

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

BEEINFLUSSUNG DES
ESSENTIELLEN TREMORS DURCH
KONTINUIERLICHE THETA- BURST- STIMULATION
DES PRIMÄR MOTORISCHEN KORTEX

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

vorgelegt von
EVA MARIA KRIEG
aus Duisburg

Kiel 2013

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jan Raethjen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johann Kutzt- Buschbeck

Tag der mündlichen Prüfung: 20.01.2014

Zum Druck genehmigt, Kiel, den: 13.11.2013

Gezeichnet: Prof. Dr. med. Hans- Jürgen Klomp
(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

Abkürzungsverzeichnis

AMT	Aktiv motorische Schwelle (active motor threshold)
cTBS	Kontinuierliche Theta- Burst Stimulation (continuous theta burst stimulation)
ECU	Musculus extensor carpi ulnaris
EEG	Elektroenzephalogramm/- graphie
EMG	Elektromyogramm/- graphie
ET	Essentieller Tremor
FCU	Musculus flexor carpi ulnaris
M.	Musculus
M 1	Primär motorischer Kortex
MEP	Motorisch evoziertes Potential
FDI	Musculus interosseus dorsalis I (first dorsal interosseus)
MEG	Magnetenzephalogramm/- graphie
MRT	Magnet- Resonanz- Tomograph/-ie
Ncl.	Nucleus
NP	Normalproband
Pat.	Patient
rTMS	Repetitive Transkranielle Magnetsimulation
TBS	Theta- Burst- Stimulation
THS	Tiefen- Hirnstimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TRS	Tremor Beurteilungsskala (tremor rating scale)
UPDRS	Unified Parkinson`s Disease Rating Scale
VIM	Nucleus ventralis intermedius thalami

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1. 1. Der Essentielle Tremor (ET).....	1
1. 2. Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	4
1. 3. Zielsetzung und Durchführung der Studie.....	4
2. Probanden und Methoden	6
2. 1. Patienten und Probanden.....	6
2. 2. Methoden.....	7
2. 2. 1. Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	8
2. 2. 1. 1. Historie der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS)....	8
2. 2. 1. 2 Funktionsweise der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS)	8
2. 2. 1. 3. Die repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS)...	9
2. 2. 1. 4. Nebenwirkungen und Sicherheitskriterien.....	10
2. 2. 1. 5. Analyse und Triggerung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) und der Theta- Burst Stimulation (TBS).....	12
2. 2. 1. 6. Durchführung der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS).....	13
2. 2. 2. Tremormessung.....	15
2. 2. 2. 1. Durchführung der Tremormessung.....	15
2. 2. 3. Klinische Beurteilung des Tremors.....	16
2. 2. 4. Versuchsablauf.....	17
2. 2. 5. Statistik.....	18
3. Ergebnisse	19
3. 1. Tremoranalyse.....	19
3. 2. Kohärenz.....	22
3. 3. Einzelimpuls- Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	23
3. 4. Klinische Beurteilung des Tremors.....	25

4. Diskussion.....	26
4. 1. Kritische Betrachtung der Methoden.....	26
4. 2. Klinischer Effekt der kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation (cTBS).....	28
4. 3. Einfluss der kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation (cTBS) auf den Tremor und die intermuskuläre Kohärenz.....	31
4. 4. Veränderung der Amplituden der motorisch evozierten Potentiale (MEP) nach kontinuierlicher Theta- Burst- Stimulation (cTBS).....	33
4. 5. Pathophysiologie des Effekts der kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation (cTBS) auf den Essentiellen Tremor (ET).....	34
4. 6. Ausblick.....	35
5. Zusammenfassung.....	38
6. Literaturverzeichnis.....	40
7. Anhang.....	48
8. Danksagung.....	52
9. Lebenslauf.....	53

1. Einleitung

1. 1. Der Essentielle Tremor

Mit einer Prävalenz von 0,4- 3,9% (bzw. 1,3- 5% der über 60- jährigen) ist der Essentielle Tremor (ET) eine der häufigsten Bewegungsstörungen in der Neurologie (Louis et al. 1998).

Der erste dokumentierte Fall eines klassischen Essentiellen Tremors war der des Revolutionärs Samuel Adams (1722- 1803). Die Krankheit manifestierte sich in der vierten Lebensdekade des Patienten und ist anhand seiner Korrespondenz in ihrer typischen Entwicklung heute noch gut nach zu vollziehen. Der Tremor betraf seine Hände, seinen Kopf und seine Stimme und er vererbte ihn an seine Tochter Hannah und deren Kinder weiter (Louis 2001).

Auch John Quincy Adams, sein prominenter Cousin, der sechste Präsident Amerikas, soll an einem Essentiellen Tremor gelitten haben (Paulson 2004).

Der Essentielle Tremor kommt sporadisch, aber auch familiär gehäuft vor. Bei etwa 60% der Patienten wird er autosomal- dominant vererbt. Verschiedene chromosomale Loci, die in Linkage Analysen an einzelnen Kohorten mit dem Essentiellen Tremor in Verbindung gebracht worden sind, ließen sich in Nachfolgeuntersuchungen nicht bestätigen, so dass, trotz des anamnestisch oft klaren Vererbungsmodus bei der familiären Form, die verantwortlichen Gene bis heute nicht bekannt sind (Aridon et al. 2008). In weltweit durchgeführten genomweiten Assoziations- Studien wurde der Marker des LINGO1- Gens, rs9652490, als ein Risikofaktor für eine frühe Erkrankung an einem Essentiellem Tremor identifiziert (Clark et al. 2010; Stefansson et al. 2009). Studien an Zwillingen zeigten zwar eine hohe Konkordanz und bestätigten damit die Bedeutung genetischer Faktoren (Lorenz et al. 2004), führten aber auch zu der Annahme, dass Umweltfaktoren eine gewisse Rolle in der Genese spielen (Tanner et al. 2001), (Louis 2008).

Die Erkrankung weist zwei Häufigkeitsgipfel bei Erstdiagnose auf. Bei einigen Patienten wird der Essentielle Tremor bereits im zweiten Lebensjahrzehnt symptomatisch, bei anderen erst im sechsten (Lou, Jankovic 1991). In der Mehrzahl der Fälle ist der Essentielle Tremor langsam progredient und die Lebenserwartung

der Patienten nicht verkürzt.

1998 wurde der Essentielle Tremor von der Movement Disorder Society nach folgenden Kriterien definiert (Deuschl, Bain 1998):

Symptome ersten Rangs:

1. Bilateraler, meist symmetrischer Tremor unter Halte- und Aktionsbedingung, selten unter Ruhebedingung. Überwiegend sind die Hände und Unterarme betroffen.
2. Kopf- oder Stimmtremor ohne dystone Kopffehlhaltung
3. Mit Ausnahme einer Gangataxie ist der übrige neurologische Befund regelrecht

Symptome zweiten Rangs:

1. Langer Verlauf ohne Entwicklung zusätzlicher Symptome
2. Positive Familienanamnese
3. Besserung der Tremoramplitude nach Alkoholgenuss

Das klinische Bild wird meist von einem Haltetremor mit einer Frequenz von 6- 12 Hz dominiert, welcher einem Beuge- Streck- Muster folgt. Etwa 50% der Erkrankten entwickeln außerdem eine Gangataxie (Singer et al. 1994), (Stolze, Petersen 2001), (Klebe et al. 2005).

Der Tremor tritt überwiegend in den oberen Extremitäten auf und ist in den übrigen Körperregionen unterschiedlich stark ausgeprägt. Die Hände sind in etwa zu 90% betroffen, der Kopf zu 50%, die Stimme zu 30%, die Beine und das Kinn zu jeweils 15% (Koller et al. 1994).

Charakteristisch ist eine Zunahme des Tremors bei Aufregung oder Kaffeegenuss und eine Reduktion nach Alkoholeinnahme bei etwa 74% der Patienten (Koller et al. 1994).

Die Pathophysiologie des Essentiellen Tremors ist bisher nur partiell verstanden. Wahrscheinlich handelt es sich um einen zentralen Tremor, welcher seinen Ursprung im olivocerebellären System hat. Läsionen im Bereich des Thalamus, Pons oder Cerebellums können zu einer deutlichen Tremorreduktion, oder sogar zu einem Verschwinden des Essentiellen Tremors führen (Deuschl et al. 2001), (Nagaratnam et al. 1997). Für das Setzen therapeutischer Läsionen und das Einbringen von

Stimulationselektroden zur Tiefen- Hirnstimulation (THS) hat sich der Thalamus als Zielgebiet etabliert (s.u.).

Gironell et al. wiesen 2002 eine Beteiligung des Cerebellums nach, in dem sie im Anschluss an eine niedrigfrequente repetitive Transkranielle Magnetsimulation (rTMS) des Cerebellums, eine klinisch registrierbare, signifikante Tremorreduktion bei Patienten mit Essentiellem Tremor nachweisen konnten (Gironell et al. 2002).

Hinweise auf eine Beteiligung des Kortex an der Entstehung des Essentiellen Tremors lieferten Studien, in denen die kortikomuskuläre Kohärenz betrachtet wurde. Hier wurde die peripher durch Elektromyographie (EMG) messbare Tremoraktivität mit der, über die Elektroenzephalographie (EEG) registrierte, oszillatorische Aktivität des Motorkortex verglichen und eine im EEG und EMG an der Tremorfrequenz gleichlaufende Aktivität nachgewiesen (Hellwig et al. 2001), (Rootselaar et al. 2006), (Raethjen et al. 2007). Begapally et al. wiesen in einer Studie an ET- Patienten mittels voxelbasierter morphometrischer Analyse im 3 Tesla Magnet- Resonanz- Tomographen (MRT) eine signifikante cerebelläre und kortikale Atrophie nach (Bagepally et al. 2011). Dies war in vorhergehenden Untersuchungen nicht im gleichen Ausmaß belegt worden (Daniels et al. 2006), so dass jene Befunde derzeit in Kombination mit den heterogenen histopathologischen Veränderungen in den Gehirnen verstorbener Patienten mit Essentiellem Tremor (Louis et al 2008), (Adler et al. 2011), (Rajput et al. 2012) im Hinblick auf eine neurodegenerative Komponente des Essentiellen Tremors diskutiert werden.

Die Therapie des Essentiellen Tremors erfolgt bisher rein symptomatisch. Eine messbare Reduktion der Tremoramplitude wurde für Primidon, Propranolol, Topiramal, Gabapentin, Clozapin und Clonazepam gezeigt. Darüber hinaus stellt die Botulinumtoxin- Injektion eine Behandlungsoption dar, die jedoch speziell bezogen auf den Essentiellen Tremor meist nur in der Behandlung des Kopftremors eine Rolle spielt, da die Injektion mit Botulinumtoxin oft mit einem zu starken Funktionsverlust der Extremitäten verbunden ist. Zugleich wurde gezeigt, dass überwiegend der Haltetremor, nicht jedoch der Intentionstremor, durch Botulinumtoxin gebessert werden kann (Brin et al. 2001), (Wissel et al. 1997). Einige neuere Medikamente wie 1-octanol, Natriumoxybat, Dimethoxymethyl-diphenyl-barbitat (T-2000) und Carisbamal werden erprobt (Lyons, Pahwa 2008). Da die Pharmakotherapie nur bei etwa 50% der Patienten erfolgreich ist, wird bei schwerer erkrankten Patienten eine

Tiefen- Hirnstimulation (THS) des Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM), oder in seltenen Fällen eine Thalamotomie durchgeführt. Etwa 80% der Patienten profitieren von einer solchen Therapie (Pahwa, Lyons 2003). Auf Grund nicht unerheblicher Risiken kommen diese Operationen jedoch, abhängig vom biologischem Alter der Betroffenen, nur für einen Teil der ET- Patienten in Frage.

Die Tatsache, dass Patienten mit Essentiellem Tremor des Öffteren von Außenstehenden als alkoholkrank stigmatisiert werden und der Tremor insbesondere bei öffentlichen Anlässen verstärkt auftritt, kann zur sozialen Diskriminierung und psychischen Belastung der Betroffenen führen. Zudem zwingt der Essentielle Tremor etwa 15% der Betroffenen zum Berufswechsel oder führt zu deren Frühberentung (Koller et al.1994). Damit ist der Essentielle Tremor eine Erkrankung, der die Lebensqualität deutlich einschränkt.

Da die pathophysiologische Entstehung dieses Tremors bislang nur unzureichend verstanden ist, ist er bis heute nicht kausal therapierbar (Sullivan, Hauser 2004).

1. 2. Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) wurde 1985 zum ersten Mal von Barker et al. erfolgreich durchgeführt (Siebner et al. 2007; Das TMS- Buch).

Sie nutzt das physikalische Prinzip der elektromagnetischen Induktion, um ein elektrisches Feld im Gehirn durch den intakten Schädel hindurch aufzubauen. Durch Verwendung einer achtförmigen Spule ist es möglich den Kortex schmerzfrei, gezielt zu reizen und je nach Stimulationsprotokoll, die kortikale Exzitabilität zu erhöhen oder zu reduzieren.

Die Theta- Burst- Stimulation ist ein Stimulationsprotokoll, welches eine repetitive Abgabe von 50Hz- Stimulations- Triplets mit einer Wiederholungs- Frequenz von 5 Hz (Theta- Frequenz) vorgibt. Zur Beeinflussung des Essentiellen Tremors wird sie in dieser Studie erstmalig angewandt.

1. 3. Zielsetzung und Durchführung der Studie

Ziel dieser Studie ist es, die Beeinflussbarkeit des Essentiellen Tremors über den Primär motorischen Kortex (M1) zu untersuchen und damit einerseits dessen Stellenwert für die Tremorentstehung und andererseits sein Potential als therapeutisches Zielgebiet zu überprüfen.

Um eine Reduktion des Tremors zu erzielen wird der rechte Primär motorische Kortex von Probanden nicht- invasiv mittels der inhibierenden, kontinuierlichen Theta-Burst- Stimulation (cTBS) transkraniell gereizt.

Sowohl vor, als auch nach der repetitiven Stimulation werden Messungen zur Beurteilung des Tremors durchgeführt. Eine mögliche Zu- oder Abnahme des Tremors wird technisch mit Hilfe der Akzelerometrie, sowie mittels EMG- Ableitungen und klinisch an Hand der Tremorbeurteilungsskala (TRS) nach Fahn und Tolosa gemessen. Eine Änderung der kortikalen Erregbarkeit wird mittels der Einzelimpuls-TMS registriert.

Um einen möglichen Placeboeffekt zu minimieren wird der Versuch an jedem Probanden zwei Mal, an zwei verschiedenen Tagen, durchgeführt. An einem Versuchstag erfolgt eine sicher effektive Stimulation des Motorkortex und an dem jeweils anderen Versuchstag eine anzunehmend nicht effektive Stimulation. Um den Nachweis zu erbringen die kontinuierliche Theta- Burst- Stimulation korrekt angewandt zu haben, wird der Versuch nicht nur an Patienten mit Essentiellem Tremor, sondern auch, dem selben Versuchsprotokoll folgend, an Normalprobanden (NP) durchgeführt.

2. Probanden und Methoden

2. 1. Patienten und Probanden

In die Studie wurden 10 Patienten mit Essentiellem Tremor (ET) (1 Frau, 9 Männer) und 10 Normalprobanden (NP) (3 Frauen, 7 Männer) eingeschlossen.

Die Patienten wurden über die Ambulanz der Klinik für Neurologie der Uniklinik Schleswig- Holstein, Campus Kiel rekrutiert. Ihr Alter variierte von 40 bis 77 Jahren (Mittelwert: 65 Jahre, Standardabweichung: 10,36).

Patienten mit Essentiellem Tremor:

Patient	Alter (a)	Geschlecht	Krankheitsdauer (a)	Anti- Tremor-Medikation	Tremorstärke
1	70	m	35	-	8
2	68	m	62	Propranolol 40mg	10
3	70	w	20	-	4
4	40	m	5	-	2
5	77	m	60	-	8
6	70	m	65	-	6
7	58	m	14	-	6
8	74	m	25	Propranolol 20mg	7
9	70	m	49	-	8
10	62	m	unbekannt	Gabapentin 2400mg+ Propranolol 40mg	4

Tab. 1. Klinische Daten der Patienten mit Essentiellem Tremor. Die Tremorstärke des Ruhe-, Halte und Intentionstremors der Patienten wurde mit Hilfe der Tremorbeurteilungsskala (TRS) nach Fahn et. al. eingeschätzt. Hier gilt: 0= kein Tremor; 1= Amplitude von <0,5cm, intermittierendes Auftreten; 2= mäßige Amplitude, Tremor andauernd; 3= Tremor deutlich ausgeprägt, Amplitude 1- 2cm; 4= starker Tremor, Amplitude >2cm. Tremorstärken hier addiert. Abkürzungen: a= Jahre; m= männlich, w= weiblich.

Die Probanden des Kontrollkollektivs befanden sich im Alter von 25 bis 71 Jahren (Mittelwert: 55,4 Jahre, Standardabweichung: 18,88). Bei ihnen wurde vor

Versuchsbeginn das Vorliegen neurologischer Erkrankungen, insbesondere von Bewegungsstörungen ausgeschlossen.

Alle Studienteilnehmer wurden vor Versuchsbeginn klinisch- neurologisch untersucht und Kontraindikationen mittels eines Fragebogens eruiert.

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss aus der Studie:

- Neurologische Vorerkrankungen (bei NP)
- Neurologische Vorerkrankungen außer ET (bei Patienten)
- Epilepsie oder epileptische Anfälle in der Vorgeschichte
- Hirntumore, frische Sinusvenenthrombosen, frische Infarkte, Z.n. neurochirurgischen Eingriffen
- Metallische Objekte im Kopf wie z.B. Cochleaimplantate, Hirnschrittmacher oder Metallclips, exklusive Zahnprothesen
- Herzschrittmacher
- Zustand nach Schlafentzug
- Drogen-, Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit
- Schwangerschaft und Stillperiode

Die medikamentöse Behandlung des Essentiellen Tremors, insofern verordnet, wurde während der Studie nicht unterbrochen.

Patienten und Normalprobanden wurden ausführlich über den Versuchsablauf sowie über potentielle Nebenwirkungen aufgeklärt. Sie gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Studie, insbesondere für das Durchführen von Videoaufnahmen zur Tremorauswertung. Dieses Procedere wurde nur am ersten der beiden Versuchstage durchgeführt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts- Universität zu Kiel geprüft und genehmigt.

2. 2. Methoden

Die Messungen wurden in dem Motoriklabor und einem für die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) hergerichteten Versuchsraum der Klinik für Neurologie der Uniklinik Schleswig- Holstein, Campus Kiel durchgeführt.

Gemessen wurde an zwei Versuchstagen in einem zeitlichen Abstand von mindestens 7 Tagen. Dieser Abstand wurde in erster Linie gewählt, um sicherzustellen, dass der Effekt der ersten Stimulation vollständig abgeklungen war.

An einem der beiden Versuchstage erfolgte die kontinuierliche Theta- Burst-Stimulation (cTBS) mit 30% der aktiv motorischen Schwelle (AMT), am jeweils anderen Versuchstag die Stimulation mit 80% der aktiv motorischen Schwelle. Dabei ist die mit 80% der aktiv motorischen Schwelle durchgeführte Stimulation als effektives Verfahren zur Beeinflussung der kortikalen Erregbarkeit anzunehmen (Huang et al. 2005). Von der Stimulation mit 30% der AMT ist ein etwas schwächerer Effekt auf die Exzitabilität des Motorkortex zu erwarten.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Demnach wussten weder Studienteilnehmer, noch Versuchsleiter, um welche Art der Stimulation es sich bei der jeweiligen Versuchsdurchführung handelte.

Bei allen Studienteilnehmern wurde die linke Hemisphäre stimuliert und der Tremor am rechten Arm und der rechten Hand abgeleitet.

2. 2. 1. Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

2. 2. 1. 1. Historie der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS)

1985 gelang es Forschern der Universität Sheffield, Antony Barker und Reza Jalinous, erstmalig den menschlichen Motorkortex mittels eines Magnetstimulators transkraniell zu stimulieren und deutliche, reizabhängige Muskelkontraktionen an Händen und Armen hervorzurufen (Barker et al. 1985).

Die Entwicklung einer achtförmigen Doppelspule durch den Schweizer Rösler, vier Jahre später, eröffnete die Möglichkeit Hirnareale fokal zu stimulieren und damit gezielter Reizströme zu applizieren (Rösler et al. 1989). Etwa zeitgleich, in England, wurde von Kujirai der erste Salvenstimulator erfunden (Kujirai et al. 1993).

Damit wurde es möglich mittels Reizsalvenapplikation über Minuten anhaltende, also die Dauer der Salvenstimulation deutlich überdauernde, Effekte zu erzielen.

2. 2. 1. 2. Funktionsweise der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS)

Die Grundlage der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) stellt die Induktion eines elektrischen Feldes im Gehirn mittels einer stromdurchflossenen Spule dar. Das zeitlich veränderliche Magnetfeld durchdringt ungeschwächt biologisches Gewebe und induziert ein ebenfalls zeitlich veränderliches, jedoch durch biologisches Gewebe beeinflussbares, elektrisches Feld.

Bei der Stimuluskonfiguration wird eine biphasische Stimulation von einer energetisch etwas ungünstigeren monophasischen Stimulation mit stärkerer

Spulenerwärmung unterschieden. Bei der monophasischen Stimulation wird die Sinusschwingung nach einer Viertelwelle gedämpft, so dass es nicht zu einem Nulldurchgang kommt, und der Stimulus stark polar ist. Bei der biphasischen Stimulation entfällt die zusätzliche Dämpfung durch einen Widerstand, so dass es erst nach einer vollen Sinusschwingung zum Erlöschen des Magnetfeldes kommt. In ihrer physiologischen Wirkung unterscheiden sich die beiden Stimulationsarten (s.u.).

Verwendet werden zwei Spulenformen:

- zum einen die Rundspule (vorwiegend in der klinischen Diagnostik).
Das Maximum des Magnetfeldes dieser Spule liegt genau in ihrem Zentrum, während das elektrische Feld dieses Zentrum ringförmig umgibt. Daraus folgt, dass es mit dieser Spulenform nicht möglich ist fokal zu reizen, da das elektrische Feld in ihrem Zentrum gegen Null tendiert.
- zum anderen die achtförmige Spule (vorwiegend in der Forschung). Mit ihr gelingt es fokal zu reizen, da die beiden miteinander verbundenen Spulen entgegengesetzt von Strom durchflossen werden und sich damit die Feldstärken ihrer Magnetfelder in der Mitte kompensieren.

Die Tiefenreichweite der Spule ist abhängig von Spulenform und -größe, sowie von der Reizstärke und dem jeweiligen Probanden. Allgemein beträgt sie etwa 1- 6cm (Siebner, Ziemann et al. 2007; Das TMS- Buch).

Die Reizung einer Nervenfasern gelingt umso besser, je länger die Faser parallel zu den Feldlinien eines homogenen elektrischen Feldes verläuft.

Dabei werden vor allem die in Längsrichtung verlaufenden Axone der Pyramidenzellen und die in Querrichtung verlaufenden Axone der langen, horizontal verlaufenden Nervenzellen erregt, während Interneurone kaum direkt reizbar sind (Siebner, Ziemann et al. 2007; Das TMS- Buch).

2. 2 .1. 3. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Um die kortikale Erregbarkeit mittels der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) effektiv zu beeinflussen, bedarf es der repetitiven Verabreichung der Stimuli. Je nach Frequenz wird bei der kontinuierlichen Stimulation eine Exzitabilitätszunahme oder -minderung induziert. Eine Wiederholungsrate von etwa 1Hz (low- frequency- rTMS) führt zu einer Inhibition, während Wiederholungen mit einer Frequenz von 5- 50Hz

(high- frequency- rTMS) eine Faszilitierung (Bahnung) erzielen (Siebner, Ziemann et al. 2007; Das TMS- Buch).

Auf Grund der effizienten Modulation neuronaler Synapsen werden auch über das stimulierte Gebiet hinaus funktionell verbundene Kortexareale beeinflusst (Gilio 2003), (Rizzo 2004).

Die Länge der Suppression oder Faszilitierung von motorisch evozierten Potentialen (MEP) ist abhängig von der Intensität und Anzahl der Stimuli.

Ebenfalls von Bedeutung ist die Auswahl der Stimuluskonfiguration. Es konnte gezeigt werden, dass eine monophasische 1 Hz- rTMS mit 90% der Ruheschwelle eine länger andauernde Suppression der kortikalen Erregbarkeit induzierte, als eine biphasische Stimulation mit gleicher Intensität (Sommer 2002).

Es wurden verschiedene Protokolle zur repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation entwickelt. 2005 entwickelten die Londoner John Rothwell, Ying- Zu Huang et al. ein Protokoll, bei welchem mit, im Vergleich zu den bisher bekannten rTMS- Protokollen, einer besonders schwachen Reizstärke ein ebenso lang andauernder Effekt erzielt werden kann, die Theta- Burst Stimulation (TBS) (Huang et al. 2005).

Bei diesem Stimulationsprotokoll werden mit einer Frequenz von 5Hz, also mit einem Abstand von 200ms, Dreiersalven mit einer Frequenz von 50Hz verabreicht. In Abhängigkeit davon, ob es sich um eine kontinuierliche oder nicht- kontinuierliche Stimulusabgabe handelt wirkt die Theta- Burst- Stimulation hemmend oder bahnend. Bei der nicht- kontinuierlichen Salvenapplikation wird im Gegensatz zu der kontinuierlichen Salvenapplikation die Serie der Stimuli wiederholt für einige Sekunden unterbrochen.

Aufgrund des lang anhaltenden Effekts der Theta- Burst- Stimulation bei gleichzeitig niedriger notwendiger Reizintensität wählten wir dieses Protokoll für unsere Studie.

2. 2. 1. 4. Nebenwirkungen und Sicherheitskriterien

Seit der Einführung der Methode 1985 wurden zahlreiche Studien bezüglich der Sicherheit der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) durchgeführt. Sie ergaben, dass es sich hierbei, bis auf wenige Ausnahmen, um ein sehr nebenwirkungsarmes Verfahren handelt.

Als häufigste Nebenwirkung treten Missempfindungen am Stimulationsort durch Reizung peripherer Nerven und konsekutiv schmerzhafter Kontraktion von Gesichts- und Schläfenmuskulatur auf. Gelegentlich kann dies zu Cephalgien führen, welche

auch nach der Stimulation persistieren können.

Frühzeitig untersucht wurde auch der Einfluss der lauten, hochfrequenten bei der Entladung der Spule entstehenden Klicklaute auf die Hörschwelle von Probanden. Studien von Pascual- Leone 1992 und Loo 2001 ergaben eine transiente Hörschwellenerhöhung bei wiederholter intensiver repetitiver Stimulation über einen längeren Zeitraum, jedoch keine dauerhafte Schädigung des Hörvermögens (Pascual- Leone et al. 1992), (Loo et al. 2001).

Befinden sich implantierte metallische Gegenstände im Bereich des Kopfes der Probanden, so sollte die Durchführung der Transkraniellen Magnetstimulation unterbleiben. Shimojima et al. untersuchten den Effekt der Transkraniellen Magnetstimulation auf Patienten mit implantiertem Hirnschrittmacher. Sie wiesen in einer Studie am Modell einen schädigenden Effekt einer Stimulation mit einer maximalen Stimulationsintensität und einer Frequenz von 0,2Hz auf das den Schrittmacher umgebende Gewebe nach (Shimojima 2009).

Auch ist die Transkranielle Magnetstimulation, vor allem die repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS), dazu in der Lage auf die kognitive Leistungsfähigkeit Einfluss zu nehmen. In zahlreiche Human- und Tierexperimenten zeigte sich jedoch, dass höhere cerebrale Hirnfunktionen nur kurzzeitig durch eine Transkranielle Magnetstimulation beeinflusst werden und es nicht zur anhaltenden Beeinträchtigung kommt (Yamada 1995), (Koren 2001).

Als besonders kritisch anzusehen ist die Tatsache, dass die Transkranielle Magnetstimulation epileptische Anfälle auszulösen vermag. Die Anfälle ähneln motorischen Jackson- Anfällen, breiten sich nach somatotopen Muster aus und können sekundär generalisieren.

Der Effekt auf die Krampfschwelle ist abhängig von der Art, Dauer und Intensität der Stimulation, sowie vom Probanden. Zudem bestehen Unterschiede bei Verwendung verschiedener Spulenvarianten. Bei Durchführung einer repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation führt die in der Forschung überwiegend verwandte Achterspule seltener zu einem epileptischen Anfall, als die in der klinischen Diagnostik und Therapie eingesetzte Rundspule.

Die 1998 unter Wassermann verfassten Sicherheitsrichtlinien geben Grenzwerte für verschiedene Stimulationsprotokolle vor, bei deren Berücksichtigung die Wahrscheinlichkeit einen epileptischen Anfall zu provozieren minimal wird (Wassermann et al. 1998).

Die Langzeitverträglichkeit wurde sowohl in tierexperimentellen Studien (Post 1999, Liebetanz 2003), als auch an Patienten mit bevorstehender Temporallappenentfernung auf Grund einer Epilepsie (Gates 1992), getestet und histopathologisch ausgewertet. Diesen Studien zu Folge scheint die repetitive Transkranielle Magnetstimulation keine epileptogene Foci zu induzieren.

Zur Vorbereitung der Theta- Burst- Stimulation (TBS) führten Huang et al. 2004 eine rTMS- Studie durch, in welcher kurze Salven von 5- 15 Impulsen in einer Frequenz von 50 Hz mit einer Intensität von 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) über dem Motorkortex von gesunden Probanden appliziert wurden. In dieser Studie wurde im Anschluss an die Stimulation eine kurzzeitige kortikale Exzitabilitätszunahme mit anschließender, länger anhaltender Exzitabilitätsabnahme festgestellt. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (Huang, Rothwell 2004).

Um die Provokation eines epileptischen Anfalls und anderer Nebenwirkungen zu vermeiden, führten die im Absatz **2.1. Patienten und Probanden** genannten Kontraindikationen zum Ausschluss von potentiellen Studienteilnehmern aus dieser Studie.

2. 2. 1. 5. Analyse und Triggerung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) und der Theta- Burst Stimulation (TBS)

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) wurde mit einem Gerät der Firma MagVenture, der Baureihe MagPro- 100 durchgeführt. Bei der verwendeten Spule handelte es sich um eine achtförmigen Spule „MC- B70“ (Medtronic- neuromuscular, Skovlunde, Dänemark) mit kranialseitig konkaver Form zur fokalen Stimulation. Sie wurde mit Hilfe eines flexiblen Halterungssystems in Position gehalten. Für die Fixierung des Probandenkopfes wurde eine eigens angefertigte, gepolsterte Halterung an einem Lehnstuhl befestigt.

Die Triggerung der Impulse sowohl der Einzelimpuls- TMS zur Bestimmung der motorisch evozierten Potentiale (MEP), als auch die Theta- Burst- Stimulation (TBS) erfolgte über das Programm Signal 2.13 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien). Die Aufzeichnung der MEP- Amplituden erfolgte ebenfalls über Signal 2.13. Umgewandelt wurden die motorisch evozierten Potentiale mittels eines A/D Wandlers (Micro 1401, Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien). Die Verstärkung der Signale um den Faktor 1000 erfolgte über einen

Verstärker der Firma Digitimer (Digitimer L/d, Hertfordshire, Großbritannien). Zudem wurde zur Verbesserung der Signalqualität eine Kombination aus Hoch- und Tiefpassfilter benutzt (Tiefpassfilter von 2000 Hz, Hochpassfilter von 2 Hz).

2. 2. 1. 6. Durchführung der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS)

Zur Messung der Einzelimpuls- Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) sowie zur Applikation der Theta- Burst- Stimulation (TBS) wurde der Patient gebeten auf einem bequemen Lehnstuhl Platz zu nehmen. Sein Kopf wurde in der gepolsterten Halterung fixiert, so dass so auch geringfügige Bewegungen weitestgehend unterbunden wurden. Der rechte Arm wurde entspannt auf der Stuhllehne abgelegt. Die Ableitung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) zur Bestimmung der kortikalen Erregbarkeit erfolgte über den FDI. Dabei wurde die ableitende Elektrode über dem Muskelbauch des M. interosseus dorsalis I und die indifferente Elektrode distal der ersten Phalanx am Zeigefinger platziert.

Vor der ersten Messung wurde das primär motorische Handareal über die Einzelimpuls- TMS möglichst genau lokalisiert. Dafür wurde mit Hilfe eines Maßbandes der Punkt vermessen und markiert, welcher sich 4- 5cm lateral und 1cm rostral des Vertex befindet. An diesem Punkt wurde die Spule zunächst in einem Winkel von 45° zur Mittellinie des Schädels auf dem Probandenkopf platziert und mit einer speziellen Halterung flexibel in Position gehalten. Daraufhin erfolgte die Suche nach dem optimalen Reizort. Das heißt es wurde diejenige Position gesucht, an welcher die geringste Magnetfeldstärke zu einem größtmöglichen Potential führt. Dazu wurde zunächst mit hoher Intensität stimuliert, um auch an weiter entfernten Reizorten ein Signal zu erhalten. Die Annäherung an den optimalen Reizort konnte an Hand der Größenzunahme der motorisch evozierten Potentiale registriert werden. Die Position der Spule wurde daraufhin auf dem Schädel des Patienten markiert und die Spulen- Halterung fixiert.

Zur Bestimmung der Ruheschwelle wurde die Intensität auf ein Maß eingestellt, bei dem wenigstens 5 von 10 Stimuli zu einem motorischen Antwortpotential von 0,5mV oder mehr führte. Anschließend erfolgte die Suche nach der Stimulationsintensität, bei welcher in mindestens 50% der Fälle ein etwa 1mV großes Potential evoziert wurde. Zuletzt wurde die aktiv motorische Schwelle (AMT) bestimmt. Dazu hatte der Proband eine Rolle mit ca. 3cm Durchmesser mit mittlerer Kraft zwischen Daumen

und Zeigefinger zu halten. Es wurde wieder die Intensität bestimmt, bei der mindestens 5 von 10 Stimuli zu einer Potentialamplitude von 0,5 mV führte.

Zur Einzelimpuls- TMS wurden dem Probanden nach korrekter Positionierung der Spule 30 Einzelreize mit der Intensität der 1mV- Schwelle verabreicht und die motorisch evozierten Potentiale aufgezeichnet. Die Impulse wurden in einem Abstand von etwa 5s abgegeben. Um eine rhythmische Stimulation zu verhindern variierte das Stimulationsintervall randomisiert um bis zu 30%.

Die Theta- Burst- Stimulation (TBS) wurde zur Gewährleistung der Doppelverblindung von einem zweiten Versuchsleiter durchgeführt. Es wurden 600 Impulse in Form von Dreiersalven mit einer Frequenz von 50 Hz in einem Abstand von je 200ms über dem linken primär motorischen Kortex (M1) appliziert (Abb. 2.1). Die hierzu eingestellte Intensität entsprach je nach Versuchsbedingung 80% oder 30% der aktiv motorischen Schwelle (AMT). Nach Abgabe der Hälfte der Impulse wurde, um die Sicherheit des Probanden zu gewährleisten, eine kurze Pause von etwa einer Minute eingelegt.

Theta- Burst- Stimulation (TBS):

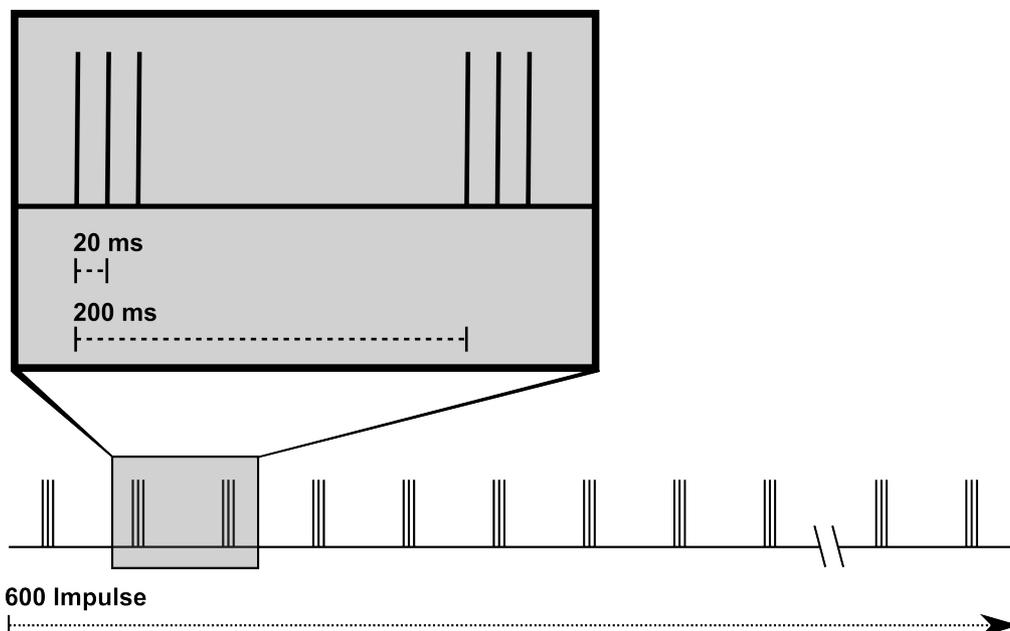


Abb. 2.1. Darstellung der Impulsabfolge der Theta- Burst- Stimulation (TBS). Insgesamt wurden 600 Impulse abgegeben. In einem zeitlichen Abstand von 200ms wurden Salven von je drei Impulsen appliziert. Die Impulse einer Salve hatten in einen zeitlichen Abstand von je 20ms.

2. 2. 2. Tremormessung

Zur Analyse des Tremors wurden sowohl eine Oberflächen- Elektromyographie (EMG), als auch eine Messung der Beschleunigung der Hand mit Hilfe eines Akzelerometers durchgeführt. Die EMG- Ableitung erfolgte über dem M. interosseus dorsalis I (FDI), dem M. flexor carpi ulnaris (FCU) und dem M. extensor carpi ulnaris (ECU) mittels Silberchlorid- Elektroden. Das Akzelerometer wurde auf dem rechten Zeigefinger platziert.

Die Aufzeichnung und Analyse der Daten erfolgte mit Hilfe des Programms Cpeak. Bestimmt wurde zum einen mittels Spektralanalyse auf Basis der Fast- Fourier- Transformation die Peakfrequenz und die Tremor- Totalpower als Maß für die Tremoramplitude. Des weiteren wurde die intermuskuläre Kohärenz zwischen den Muskeln M. extensor carpi ulnaris und M. interosseus dorsalis I sowie den Muskeln M. extensor carpi ulnaris und M. flexor carpi ulnaris berechnet.

Die Kohärenz ist ein Maß für die lineare Korrelation zweier Frequenzspektren. Durch ihre Berechnung ist es möglich, eine Aussage über die Kopplung zweier Zeitreihen, in unserem Fall der mittels der Elektromyographie gemessenen Tremoraktivität zweier antagonistischer Muskeln, zu treffen. Sie kann Werte von 0- 1 annehmen, wobei 0 bedeutet, dass keinerlei Kopplung und bei 1 die maximal mögliche Kopplung zwischen den jeweils gemessenen Muskeln besteht. Zur Berechnung der Kohärenz wird das Quadrat der Kreuzspektraldichte der beiden oszillatorischen EMG- Signale durch das Produkt beider Autospektren dividiert. Eine deutliche Kohärenz der Frequenzen kann auf einen zentralen oszillatorischen Schrittmacher hinweisen.

2. 2. 2. 1. Durchführung der Tremormessung

Die Silberchlorid- Elektroden zur Elektromyographie (EMG) und zur Ableitung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) wurden nach Reduktion des Hautwiderstands mittels Ethanol über dem M. interosseus dorsalis I (FDI), dem M. flexor carpi ulnaris (FCU) und dem M. extensor carpi ulnaris (ECU) des rechten Arms aufgebracht. Die Ableitung erfolgte bipolar. Die differente Elektrode wurde am Muskelbauch, die indifferente in etwa 3- 4cm Entfernung über dem Muskelansatz aufgebracht, bzw. im Falle des M. interosseus dorsalis I an der proximalen Phalanx des Digitus indicis. Am Handgelenk wurde mit einem Klettband eine zur Erdung dienende Elektrode fixiert, welche zur Verbesserung der Leitfähigkeit mit einer Elektrodenpaste bestrichen wurde.

Das Akzelerometer wurde am Mittelglied des Digitus indicis der rechten Hand mit Klebeband befestigt. Während der Messungen saßen die Probanden aufrecht in einem Stuhl und ihr rechter Arm ruhte auf der Stuhllehne. Die Hand, im Handgelenk frei beweglich, wurde von den Probanden den Anweisungen des Versuchsleiters entsprechend in Position gehalten.

Es wurde dreimal hintereinander jeweils eine Messung in Ruhe durchgeführt, eine unter einer Haltebedingung und eine unter Anspannung des M. interosseus dorsalis I (FDI). Jede Einzelmessung dauerte 30 Sekunden. Bei der Haltebedingung wurde der Proband aufgefordert, seine Hand in einer Mittellage zu halten, das heißt in 0- Grad-Gelenkstellung. Zur Anspannung des M. interosseus dorsalis I wurde eine eigens angefertigte Feder- Konstruktion genutzt, welche es dem Patienten ermöglichte diesen Muskel bei jeder der folgenden Messungen unter dieser Bedingung reproduzierbar gleich stark an zu spannen.

2. 2. 3. Klinische Beurteilung des Tremors

Zur Analyse der Klinik wurde auf die 1993 etablierte Tremor Beurteilungsskala (TRS) nach Fahn, Tolosa und Marin zurückgegriffen. Hiervon wurden ausschließlich die Items A und B betrachtet und mit Punkten von 0- 4 bewertet.

In Teil A des Tests wurde der Tremor in Ruhe, im Halteversuch und unter Zielbewegung, im Finger- Nase- Versuch betrachtet. Kriterien der Punktevergabe waren: 0= kein Tremor; 1= Amplitude von <0,5cm, intermittierendes Auftreten; 2= mäßige Amplitude, Tremor andauernd; 3= Tremor deutlich ausgeprägt, Amplitude 1-2cm; 4= starker Tremor, Amplitude >2cm.

In Teil B wurde der Proband aufgefordert Wasser aus einem Becher in einer Hand in den leeren Becher der anderen Hand zu schütten und umgekehrt.

Außerdem sollten in diesem Teil sowohl mit der rechten, als auch der linken Hand, Archimedesspiralen und gerade Linien in zwei verschiedenen Schwierigkeitsgraden gezeichnet und eine Schriftprobe abgegeben werden. Kriterien der Punktevergabe waren hier: 0= Normalbefund; 1= leichtes Zittern, Linien kreuzen gelegentlich; 2= mäßiges Zittern, Linien kreuzen häufig; 3= große Schwierigkeiten bei der Durchführung der Aufgabe; 4= Durchführung der Aufgabe unmöglich.

Alle oben beschriebenen Tests wurden per Videoaufnahme dokumentiert und die Tremorauswertung zu einem späteren Zeitpunkt von einem verblindeten Studienarzt durchgeführt.

2. 2. 4. Versuchsablauf

Übersicht über den Versuchsablauf:

vor Stimulation	Baseline	1. Mittelwert aus 3 Tremormessungen je 3 Bedingungen (Ruhe, Halte, FDI) 2. klinische Testung
	<5 min	Einzelimpuls- TMS Bedingung: Ruhe/ 1mV- Schwelle
Theta- Burst- Stimulation		Kontinuierliche Theta- Burst- Stimulation (cTBS), 600 Impulse über M1 links, Zielmuskel FDI der rechten Hand 30% oder 80% der AMT
nach Stimulation	1 min	Einzelimpuls- TMS Bedingung: Ruhe/ 1mV- Schwelle
	10 min	1. Mittelwert aus 2 Tremormessungen je 3 Bedingungen (Ruhe, Halte, FDI) 2. klinische Testung
	25 min	Einzelimpuls- TMS Bedingung: Ruhe/ 1mV- Schwelle
	30 min	1. Mittelwert aus 2 Tremormessungen je 3 Bedingungen (Ruhe, Halte, FDI) 2. klinische Testung
	45 min	1. Mittelwert aus 2 Tremormessungen je 3 Bedingungen (Ruhe, Halte, FDI) 2. klinische Testung
	60 min	Einzelimpuls- TMS Bedingung: Ruhe/ 1mV- Schwelle

Abb. 2.2. Dargestellt ist der Versuchsablauf Zu Beginn wurde die Baseline- Tremormessung durchgeführt. Der Tremor wurde jeweils über 30s unter drei verschiedenen Bedingungen (Ruhe, Halte, M. Interosseus dorsalis I (FDI)) aufgezeichnet. Diese Messungen wurde drei Mal wiederholt. Daran anschließend erfolgte die klinische Testung. Danach erfolgte die Baseline- Einzelimpuls- TMS mit Applikation der 30 Stimuli über dem Primär motorischen Kortex (M1) und daraufhin die kontinuierliche Theta- Burst- Stimulation (cTBS). Im Anschluss daran wurde erneut die Einzelimpuls- TMS durchgeführt. Daran schlossen sich im Wechsel klinische Tests, Tremormessungen und Einzelimpuls- TMS an.

Die Tremormessungen wurden nach der TBS aus Zeitgründen nur noch zwei Mal wiederholt.

Ausschließlich am ersten Versuchstag erfolgte vor Beginn der Messungen eine klinisch neurologische Untersuchung und Aufklärung der Probanden.

Zu Versuchsbeginn wurden die Elektromyographie (EMG)- Oberflächenelektroden, sowie die Erde wie oben beschrieben befestigt. Danach erfolgten die Bestimmung der exakten Spulenposition, sowie die Schwellenbestimmung.

Im Anschluss daran wurden, wie aus der Abbildung 2.2. ersichtlich, vor und nach der kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation (cTBS) in regelmäßigem Wechsel quantitative Tremormessungen mittels Akzelerometrie, die klinische Beurteilung des Tremors und die Messung der Änderung der kortikalen Exzitabilität durch die Transkranielle- Einzelimpuls- Magnetstimulation (TMS) durchgeführt, um den zeitlichen Verlauf eines möglichen Theta- Burst- stimulations- Effektes zu dokumentieren.

2. 2. 5. Statistik

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics 19. Der Effekt der kontinuierlichen Theta- burst Stimulation (cTBS) auf die Tremoramplitude (Tremor Total Power) und der Effekt auf die Amplituden der motorisch evozierten Potentiale (MEP) wurde mit Hilfe einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) für die Zeitpunkte vor Stimulation (Baseline), sowie 10min, 30min und 45min nach der Stimulation untersucht. Dabei wurden für die Tremor Total Power zur Gewährleistung der Normalverteilung logarithmisch transformierten Werte verwendet. Die Änderung der Tremorstärke in den klinischen Messungen, erhoben mittels der Fahn- Tolosa- Marin- Tremorbeurteilungsskala (TRS), wurde mit Hilfe des Friedmann Tests untersucht.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse der Studie aufgeführt. Eine vollständige Darstellung aller erhobenen Daten finden sich in tabellarischer und graphischer Form im Anhang.

3. 1. Tremoranalyse

In der Analyse der Akzelerometerdaten zeigte sich in der Patientengruppe nach einer kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation (cTBS) mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) eine signifikante und über die drei Messungen 10min, 30min und 45min nach der Stimulation fortbestehende Abnahme der Tremoramplitude ($p=0,001$).

Abbildung 3.1. zeigt eine deutliche, sofortige Reduktion der Tremoramplitude nach der Stimulation bei den mit 80% der aktiv motorischen Schwelle stimulierten Patienten, welche von einem Plateau niedriger Tremoramplituden gefolgt ist.

Damit hielt die Minderung der Tremoramplitude bei den untersuchten Patienten mindestens 45 Minuten an. Im Vergleich dazu veränderte sich im Anschluss an die Stimulation mit 30% der aktiv motorischen Schwelle die Tremoramplitude nur unwesentlich über den Zeitraum der drei Verlaufsmessungen ($p=0,796$).

In der prozentualen Darstellung der einzelnen Tremor-Messwerte in Bezug auf die Baselinemessungen vor der Stimulation wird deutlich, dass in nur zwei Messungen nach der Stimulation die Tremoramplitude nicht unter den Ausgangswert sinkt (Abbildung 3.2. (A)). Indessen streuen nach Stimulation mit 30% der aktiv motorischen Schwelle die Werte auch deutlich über das Ausgangsniveau der Tremoramplitude. Ein Effekt ist hier nicht nachweisbar (Abbildung 3.2. (B)).

Die Stimulation der Normalprobanden (NP) sowohl mit 80%, als auch die mit 30% der aktiv motorischen Schwelle hatte eine leichte Minderung der Amplitude des physiologischen Tremors zur Folge (Abbildung 3.3), die jedoch weder nach Stimulation mit 80% ($p=0,824$) noch nach Stimulation mit 30% der aktiv motorischen Schwelle ($p=0,073$) gegenüber der Baselinemessung signifikant war. Dies wird insbesondere auch in der auf das Ausgangsniveau der Tremor Total Power normierten Darstellung der Tremoramplituden nach Stimulation deutlich (Abbildung 3.4 (A+B)).

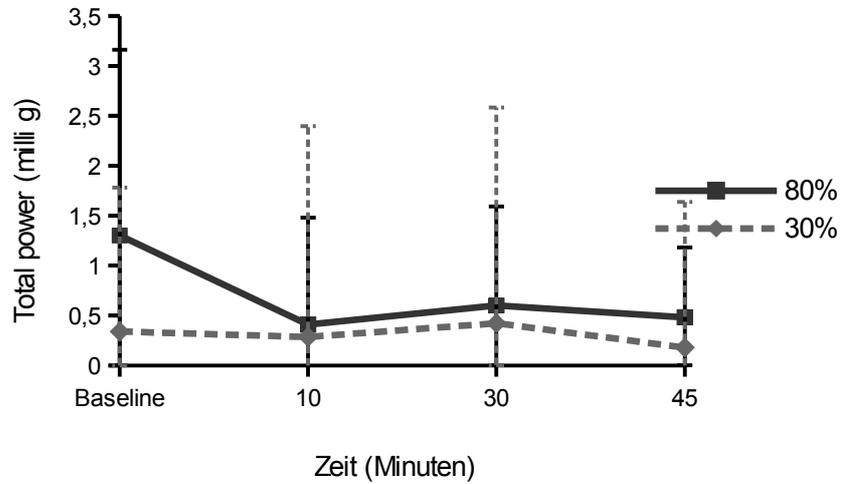


Abb. 3.1. Dargestellt ist die Änderung der Total- Power nach Stimulation mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und mit 30% der AMT bei Patienten mit Essentiellem Tremor (ET). 10 Minuten nach der Stimulation der Patienten mit 80% der AMT zeigt sich eine bereits deutliche Reduktion der Mediane der Tremoramplituden, welche über 45 Min. andauert. Bei Stimulation mit 30% der AMT zeigt sich nur eine marginale Änderung der Tremoramplitude.

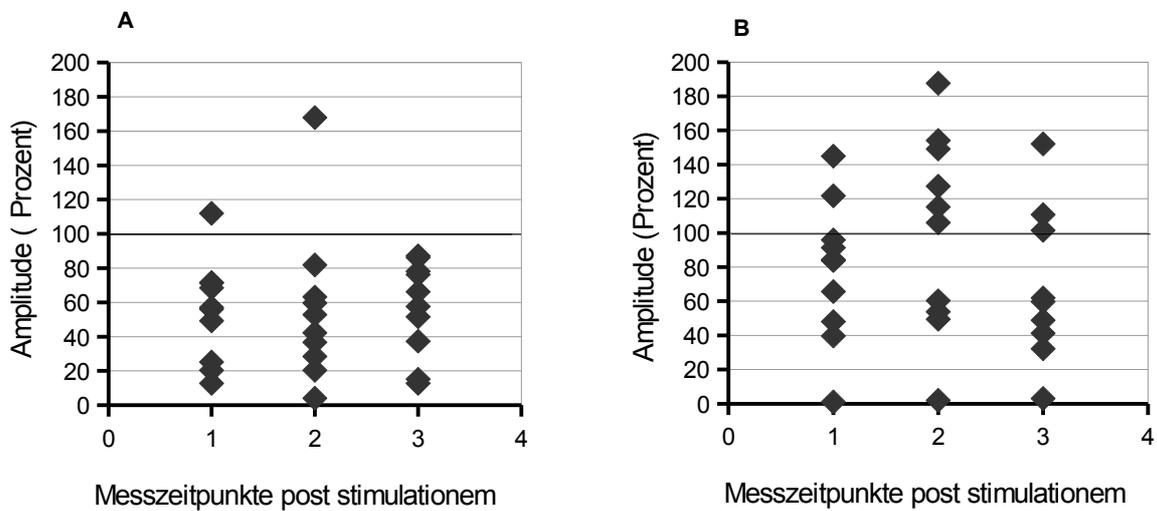


Abb. 3.2. Darstellung der einzelnen Messwerte der 10 Patienten zu den Zeitpunkten 1: 10 Min., 2: 30 Min., 3: 45 Min. nach der Stimulation.

Die prozentuale Darstellung der Tremoramplituden in Bezug auf die Baseline- Daten verdeutlicht, dass die Amplituden nach der Stimulation der Patienten mit 80% der aktiv mot. Schwelle (AMT) bis auf zwei Ausreißer auf Werte unter 100% absinken (A), während sie nach Stimulation mit 30% der AMT um 100% streuen (B).

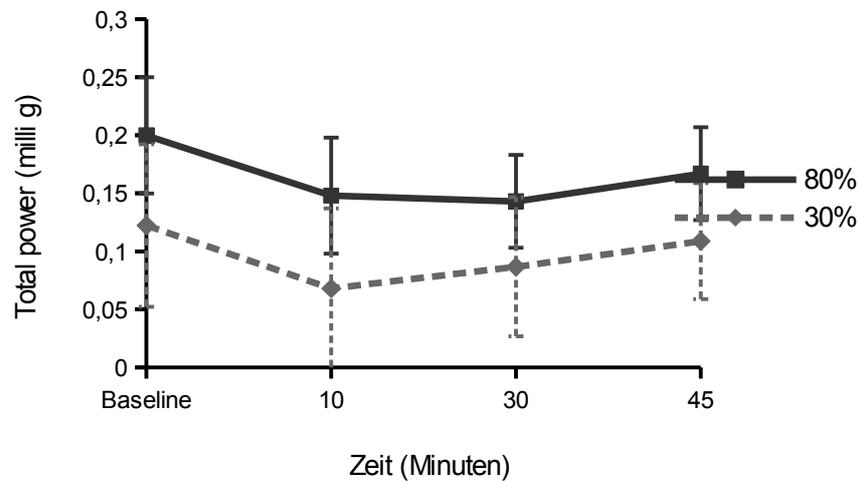


Abb. 3.3. Bei Betrachtung der Mediane der Tremoramplituden zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Stimulation der Normalprobanden (NP) sowohl mit 80%, der aktiv mot. Schwelle (AMT), als auch nach der Stimulation mit 30% der AMT zeigt sich nur eine geringgradige Minderung der Tremoramplitude mit sofortigem Wiederanstieg.

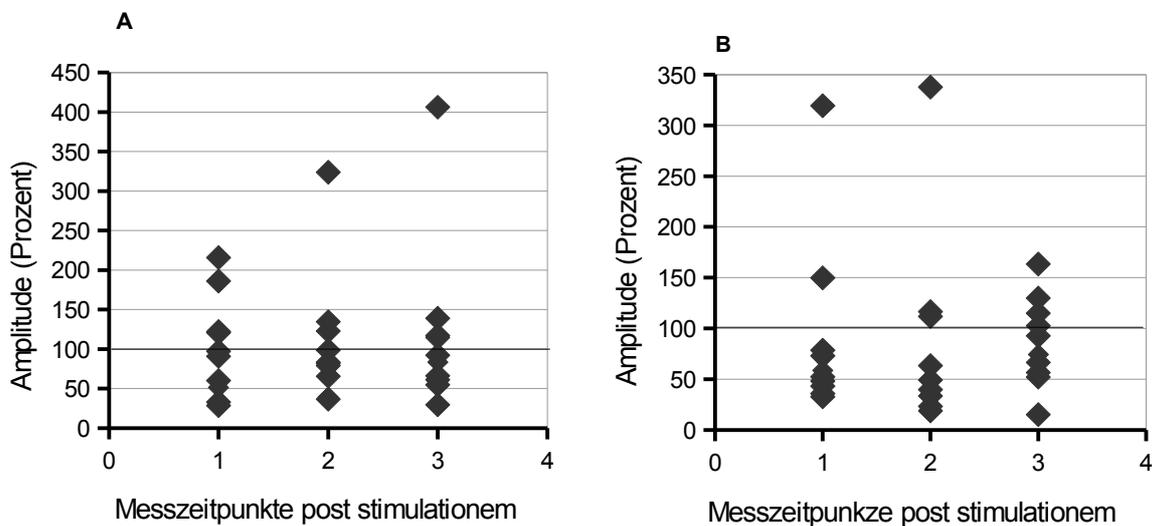


Abb. 3.4. Darstellung der einzelnen Messwerte der 10 Normalprobanden zu den Zeitpunkten 1: 10 Min., 2: 30 Min., 3: 45 Min. nach der Stimulation.

In der prozentualen Darstellung der Tremoramplituden in Bezug auf die Baseline- Daten streuen die Werte nach der Stimulation der Normalprobanden (NP) mit 80% der aktiv mot. Schwelle (AMT) um 100% (A). Nach der Stimulation mit 30% der AMT, sinkt ein Teil der Werte zu den Messzeitpunkten 1 und 2 unter 100%. Zu dem Zeitpunkt 3 streuen die Werte wieder um 100% (B).

3. 2. Kohärenz

Betrachtet wurde die Kohärenz zwischen dem M. interosseus dorsalis I (FDI) und dem M. extensor carpi ulnaris (ECU), sowie die Kohärenz zwischen dem M. flexor carpi ulnaris (FCU) und dem M. extensor carpi ulnaris (ECU). Untersucht wurde hier nur die Patientengruppe.

In beiden Fällen nahm die Kohärenz bis zu 30 Minuten nach der Stimulation mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) zu und sank nach 45 Minuten wieder leicht unter das Ausgangsniveau ab. Diese Veränderungen waren allerdings weder für die Kohärenz zwischen dem M. flexor carpi ulnaris und dem M. extensor carpi ulnaris ($p=0,819$) noch für die Kohärenz zwischen dem M. interosseus dorsalis I und dem M. extensor carpi ulnaris ($p=0,249$) signifikant.

Nach Stimulation mit 30% der aktiv motorischen Schwelle kam es zwischen dem M. flexor carpi ulnaris und dem M. extensor carpi ulnaris ebenfalls 30 Minuten lang zu einer Zunahme der Kohärenz. Die Veränderungen stellten sich jedoch geringer dar, als diejenigen nach Stimulation mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und waren über den Zeitverlauf nach Stimulation ebenfalls nicht signifikant ($p=0,463$).

Die Kohärenz zwischen dem M. interosseus dorsalis I und dem M. extensor carpi ulnaris nahm nach der weniger effektiven Stimulation mit 30% der aktiv motorischen Schwelle kontinuierlich bis 30 Minuten nach der Stimulation ab und stieg nach 45 Minuten wieder etwas über den Ausgangswert an. Es fanden sich aber auch hier keine signifikanten Unterschiede ($p= 0,905$).

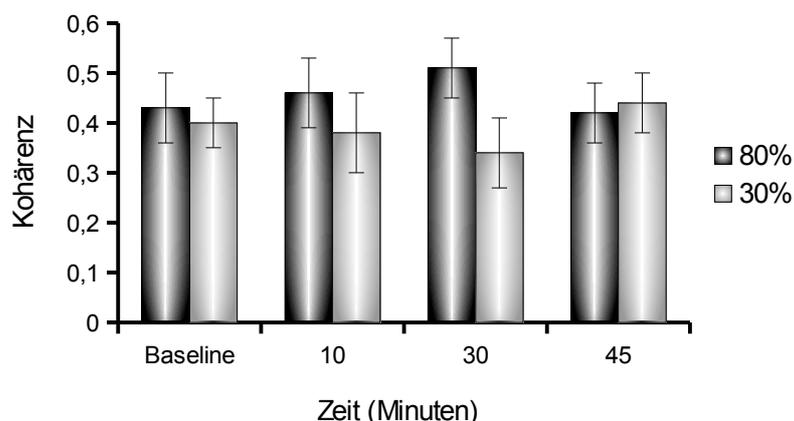


Abb. 3.5. Bei der Darstellung der Mediane der Kohärenz fällt ein Anstieg der Kohärenz des M. flexor carpi ulnaris (FCU) und des M. interosseus dorsalis I (FDI) rechts direkt nach der Stimulation der Patienten mit 80% der aktiv mot. Schwelle (AMT) und eine Minderung der Kohärenz nach der Stimulation mit 30% der AMT auf.

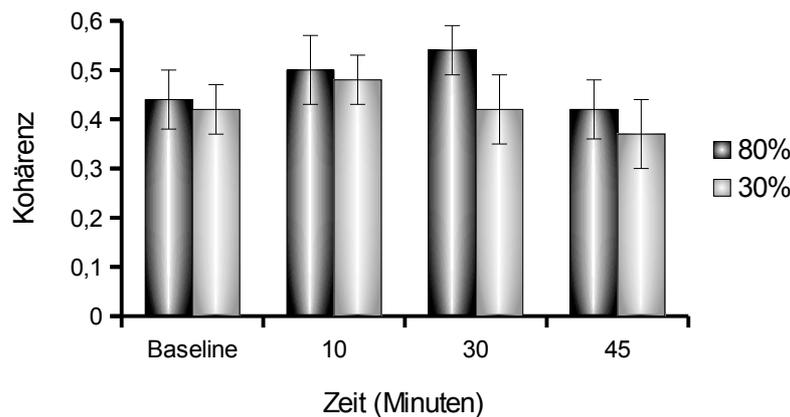


Abb. 3.6. Die Kohärenz des M. flexor carpi ulnaris (FCU) und des M. extensor carpi ulnaris (ECU) rechts nimmt sowohl nach der Stimulation der Patienten mit 80% der aktiv mot. Schwelle (AMT), als auch nach der Stimulation mit 30% der AMT zunächst zu und nach Ablauf von 45 Minuten wieder ab. Darstellung der Mediane der Kohärenz zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Stimulation.

3. 3. Einzelimpuls- Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Bei Auswertung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) zeigte sich in der Patientengruppe nach kontinuierlicher Theta- Burst Stimulation (cTBS) mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) keine signifikante Zu- oder Abnahme der MEP-Amplituden zu den verschiedenen Messzeitpunkten ($p=0,423$). Nach Stimulation mit 30% aktiv motorischen Schwelle zeigte sich ebenfalls keine signifikante Änderung der MEP- Amplituden ($p= 0,772$).

Die prozentuale Veränderung der MEP- Amplitude in Bezug auf die Baseline Messung vor Stimulation (Abbildung 3.7. (A)) zeigt den leichten Anstieg der MEP- Amplituden bei den Patienten nach der Stimulation mit 80% der aktiv motorischen Schwelle. Bei den mit 30% der aktiv motorischen Schwelle stimulierten Patienten verringerten sich die MEP- Amplituden leicht und stiegen dann gegen Ende des Experiments wieder an.

Bei den Normalprobanden (NP) zeigte sich dagegen eine signifikante Reduktion der MEP- Amplitude nach Stimulation mit 80% der aktiv motorischen Schwelle ($p= 0,028$).

Nach Stimulation mit 30% der aktiv motorischen Schwelle zeigte sich keine signifikante Änderung der MEP- Amplituden ($p = 0,891$).

Abbildung 3.7. (B) verdeutlicht den Unterschied zwischen starker Minderung der MEP- Amplituden nach Stimulation mit 80% im Vergleich zu der um den

Ausgangswert schwankenden Amplitudenwerte nach der weniger effektiven Stimulation mit 30% der aktiv motorischen Schwelle bei den Normalprobanden.

In Abbildung 3.8. werden die Unterschiede zwischen den Veränderungen bei Patienten und Normalprobanden veranschaulicht.

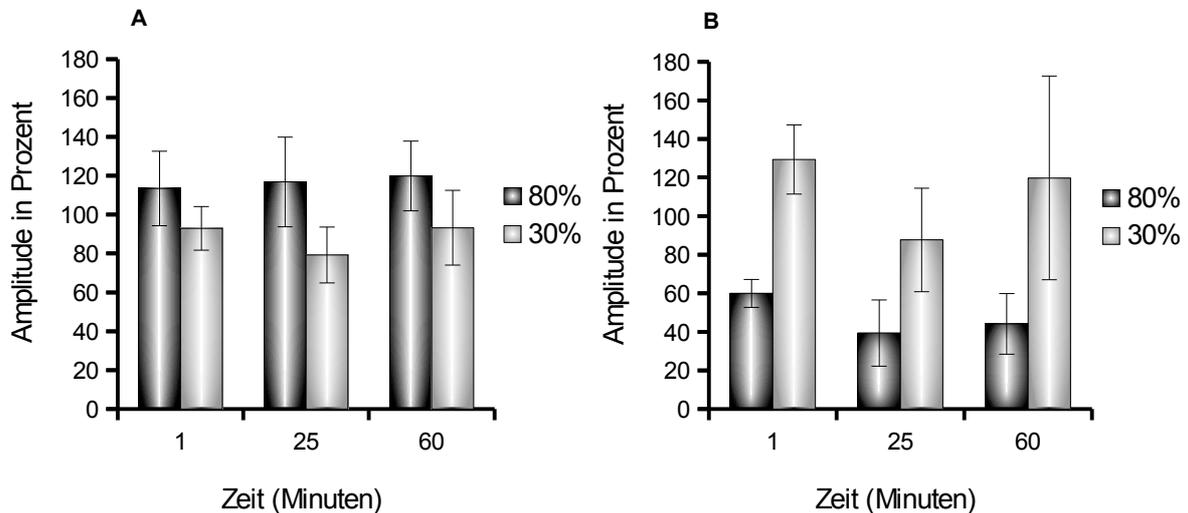


Abb. 3.7. Bei der Darstellung der prozentualen Änderung der Mediane der Amplituden der motorisch evozierten Potentiale (MEP) in Bezug auf die Baselinedaten nach Stimulation der Patienten zeigt sich ein Anstieg der Werte nach der Stimulation mit 80% der aktiv mot. Schwelle (AMT) und ein leichter Abfall der Werte nach Stimulation mit 30% (A). Dahingegen fällt bei der Messung der Normalprobanden (NP) ein deutlicher Abfall der Mediane der MEP- Amplituden nach Stimulation mit 80% der AMT im Vergleich zu um den Ausgangswert schwankenden Werte nach Stimulation mit 30% der AMT auf (B).

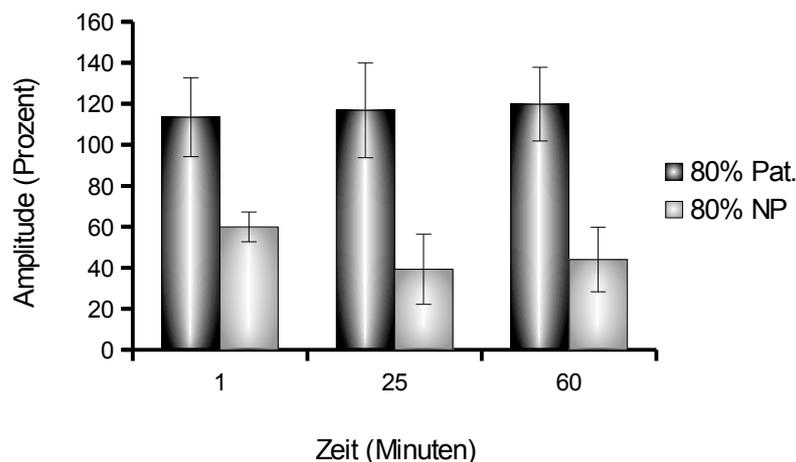


Abb. 3.8. Bei Gegenüberstellung der Mediane der zu verschiedenen Zeitpunkten nach Stimulation mit 80% der aktiv mot. Schwelle (AMT) gemessenen Amplituden der motorisch evozierten Potentiale (MEP) der Patienten und der Normalprobanden (NP) wird die Diskrepanz zwischen einer deutlichen Reduktion der MEP- Amplituden der Normalprobanden (80% NP) post stimulationem und einem leichtem Anstieg der MEP- Amplituden der Patienten (80% Pat.) deutlich.

3. 4. Klinische Beurteilung des Tremors

Bei keinem der Patienten fand sich ein Ruhetremor, bei allen 10 Patienten wurde ein unterschiedlich stark ausgeprägter Halte- und Intentionstremor gesehen.

Sowohl nach Stimulation mit 80%, als auch nach Stimulation mit 30% der aktiv motorischen Schwelle (AMT), wies ein Großteil der Patienten eine leichte Minderung der Tremoramplitude auf (Abbildung 3.9. (A+B)), die jedoch im Verlauf der Messungen weder nach Stimulation mit 80% der aktiv motorischen Schwelle ($p=0,227$) noch nach Stimulation mit 30% der aktiv motorischen Schwelle ($p=0,129$) signifikant war. Dies deckt sich mit der subjektiven Einschätzung der Patienten, die nach keiner Stimulationsmodalität eine Änderung der Tremoramplitude feststellen konnten.

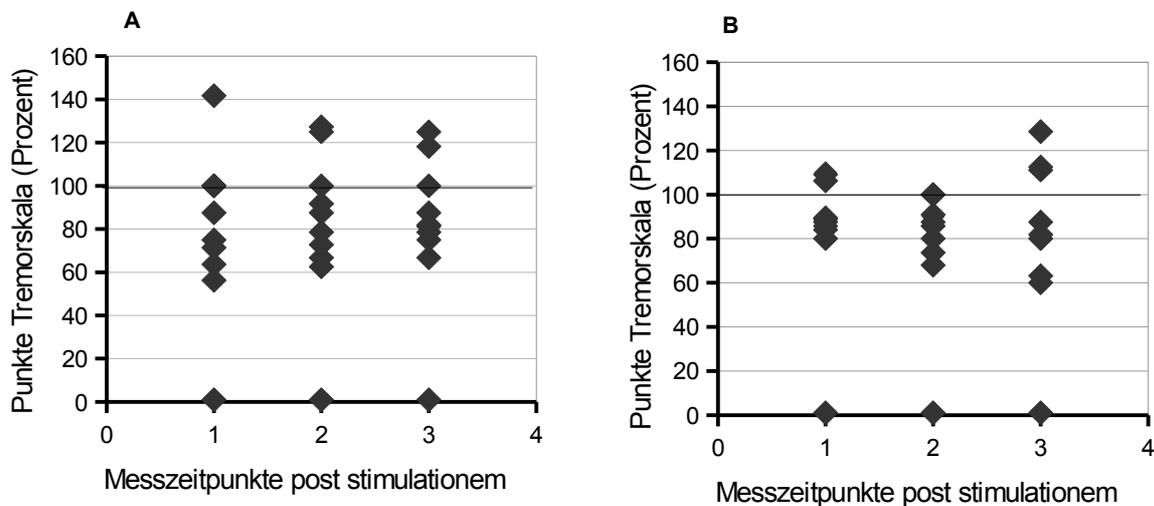


Abb. 3.9. Eine leichte, jedoch nicht signifikante Besserung der Tremorsymptomatik fällt bei der prozentualen Darstellung der mittels der Tremor- Beurteilungsskala (TRS) (Teil A+B) ermittelten Werte der 10 Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten sowohl nach Stimulation mit 80% (A), als auch nach Stimulation mit 30% der aktiv mot. Schwelle (AMT) (B) auf. Gemessen wurde zu den Zeitpunkten 1: 15 Min., 2: 35 Min., 3: 50 Min. nach der Stimulation.

4. Diskussion

In der hier vorliegenden Studie konnten wir eine über 45 Minuten anhaltende, signifikante Minderung der Tremoramplitude nach effektiver, kontinuierlicher Theta-Burst-Stimulation (cTBS) mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) nachweisen. Eine wesentliche Änderung der intermuskulären Kohärenz konnte nicht festgestellt werden. In der klinischen Beurteilung des Tremors war sowohl nach effektiver Stimulation mit 80% der aktiv motorischen Schwelle, als auch nach anzunehmend nicht effektiver Stimulation mit 30% der aktiv motorischen Schwelle kein signifikanter Effekt nachweisbar.

Die Amplituden der motorisch evozierten Potentiale (MEP) als Maß der kortikalen Erregbarkeit waren, wie bei den Normalprobanden (NP) erwartet, nach der kontinuierlichen Theta-Burst Stimulation (TBS) mit 80% der aktiv motorischen Schwelle reduziert, während sie sich bei den Patienten mit Essentiellem Tremor (ET) nicht signifikant veränderten.

4.1. Kritische Betrachtung der Methoden

Zum Ausschluss eines Placeboeffektes wurde in dieser Studie eine Stimulation mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT), von der eine effektive Kortexstimulation zu erwarten ist, mit einer aller Wahrscheinlichkeit nach ineffektiven Stimulation mit 30% der aktiv motorischen Schwelle verglichen. Die Studie wurde außerdem doppelverblindet durchgeführt. Demnach wurden weder Probanden, noch Versuchsleiter vor Beendigung der Datenauswertung über die Stimulationsart an den jeweiligen Versuchstagen informiert.

Leider ist es jedoch für sehr aufmerksame Probanden durchaus möglich einen Unterschied zwischen einer Stimulation mit 30% und einer mit 80% der aktiv motorischen Schwelle zu bemerken. Letztere kann theoretisch durch verstärkte Reizung peripherer Nerven und eine höhere Amplitude der akustischen Emissionen bei Impulsabgabe von einer Stimulation mit 30% Stimulationsintensität unterschieden werden. Durch den Mindestabstand von einer Woche zwischen den zwei Versuchstagen wurde ein direkter Vergleich verhindert und das Risiko für das Auftreten eines Placeboeffektes minimiert.

Die Untersuchung mittels der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) unterlag einigen Störfaktoren.

Die Patienten und Probanden wechselten im Verlauf nach der kontinuierlichen Theta-Burst-Stimulation (cTBS) jeweils vor der Einzelimpuls-TMS den Versuchsraum. Dazu mussten die Probanden aufstehen und einige Meter laufen. Diese Aktion wurde jedoch nicht vor der ersten Aufzeichnung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) nach der Stimulation durchgeführt. Damit ist eine Minderung der MEP-Amplituden dieser ersten Messung nach der kontinuierlichen Theta-Burst-Stimulation durch Müdigkeit nicht ausgeschlossen. Einige Probanden wiederum empfanden die cTBS als recht unangenehm, was möglicherweise einen aktivierenden Effekt mit Steigerung der kortikalen Erregbarkeit, insbesondere bei den mit 80% der aktiv motorischen Schwelle stimulierten Probanden, zur Folge gehabt haben könnte. Letztlich ist jedoch eine signifikante Einflussnahme auf die Messergebnisse unwahrscheinlich, da sich die MEP-Amplituden bei beiden Probandenkollektiven unterschiedlich veränderten. Auf eine Beurteilung der Aufmerksamkeit zur Fehlerquantifizierung beispielsweise durch das Lösen von Mathematikaufgaben oder das Messen des Blinkreflexes wurde bewusst verzichtet, um keine weiteren Störfaktoren zu schaffen.

Einen weiteren Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit könnten die Einzelimpuls-Abgaben selbst gehabt haben. Um diesem unerwünschten Effekt zu vorbeugen, wurden die Impulse mit einer zeitlichen Varianz von 30% abgegeben (Kaelin-Lang 2007). Eine signifikante, kontinuierliche, bei sowohl Normalprobanden, als auch Patienten nachweisbare Zu- oder Abnahme der MEP-Amplituden im Verlauf, konnte nicht nachgewiesen werden.

Des Weiteren war es trotz der Spulen- und Kopfhaltvorrichtung nicht immer möglich die Position der Spule zu jedem Messzeitpunkt perfekt zu rekonstruieren. Lediglich die erste Messung nach der Stimulation wurde mit exakt der selben Spulenposition durchgeführt wie die Baselinemessung. Die MEP-Amplituden nach der kontinuierlichen Theta-Burst-Stimulation variierten jedoch nicht wesentlich in ihrer Ausprägung. Daher hat auch diese Fehlerquelle die Ergebnisse dieser Studie aller Wahrscheinlichkeit nach nicht wesentlich beeinflusst.

Im Gegensatz dazu könnte das im Mittel unterschiedlich hohe Alter der beiden Probandenkollektive von Bedeutung sein. Es ist anzunehmen, dass die kortikale Plastizität des jüngeren Normalprobandenkollektiv im Vergleich zum älteren

Patientenkollektiv höher ist und damit das Alter einen Einfluss auf die Amplituden der motorisch evozierten Potentiale hat (s.u.).

Die quantitative Tremormessung wird insbesondere durch die Variabilität der Tremoramplitude beeinflusst. Aus diesem Grund wurde die Tremormessung zwei- bis dreimal wiederholt und der Mittelwert aus beiden Messungen für die weitere Berechnung herangezogen. Es wäre, betrachtet man einige Messungen mit deutlichen Ausreißern, sinnvoll gewesen noch mindestens eine weitere Tremormessung pro Durchgang durchzuführen. Alternativ hätte die Dauer der einzelnen Tremormessungen verlängert werden können. Da der gesamte Versuchsdurchlauf jedoch bereits in dieser Form sehr zeitaufwendig ist, hätten weitere oder längere Messungen möglicherweise zu einer stärkeren Ermüdung der Patienten/ Normalprobanden gegen Ende des Versuchs geführt, was einen Einfluss auf die Messergebnisse, insbesondere auf die Veränderung der MEP- Amplituden gehabt hätte.

Nicht zuletzt von Bedeutung für die Validität der Studie ist, dass die Anzahl der Probanden, wenn auch für dieses Studiendesign allgemein üblich, verhältnismäßig gering ist.

4.2. Klinischer Effekt der kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation (cTBS)

Dass es möglich ist, durch Theta- Burst- Stimulation (TBS) des Kortex auch klinisch messbare Effekte zu erzielen, haben bereits verschiedene Studien zeigen können. Beispielsweise ist es gelungen bei an Tinnitus erkrankten Personen, durch Stimulation des auditorischen Kortexareals das störende Geräusch zu modulieren und damit eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen (Chung et. al. 2011). In einer Studie von Csifcsak et al. wurde durch Stimulation des sensorischen Kortexareals eine signifikante, klinisch mittels einer Schmerzskala messbare, Schmerzreduktion erreicht (Csifcsak et. al. 2009).

In dieser Studie wurde der Primär motorische Kortex (M1) stimuliert. Eine visuell registrierbare, jedoch nicht signifikante Tremorreduktion wurde in Teilen der klinischen Testung sowohl nach Stimulation mit 80%, als auch nach Stimulation mit nur 30% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) nachgewiesen. Damit kann diese leichte Tremorreduktion kein spezifischer Effekt der effektiven Stimulation sein. Eine Erklärung wäre die im Verlauf nachlassende Anspannung der Patienten, welche

allgemein zu einer Minderung der Tremoramplitude geführt haben könnte. Betrachtet man die relativ grobe Skalierung des Klinischen Tests nach Fahn und Tolosa, könnte außerdem sowohl die lediglich geringe Tremorreduktion nach effektiver, als auch die nicht erwartete Abnahme der Symptomatik nach nicht effektiver Stimulation durch Messfehler bedingt sein.

Die Möglichkeit den Essentiellen Tremor (ET) durch rhythmische Abgabe elektrischer Impulse klinisch signifikant zu reduzieren ist mittels der Tiefen Hirnstimulation (THS) möglich und wird seit langem erfolgreich genutzt (Nazzaro et al. 2012), (De Oliveira et al. 2012). Die Tiefen- Hirnstimulation ist eine invasive Methode, bei der über Elektroden, die je nach Erkrankung in unterschiedlichen subkortikalen Zielgebiete stereotaktisch eingebracht werden und mit einem extrakraniell implantierten Schrittmacher verbunden sind, rhythmisch stimuliert und damit die zentrale Oszillation der Tremores unterbrochen wird. Bisher wurde zur Beeinflussung des Essentiellen Tremors primär der Nucleus (Ncl.) ventralis intermedius des Thalamus stimuliert. Gute Erfolge erzielte man außerdem durch Stimulation der Area posterior subthalamica (Sandvik et al. 2012).

Komplikationen der Tiefen- Hirnstimulation sind vor allem Entzündungen, intrakranielle Blutungen und Lungenarterienembolien. Demnach ist eine solche Therapie eine effektive, jedoch risikoreiche Option. Es gilt daher, eine nicht oder weniger invasive Methode zu finden, die zentralen Tremores, insbesondere den verhältnismäßig benignen Essentiellen Tremor, signifikant zu beeinflussen.

Mit einer weniger invasiven Methode gelang es Moro et al. eine klinisch signifikante Tremorreduktion zu erreichen. In ihrer Studie wurden sowohl bei Patienten mit Essentiellem Tremor als auch bei Patienten mit Morbus Parkinson vier Kontaktelektroden subdural über dem Motorkortex eingebracht und die optimalen Stimulationsparameter eruiert. Drei Monate später wurde daraufhin der Effekt der chronischen Stimulation evaluiert. Im Gegensatz zu den an Morbus Parkinson erkrankten Patienten konnte bei den Patienten mit Essentiellem Tremor eine signifikante, klinisch nachweisbare Tremorreduktion festgestellt werden (Moro et al. 2011). Auch nach einem Jahr war noch ein Effekt nachweisbar. Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Studie war es Moro et. al. mit dieser invasiven Methode möglich die Hirnrinde gezielter, als es mittels der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) möglich ist und damit auch hochenergetischer, sowie länger zu stimulieren.

Es fehlen jedoch noch Langzeitergebnisse und die Methode der kortikalen

Stimulation mit subduralen Elektroden ist invasiv. Damit ist sie mit einem größeren Komplikationsrisiko verbunden als die transkraniellen Stimulationsverfahren.

Die Studie zeigt jedoch, dass entsprechend den Ergebnissen in der hier vorliegenden Arbeit, eine Beeinflussung des Tremors durch Stimulation des motorischen Kortex möglich und eine Beteiligung des Kortex an der Tremorentstehung des Essentiellen Tremor wahrscheinlich ist.

Den ersten Versuch, den Essentiellen Tremor durch den intakten Schädel hindurch mittels Magnetstimulation zu beeinflussen führte Gironell 2002 durch.

Bei zehn Patienten mit Essentiellem Tremor wurden das Cerebellum mit einer niedrigfrequenten repetitiven Transkraniellen Stimulation (rTMS) gereizt und sowohl vor als auch nach der Stimulation eine klinische Tremorbeurteilung, sowie eine Akzelerometrie durchgeführt. Die Messung 5 Minuten nach der Stimulation zeigte sowohl in der apparativen, als auch in der klinischen Messung eine signifikante Tremorreduktion. Nach 60 Minuten war kein Effekt mehr nachweisbar (Gironell et al. 2002).

Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Studie wurde ein anderes Stimulationsprotokoll verwandt und auch das Stimulationszielgebiet war ein anderes. Es wurde mit einer Frequenz von 1Hz über 10 Sekunden lang stimuliert. Dies wurde 30 mal mit Unterbrechung von je 30 Sekunden im Anschluss an jede Stimulation wiederholt. Die repetitive Transkranielle Magnetstimulation mit einer Frequenz von bis zu 1Hz hat sich in verschiedenen Studien am Motorkortex als effektives Verfahren zur Reduktion der kortikalen Erregbarkeit herausgestellt (Siebner et al. 2007; Das TMS- Buch). Es konnten jedoch bisher, wie auch in der Studie von Gironell, nur wenige Minuten anhaltende Effekte beobachtet werden. Mit der Theta- Burst-Stimulation (TBS) ist es hingegen möglich länger andauernde Effekte zu erzielen (Nyffeler et al. 2006). So ist auch in der hier vorliegenden Studie die Reduktion des Tremors mittels Akzelerometrie bis zu 45 Minuten nach der Stimulation nachweisbar. Anders als Gironell, konnte jedoch keine in der klinischen Beurteilung sichtbare Symptomverbesserung nachgewiesen werden, die über die der ineffektiven Placebo-Stimulation hinausging. Es liegt nahe, dass dies in der Wahl eines anderen Zielgebietes begründet liegt.

Eine Theorie der Entstehung des Essentiellen Tremor besagt, dass rhythmische Aktivität der unteren Oliven mit konsekutiver Oszillation des olivocerebellären Kreislaufes ursächlich für die Entstehung des Essentiellen Tremor sein könnten

(Deuschl et al. 2000). Folgt man dieser Annahme, so könnten die Ergebnisse der beiden hier verglichenen Studien einen Hinweis darauf liefern, dass der Kortex im Gegensatz zum Cerebellum lediglich indirekt auf die Tremorentstehung einwirkt (s.u.).

4.3. Einfluss der kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation (cTBS) auf den Tremor und die intermuskuläre Kohärenz

Durch kontinuierliche Theta- Burst- Stimulation (cTBS) mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) konnten wir bei den Patienten mit Essentiellem Tremor (ET) eine mittels Akzelerometrie nachweisbare, signifikante Reduktion der Tremoramplitude erreichen. Diese hielt zudem im Anschluss an die Stimulation über 45 Minuten lang an. Bei den zum Ausschluss eines Placeboeffektes durchgeführten Stimulationen mit 30% der aktiv motorischen Schwelle war kein Effekt auf den Tremor nachweisbar.

Ähnlich wie bei der bereits oben erwähnten Studie von Gironell konnten wir schon wenige Minuten nach der kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation eine signifikante, akzelerometrisch registrierbare Abnahme des Tremors nachweisen (Gironell et al. 2002). Bei Gironell erreichte die Tremorstärke nach Ablauf von 60 Minuten wieder das Ausgangsniveau, während die Tremorintensität in der hier vorliegenden Studie über 45 Minuten nach der Stimulation mit 80% der aktiv motorischen Schwelle konstant gering blieb.

Im Gegensatz dazu konnte in einer vergleichbaren Studie an Patienten mit Essentiellen Tremor eine Tremorreduktion im Anschluss an eine kathodale, sowie an eine anodale transkranielle Gleichstromstimulation erst nach 35 Minuten erzielt werden (Hellriegel, et al. 2008). Es wurden wie auch in dieser Studie vor und nach der Stimulation motorisch evozierte Potentiale (MEP) aufgezeichnet und klinisch, sowie technische Tremormessungen durchgeführt. Die in jener Studie gemessene gleichmäßige Minderung der Symptomatik, könnte ebenfalls auf eine im Versuchsverlauf nachlassende Anspannung zurückzuführen oder durch einen Placeboeffekt bedingt sein. Alternativ könnte der unterschiedliche Zeitpunkt der Maximalwirkung auch auf die Stimulationsart zurück zu führen sein. Das hieße, dass gepulste Stimulationsprotokolle einen rascheren Effekt erzielten, als die Gleichstromstimulation.

Im Anschluss an die Applikation des kathodalen Gleichstroms konnten Hellriegel et al. außerdem eine signifikante Abnahme der intermuskulären Kohärenz nachweisen.

Im Gegensatz dazu nahm die intermuskuläre Kohärenz in der hier vorliegenden Studie nach effektiver Stimulation kontinuierlich zu. Das betrifft sowohl die Kohärenz zwischen dem M. interosseus dorsalis I (FDI) und dem M. extensor carpi ulnaris (ECU), als auch die zwischen dem M. flexor carpi ulnaris (FCU) und dem M. extensor carpi ulnaris. Diese Kohärenzzunahme war allerdings nicht signifikant. Auch die Kohärenz zwischen dem M. flexor carpi ulnaris und dem M. extensor carpi ulnaris nach Stimulation mit 30% der aktiv motorischen Schwelle nahm zu.

Dass die intermuskuläre Kohärenz mit zentralen, den Kortex mit einbeziehenden Oszillationen korreliert ist, wurde 1999 durch Brown et al. gezeigt (Brown et al. 1999). Bereits 2001 konnten Hellwig et al. bei Patienten mit Essentiellem Tremor eine hochsignifikante Kohärenz der Tremorfrequenz zwischen Elektromyographie (EMG)- und Elektroenzephalographie (EEG)- Ableitung nachweisen. Die maximale Kohärenz wurde bei der EEG- Ableitung über dem kontralateralen sensomotorischen Kortex gemessen (Hellwig et al. 2001). Rootselaar et al. verglichen die Kohärenzen bei kortikalem myoklonischen Tremor mit denen von Normalprobanden (NP) und Patienten mit Essentiellem Tremor. Sie fanden bei letztgenannten zusätzlich zu der auch bei Normalprobanden nachweisbaren Kohärenz bei einer Frequenz von 20 Hz, eine Kohärenz bei der Tremorfrequenz (Rootselaar et al. 2006).

Im Gegensatz zu diesen Arbeiten konnte 2000 in einer vergleichbaren Studie von Halliday et al. keine Kohärenz der Tremorfrequenz des Essentiellen Tremors zwischen Magnetenzephalographie (MEG)- und EMG- Ableitungen nachgewiesen werden (Halliday et al. 2000). Möglicherweise ist die Magnetenzephalographie weniger selektiv als die Elektroenzephalographie. Andererseits ist es auch möglich, dass die über den Kortex laufende Oszillation lediglich eine Reflexion der den Tremor verursachenden Oszillation in tiefer gelegenen Hirnarealen darstellt und daher mit der Magnetenzephalographie schlechter erfasst werden kann als mit der Elektroenzephalographie. Sogar periphere Oszillationsquellen könnten über afferente Bahnen zu solch einer den Kortex mit einbeziehenden kreisenden Erregung mit gleicher Phasenrelation führen (Mc Auley 2001), (van Rootselaar 2006).

Bei signifikanter Tremorreduktion in der Akzeleometrie hätten wir nach Stimulation des Motorkortex mit 80% der aktiv motorischen Schwelle eine Abnahme der intermuskulären Kohärenz als Zeichen der verminderten Aktivität des zerebralen oszillatorischen Netzwerks erwartet (s.u.). Unter Berücksichtigung der Tremoraktivität

der relativ großen Muskelgruppen wie den Handextensoren und- flexoren ist die mangelnde Kohärenzabnahme am ehesten als messfehlerbedingt zu werten.

4.4. Veränderung der Amplituden der motorisch evozierten Potentiale (MEP) nach kontinuierlicher Theta- Burst- Stimulation (cTBS)

Die Theta- Burst- Stimulation, als hoch- repetitive transkranielle Magnetstimulation, wurde 2005 von Huang et al. etabliert. Als Maß für die Effektivität der Stimulation wurde die Veränderung der kortikalen Erregbarkeit über die Änderung der Amplituden der motorisch evozierten Potentiale (MEP) gemessen. Im Anschluss an die Stimulation konnte über eine Dauer von 20 Minuten eine Minderung der MEP- Amplituden nachgewiesen werden (Huang, Rothwell et al. 2005).

Auch in unserer Studie gelang es uns bei den gesunden Probanden eine signifikante MEP- Amplituden Abnahme im Anschluss an die Theta- Burst- Stimulation (TBS) nachzuweisen und somit die Ergebnisse gut zu reproduzieren.

Bei Auswertung der Patientendaten hingegen registrierten wir keine vergleichbare MEP- Amplitudenabnahme, sondern im Gegenteil sogar eine leichte, allerdings nicht signifikante, über 45 Minuten nach der Stimulation andauernde Amplitudenzunahme. In der vergleichbaren Arbeit von Hellriegel et al. konnte nach Applikation eines Gleichstroms am Primär motorischen Kortex ebenfalls keine MEP- Amplitudenabnahme im Patientenkollektiv mit Essentiellem Tremor (ET) nachgewiesen werden, während auch in dieser Studie die korrekte Durchführung der Methode an einem Normalprobandenkollektiv belegt werden konnte (Hellriegel et al. 2008).

Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen wäre der von der Studie Huang et al. abweichende Versuchsablauf. Sowohl bei der Studie von Hellriegel, als auch in der hier vorliegenden Studie wurden zwischen den Einzelimpuls- TMS motorische Aufgaben durchgeführt, welche eine gewisse Veränderung der Exzitabilität des Kortex zur Folge gehabt haben könnten. Diese Übungen beanspruchten unseren Stimulations- Zielmuskel, den M. interosseus dorsalis I (FDI) in besonderem Maße. Demnach hätten diese motorischen Aufgaben einen bahnenden Effekt und zu einem Anstieg der MEP- Amplituden geführt. Es wäre möglich, dass diese Bahnung dem Effekt der kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation entgegenwirkt. Die Tatsache allerdings, dass der von der Studie Huang abweichende Versuchsablauf das Normalprobandenkollektiv im Gegensatz zu dem Patientenkollektiv nicht oder

deutlich weniger beeinflusst haben soll ist möglich, aber unwahrscheinlich.

Eine weitere Erklärung für das von den Erwartungen abweichende Verhalten der MEP- Amplituden wäre das unterschiedliche Durchschnittsalter der Probandenkollektive. Das Normalprobandenkollektiv war im Schnitt jüngeren Alters (Patienten: 65 Jahre, Probanden: 55,4 Jahre). In einer Studie von Peinemann et al. wurde eine höhere Beeinflussbarkeit der kortikalen Erregbarkeit bei dieser Gruppe nachgewiesen (Peinemann et al. 2001). Smith et al. konnten jedoch zeigen, dass sich zumindest bei männlichen Probanden die Exzitabilität nicht mit dem Alter zu ändern scheint (Smith et al. 2011). Da wir in das Patientenkollektiv unserer Studie lediglich eine Frau und neun Männer und in unser Normalprobandenkollektiv nur drei Frauen und sieben Männer eingeschlossen hatten, ist anzunehmen, dass das Durchschnittsalter der Probanden nur einen geringen Einfluss auf die Änderung der MEP- Amplituden hatte.

Wenn wir jedoch bei signifikanter Abnahme der Tremoramplitude nach der Theta- Burst- Stimulation annehmen, dass der Kortex den Essentiellen Tremor direkt oder indirekt beeinflusst, ist ein Messfehler die wahrscheinlichste Erklärung für den MEP- Amplitudenanstieg. Bereits in der Studie von Hellriegel et al. wurde postuliert, ein Ruhetremor, welchen Patienten mit Essentiellem Tremor zeigen können (Cohen et al. 2003), könnte Einfluss auf die motorisch evozierten Potentiale nehmen. Fiele ein Stimulus exakt in einen Tremor- Burst, so könnte dies einen Amplitudenanstieg zur Folge haben (Hellriegel et al. 2008). Möglicherweise ist die Anzahl von insgesamt 30 Einzelimpuls- TMS nicht ausreichend, um bei Mittelung der Ergebnisse diese Artefakte auszugleichen.

4.5. Pathophysiologie des Effekts der kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation (cTBS) auf den Essentiellen Tremor (ET)

Eine Exzitabilitätsminderung des Motorkortex der Patienten mit Essentiellem Tremor (ET) konnte in dieser Studie trotz registrierbarer Tremorreduktion nicht nachgewiesen werden. Auch in einer Studie Gentners et al. 2008, sowie in einer von Silvanto 2007 konnten im Anschluss an repetitive Transkranielle Magnetstimulationen (rTMS) Effekte ohne Änderung der kortikalen Erregbarkeit registriert werden (Gentner et al. 2008), (Silvanto et al. 2007).

Fest steht, dass es uns in dieser Studie mittels kontinuierlicher Theta- Burst- Stimulation (cTBS) des Primär motorischen Kortex (M1) gelang den Tremor der

Patienten technisch erfassbar signifikant zu reduzieren. Damit ist eine Beteiligung des Kortex an der Entstehung des Essentiellen Tremors wahrscheinlich.

Denkbar wäre auch, dass der Effekt der Theta- Burst- Stimulation (TBS) auf eine über den Kortex vermittelte indirekte Reizung subkortikaler Strukturen zurückzuführen (Strafella et al. 2003). Die Theta- Burst- Stimulation könnte oszillatorische Afferenzen zu den Pyramidenzellen beeinflussen, ohne direkt auf den Corticospinalstrakt ein zu wirken (Di Lazzaro et al. 2005). Das wiederum könnte einen desynchronisierenden Effekt auf die zentrale Tremoroszillation haben. Hauptmann und Tass zeigten, dass mittels kortikaler Stimulationen nach ähnlichem Stimulationsparadigmen zentrale Oszillationen besonders effektiv und auch länger anhaltend beeinflusst werden konnten (Hauptmann, Tass 2009), (Tass 2003).

4.6. Ausblick

In unserer Studie konnten wir eine signifikante, mittels Akzelerometrie nachweisbare, jedoch lediglich subklinische Tremorreduktion erreichen. Weitere Studien sind nötig, um über die Entstehung des Essentiellen Tremors (ET) und eine potentielle Therapie der Erkrankung mittels repetitiver Transkranieller Magnetstimulation (rTMS) weiter Aufschluss zu geben.

Möglichkeiten den bereits erreichten Effekt zu verstärken, wäre eine Verlängerung der Stimulationsdauer, eine Wiederholung der Stimulation innerhalb kürzerer Abstände oder die Kombination der Stimulation des Primär motorischen Kortex (M1) mit der Reizung anderer Zielbereiche, kortikal oder cerebellär.

Den Versuch, die Dauer der Theta- Burst Stimulation (TBS) zu verdoppeln unternahmen bereits Göttinger Wissenschaftler 2010. An 14 Normalprobanden führten sie sowohl jeweils eine kontinuierliche und eine intermittierende Theta- Burst- Stimulation nach üblichem Stimulationsschema, als auch je eine mit der doppelten Stimulationszeit durch.

Der Effekt war unerwartet. Die hemmende, kontinuierliche Theta- Burst- Stimulation (cTBS) wirkte bei Verdopplung der Stimulationsdauer faszilitierend und die intermittierende Theta- Burst- Stimulation hemmend (Gamboa et al. 2010). Damit scheint eine einfache Verlängerung der Stimulationsdauer keine Lösung für das Problem zu sein.

In einem weiteren Versuch zeigten Gamboa et al., dass auch eine Wiederholung der kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation in einem Abstand von 20 Minuten keinen

deutlicheren Effekt erzielt, als die einmalige Applikation der Reizsalven nach bekanntem Schema (Gamboa et al. 2010).

Auch Nyffeler et al. führten 2009 eine Studie durch, in welcher eine Effektivitätsverbesserung der kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation durch mehrfache Wiederholung erzielt werden sollte. In einem Versuch an Patienten mit visuellem Neglect nach cerebraler Ischämie wurde an einem Tag vier Mal hintereinander eine kontinuierliche Theta- Burst- Stimulation über dem Areal P3 der kontralateralen Hemisphäre, durchgeführt. Daraufhin konnte eine über 32h nach der Stimulation anhaltende Verbesserung der Symptomatik nachgewiesen werden. Die kontinuierliche Theta- Burst- Stimulation wurde zunächst nach 15 Min. wiederholt, dann nach Ablauf von 60 Min. und zuletzt noch einmal nach einer Pause von 75 Min.. Im Unterschied zu unserer Studie wurde allerdings das Areal P3 stimuliert, eine andere Pathologie beeinflusst und ein anderes Stimulationsprotokoll verwandt. Die Reizsalven hatten eine Frequenz von 30 Hz. und einen Abstand von 100ms zueinander. Außerdem wurden 801 Impulse appliziert (Nyffeler et al. Juni 2009). Damit ist die Studie mit der hier vorliegenden nicht direkt vergleichbar.

Khedr et al. gelang es 2006 an Patienten mit Morbus Parkinson mittels einer über 6 Tage lang, täglich über dem Primär motorischen Kortex applizierten, repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation in einer Frequenz von 25 Hz, einen signifikanten, über einen Monat nach der Stimulation klinisch nachweisbaren Effekt zu erzielen. Wurde nach Ablauf des ersten Monats an drei weiteren Tagen täglich eine rTMS mit 25 Hz durchgeführt, so konnte der Effekt sogar auf einen weiteren Monat verlängert werden (Khedr et al. 2006). Damit wurde eine wirklich länger andauernde, klinisch mit Hilfe der Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS) nachweisbare Verbesserung der Symptomatik erreicht. Da ein anderes Stimulationsprotokoll verwendet worden war, ist auch diese Studie nicht direkt mit unserer Studie vergleichbar. Die Resultate lassen jedoch hoffen, dass sich mit Hilfe der kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation ähnlich gute, oder womöglich bessere Ergebnisse durch Wiederholung der Stimulation ggf. auch beim Essentiellen Tremor erzielen lassen.

Eine weitere Möglichkeit den Stimulationseffekt zu verstärken und zu verlängern bietet die kombinierte Stimulation unterschiedlicher kortikaler Areale oder die zusätzliche Stimulation des Cerebellums.

Dass eine niedrigfrequente repetitive Transkranielle Magnetstimulation des Cerebellums dazu in der Lage ist den Essentiellen Tremor klinisch signifikant zu beeinflussen zeigten Gironell et al. bereits 2002 (s.o.) (Gironell et al. 2002).

Kanadische Wissenschaftler wiesen den Einfluss der unmittelbar hinter dem somatosensorischen Kortex gelegenen Brodmann- Area 5 auf den Primär motorischen Kortex (M1) nach. Im Anschluss an eine kontinuierliche Theta- Burst- Stimulation über der Area 5 konnte mittels Einzelimpuls- und Doppelimpuls- TMS ein faszilitierender Effekt nachgewiesen werden (Premji et al. 2011).

Huang zeigte 2009, dass eine kontinuierliche Theta- Burst- Stimulation des Prämotorischen Kortex keinen stärkeren, jedoch länger anhaltenden Effekt erzielt, als die cTBS über dem Primär motorischen Kortex (M1).

Zusammengefasst erscheint es nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Studie und den Ergebnissen der zitierten Arbeiten prinzipiell möglich den Essentiellen Tremor effektiv mittels der Transkraniellen Magnetstimulation zu beeinflussen. Inwieweit eine Anpassung der Stimulationsalgorithmen den Effekt optimieren kann und somit eine therapeutische Anwendung denkbar wird, müssen nachfolgende Studien zeigen.

5. Zusammenfassung

In der hier vorgelegten Studie wurde mittels repetitiver Transkranieller Magnetstimulation (rTMS) der Primär motorische Kortex (M1) von Patienten mit Essentiellem Tremor (ET), sowie von Normalprobanden (NP) durch den intakten Schädel hindurch gezielt gereizt. Ziel war es, eine Beteiligung des Motorkortex an der Entstehung des Essentiellen Tremors nachzuweisen.

An der Studie nahmen sowohl 10 Patienten mit Essentiellem Tremor, als auch eine Kontrollgruppe von 10 Normalprobanden teil.

Mittels der kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation (cTBS) wurde an zwei Versuchstagen der linke Primär motorische Kortex der Probanden gereizt. Um einen Placeboeffekt zu vermeiden, wurde der Versuch doppelt verblindet durchgeführt. An einem Versuchstag wurde eine, Studien an Normalprobanden zufolge, effektive Stimulationsintensität gewählt. An dem jeweils anderen Versuchstag wurde der Primär motorische Kortex mit einer Intensität stimuliert, bei welcher kein oder zumindest ein wesentlich geringerer Effekt zu erwarten war.

Der Stimulationseffekt wurde mittels einer klinischen Beurteilung der Symptomatik und einer technischen Tremormessung vor, so wie 10, 30 und 45 Minuten nach der Stimulation überprüft. Dafür wurden über dem M. interosseus dorsalis I (FDI) der rechten Hand, dem M. flexor carpi ulnaris (FCU), sowie dem M. extensor carpi ulnaris (ECU) des rechten Armes der Probanden Oberflächenelektroden zur Elektromyographie (EMG) aufgebracht und am Digitus indicis der rechten Hand ein Akzelerometer befestigt. Die klinische Veränderung des Tremors wurde per Video-Aufnahme dokumentiert und später analysiert.

Die Beurteilung der kortikalen Exzitabilität erfolgte durch die Einzelimpuls-Transkranielle Magnetstimulation (TMS) sowohl vor, als auch 1 Minute, 25 und 60 Minuten nach der kontinuierlichen Theta- Burst- Stimulation.

Die Tremoranalyse zeigte bei den effektiv stimulierten Patienten eine über einen Zeitraum von 45 Minuten nach der Stimulation fortbestehende, signifikante Senkung der Tremoramplitude. Bei den Normalprobanden und nach anzunehmend ineffektiver Stimulation mit geringer Intensität konnte kein Effekt nachgewiesen werden. Eine

Abnahme der intermuskulären Kohärenz als Ausdruck der verminderten Aktivität des cerebralen oszillatorischen Netzwerks zeigte sich nicht. Möglicherweise ist die Aktivität der großen Muskelgruppen, welche in die Berechnung der Kohärenz mit einfluss, ursächlich für die mangelnde Signifikanz dieses Ergebnisses.

Die Auswertung der klinischen Tests der Patienten ergab sowohl nach effektiver, als auch nach anzunehmend nicht effektiver Stimulation keine signifikanten Ergebnisse. Unter den Normalprobanden fand sich in der klinischen Beurteilung keiner mit einer pathologischen Tremorsymptomatik.

Dass die kontinuierliche Theta- Burst- Stimulation korrekt durchgeführt worden war, zeigte die signifikante Abnahme der Amplituden der motorisch evozierten Potentiale (MEP) der Einzelimpuls- TMS nach effektiver Stimulation der Normalprobanden.

Die effektive Stimulation der Patienten führte hingegen zu keiner wesentlichen Änderung der Amplituden. Damit konnte bei dem Probandenkollektiv mit Essentiellen Tremor keine Exzitabilitätsminderung des Motorkortex nach kontinuierlicher Theta- Burst- Stimulation nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die zentrale oszillatorische Aktivität der Patienten. Ein Zusammenfall der Einzelimpulse mit einem Tremor- Burst könnte zu falsch hohen Amplituden der motorisch evozierten Potentiale geführt haben.

In Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich bei technisch nachweisbarer deutlicher Tremorreduktion nach effektiver kontinuierlicher Theta- Burst- Stimulation des Primär motorischen Kortex feststellen, dass dieser entweder direkt an der Tremorentstehung beteiligt ist oder zumindest eine wichtige Schaltstelle innerhalb des Tremornetzwerks darstellt und damit Interventionen am Motorkortex geeignet für die weitere Erforschung, sowie ggf. für die Therapie des Essentiellen Tremors sind. Mögliche Ansatzpunkte für weitere Studien wären die Wahl veränderter Stimulationsprotokolle oder anderer, evtl. zusätzlicher kortikaler oder cerebellärer Stimulationsloki.

6. Literaturverzeichnis

- Adler, C. H., Shill, H. A., Beach, T. G. (2011). „Essential tremor and Parkinson's disease: lack of a link.“ *Mov. Disord.*: 15;26(3):372-7.
doi: 10.1002/mds.23509. Epub 2011 Jan 31.
- Aridon, P., Ragonese, P., De Fusco, M., Salemi, G., Casari, G., Savettieri, G. (2008). „Further evidence of genetic heterogeneity in familial essential tremor.“ *Parkinsonism Relat Disord.*:14(1):15-8. Epub 2007 Aug 20.
- Bagepally, B. S., Bhatt, M. D., Chandran, V., Saini, J., Bharath, R. D., Vasudev, M., Prasad, C., Yadav, R., Pal, P. K. (2011). „Decrease in Cerebral and Cerebellar Gray Matter in Essential Tremor: A Voxel-Based Morphometric Analysis under 3T MRI.“ *J Neuroimaging.*: doi: 10.1111/j.1552
- Barker, A. T., Jalinous, R., Freeston, I. L. (1985). „Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex.“ *Lancet.* 1985 May 11;1(8437):1106-7.
- Brin. M. F., Lyons, K. E., Doucette, J., Adler, C. H., Caviness, J. N., Comella, C. L., Dubinsky, R. M., Friedman, J. H., Manyam, B. V., Matsumoto, J. Y., Pullman, S.L., Rajput, A. H., Sethi, K. D., Tanner, C., Koller, W. C. (2001). „A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor.“ *Neurology.*: 12;56(11):1523-8.
- Brown, P., Farmer, S. F., Halliday, D. M., Marsden, J., Rosenberg, J. R. (1999). „Coherent cortical and muscle discharge in cortical myoclonus.“ *Brain.*: 122 (Pt 3):461-72.
- Chung, H. K., Tsai, C. H., Lin, Y. C., Chen, J. M., Tsou, Y. A., Wang, C. Y., Lin, C. D., Jeng, F. C., Chung, J. G., Tsai, M. H. (2011). „Effectiveness of Theta-Burst Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treating Chronic Tinnitus.“ *Audiol Neurootol.*: 17(2):112-120.
- Clark, L. N., Park, N., Kisselev, S., Rios, E., Lee, J. H., Louis, E. D. (2010). „Replication of the LINGO1 gene association with essential tremor in a North American population.“ *Eur J Hum Genet.*: 18(7):838-43. Epub 2010 Apr
- Cohen, O., Pullman, S., Jurewicz, E., Watner, D., Louis, E. D. (2003). „Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics.“ *Arch Neurol.*: 60(3):405-10.

- Csifcsak, G., Nitsche, M. A., Baumgärtner, U., Paulus, W., Treede, R. D., Antal, A. (2009). Electrophysiological correlates of reduced pain perception after theta-burst stimulation.“ *Neuroreport.*: 20(12):1051-5.
- Daniels, C., Peller, M., Wolff, S., Alfke, K., Witt, K., Gaser, C., Jansen, O., Siebner, H.R., Deuschl, G. (2006). „Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor.“ *Neurology*: 24;67(8):1452-6.
- De Oliviera, T. H., Ginsberg, M., R., Cooper, S., Nowacki, A., Rezari, A., Deogaonkar, M., Machao, A. G. (2012). „Long-Term Effects of Deep Brain Stimulation for Essential Tremor with Subjective and Objective Quantification via Mailed-In Questionnaires.“ *Stereotact Funct Neurosurg.*: 27;90(6):394-400.
- Deuschl, G., Bain, P., Brin, M. (1998). „Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee.“ *Mov. Disord.*: 13 Suppl 3:2-23.
- Deuschl, G., Elble, R. J. (2000). „The pathophysiology of essential tremor.“ *Neurology.*: 54(11 Suppl 4):S14-20.
- Deuschl, G., Raethjen, J., Lindemann, M., Krack, P. (2001). „The pathophysiology of tremor.“ *Muscle Nerve.*: 24(6):716-35.
- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Saturno, E., Oliviero, A., Dileone, M., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P. A., Ranieri, F., Huang, Y. Z., Rothwell, J. C. (2005). „Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex.“ *J Physiol.*: 565(Pt 3):945-50. Epub 2005 Apr 21.
- Gamboa, O. L., Antal, A., Laczó, B., Moliadze, V., Nitsche, M. A., Paulus, W. (2011). „Impact of repetitive theta burst stimulation on motor cortex excitability.“ *Brain Stimul.*: 4(3):145-51. Epub 2010 Oct 26.
- Gamboa, O. L., Antal, A., Moliadze, V., Paulus, W. (2010). „Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation.“ *Exp Brain Res.*: 204(2):181-7. Epub 2010 Jun 22.
- Gates, J. R., Dhuna, A., Pascual-Leone, A. (1992). „Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation.“ *Epilepsia.*: 33(3):504-8.

- Gentner, R., Wankerl, K., Reinsberger, C., Zeller, D., Classen, J. (2008). „Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity.“ *Cereb Cortex.*: 18(9):2046-53. Epub 2007 Dec 28.
- Gilio, F., Rizzo, V., Siebner, H. R., Rothwell, J. C. (2003). „Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex.“ *J Physiol.*: 551(Pt 2):563-73. Epub 2003 Jun 23.
- Gironell, A., Kulisevsky, J., Lorenzo, J., Barbanj, M., Pascual-Sedano, B., Otermin, P. (2002). „Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study.“ *Arch Neurol.* 59(3):413-7.
- Halliday, D. M., Conway, B. A., Farmer, S. F., Shahani, U., Russell, A. J., Rosenberg, J. R. (2000). „Coherence between low-frequency activation of the motor cortex and tremor in patients with essential tremor.“ *Lancet.*: 355(9210):1149-53.
- Hauptmann, C., Tass, P. A. (2009). „Cumulative and after-effects of short and weak coordinated reset stimulation: a modeling study.“ *J Neural Eng.*: 6(1):016004. Epub 2009 Jan 13.
- Hellriegel, H., Deuschl, G., Raethjen, J., Abstracts of the Twelfth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 22-26, 2008, Chacago, Illinois, USA. *Mov Disord.* 2008; 23 Suppl. 1, S392
- Hellwig, B., Häussler, S., Schelter, B., Lauk, M., Guschlbauer, B., Timmer, J., Lücking, C. H. (2001). „Tremor-correlated cortical activity in essential tremor.“ *Lancet.*: 357(9255):519-23.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., Rothwell, J. C. (2005). „Theta burst stimulation of the human motor cortex.“ *Neuron.*: 20;45(2):201-6.
- Huang, Y. Z., Rothwell, J. C. (2004). „The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex.“ *Clin Neurophysiol.*: 115(5):1069-75.
- Huang, Y. Z., Rothwell, J.C., Lu, C. S., Wang, J., Weng, Y. H., Lai, S. C., Chuang, W. L., Hung, J., Chen, R. S. (2009). „The effect of continuous theta burst stimulation over premotor cortex on circuits in primary motor cortex and spinal cord.“ *Clin Neurophysiol.*: 120(4):796-801. Epub 2009 Feb 23.
- Kaelin-Lang, A., Stibal, A. (2007) „Surgery for Parkinson's disease.“ *Ther Umsch.* 2007 Jan;64(1):21-7.

- Khedr, E. M., Rothwell, J. C., Shawky, O. A., Ahmed, M. A., Hamdy, A. (2006). „Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease.“ *Mov Disord.*: 21(12):2201-5.
- Klebe, S., Stolze, H., Gensing, K., Volkmann, J., Wenzelburger, R., Deuschl, G. (2005). „Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor.“ *Neurology.*: 12;65(1):96-101.
- Koller, W. C, Busenbark, K., Miner, K. (1994). „The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group.“ *Ann Neurol.*: 35(6):717-23.
- Koren, D., Shefer, O., Chistyakov, A., Kaplan, B., Feinsod, M., Klein, E. (2001). „Neuropsychological effects of prefrontal slow rTMS in normal volunteers: a double-blind sham-controlled study.“ *J Clin Exp Neuropsychol.*: 23(4):424-30.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselmann, P., Marsden, C. D. (1993). „Corticocortical inhibition in human motor cortex.“ *J Physiol.*: 471:501-19.
- Liebetanz, D., Fauser, S., Michaelis, T., Czéh, B., Watanabe, T., Paulus, W., Frahm, J., Fuchs, E. (2003). „Safety aspects of chronic low-frequency transcranial magnetic stimulation based on localized proton magnetic resonance spectroscopy and histology of the rat brain.“ *J Psychiatr Res.*: 37(4):277-86.
- Loo, C., Sachdev, P., Elsayed, H., McDarmont, B., Mitchell, P., Wilkinson, M., Parker, G., Gandevia S. (2001). „Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients.“ *Biol Psychiatry.*: 49(7):615-23.
- Lorenz, D., Frederiksen, H., Moises, H., Kopper, F., Deuschl, G., Christensen, K. (2004). „High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age.“ *Neurology.*: 27;62(2):208-11.
- Lou, J. S., Jankovic, J. (1991). „Essential tremor: clinical correlates in 350 patients.“ *Neurology.*: 41(2 (Pt 1)):234-8.
- Louis, E. D. (2001). „Samuel Adams' tremor.“ *Neurology.*: 8;56(9):1201-5.
- Louis, E. D. (2008). „ Environmental epidemiology of essential tremor.“ *Neuroepidemiology.*: 31(3):139-49. Epub 2008 Aug 21.

- Louis, E. D., Ottman, R., Hauser, W. A. (1998). „How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world.“ *Mov Disord.*: 13(1):5-10.
- Louis, E. D., Vonsattel, J. P. (2008). „The emerging neuropathology of essential tremor.“ *Mov. Disord.*: 30;23(2):174-82.
- Lyons, K. E., Pahwa, R. (2008). „Pharmacotherapy of essential tremor : an overview of existing and upcoming agents.“ *CNS Drugs*: 22(12):1037-45. doi: 10.2165/0023210-200822120-00006.
- McAuley, J. H. (2001). „Does essential tremor originate in the cerebral cortex?“ *Lancet.*: 357(9255):492-4.
- Moro, E., Schwalb, J. M., Piboolnurak, P., Poon, Y. Y., Hamani, C., Hung, S. W., Arenovich, T., Lang, A. E., Chen, R., Lozano, A. M. (2011). „Unilateral subdural motor cortex stimulation improves essential tremor but not Parkinson's disease.“ *Brain.*: 134(Pt 7):2096-105. Epub 2011 Jun 6.
- Nagaratnam, N., Kalasabail, G. (1997). „Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke.“ *J Neuro. Sci.*: 149(2):195-6.
- Nazzaro, J. M., Pahwa, R., Lyons, K. E. (2012). „Long-term benefits in quality of life after unilateral thalamic deep brain stimulation for essential tremor.“ *J Neurosurg.*: 117(1):156-61. Epub 2012 Apr 20.
- Nyffeler, T., Cazzoli, D., Hess, C. W., Müri, R. M. (2009). „One session of repeated parietal theta burst stimulation trains induces long-lasting improvement of visual neglect.“ *Stroke.*: 40(8):2791-6. Epub 2009 Jun 11.
- Nyffeler, T., Wurtz, P., Lüscher, H. R., Hess, C. W., Senn, W., Pflugshaupt, T., von Wartburg, R., Lüthi M, Müri RM. (2006). „Repetitive TMS over the human oculomotor cortex: comparison of 1-Hz and theta burst stimulation.“ *Neurosci Lett.*: 409(1):57-60. Epub 2006 Oct 17.
- Pahwa, R., Lyons, K. E. (2003). „Essential tremor: differential diagnosis and current therapy.“ *Am J Med.*: 1;115(2):134-42. Pascual- Leone, A., Cohen, L. G., Shotland, L. I., Dang, N., Pikus, A., Wassermann, E. M., Brasil- Neto, J. P., Valls- Solé, J., Hallett, M. (1992). „No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation.“ *Neurology.*: 42(3 Pt 1):647-51.
- Paulson, G. (2004). „Illnesses of the brain in John Quincy Adams.“ *J Hist. Neurosci.*: 13(4):336-44.

- Peinemann, A., Lehner, C., Conrad, B., Siebner, H. R. (2001). „Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex.“ *Neurosci Lett.*: 2;313(1-2):33-6.
- Post, A., Müller, M.B., Engelmann, M., Keck, M. E. (1999). „Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo.“ *Eur J Neurosci.*: 11(9):3247-54.
- Premji, A., Rai, N., Nelson, A. (2011). „Area 5 influences excitability within the primary motor cortex in humans.“ *PLoS One.*: 6(5):e20023. Epub 2011 May 16.
- Raethjen, J., Govindan, R. B., Kopper, F., Muthuraman, M., Deuschl, G. (2007). „Cortical involvement in the generation of essential tremor.“ *J Neurophysiol.*: 97(5):3219-28. Epub 2007 Mar 7. -6569.2011.00598.x. [Epub ahead of print]
- Rajput, A. H., Robinson, C.A., Rajput, M. L., Robinson, S. L., Rajput, A. (2012) „Essential tremor is not dependent upon cerebellar Purkinje cell loss.“ *Parkinsonism Relat. Disord.*:18(5):626-8. Epub 2012 Feb 3.
- Rizzo, V., Siebner, H. R., Modugno, N., Pesenti, A., Münchau, A., Gerschlager, W., Webb, R. M., Rothwell, J. C. (2004). „Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS.“ *J Physiol.*: 15;554(Pt 2):483-95. Epub 2003 Oct 10.
- Rösler, K.M., Hess, C.W., Heckmann, R., Ludin, H.P. (1989). „Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex.“ *Neurosci Lett.*:1989 May 22;100(1-3):347-52.
- van Rootseelaar, A. F., Mauritius N. M., Koelman, J. H., van der Hoeven, J.H., Bour, L. J., Leenders, K. L., Brown, P., Tijssen, M. A. (2006). „Coherence analysis differentiates between cortical myoclonic tremor and essential tremor.“ *Mov Disord.* 2006 Feb;21(2):215-22.
- Sandvik, U., Koskinen, L. O., Lundquist, A., Blomstedt, P. (2012). „Thalamic and subthalamic deep brain stimulation for essential tremor: where is the optimal target?“ *Neurosurgery.*: 70(4):840-5; discussion 845-6.
- Shimoijima, Y., Morita, H., Nishikawa, N., Kodaira, M., Hashimoto, T., Ikeda, S. I. (2010). „The safety of transcranial magnetic stimulation with deep brain stimulation instruments.“ *Parkinsonism Relat Disord.* 16(2):127-31. Epub 2009 Oct 6.
- Siebner, H. R., Ziemann, U. et al. (2007). „Das TMS- Buch“, Springer- Verlag

- Silvanto, J., Muggleton, N. G., Cowey, A., Walsh, V. (2007). „Neural activation state determines behavioral susceptibility to modified theta burst transcranial magnetic stimulation.“ *Eur J Neurosci.*: 26(2):523-8.
- Singer, C., Sanchez- Ramos, J., Weiner, W. J. (1994). „Gait abnormality in essential tremor.“ *Mov. Disord.*: 9(2):193-6.
- Smith, A. E., Sale, M. V., Higgins, R. D., Wittert, G. A., Pitcher, J. B. (2011). „Male human motor cortex stimulus-response characteristics are not altered by aging.“ *J Appl Physiol.*: 110(1):206-12. Epub 2010 Nov 11.
- Sommer, M., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W. (2002). „Neuronal tissue polarization induced by repetitive transcranial magnetic stimulation?“ *Neuroreport.*: 13(6):809-11.
- Stefansson, H., Steinberg, S., Petursson, H., Gustafsson, O., Gudjonsdottir, I. H., Jonsdottir, G. A., Palsson, S. T., Jonsson, T., Saemundsdottir, J., Bjornsdottir, G., Böttcher, Y., Thorlacius, T., Haubenberger, D., Zimprich, A., Auff, E., Hotzy, C., Testa, C. M., Miyatake, L. A., Rosen, A. R., Kristleifsson, K., Rye, D., Asmus, F., Schöls, L., Dichgans, M., Jakobsson, F., Benedikz, J., Thorsteinsdottir, U., Gulcher, J., Kong, A., Stefansson, K. (2009). „Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor.“ *Nat Genet.*: 41(3):277-9. Epub 2009 Feb 1.
- Stolze, H., Petersen, G., Raethjen, J., Wenzelburger, R., Deuschl, G. (2001). „The gait disorder of advanced essential tremor.“ *Brain* 2001 Nov;124(Pt 11):2278-86.
- Strafella, A. P., Paus, T., Fraraccio, M., Dagher, A. (2003). „Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex.“ *Brain.*: 126(Pt 12):2609-15. Epub 2003 Aug 22.
- Sullivan, K. L., Hauser, R. A., Zesiewicz, T. A. (2004). „Essential tremor. Epidemiology, diagnosis, and treatment.“ *Neurologist.*: 10(5):250-8.
- Tanner, C. M., Goldman, S. M., Lyons, K. E., Aston, D. A., Tetrud, J. W., Welsh, M.D., Langson, J. W., Koller, W. C. (2001). „Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology.“ *Neurology*: 23;57(8):1389-91.
- Tass, P. A. (2003). „A model of desynchronizing deep brain stimulation with a demand-controlled coordinated reset of neural subpopulations.“ *Biol Cybern.*: 89(2):81-8. Epub 2003 Jul 14.

- Wassermann, E. M. (1998). „Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996.“ *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*: 108(1):1-16.
- Wissel, J., Masuhr, F., Schelosky, L., Ebersbach, G., Poewe, W. (1997). „Quantitative assessment of botulinum toxin treatment in 43 patients with head tremor.“ *Mov Disord.*: Sep;12(5):722-6.
- Yamada, H., Tamaki, T., Wakano, K., Mikami, A., Transfeld, E. E. (1995). „Effect of transcranial magnetic stimulation on cerebral function in a monkey model.“ *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* : 97(2):140-4.

7. Anhang

7. 1. 1. Tremormessung, Patienten:

80% der AMT	Baseline	10 Min.	30 Min.	45 Min.
Median	1,3	0,41	0,6	0,48
Mittelwert	3,2	1,75	1,57	1,36
Standardabweichung	5,89	3,39	3,14	2,21
Standardfehler	1,86	1,07	0,99	0,7

Tab. 7.1. Tremormessung mittels ACC1. Median, Mittelwert, Standardabweichung vom Mittelwert und Standardfehler vor Stimulation der Patienten mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und 10, 30 und 45 Minuten nach der Stimulation.

30% der AMT	Baseline	10 Min.	30 Min.	45 Min.
Median	0,34	0,29	0,42	0,18
Mittelwert	0,34	0,29	0,42	0,18
Standardabweichung	4,55	6,67	6,83	4,61
Standardfehler	1,44	2,11	2,16	1,46

Tab. 7.2. Tremormessung mittels ACC1. Median, Mittelwert, Standardabweichung vom Mittelwert und Standardfehler vor Stimulation der Patienten mit 30% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und 10, 30 und 45 Minuten nach der Stimulation.

7. 1. 2. Tremormessung Normalprobanden:

80 der AMT%	Baseline	10 Min.	30 Min.	45 Min.
Median	0,2	0,15	0,14	0,17
Mittelwert	0,2	0,17	0,16	0,18
Standardabweichung	0,14	0,15	0,12	0,13
Standardfehler	0,05	0,05	0,04	0,04

Tab. 7.3. Tremormessung mittels ACC1. Median, Mittelwert, Standardabweichung vom Mittelwert und Standardfehler vor Stimulation der Normalprobanden mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und 10, 30 und 45 Minuten nach der Stimulation.

30% der AMT	Baseline	10 Min.	30 Min.	45 Min.
Median	0,12	0,07	0,09	0,11
Mittelwert	0,2	0,16	0,14	0,16
Standardabweichung	0,22	0,21	0,19	0,16
Standardfehler	0,07	0,07	0,06	0,05

Tab. 7.4. Tremormessung mittels ACC1. Median, Mittelwert, Standardabweichung vom Mittelwert und Standardfehler vor Stimulation der Normalprobanden mit 30% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und 10, 30 und 45 Minuten nach der Stimulation.

7. 2. 1. MEP der Patienten:

80% der AMT	Baseline	1 Min.	25 Min.	60 Min.
Median	100	113,44	116,82	119,84
Mittelwert	100	133	106,47	120
Standardabweichung	0	60,7	73,1	56,76
Standardfehler	0	19,19	23,1	17,94

Tab. 7.5. Messung der motorisch evozierten Potenziale. Median, Mittelwert, Standardabweichung vom Mittelwert und Standardfehler vor Stimulation der Patienten mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und 1, 25 und 60 Minuten nach der Stimulation.

30% der AMT	Baseline	1 Min.	25 Min.	60 Min.
Median	100	92,88	79,2	93,21
Mittelwert	100	98,67	91,42	99,78
Standardabweichung	0	35,55	45,4	60,8
Standardfehler	0	11,24	14,36	19,22

Tab. 7.6. Messung der motorisch evozierten Potenziale. Median, Mittelwert, Standardabweichung vom Mittelwert und Standardfehler vor Stimulation der Patienten mit 30% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und 1, 25 und 60 Minuten nach der Stimulation.

7. 2. 2. MEP der Normalprobanden:

80% der AMT	Baseline	1 Min.	25 Min.	60 Min.
Median	100	59,91	39,33	44,05
Mittelwert	100	62,42	64,86	65,1
Standardabweichung	0	22,89	54,23	49,7
Standardfehler	0	7,24	17,15	15,72

Tab. 7.7. Messung der motorisch evozierten Potenziale. Median, Mittelwert, Standardabweichung vom Mittelwert und Standardfehler vor Stimulation der Normalprobanden mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und 1, 25 und 60 Minuten nach der Stimulation.

30% der aMT	Baseline	1 Min.	25 Min.	60 Min.
Median	100	129,28	87,65	119,71
Mittelwert	100	129,68	122,29	181,74
Standardabweichung	0	56,7	84,77	166,96
Standardfehler	0	17,93	26,81	52,8

Tab. 7.8. Messung der motorisch evozierten Potenziale. Median, Mittelwert, Standardabweichung vom Mittelwert und Standardfehler vor Stimulation mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und 1, 25 und 60 Minuten nach der Stimulation.

7. 3. Klinik der Patienten:

80% der AMT	Baseline	15 Min.	35 Min.	50 Min.
Median	5,75	4,75	5,25	5,75
Mittelwert	5,3	4,55	4,75	4,85
Standardabweichung	2,44	2,27	2,36	2,45
Standardfehler	0,77	0,72	0,75	0,77

Tab. 7.9. Messung der Klinik mittels der Tremorskala. Median, Mittelwert, Standardabweichung vom Mittelwert und Standardfehler vor Stimulation der Patienten mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und 15, 35 und 50 Minuten nach der Stimulation.

30% der AMT	Baseline	15 Min.	35 Min.	50 Min.
Median	6,5	6	5,5	5,5
Mittelwert	6,4	5,9	5,35	5,35
Standardabweichung	3,48	3,03	2,55	2,44
Standardfehler	1,1	0,96	0,81	0,77

Tab. 7.10. Messung der Klinik mittels der Tremorskala. Median, Mittelwert, Standardabweichung vom Mittelwert und Standardfehler vor Stimulation der Patienten mit 30% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und 15, 35 und 50 Minuten nach der Stimulation.

7. 4. 1. Kohärenz der Patienten FDI/ Extensor:

80% der AMT	Baseline	10 Min.	30 Min.	45 Min.
Median	0,43	0,46	0,51	0,42
Mittelwert	0,47	0,5	0,5	0,42
Standardabweichung	0,22	0,21	0,19	0,19
Standardfehler	0,07	0,07	0,06	0,06

Tab. 7.11. Kohärenz zwischen dem M. interosseus dorsalis I und den Handextensoren. Median, Mittelwert, Standardabweichung vom Mittelwert und Standardfehler vor Stimulation der Patienten mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und 10, 30 und 45 Minuten nach der Stimulation.

30% der AMT	Baseline	10 Min.	30 Min.	45 Min.
Median	0,4	0,38	0,34	0,44
Mittelwert	0,43	0,44	0,44	0,46
Standardabweichung	0,17	0,24	0,22	0,2
Standardfehler	0,05	0,08	0,07	0,06

Tab. 7.12. Kohärenz zwischen dem M. interosseus dorsalis I und den Handextensoren. Median, Mittelwert, Standardabweichung vom Mittelwert und Standardfehler vor Stimulation der Patienten mit 30% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und 10, 30 und 45 Minuten nach der Stimulation.

7. 4. 2. Kohärenz der Patienten Flexor/ Extensor:

80% der AMT	Baseline	10 Min.	30 Min.	45 Min.
Median	0,44	0,5	0,54	0,42b
Mittelwert	0,5	0,45	0,48	0,44
Standardabweichung	0,18	0,23	0,16	0,18
Standardfehler	0,06	0,07	0,05	0,06

Tab. 7.13. Kohärenz zwischen den Handflexoren und den Handextensoren. Median, Mittelwert, Standardabweichung vom Mittelwert und Standardfehler vor Stimulation der Patienten mit 80% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und 10, 30 und 45 Minuten nach der Stimulation.

30% der AMT	Baseline	10 Min.	30 Min.	45 Min.
Median	0,42	0,48	0,47	0,37
Mittelwert	0,44	0,48	0,47	0,42
Standardabweichung	0,17	0,16	0,21	0,22
Standardfehler	0,05	0,05	0,07	0,07

Tab. 7.14. Kohärenz zwischen den Handflexoren und den Handextensoren. Median, Mittelwert, Standardabweichung vom Mittelwert und Standardfehler vor Stimulation der Patienten mit 30% der aktiv motorischen Schwelle (AMT) und 10, 30 und 45 Minuten nach der Stimulation.

8. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H. Hellriegel, Assistenzarzt der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig- Holstein in Kiel, für die besonders freundliche und engagierte Betreuung.

Für die Überlassung des interessanten Themas und die konstruktiven Ratschläge danke ich Herrn Prof. Dr. med. J. Raethjen, ehemaliger Oberarzt der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig- Holstein in Kiel.

Herrn Prof. Dr. med. G. Deuschl, Direktor der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig- Holstein in Kiel, sei für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und Geräte und damit für die Ermöglichung dieser Studie gedankt.

Großen Dank schulde ich ferner allen Patienten und Probanden für ihre Beteiligung an dieser Studie.

Vor allem aber bin ich meinem Ehemann Ulrich Krieg dankbar, welcher mir immer mit Liebe und Rat zur Seite gestanden hat, und meinen Eltern, Geschwistern und Großeltern, von welchen ich stets unterstützt und motiviert worden bin.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Eva Maria Krieg, geborene Schulz
 Geburtsdatum: 05. 04. 1985
 Geburtsort: Duisburg

Schullaufbahn:

1991- 1995 Städtische Grundschule Sillerstraße, *Wuppertal*
 1995- 2004 Wilhelm- Dörpfeld- Gymnasium, *Wuppertal*
 2004 Abschluss: Abitur

Studium:

09/ 2004- 11/ 2010 Medizinstudium an der Christian- Albrecht-
 Universität, *Kiel*
 2006 Abschluss: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 (Physikum)
 2010 Abschluss: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen
 Prüfung, Erlangen der ärztlichen Approbation
 2008- 2012 Anfertigung der Dissertation

Berufliche Tätigkeit:

02/ 2011- 11/ 2011 Assistenzärztin in der Neurologie des städtischen
 Klinikums Braunschweig, *Braunschweig*
 12/ 2011- 07/2013 Assistenzärztin in der Neurologie der Medizinischen
 Hochschule Hannover (MHH), *Hannover*
 09/ 2013 Naturwissenschaftliche Leitende Mitarbeiterin bei
 Bayer Health Care, *Wuppertal*