± 21,2	92,1 ± 20,3	0,019
Dauer der Schwungphase (ms)	391,2 ± 88,0	531,6 ± 42,1	0,010
Zeit der Zweibeinstandphase (ms)	195,0 ± 52,5	180,5 ± 49,4	0,652
Kadenz (Schritte/min)	101,2 ± 12,9	89,4 ± 6,9	0,100
Schrittbreite (mm)	139,1 ± 35,4	140,9 ± 66,5	0,955
Schritthöhe (mm)	177,7 ± 67,9	278,2 ± 59,3	0,030
Ataxia Quotient (mm)	26,8 ± 6,1	65,4 ± 26,0	0,006
CV der Dauer der Schwungphase	9,1 ± 4,6	14,9 ± 7,4	0,145
Zweibeinstandphase/ Gangzyklusdauer	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,110
Quotient Einbein-/ Zweibeinstandphase	2,1 ± 0,7	3,1 ± 0,8	0,057
<i>Kinematik des normalen Gehens [Median (25th-75th Perzentile)]</i>			
ROM Hüftgelenkwinkel(°)	18,5 (13,6-19,6)	17,6 (9,2-20,1)	0,855
ROM Kniegelenkwinkel(°)	32,7 (16,9-36,7)	40,5 (38,9-45,1)	0,100
ROM Fußgelenkwinkel (°)	17,8 (16,4-27,3)	22,1 (21,1-25,9)	0,201
Winkel Fußgelenk (°)	14,6 (14,3-24,3)	21,1 (13,6-25,8)	0,715
CV- ROM Hüftgelenkwinkel	1,6 (1,2-2,8)	6,1 (3,9-9,0)	0,028
CV- ROM Kniegelenkwinkel	0,9 (0,5-1,3)	2,1 (1,9-2,4)	0,045
CV- ROM Fußgelenkwinkel	2,1 (1,6-2,3)	5,2 (2,8-7,4)	0,048
CV- Winkel Fußgelenk	20,2 (12,6-24,4)	15,5 (13,4-25,4)	0,855

Tabelle 6: Klinische Daten und Gangparameter von ET- Patienten mit normaler und beeinträchtiger Gelenkkinematik

Die Werte beziehen sich auf die Stimulationsbedingung Stim OFF. Die Kategorisierung in ET- Patienten mit normaler bzw. beeinträchtiger Gelenkkinematik wurde anhand des CV der ROM des Fußgelenkes vorgenommen. Dabei wurden Patienten, welche außerhalb des 2,5fachen des 95% Konfidenzintervalls von Normalprobanden lagen, den ET- Patienten mit beeinträchtiger Gelenkkinematik zugeordnet. Die statistischen Vergleiche wurden anhand des t-Tests bzw. des Mann-Whitney U Test vorgenommen. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.

3.5.3. Vergleich ET-Patienten mit gesunden Kontrollpersonen

ET-Patienten wiesen eine signifikant niedrigere Gehgeschwindigkeit auf als gesunde Kontrollpersonen (Abbildung 10). Entsprechend war auch die Kadenz bei ET-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant niedriger. ($P=0.004$). Darüber hinaus zeigte sich bei ET-Patienten eine Zunahme der passiven Anteile des Gangzyklus, nämlich von Standphase und der Dauer der Zweibeinstandphase (Tabelle 5). In den Bedingungen Stim OFF und Stim ST zeigte sich ein im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen reduzierter Quotient zwischen Einbein- und Zweibeinstandphase, was für eine reduzierte Stabilität des Gangbilds spricht. In der Stim ON-Bedingung zeigte sich eine signifikante Zunahme dieses Quotienten, welcher sich dann nicht mehr von dem Wert gesunder Kontrollpersonen unterschied.

4. Diskussion

4.1. Überblick über die Ergebnisse

In dieser Studie wurde der Einfluss der tiefen Hirnstimulation im Thalamus auf die Gangstörung von Patienten mit einem fortgeschrittenen ET untersucht. In der Stim OFF-Bedingung zeigten die Patienten in unterschiedlichen Untersuchungen eine ataktisch anmutende Gangstörung. In der Stim ON-Bedingung kam es neben einer Tremorreduktion zu einer signifikanten Verbesserung der Gangstörung und Abnahme der pathologischen Gangparameter, welche die Ataxie beschreiben. In der Stim ST-Bedingung schließlich kam es bei gleichbleibender Tremorverbesserung zu einer erneuten Verschlechterung der Gangataxie.

4.2. Gangstörungen bei ET-Patienten: Hinweise auf eine panzerebelläre Ataxie

Bereits in vorhergehenden Arbeiten ist beschrieben worden, dass ET-Patienten unter einer zerebellären Gangstörung leiden. Dies wurde einerseits durch einfache klinische Tests wie Durchführung des Seiltänzergangs (Hubble et al., 1997; Singer et al., 1994), andererseits aber auch durch objektive kinematische Untersuchungstechniken nachgewiesen (Earhart et al., 2008; Klebe et al., 2005; Kronenbuerger et al., 2009; Parisi et al., 2006; Stolze et al., 2001). Neben dieser Gangstörung weisen ET-Patienten auch eine Störung der Gleichgewichtskontrolle auf (Bove et al., 2006), welche sich u.a. durch ein vermehrtes Schwanken des Körpers äußert und zu einer deutlichen Einschränkung der Alltagsfunktionen führen kann (Parisi et al., 2006). Diese ataktischen Störungen von Gang und Gleichgewicht treten unabhängig von der Ausprägung sowie Verteilung des Tremors auf (Bove et al., 2006; Kronenbuerger et al., 2009; Parisi et al., 2006).

Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen mit den oben erwähnten vorherigen Untersuchungen überein, da bei ET-Patienten in der Stim OFF-Bedingung ebenfalls eine zerebelläre Gangstörung nachgewiesen werden konnte. Diese zerebelläre Gangstörung spiegelte sich in

unterschiedlichen Parametern wider: 1. In dem klinischen Ataxie-Score (ICARS) zeigte sich in der Stim OFF-Bedingung ein signifikant erhöhter Wert. 2. Beim Seiltänzerengang auf ebenem Boden zeigten die Patienten eine erhöhte Anzahl von Fehlritten. 3. Die kinematische Analyse des normalen Gangs auf dem Laufband zeigte in der Stim OFF-Bedingung abnorme Werte unterschiedlicher Gangparameter, nämlich eine Erhöhung der Schrittbreite, des Verhältnisses zwischen Einbein- und Zweibeinstandzeit und des CV der Zweibeinstandzeit. Darüber hinaus zeigte sich ein reduzierter Bewegungsumfang, also eine Versteifung im Fuß- und Kniegelenk. All dies sind Parameter, welche sich auch bei Patienten mit einer strukturellen Störung im Bereich des Kleinhirns nachweisen lassen. 4. Die kinematische Analyse des Seiltänzergangs auf dem Laufband erbrachte in der Stim OFF-Bedingung einen signifikant erhöhten Ataxie- Quotienten sowie einen erhöhten CV der Schwungphase. Die Veränderung der kinematischen Parameter während des Seiltänzergangs auf dem Laufband spiegelt wahrscheinlich am besten die ataktische Störung der ET-Patienten wider und spricht dafür, dass die ET-Patienten unter einer zerebellären Störung leiden.

In dieser Arbeit wurde versucht, durch unterschiedliche Untersuchungen andere Ursachen für die Gangstörung von ET-Patienten in der Stim OFF-Bedingung auszuschließen. Mit Hilfe von kinematischen Untersuchungen der Schulterbewegungen konnte ausgeschlossen werden, dass Abnormalitäten des Bewegungsmusters im Bereich des Oberkörpers für die Gangstörungen verantwortlich sind. Durch EMG-Untersuchungen im Bereich der Wadenmuskulatur sowie der paraspinalen lumbalen Muskulatur konnte zudem ausgeschlossen werden, dass ein Bein- oder Rumpftremor an der Entwicklung der Gangataxie beteiligt ist.

Die oben aufgeführten Untersuchungen lassen die Schlussfolgerung zu, dass es sich bei der Gangstörung von ET-Patienten in der Stim OFF-Bedingung tatsächlich um eine typische zerebellär bedingte Ataxie handelt, welche unabhängig von anderen motorischen Symptomen wie zum Beispiel dem Tremor auftritt.

Welche Ursachen lassen sich für die ataktische Gangstörung bei ET-Patienten diskutieren? Wie oben aufgeführt, sprechen die klinische Phänomenologie sowie die kinematische Untersuchung eindeutig für eine zerebelläre Genese der Gangstörung. Zwar können auch Störungen vor allem des supplementär motorischen oder parietalen Kortex sowie des Thalamus zu einer ataktisch anmutenden Gangstörung führen (Nutt et al., 1993), jedoch sind diese „Higher-Level“-Gangstörungen immer auch mit einer dyspraktischen oder ideatorischen Gangstörung vergesellschaftet. Diese lassen sich bei den ET-Patienten eindeutig ausschließen. Auch die erhöhte räumliche und zeitliche Variabilität der Bewegungstrajektorien ist eher typisch für eine zerebellär bedingte Störung als für eine thalamische oder kortikale Gangstörung.

In einer systematischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Störung der Beinkoordination und die Störung der Gleichgewichtsfunktion auf unterschiedliche Weise zur Entstehung einer Gangstörung beitragen können. Es wurde daher versucht, diese beiden Komponenten einer Gangstörung (Störung der Beinfunktion vs. Gleichgewichtsfunktion) in dem Studiendesign abzubilden. Während des Seiltänzergangs auf ebenem Boden mit einer vermehrten Anzahl von Fehlritten steht die Untersuchung des Gleichgewichts im Vordergrund. Dies ist im Einklang mit vorherigen Untersuchungen, die gezeigt haben, dass eine Störung des Seiltänzergangs auf ein gestörtes Gleichgewicht zurückzuführen ist (Morton and Bastian, 2003). Während des modifizierten Seiltänzergangs auf dem Laufband wurde versucht, den Einfluss einer eingeschränkten Gleichgewichtsfunktion dadurch zu reduzieren, dass die Patienten sich an einer Querstange festhalten durften. In vorherigen Untersuchungen ist gezeigt worden, dass sich dadurch der Schweregrad einer Gleichgewichtsstörung erheblich reduzieren lässt (Holden et al., 1994; Lackner et al., 1999; Morton and Bastian, 2003). Durch Reduktion der Gleichgewichtsstörung mittels Festhalten an der Querstange konnte somit die Ataxie der Beinbewegungen isoliert untersucht werden. Es zeigte sich, dass die Patienten in

der Stim OFF-Bedingung unter einer ausgeprägten Beinataxie leiden. In Zusammenschau dieser Befunde kann man also davon ausgehen, dass die Gangataxie bei ET-Patienten in der Stim OFF-Bedingung auf eine Kombination aus einer Störung des Gleichgewichts sowie eine Ataxie der Beinbewegungen zurückzuführen ist.

Das Kleinhirn lässt sich funktionell in drei Abschnitte unterteilen (Ito, 1984). Der mediale Kleinhirnteil ist eingebunden in die Kontrolle der Haltungsstabilität und des Gleichgewichts (Dichgans and Diener, 1985). Der intermediäre Kleinhirnteil steuert umschriebene, eher stereotype Bewegungen mit zwei oder weniger Freiheitsgraden (Chambers and Sprague, 1955a; Chambers and Sprague, 1955b; Dichgans and Diener, 1985; Thach and Bastian, 2004; Thach et al., 1992). Das laterale Kleinhirn ist verantwortlich für die Steuerung komplexerer und visuell gesteuerter Extremitätenbewegungen (Cooper et al., 2000; Marple-Horvat and Criado, 1999; Marple-Horvat et al., 1998; Schwartz et al., 1987). Die vorliegenden Untersuchungen deuten darauf hin, dass an der Entstehung der Gangstörung bei ET-Patienten alle funktionellen Anteile des Kleinhirns beteiligt sind. Vorherige Untersuchungen stützen die Vermutung einer Beteiligung aller drei Kleinhirnteile. So zeigte sich eine Störung der vestibulocerebellären Funktion in Form von subtilen Störungen der Augenbewegungen, welche auf eine Beeinträchtigung des medialen Kleinhirns hindeutet (Helmchen et al., 2003). Gangstörungen (Earhart et al., 2008; Kronenbuerger et al., 2009; Stolze et al., 2001) und Auffälligkeiten beim Lernen (Kronenbuerger et al., 2007) deuten auf Störungen des intermediären Kleinhirns hin. Dysfunktionen von Handbewegungen (Deuschl et al., 2000) und Störungen bei der Generierung von rhythmischen Bewegungen (Farkas et al., 2006) sprechen für eine laterale Kleinhirnstörung. Insgesamt deuten also die vorliegende Studie und vorherige Untersuchungen darauf hin, dass der ET mit einer panzerebelläre Störung assoziiert ist.

4.3. Einfluss der thalamischen Stimulation auf die Gangstörung von ET-Patienten

Die folgenden Beobachtungen stellen die zentralen Ergebnisse dieser Studie dar: 1. In der Stim ON-Bedingung treten Tremorreduktion und Verbesserung der Ataxie zusammen auf. 2. Bei einer suprathérapeutischen Stimulation an demselben Stimulationsort (Stim ST-Bedingung) kommt es erneut zu einer Ataxie, ohne dass gleichzeitig eine Tremorverschlechterung zu beobachten ist. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass Tremor und Ataxie zwar zum Krankheitsbild des fortgeschrittenen ET gehören. Beide treten aber unabhängig voneinander auf, ohne dass der Tremor die Ataxie oder umgekehrt die Ataxie den Tremor kausal bedingt.

Um den Einfluss der tiefen Hirnstimulation zu quantifizieren, wurde in der kinematischen Analyse die Veränderung der räumlichen und zeitlichen Variabilität der Beinbewegung gemessen. Dabei handelt es sich um eine allgemein anerkannte und weit verbreitete Methode zur Erfassung von ataktischen Bewegungen. Mit der gleichen Methode wurde auch gezeigt, dass die thalamische Stimulation zu einer Verbesserung von Handbewegungen bei ET-Patienten führt (Herzog et al., 2007). Die aktuelle Studie zeigt also, dass der Effekt der tiefen Hirnstimulation im Thalamus nicht auf die oberen Extremitäten begrenzt ist, sondern auch die Beine umfasst. Dieser Befund ist ein Hinweis darauf, dass die Ataxie ein unabhängiges Krankheitssymptom darstellt, welches durch eine Neurostimulation beeinflusst werden kann. Dieser anti- ataktische Effekt tritt unabhängig von der durch die Ataxie betroffenen Körperregion auf.

Zwei weitere Befunde stützten die Hypothese, dass der anti-ataktische Effekt der Neurostimulation unabhängig vom Tremor auftritt. So erbrachte die Untersuchung des Oberflächen-EMG im Bereich der Unterschenkel und paraspinalen Muskulatur keinerlei Hinweise auf einen gleichzeitig vorhandenen Tremor, obwohl sich die Gangataxie klinisch und kinematisch eindeutig nachweisen ließ. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden,

dass die Patienten in der Stim ST-Bedingung zwar erneut ein Gangprofil wie bei einer zerebellären Störung entwickelten, der Tremor aber unverändert zum Stim ON-Zustand verbessert war. Die in der Stim ST-Bedingung weiterhin gute Suppression des Tremors konnte mit Hilfe der TRS nachgewiesen werden. Dort zeigte sich zwar eine leichte Verschlechterung des Wertes für das Spiralzeichnen. Diese war aber nicht durch einen stärkeren Tremor, sondern ein Wiederauftreten der Ataxie bei der Handbewegung bedingt. Dieser differentielle Effekt zeigt also, dass der Ataxie- modulierende Einfluss der tiefen Hirnstimulation mit einer hohen Wahrscheinlichkeit unabhängig von einer Beeinflussung des Tremor- generierenden Mechanismus auftritt.

Die aktuelle Studie steht im Gegensatz zu einer vorherigen Studie (Earhart et al., 2008), die ebenfalls den Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf ET-Patienten untersucht hat. In dieser vorhergehenden Studie, in welcher eine kinematische Untersuchung mit Hilfe einer drucksensitiven Matte durchgeführt wurde, zeigte sich kein Einfluss der thalamischen Stimulation auf die Gangstörung von ET-Patienten. Ein wesentlicher Unterschied zu der jetzigen Studie besteht allerdings darin, dass die Stimulationselektroden in der vorherigen Studie deutlich weiter dorsal implantiert wurden. Somit liegen die Stimulationsorte in beiden Studien relativ weit auseinander. Es ist darum davon auszugehen, dass in beiden Studien unterschiedliche anatomische Strukturen durch die tiefe Hirnstimulation beeinflusst wurden. Eine direkte Vergleichbarkeit der beiden Studien ist daher nicht gegeben.

In einer weiteren Studie zeigte sich ein positiver Effekt der tiefen Hirnstimulation im Thalamus speziell auf die Gleichgewichtsfunktion von ET-Patienten (Kronenbueger et al., 2009). Mit Hilfe einer computerunterstützten Posturographie konnte sowohl während des ruhigen Stehens als auch bei Plattformbewegungen eine Verbesserung der Kompensationsbewegungen durch die tiefe Hirnstimulation festgestellt werden. Gleichzeitig zeigte sich in der Stim ON-Bedingung im Vergleich zum präoperativen Zustand und der Stim

OFF-Bedingung eine signifikante Reduktion der Sturzhäufigkeit. Dieser Befund stützt die oben aufgestellte Hypothese, dass auf Grund der Verbesserung des Seiltänzergangs auf ebenem Boden die tiefe Hirnstimulation zu einer Verbesserung der posturalen Stabilität führt.

4.4. Pathophysiologische Bedeutung der Studienergebnisse

Auf welche Weise beeinflusst die tiefe Hirnstimulation die Ataxie von ET-Patienten? Eine Hypothese zu dieser Frage muss folgende Punkte beantworten: 1. Wie entsteht das zerebelläre Defizit von ET-Patienten? 2. Warum führt die Stim ON-Bedingung zu einer Besserung von Tremor und Ataxie? 3. Warum führt die Stim ST-Bedingung zu einer Besserung des Tremors, aber gleichzeitig zu einem erneuten Auftreten der Ataxie?

Ethanol führt überraschenderweise zu einer Verbesserung sowohl des Intentionstremors als auch der Gangstörung von ET-Patienten (Klebe et al., 2005). Die Wirksamkeit von Ethanol ist ein Hinweis darauf, dass der ET infolge einer funktionellen Störung entsteht und nicht aufgrund neurodegenerativer Veränderungen, die nicht beeinflussbar sind. Man nimmt an, dass die ET-Symptome infolge übermäßiger rhythmischer Oszillationen innerhalb bestimmter motorischer Projektionsbahnen entstehen (Raethjen and Deuschl, 2009). Als Ursache dieser pathologischen Oszillationen nimmt man eine Störung der Funktion neuronaler Synapsen oder Membraneigenschaften an, welche dann zur Ausbildung tremorogener Oszillationen sowie pathologischer synchroner Oszillationen zwischen unterschiedlichen motorischen Zentren führt (Raethjen and Deuschl, 2009). In feingeweblichen Untersuchungen von verstorbener ET-Patienten wurden histopathologische Veränderungen gefunden, welche bei Kontrollpersonen, die ohne Anzeichen einer neurologischen Erkrankung gestorben waren, nicht nachgewiesen werden konnten (Louis et al., 2007). Diese relativ diskreten Veränderungen in Form von so genannten Torpedos, Lewy-Körperchen und Reduktion der Purkinje-Zellen im zerebellären Kortex sprechen für einen zugrunde liegenden

neurodegenerativen Prozess. Inwieweit eine funktionelle Genese mit einem neurodegenerativen Prozess zu vereinbaren ist, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen. Hinweise darauf geben unter Umständen genetische Linkage-Analysen und die Identifikation von bestimmten Genloci und deren Funktion.

Eine der am weitesten verbreiteten Hypothesen besteht darin, dass der ET innerhalb des olivo-zerebellären Systems entsteht (Deuschl and Elble, 2000; Elble, 1998). Einige tierexperimentelle Untersuchungen stützen diese Vermutung. Eine Knockout-Maus mit Deletion der Alpha1-Untereinheit des Gamma-Aminobuttersäure- (GABA)-Rezeptors führt zur Ausbildung ET typischer Symptome und kann als Modell für pharmakologische Interventionen verwendet werden. Die Applikation von Harmalin oder anderen Beta-Carbolin-Alkaloiden wie beispielsweise Ibogain führt zu einer Störung des sogenannten „Inhibition-Rebound“ von Neuronen innerhalb der unteren Olive (Elble, 2009). Dies induziert in der Konsequenz eine pathologische rhythmische Aktivität in Neuronen der unteren Olive, welche dann über die ausgeprägten olivo-zerebellären Projektionen an das Kleinhirn weitergegeben werden. Aus den tiefen Kleinhirnkernen gelangen die pathologischen Oszillationen schließlich über zerebello-thalamo-kortikale Projektionen in den motorischen Kortex. Die übermäßigen pathologischen Oszillationen innerhalb des olivo-zerebellären Systems könnten nicht nur zur Ausbildung eines Tremors führen, sondern zugleich auch den Ablauf zielgerichteter Bewegungen beeinflussen. Die olivo-zerebellären Fasern erreichen den Kortex über die so genannten „Kletterfasern“ (Morton and Bastian, 2007). Diese vermitteln die so genannten „complex spikes“, welche eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des Timings und der räumlichen Genauigkeit einer bestimmten Bewegung spielen. Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass die „complex spikes“ der Kletterfasern die Richtung, Amplitude und die Geschwindigkeit einer Bewegung kodieren (Ebner et al., 2002). Zusammen mit den „simple spikes“ der Moosfasern, welche Informationen aus dem Rückenmark, Hirnstamm und

Kortex vermitteln, wird somit ein Geschwindigkeits-Richtungs-Signal für eine bestimmte Bewegung generiert (Ebner, 1998; van Kan et al., 1993). Dieses Signal ist eine wichtige Grundlage für die „Feed forward“-Funktion des Kleinhirns, welche eine Voraus-„Planung“ und somit einen glatten und koordinierten Bewegungsablauf ermöglicht (Allen and Tsukahara, 1974). Die pathologische oszillatorische Aktivität der unteren Olive könnte zu einer Störung der „complex spikes“ führen, was die Feed-forward-Funktion des Kleinhirns empfindlich stört. Klinisch könnte sich diese Störung in Form einer Ataxie von zielgerichteten Handbewegungen äußern. Aber da die untere Olive Einfluss auf alle anderen funktionellen Kleinhirnanteile nimmt, könnten auch andere Bewegungen wie beispielsweise Beinbewegungen, Gang und Gleichgewicht beeinträchtigt werden. In unserer und vorhergehenden Untersuchungen wurde gezeigt, dass die effektivsten Kontakte zur Verbesserung des Tremors und der Ataxie innerhalb der prälemniskalen Radiatio lokalisiert waren (Herzog et al., 2007.). Innerhalb dieser Struktur sind v.a. die cerebello-thalamischen Projektionen enthalten (Herzog et al., 2007), welche aus den Nuclei dentatus, globosus und emboliformis des Kleinhirns zum zerebellären Anteil des Thalamus (VIM) ziehen. Die tiefe Hirnstimulation führt also vor allem zu einer Modulation der zerebello- thalamischen Fasern. Die tiefe Hirnstimulation innerhalb der subthalamischen Radiatio prelemniscalis ist deswegen so effektiv, weil die Fasern, die durch die tiefe Hirnstimulation erreicht werden sollen, dort auf verhältnismäßig kleinem Raum konzentriert sind („Bottle neck“- Effekt). Bei Eintritt in den Thalamus spreizen sich die Fasern auf und verteilen sich auf einen wesentlich größeren Raum, welcher durch das elektrische Feld der tiefen Hirnstimulation nicht mehr abgedeckt werden kann. Der therapeutische Effekt der tiefen Hirnstimulation auf Tremor und Ataxie in der Stim ON-Bedingung ist also darauf zurückzuführen, dass es zu einer Unterbrechung der pathologischen rhythmischen Aktivität innerhalb der zerebello-thalamischen Fasern kommt. Somit wird die Weiterleitung an den Kortex und das „Entrainment“ pathologischer

Oszillationen im Kortex verhindert (Modulation Loop 1 in Abbildung 15). Die Stim ST-Bedingung führt dazu, dass zwar weiterhin die rhythmische, für den Tremor verantwortliche Aktivität unterdrückt wird, aber gleichzeitig auch die normale physiologische Aktivität innerhalb der zerebello- thalamischen Projektionsbahnen des Loop 1 unterdrückt werden. Diese könnte die klinische Beobachtung erklären, dass die Stim ST-Bedingung zwar weiterhin zu einer Tremorunterdrückung führt, aber die Ataxie bei den Patienten wiederkehrt.

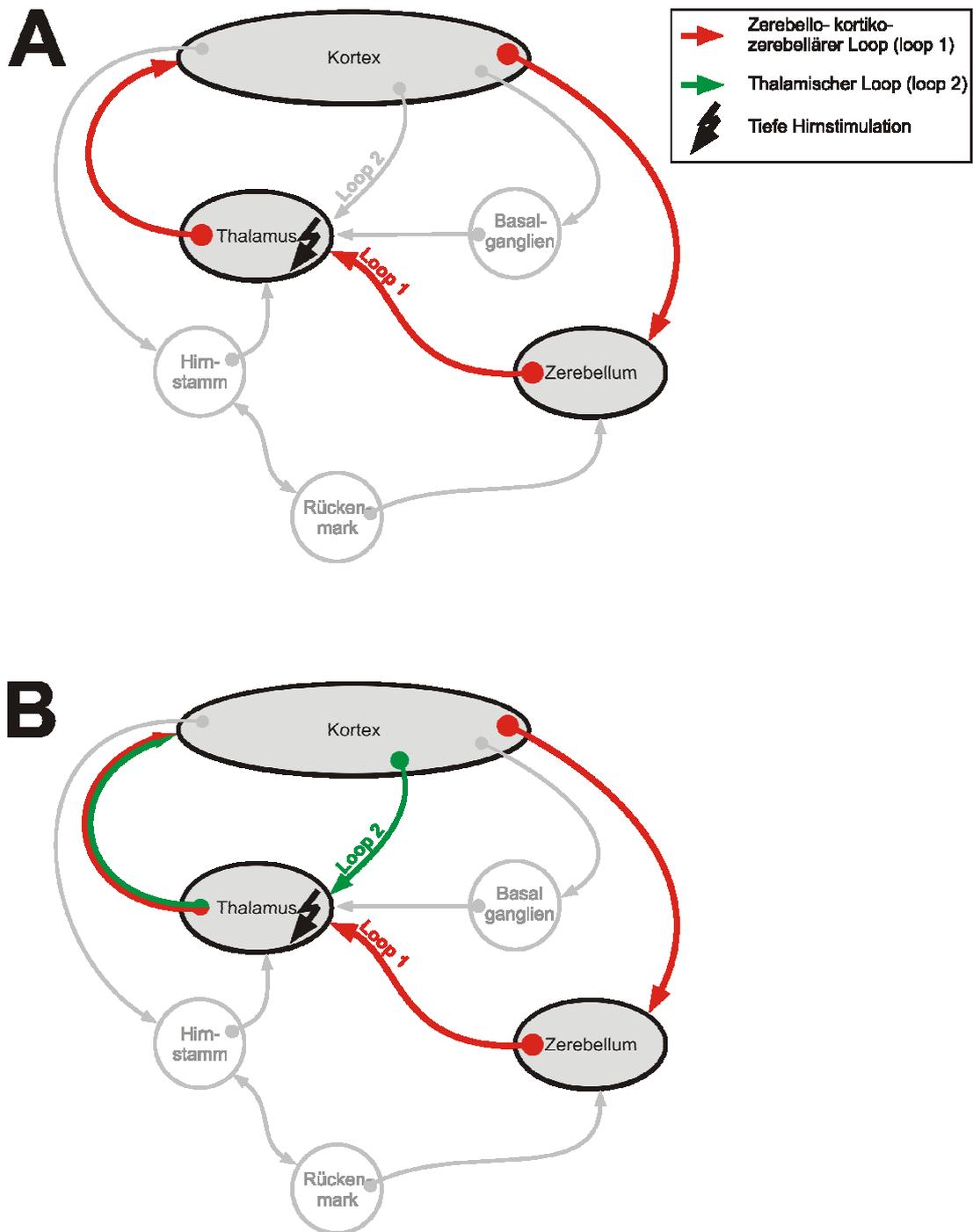


Abbildung 15: Modell für den Einfluss der tiefen Hirnstimulation bei ET- Patienten

(A) Klassisches Modell- Die Stimulation im Thalamus bzw. der subthalamischen Region führt zu einer Unterbrechung der tremorogenen pathologischen Oszillationen innerhalb der zerebello- zerebro- zerebellären Schleife (Loop 1). Dadurch kommt es zu einer Verringerung vom Tremor und Ataxie

(B) Als alternative Hypothese könnte man aber auch annehmen, dass die Stimulation im therapeutischen Bereich zu einer Modulation der thalamokortikalen Schleife (Loop 2) führt, welche relativ unspezifisch an der Verstärkung eines tremorogenen Signals beteiligt ist, welches irgendwo anderes innerhalb des Hirns entsteht. Eine Erhöhung der Stimulationsstärke führt über eine Störung der Funktion der zerebello- kortiko- zerebellären Schleife (Loop 2) zur Ausbildung einer Ataxie.

Dieses Modell beruht darauf, dass die Oszillationen lediglich innerhalb der olivo-zerebellären Schleife entstehen. Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass der ET nicht Folge einer monofokalen pathologischen Oszillation ist, sondern innerhalb zahlreicher anatomischer Foci und Projektionsbahnen generiert wird. Dieses Netzwerk unterschiedlicher oszillatorischer Foci ist äußerst dynamisch und beinhaltet einen ständigen Wechsel der Aktivität (Raethjen and Deuschl, 2009). Nach diesem Modell würde die tiefe Hirnstimulation v.a. auf den thalamokortikalen Loop einwirken, welcher die Endstrecke unterschiedlicher motorischer Zentren darstellt, welche in pathologische Oszillationen einbezogen sind. Während der Stim ON-Bedingung würde es also zu einer Verbesserung des Tremors kommen, in dem das Entrainment des Tremors innerhalb der gemeinsamen Endstrecke vom Thalamus zum Kortex blockiert wird (Loop 2 in Abbildung 15). Die Ataxie wird gleichzeitig über die Blockade pathologischer Aktivität innerhalb des Loop 1 reduziert. In der Stim ST-Bedingung kommt es weiterhin zu einer Blockade rhythmischer Aktivität in Loop 1 mit weiterhin vorhandener Tremorsuppression, gleichzeitig wird aber auch die zerebelläre Funktion in Loop 2 gestört, was zum Auftreten einer Ataxie führt. Bisher ist unklar, welches der beiden vorgeschlagenen Modelle für die Erklärung des therapeutischen Effektes der tiefen Hirnstimulation beim ET zutrifft. Unabhängig von dem genauen konzeptionellen Modell, sprechen die Befunde jedoch für eine besonders wichtige Bedeutung des ventrolateralen Thalamus und der afferenten Projektion auf den Thalamus.

Es gibt einige experimentelle Untersuchungen, welche unser Erklärungsmodell unterstützen. So wurde anhand von Untersuchungen an Affen festgestellt, dass bei der Durchführung eines Präzisionsgriffes mit der Hand eine ausgeprägte Synchronisierung zwischen der neuronalen Aktivität im Bereich des zerebralen Motorkortex und dem Kleinhirn besteht (Schwarz and Thier, 1999; Soteropoulos and Baker, 2006). Wird diese Synchronisierung gestört, kommt es zu einer empfindlichen Störung der manuellen Tätigkeit. Beim ET liegt vermutlich, wie

weiter oben dargestellt, eine Einspeisung pathologischer oszillatorischer Signale vor, welche die Synchronisierung zwischen Kortex und Zerebellum stören und somit eine Ataxie auslösen können. Diese Hypothese wird auch durch die Beobachtung gestützt, dass eine transkranielle magnetische Stimulation mit einem 10- 30 Hz- Signal zur Auslösung eines 5- 8 Hz- Tremors bei gesunden Probanden führen kann (Topka et al., 1999). Diese Befunde stützen ebenfalls die These, dass dem ET eine funktionelle Ätiologie zugrunde liegt, welche beispielsweise mit Hilfe von Medikamenten, Alkohol oder tiefer Hirnstimulation beeinflusst werden kann.

Tierexperimentelle Arbeiten haben darüber hinaus gezeigt, dass eine Stimulation innerhalb der zerebello-thalamischen Fasertrakte den aufsteigenden Schenkel des zerebello-zerebralen Loops beeinflussen kann (Ceballos-Baumann et al., 2001; Fukuda et al., 2004; Haslinger et al., 2003; Perlmutter et al., 2002). Die Arbeiten deuten daraufhin, dass somit pathologische afferente Signale aus dem ventrolateralen Thalamus zum Motorkortex blockiert werden und sich die gestörte neuronale Aktivität innerhalb des Motorkortex wieder normalisiert. Die normalisierte Aktivität des Motorkortex könnte sich nachfolgend auch auf die Aktivität innerhalb des absteigenden Schenkels des zerebello-zerebralen Loops auswirken. Der absteigende Schenkel dieses Loops projiziert über Pyramidenbahn-Kollateralen (Ugolini and Kuypers, 1986), kortikopontine (Kawamura and Chiba, 1979; Ugolini and Kuypers, 1986) sowie kortiko-rubro-oliväre Fasern (Habas and Cabanis, 2006; Humphrey et al., 1984; Middleton and Strick, 2000; Nathan and Smith, 1982; Schmahmann and Pandya, 1997) auf das Kleinhirn. Eine Unterbrechung des pathologischen Signalmusters in dem aufsteigenden Schenkel des zerebello-zerebralen Loops könnte also den physiologischen Zustand des gesamten Systems wiederherstellen und somit die ataktischen Symptome von ET-Patienten verbessern.

4.5. Alternative Erklärungsmodelle für den Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf die Gangstörung von ET-Patienten

Welche Hypothesen sind darüber hinaus vorstellbar, um die Beobachtungen dieser Studie zu erklären? Folgende Optionen werden diskutiert:

1. Ein möglicher Erklärungsansatz beruht darauf, dass in der Stim ST-Bedingung die Erhöhung der Stimulationsstärke zu einer Verbreiterung des elektrischen Feldes führt und dadurch zusätzliche neuronale Strukturen in die Stimulation einbezogen werden könnten. In einer bildgebenden Studie mit Hilfe der Positronen-Emissions- Tomographie konnte bei ET-Patienten gezeigt werden (Haslinger et al., 2003), dass eine Veränderung der Stimulationsstärke unterschiedliche zerebrale Aktivierungsmuster hervorruft. Eine Stimulation mit Stimulationsstärken im therapeutischen Bereich führte zu einer Verminderung des regionalen zerebralen Blutflusses im motorischen Kortex. Hingegen kam es durch eine weitere Erhöhung der Stimulationsstärke zu einer Zunahme der kortikalen Aktivierung. Man könnte daher argumentieren, dass eine Erhöhung der Stimulationsstärke dazu führt, dass über unterschiedliche neuronale Verbindungen dem Kleinhirn eine abnorme 130 Hz Frequenz auferlegt wird, die die Funktion des Kleinhirns nachhaltig stört. Gleichzeitig bleibt aber der tremorsupprimierende Effekt der tiefen Hirnstimulation erhalten.
2. Es ist vorstellbar, dass es zu einem lokalen Effekt im Bereich des zerebellären Thalamus kommt, welcher zu einer kontralateralen Ataxie führt. Vorhergehende Studien haben gezeigt, dass Läsionen im Bereich des Thalamus eine Ataxie hervorrufen können (Boiten and Lodder, 1990; Lehericy et al., 2001; Melo and Bogousslavsky, 1992; Tanaka et al., 1992).
3. Durch die überschwellige Stimulation kommt es zu einer Deafferentierung vestibulärer Informationen zum vestibulären Kortex (Dieterich et al., 2005; Zwergal et al., 2008). Ein solcher Effekt wurde kürzlich bei Patienten beschrieben. Durch eine Störung des vestibulären Informationsflusses vom Zwischenhirn zum Kortex könnte auch eine Gangataxie resultieren.

4. Schließlich wäre denkbar, dass die tiefe Hirnstimulation ihre Wirkung nahezu ausschließlich im infratentoriellen Areal ausübt. Bei normaler therapeutischer Stimulation kommt es zu einer Blockade pathologischer Aktivität in den Projektionen von den Kleinhirnkernen (insbesondere vom Nucleus dentatus) zum VIM. Dies führt zu einer Verbesserung von Tremor und Ataxie. Bei überschwelliger Stimulation kommt es zu einer Vergrößerung des elektrischen Feldes mit Diffusion in die afferenten und efferenten Projektionen des Nucleus ruber. Dadurch kommt es zu einer Störung der Feedback-Funktion des Kleinhirns, welche im Wesentlichen über den Nucleus ruber verläuft. Durch die Störung der Feedback-Funktion entsteht eine Störung in der präzisen Ausübung einer motorischen Aufgabe, welche sich in Form einer Ataxie äußert. Gleichzeitig bleibt aber die Tremor-unterdrückende Wirkung erhalten. Dieses hypothetische Erklärungsmodell ist in Abbildung 16 dargestellt.

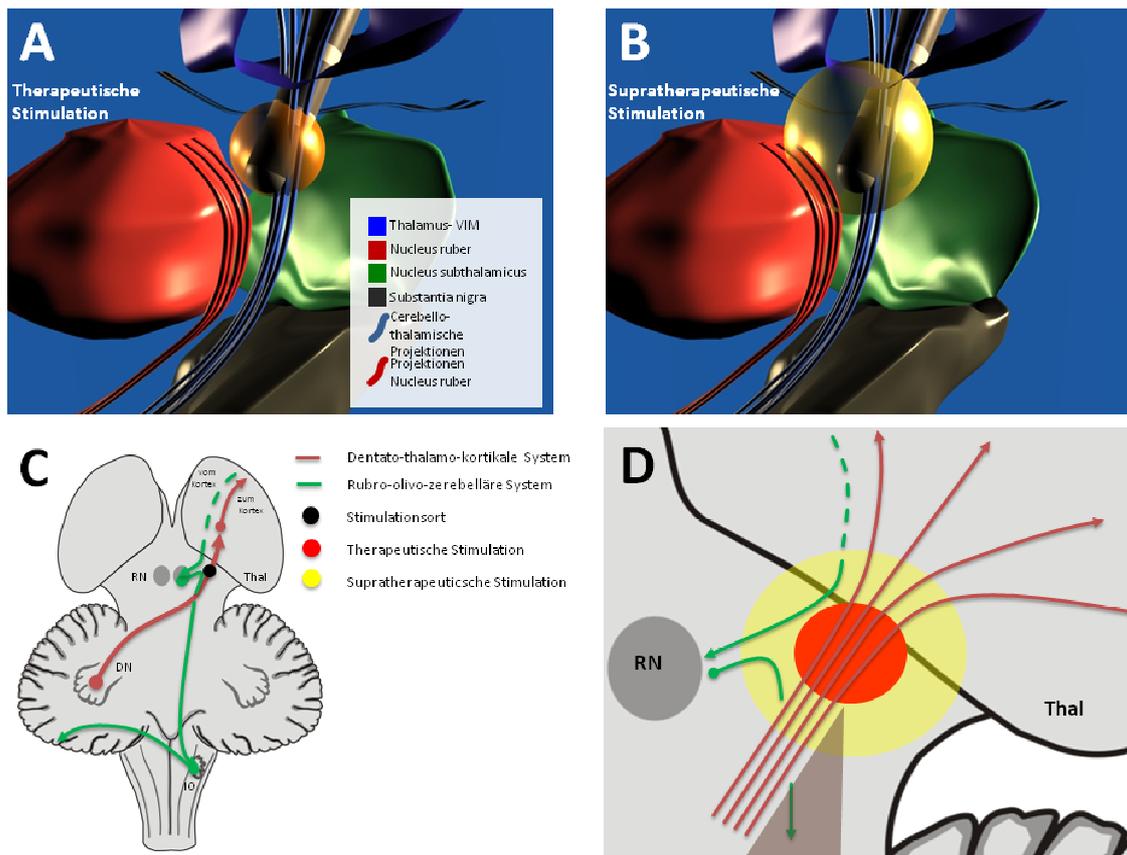


Abbildung 16: Alternatives Erklärungsmodell

Alternatives Erklärungsmodell für den Effekt der tiefen Hirnstimulation bei Reduktion des Tremors und Induktion der Ataxie.

(A) Durch die therapeutische Stimulation kommt es zu einer Beeinflussung pathologischer Aktivität innerhalb der zerebello- thalamischen Projektionen. Dadurch kommt es zu einer Besserung des Tremors und der Ataxie.

(B) Durch die suprathérapeutische Stimulation kommt es zu einer Vergrößerung des elektrischen Feldes mit Diffusion in den Nucleus ruber bzw. die Projektion des Nucleus ruber. Dadurch entsteht die Ataxie.

(C) Schematische Darstellung der zerebello- thalamischen und rubro- olivocerebellären Verbindungen.

(D) Schematische Darstellung der therapeutischen und suprathérapeutischen Stimulation.

Abkürzung: RN: Nucleus ruber, Thal0 Thalamus, DN= Nucleus dentatus, IO: Untere Olive.

4.6. Auswirkungen der Studie auf die klinische Praxis

Diese Studie zeigt eine U-förmige Beziehung zwischen Stimulationsstärke und dem Einfluss auf die Gangataxie von ET-Patienten. Optimale Effekte auf die Ataxie werden in einem mittleren Bereich der Stimulationsstärke erzielt. Bei zu niedriger Stimulationsstärke bzw. bei zu hoher Stimulationsstärke kommt es hingegen zum Auftreten bzw. einer Verschlechterung der Ataxie. Dies bedeutet, dass der optimale Stimulationsbereich, welcher zu einer Unterdrückung sowohl der Ataxie als auch des Tremors führt, auf ein relativ enges therapeutisches Fenster begrenzt ist. Dies mag einige der Nebenwirkungen der tiefen

Hirnstimulation im Thalamus bzw. subthalamischen Bereich zur Behandlung des Tremors erklären. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen der Stimulation sind Zunahme der Stürze (Pahwa et al., 2006), Einschränkungen der Feinmotorik (Benabid et al., 1996; Kumar et al., 2003) sowie eine Adaptationsstörung bei bestimmten motorischen Aufgaben (Chen et al., 2005). Jedoch muss man festhalten, dass in diesen Studien die Stimulationsparameter deutlich höher als in der jetzigen Studie waren: So lagen die Stimulationsparameter bei Nachweis einer Adaptationsstörung bei motorischen Aufgaben bei 3.4 ± 1.1 V, 139.9 ± 73.9 μ s, 183 ± 7.8 Hz, (Chen et al., 2005)). Diese waren wesentlich höher als bei einer Studie, welche zu einer Verbesserung der Handfunktion (2.5 ± 0.6 V, 72.0 ± 15.1 μ s (Herzog et al., 2007)) oder eine Normalisierung des Blinkreflexes (2.7 ± 0.9 V, 98.2 ± 55.5 μ s, 145.9 ± 27.5 Hz, (Kronenbuerger et al., 2008)) führte. In der Studie, in der keine Verbesserung der Gangfunktion nachgewiesen werden konnte, lagen die durchschnittlichen Stimulationsparameter bei 3.3 ± 0.9 V, 84.2 ± 26.9 , μ s, 181 ± 13.9 Hz (Earhart et al., 2008)). In der jetzigen Studie hingegen waren die Parameter wesentlich niedriger (2.8 ± 0.8 V, 70.9 ± 20.2 μ s, 165 ± 32 Hz).

In der Zusammenschau zeigen alle Studien, dass bei der Einstellung der Stimulationsparameter eine vorsichtige Balancierung notwendig ist, um das schmale therapeutische Fenster möglichst nicht oder, wenn überhaupt, nur geringfügig zu verlassen. Zukünftige Studien werden den Zusammenhang zwischen den positiven und negativen Effekten der Stimulation und dem Stimulationsort noch genauer untersuchen. Dazu könnten Methoden der funktionellen Bildgebung herangezogen werden wie etwa die Positronen-Emissions-Tomographie. Es können aber auch mehr anatomisch-fokussierte Bildgebungsverfahren wie zum Beispiel die probabilistische MR-Traktographie angewendet werden, damit die Effekte der tiefen Hirnstimulation besser mit der subthalamischen Anatomie korrelieren.

5. Literaturverzeichnis

- Allen GI, Tsukahara N. Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev* 1974; 54: 957-1006.
- Armstrong DM, Marple-Horvat DE. Role of the cerebellum and motor cortex in the regulation of visually controlled locomotion. *Can J Physiol Pharmacol* 1996; 74: 443-55.
- Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, Payen I, Benazzuoz A. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; 84: 203-14.
- Boiten J, Lodder J. Ataxic hemiparesis following thalamic infarction. *Stroke* 1990; 21: 339-340.
- Bove M, Marinelli L, Avanzino L, Marchese R, Abbruzzese G. Posturographic analysis of balance control in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 192-8.
- Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Fogel W, Alesch F, Bartenstein P, Conrad B, Diederich N, von Falkenhayn I, Moringlane JR, Schwaiger M, Tronnier MV Thalamic stimulation for essential tremor activates motor and deactivates vestibular cortex. *Neurology* 2001; 56: 1347-54.
- Chambers WW, Sprague JM. Functional localization in the cerebellum. I. Organization in longitudinal cortico-nuclear zones and their contribution to the control of posture, both extrapyramidal and pyramidal. *J Comp Neurol* 1955a; 103: 105-29.
- Chambers WW, Sprague JM. Functional localization in the cerebellum. II. Somatotopic organization in cortex and nuclei. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1955b; 74: 653-80.
- Chen H, Smith M, Shadmehr R. Effects of deep brain stimulation on adaptive control of reaching. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2005; 5: 5445-8.
- Cooper SE, Martin JH, Ghez C. Effects of inactivation of the anterior interpositus nucleus on the kinematic and dynamic control of multijoint movement. *J Neurophysiol* 2000; 84: 1988-2000.
- Crowdy KA, Hollands MA, Ferguson IT, Marple-Horvat DE. Evidence for interactive locomotor and oculomotor deficits in cerebellar patients during visually guided stepping. *Exp Brain Res* 2000; 135: 437-54.
- Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3: 2-23.
- Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology* 2000; 54: S14-20.
- Deuschl G, Wenzelburger R, Loffler K, Raethjen J, Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000; 123 (Pt 8): 1568-80.

- Dichgans J, Diener HC. Clinical evidence for functional compartmentalization of the cerebellum. Berlin: Springer Verlag, 1985.
- Dieterich M, Bartenstein P, Spiegel S, Bense S, Schwaiger M, Brandt T. Thalamic infarctions cause side-specific suppression of vestibular cortex activations. *Brain* 2005; 128: 2052-2067.
- Earhart GM, Clark BR, Tabbal SD, Perlmutter JS. Gait and balance in essential tremor: Variable effects of bilateral thalamic stimulation. *Mov Disord* 2008.
- Ebner TJ. A role for the cerebellum in the control of limb movement velocity. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 762-9.
- Ebner TJ, Johnson MT, Roitman A, Fu Q. What do complex spikes signal about limb movements? *Ann N Y Acad Sci* 2002; 978: 205-18.
- Elble RJ. Animal models of action tremor. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3: 35-9.
- Elble RJ. Tremor: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurol Clin* 2009; 27: 679-695.
- Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical Rating Scale for Tremor. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1988.
- Farkas Z, Szirmai I, Kamondi A. Impaired rhythm generation in essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 1196-1199.
- Findley LJ, Koller WC. Essential tremor: a review. *Neurology* 1987 ; 37 :1194-7
- Fukuda M, Barnes A, Simon ES, Holmes A, Dhawan V, Giladi N, Fodstad H, Yilong M, Eidelberg D. Thalamic stimulation for parkinsonian tremor: correlation between regional cerebral blood flow and physiological tremor characteristics. *Neuroimage* 2004; 21: 608-615.
- Habas C, Cabanis EA. Cortical projections to the human red nucleus: a diffusion tensor tractography study with a 1.5-T MRI machine. *Neuroradiology* 2006; 48: 755-62.
- Haslinger B, Boecker H, Buchel C, Vesper J, Tronnier VM, Pfister R, Alesch F, Moringlane JR, Krauss JK, Conrad B, Schwaiger M, Ceballos-Baumann AO. Differential modulation of subcortical target and cortex during deep brain stimulation. *Neuroimage* 2003; 18: 517-24.
- Hausdorff JM, Edelberg HK, Mitchell SL, Goldberger AL, Wei JY. Increased gait unsteadiness in community-dwelling elderly fallers. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 278-83.
- Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, Sprenger A, Rambold H, Wenzelburger R, Heide W, Deuschl G. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003; 126: 1319-32.

- Herzog J, Hamel W, Wenzelburger R, Potter M, Pinsker MO, Bartussek J, Morsnowski A, Steigerwald F, Deuschl G, Volkmann J. Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. *Brain* 2007; 130: 1608-25.
- Holden M, Ventura J, Lackner JR. Stabilization of posture by precision contact of the index finger. *J Vestib Res* 1994; 4: 285-301.
- Hubble JP, Busenbark KL, Pahwa R, Lyons K, Koller WC. Clinical expression of essential tremor: effects of gender and age. *Mov Disord* 1997; 12: 969-72.
- Humphrey DR, Gold R, Reed DJ. Sizes, laminar and topographic origins of cortical projections to the major divisions of the red nucleus in the monkey. *J Comp Neurol* 1984; 225: 75-94
- Ilg W, Golla H, Thier P, Giese MA. Specific influences of cerebellar dysfunctions on gait. *Brain* 2007; 130: 786-98.
- Ito M. *The Cerebellum and Neural Control*. New York: Raven Press, 1984.
- Kawamura K, Chiba M. Cortical neurons projecting to the pontine nuclei in the cat. An experimental study with the horseradish peroxidase technique. *Exp Brain Res* 1979; 35: 269-85.
- Klebe S, Stolze H, Gensing K, Volkmann J, Wenzelburger R, Deuschl G. Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor. *Neurology* 2005; 65: 96-101.
- Kronenbuerger M, Gerwig M, Brol B, Block F, Timmann D. Eyeblink conditioning is impaired in subjects with essential tremor. *Brain* 2007; 130: 1538-51.
- Kronenbuerger M, Tronnier VM, Gerwig M, Fromm C, Coenen VA, Reinacher P, Kiening JL, Noth J, Timmann D. Thalamic deep brain stimulation improves eyeblink conditioning deficits in essential tremor. *Exp Neurol* 2008; 211: 387-96.
- Kronenbuerger M, Konczak J, Wolfram Z, Buderath P, Frank B, Coenen VA, Kiening K, Reinacher P, Noth J, Timmann D. Balance and motor speech impairment in essential tremor. *Cerebellum* 2009; 8: 389-398.
- Kumar R, Lozano AM, Sime E, Lang AE. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology* 2003; 61: 1601-4.
- Lackner JR, DiZio P, Jeka J, Horak F, Krebs D, Rabin E. Precision contact of the fingertip reduces postural sway of individuals with bilateral vestibular loss. *Exp Brain Res* 1999; 126: 459-66.
- Lauk M, Timmer J, Lucking CH, Honerkamp J, Deuschl G. A software for recording and analysis of human tremor. *Comput Methods Programs Biomed* 1999; 60: 65-77.

- Lehericy S, Grand S, Pollak P, Poupon F, Le Bas JF, Limousin P, Jedynak P, Marsault C, Agid Y, Vidailhet M. Clinical characteristics and topography of lesions in movement disorders due to thalamic lesions. *Neurology* 2001; 57.
- Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005; 4: 100-10.
- Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Rajput A, Pahwa R, Lyons KE, Webster Ross G, Borden Moskowitz CB, Lawton AL, Hernandez N. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130: 3297-307.
- Marple-Horvat DE, Criado JM, Armstrong DM. Neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat related to visual stimuli at rest, visually guided step modification, and saccadic eye movements. *J Physiol* 1998; 506 (Pt 2): 489-514.
- Marple-Horvat DE, Criado JM. Rhythmic neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat during visually guided stepping. *J Physiol* 1999; 518 (Pt 2): 595-603.
- Melo TP, Bogousslavsky J. Hemiataxia-hypesthesia: a thalamic stroke syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 581-584.
- Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 236-50.
- Morton SM, Bastian AJ. Relative contributions of balance and voluntary leg-coordination deficits to cerebellar gait ataxia. *J Neurophysiol* 2003; 89: 1844-56.
- Morton SM, Bastian AJ. Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum* 2007; 6: 79-86.
- Nathan PW, Smith MC. The rubrospinal and central tegmental tracts in man. *Brain* 1982; 105: 223-69.
- Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 1993;43(2):268-279
- Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK, Jr., Ondo WG, Tarsy D, Norregaard T, Hubble JP, Smith DA, Hauser RA, Jankovic J. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg* 2006; 104: 506-12.
- Palliyath S, Hallett M, Thomas SL, Lebedowska MK. Gait in patients with cerebellar ataxia. *Mov Disord* 1998; 13: 958-64.
- Parisi SL, Heroux ME, Culham EG, Norman KE. Functional mobility and postural control in essential tremor. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 1357-64.
- Perlmutter JS, Mink JW, Bastian AJ, Zackowski K, Hershey T, Miyawaki E, Koller W, Videen TO. Blood flow responses to deep brain stimulation of thalamus. *Neurology* 2002; 58: 1388-94.
- Raethjen J, Deuschl G. Tremor. *Curr Opin Neurol* 2009;22(4):400-405

- Schmahmann JD, Pandya DN. The cerebrocerebellar system. *Int Rev Neurobiol* 1997; 41: 31-60.
- Schwartz AB, Ebner TJ, Bloedel JR. Responses of interposed and dentate neurons to perturbations of the locomotor cycle. *Exp Brain Res* 1987; 67: 323-38.
- Schwarz C, Thier P. Binding of signals relevant for action: towards a hypothesis of the functional role of the pontine nuclei. *Trends Neurosci* 1999; 22: 443-51.
- Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord* 1994; 9: 193-6.
- Soteropoulos DS, Baker SN. Cortico-cerebellar coherence during a precision grip task in the monkey. *J Neurophysiol* 2006; 95: 1194-206.
- Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Mondwurf C, Boczek-Funcke A, Johnk K, Deuschl G, Illert M. Gait analysis during treadmill and overground locomotion in children and adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105: 490-7.
- Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; 124: 2278-86.
- Stolze H, Klebe S, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Witt K, Deuschl G. Typical features of cerebellar ataxic gait. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 310-2.
- Tanaka M, Kondo S, Hirai S, Ishiguro K, Ishihara T, Morimatsu M. Crossed cerebellar diaschisis accompanied by hemiataxia: a PET study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 121-125.
- Thach WT, Goodkin HP, Keating JG. The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annu Rev Neurosci* 1992; 15: 403-42.
- Thach WT, Bastian AJ. Role of the cerebellum in the control and adaptation of gait in health and disease. *Prog Brain Res* 2004; 143: 353-66.
- Topka H, Mescheriakov S, A. B, Kuntz R, Hertrich I, Seydel L, Dichgans J, Rothwell J. A cerebellar-like terminal and postural tremor induced in normal man by transcranial magnetic stimulation. *Brain* 1999; 122 1551-1562.
- Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer K, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Tiemann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B, The Ataxia Neuropharmacology of the World Federation of Neurology. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 1997; 145: 205-11.

Ugolini G, Kuypers HG. Collaterals of corticospinal and pyramidal fibres to the pontine grey demonstrated by a new application of the fluorescent fibre labelling technique. *Brain Res* 1986; 365: 211-27.

van Kan PL, Houk JC, Gibson AR. Output organization of intermediate cerebellum of the monkey. *J Neurophysiol* 1993; 69: 57-73.

Zwergal A, Buttner-Ennever J, Brandt T, Strupp M. An ipsilateral vestibulothalamic tract adjacent to the medial lemniscus in humans. *Brain* 2008; 131: 2928-2935.

6. Abkürzungsverzeichnis

AC:	Vordere Kommissur (engl. anterior commissure)
AUC:	Area under the curve
CD:	Zerebelläre Dysfunktion (engl. cerebellar dysfunction)
CV:	Variationskoeffizient (engl. coefficient of variation)
EMG:	Elektromyographie
ET:	Essentieller Tremor
ETRS:	Essential Tremor Rating Scale
ICARS:	International Cooperative Ataxia Rating Scale
LWK:	Lendenwirbelkörper
midACPC:	Midkommissuraler Punkt
MLR:	Mesenzephalen Lokomotorregion
PC:	Hintere Kommissur (engl. posterior commissure)
PPN:	Pedunculopontiner Nucleus
ROM:	Range Of Motion
SA:	Standardabweichung
Stim OFF:	ausgeschaltete Stimulation
Stim ON:	eingeschränkte Stimulation
Stim ST:	supratherapeutischen Stimulation
TRS:	Tremor Rating Scale
VC:	Variationskoeffizient
VIM:	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus

7. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde der Einfluss der tiefen Hirnstimulation im Thalamus auf das Gangbild von Patienten mit fortgeschrittenem Essentiellen Tremor (ET) untersucht. Vorherige Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten mit einem fortgeschrittenen ET nicht nur an einem Tremor der Hände leiden, sondern auch an einer Gangataxie mit Schwierigkeiten vor allem beim Seiltänzerengang. Die tiefe Hirnstimulation im Thalamus ist eine therapeutische Option für ET-Patienten, die an einem medikamentös nicht mehr zufriedenstellend behandelbaren Tremor leiden. Während der positive Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf die Handfunktion in vorangegangenen Studien bereits gezeigt werden konnte, ist der Einfluss auf die Gangstörung von ET-Patienten bisher unklar.

Elf ET-Patienten wurden in drei unterschiedlichen Bedingungen untersucht: mit ausgeschalteter Stimulation (Stim OFF), mit eingeschalteter Stimulation (Stim ON) und mit suprathérapeutischer Stimulation (Stim ST). Vorherige klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Erhöhung der Stimulationsparameter oberhalb der therapeutisch notwendigen Stimulationsparameter zu einer Verschlechterung der Handfunktion führen kann. In der Stim ST-Bedingung sollte also untersucht werden, ob dadurch eine Verschlechterung des Gangbildes provoziert werden kann. Zur Untersuchung des Einflusses der tiefen Hirnstimulation auf den Tremor von ET-Patienten haben wir eine modifizierte Version der Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (TRS) verwendet. Zur Charakterisierung des Einflusses auf die Ataxie haben wir die International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) angewendet. Das Gangbild von ET-Patienten wurde mit Hilfe der folgenden drei Paradigmen untersucht: 1. Normaler und Seiltänzerengang auf ebenem Boden, 2. Modifizierter Seiltänzerengang auf dem Laufband, bei dem die Patienten sich an einer Querstange festhalten durften, 3. Normales Gehen auf dem Laufband. Die Laufbanduntersuchungen wurden mit Hilfe eines dreidimensionalen optokinetischen Systems analysiert. Als Vergleichsgruppe dienten zehn gesunde Kontrollpersonen im gleichen Alter wie die ET-Patienten. Die Untersuchung erbrachte folgende Ergebnisse:

1. In der Stim OFF-Bedingung zeigte sich in allen drei Gangparadigmen eine Gangataxie. Durch die Stim ON-Bedingung kam es zu einer Verbesserung der Ataxie, durch die Stim ST-Bedingung zu einer Verschlechterung.
2. Während des Seiltänzerengangs auf ebenem Boden zeigten die Patienten in der Stim OFF und der Stim ST-Bedingung eine höhere Anzahl von Fehlritten und eine geringere Gehgeschwindigkeit als in der Stim ON-Bedingung.

3. Während des modifizierten Seiltänzergangs auf dem Laufband (Festhalten mit der Hand an der Stange) kam es in der Stim ON-Bedingung zu einer deutlichen Reduktion der räumlichen und zeitlichen Variabilität der Fußbewegungen, welche Werte von gesunden Kontrollpersonen erreichten. Hingegen zeigten sich in der Stim OFF und Stim ST-Bedingung deutlich erhöhte Werte für die räumliche und zeitliche Variabilität. Dies spricht für eine Verbesserung der Ataxie von Beinbewegungen in der Stim ON-Bedingung im Vergleich zur Stim OFF- und Stim ST-Bedingung.

4. Während des normalen Gehens auf dem Laufband kam es in der Stim ON-Bedingung im Vergleich zur Stim OFF- und Stim ST-Bedingung zu einer signifikanten Reduktion der Schrittweite, einem Anstieg des Verhältnisses zwischen Einbein- und Zweibeinstandphase, einer Zunahme der Gehgeschwindigkeit und der Exkursion im Fußgelenk. Dies spricht für eine Zunahme der Gangstabilität während eingeschalteter Stimulation im Vergleich zur Stim OFF- und Stim ST- Bedingung.

5. Eine Korrelation mit dem TRS zeigte, dass die Effekte auf das Gangbild unabhängig von dem Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf den Tremor auftraten.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die tiefe Hirnstimulation im Thalamus zu einer Verbesserung des Gangbilds von ET-Patienten in der Stim ON-Bedingung und zu einer Verschlechterung in der Stim ST-Bedingung führt. Die mutmaßlich zugrunde liegende zerebelläre Dysfunktion von ET-Patienten kann also durch die tiefe Hirnstimulation unabhängig von dem gleichzeitig bestehenden Tremor moduliert werden. Es wird diskutiert, dass die Stim ON- und Stim ST-Bedingung zwei unterschiedliche zerebrale Kreisläufe beeinflusst. In der Stim ON-Bedingung kommt es zu einer Beeinflussung der kortiko-thalamo-kortikalen Verbindung, in der Stim ST-Bedingung zu einer Beeinflussung der zerebello-thalamo-kortikalen Projektionen.

8. Anhang

8.1 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. G. Deuschl, Klinik für Neurologie, Klinikum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Herrn Priv.- Doz. Dr. J. Herzog danke ich für die konstruktive und stetige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. A. Fasano danke ich für die Unterstützung bei der Datenerfassung und der Hilfe im Zusammenhang mit der Arbeit.

Dem Team des Motoriklabors der Klinik für Neurologie, Kiel, danke ich für die Unterstützung bei der Datenerfassung.

Diese Unterstützung was grundlegend für meine Arbeit.

8.2 Meldebogen

für Doktoranden der Medizinischen Fakultät der Universität zu Kiel

Ich versichere hiermit an Eides Statt, dass meine Dissertation mit dem Thema
**EINFLUSS DER THALAMISCHEN STIMULATION AUF DAS GANGBILD
VON PATIENTEN MIT FORTGESCHRITTENEM ESSENTIELLEN
TREMOR**

abgesehen von Ratschlägen meines Doktorvaters und meiner sonstigen
akademischen Lehrer, nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist, dass ich außer
den in der Arbeit aufgeführten keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe, und dass
meine Arbeit bisher, weder ganz noch in Teilen, keiner anderen akademischen
Stelle als Dissertation vorgelegen hat.

- Meine Arbeit soll in der nachstehenden Zeitschrift veröffentlicht werden.
- Akute Ergebnisse sind bereits in der nachstehenden Zeitschrift veröffentlicht bzw.
wurden von der nachstehenden Zeitschrift zur Veröffentlichung angenommen
(vorstehend Zutreffendes ist zu unterstreichen, nicht Zureffendes durchzustreichen)

Ich widerspreche/widerspreche nicht nach §5, Abs. 2k der Promotionsordnung der Teilnahme
von Zuhörern an der mündlichen Doktorprüfung.

Kiel, den -----

(Unterschrift)

8.3 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name	Franziska Eva Maria Rose
Anschrift	Wertherstr. 187, 33615 Bielefeld
Geburtstag	24.05.1985
Geburtsort	Bielefeld
Familienstand	ledig

Schulbildung

1991 bis 1995	Grundschule Bültmannshofschule Bielefeld
1995 bis 2004	Gymnasium Marienschule der Ursulinen Bielefeld

Studium

Januar 2005 (WS 2004/05)	Immatrikulation an der Medizinischen Hochschule Hannover
Januar 2005 bis März 2007 (WS 2004/05 bis WS 2006/07)	1.-4. Semester der Humanmedizin
August/September 2006 & März 2007	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
April 2007 (SS 2007)	Immatrikulation an der Christian Albrechts Universität Kiel
Seit April 2007 (SS 2007 bis...)	5.-12. Semester der Humanmedizin

Momentan immatrikuliert im 11. Fachsemester Medizin an der CAU Kiel