

Aus der Klinik für Neurologie  
(Direktorin: Prof. Dr. med. Daniela Berg)  
Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Systematische Analyse von Tiefer Hirnstimulation und  
Ethanoleffekt bei fortgeschrittenem Essentiellem Tremor**

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

vorgelegt von

**Julia Forstenpointner**

**aus Wien**

**Kiel 2018**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Günther Deuschl (Klinik für Neurologie)

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Ralph Lucius (Anatomisches Institut)

Tag der mündlichen Prüfung: 20.2.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 2.12.2019

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I-II</b>
<b>Glossarium .....</b>	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IV-VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VII-VIII</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.2. Prävalenz des Essentiellen Tremors .....	2
1.3. Grundlagen des Essentiellen Tremors .....	3
1.3.1. <i>Definition</i> .....	3
1.3.2. <i>Pathophysiologie</i> .....	5
1.4. Iatrogene Tremormodifikation .....	8
1.4.1. <i>Ethanol-Applikation</i> .....	8
1.4.2. <i>Tiefe Hirnstimulation</i> .....	10
1.5. Hypothesen und Fragestellungen.....	13
<b>2. Methodik .....</b>	<b>15</b>
2.1. Ein- und Ausschlusskriterien .....	15
2.2. Vim-THS Operation.....	16
2.3. Tremoranalyse .....	18
2.4. Klinische Skalen.....	19
2.5. Versuchsprotokoll.....	21
2.6. Statistische Auswertung.....	23
2.6.1. <i>Verblindetes Rating</i> .....	23
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
3.1. Beschreibung der Patientenpopulation.....	24
3.2. Hauptergebnisse der Studie .....	26
3.2.1. <i>Ergebnisse zu ETRS, TETRAS und ICARS</i> .....	26
3.2.2. <i>Ergebnisse der Tremoranalyse</i> .....	28
3.2.3. <i>Ergebnisse zum Rebound-Effekt</i> .....	30
3.2.4. <i>Ergebnisse zu Stimulationseffekt, Krankheitsprogress und Habituation</i> .....	33
3.2.4.1. <i>Stimulationseffekt</i> .....	33
3.2.4.2. <i>Krankheitsprogress und Habituation</i> .....	37
3.3. Weitere Ergebnisse der Studie .....	41
3.3.1. <i>Ergebnisse zu Alkohol und Stimulationseffekt</i> .....	41
3.3.2. <i>Ergebnisse zu Stand und Gang</i> .....	43

<b>4. Diskussion</b> .....	<b>45</b>
4.1. Zusammenfassung.....	45
4.2. Krankheitsprogress, Habituation und Stimulationseffekt bei Vim-THS.....	45
4.3. Rebound-Effekt .....	47
4.4. Pathophysiologische Überlegungen zu Ethanoleffekt und Vim-THS.....	48
4.4.1. <i>Pathophysiologische Überlegungen zu Gangataxie und Tremor</i> .....	50
4.6. Limitationen .....	53
4.6.1. <i>Habituationseffekt</i> .....	53
4.6.2. <i>Beurteilung der Gangataxie</i> .....	53
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>54</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>55</b>
<b>7. Anhang</b> .....	<b>68</b>
<b>8. Danksagung</b> .....	<b>80</b>

## Glossarium

ET	... Essentieller Tremor
ETRS	... Essential Tremor Rating Scale
GABA	... $\gamma$ -Aminobuttersäure
ICARS	... International Cooperative Ataxia Rating Scale
NMDA	... N-Methyl-D-Aspartat
PET	... Positronen-Emissions-Tomoprapghie
TEED	... Total electric energy delivered
TETRAS	... TRG Essential Tremor Rating Assessment Scale
THS	... Tiefe Hirnstimulation
Vim	... Nucleus ventro intermedius

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Topographisch-anatomische Darstellung des Guillain-Mollaret-Dreiecks (Bähr und Frotscher 2014) .....	5
Abbildung 2: Modell des Motornetzwerks von Tremor und kontrollierten Willkürbewegungen (Raethjen und Deuschl 2012) .....	6
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Zielregionen bei neurochirurgischer Behandlung von Essentiellem Tremor im sagittalen Schnittbild (Deuschl et al. 2011) .....	11
Abbildung 4: Modell des Tremornetzwerks bei Tiefer Hirnstimulation (Fasano et al. 2010) .....	12
Abbildung 5: Darstellung der optimalen Elektrodenplatzierung im Vim (mit freundlicher Genehmigung, Fa. Medtronic 2010) .....	17
Abbildung 6: Schematische Darstellung der zeitlichen Abfolge von präoperativen und postoperativen Untersuchungen .....	22
Abbildung 7: Graphische Darstellung der Signifikanzniveaus bei ETRS, ICARS und TETRAS .....	27
Abbildung 8: Graphische Darstellung der Tremorfrequenz und -amplitude .....	29
Abbildung 9: Graphische Darstellung des Rebound-Effektes nach Inaktivierung der Vim-THS .....	32
Abbildung 10: Graphische Darstellung von Kurzzeit- und Langzeit- Stimulationseffekt .....	36
Abbildung 11: Korrelation von Stimulationseffekt und Zeit nach Vim-THS .....	37

Abbildung 12: Graphische Darstellung von Krankheitsprogress und Habituation .....	39
Abbildung 13: Graphische Darstellung der Tremorreduktion durch Alkohol und Vim-THS .....	42
Abbildung 14: Graphische Darstellung von Stand- und Gangstörungen .....	44
Abbildung 15: Graphische Darstellung der kombinierten Wirkung von Vim-THS und Alkohol .....	52
Abbildung 16: Fragebogen zu „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und „Handicap“ (Bain et al. 1993) .....	68
Abbildung 17: Beurteilungsskala zu „Essential Tremor Rating Scale“, Teil I (Fahn et al. 1993) .....	69
Abbildung 18: Beurteilungsskala zu „Essential Tremor Rating Scale“, Teil II (Fahn et al. 1993) .....	70
Abbildung 19: Beurteilungsskala zu „Essential Tremor Rating Scale“, Auswertebogen (Fahn et al. 1993) .....	71
Abbildung 20: Beurteilungsskala zu „International Cooperative Ataxia Rating Scale“, Teil I (Trouillas et al. 1997) .....	72
Abbildung 21: Beurteilungsskala zu „International Cooperative Ataxia Rating Scale“, Teil II (Trouillas et al. 1997) .....	73
Abbildung 22: Beurteilungsskala zu „International Cooperative Ataxia Rating Scale“, Teil III (Trouillas et al. 1997) .....	74

Abbildung 23: Beurteilungsskala zu „TRG Essential Tremor Rating Assessment Scale“ Teil I (Elble et al. 2012) .....	75
Abbildung 24: Beurteilungsskala zu „TRG Essential Tremor Rating Assessment Scale“ Teil II (Elble et al. 2012) .....	76
Abbildung 25: Beurteilungsskala zu „TRG Essential Tremor Rating Assessment Scale“ Teil III (Elble et al. 2012) .....	77

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Beurteilungsskalen von Bain (Bain et al. 1993) und ETRS (Fahn et al. 1993) .....	19
Tabelle 2:	Charakterisierung der Beurteilungsskalen von ICARS (Trouillas et al. 1997) und TETRAS (Eible et al. 2012) .....	20
Tabelle 3:	Epidemiologische Daten der Studienteilnehmer .....	24
Tabelle 4:	Reduktion der Tremormedikation nach Vim-THS .....	25
Tabelle 5:	Einstellungsparameter der Vim-THS zum Zeitpunkt der postoperativen Langzeit- bzw. Kurzzeittestung .....	25
Tabelle 6:	Deskriptive Statistik der klinisch durch ETRS, TETRAS und ICARS erhobenen Daten .....	27
Tabelle 7:	Deskriptive Statistik der elektrophysiologisch generierten Amplituden- und Frequenzdaten .....	29
Tabelle 8:	Deskriptive Statistik des Rebound-Effektes .....	31
Tabelle 9:	Intra-individuelle Vergleiche zu Rebound-Effekt .....	31
Tabelle 10:	Deskriptive Statistik der Parameter zum Stimulationseffekt .....	34
Tabelle 11:	Darstellung von Stimulationseffekt und Vergleich der Tremorintensität zwischen den einzelnen Bedingungen .....	35
Tabelle 12:	Deskriptive Statistik zu Alkohol- und Stimulationseffekt .....	42
Tabelle 13:	Deskriptive Statistik der Stand- und Gangstörung .....	44

Tabelle 14: Versuchsprotokoll des postoperativen Langzeit- Untersuchungsganges .....	78
Tabelle 15: Individuelle Tremoramplitude (= log[Power]) des Hand-Haltetremors .....	79

# 1. Einleitung

Ein etablierter Ansatz zur Therapie des fortgeschrittenen Essentiellen Tremors (= ET) ist die Tiefe Hirnstimulation des Nucleus ventro intermedius (= Vim-THS) (Rehncrona et al. 2003, Pahwa et al. 2006, Zhang et al. 2010). In der vorliegenden Arbeit soll der Krankheitsprogress und der Habituationseffekt der Langzeit-Vim-THS bei Patienten mit Essentiellem Tremor untersucht werden sowie potentielle, die Validität der Beurteilung beeinflussende Faktoren, wie z. B. der sogenannte Rebound-Effekt. Methoden zur Trennung von Krankheitsprogress und Habituation auf den Verlauf des Tremors existieren bis dato nicht, daher war hier methodische Entwicklung erforderlich.

Neben der Vim-THS kann auch durch Alkoholeinnahme eine signifikante Senkung der Tremoramplitude erreicht werden (Growdon et al. 1975, Lou et al. 1991, Knudsen et al. 2011, Hopfner et al. 2015). Die Kombination dieser den Tremor modifizierenden Interventionen ist bis dato durch keine Studie systematisch erfasst worden. Unklar ist auch, in welchem Maß sich diese therapeutischen Effekte additiv oder überadditiv verhalten.

Die vorliegende Arbeit soll daher zu einem besseren Verständnis beider Therapieansätze führen und pathophysiologische Überlegungen stimulieren.

## 1.2. Prävalenz des Essentiellen Tremors

Tremorerkrankungen weisen im Formenkreis der Bewegungsstörungen die höchste Prävalenz auf (14,5 %), gefolgt vom Restless Legs Syndrom (10,8 %), dem Parkinsonsyndrom (7 %), der Dystonie (1,8 %), Tics (< 1 %) und den choreatischen Erkrankungen (< 1 %) (Wenning et al. 2005).

Die Angaben zur Prävalenz des klassischen Essentiellen Tremors variieren demgegenüber sehr stark und bewegen sich in Abhängigkeit vom jeweils angelegten Studiendesign zwischen 0,0005 % und 20,5 % (Rautakorpi et al. 1982, Aiyesimoju et al. 1984, Rajput et al. 1984, Louis et al. 2010). Faktoren, die diese heterogenen Ergebnisse erklären, sind ethnische und demographische Unterschiede zwischen Populationen verschiedener geographischen Regionen (Louis et al. 2010). Aufgrund der mitunter monosymptomatischen und schwach ausgeprägten Symptomatik bei Essentiellem Tremor ist von einer eingeschränkten Repräsentation der Erkrankung in explorativen Bewegungsstörungsumfragen auszugehen (Larsson et al. 1960). Darüber hinaus stellt die anspruchsvolle Diagnostik des Essentiellen Tremors eine Herausforderung dar. Einerseits werden die Symptome des Essentiellen Tremors vielfach falsch interpretiert und oft die inkorrekte Diagnose eines Morbus Parkinson gestellt (Koller 1984), andererseits gibt es eine hohe Fehldiagnoserate von 35 % bis 50 % unter den bereits diagnostizierten Erkrankungsfällen bei Essentiellem Tremor (Schrag et al. 2000, Jain et al. 2006).

Aufgrund dieser Inkonsistenzen kann keine verlässliche Aussage zur Prävalenz auf Grundlage von medizinischen Registern getroffen werden (Hubble et al. 1989). Ein populationsbasiertes Vorgehen ist diesbezüglich zu favorisieren (Rautakorpi et al. 1982), bei welchem eine gesamte Region hinsichtlich des Symptomenbildes des Essentiellen Tremors exploriert wird.

Eine Metaanalyse von entsprechend orientierten epidemiologischen Studien konnte eine Prävalenz von 0,9 % über alle Altersgruppen und von 4,6 % der über 65-jährigen nachweisen (Louis et al. 2010).

### 1.3. Grundlagen des Essentiellen Tremors

#### 1.3.1. Definition

Die Definition der Tremorentitäten wird seit 1998 durch die Formulierung des "Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor" normiert (Deuschl et al. 1998).

Diese etablierte Klassifikation wird derzeit überarbeitet, einerseits aufgrund der unpräzisen Terminologie, die keine klare Differenzierung zwischen der Phänomenologie und der Ätiologie der Tremores zulässt, andererseits als notwendige Reaktion auf Fortschritte in der diagnostischen Methodik, die zur Definition neuer Tremorvariationen führten (Gövert et al. 2015). Trotz dieser manifesten Defizite wird im Folgenden die bisher gültige syndromale Klassifikation der Tremorerkrankungen nach dem "Consensus Statement of the Movement Disorder Society" verwendet.

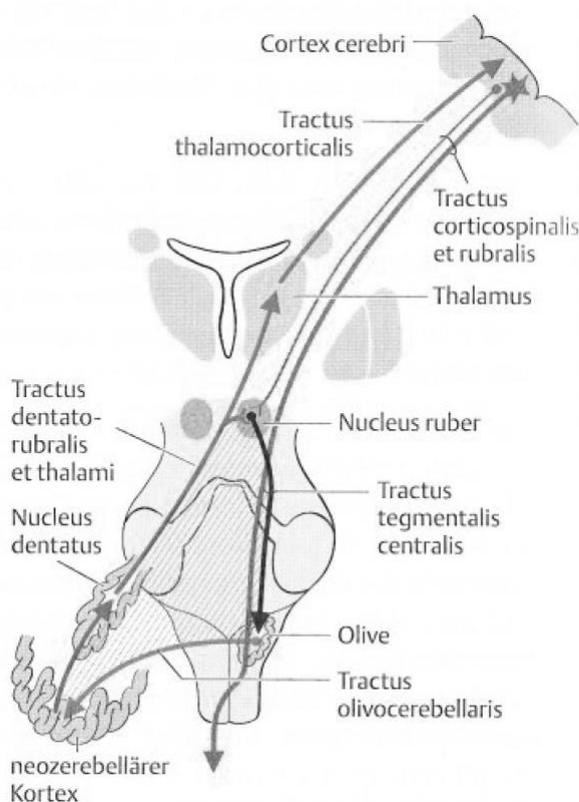
Der klassische Essentielle Tremor ist nach dem „Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor“ durch Einschlusskriterien sowie Ausschlusskriterien definiert (Deuschl et al. 1998, Bain et al. 2000). Dementsprechend werden die phänotypischen Merkmale des klassischen Essentiellen Tremors im Folgenden kurz zusammengefasst. Eine Mitbeteiligung von Kopf, Rumpf, unterer Extremität und Stimme ist in Kombination mit einer Tremorausprägung der oberen Extremität möglich (Fahn et al. 1993). Attribute des fortgeschrittenen Essentiellen Tremors sind einerseits der Intentionstremor, dieser ist definiert als Zielbewegung unter visueller Kontrolle, die am Ende durch eine Amplitudenzunahme charakterisiert ist (Deuschl et al. 1998). Andererseits kann als Ausdruck einer zerebellaren Beteiligung eine Gangataxie beobachtet werden (Stolze et al. 2001).

Die maßgebliche Herausforderung bei der Charakterisierung des Essentiellen Tremors liegt in dessen Heterogenität. Neben einem variablen klinischen Untersuchungsbefund zeigen sich beträchtliche Inkonsistenzen im Erkrankungsalter, dem Krankheitsprogress, dem Ansprechen auf Arzneimittel, der Pathologie, der Genetik, der Biochemie und der Koexistenz weiterer Erkrankungen (Louis 2014), (Deuschl et al. 2009, Elble et al. 2011, Quinn et al. 2011, Raethjen et al. 2012).

Aktuell gibt es unterschiedliche Ansätze den Essentiellen Tremor zu klassifizieren (Gövert et al. 2015). Einerseits wird anhand des Erkrankungsalters eine Gliederung in early-onset-Typ bzw. late-onset-Typ getroffen, (Deuschl et al. 2015, Hopfner et al. 2016) andererseits wird anamnestisch zwischen einer hereditären bzw. sporadischen Form differenziert (Deuschl et al. 2009). Die klinische Lokalisation des Tremors bietet eine weitere Möglichkeit der Klassifizierung. Mittels MRT-basierter Studien konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich einer zerebellaren Atrophie in Korrelation zur somatischen Verteilung des Essentiellen Tremors gezeigt werden. (Quattrone et al. 2008, Cerasa et al. 2009, Bagepally et al. 2012). Dadurch gelang es, Patienten mit isoliertem Armtremor von Patienten mit Armtremor in Kombination mit Kopftremor zu trennen (Quattrone et al. 2008, Cerasa et al. 2009, Bagepally et al. 2012). Inwiefern diese bildmorphologischen Charakteristika als ätiologisches oder konsekutives Korrelat zu klinischer Symptomatik zu sehen sind bleibt offen. Aufgrund dieser Überlegungen drängt sich die Frage nach einer relevanten Subklassifikation hinsichtlich einer therapeutischen Konsequenz auf. Ist möglicherweise die Alkoholsensitivität oder ein anderer Marker als positiver bzw. negativer Prädiktor für eine Therapie mit Tiefer Hirnstimulation zu verwenden?

### 1.3.2. Pathophysiologie

Die Pathogenese des Essentiellen Tremors ist bislang nicht geklärt. Eine Theorie diskutiert zentrale oszillierende Motornetzwerke welche beinahe kongruent zu den motorischen Zentren der physiologischen Willkürbewegung sind (Raethjen et al. 2012). In der Modellierung könnten die meisten zentralen motorischen Zentren aufgrund ihrer neuronalen Architektur unter bestimmten Umständen oszillierende Aktivität entwickeln (Shaikh et al. 2008). Dem Cerebellum und dessen Beziehung zum Hirnstamm wird dabei eine zentrale Bedeutung beigemessen. Die Pathologie der zerebellaren Verbindung zum Hirnstamm wurde in Form der zentralen Oszillation des Guillain-Mollaret-Dreiecks mehrfach beschrieben (Deuschl et al. 2002, Zeuner et al. 2003). Das Guillain-Mollaret-Dreieck (siehe Abbildung 1) ist ein neuronales Netzwerk, das von unterer Olive, Nucleus ruber und Nucleus dentatus des Cerebellums begrenzt wird.



**Abbildung 1:** Topographisch-anatomische Darstellung des Guillain-Mollaret-Dreiecks.

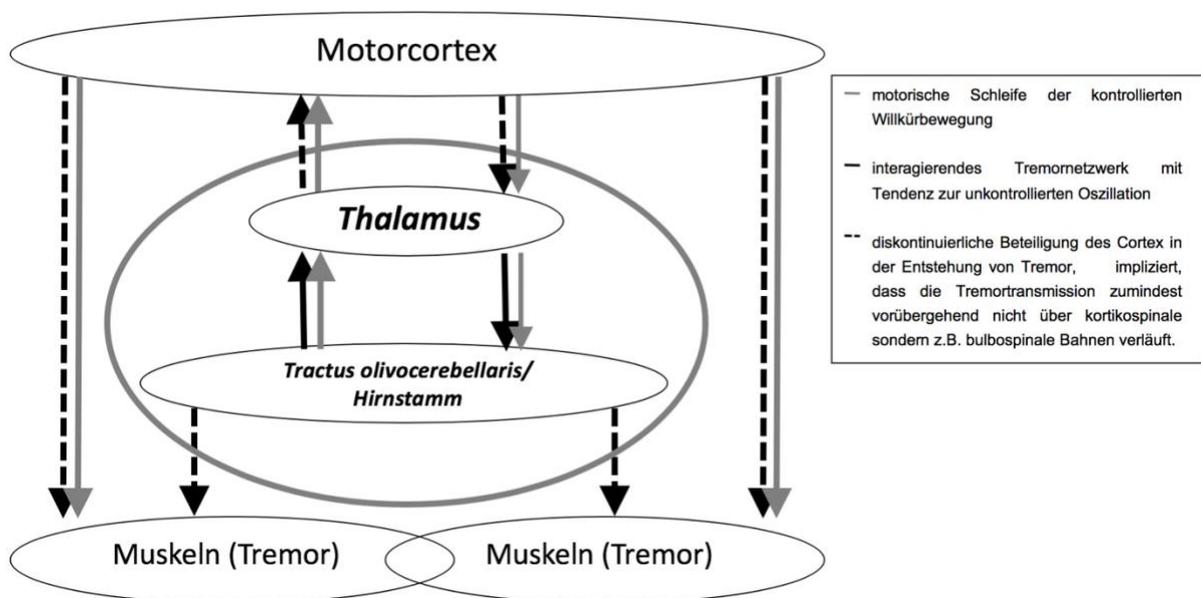
Die schraffierte Fläche stellt das Guillain-Mollaret-Dreieck dar. Dieses erstreckt sich zwischen dem Nucleus ruber, der Olive und dem Nucleus dentatus des Cerebellums (Bähr et al. 2014).

Neben den Strukturen des Guillain-Mollaret-Dreiecks scheinen der Thalamus und kortikale motorische Zentren ebenfalls bedeutend für die Genese des Essentiellen Tremors zu sein (Raethjen et al. 2012).

Die Beteiligung des Thalamus an der Pathogenese konnte durch eine direkte Messung der thalamischen Aktivität, welche den peripheren Rhythmus des Essentiellen Tremors repräsentiert, gezeigt werden (Hua et al. 2005). Folglich nimmt der Thalamus eine zentrale Rolle in der Kopplung von subkortikalen und kortikalen Oszillationszentren ein (Raethjen et al. 2012).

Die bidirektionale thalamo-kortikale Verbindung scheint wichtig für die Generierung von unkontrollierten Willkürbewegungen (Elble et al. 2008), wohingegen physiologisch bei vergleichbaren repetitiven Willkürbewegungen eine vornehmlich unidirektionale thalamo-kortikale Verbindung nachweisbar ist (Raethjen et al. 2012).

Die Basis für die selektive Unterdrückung des Tremors und Erhaltung der kontrollierten Willkürmotorik durch die THS könnte einerseits in der unterschiedlichen thalamo-kortikalen Modulation beider Bewegungsformen, andererseits in der diskontinuierlichen Aktivität der interagierenden Tremornetzwerke über die Zeit gesehen werden (Fasano et al. 2010).



**Abbildung 2:** Modell des Motornetzwerks von Tremor und kontrollierten Willkürbewegungen nach Raethjen und Deuschl (2012).

Alternativ wird eine Degeneration von Purkinjezellen im Cerebellum diskutiert (Louis et al. 2006, Louis et al. 2007, Axelrad et al. 2008). Inwiefern die heterogenen pathologischen Veränderungen bei Essentiellem Tremor primär neurodegenerative oder lediglich eine funktionelle Störung repräsentiert, ist nicht klar (Raethjen et al. 2012). Anhalt für ausgeprägte neurodegenerative pathologische (Symanski et al. 2014) oder neuroradiologische (Daniels et al. 2006) Veränderungen im Cerebellum gibt es aktuell nicht.

## 1.4. Iatrogene Tremormodifikation

### 1.4.1. Ethanol-Applikation

Der positive Effekt des Ethanolkonsums auf den Essentiellen Tremor wurde anfänglich von betroffenen Patienten berichtet und in der Folge von neurowissenschaftlichen Forschungsgruppen bestätigt. Die Erstbeschreiber Growden et al. (1975) objektivierten dieses Phänomen mittels apparativer Tremorquantifizierung (Growdon et al. 1975).

Eine Alkoholsensitivität kann bei zwei Drittel der an Essentiellem Tremor leidenden Patienten beobachtet werden, diese führt zu einer Reduktion des Tremors (Lou et al. 1991, Deuschl 1999). Die Tremoramplitude wird dabei nach etwa 30 bis 60 Minuten um 50 % gesenkt ohne eine Änderung der Frequenz von 4-12 Hz (Koller et al. 1984, Boecker et al. 1996). Dieser Effekt ist bei niedrigem Blutalkoholspiegel stärker ausgeprägt (Koller et al. 1984) und resultiert in einer Reduktion von Halte- und Aktionstremor der oberen Extremitäten (Deuschl 1999) sowie dem positiven Einfluss auf die Gangataxie (Klebe et al. 2005), einem häufigen zerebellaren Symptom bei fortgeschrittenem Essentiellen Tremor (Stolze et al. 2001). Mit einem klinischen Heim-Testverfahren kann die Alkoholsensitivität valide bestimmt werden (Knudsen et al. 2011, Hopfner et al. 2015). Es gelang, bei 46 % einer großen Kohorte (104 Patienten) die Alkoholsensitivität zu bestätigen. Verlässliche Aussagen zur Tremorreduktion können durch Heim-Testverfahren aber nur bei schwerer Symptomatik getroffen werden, da die Reduktion des Tremors bei geringgradiger Symptomatik und entsprechend geringer Tremoramplitudenänderung nicht mit ausreichender Sensitivität erfasst werden kann (Hopfner et al. 2015).

Der reversible Effekt von Ethanol auf die Symptome des Essentiellen Tremors wird vermutlich durch ein Zusammenspiel von molekularen Regulatoren wie GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, Glutamatrezeptoren und spannungsabhängigen Kaliumkanälen (Kv3.x Kanäle) im Cerebellum sowie der unteren Olive vermittelt (Boecker et al. 1996, Espinosa et al. 2001, McMahon et al. 2004, Klebe et al. 2005, Mostile et al. 2010). Insbesondere die postsynaptischen, ligandenabhängigen Ionenkanäle repräsentieren wichtige molekulare Angriffspunkte. Alkohol führt zu einer Aktivierung der GABA<sub>A</sub>-, Glycin- und nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren, dem steht eine Inhibition von

NMDA-Rezeptoren (= Glutamaterezeptoren) gegenüber (Harris et al. 2008). Auf die komplexe Interaktion der verschiedenen GABA<sub>A/B</sub>-Rezeptoren (Wafford et al. 1992, Mihic et al. 1997, Sundstrom-Poromaa et al. 2002, Wallner et al. 2003) sowie der NMDA-Rezeptor Untereinheiten (Smothers et al. 2006) kann an dieser Stelle nur verwiesen werden.

Ein nachweisbarer Effekt von Alkohol auf das vestibulo-okuläre System, vermutlich auf reduzierten Input der Purkinjezellen zurückzuführen und ausgehend vom Lobus flocculonodularis zum Nucleus vestibularis, wurde mehrfach beschrieben (Helmchen et al. 2003, Markham et al. 2006, Diamond et al. 2008).

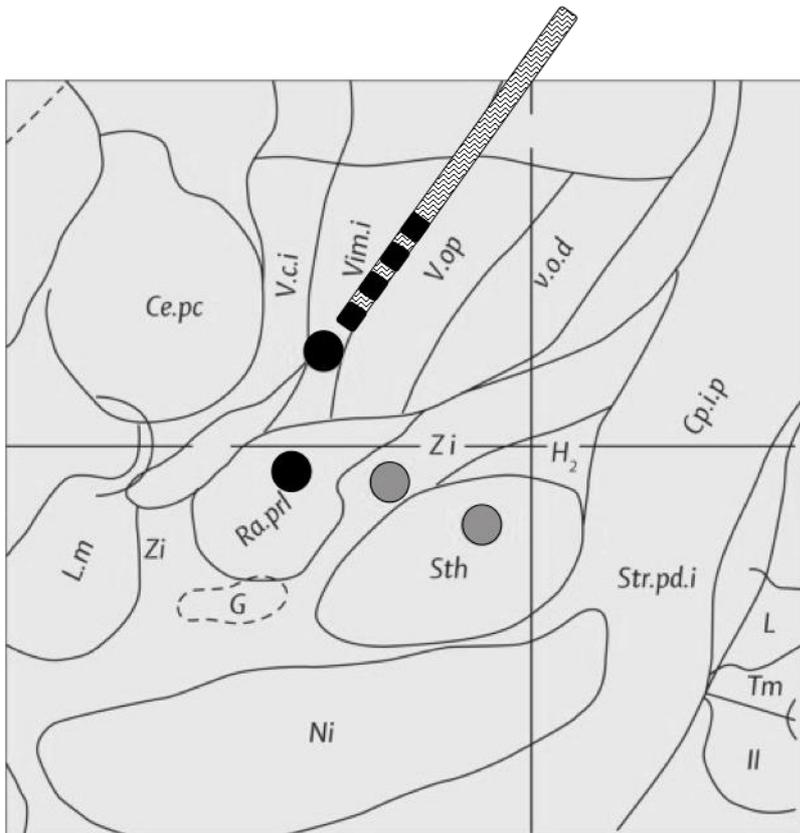
Die Lokalisation der Alkoholrezeptoren lässt vermuten, dass der positive therapeutische Effekt auf den Tremor über das Cerebellum vermittelt wird, welches eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des Essentiellen Tremors einnimmt (Jankovic et al. 2005, Elble et al. 2009). Diese Annahme wird einerseits durch die Tatsache gestützt, dass eine intra-arterielle Applikation von Ethanol keine Tremorreduktion in der betroffenen Extremität zur Folge hat (Growdon et al. 1975), andererseits konnte eine Suppression der metabolischen Aktivität in der unteren Olive mittels Positronen-Emissions-Tomographie (= PET) nachgewiesen werden (Boecker et al. 1996).

Übereinstimmend mit dem vermuteten zentral-nervösen Angriffspunkt demonstrierten neurophysiologische Untersuchungen eine Reduktion der zentral generierten Tremoramplitude nach Alkoholingestion (Zeuner et al. 2003). Der zugrundeliegende Pathomechanismus wird von Zeuner et al. (2003) als reduzierte Transmission von kortiko-zerebellaren Strukturen zu Kleinhirnkernen und einer konsekutiven Aktivierung von direkten inhibitorischen Bahnen zu der unteren Olive beschrieben, wodurch eine Tremorsuppression vermittelt wird (Zeuner et al. 2003). Dieser Mechanismus erscheint zunächst plausibel vor dem Hintergrund, dass Oszillationen ausgehend von der unteren Olive, im Kleinhirn amplifiziert werden und über den ventrolateralen Thalamus den Motorcortex erreichen (Elble 1996, Elble 2000, Hellwig et al. 2001).

### 1.4.2. Tiefe Hirnstimulation

Die elektrische hochfrequente Tiefe Hirnstimulation (THS) ist eine zugelassene und effektive symptomatische Therapie für Bewegungsstörungen wie Parkinson (Kleiner-Fisman et al. 2006), Tremor (Fasano et al. 2015), und Dystonie (Pizzolato et al. 2012). Außerdem bestehen experimentelle Therapieansätze zur Behandlung von therapieresistenten psychiatrischen Erkrankungen wie schweren Depressionen (Mayberg et al. 2005, Holtzheimer et al. 2012) Zwangsstörungen (Greenberg et al. 2006, Jimenez-Ponce et al. 2009) und Anorexia nervosa (Lipsman et al. 2013). Der therapeutische Ansatzpunkt von tiefer Hirnstimulation in diesen neuropsychiatrischen Erkrankungen ist unklar, die Regulation der Aktivität von dysfunktionalen neuronalen Schaltkreisen durch die THS ist eine mögliche Erklärung (Lozano et al. 2013).

In der vorliegenden Arbeit wird bei fortgeschrittenem Essentiellem Tremor der Stimulationseffekt bei Elektrodenplatzierung im Nucleus ventro intermedius (= Vim) des Thalamus untersucht. Neben der Stimulation des Vim gilt die Radiatio prelemniscalis (= Ra. prl.) als standardisierte Zielregion, wohingegen die kaudale Zona incerta (= Zi) und der Nucleus subthalamicus (= Sth) unkonventionelle Zielregionen bei der Behandlung von Essentiellem Tremor darstellen (Deuschl et al. 2011) (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung der Zielregionen bei neurochirurgischer Behandlung von Essentialem Tremor im sagittalen Schnittbild, nach Deuschl et al. (2011).

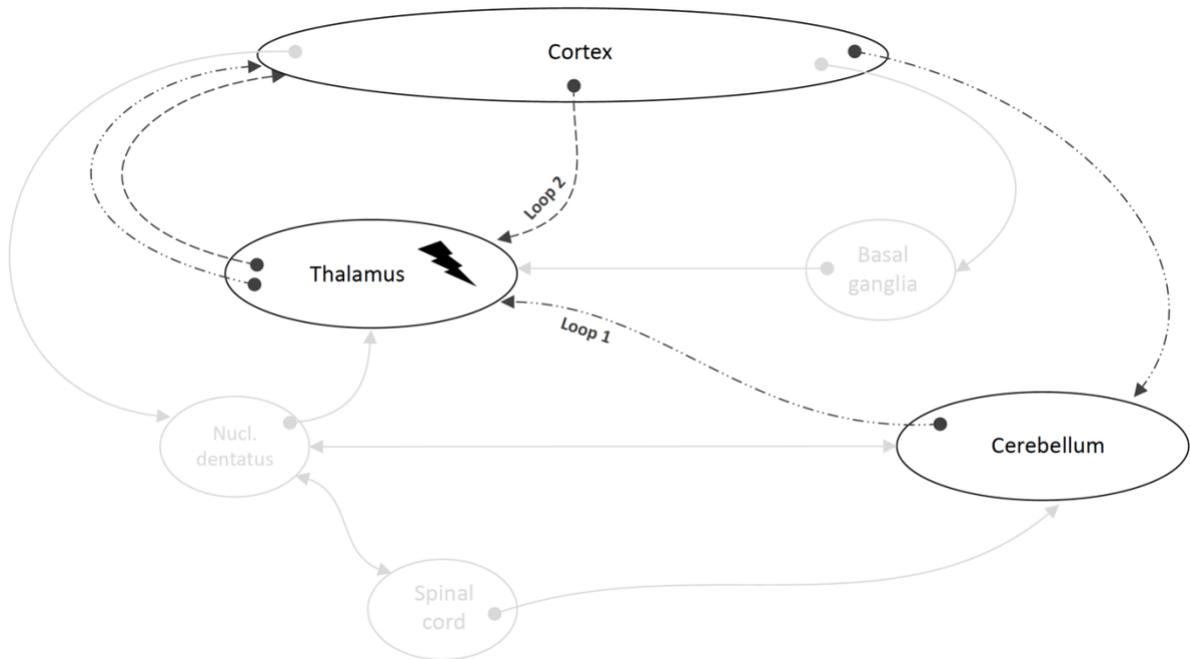
Dargestellt sind die konventionellen sowie unkonventionellen Stimulationslokalisationen sowie exemplarisch eine Stimulationselektrode.

- = konventionelle Zielregionen
- = weniger etablierte Zielregionen

Sth = Nucleus subthalamicus; Ra.prl = Radiatio prelemniscalis; H<sub>2</sub> = Campus forellii, pars H<sub>2</sub>; V.o.d = Nucleus ventro-oralis dorsalis; V.op = Nucleus ventro-oralis posterior; Vim.i = Nucleus ventralis intermedius internus; V.c.i = Nucleus ventrocaudalis internus; Ce.pc = Nucleus centralis parvocellularis; Cp.i.p = Capsula interna crus posterior; Str.pd.i = Striae pedunculi interni; Tm = Nucleus tuberomammillaris; L = Lemniscus; L.m = Lemniscus medialis; Ni = Nucleus niger; Zi = Zona incerta; G = Fasciculus gracilis; II = opticus

Die Vim-THS reguliert vermutlich die kortiko-thalamo-kortikale Schleife zur Tremorreduktion (Fasano et al. 2010, Groppa et al. 2014).

Eine überschwellige Stimulation löst eine Ataxie aus, dies mag durch Störung des cerebello-thalamo-kortikalen Schaltkreises oder durch gleichzeitige Stimulation rubraler Strukturen geschehen (Fasano et al. 2010) (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Modell des Tremornetzwerks bei Tiefer Hirnstimulation nach Fasano et al. (2010).

Eine Suppression von Tremor und Gangataxie erfolgt am ehesten durch die Modifikation der kortiko-thalamo-kortikalen Schleife (Loop 2) sowie die Wiederherstellung zerebellarer Funktionen über die cerebello-thalamo-kortikale Schleife (Loop 1).

Alternativ wird eine Reduktion von Tremor und zerebellarer Dysfunktion (z. B. Ataxie) durch Unterbrechung der tremorogenen Oszillation der cerebello-thalamo-kortikalen Schleife (Loop 1) vermutet.

**Loop 1** = cerebello-thalamo-kortikale Schleife

**Loop 2** = kortiko-thalamo-kortikale Schleife

⚡ = THS

Langzeitdaten von über 56-83 Monaten Vim-stimulierten Patienten zeigen gute und anhaltende Therapieeffekte auf den Essentiellen Tremor (Rehncrona et al. 2003, Pahwa et al. 2006, Zhang et al. 2010). Eine Reduktion des Stimulationseffektes konnte bei einigen Patienten beobachtet werden (Zhang et al. 2010, Barbe et al. 2011, Favilla et al. 2012). Dieses Phänomen wird einerseits durch eine suboptimale Elektrodenplatzierung, andererseits durch eine kontinuierliche, 24 h andauernde Stimulation ohne nächtliches Pausieren begünstigt (Favilla et al. 2012). Zudem ist der Essentielle Tremor durch einen progredienten Krankheitsprozess gekennzeichnet. Die Herausforderung besteht daher in der diagnostischen Differenzierung zwischen der Adaption des Stimulationseffektes (Habituationseffekt)

und dem Krankheitsprogress. Aktuell wird eine Überschätzung der tatsächlichen Habituation durch die THS diskutiert (Favilla et al. 2012).

## 1.5. Hypothesen und Fragestellungen

In vorliegender Arbeit wurden folgende Hypothesen formuliert und geprüft:

I(a). Ein positiver therapeutischer Effekt durch die THS auf Symptome des Essentiellen Tremors kann auch über längere Zeit beobachtet werden.

I(b). Es kommt im Zeitverlauf zu einer Zunahme der Tremoramplitude - auch bei Patienten unter Vim-THS.

I(c). Als Erklärung dieser Verschlechterung kommen ein progredienter Krankheitseffekt und ein Habituationseffekt gegenüber der Stimulation in Frage. Der Krankheitsprogress nach Langzeit-Vim-Stimulation überwiegt gegenüber dem Habituationseffekt.

II. Der frühe Rebound-Effekt im Sinne einer kurzzeitigen Zunahme der Tremoramplitude nach Ausschalten der Vim-Stimulation klingt innerhalb von 30 min ab.

III. Die Kombination von THS und Alkohol führt zu einer additiven Tremorreduktion entsprechend eines kombinierten Effektes zweier Mechanismen.

IV. Der kombinierte Effekt von Vim-Stimulation und Alkohol ist vergleichbar mit einer überschwelligem Vim-Stimulation, welche eine ataktische Gang- und Standstörung induziert.

Dazu sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- ad. I. Lässt sich die zeitliche Dauer der Stimulation als Prädiktor identifizieren, welcher die Habituation bzw. den Krankheitsprogress des Vim-Stimulationseffektes beeinflusst?
- Die Identifikation von Einflussfaktoren, die den Krankheitsprogress bzw. den Habituationseffekt beeinflussen, könnte Einfluss auf Therapieempfehlungen und -strategien haben.
- ad. II. Wie lange hält der Rebound-Effekt nach Beendigung der Vim-Stimulation an?
- Dieses Phänomen hat methodische Konsequenzen für nachfolgende Explorationen des Krankheitsverlaufs nach Vim-THS.
- ad. III. Welchen Effekt auf den fortgeschrittenen Essentiellen Tremor erzielt Ethanol bei Langzeit-Vim-stimulierten Patienten im ON und OFF Stimulations-Zustand?
- Bisher ist nicht geklärt, wie THS und Alkoholkonsum in Kombination wirken. Es könnte sich um getrennte Effekte oder denselben Wirkmechanismus handeln und daher eine additive Wirkung oder nur eine geringe Zusatzwirkung nachweisbar sein. Diese Arbeit könnte zu einem besseren Verständnis beider Phänomene führen und pathophysiologische Überlegungen stimulieren.
- ad. IV. Welche Auswirkungen hat die Kombination aus Vim-Stimulation und Alkohol auf die Gangataxie?
- Ein kombinierter Effekt von Vim-Stimulation und Alkohol könnte vergleichbar mit einer überschwelligen Vim-Stimulation sein, welche eine ataktische Gang- und Standstörung induziert.

## 2. Methodik

Patienten mit fortgeschrittenem Essentiellem Tremor werden seit 1999 im Neurozentrum des UKSHs Kiel operiert. Die Patienten wurden nach untenstehenden Kriterien in einem Zeitraum von 2003-2011 ausgewählt. Es erfolgte die bilaterale neurochirurgische Implantation von Medtronic-Elektroden in den Nucleus ventro intermedius des Thalamus. Die ausführliche neurologische Beurteilung des Krankheitsverlaufs erfolgte prä- sowie postoperativ (Kurzzeit und Langzeit) durch Spezialisten für Bewegungsstörungen. Eine Genehmigung der lokalen Ethik-Kommission zur Durchführung dieser Studie liegt vor. Alle an der Studie teilnehmenden Patienten unterzeichneten zu Beginn der Untersuchung eine Einwilligungserklärung.

### 2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Die teilnehmenden Personen wurden aufgrund von folgenden Kriterien in die Studie ein- bzw. ausgeschlossen.

Einschlusskriterien:

1. Diagnose eines Essentiellen Tremors nach den Kriterien des „Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor“ (Deuschl et al. 1998).
2. Bilaterale Implantation von Stimulationselektroden in den Nucleus ventro intermedius des Thalamus im Zeitraum von 2003 bis 2011 ohne Zeichen einer Elektrodendislokation oder eines Gerätefehlers bei kontinuierlichem Ansprechen auf die Stimulation (für mindestens  $\geq 3$  Monate).
3. Stabile Dosierung der Anti-Tremormedikamente (für mindestens  $\geq 3$  Monate).
4. Keine Zeichen einer anderen, den Tremor oder eine Gangataxie erklärenden Genese (z. B. tremordominante Parkinsonkrankheit, Polyneuropathie mit Gangataxie).
5. Bereitschaft, das ca. 5-stündige Untersuchungsprotokoll abzuarbeiten.

Ausschlusskriterien:

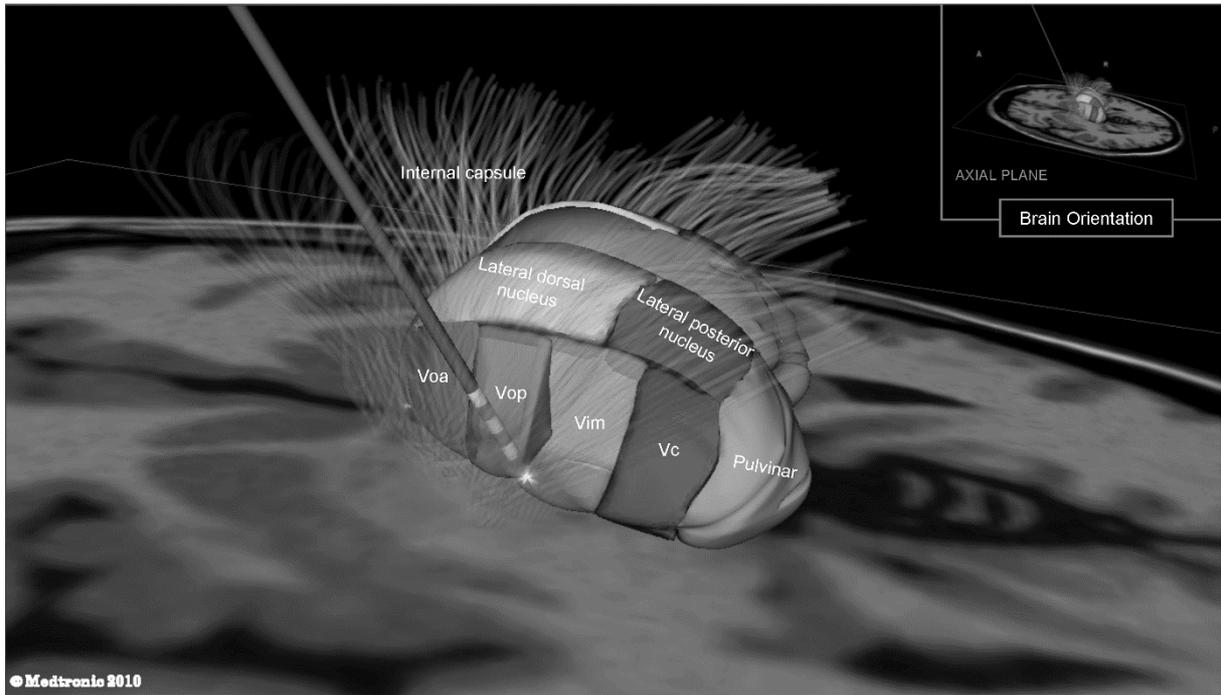
1. Patienten unter dem 18. Lebensjahr.
2. Tremor-modifizierende Erkrankungen oder Medikamente.
3. Bekannte Alkoholabhängigkeit bzw. schädlicher Gebrauch von Alkohol.
4. Leberfunktionsstörung.
5. Gastrointestinale Malfunktionen, die eine Alkoholingestion beeinflussen.

## **2.2. Vim-THS Operation**

Präoperativ erfolgt die Platzierung des stereotaktischen Rahmens an der Schädelkalotte gefolgt von einer MRT-Analyse zur Bestimmung der Zielkoordinaten und Trajektorien (siehe Abbildung 5). Eine intraoperative Zielpunktbestimmung wird durch die multitrajektorielle Aufzeichnung neuronaler Entladungsmuster mittels Anwendung des Ben-Gun-Systems, bestehend aus zentralen, lateralen, medialen, ventralen und posterioren Mikroelektroden im Abstand von je 2 mm ermöglicht. Potentialanalysen dieser Zielregionen kommt ein besonderer Stellenwert bei. Die aufgezeichneten neuronalen Potentiale können spezifischen neuronalen Strukturen zugeordnet werden und erleichtern die optimale Elektrodenplatzierung.

Die intraoperative Wahl des aktiven Elektrodenkontaktes erfolgt anhand der Beurteilung von klinischem Effekt und Toleranzschwelle. Eine ausführliche Beschreibung der operativen Technik ist der Literatur zu entnehmen (Herzog et al. 2007).

Die Toleranzschwelle wird maßgeblich von intraoperativ auftretenden Nebenwirkungen bestimmt, deren Spektrum richtet sich nach der Position des aktiven Elektrodenkontaktes.



© Medtronic 2010

**Abbildung 5:** Darstellung der optimalen Elektrodenplatzierung im Vim (mit freundlicher Genehmigung, Fa. Medtronic 2010.)

Internal capsule = Capsula interna; Lateral dorsal nucleus = Nucleus lateralis dorsalis; Lateral posterior nucleus = Nucleus lateralis posterior; Voa = Nucleus ventro-oralis anterior; Vop = Nucleus ventro-oralis posterior; Vim = Nucleus ventralis intermedius; Vc = Nucleus ventrocaudalis; Pulvinar = Pulvinar

### 2.3. Tremoranalyse

Eine Objektivierung der klinisch erhobenen Daten wurde mittels quantitativer Tremoranalyse angestrebt, diese umfasst eine akzelerometrische sowie elektromyographische Messung. Anschließend erfolgte eine Spektralanalyse antagonistischer Muskelbewegungen, welche die indirekte Bestimmung der Tremoramplitude sowie eine direkte Bestimmung des Frequenzspektrums ermöglichte (Lauk et al. 1999).

Das Messintervall für den Haltetremor betrug jeweils 30 Sekunden. Die akzelerometrische Messung erfolgte durch Anbringen eines piezo-resistiven Mikro-Akzelerometers. Das beidseitige Anbringen des Akzelerometers am dorsomedialen Handrücken ermöglichte eine Messung der Bewegung in der vertikalen Ebene. Es folgte eine Digitalisierung der generierten Daten mittels eines A/D Wandlers. Die Messung wurde mit 800 Hz digitalisiert und in einem kommerziellen Programm analysiert (Viking On Nicolet EDX System, Natus Medical Incorporated).

Die zeitgleich durchgeführte nichtinvasive Oberflächen-Elektromyographie erfolgte bipolar mit Hilfe von Silberchlorid-Elektroden über dem M. extensor carpi ulnaris und M. flexor carpi ulnaris. Eine in 0,9 %iger Kochsalzlösung getränkte Manschette am Oberarm diente der Erdung. Die abgeleiteten Muskelpotentiale wurden digitalisiert, gleichgerichtet und geglättet.

Nach Digitalisierung und Bearbeitung der elektrophysiologisch generierten Daten erfolgte eine Fourier-Transformation zur Darstellung des jeweiligen Zeitsignals in dem dazugehörigen Frequenzspektrum. (Stephens et al. 1973, Salzer 1975, Elble et al. 1976). Die Berechnung der Hauptfrequenz (= Peak-Frequenz) erfolgte unter Bildung von multiplen signifikanten Maxima (def.: Standardabweichung = +2 zu benachbarten Ableitungen). Die Total-Power in  $mg^2$  ist ein Maß der Tremoramplitude und ergibt sich als Integral des errechneten Frequenzspektrums (Gresty et al. 1990, Deuschl et al. 1996).

Die zugrundeliegenden mathematischen Algorithmen wurden von Timmer et al. entwickelt und beschrieben (Timmer et al. 1996). Eine anschließende Bearbeitung der Datensätze erfolgte automatisiert mittels integrierter Software (Viking On Nicolet EDX System, Natus Medical Incorporated).

## 2.4. Klinische Skalen

Die klinische Beurteilung des Tremors erfolgte prä- und postoperativ anhand von folgenden etablierten Tremor-Beurteilungsskalen:

Beurteilungsskalen	Skalierung	Beurteilte Parameter
<b>Bain</b>		
<i>Activities of daily living (ADL)</i>	0-100 Punkte	Der Einfluss des Tremors auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wird subjektiv durch den Patienten beurteilt. (siehe Anhang Abb. 16)
<i>Bain spiral</i>	0-10 Punkte	Beurteilung der Feinmotorik durch Zeichenprobe
<b>Essential Tremor Rating Scale (= ETRS)</b>		
<i>ETRS (Teil A)</i>	0-80 Punkte	Beurteilung von Extremitäten-, Rumpf-, Kopf- und Zungentremor in Ruhe-, Halte-, Aktions- und Intentionsbedingung.
<i>ETRS (Teil B)</i>	0-36 Punkte	Beurteilung der Feinmotorik durch Handschrift- und Zeichenprobe.
<i>ETRS (Teil C)</i>	0-28 Punkte	Anamnestische Beurteilung inwiefern der Tremor die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinflusst.

**Tabelle 1:** Charakterisierung der Beurteilungsskalen von Bain (Bain et al. 1993) und ETRS (Fahn et al. 1993).

Beurteilungsskalen	Skalierung	Beurteilte Parameter
<b>International Cooperative Ataxia Rating Scale (= ICARS)</b>	0-100 Punkte	Beurteilung von vier Komponenten der Ataxie: Haltung und Gang, Extremitätenbewegung, Sprache und Okulomotorik (siehe Anhang Abb. 20-22)
<i>ICARS I. Posture and Gait Disturbance</i>	0-34 Punkte	Beurteilung unterschiedlicher Qualitäten (z. B. Haltung, Geschwindigkeit) zu Stand und Gang.
<i>ICARS II. Kinetic Functions</i>	0-52 Punkte	Beurteilung von Aktions- und Intentionstremor, Diadochokinese und Feinmotorik.
<i>ICARS III. Speech disorders</i>	0-8 Punkte	Beurteilung von Flüssigkeit und Verständlichkeit der Sprache.
<i>ICARS IV. Oculomotor disorders</i>	0-6 Punkte	Beurteilung von Nystagmus und sakkadierter Blickfolge.
<b>TRG Essential Tremor Rating Assessment Scale (= TETRAS)</b>	0-84 Punkte	Klinische Tremor-Beurteilungsskala (siehe Anhang Abb. 23-25)
<i>TETRAS I. Activities of Daily Living Subscale</i>	0-48 Punkte	Anamnestiche Beurteilung inwiefern der Tremor die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinflusst.
<i>TETRAS II. Performance Subscale</i>	0-36 Punkte	Beurteilung von Extremitäten-, Rumpf-, Kopf- und Zungentremor in Ruhe-, Halte-, Aktions- und Intentionsbedingung.

**Tabelle 2:** Charakterisierung der Beurteilungsskalen von ICARS (Trouillas et al. 1997) und TETRAS (Elble et al. 2012).

## 2.5. Versuchsprotokoll

Die Testanordnung (siehe Abbildung 6) und die Auswahl der Patienten wurden zu Beginn der Studie festgelegt. Die Dokumentation der Ergebnisse der präoperativen sowie der postoperativen Untersuchungen erfolgte schriftlich sowie durch Videoaufzeichnung, sodass eine spätere Reevaluation der klinischen Untersuchungen durch zwei verblindete Untersucher möglich war.

Die präoperative Beurteilung der Tremoramplitude erfolgte anhand folgender Beurteilungsskalen: ETRS, TETRAS und ICARS II (Nr. 10-14). Die postoperative [kurzzeit] Beurteilung der Tremoramplitude erfolgte anhand der ETRS Skala bei aktivierter sowie inaktivierter Stimulation. Postoperativ [langzeit] erfolgte eine Erhebung der Daten durch die klinischen Beurteilungsskalen von Bain, ETRS, TETRAS und ICARS sowie durch die quantitative Tremoranalyse in den folgenden 4 Bedingungen:

- STIM ON / ALK OFF: Stimulation aktiv, keine Alkoholgabe
- STIM OFF / ALK OFF: Stimulation inaktiv, keine Alkoholgabe
- STIM OFF / ALK ON: Stimulation inaktiv, mit Alkoholgabe
- STIM ON / ALK ON: Stimulation aktiv, mit Alkoholgabe

Ein detailliertes Versuchsprotokoll des postoperativen Langzeit-Untersuchungsganges befindet sich im Anhang (Tabelle 14 im Anhang).

Der angestrebte Blutalkoholwert von 0,6 ‰ wurde unter Berücksichtigung von aufgenommener Alkoholmenge, Körpergewicht und geschlechtsadaptiertem Verteilungsfaktor durch Einsatz der Widmark-Formel berechnet (Widmark 1932). Die Kontrolle der Blutalkoholkonzentration wurde durch Einsatz eines Messgerätes (Dräger Alcotest® 7410) zur Bestimmung des Atemalkohols vorgenommen.



## 2.6. Statistische Auswertung

Die klinische Beurteilung des Tremors erfolgte anhand von Tremorbeurteilungsskalen. Die Stichproben wurden mittels ordinalskaliertes Ratingskalen erhoben. Der gepaarte Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde als nicht-parametrisches Testverfahren bei einem paarweisen Vergleich zwischen den Bedingungen durchgeführt. Die Beurteilungsskalen betreffenden Korrelationsanalysen wurden mittels Spearman-Rho Test berechnet.

Die quantitative Bestimmung des Tremors erfolgte durch akzelerometrische und elektromyographische Messung. Die Ergebnisse zu Tremoramplitude (=  $\log[\text{Power}]$ ) wurden logarithmiert, da diese logarithmisch mit den klinisch durch Tremorskalen erhobenen Daten korrelieren (Elble et al. 2006). Die Daten zu Tremoramplitude und Frequenz wurden aufgrund der grenzwertigen Normalverteilung sowie der Stichprobengröße ebenfalls mittels nicht-parametrischen Testverfahren analysiert, sodass der Vergleich zwischen den unterschiedlichen Bedingungen ebenfalls unter Anwendung des gepaarten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt wurde.

Anschließend erfolgte nach multiplem Testen eine Alphafehler-Korrektur, hierbei wurde das Signifikanzniveau bei 5 % festgelegt und für die einzelnen Tests das Signifikanzniveau mit der sequentiellen Bonferroni-Korrektur nach Holm korrigiert (Holm 1979). Die Berechnungen erfolgten mit SPSS (V. 22, IBM, USA).

### 2.6.1. Verblindetes Rating

Eine optimale Beurteilung der Untersuchungsergebnisse wurde durch eine verblindete Beurteilung des Tremorschweregrades angestrebt. Dieses Vorgehen ermöglichte eine zusätzliche Objektivierung des Krankheitsprogresses sowie des Habituationseffektes. Dazu wurde die Tremoramplitude von zwei erfahrenen Bewegungsstörungsspezialisten (JB, SP) anhand der Videoaufzeichnungen in 4 Untersuchungsbedingungen (Baseline, postoperativ STIM ON [kurzzeit], postoperativ STIM OFF [langzeit] und postoperativ STIM ON [langzeit]) beurteilt. Die Interrater-Reliabilität wurde durch die Berechnung des gewichteten Kappas bestimmt (R, V.3.3.1). Der Mittelwert dieser durch Videobeurteilung generierten Resultate wurde für die Berechnungen des Krankheitsprogresses und Habituationseffektes genutzt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Beschreibung der Patientenpopulation

Insgesamt wurden 20 Patienten (9 w, 11 m) mit fortgeschrittenem Essentiellen Tremor in die vorliegende Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden mittels Vim-THS therapiert. Die Evaluation des Tremorschweregrades erfolgte (i) präoperativ anhand von Tremorbeurteilungsskalen (ETRS, TETRAS und ICARS II [Nr. 10-14]). Eine Messung des (ii) postoperativen Kurzzeiteffektes erfolgte nach durchschnittlich (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) 13 Monaten  $\pm$  1,9] anhand der ETRS Skala. Der (iii) postoperative Langzeiteffekt wurde im Mittel nach 72 Monate  $\pm$  6,9] durch klinische Beurteilungsskalen (Bain, ETRS, TETRAS und ICARS II) sowie durch eine quantitative Tremoranalyse ermittelt.

Eine Charakterisierung der Studienteilnehmer, die Reduktion der Tremormedikation nach Vim-THS sowie die Einstellungsparameter der Vim-Stimulation erfolgen zusammenfassend in den Tabellen 3-5.

Gesamtzahl der Studienteilnehmer, n	20
Geschlecht, % männliche Patienten	55 %
Alter bei präoperativer Vorstellung, Jahre $\pm$ Standardfehler]	66,6 $\pm$ 1,8]
Alter bei postoperativer Wiedervorstellung, Jahre $\pm$ Standardfehler]	73,1 $\pm$ 1,6]
Dauer der Erkrankung bei postoperativer Wiedervorstellung, Jahre $\pm$ Standardfehler]	37,0 $\pm$ 3,8]
Monate seit bilateraler Vim-THS, Langzeiteffekt $\pm$ Standardfehler]	71,9 $\pm$ 6,9]
Monate seit bilateraler Vim-THS, Kurzzeiteffekt $\pm$ Standardfehler]	13,1 $\pm$ 1,9]

**Tabelle 3:** Epidemiologische Daten der Studienteilnehmer.

Dargestellt ist eine zusammenfassende Charakterisierung der Patienten zu unterschiedlichen Messzeitpunkten. Bezüglich dieser Parameter erwies sich die Studienkohorte als homogen verteilt.

	PRÄOPERATIV	POSTOPERATIV [kurzzeit]	POSTOPERATIV [langzeit]
Medikation	n = Patientenzahl, mittlere Dosierung, mg/Tag [± Standardfehler]	n = Patientenzahl mittlere Dosierung, mg/Tag [± Standardfehler]	n = Patientenzahl mittlere Dosierung, mg/Tag [± Standardfehler]
Propranolol	n = 9 88,9 [± 16,4]	n = 2 30,0 [± 10,0]	n = 4 60,0 [± 11,5]
Primidon	n = 11 420,5 [± 68,0]	n = 3 156,3 [± 205,2]	n = 3 458,3 [± 181,6]
Gabapentin	n = 3 1033,3 [± 384,4]	n = 1 300,0	n = 0 -
Topiramate	n = 3 66,7 [± 16,7]	n = 0 -	n = 0 -

**Tabelle 4:** Reduktion der Tremormedikation nach Vim-THS.

Deskriptive Darstellung der Reduktion von Tremormedikation nach optimierter Stimulationseinstellung.

Parameter [± Standardfehler]	POSTOPERATIV [kurzzeit]		POSTOPERATIV [langzeit]		p-Wert	
	VIM rechts (li Körperseite)	VIM links (re Körperseite)	VIM rechts (li Körperseite)	VIM links (re Körperseite)	VIM rechts	VIM links
Amplitude	2,4 [± 0,2]	2,5 [± 0,2]	3,0 [± 0,2]	2,8 [± 0,2]	0,03	0,16
Impulsbreite	66,0 [± 2,8]	63,0 [± 2,1]	72,0 [± 3,4]	69,0 [± 3,2]	0,04	0,04
Frequenz	145,5 [± 5,5]	145,5 [± 5,5]	158,8 [± 7,1]	158,8 [± 7,1]	0,04	0,04
TEED*	44,9 [± 7,1]	40,6 [± 4,9]	64,4 [± 12,1]	63,3 [± 8,8]	0,03	0,02

**Tabelle 5:** Einstellungsparameter der Vim-THS zum Zeitpunkt der postoperativen Langzeit- bzw. Kurzzeittestung.

Dargestellt ist die Einstellung der Stimulationsparameter (Amplitude, Impulsbreite und Frequenz) sowie die TEED (= Total electric energy delivered), jeweils für die linke bzw. rechte Körperseite. Die TEED berechnet sich aus der Formel:  $TEED = [(Amplitude \times Pulsweite \times Frequenz) \times 2] / 1000$ . Alle Patienten wurden bilateral stimuliert. \*Die TEED wurde nur bei monopolarer Stimulationseinstellung berechnet.

## 3.2. Hauptergebnisse der Studie

### 3.2.1. Ergebnisse zu ETRS, TETRAS und ICARS

Die folgenden Daten wurden präoperativ sowie postoperativ [langzeit] anhand von klinischen Tremorskalen (ETRS, TETRAS, ICARS) in den folgenden Bedingungen erhoben:

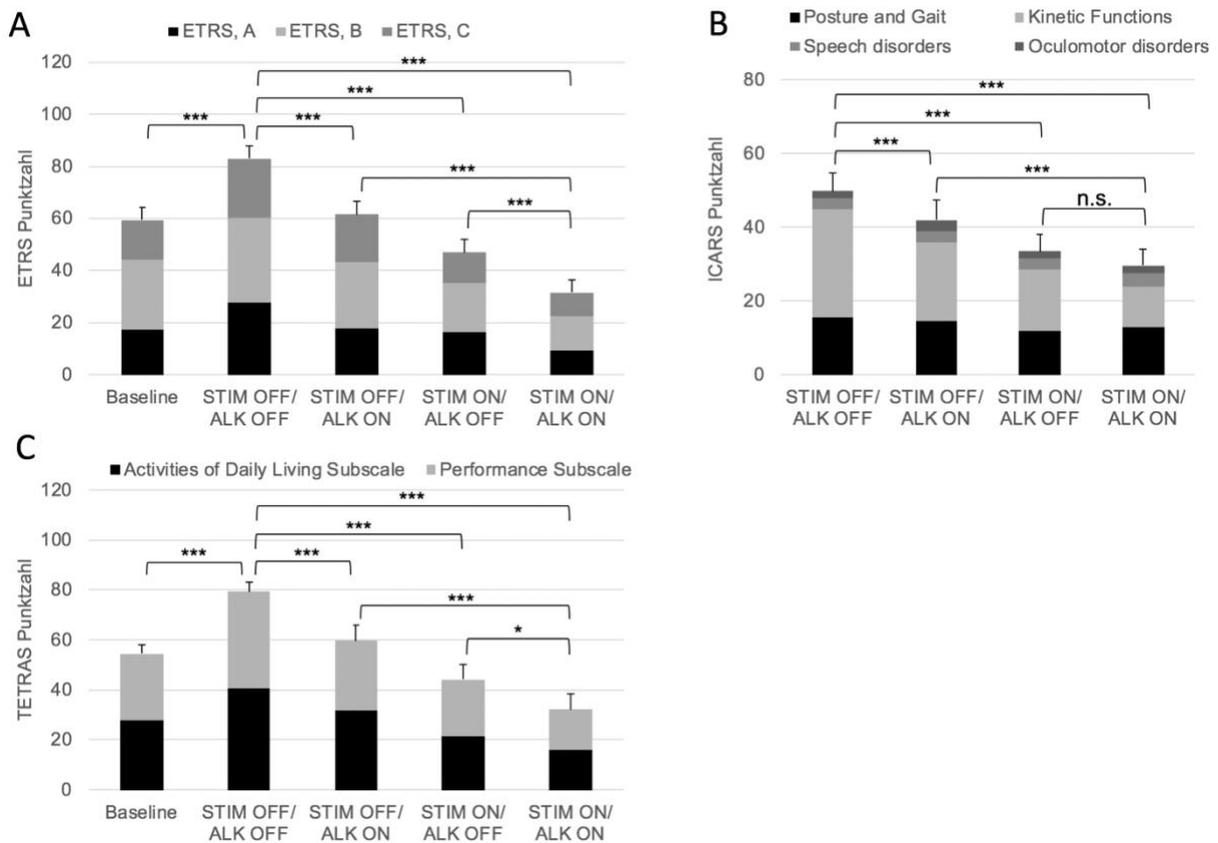
- Baseline: präoperativer Untersuchungszeitpunkt, keine Alkoholgabe
- STIM OFF / ALK OFF: post OP, Stimulation inaktiv, keine Alkoholapplikation
- STIM OFF / ALK ON: post OP, Stimulation inaktiv, mit Alkoholapplikation
- STIM ON / ALK OFF: post OP, Stimulation aktiv, keine Alkoholapplikation
- STIM ON / ALK ON: post OP, Stimulation aktiv, mit Alkoholapplikation

Die Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtwerte der Tremorskalen, ETRS, TETRAS bzw. ICARS. Bei einer Teilnehmerzahl von insgesamt 20 Studienpatienten konnten für die deskriptive Statistik (siehe Tabelle 6) und den intraindividuellen Vergleich Ergebnisse aus 14 vollständig erhobenen Datensätzen berechnet werden. Eine graphische Darstellung der Mittelwerte und der Signifikanzniveaus erfolgt in der Abbildung 7.

Ein Vergleich der unterschiedlichen Bedingungen erfolgte mittels gepaartem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Die Abweichungen der Signifikanzniveaus zwischen den Beurteilungsskalen (Vergleich der Bedingungen STIM ON / ALK OFF vs. STIM ON / ALK ON) sind auf die skalenspezifischen Schwerpunkte zurückzuführen. Insbesondere für ICARS lässt sich eine höhere Gewichtung der Beurteilung von ataktischen Gang- und Standstörungen erkennen, welche sich bei kombinierter Applikation von Alkohol und Vim-THS verschlechtern. Dementsprechend ist bei den Skalen ETRS und TETRAS, welche eine geringere Bewertung der gang- und standspezifischen Symptomatik aufweisen, eine signifikant additive Tremorreduktion zu beobachten, wohingegen dieser Effekt bei Beurteilung von ICARS-Gesamt aufgehoben ist.

Bedingung	n	ETRS [± Standardfehler]	TETRAS [± Standardfehler]	ICARS [± Standardfehler]
Baseline	14	59,4 [± 4,1]	54,5 [± 3,5]	-
STIM OFF / ALK OFF	14	82,9 [± 4,4]	79,4 [± 3,8]	48,1 [± 5,0]
STIM OFF / ALK ON	14	61,5 [± 7,1]	59,6 [± 6,1]	40,5 [± 5,3]
STIM ON / ALK OFF	14	47,0 [± 6,7]	41,3 [± 6,1]	32,0 [± 4,4]
STIM ON / ALK ON	14	31,6 [± 6,6]	32,2 [± 6,3]	28,6 [± 4,3]

**Tabelle 6:** Deskriptive Statistik der klinisch durch ETRS, TETRAS und ICARS erhobenen Daten. Dargestellt sind der Mittelwerte und der entsprechende Standardfehler.



**Abbildung 7:** Graphische Darstellung der Signifikanzniveaus bei ETRS, ICARS und TETRAS.

Darstellung der Mittelwerte [± Standardfehler] sowie entsprechender Signifikanzen nach paarweisem Vergleich (gepaarter Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) der Bedingungen in den Beurteilungsskalen (A) ETRS, (B) ICARS und (C) TETRAS. \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ , n. s. = nicht signifikant

### 3.2.2. Ergebnisse der Tremoranalyse

Eine Objektivierung der klinisch erhobenen Daten wurde mittels quantitativer Tremoranalyse angestrebt. Die folgenden Daten zu Frequenz und Amplitude (=  $\log[\text{Power}]$ ) des Hand-Haltetremors wurden postoperativ [langzeit] durch Ableitung akzelerometrischer Potentiale, in den folgenden 4 Bedingungen erhoben:

- STIM OFF / ALK OFF: Stimulation inaktiv, keine Alkoholapplikation
- STIM OFF / ALK ON: Stimulation inaktiv, mit Alkoholapplikation
- STIM ON / ALK OFF: Stimulation aktiv, keine Alkoholapplikation
- STIM ON / ALK ON: Stimulation aktiv, mit Alkoholapplikation

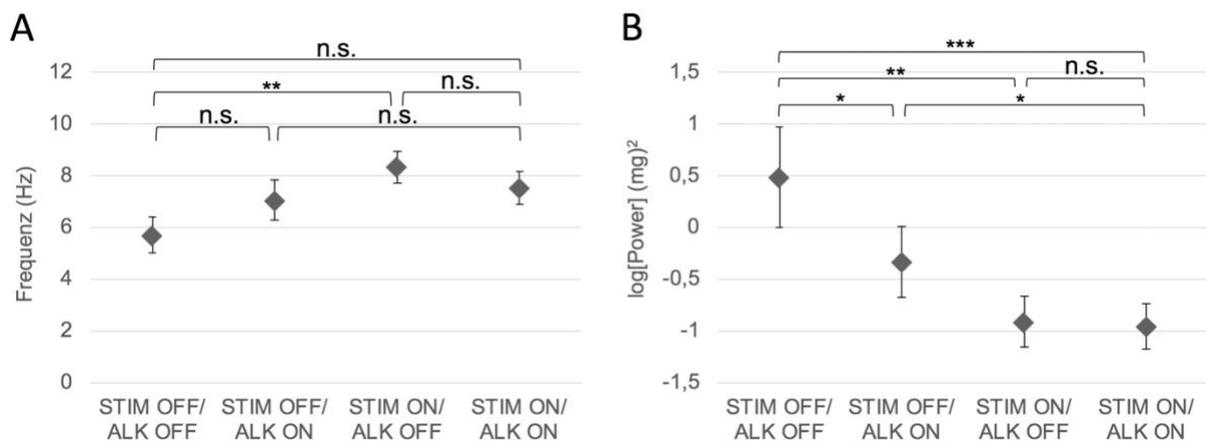
Die Auswahl der stärker betroffenen Seite erfolgte in Abhängigkeit des  $\log[\text{Power}]$  Wertes nach Beendigung der Rebound-Messung (nach 60 min) in der STIM OFF / ALK OFF Bedingung. Eine Auflistung der individuellen Tremoramplituden befindet sich im Anhang (Tabelle 15 im Anhang).

Bei insgesamt 20 Studienpatienten standen für die deskriptive Statistik (siehe Tabelle 7) und den anschließenden intra-individuellen Vergleich Ergebnisse aus 14 vollständig erhobenen Datensätzen zur Verfügung. Eine graphische Darstellung der Mittelwerte und der Signifikanzniveaus erfolgt in Abbildung 8. Ein Vergleich der unterschiedlichen Bedingungen erfolgte für die Amplitude und Frequenz mittels gepaartem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Eine Korrelationsprüfung (Spearman) des Arm-Haltetremors (stärker betroffenen Seite) von Amplitude (=  $\log[\text{Power}]$ ) und ETRS ergab eine signifikante Korrelation der klinisch und apparativ erhobenen Daten (Spearman Rho = 0,431;  $p < 0,001$ ).

Bedingung	n	log[Power] (mg) <sup>2</sup> [± Standardfehler]	Frequenz (Hz) [± Standardfehler]
STIM OFF / ALK OFF	14	0,49 [± 0,48]	5,71 [± 0,70]
STIM OFF / ALK ON	14	-0,34 [± 0,34]	7,06 [± 0,77]
STIM ON / ALK OFF	14	-0,91 [± 0,25]	8,34 [± 0,61]
STIM ON / ALK ON	14	-0,96 [± 0,22]	7,54 [± 0,65]

**Tabelle 7:** Deskriptive Statistik der elektrophysiologisch generierten Amplituden- und Frequenzdaten. Dargestellt sind der Mittelwerte und der entsprechende Standardfehler.



**Abbildung 8:** Graphische Darstellung der Tremorfrequenz und -amplitude.

Darstellung der Mittelwerte [± Standardfehler] sowie entsprechender Signifikanzen nach paarweisem Vergleich (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) der Hand-Haltetremor (A) Frequenz und (B) Amplitude (log[Power]). \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ , n. s. = nicht signifikant

### 3.2.3. Ergebnisse zum Rebound-Effekt

Die Feststellung einer Krankheitsprogression ist bei Vorliegen symptomatischer Therapieeffekte durch die Vim-THS nur schwer zu messen, da ein Abschalten des Stimulators zu einem Rebound-Effekt führt. Die Ergebnisse des Rebound-Effektes sind daher von zentraler Bedeutung für methodische Überlegungen nachfolgender Untersuchungen an Vim-THS Patienten.

Der Rebound-Effekt wurde nach Inaktivierung der Vim-Stimulation in einem Zeitraum von insgesamt 60 Minuten erhoben, die Messungen erfolgten nach 2 min, 10 min, 20 min, 30 min und 60 min. Eine klinische Beurteilung erfolgte anhand einer verkürzten ETRS Skala bestehend aus einer (i) Beurteilung des Tremors der oberen Extremitäten in Ruhe-, Halte-, Aktions- und Intentionsbedingung sowie einer (ii) Beurteilung der Feinmotorik durch Zeichenprobe A-C. Zusätzlich erfolgte eine Evaluation der Archimedes Spiralen nach Bain (1993). Eine quantitative Tremoranalyse ermöglichte die akzelerometrische Messung des Hand-Haltetremors. Bei einer Teilnehmerzahl von insgesamt 20 Studienpatienten konnten für die deskriptive Statistik (siehe Tabelle 8) und den intraindividuellen Vergleich (siehe Tabelle 9) Ergebnisse aus 17 vollständig erhobenen Datensätzen berechnet werden. Die Tremoramplitude zeigte in allen Parametern eine kontinuierliche Abnahme über die Zeit und erreichte nach etwa 30 Minuten eine Plateauphase. Die Ergebnisse waren sowohl anhand der klinischen Beurteilungsskalen als auch durch Einsatz der elektrophysiologischen Tremoranalyse reproduzierbar. In den klinischen Beurteilungsskalen zeigten sich jedoch „Ceiling-Effekte“ (= Erreichen des Maximalpunktwertes einer Beurteilungsskala trotz Abnahme der tatsächlichen Tremorschwere aufgrund von zu niedrig festgelegter Skalenobergrenzwerte), sodass die tatsächliche Höhe der Tremoramplituden nur durch akzelerometrische Messung erfasst werden konnte (Abbildung 9). Die Ergebnisse der akzelerometrischen Tremoranalyse zeigten, dass 7 von 17 Patienten einen relevanten Rebound-Effekt (Def.: Erhöhung der  $\log[\text{Power}]$  um  $> 2$  Einheiten) aufweisen. Die Ergebnisse deuten auf eine Beendigung der symptomatischen Auswirkungen des Rebound-Effektes nach etwa 30 Minuten hin und rechtfertigen eine Evaluation der Tremorsymptomatik in den STIM OFF Bedingungen, 60 Minuten nach Inaktivierung der Vim-Stimulation.

Zeit	n	log[Power] [± Standardfehler]	ETRS (verkürzt) [± Standardfehler]	Bain spiral [± Standardfehler]
STIM ON / ALK OFF	17	-0,90 [± 0,25]	20,35 [± 2,97]	5,68 [± 0,54]
2 min	17	1,07 [± 0,40]	34,84 [± 2,05]	9,03 [± 0,40]
10 min	17	0,84 [± 0,34]	34,53 [± 2,26]	8,91 [± 0,43]
20 min	17	0,69 [± 0,41]	34,35 [± 2,23]	8,65 [± 0,40]
30 min	17	0,38 [± 0,40]	34,24 [± 2,22]	8,15 [± 0,37]
60 min	17	0,31 [± 0,34]	33,88 [± 2,31]	8,09 [± 0,38]

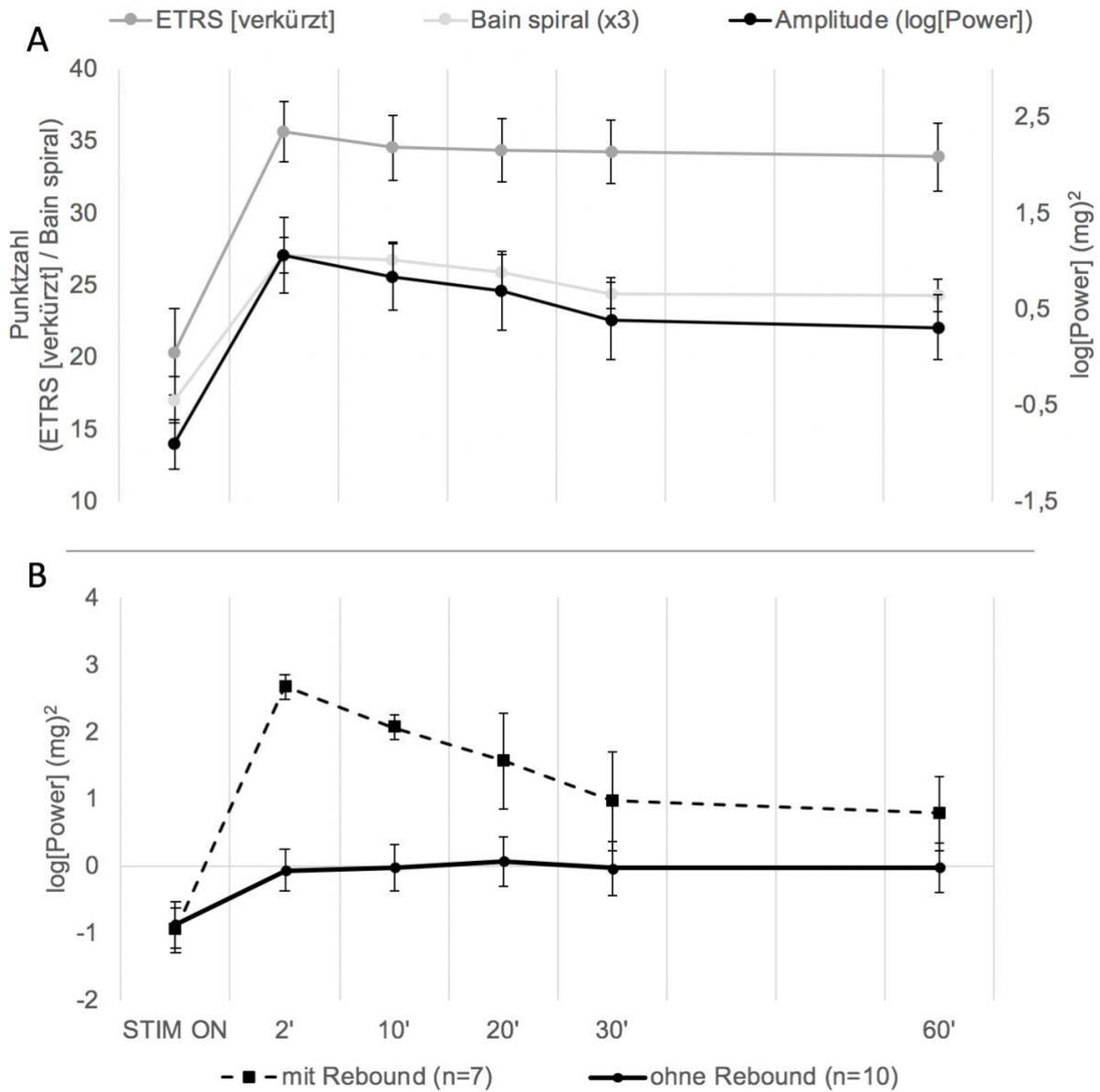
**Tabelle 8:** Deskriptive Statistik des Rebound-Effektes.

Die deskriptive Statistik zum Rebound-Effekt wurde klinisch durch die verkürzte ETRS Skala und Bain spiral Skala sowie apparativ mittels Akzelerometrie (Amplitude = log[Power]) erhoben. Dargestellt sind der Mittelwerte und der entsprechende Standardfehler.

Intra-individueller Vergleich (Bedingung versus Bedingung)	log[Power] p-Wert	ETRS (verkürzt) p-Wert	Bain spiral p-Wert
STIM ON / ALK OFF versus Rebound 2 min	< 0,001***	< 0,001***	< 0,001***
Rebound 2 min versus Rebound 10 min	0,246	0,014*	< 0,001***
Rebound 2 min versus Rebound 20 min	0,356	0,034*	< 0,001***
Rebound 2 min versus Rebound 30 min	0,149	0,005**	< 0,001***
Rebound 2 min versus Rebound 60 min	0,035*	0,005**	< 0,001***
Rebound 30 min versus Rebound 60 min	0,463	0,130	0,157

**Tabelle 9:** Intra-individuelle Vergleiche zu Rebound-Effekt.

Ein intra-individueller Vergleich (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) zwischen den Parametern der ETRS (verkürzt) und Bain spiral Skala sowie den akzelerometrisch erhobenen Daten zeigte kongruente Ergebnisse. \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$



**Abbildung 9:** Graphische Darstellung des Rebound-Effektes nach Inaktivierung der Vim-THS.

Dargestellt sind der Mittelwerte [ $\pm$  Standardfehler].

(A) zeigt die kontinuierliche Abnahme der ETRS [verkürzt], Bain spiral (x3) und Amplitude (log[Power]) über die Zeit. Eine Plateauphase wird nach etwa 30 min erreicht.

(B) zeigt den zeitlichen Verlauf der log[Power] in Patienten mit (n = 7) und ohne (n = 10) Rebound-Effekt.

### 3.2.4. Ergebnisse zu Stimulationseffekt, Krankheitsprogress und Habituation

Die Untersuchungen und Analysen zu Stimulationseffekt, Krankheitsprogress und Habituation sind zentrale Elemente der vorliegenden Arbeit. Aufgrund dieser Relevanz wurden die Untersuchungsergebnisse zusätzlich von zwei verblindeten Bewegungsstörungsspezialisten anhand von Videoaufzeichnungen beurteilt. Dieses Vorgehen ermöglichte eine optimale Beurteilung dieser Parameter. Die Qualität dieses Vorgehens wurde durch die Berechnung der Interratervariabilität (gewichtetes Kappa) bestimmt. Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen den Beobachtern 0,867 [ $\pm$  0,136]. Die folgenden Ergebnisse beruhen auf den verblindeten, nach ETRS erhobenen Datensätze der Videobeurteilung. Bei einer Teilnehmerzahl von insgesamt 20 Studienpatienten konnten für die nachfolgenden Berechnungen Ergebnisse aus 20 vollständig erhobenen Datensätzen berechnet werden.

#### *3.2.4.1. Stimulationseffekt*

Die Tremorzunahme (ETRS<sub>Gesamt</sub>) unter STIM OFF Bedingungen von präoperativem (56,3 Punkte) bis zu postoperativem STIM OFF<sub>[lang]</sub> (76,5 Punkte) Untersuchungszeitpunkt betrug +20,2 Punkte. Eine Verschlechterung des Tremors von +23,3 Punkten konnte auch in den STIM ON Bedingungen zwischen postoperativem STIM ON<sub>[kurz]</sub> (20,9 Punkte) und postoperativem STIM ON<sub>[lang]</sub> Untersuchungszeitpunkt (43,2 Punkte) erfasst werden.

Ein Stimulationseffekt konnte trotz dieser Tremorzunahme in den STIM OFF bzw. ON Bedingungen sowohl nach kurzzeitiger als auch nach langzeitiger Stimulation beobachtet werden. Der Stimulationseffekt wurde durch die Tremorreduktion zwischen STIM OFF und STIM ON Bedingung bestimmt. Der Kurzzeit-Stimulationseffekt (i.e. präoperativ vs. STIM ON<sub>[kurz]</sub>) beträgt -60 % im Vergleich zum Langzeit-Stimulationseffekt (i.e. STIM OFF<sub>[lang]</sub> vs. STIM ON<sub>[lang]</sub>) mit -44 %, (p = 0,036; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) (siehe Abbildung 10).

Bedingung	präoperativ [± Standardfehler]	postoperativ STIM ON <sub>kurz</sub> [±Standardfehler]	postoperativ STIM OFF <sub>lang</sub> [± Standardfehler]	postoperativ STIM ON <sub>lang</sub> [± Standardfehler]
ETRS	56,3 [± 3,7]	20,9 [± 2,7]	76,5 [± 4,6]	43,2 [± 5,4]
Gesamt				
ETRS A	18,4 [± 1,1]	7,1 [± 1,1]	24,5 [± 2,3]	13,7 [± 2,1]
ETRS B	23,6 [± 2,1]	9,2 [± 0,9]	29,8 [± 1,8]	17,0 [± 2,2]
ETRS C	14,4 [± 0,9]	4,6 [± 1,0]	22,2 [± 1,1]	12,6 [± 1,4]
Bain spiral	7,3 [± 0,4]	4,2 [± 0,3]	8,2 [± 0,3]	6,1 [± 0,5]
Bain ADL	54,7 [± 2,2]	35,2 [± 1,7]	76,9 [± 3,6]	46,5 [± 4,3]
log[Power]	-	-	0,3 [± 0,4]	-0,9 [± 0,3]

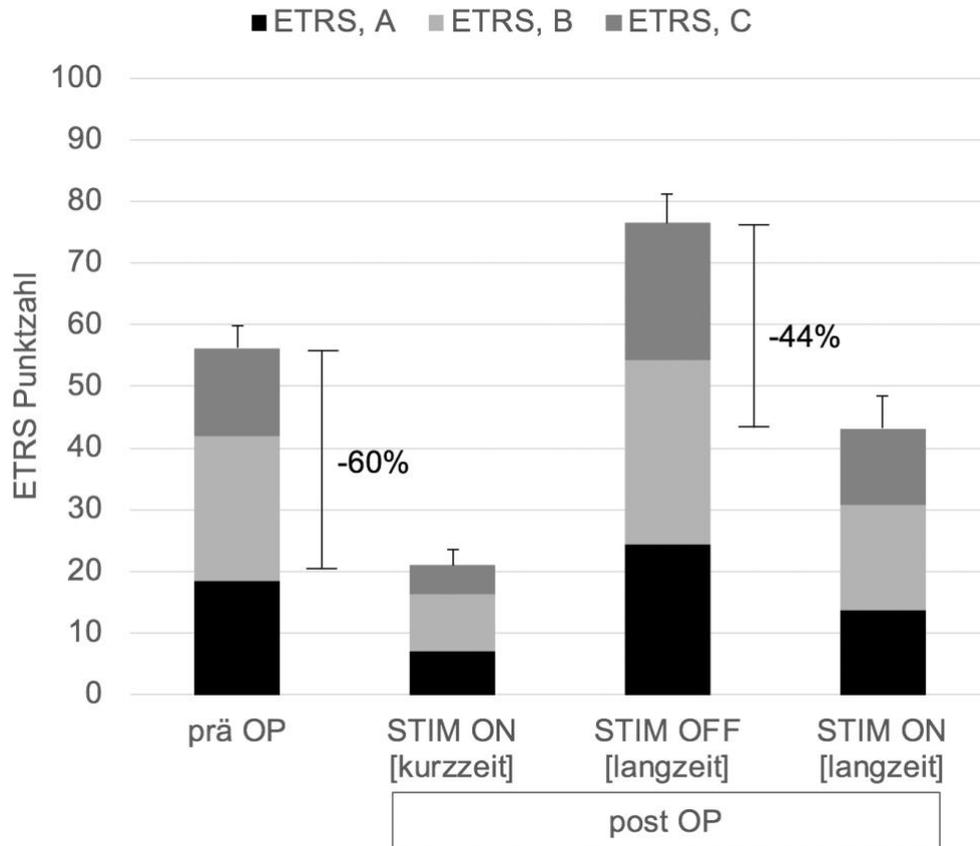
**Tabelle 10:** Deskriptive Statistik der Parameter zum Stimulationseffekt.

Die Daten wurden klinisch durch ETRS, Bain spiral und ADL erhoben. Eine quantitative Tremoranalyse wurde nur in den postoperativen Langzeit- Bedingungen durchgeführt. Dargestellt sind der Mittelwert und der entsprechende Standardfehler.

Bedingung	prä OP	prä OP	post OP	post OP
	vs. Post OP STIM ON <sub>kurz</sub>	vs. post OP STIM OFF <sub>lang</sub>	STIM ON <sub>kurz</sub> vs. post OP STIM ON <sub>lang</sub>	STIM OFF <sub>lang</sub> vs. post OP STIM ON <sub>lang</sub>
	Mittelwert [±Standardfehler] (95 % CI) p-Wert	Mittelwert [±Standardfehler] (95 % CI) p-Wert	Mittelwert [±Standardfehler] (95 % CI) p-Wert	Mittelwert [±Standardfehler] (95 % CI) p-Wert
ETRS	-34,5 [± 4,4]	20,2 [± 4,8]	23,3 [± 5,0]	-32,4 [± 3,2]
Gesamt	(-48,5 bis -20,4) p < 0,001	(4,8 bis 35,6) p < 0,001	(7,3 bis 39,3) p < 0,001	(-43,4 bis -23,2) p < 0,001
ETRS A	-11,2 [± 1,7] (-16,5 bis -5,9) p < 0,001	6,1 [± 2,1] (-0,5 bis 12,7) p = 0,009	6,9 [± 2,2] (-0,2 bis 14,1) p = 0,002	-10,8 [± 1,1] (-14,2 bis -7,4) p < 0,001
ETRS B	-13,7 [± 2,2] (-20,8 bis -6,6) p < 0,001	6,3 [± 1,9] (0,1 bis 12,4) p = 0,003	8,0 [± 2,0] (1,7 bis 14,4) p = 0,001	-12,3 [± 1,8] (-18,8 bis -7,0) p < 0,001
ETRS C	-9,6 [± 1,4] (-14,0 bis -5,2) p < 0,001	7,9 [± 1,2] (4,1 bis 11,6) p < 0,001	8,3 [± 1,3] (4,1 bis 12,6) p < 0,001	-9,7 [± 1,1] (-13,1 bis -6,2) p < 0,001
Bain spiral	-3,1 [± 0,5] (-4,6 bis -1,5) p < 0,001	0,9 [± 0,3] (-0,2 bis 2,0) p = 0,006	1,9 [± 0,4] (0,5 bis 3,4) p = 0,001	-2,2 [± 0,4] (-3,5 bis -0,8) p < 0,001
Bain ADL	-19,0 [± 2,5] [-26,8 bis -11,2] p < 0,001	22,7 [± 4,0] (9,9 bis 35,5) p < 0,001	8,7 [± 4,0] (-4,0 bis 21,4) p = 0,061	-29,9 [± 2,8] (-39,0 bis -20,9) p < 0,001
log[Power]	-	-	-	-1,2 ± 0,3 (-2,0 bis -0,4) p = 0,001

**Tabelle 11:** Darstellung von Stimulationseffekt und Vergleich der Tremorintensität zwischen den einzelnen Bedingungen.

Dargestellt ist der absolute Mittelwert [± Standardfehler] der Differenz zwischen den Bedingungen, das 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) und der p-Wert (p). Der Vergleich erfolgte mittels gepaartem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

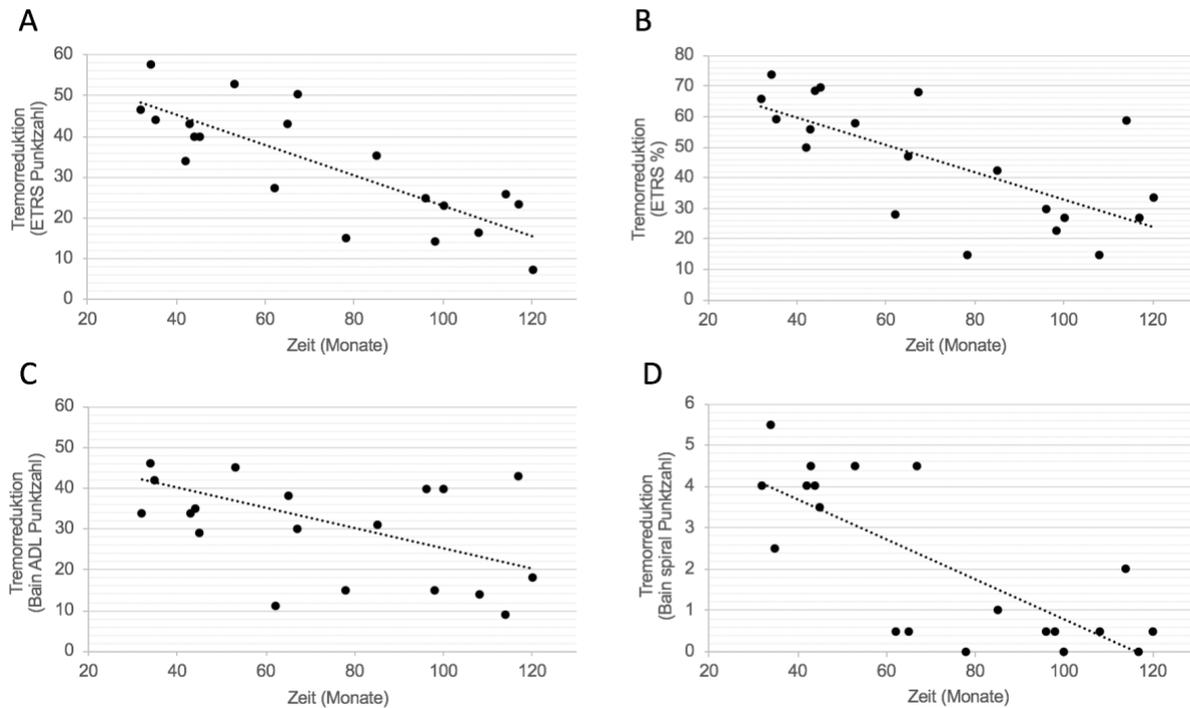


**Abbildung 10:** Graphische Darstellung von Kurzzeit- und Langzeit- Stimulationseffekt.

Dargestellt ist der absolute Mittelwert sowie der entsprechende Standardfehler von  $ETRS_{Gesamt}$ . Eine signifikante ( $p < 0,05$ ) Abnahme des Stimulationseffektes von -16 % zeigt sich nach Langzeit-Stimulation. Der Vergleich erfolgte mittels gepaartem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Eine Reduktion dieses Therapieeffektes über die Zeit konnte durch eine negative Korrelation zwischen dem Langzeit-Stimulationseffekt ( $ETRS_{Gesamt}$ ) und den Monaten seit Vim-THS gezeigt werden (Spearman  $Rho = -0,78$ ;  $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 11A). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei Korrelation der Monate seit Vim-THS zu dem Langzeit-Stimulationseffekt welcher durch die relative Veränderung der  $ETRS_{Gesamt}$  (Spearman  $Rho = -0,66$ ;  $p = 0,001$ ), der Bain spiral (Spearman  $Rho = -0,71$ ;  $p < 0,001$ ) und der Bain ADL (Spearman  $Rho = -0,44$ ;  $p = 0,05$ ) Beurteilungsskalen erhoben wurde (siehe Abbildung 11B-D).

Diese Ergebnisse sprechen für eine Abnahme des Stimulationseffektes über die Zeit in Parametern, welche die Tremorintensität sowie die Funktionalität erheben. Ob die Reduktion des Therapieeffektes durch einen Krankheitsprogress oder durch eine Habituation zustande kommen soll im Folgenden überprüft werden.



**Abbildung 11:** Korrelation von Stimulationseffekt und Zeit nach Vim-THS.

Dargestellt sind die individuellen Einzelpunktwerte sowie eine Korrelationsgerade. Eine Verschlechterung der Tremorreaktion (i.e. des Stimulationseffektes) konnte über die Zeit anhand der Beurteilungsskalen: (A) ETRS<sub>Gesamt</sub> (absolut), (B) ETRS<sub>Gesamt</sub> (relativ), (C) Bain ADL und (D) Bain spiral gezeigt werden.

### 3.2.4.2. Krankheitsprogress und Habituation

Der Krankheitsprogress pro Monat wurde durch Berechnung der Tremorzunahme (ETRS<sub>Gesamt</sub>) zwischen präoperativer und postoperativer STIM OFF<sub>[lang]</sub> Untersuchung erhoben, dividiert durch die Anzahl der entsprechenden Monate. Der Tremorprogress zwischen postoperativem STIM ON<sub>[kurz]</sub> und postoperativem STIM ON<sub>[lang]</sub> Untersuchungszeitpunkt wurde als Kombination aus Krankheitsprogress und Habituationseffekt definiert. Dementsprechend erfolgt die Berechnung der Habituation pro Monat durch Subtraktion des kalkulierten Krankheitsprogresses pro Monat von dem kombinierten Tremorprogress (Habituationseffekt + Krankheitsprogress) pro Monat (siehe Formel 1).

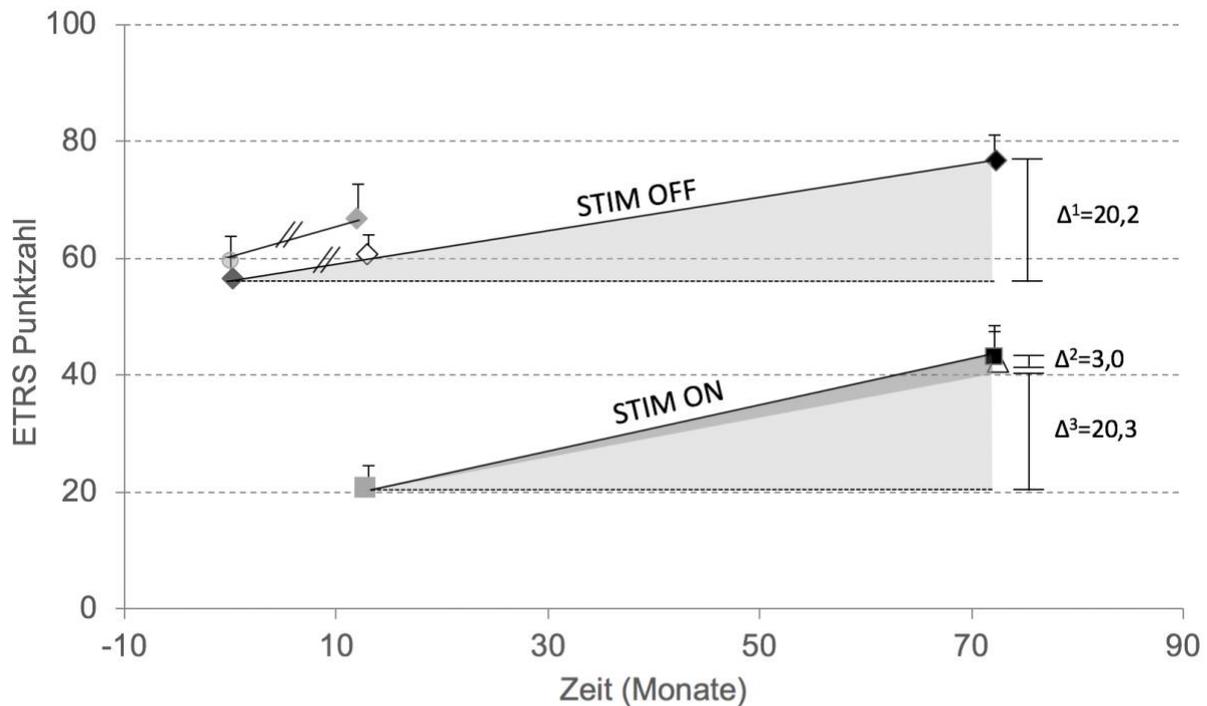
$$\begin{aligned}
 & \frac{(ETRS\ OFF^{lang} - ETRS^{prä})}{Monate^{prä-lang}} \\
 & = \text{Krankheitsprogress pro Monat} \\
 & \frac{[ETRS\ ON^{lang} - ETRS\ ON^{kurz}]}{Monate^{kurz-lang}} - \frac{(ETRS\ OFF^{lang} - ETRS^{prä})}{Monate^{prä-lang}} \\
 & = [Krankheitsprogress + Habituation]^{pro\ Monat} - [Krankheitsprogress]^{pro\ Monat} \\
 & = \text{Habituation pro Monat}
 \end{aligned}$$

**Formel 1:** Formel zur Berechnung von Habituation und Krankheitsprogress pro Monat.

Die Berechnung der Krankheitsprogression pro Monat erfolgte durch Kalkulation der Tremorzunahme pro Monat zwischen präoperativem und postoperativem STIM OFF Langzeit-Untersuchungszeitpunkt. Anschließend wurde die Habituation (pro Monat) durch Subtraktion des Krankheitsprogresses vom kombinierten Tremorprogress zwischen postoperativem STIM ON Kurz- und Langzeit-Untersuchungszeitpunkt erhoben.

ETRS <i>prä...</i>	ETRS <sub>Gesamt</sub> zum präoperativen Untersuchungszeitpunkt
ETRS OFF <i>lang...</i>	ETRS <sub>Gesamt</sub> (Stim OFF) zum postoperativen Langzeit-Untersuchungszeitpunkt
ETRS ON <i>lang...</i>	ETRS <sub>Gesamt</sub> (Stim ON) zum postoperativen Langzeit-Untersuchungszeitpunkt
ETRS ON <i>kurz...</i>	ETRS <sub>Gesamt</sub> (Stim ON) zum postoperativen Kurzzeit-Untersuchungszeitpunkt
Monate <i>prä-lang...</i>	Anzahl der Monate vom präoperativen bis zum postoperativen Langzeit-Untersuchungszeitpunkt
Monate <i>kurz-lang...</i>	Anzahl der Monate vom postoperativen Kurzzeit- bis zum postoperativen Langzeit-Untersuchungszeitpunkt
Krankheitsprogress <i>pro Monat...</i>	Krankheitsprogress pro Monat
Habituation <i>pro Monat...</i>	Habituation pro Monat
Krankheitsprogress + Habituation <i>pro Monat...</i>	kombinierter Tremorprogress pro Monat

Die Krankheitsprogression pro Monat betrug 0,32 ETRS Punkte/Monat, der kombinierte Tremorprogress pro Monat betrug 0,37 ETRS Punkte/Monat. Dieses Ergebnis spricht für eine Habituation von 0,05 ETRS Punkten/Monat bzw. 12,7 % und für eine Krankheitsprogression von 87,3 % (siehe Abbildung 12).



prä OP	OP	postoperativ [kurzzeit]	postoperativ [langzeit]
-----------	----	----------------------------	----------------------------

**Abbildung 12:** Graphische Darstellung von Krankheitsprogress und Habituation.

Dargestellt ist der Anteil von Krankheitsprogress sowie Habituation über die Zeit in der STIM ON Bedingung, sowie der Krankheitsprogress über die Zeit in der STIM OFF Bedingung.

Δ<sub>1</sub>...Krankheitsprogress zwischen präoperativer und postoperativer (STIM OFF) Untersuchung

Δ<sub>2</sub>...Habituationseffekt zwischen postoperativer Kurzzeit- (STIM ON) und Langzeit- (STIM ON) Untersuchung

Δ<sub>3</sub>...Krankheitsprogress zwischen postoperativer Kurzzeit- (STIM ON) und Langzeit- (STIM ON) Untersuchung

- ◆ präoperativer Untersuchungszeitpunkt STIM OFF (n = 20)
- präoperativer Untersuchungszeitpunkt STIM OFF (n = 13)
- ◇ postoperativer Kurzzeit-Untersuchungszeitpunkt (berechneter Wert) STIM OFF (n = 19)
- ◆ postoperativer Kurzzeit-Untersuchungszeitpunkt (gemessener Wert) STIM OFF (n = 13)
- ◆ postoperativer Langzeit-Untersuchungszeitpunkt STIM OFF (n = 20)
- postoperativer Kurzzeit-Untersuchungszeitpunkt STIM ON (n = 19)
- postoperativer Langzeit-Untersuchungszeitpunkt STIM ON (n = 20)
- Δ postoperativer Langzeit-Untersuchungszeitpunkt STIM ON ohne Habituationseffekt (n = 20)

Eine Zunahme des Krankheitsprogresses von präoperativer zu postoperativer STIM OFF Langzeit-Untersuchung um 20,2 Punkte konnte für die ETRS<sub>Gesamt</sub> Beurteilungsskala gezeigt werden. Der Krankheitsprogress zeigte keine Korrelation zu Geschlecht, Zeitspanne seit Krankheitsbeginn, präoperativer Tremorintensität oder Zeit seit Vim-THS, sodass kein Prädiktionsfaktor für den Krankheitsprogress identifiziert werden konnte.

### 3.3. Weitere Ergebnisse der Studie

#### 3.3.1. Ergebnisse zu Alkohol und Stimulationseffekt

Die Berechnungen zu Alkohol- und Stimulationseffekt erfolgten anhand des nicht verblindeten Originaldatensatzes. Aufgrund einer niedrigen Interratervariabilität ( $Kappa = 0,867 [\pm 0,136]$ ) bei den verblindeten Untersuchungen ist dieses Vorgehen gerechtfertigt.

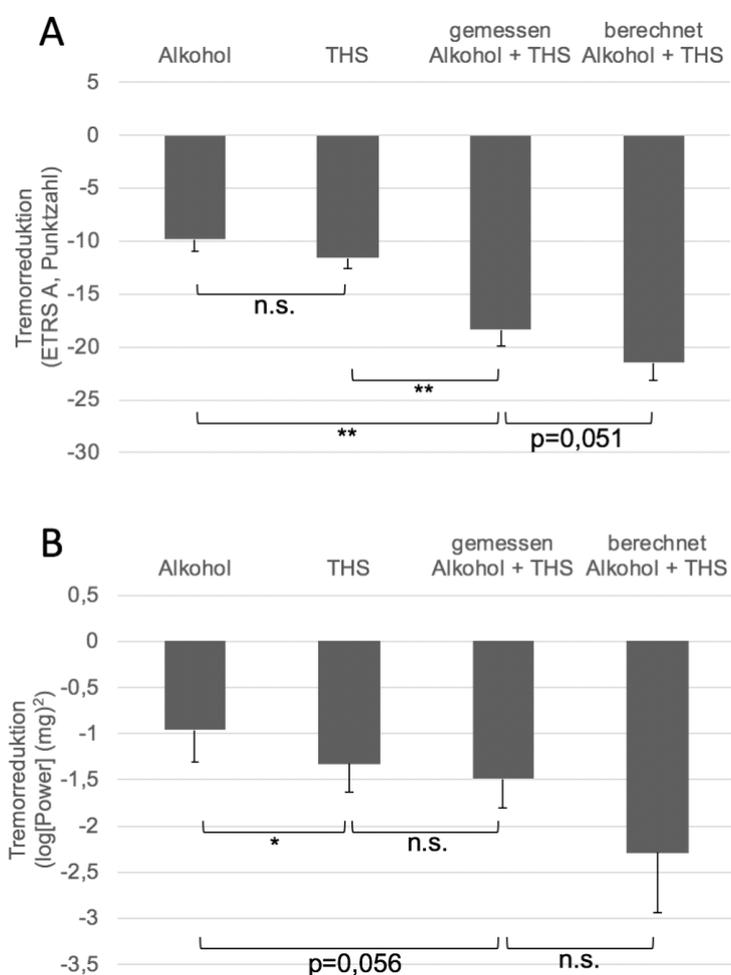
Die folgenden Daten wurden anhand der klinischen Beurteilungsskala ETRS, Teil A sowie der elektrophysiologisch generierten Tremoramplitude ( $= \log[\text{Power}]$ ) generiert. Der kombinierte Effekt ( $= \text{AlkStim-Effekt}$ ) von Alkohol und Tiefer Hirnstimulation wurde einerseits durch rechnerische Addition der Einzeleffekte (Alkohol und Stimulation), andererseits durch eine Beurteilung des Tremors nach kombinierter Applikation beider Therapien erhoben. Dieses Vorgehen ermöglicht eine Aussage über die Wirkungsweise dieser beiden Therapieformen. Bei insgesamt 20 Studienpatienten konnten für die deskriptive Statistik (siehe Tabelle 12) und den anschließenden intra-individuellen Vergleich Ergebnisse aus 14 vollständig erhobenen Datensätzen verwendet werden. Die Berechnungen erfolgten mittels gepaartem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Die Kombination von Alkohol- und Stimulationseffekt ergab einen Unterschied zwischen berechnetem und gemessenem AlkStim-Effekt von -3,1 Punkten bzw. -0,8  $\text{mg}^2$ . Dieses Ergebnis spricht für einen subadditiven Kombinationseffekt, welcher beispielsweise durch eine Überlappung der zugrundeliegenden therapeutischen Mechanismen bedingt sein könnte. Eine Darstellung der festgestellten Signifikanzen erfolgt graphisch in Abbildung 13.

Tremorreduzierende Effekte	n	ETRS A [± Standardfehler]	log[Power] [± Standardfehler]
Stimulationseffekt	14	-11,6 [± 0,9]	-1,3 [± 0,3]
Alkoholeffekt	14	-9,9 [± 1,1]	-1,0 [± 0,3]
gemessener AlkStim-Effekt	14	-18,4 [± 1,5]	-1,5 [± 0,3]
berechneter AlkStim-Effekt	14	-21,5 [± 1,6]	-2,3 [± 0,6]

**Tabelle 12:** Deskriptive Statistik zu Alkohol- und Stimulationseffekt.

Eine Erhebung der Daten erfolgte klinisch durch ETRS A und elektrophysiologisch durch die Amplitude (= log[Power]). Dargestellt sind der Mittelwert und der entsprechende Standardfehler.



**Abbildung 13:** Graphische Darstellung der Tremorreduktion durch Alkohol und Vim-THS.

Dargestellt ist die absolute Tremorreduktion in Punkten bzw. (mg)<sup>2</sup> sowie der entsprechende Standardfehler bei (A) ETRS A und (B) der Tremoramplitude (= log[Power]). Der statistische Vergleich erfolgte mittels gepaartem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; n. s. = nicht signifikant

### 3.3.2. Ergebnisse zu Stand und Gang

Die folgenden Daten wurden postoperativ anhand der klinischen Beurteilungsskala für ataktische Störungen ICARS, Teil „Posture and Gait“ in den folgenden 4 unterschiedlichen Bedingungen erhoben:

- STIM OFF / ALK OFF: Stimulation inaktiv, keine Alkoholapplikation
- STIM OFF / ALK ON: Stimulation inaktiv, mit Alkoholapplikation
- STIM ON / ALK OFF: Stimulation aktiv, keine Alkoholapplikation
- STIM ON / ALK ON: Stimulation aktiv, mit Alkoholapplikation

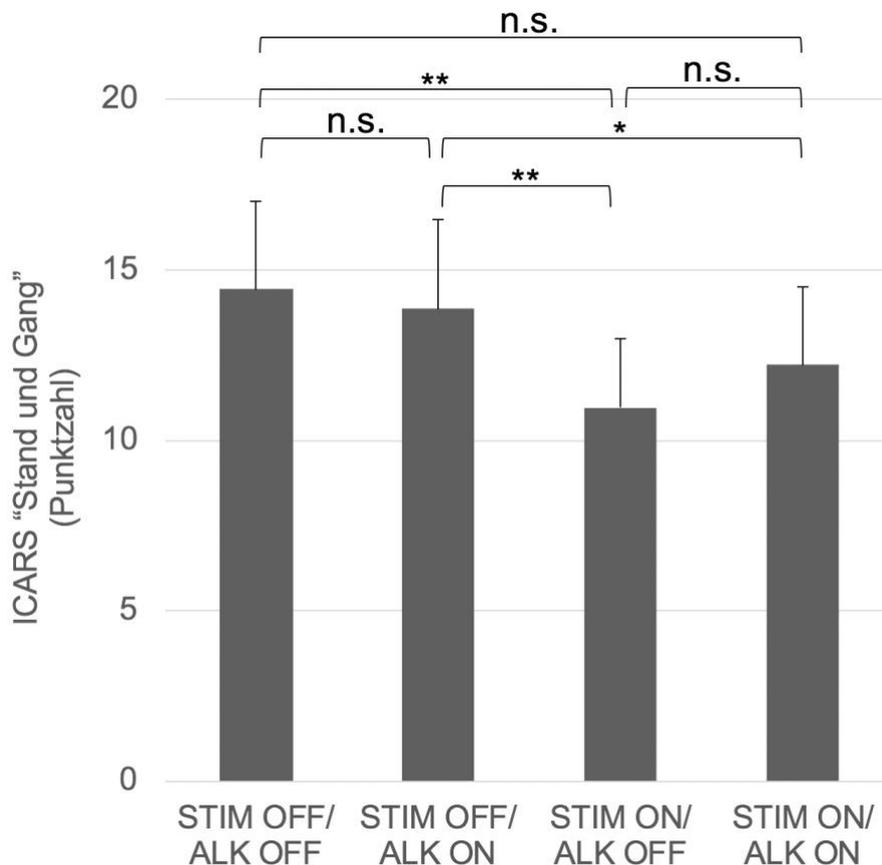
Für ICARS, Teil „Posture and Gait“ konnten bei insgesamt 20 Studienpatienten für die deskriptive Statistik (siehe Tabelle 13) und den anschließenden intra-individuellen Vergleich Ergebnisse aus 14 vollständig erhobenen Datensätzen verwendet werden. Eine graphische Darstellung der Mittelwerte und der Signifikanzniveaus erfolgt in Abbildung 14. Die Berechnungen erfolgten mittels gepaartem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Eine signifikante Reduktion der ataktischen Stand- und Gangstörungen kann im Vergleich zu STIM OFF / ALK OFF Bedingung nur nach Aktivierung der Vim-THS beobachtet werden. Die Gabe von Alkohol führt tendenziell zu einer Besserung der Symptomatik, dem gegenüber kommt es zu einer tendenziellen Verschlechterung bei Kombination von Alkohol und Vim-THS.

Bedingung	N	ICARS, Stand und Gang [± Standardfehler]
STIM OFF / ALK OFF	14	14,4 [± 2,6]
STIM OFF / ALK ON	14	13,9 [± 2,6]
STIM ON / ALK OFF	14	11,0 [± 2,0]
STIM ON / ALK ON	14	12,2 [± 2,3]

**Tabelle 13:** Deskriptive Statistik der Stand- und Gangstörung.

Die Daten wurden klinisch durch ICARS, Teil „Posture and Gait“ erhoben. Dargestellt sind der Mittelwert und der entsprechende Standardfehler.



**Abbildung 14:** Graphische Darstellung von Stand- und Gangstörungen.

Die Messung von ataktischen Gang- und Standstörungen erfolgte anhand der Subskala ICARS, Teil „Posture and Gait“. Dargestellt sind der Mittelwert sowie der entsprechende Standardfehler. Der statistische Vergleich erfolgte mittels gepaartem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; n. s. = nicht signifikant

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat folgende Ergebnisse erbracht:

- 1) Die Krankheitsprogression und ein davon unabhängiger Habituationseffekt der Stimulation kann bei Patienten mit Essentiellem Tremor und Vim-THS beobachtet werden.
- 2) Ein früher Rebound-Effekt ist innerhalb der ersten Stunde nach Inaktivierung der Vim-THS zu beobachten, dieser erreicht nach etwa 30 Minuten eine Plateauphase.
- 3) Vim-Stimulation und Alkoholapplikation bewirken eine subadditive Tremorsuppression. Die Vim-Stimulation hat eine gering stärkere Wirkung auf die Tremoramplitude als Alkohol.
- 4) Eine Gangataxie wird durch die THS signifikant reduziert, wohingegen eine Applikation von Alkohol bei einem Blutalkoholspiegel von 0,6 ‰ keine signifikante Reduktion der Gangataxie bewirkt.
- 5) Eine kombinierte Applikation von Alkohol und THS induziert eine Verschlechterung der Gangataxie.

### 4.2. Krankheitsprogress, Habituation und Stimulationseffekt bei Vim-THS

Der Essentielle Tremor zeigt eine Progression (Louis et al. 2000, Jankovic 2002, Putzke et al. 2006), die oft aufwändige therapeutische Maßnahmen erfordert.

Darüber hinaus wird eine Habituation des Stimulationseffektes nach Tiefer Hirnstimulation diskutiert (Kumar et al. 2003, Zhang et al. 2010). In vorangegangenen Studien wurde eine Habituation bei kurzzeit-stimulierten Patienten gezeigt (Barbe et al. 2011), wohingegen eine multizentrische europäische Studie nach etwa 6 Jahren einen anhaltenden Stimulationseffekt postulierte (Rehncrona et al. 2003, Sydow et al. 2003). Diese Diskrepanz kann durch Anwendung unterschiedlicher Elemente von Beurteilungsskalen zustande kommen, weshalb in vorliegender Arbeit die gesamte ETRS Skala für die Berechnungen herangezogen wurde. Die ETRS Skala ist ein

validiertes Beurteilungsinstrument und wird aufgrund ihrer hohen Sensitivität für Veränderungen bei Tremorstudien empfohlen (Ondo et al. 2006, Putzke et al. 2006, Zhang et al. 2010, Elble et al. 2013).

Die vorliegende Arbeit hat hier einen neuen methodischen Zugang gewählt.

Die Quantifizierung dieser Beobachtung wurde erstmals durch die Entwicklung eines Algorithmus erreicht, welcher die individuelle Berechnung des Habituationseffektes unabhängig von einem Krankheitsprogress erlaubt. Diese Berechnungen ergaben einen Habituationseffekt von etwa 10 %, demgegenüber lag der Krankheitsprogress bei etwa 90 %. Des Weiteren konnte eine kontinuierliche Reduktion des Stimulationseffektes von ca. 60 % auf ca. 46 % nach Langzeit-Evaluation sowie eine negative Korrelation zwischen Therapieeffekt (i.e. Tremorreduktion) und der Zeitdauer seit Vim-THS gezeigt werden (Spearman Rho = -0,78;  $p < 0,001$ ). Dies deutet auf einen systematischen Effekt der Vim-THS hin und widerlegt die Annahme einer inzidentellen Verschlechterung des Stimulationseffektes.

In vorliegender Arbeit wurde die Dauer der Vim-THS als Marker für den Gradienten des Stimulationseffektes identifiziert. Somit ist im Umkehrschluss die Minimierung der Dauerstimulation und damit die Empfehlung einer Inaktivierung der Stimulation zur Nacht nach wie vor gültig (Pilitsis et al. 2008, Zhang et al. 2010). Ein aktuell untersuchter Optimierungsansatz besteht in der Etablierung sogenannter „closed loop“ Stimulationssysteme, mit dem Ziel einer individualisierten sowie tremorspezifischen Stimulation (He et al. 2016, Herron et al. 2017).

Inwiefern sich diese neue Technik gegenüber konventioneller Tiefer Hirnstimulation etablieren kann, ist derzeit ungewiss. Die Tatsache, dass die Stimulationsdauer damit deutlich reduziert wird, könnte sich jedoch positiv auf die Entwicklung einer Habituation auswirken.

### 4.3. Rebound-Effekt

Nach Inaktivierung der Vim-THS kann das als Rebound-Effekt bezeichnete Phänomen einer temporären Erhöhung der Tremoramplitude auftreten. Diese Beobachtung bestätigten frühere Studien, welche das Auftreten dieses Effektes in einer Subgruppe der Patientenpopulation beobachten konnten (Hariz et al. 1999, Patel et al. 2014). In zwei weiteren Studien wurde das Vorliegen eines Rebound-Effektes nicht dokumentiert (Ondo et al. 2001, Kronenbuerger et al. 2006).

Eine Quantifizierung dieses Phänomens erscheint daher aufgrund der heterogenen Studienlage wünschenswert. Das Vorliegen eines Rebound-Effektes hat direkte Konsequenzen für das methodische Vorgehen bei der Beurteilung von Therapieverläufen (i.e. Krankheitsprogress, Stimulationseffekt etc.), da bei Nichtbeachtung falsch hohe Ergebnisse resultieren können.

Die vorliegende Arbeit demonstriert bei 7 von 17 untersuchten Patienten einen Rebound-Effekt im Sinne einer Tremorzunahme von ca. 41 % nach Inaktivierung der Vim-THS. Diese Beobachtung ist kongruent zu früheren Studien, welche das Auftreten dieses Effektes nur in einer Subgruppe der Patientenpopulation beobachten konnten, ohne jedoch die Tremorzunahme oder die Dauer dieses Effektes zu quantifizieren (Hariz et al. 1999, Patel et al. 2014).

In vorliegender Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass der Rebound-Effekt nach etwa 30 Minuten ein Plateau erreicht. Demgegenüber wurde erst kürzlich postuliert, dass dieses Phänomen zu einer mehrtägigen Modifikation der Tremoramplitude führen könne (Reich et al. 2016), dabei wurde die Tremoramplitude direkt nach der Vim-THS Inaktivierung sowie 72 Stunden später gemessen. Eine Evaluation der Tremoramplitude in der ersten Stunde nach Inaktivierung der Vim-THS erfolgte bei der Arbeit von Reich et al. (2016) nicht. Vor diesem Hintergrund ist die systematische Untersuchung des Tremoramplitudenverlaufes innerhalb von 60 Minuten nach Inaktivierung der Vim-Stimulation in der STIM OFF Bedingung als wichtige Ergänzung des derzeitigen Wissensstandes zu sehen. Die Analysen zeigen, dass eine Plateauphase nach 30 Minuten Vim-THS Inaktivierung erreicht wird, dies deutete darauf hin, dass eine Evaluation des Tremors nach 30 Minuten erfolgen kann. Weitere systematische Studien zum Verlauf des Rebound-Effektes über einen längeren Zeitraum erscheinen jedoch wünschenswert, bevor eine klare Empfehlung

zum zeitlichen Abstand der Vim-THS Inaktivierung von der darauffolgenden Beurteilung der Tremorintensität gegeben werden kann.

#### **4.4. Pathophysiologische Überlegungen zu Ethanoleffekt und Vim-THS**

Das eingangs beschriebene Konzept der unteren Olive als Generator und Oszillator des Essentiellen Tremors wurde lange propagiert. Einerseits aufgrund von tierexperimentellen Studien (Wilms et al. 1999), andererseits aufgrund von Studien, welche unter anderem eine Suppression der metabolischen Aktivität in der unteren Olive nach Alkoholapplikation zeigen konnten (Boecker et al. 1996). Aktuellere Untersuchungen an Patienten konnten die Beteiligung der unteren Olive jedoch nicht bestätigen (Schnitzler et al. 2009, Muthuraman et al. 2012). Auch Berichte zu einer Tremorreduktion nach Infarzierung der unteren Olive bei ET Patienten gibt es nach aktuellem Stand nicht, demgegenüber wurde eine Tremorreduktion bei Schlaganfällen an Strukturen des Tremornetzwerkes (der cerebello-thalamo-kortikalen Schleife) beschrieben (Dupuis et al. 2010). Obwohl alkoholsensitive Rezeptoren in der unteren Olive präsent sind und eine Tremorreduktion nach therapeutischer Alkoholgabe postuliert wurde, soll angesichts dieser Studienlage der Effekt von Alkohol insbesondere anhand von Strukturen innerhalb des Tremornetzwerkes diskutiert werden.

Die Alkoholwirkung wird daher bei Essentiellem Tremor wahrscheinlich über die Untereinheiten  $\alpha 6$  und  $\delta$  des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors vermittelt, welche in Körnerzellen des Kleinhirns sowie im Thalamus konzentriert sind (Boecker et al. 1996, Gironell et al. 2012). Der alkoholvermittelte Agonismus an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren und die damit verbundene Hemmung von Purkinjezellen wären ein vorstellbarer Mechanismus der Tremorreduktion. Wie durch diesen Pathomechanismus ein rhythmisches Signal generiert wird, ist jedoch nicht klar, am ehesten ist eine gestörte Übertragung der  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) dafür verantwortlich (Hopfner et al. 2018). Diesbezüglich erscheint zusätzlich oder alternativ ein über t-typ Ca<sub>2+</sub> Kanäle (transient type opening calcium channels, T-tCaCs) agierender Mechanismus möglich. Diese Kanäle induzieren einen Ca<sub>2+</sub> Influx nach einem Aktionspotential bzw.

einer Depolarisation und erzeugen somit eine rhythmische Schrittmacher-Aktivität (Park et al. 2013).

Der therapeutische Effekt der Vim-THS ist seit langem bekannt und wird erfolgreich eingesetzt, demgegenüber ist der zugrundeliegende Mechanismus nicht klar. Die Stimulation des Vim oder der benachbarten Zona incerta des Thalamus führt bei nahezu allen Tremores zu einer Tremorreduktion. Diese Erkenntnis basiert auf 20-jähriger Erfahrung mit Tiefer Hirnstimulation (Schuurman et al. 2000) sowie auf Erkenntnissen aus der funktionellen Läsionschirurgie seit über 60 Jahren (Hassler et al. 1960, Tasker et al. 1983). Die Struktur mit dem höchsten therapeutischen Stellenwert scheint dabei der Traktus dentato-rubro-thalamicus zu sein. Dieser Traktus wurde anhand von bildgebenden Verfahren, einerseits durch die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DTI) (Coenen et al. 2014), andererseits durch eine spezielle Bildgebungsmethode, welche einen veränderten Stoffwechsel detektierte (Reich et al. 2016), als relevante Struktur identifiziert.

Aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Mechanismen, einerseits über zerebellare GABA-Rezeptoren, andererseits über eine Modifikation zerebello-thalamischer Efferenzen soll insbesondere die Interaktion dieser unterschiedlichen Prinzipien betrachtet werden. Das Studiendesign vorliegender Arbeit erlaubte es, beide Applikationsformen unabhängig voneinander sowie die Interaktion beider Mechanismen zu analysieren. Führt die Kombination beider Applikationsformen zu einem synergistischen oder additiven Effekt, so wird von eigenständigen Wirkmechanismen ohne gemeinsam genutzte Strukturen ausgegangen. Demgegenüber wird bei einem herabgesetzten Effekt die komplette oder partielle Nutzung der selben Effektorstrukturen bzw. –mechanismen vermutet. Auf der Basis dieser Überlegungen sollen auch nachfolgende Ergebnisse zu Gangataxie und Tremor diskutiert werden.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass Patienten auf eine Vim-Stimulation ansprechen, unabhängig davon, ob eine therapeutische Alkoholwirkung nachgewiesen wurde. Diese Erkenntnis widerlegt somit die Annahme, dass ein positives Ansprechen auf Alkohol ein Prädiktor für einen guten Vim-THS Effekt sei. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Vim-THS eine stärkere Tremorreduktion im Vergleich zu einer therapeutischen Alkoholgabe erzielt.

Die Kombination beider den Tremor modifizierenden Interventionen führte zu der stärksten Reduktion des Tremors, wobei die Effektgröße subadditiv ist. Diese Beobachtung spricht für die Beteiligung zweier unabhängiger Mechanismen wobei eine Überlappung dieser Mechanismen aufgrund des subadditiven Wirkungsgrades möglich erscheint.

#### 4.4.1. Pathophysiologische Überlegungen zu Gangataxie und Tremor

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die Vim-THS und Alkohol subadditiv auf den Tremor wirken, wohingegen die Gangataxie durch eine zusätzliche Alkoholapplikation aggraviert wird. Für die beschriebenen Phänomene liegen einige Erklärungsansätze vor, die zu einem besseren Verständnis ihrer Pathogenese und der über Alkoholapplikation bzw. Vim-Stimulation vermittelten Effekte beitragen können.

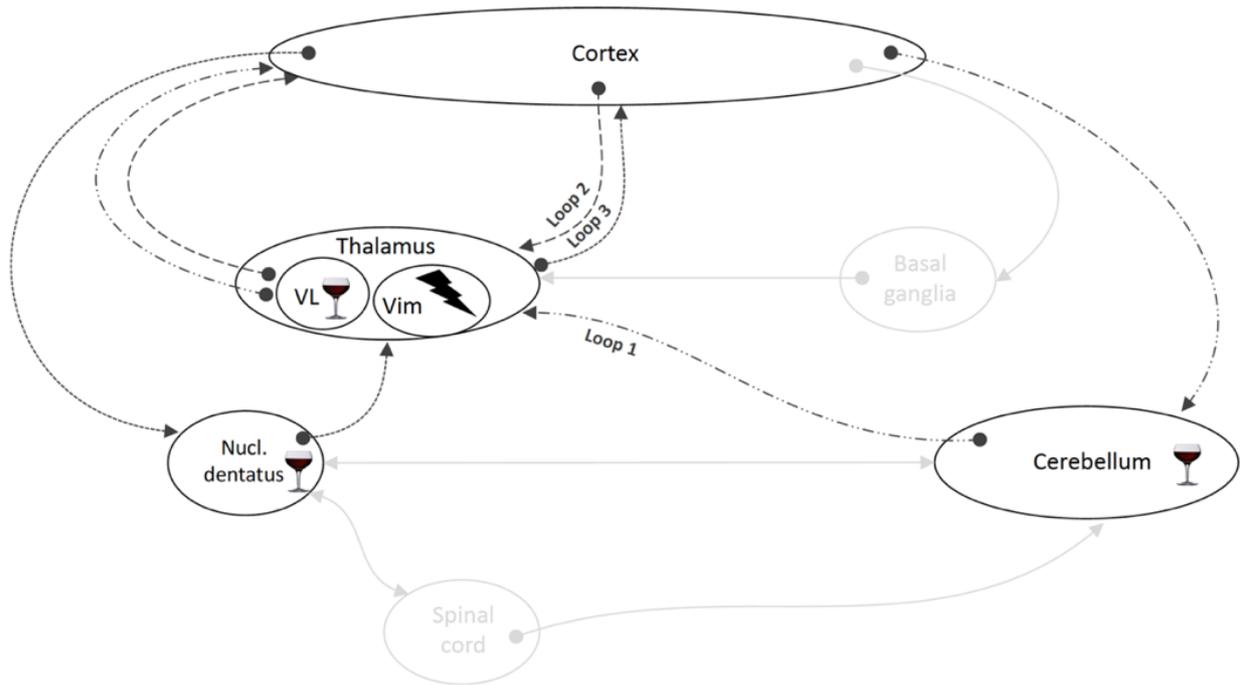
Diesbezüglich demonstrierten Fasano et al. (2010) eine unterschiedliche Modulation von Gangataxie und Tremor durch die THS. Es konnte gezeigt werden, dass eine optimale Stimulation die Gangataxie bei gleichzeitiger Tremorsuppression reduziert, durch überschwellige Stimulation jedoch vermehrte Ataxie induziert wird, während die Tremorsuppression davon unbeeinträchtigt bleibt. Diese Beobachtung führte zu der Hypothese, dass die THS über zwei neuronale Schleifen vermittelt wird; die kortiko-thalamo-kortikale Schleife steuert die Tremorsuppression, die cerebello-thalamo-kortikale Schleife führt zur Reduktion der Gangataxie (Fasano et al. 2010).

Im Kontrast dazu wird der Alkoholeffekt wahrscheinlich über reversible Bindung an Rezeptoren, welche im Kleinhirn sowie im Thalamus lokalisiert sind, gesteuert und nicht wie postuliert über die untere Olive, als einem bestimmten singulären, regional begrenzten Zentrum (Zeuner et al. 2003). Der alkoholvermittelte funktionelle Mechanismus zur Reduktion der Gangataxie wird als vergleichbar mit dem der Vim-Stimulation angesehen, welche bei niedrigem Blutalkoholspiegel (0,45 ‰) die Gangataxie reduziert (Klebe et al. 2005), wohingegen ein hoher Blutalkoholspiegel (0,6 ‰) wie in der vorliegenden Arbeit nur eine Tendenz zur Reduktion der Gangataxie aufweist. Die Kombination aus Alkohol und Vim-Stimulation führt somit zu einer Zunahme der Gangataxie ähnlich einer suprathérapeutischen Vim-Stimulation.

Vor diesem Hintergrund unterscheiden sich die cerebello-thalamo-kortikale Schleife und die kortiko-thalamo-kortikale Schleife möglicherweise vor allem hinsichtlich der Kapazität ihrer integrativen Verarbeitungsmechanismen. Die Gangataxie kann durch eine gleichzeitige Signalweiterleitung (im Sinne einer suprathérapeutischen Stimulation) von Vim-THS- und Alkohol-Effekten über die gleiche neuronale Schleife hervorgerufen werden, dies hat eine Überlastung des neuronalen Signalweges zur Folge.

Die Beteiligung weiterer, den Tremor bzw. die Gangataxie modifizierender Mechanismen ist auf der Basis der derzeitigen Befundlage spekulativ, dennoch sollen im Folgenden pathophysiologische Überlegungen zu den klinischen Beobachtungen diskutiert werden.

Eine weitere Ursache für die Gangataxie könnte eine durch hohen Blutalkoholspiegel ausgelöste Affektion neuronaler Strukturen sein, die für die physiologische Funktion des Ganges benötigt werden (Diener et al. 1983). Im Hinblick auf eine initiale Verbesserungstendenz nach Alkoholapplikation erscheint dieser Pathomechanismus jedoch wenig wahrscheinlich. Ein weiterer Erklärungsansatz für den subadditiven Effekt auf den Tremor wäre daher eine zusätzliche neuronale Schleife. Auf diesem Weg kann eine akzessorische Übertragung des therapeutischen Alkoholeffektes von alkoholsensitiven GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren im ventrolateralen Thalamus bzw. dem Nucl. dentatus über den Tractus dentato-thalamicus auf Neurone des motorischen Cortex erfolgen (Boecker et al. 1996, Bähr et al. 2014) (siehe Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Graphische Darstellung der kombinierten Wirkung von Vim-THS und Alkohol.

Die subadditive Wirkung von Vim-Stimulation und Alkohol auf den Tremor kann durch eine erweiterte neuronale Schleife, die dentato-thalamo-kortikale Schleife vermittelt werden. Dabei nimmt die Verbindung über den Tractus dentato-thalamicus eine Schlüsselrolle in der Vermittlung von überschwelliger bzw. suprathérapeutischer Stimulation ein.

**Loop 1** = cerebello-thalamo-kortikale Schleife

**Loop 2** = kortiko-thalamo-kortikale Schleife

**Loop 3** = dentato-thalamo-kortikale Schleife

🍷 = Alkoholrezeptoren (= GABA<sub>A</sub>), VL = Nucl. ventralis lateralis

⚡ = Tiefe Hirnstimulation, Vim = Nucl. ventralis intermedius

## **4.6. Limitationen**

### 4.6.1. Habituationseffekt

Die Berechnung des Habituationseffektes anhand der präoperativen Untersuchungsergebnisse, welche bis zu 18 Monaten vor dem Operationstermin erfolgte, stellt für die Beurteilbarkeit des Habituationseffektes einen limitierenden Faktor dar. Dieses Vorgehen hat mit Sicherheit eine gewisse Unschärfe zur Folge und muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Eine noch größere Kohorte, die mit der hier eingeführten Methodik beurteilt wird, würde die Zuverlässigkeit der Hauptbefunde dieser Studie verbessern.

### 4.6.2. Beurteilung der Gangataxie

Die Gangataxie wurde bei Klebe et al. (2005) durch das Zählen von Fehlschritten im „Tandemgang“ (= Seiltänzerengang) beurteilt (Klebe et al. 2005). In der vorliegenden Arbeit wurde eine spezifisch für die Beurteilung des Gangbildes konzipierte und validierte Skala (ICARS - Teil „posture and gait“) verwendet. Diesbezüglich sind die Ergebnisse unter den genannten Kriterien zu interpretieren.

## 5. Zusammenfassung

Die Etablierung methodischer Grundlagen, welche eine Beurteilung der Vim-THS (= Nucl. ventro intermedius-Tiefe Hirnstimulation) Habituation unabhängig von der Krankheitsprogression erlauben, ist Hauptergebnis dieser Arbeit. Als diagnostisches Mittel wurde eine Methodik entwickelt, welche die Berechnung dieses Effektes ermöglicht und somit eine differenzierte Beurteilung von Therapieverläufen erlaubt. Des Weiteren wird das Phänomen des Rebound-Effektes, ein potentiell die Validität der Beurteilung beeinflussender Faktor untersucht. Die Ergebnisse des Rebound-Effektes sind daher von zentraler Bedeutung für methodische Überlegungen nachfolgender Untersuchungen an Vim-THS Patienten.

Die temporäre Erhöhung der Tremoramplitude durch den Rebound-Effekt um 41 % bei über 1/3 der untersuchten ET Patienten beinhaltet somit die Empfehlung einer zeitversetzten Evaluation des Tremors nach Vim-THS Inaktivierung. Diese Ergebnisse liefern somit die Grundlage für ein adäquates methodisches Vorgehen, welches eine optimierte Evaluation der Tremorintensität ermöglicht. Folgende pathophysiologische Überlegungen können auf der Basis der demonstrierten Ergebnisse angestellt werden:

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Vim-THS und Alkohol in kombinierter Anwendung subadditiv auf den Tremor wirken, wohingegen die Gangataxie durch eine zusätzliche Alkoholapplikation aggraviert wird.

Die Kombination beider den Tremor modifizierenden Applikationen führt, daher ähnlich einer supratherapeutischen Vim-Stimulation, zu einer Gangataxie.

Diese Beobachtung spricht für Unterschiede in den integrativen Verarbeitungsmechanismen zwischen den jeweils beteiligten neuronalen Schleifen.

Demnach wird der therapeutische Effekt der THS über zwei neuronale Schleifen vermittelt; die kortiko-thalamo-kortikale Schleife steuert die Tremorsuppression, die cerebello-thalamo-kortikale Schleife führt zur Reduktion der Gangataxie (Fasano et al. 2010). Der Alkoholeffekt wird über reversible Bindung an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, welche im Kleinhirn sowie im Thalamus lokalisiert sind, gesteuert.

Der zugrundeliegende Pathomechanismus wird in vorliegender Arbeit nicht abschließend geklärt, jedoch werden weitere Hypothesen bezüglich des pathophysiologischen Wirkmechanismus von Alkohol und Vim-THS generiert.

## 6. Literaturverzeichnis

Aiyesimoju, A. B., Osuntokun, B. O., Bademosi, O. and Adeuja, A. O. (1984): Hereditary neurodegenerative disorders in Nigerian Africans. *Neurology*, 34, 361-362.

Axelrad, J. E., Louis, E. D., Honig, L. S., Flores, I., Ross, G. W., Pahwa, R., Lyons, K. E., Faust, P. L. and Vonsattel, J. P. (2008): Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study. *Arch Neurol*, 65, 101-107.

Bagepally, B. S., Bhatt, M. D., Chandran, V., Saini, J., Bharath, R. D., Vasudev, M. K., Prasad, C., Yadav, R. and Pal, P. K. (2012): Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3T MRI. *J Neuroimaging*, 22, 275-278.

Bähr, M. and Frotscher, M. (2014): *Neurologisch-topische Diagnostik*. Thieme, Stuttgart

Bain, P., Brin, M., Deuschl, G., Elble, R., Jankovic, J., Findley, L., Koller, W. C. and Pahwa, R. (2000): Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology*, 54, 7.

Bain, P. G., Findley, L. G., Atchison, P., Behari, M., Vidailhet, M., Gresty, M., Rothwell, J. C., Thompson, P. D. and Marsden, C. D. (1993): Assessing tremor severity. *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry*, 56, 868-873.

Barbe, M. T., Liebhart, L., Runge, M., Deyng, J., Florin, E., Wojtecki, L., Schnitzler, A., Allert, N., Sturm, V., Fink, G. R., Maarouf, M. and Timmermann, L. (2011): Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus in patients with essential tremor: stimulation below intercommissural line is more efficient but equally effective as stimulation above. *Exp Neurol*, 230, 131-137.

Boecker, H., Wills, A. J., Ceballos-Baumann, A., Samuel, M., Thompson, P. D., Findley, L. J. and Brooks, D. J. (1996): The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann Neurol*, 39, 650-658.

Cerasa, A., Messina, D., Nicoletti, G., Novellino, F., Lanza, P., Condino, F., Arabia, G., Salsone, M. and Quattrone, A. (2009): Cerebellar atrophy in essential tremor using an automated segmentation method. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30, 1240-1243.

Coenen, V. A., Allert, N., Paus, S., Kronenburger, M., Urbach, H. and Madler, B. (2014): Modulation of the cerebello-thalamo-cortical network in thalamic deep brain stimulation for tremor: a diffusion tensor imaging study. *Neurosurgery*, 75, 657-669.

Daniels, C., Peller, M., Wolff, S., Alfke, K., Witt, K., Gaser, C., Jansen, O., Siebner, H. R. and Deuschl, G. (2006): Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor. *Neurology*, 67, 1452-1456.

Deuschl, G. (1999): Differential diagnosis of tremor. *J Neural Transm Suppl*, 56, 211-220.

Deuschl, G., Bain, P., Brin, M. and Ad-Hoc-Scientific-Committee (1998): Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Mov Disord*, 13, 2-23.

Deuschl, G. and Bergman, H. (2002): Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord*, 17, 41-48.

Deuschl, G. and Elble, R. (2009): Essential tremor--neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord*, 24, 2033-2041.

Deuschl, G., Krack, P., Lauk, M. and Timmer, J. (1996): Clinical neurophysiology of tremor. *J Clin Neurophysiol*, 13, 110-121.

Deuschl, G., Petersen, I., Lorenz, D. and Christensen, K. (2015): Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Mov Disord*, 30, 1327-1334.

Deuschl, G., Raethjen, J., Hellriegel, H. and Elble, R. (2011): Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol*, 10, 148-161.

Diamond, S. G. and Markham, C. H. (2008): Alcohol affects otolith-induced ocular counterrolling: dosage effects. *Acta Otolaryngol*, 128, 1089-1095.

Diener, H. C., Dichgans, J., Bacher, M., Hulser, J. and Liebich, H. (1983): Mechanisms of postural ataxia after intake of alcohol. *Z Rechtsmed*, 90, 159-165.

Dupuis, M. J., Evrard, F. L., Jacquerye, P. G., Picard, G. R. and Lermen, O. G. (2010): Disappearance of essential tremor after stroke. *Mov Disord*, 25, 2884-2887.

Elble, R., Bain, P., Forjaz, M. J., Haubenberger, D., Testa, C., Goetz, C. G., Leentjens, A. F., Martinez-Martin, P., Pavy-Le Traon, A., Post, B., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Weintraub, D. and Schrag, A. (2013): Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Mov Disord*, 28, 1793-1800.

Elble, R., Comella, C., Fahn, S., Hallett, M., Jankovic, J., Juncos, J., Louis, E., Lyons, K., Ondo, W., Pahwa, R., Sethi, K. D., Stern, M., Tanner, C., Tarsy, D., Tintner, R., Watts, R. and Group., T. R. (2008): The essential tremor rating assessment scale (TETRAS). *Mov Disord*, 23, 1–6.

Elble, R., Comella, C., Fahn, S., Hallett, M., Jankovic, J., Juncos, J. L., Lewitt, P., Lyons, K., Ondo, W., Pahwa, R., Sethi, K., Stover, N., Tarsy, D., Testa, C., Tintner, R., Watts, R. and Zesiewicz, T. (2012): Reliability of a new scale for essential tremor. *Mov Disord*, 27, 1567-1569.

Elble, R. and Deuschl, G. (2011): Milestones in tremor research. *Mov Disord*, 26, 1096-1105.

Elble, R. J. (1996): Central mechanisms of tremor. *J. Clin. Neurophysiology*, 13, 133-144.

Elble, R. J. (2000): Origins of tremor. *Lancet*, 355, 1113-1114.

Elble, R. J. and Deuschl, G. (2009): An update on essential tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 9, 273-277.

Elble, R. J., Pullman, S. L., Matsumoto, J. Y., Raethjen, J., Deuschl, G. and Tintner, R. (2006): Tremor amplitude is logarithmically related to 4- and 5-point tremor rating scales. *Brain*, 129, 2660-2666.

Elble, R. J. and Randall, J. E. (1976): Motor-unit activity responsible for 8- to 12-Hz component of human physiological finger tremor. *J Neurophysiol*, 39, 370-383.

Espinosa, F., McMahon, A., Chan, E., Wang, S., Ho, C. S., Heintz, N. and Joho, R. H. (2001): Alcohol hypersensitivity, increased locomotion, and spontaneous myoclonus in mice lacking the potassium channels Kv3.1 and Kv3.3. *J Neurosci*, 21, 6657-6665.

Fahn, S., Tolosa, E. and Marin, C. (1993). Clinical rating scale for tremor. *Parkinson's disease and movement disorders*. J. Jankovic and E. Tolosa. Baltimore, Williams & Wilkins: 271-280.

Fasano, A. and Deuschl, G. (2015): Therapeutic advances in tremor. *Mov Disord*, 30, 1557-1565.

Fasano, A., Herzog, J., Raethjen, J., Rose, F. E., Muthuraman, M., Volkmann, J., Falk, D., Elble, R. and Deuschl, G. (2010): Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation. *Brain*, 133, 3635-3648.

Favilla, C. G., Ullman, D., Wagle Shukla, A., Foote, K. D., Jacobson, C. E. t. and Okun, M. S. (2012): Worsening essential tremor following deep brain stimulation: disease progression versus tolerance. *Brain*, 135, 1455-1462.

Gironell, A., Figueiras, F. P., Pagonabarraga, J., Herance, J. R., Pascual-Sedano, B., Trampal, C. and Gispert, J. D. (2012): Gaba and serotonin molecular neuroimaging in essential tremor: a clinical correlation study. *Parkinsonism Relat Disord*, 18, 876-880.

Gövert, F. and Deuschl, G. (2015): Tremor entities and their classification: an update. *Curr Opin Neurol*, 28, 393-399.

Greenberg, B. D., Malone, D. A., Friehs, G. M., Rezai, A. R., Kubu, C. S., Malloy, P. F., Salloway, S. P., Okun, M. S., Goodman, W. K. and Rasmussen, S. A. (2006): Three-Year Outcomes in Deep Brain Stimulation for Highly Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2384-2393.

Gresty, M. and Buckwell, D. (1990): Spectral analysis of tremor: understanding the results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53, 976-981.

Groppa, S., Herzog, J., Falk, D., Riedel, C., Deuschl, G. and Volkmann, J. (2014): Physiological and anatomical decomposition of subthalamic neurostimulation effects in essential tremor. *Brain*, 137, 109-121.

Growdon, J. H., Shahani, B. T. and Young, R. R. (1975): The effect of alcohol on essential tremor. *Neurology*, 25, 259-262.

Hariz, M. I., Shamsgovara, P., Johansson, F., Hariz, G. and Fodstad, H. (1999): Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg*, 72, 208-218.

Harris, R. A., Trudell, J. R. and Mihic, S. J. (2008): Ethanol's molecular targets. *Sci Signal*, 1, re7.

Hassler, R., Riechert, T., Mundinger, F., Umbach, W. and Ganglberger, J. A. (1960): Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain*, 83, 337-350.

He, F., Sarrigiannis, P. G., Billings, S. A., Wei, H., Rowe, J., Romanowski, C., Hoggard, N., Hadjivassiliou, M., Rao, D. G., Grunewald, R., Khan, A. and Yianni, J. (2016): Nonlinear interactions in the thalamocortical loop in essential tremor: A model-based frequency domain analysis. *Neuroscience*, 324, 377-389.

Hellwig, B., Haussler, S., Schelter, B., Lauk, M., Guschlbauer, B., Timmer, J. and Lucking, C. H. (2001): Tremor-correlated cortical activity in essential tremor. *Lancet*, 357, 519-523.

Helmchen, C., Hagenow, A., Miesner, J., Sprenger, A., Rambold, H., Wenzelburger, R., Heide, W. and Deuschl, G. (2003): Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain*, 126, 1319-1332.

Herron, J. A., Thompson, M. C., Brown, T., Chizeck, H. J., Ojemann, J. G. and Ko, A. L. (2017): Chronic electrocorticography for sensing movement intention and closed-loop deep brain stimulation with wearable sensors in an essential tremor patient. *J Neurosurg*, 127, 580-587.

Herzog, J., Hamel, W., Wenzelburger, R., Potter, M., Pinsker, M. O., Bartussek, J., Morsnowski, A., Steigerwald, F., Deuschl, G. and Volkmann, J. (2007): Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. *Brain*, 130, 1608-1625.

Holm, S. (1979): A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6, 65-70.

Holtzheimer, P. E., Kelley, M. E., Gross, R. E., Filkowski, M. M., Garlow, S. J., Barrocas, A., Wint, D., Craighead, M. C., Kozarsky, J., Chismar, R., Moreines, J. L., Mewes, K., Posse, P. R., Gutman, D. A. and Mayberg, H. S. (2012): Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 69, 150-158.

Hopfner, F., Ahlf, A., Lorenz, D., Klebe, S., Zeuner, K. E., Kuhlenbaumer, G. and Deuschl, G. (2016): Early- and late-onset essential tremor patients represent clinically distinct subgroups. *Mov Disord*, 31, 1560-1566.

Hopfner, F. and Deuschl, G. (2018): Is essential tremor a single entity? *Eur J Neurol*, 25, 71-82.

Hopfner, F., Erhart, T., Knudsen, K., Lorenz, D., Schneider, S. A., Zeuner, K. E., Deuschl, G. and Kuhlenbaumer, G. (2015): Testing for alcohol sensitivity of tremor amplitude in a large cohort with essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*, 21, 848-851.

Hua, S. E. and Lenz, F. A. (2005): Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits. *J Neurophysiol*, 93, 117-127.

Hubble, J. P., Busenbark, K. L. and Koller, W. C. (1989): Essential tremor. *Clin Neuropharmacol*, 12, 453-482.

Jain, S., Lo, S. E. and Louis, E. D. (2006): Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol*, 63, 1100-1104.

Jankovic, J. (2002): Essential tremor: a heterogenous disorder. *Mov Disord*, 17, 638-644.

Jankovic, J. and Noebels, J. L. (2005): Genetic mouse models of essential tremor: are they essential? *J Clin Invest*, 115, 584-586.

Jimenez-Ponce, F., Velasco-Campos, F., Castro-Farfan, G., Nicolini, H., Velasco, A. L., Salin-Pascual, R., Trejo, D. and Criales, J. L. (2009): Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery*, 65, 203-209.

Klebe, S., Stolze, H., Gensing, K., Volkmann, J., Wenzelburger, R. and Deuschl, G. (2005): Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor. *Neurology*, 65, 96-101.

Kleiner-Fisman, G., Herzog, J., Fisman, D. N., Tamma, F., Lyons, K. E., Pahwa, R., Lang, A. E. and Deuschl, G. (2006): Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*, 21, 290-304.

Knudsen, K., Lorenz, D. and Deuschl, G. (2011): A clinical test for the alcohol sensitivity of essential tremor. *Mov Disord*, 26, 2291-2295.

Koller, W. C. (1984): The Diagnosis of Parkinson's Disease. *Archives of Internal Medicine*, 144, 2146.

Koller, W. C. and Biary, N. (1984): Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. *Neurology*, 34, 221-222.

Kronenbuerger, M., Fromm, C., Block, F., Coenen, V. A., Rohde, I., Rohde, V. and Noth, J. (2006): On-demand deep brain stimulation for essential tremor: a report on four cases. *Mov Disord*, 21, 401-405.

Kumar, R., Lozano, A. M., Sime, E. and Lang, A. E. (2003): Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology*, 61, 1601-1604.

Larsson, T. and Sjogren, T. (1960): Essential tremor: a clinical and genetic population study. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 36, 1-176.

Lauk, M., Timmer, J., Lucking, C. H., Honerkamp, J. and Deuschl, G. (1999): A software for recording and analysis of human tremor. *Comput Methods Programs Biomed*, 60, 65-77.

Lipsman, N., Woodside, D. B., Giacobbe, P., Hamani, C., Carter, J. C., Norwood, S. J., Sutandar, K., Staab, R., Elias, G., Lyman, C. H., Smith, G. S. and Lozano, A. M. (2013): Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *The Lancet*, 381, 1361-1370.

Lou, J. S. and Jankovic, J. (1991): Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology*, 41, 234-238.

Louis, E. D. (2014): 'Essential tremor' or 'the essential tremors': is this one disease or a family of diseases? *Neuroepidemiology*, 42, 81-89.

Louis, E. D., Faust, P. L., Vonsattel, J. P., Honig, L. S., Rajput, A., Robinson, C. A., Rajput, A., Pahwa, R., Lyons, K. E., Ross, G. W., Borden, S., Moskowitz, C. B., Lawton, A. and Hernandez, N. (2007): Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*, 130, 3297-3307.

Louis, E. D. and Ferreira, J. J. (2010): How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*, 25, 534-541.

Louis, E. D., Ford, B. and Barnes, L. F. (2000): Clinical subtypes of essential tremor. *Arch Neurol*, 57, 1194-1198.

Louis, E. D., Vonsattel, J. P., Honig, L. S., Lawton, A., Moskowitz, C., Ford, B. and Frucht, S. (2006): Essential tremor associated with pathologic changes in the cerebellum. *Arch Neurol*, 63, 1189-1193.

Lozano, Andres M. and Lipsman, N. (2013): Probing and Regulating Dysfunctional Circuits Using Deep Brain Stimulation. *Neuron*, 77, 406-424.

Markham, C. H. and Diamond, S. G. (2006): The effect of alcohol ingestion on ocular counterrolling. *J Vestib Res*, 16, 193-199.

Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwab, J. M. and Kennedy, S. H. (2005): Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron*, 45, 651-660.

McMahon, A., Fowler, S. C., Perney, T. M., Akemann, W., Knopfel, T. and Joho, R. H. (2004): Allele-dependent changes of olivocerebellar circuit properties in the absence of the voltage-gated potassium channels Kv3.1 and Kv3.3. *Eur J Neurosci*, 19, 3317-3327.

Mihic, S. J., Ye, Q., Wick, M. J., Koltchine, V. V., Krasowski, M. D., Finn, S. E., Mascia, M. P., Valenzuela, C. F., Hanson, K. K., Greenblatt, E. P., Harris, R. A. and Harrison, N. L. (1997): Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. *Nature*, 389, 385-389.

Mostile, G. and Jankovic, J. (2010): Alcohol in essential tremor and other movement disorders. *Mov Disord*, 25, 2274-2284.

Muthuraman, M., Heute, U., Arning, K., Anwar, A. R., Elble, R., Deuschl, G. and Raethjen, J. (2012): Oscillating central motor networks in pathological tremors and voluntary movements. What makes the difference? *Neuroimage*, 60, 1331-1339.

Ondo, W., Dat Vuong, K., Almaguer, M., Jankovic, J. and Simpson, R. K. (2001): Thalamic deep brain stimulation: effects on the nontarget limbs. *Mov Disord*, 16, 1137-1142.

Ondo, W. G., Jankovic, J., Connor, G. S., Pahwa, R., Elble, R., Stacy, M. A., Koller, W. C., Schwarzman, L., Wu, S. C. and Hulihan, J. F. (2006): Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 66, 672-677.

Pahwa, R., Lyons, K. E., Wilkinson, S. B., Simpson, R. K., Jr., Ondo, W. G., Tarsy, D., Norregaard, T., Hubble, J. P., Smith, D. A., Hauser, R. A. and Jankovic, J. (2006): Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg*, 104, 506-512.

Park, Y. G., Kim, J. and Kim, D. (2013): The potential roles of T-type Ca<sup>2+</sup> channels in motor coordination. *Front Neural Circuits*, 7, 172.

Patel, N., Ondo, W. and Jimenez-Shahed, J. (2014): Habituation and rebound to thalamic deep brain stimulation in long-term management of tremor associated with demyelinating neuropathy. *Int J Neurosci*, 124, 919-925.

Pilitsis, J. G., Metman, L. V., Toleikis, J. R., Hughes, L. E., Sani, S. B. and Bakay, R. A. (2008): Factors involved in long-term efficacy of deep brain stimulation of the thalamus for essential tremor. *J Neurosurg*, 109, 640-646.

Pizzolato, G. and Mandat, T. (2012): Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6, 2.

Putzke, J. D., Whaley, N. R., Baba, Y., Wszolek, Z. K. and Uitti, R. J. (2006): Essential tremor: predictors of disease progression in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 1235-1237.

Quattrone, A., Cerasa, A., Messina, D., Nicoletti, G., Hagberg, G. E., Lemieux, L., Novellino, F., Lanza, P., Arabia, G. and Salsone, M. (2008): Essential head tremor is associated with cerebellar vermis atrophy: a volumetric and voxel-based morphometry MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29, 1692-1697.

Quinn, N. P., Schneider, S. A., Schwingenschuh, P. and Bhatia, K. P. (2011): Tremor--some controversial aspects. *Mov Disord*, 26, 18-23.

Raethjen, J. and Deuschl, G. (2012): The oscillating central network of Essential tremor. *Clin Neurophysiol*, 123, 61-64.

Rajput, A. H., Offord, K. P., Beard, C. M. and Kurland, L. T. (1984): Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47, 466-470.

Rautakorpi, I., Takala, J., Marttila, R. J., Sievers, K. and Rinne, U. K. (1982): Essential tremor in a Finnish population. *Acta Neurol Scand*, 66, 58-67.

Rehncrona, S., Johnels, B., Widner, H., Tornqvist, A. L., Hariz, M. and Sydow, O. (2003): Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord*, 18, 163-170.

Reich, M. M., Brumberg, J., Pozzi, N. G., Marotta, G., Roothans, J., Astrom, M., Musacchio, T., Lopiano, L., Lanotte, M., Lehrke, R., Buck, A. K., Volkmann, J. and Isaias, I. U. (2016): Progressive gait ataxia following deep brain stimulation for essential tremor: adverse effect or lack of efficacy? *Brain*, 139, 2948-2956.

Reich, M. M., Brumberg, J., Pozzi, N. G., Marotta, G., Roothans, J., Astrom, M., Musacchio, T., Lopiano, L., Lanotte, M., Lehrke, R., Buck, A. K., Volkmann, J. and Isaias, I. U. (2016): Progressive gait ataxia following deep brain stimulation for essential tremor: adverse effect or lack of efficacy? *Brain*.

Salzer, M. (1975): [Model for describing tremor (authors transl)]. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 34, 19-31.

Schnitzler, A., Munks, C., Butz, M., Timmermann, L. and Gross, J. (2009): Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov Disord*, 24, 1629-1635.

Schrag, A., Munchau, A., Bhatia, K. P., Quinn, N. P. and Marsden, C. D. (2000): Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol*, 247, 955-959.

Schuurman, P. R., Bosch, D. A., Bossuyt, P. M., Bonsel, G. J., van Someren, E. J., de Bie, R. M., Merkus, M. P. and Speelman, J. D. (2000): A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*, 342, 461-468.

Shaikh, A. G., Miura, K., Optican, L. M., Ramat, S., Tripp, R. M. and Zee, D. S. (2008): Hypothetical membrane mechanisms in essential tremor. *J Transl Med*, 6, 68.

Smothers, C. T. and Woodward, J. J. (2006): Effects of amino acid substitutions in transmembrane domains of the NR1 subunit on the ethanol inhibition of recombinant N-methyl-D-aspartate receptors. *Alcohol Clin Exp Res*, 30, 523-530.

Stephens, J. A. and Taylor, A. (1973): Continuous on-line spectral analysis of muscle tremor. *J Physiol*, 229, 5p-6p.

Stolze, H., Petersen, G., Raethjen, J., Wenzelburger, R. and Deuschl, G. (2001): The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain*, 124, 2278-2286.

Sundstrom-Poromaa, I., Smith, D. H., Gong, Q. H., Sabado, T. N., Li, X., Light, A., Wiedmann, M., Williams, K. and Smith, S. S. (2002): Hormonally regulated alpha(4)beta(2)delta GABA(A) receptors are a target for alcohol. *Nat Neurosci*, 5, 721-722.

Sydow, O., Thobois, S., Alesch, F. and Speelman, J. D. (2003): Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 1387-1391.

Symanski, C., Shill, H. A., Dugger, B., Hentz, J. G., Adler, C. H., Jacobson, S. A., Driver-Dunckley, E. and Beach, T. G. (2014): Essential tremor is not associated with cerebellar Purkinje cell loss. *Mov Disord*, 29, 496-500.

Tasker, R. R., Siqueira, J., Hawrylyshyn, P. and Organ, L. W. (1983): What happened to VIM thalamotomy for Parkinson's disease? *Appl Neurophysiol*, 46, 68-83.

Timmer, J., Lauk, M. and Deuschl, G. (1996): Quantitative analysis of tremor time series. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 101, 461-468.

Trouillas, P., Takayanagi, T., Hallett, M., Currier, R. D., Subramony, S. H., Wessel, K., Bryer, A., Diener, H. C., Massaquoi, S., Gomez, C. M., Coutinho, P., Ben Hamida, M., Campanella, G., Filla, A., Schut, L., Timann, D., Honnorat, J., Nighoghossian, N. and Manyam, B. (1997): International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci*, 145, 205-211.

Wafford, K. A. and Whiting, P. J. (1992): Ethanol potentiation of GABAA receptors requires phosphorylation of the alternatively spliced variant of the gamma 2 subunit. *FEBS Lett*, 313, 113-117.

Wallner, M., Hancher, H. J. and Olsen, R. W. (2003): Ethanol enhances alpha 4 beta 3 delta and alpha 6 beta 3 delta gamma-aminobutyric acid type A receptors at low concentrations known to affect humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 15218-15223.

Wenning, G. K., Kiechl, S., Seppi, K., Muller, J., Hogl, B., Saletu, M., Rungger, G., Gasperi, A., Willeit, J. and Poewe, W. (2005): Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol*, 4, 815-820.

Widmark, E. M. P. (1932): Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Urban und Schwarzenberg, Wien-Berlin

Wilms, H., Sievers, J. and Deuschl, G. (1999): Animal models of tremor. *Mov Disord*, 14, 557-571.

Zeuner, K. E., Molloy, F. M., Shoge, R. O., Goldstein, S. R., Wesley, R. and Hallett, M. (2003): Effect of ethanol on the central oscillator in essential tremor. *Mov Disord*, 18, 1280-1285.

Zhang, K., Bhatia, S., Oh, M. Y., Cohen, D., Angle, C. and Whiting, D. (2010): Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg*, 112, 1271-1276.

## 7. Anhang

### Aktivitäten des täglichen Lebens (nach Bain et al. 1993):

1. Essen mit Messer und Gabel schneiden	1	2	3	4
2. Suppe löffeln	1	2	3	4
3. eine Tasse Tee halten	1	2	3	4
4. Milch aus einer Flasche in die Tasse zu schütten	1	2	3	4
5. Geschirr abwaschen und abtrocknen	1	2	3	4
6. Zähne putzen	1	2	3	4
7. mit einem Taschentuch die Nase putzen	1	2	3	4
8. ein Bad nehmen	1	2	3	4
9. den Waschraum benutzen	1	2	3	4
10. Gesicht und Hände waschen	1	2	3	4
11. Schnürbänder zubinden	1	2	3	4
12. Knöpfe zuknöpfen	1	2	3	4
13. Reißverschluß zuziehen	1	2	3	4
14. Brief schreiben	1	2	3	4
15. einen Brief in einen Umschlag stecken	1	2	3	4
16. eine Zeitung halten und lesen	1	2	3	4
17. Telefonnummer wählen	1	2	3	4
18. sich am Telefon verständigen	1	2	3	4
19. Fernsehen gucken	1	2	3	4
20. Wechselgeld greifen	1	2	3	4
21. einen Stecker in die Steckdose stecken	1	2	3	4
22. Tür aufschließen	1	2	3	4
23. Treppe auf- und absteigen	1	2	3	4
24. aus dem Stuhl aufstehen	1	2	3	4
25. einen Einkaufskorb tragen	1	2	3	4

Gesamtsumme \_\_\_\_\_ (/100P)

- 1 möglich ohne große Schwierigkeiten
- 2 möglich mit leichteren Schwierigkeiten
- 3 möglich mit erheblichen Schwierigkeiten
- 4 die Tätigkeit kann nicht durchgeführt werden

### Fragebogen zum Handicap:

Hat der Tremor Sie davon abgehalten

1 zu arbeiten?	1	2	3	4
2 sich für eine Arbeit zu bewerben?	1	2	3	4
3 selbständig Einkaufen zu gehen?	1	2	3	4
4 einem Hobby oder Sport nachzugehen?	1	2	3	4
5 öffentliche Verkehrsmittel zu benutzen?	1	2	3	4
6 ein Auto zu fahren?	1	2	3	4
7 Essen zu gehen?	1	2	3	4
8 in die Ferien zu fahren?	1	2	3	4
9 eine Einladung zu einer Feier anzunehmen?	1	2	3	4

Gesamtsumme \_\_\_\_\_ (/36P)

- 1 Nein
- 2 Ja, da ich mich durch den Tremor gestört fühle
- 3 Ja, aufgrund der körperlichen Einschränkungen durch den Tremor
- 4 Ja, da ich mich durch den Tremor gestört und körperlich eingeschränkt fühle

**Abbildung 16:** Fragebogen zu „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und „Handicap“. (Bain et al. 1993)

### Klinische Tremor-Beurteilungsskala (nach Fahn, Tolosa, Marin 1993)

Datum : .....

**A**

1.-9. **Tremor:**

Beurteilung von Zungen-, Stimm-, Kopf-, Rumpf- und Kopftremor in Ruhe-, Halte-, Aktions- und Intentionbedingung (s. Tab. A)

(in Ruhe: für Kopf und Rumpf im Liegen; in Haltebedingung: o.Extr.: Arme ausgestreckt, Hände leicht gestreckt; Finger leicht gespreizt; u.Extr.: Beine in Hüfte und Knie gebeugt; Füße dorsalflektiert; Zunge hervorgestreckt; Kopf und Rumpf im Sitzen o. Stehen; in Aktion o. Intention: o.Extr.: FNV u.a.; u.Extr.: Zeh zum Finger in gebeugter Haltung u.a.)

0 = Normal  
1 = Leichtes Zittern; Linien kreuzen sich gelegentlich  
2 = Mäßiges Zittern; Linien kreuzen sich häufig.  
3 = Große Schwierigkeiten beim Lösen der Aufgabe. Viele Fehler.  
4 = Kann die Zeichnung nicht ergänzen.

**14. Gießen**

Eine Tasse aus Hartplastik (8 cm) wird bis 1 cm unter den Rand mit Wasser gefüllt. Der Patient muss das Wasser von einer in die andere Tasse gießen. Jede Hand wird einzeln geprüft.

0 = Normal  
1 = Vorsichtiger als Personen ohne Tremor; verschüttet jedoch nichts.  
2 = Verschüttet wenig (bis 10%).  
3 = Verschüttet eine beträchtliche Menge (>10-50%).  
4 = Aufgabe kann nicht ausgeführt werden, ohne das meiste zu verschütten.

**15. Sprache**

(durch den Untersucher gerätet; einschließlich spasmodische Dysphonie, falls vorhanden)

0 = Normal  
1 = Leichtes Zittern der Stimme, nur bei Nervosität.  
2 = Ständig leichtes Zittern der Stimme.  
3 = Mäßiges Zittern der Stimme  
4 = Starkes Zittern der Stimme. Einige Wörter schwer zu verstehen.

**B**

10. **Handschrift**

Schreiben des Standardsatzes "Dies ist eine Probe meiner besten Handschrift" mit Unterschrift und Datum.

0 = Normal  
1 = Geringe Beeinträchtigung; etwas unordentlich, zittrig.  
2 = Mäßige Beeinträchtigung; lesenlich aber mit erheblichem Zittern.  
3 = Deutliche Beeinträchtigung; unleserlich.  
4 = Starke Beeinträchtigung; unfähig einen Stift zum Papier zu führen ohne Mithilfe der anderen Hand.

**19. Anziehen**

0 = Normal  
1 = Leichte Beeinträchtigung. Kann alle Verrichtungen allein ausführen, ist jedoch überdurchschnittlich vorsichtig.  
2 = Mäßige Beeinträchtigung. Kann alle Verrichtungen selbstständig ausführen, jedoch mit Fehlern.  
3 = Deutlichen Beeinträchtigung. Braucht z.B. Hilfe beim Zuknöpfen oder Binden der Schuhbänder.  
4 = Starke Beeinträchtigung. Braucht bei einfachen motorischen Tätigkeiten Hilfe.

**20. Schreiben**

0 = Normal  
1 = Leichte Beeinträchtigung. Leserlich kann noch Briefe schreiben.  
2 = Mäßige Beeinträchtigung. Leserlich kann keine Briefe mehr schreiben.  
3 = Deutliche Beeinträchtigung. Unleserlich.  
4 = Starke Beeinträchtigung. Unfähig Schecks o.ä. zu unterschreiben.

**21. Beruf**

0 = Keine berufliche Beeinträchtigung.  
1 = Kann noch arbeiten, muss jedoch vorsichtiger sein als der Durchschnitt.  
2 = Kann noch arbeiten, jedoch mit Fehlern. Berufliche Beeinträchtigung durch den Tremor.  
3 = Kann nicht mehr in seinem Beruf arbeiten. Arbeitswechsel wegen des Tremors. Tremor beeinträchtigt auch Hausarbeit, wie z.B. Bügeln.  
4 = Kann keinem Beruf mehr nachgehen; starke Beeinträchtigung bei der Hausarbeit.

**22. Soziale Aktivitäten (Zusatz-Item)**

0 = Unverändert  
1 = Geringfügige Veränderung, hält Sozialkontakte aufrecht.  
2 = Mäßige Veränderung, meldet Kontakt mit Fremden.  
3 = Deutliche Veränderung, meldet Kontakt mit Freunden.  
4 = Starke Veränderung, meldet jeglichen Kontakt mit der Außenwelt

(Items 16-22 nach Anamnese gerätet)

**Abbildung 17:** Beurteilungsskala zu „Essential Tremor Rating Scale“, Teil I.

Dargestellt sind die Fragebogen Items und deren Klassifizierung von ETRS A und C (Fahn et al. 1993).

11.-13.  
rechts

A.

Figure 17.1. Continued.

B

10. Schreiben:

Dies ist eine Probe meiner besten Handschrift.

\_\_\_\_\_

Name

\_\_\_\_\_

Datum

links

A.

Figure 17.1. Continued.

**Abbildung 18:** Beurteilungsskala zu „Essential Tremor Rating Scale“, Teil II. Dargestellt sind die Fragebogen Items sowie Klassifizierung von ETRS B (Fahn et al. 1993).

**A**

(in Ruhe: für Kopf und Rumpf im Liegen; in Haltebedingung: o.Extr.: Arme ausgestreckt, Hände leicht gestreckt, Finger leicht gespreizt; u.Extr.: Beine in Hüfte und Knie gebeugt; Füße dorsalflektiert; Zunge hervorgestreckt; Kopf und Rumpf: im Sitzen o. Stehen; in Aktion o. Intention: o.Extr.: FNV u.a.; u.Extr.: Zeh zum Finger bei flektiertem Bein u.a.)

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

Gesamt: \_\_\_\_\_ (80P)

**B**

10.Handschrift (nur dominante Seite)			
	rechts	links	Summe
11.Zeichnung A			
12.Zeichnung B			
13.Zeichnung C			
14.Wasser umfüllen			

Gesamt: \_\_\_\_\_ (36P)

**C**

15. Sprache	
16. Essen	
17. Trinken	
18. Hygiene	
19. Anziehen	
20. Schreiben	
21. Arbeit	

Gesamt: \_\_\_\_\_ (28P)

Gesamtsumme A/B/C: \_\_\_\_\_ (144P)

Schweregrad (erreichte Gesamtsumme x 100 / max.Summe (144P)): \_\_\_\_\_ (%)

Allg. Einschätzung des Untersuchers der funktionellen Einschränkung durch den Tremor:

- O = keine
- 1 = leicht (1-24%)
- 2 = mäßig (25-49%)
- 3 = deutlich (50-74%)
- 4 = schwer (75-100%)

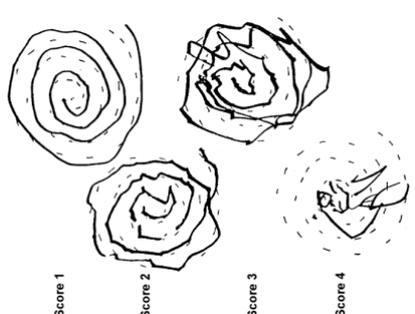
Allg. Einschätzung des Patienten der funktionellen Einschränkung durch den Tremor:

- O = keine
- 1 = leicht (1-24%)
- 2 = mäßig (25-49%)
- 3 = deutlich (50-74%)
- 4 = schwer (75-100%)

**Abbildung 19:** Beurteilungsskala zu „Essential Tremor Rating Scale“, Auswertebogen. Dargestellt sind die einzelnen Fragebogen Items der ETRS Kategorien A-C sowie deren maximale Punktezahl (Fahn et al. 1993).

<p><b>5. Body sway with feet together, eyes open</b></p> <p>0 = normal  1 = slight oscillations  2 = moderate oscillations (&lt; 10 cm at the level of head)  3 = severe oscillations (&gt; 10 cm at the level of head), threatening the upright position  4 = immediate falling  Score: ...</p> <p><b>6. Body sway with feet together, eyes closed</b></p> <p>0 = normal  1 = slight oscillations  2 = moderate oscillations (&lt; 10 cm at the level of head)  3 = severe oscillations (&gt; 10 cm at the level of head), threatening the upright position  4 = immediate falling  Score: ...</p> <p><b>7. Quality of sitting position</b></p> <p>(Things together, on a hard surface, arms folded.)</p> <p>0 = normal  1 = with slight oscillations of the trunk and legs  2 = with moderate oscillations of the trunk and legs  3 = with severe dysequilibrium  4 = impossible  Score: ...</p> <p><b>Posture and gait score (static score): ... / 34</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II. KINETIC FUNCTIONS</b></p> <p><b>8. Knee-fibia test (decomposition of movement and intention tremor)</b></p> <p>(The test is performed in the supine position, but the head is tilted, so that visual control is possible. The patient is requested to raise one leg and place the heel on the knee, and then slide the heel down the anterior tibial surface of the resting leg towards the ankle. On reaching the ankle joint, the leg is again raised in the air to a height of approximately 40 cms and the action is repeated. At least 3 movements of each limb must be performed for proper assessment.)</p> <p>0 = normal  1 = lowering of heel in continuous axis, but the movement is decomposed in several phases, without real jerks, or abnormally slow  2 = lowering jerkily in the axis  3 = lowering jerkily with lateral movements  4 = lowering jerkily with extremely strong lateral movements or test impossible  Score right: ... Score left: ...</p> <p><b>9. Action tremor in the heel-to-knee test</b></p> <p>(Same test as preceding one; the action tremor of the heel on the knee is specifically observed when the patient holds the heel on the knee for a few seconds before sliding down the anterior tibial surface; visual control is required.)</p> <p>0 = no trouble  1 = tremor stopping immediately when the heel reaches the knee  2 = tremor stopping in less than 10 sec. after reaching the knee  3 = tremor continuing for more than 10 sec. after reaching the knee  4 = uninterrupted tremor or test impossible  Score right: ... Score left: ...</p>	<p style="text-align: center;"><b>Ataxia Rating Scale</b>  (Trouillas et al., 1997)</p> <p style="text-align: center;"><b>I POSTURE AND GAIT DISTURBANCE</b></p> <p><b>1. Walking capacities</b></p> <p>(Observed during a 10-meter test including a half-turn, near a wall, at about 1.5 meter.)</p> <p>0 = normal  1 = almost normal naturally, but unable to walk with feet in tandem position  2 = walking without support, but clearly abnormal and irregular  3 = walking without support but with considerable staggering; difficulties in half turn  4 = walking with autonomous support no longer possible; the patient uses the episodic support of the wall for a 10-meter test  5 = walking only possible with one stick  6 = walking only possible with two special sticks or with a stroller  7 = walking only with accompanying person  8 = walking impossible, even with accompanying person (wheelchair)  Score: ...</p> <p><b>2. Gait speed</b></p> <p>(Observed in patients with preceding scores 1-3; preceding score 4 and up gives automatically score 4 in this test.)</p> <p>0 = normal  1 = slightly reduced  2 = markedly reduced  3 = extremely slow  4 = walking with autonomous support no longer possible  Score: ...</p> <p><b>3. Standing capacities, eyes open</b></p> <p>(The patient is asked first to try to stay on one foot, if impossible, to stand with feet in tandem position; if impossible, to stand with feet together; for the natural position, the patient is asked to find a comfortable standing position).</p> <p>0 = normal: able to stand on one foot more than 10 s  1 = able to stand with feet together, but no longer able to stand on one foot more than 10 s  2 = able to stand with feet together, but no longer able to stand with feet in tandem position  3 = no longer able to stand with feet together, but able to stand in natural position without support, with no or moderate sway  4 = standing in natural position without support, with considerable sway and considerable corrections  5 = unable to stand in natural position without strong support of one arm  6 = unable to stand at all, even with strong support of two arms  Score: ...</p> <p><b>4. Spread of feet in natural position without support, eyes open</b></p> <p>(The patient is asked to find a comfortable position; then the distance between medial malleoli is measured.)</p> <p>0 = normal (&lt; 10 cm)  1 = slightly enlarged (&gt; 10 cm)  2 = clearly enlarged (25 cm &lt; spread &lt; 35 cm)  3 = severely enlarged (&gt; 35 cm)  4 = standing in natural position impossible  Score: ...</p>
---	---

**Abbildung 20:** Beurteilungsskala zu „International Cooperative Ataxia Rating Scale“, Teil I. Dargestellt sind die Beurteilungskriterien zu Kategorie (I) „Posture and Gait Disturbance“ sowie Beurteilungskriterien 8-9 der Kategorie (II) „Kinetic Functions“ (Trouillas et al. 1997).



**SCORING:**

Kinetic score (limb co-ordination): ... / 52

**10. Finger-to-nose test: decomposition and dysmetria**  
(The subject sits on a chair, the hand is resting on the knee before the beginning of the movement; visual control is required. Three movements of each limb must be performed for proper assessment.)

0 = no trouble  
1 = oscillating movement without decomposition of the movement  
2 = segmented movement in 2 phases and/or moderate dysmetria in reaching nose  
3 = segmented movement in more than 2 phases and/or considerable dysmetria in reaching nose  
4 = dysmetria preventing the patient from reaching nose  
Score right: ... Score left: ...

**11. Finger-to-nose test: intention tremor of the finger**  
(The studied tremor is that appearing during the ballistic phase of the movement; the patient is sitting comfortably, with his hand resting on his/her right; visual control is required; three movements of each limb must be performed for proper assessment.)

0 = no trouble  
1 = simple swerve of the movement  
2 = moderate tremor with estimated amplitude < 10 cm  
3 = tremor with estimated amplitude between 10 cm and 40 cm  
4 = severe tremor with estimated amplitude > 40 cm  
Score right: ... Score left: ...

**12. Finger-finger test (action tremor and/or instability)**  
(The sitting patient is asked to maintain medially his/her 2 index fingers pointing at each other for about 10 sec., at a distance of about 1 cm, at the level of the thorax, under visual control.)

0 = normal  
1 = mild instability  
2 = moderate oscillations of finger with estimated amplitude < 10  
3 = considerable oscillations of finger with estimated amplitude between 10 cm and 40 cm  
4 = jerky movements > 40 cm of amplitude  
Score right: ... Score left: ...

**13. Pronation-supination alternating movements**  
(The subject, comfortably sitting on a chair, is asked to raise his/her forearm vertically, and to make alternative movements of the hand. Each hand is moved and assessed separately.)

0 = normal  
1 = slightly irregular and slowed  
2 = clearly irregular and slowed, but without sway of the elbow  
3 = extremely irregular and slowed movement, with sway of the elbow  
4 = movement completely disorganised or impossible  
Score right: ... Score left: ...

**14. Drawing of the Archimedes' spiral on a predrawn patter**  
(The subject is comfortably settled in front of a table, the sheet of paper being fixed to avoid artefacts. The subject is asked to perform the task without timing requirements. The same conditions of examination: same table, same pen. The dominant hand is examined. For assessment, see joined examples at the end of this section.)

0 = normal  
1 = impairment and decomposition, the line quitting the pattern slightly, but without hypermetric swerve  
2 = line completely out of the pattern with recrossings and/or hypermetric swerves  
3 = major disturbance due to hypermetria and decomposition  
4 = drawing completely disorganised or impossible  
Score: ...

**Abbildung 21:** Beurteilungsskala zu „International Cooperative Ataxia Rating Scale“, Teil II. Dargestellt sind die Beurteilungskriterien 10-14 der Kategorie (II) „Kinetic Functions“ sowie eine grafische Darstellung zur Beurteilung der Archimedes Spiralen (Trouillas et al. 1997).

### III. Speech disorders

#### 15. Dysarthria: fluency of speech

(The patient is asked to repeat several times a standard sentence, always the same, for instance: „A mischievous spectacle in Czechoslovakia“.)

- 0 = normal
  - 1 = mild modification of fluency
  - 2 = moderate modification of fluency
  - 3 = considerably slow and dysarthric speech
  - 4 = no speech
- Score: ...

#### 16. Dysarthria: clarity of speech

- 0 = normal
  - 1 = suggestion of slurring
  - 2 = definite slurring, most words understandable
  - 3 = severe slurring, speech not understandable
  - 4 = no speech
- Score: ...

**Dysarthria score: ... / 8**

### IV. Oculomotor disorders

#### 17. Gaze-evoked nystagmus

(The subject is asked to look laterally at the finger of the examiner: the movements assessed are mainly horizontal, but they may be oblique, rotatory, or vertical.)

- 0 = normal
  - 1 = transient
  - 2 = persistent but moderate
  - 3 = persistent and severe
- Score: ...

#### 18. Abnormalities of the ocular pursuit

(The subject is asked to follow the slow lateral movement performed by the finger of the examiner.)

- 0 = normal
  - 1 = slightly saccadic
  - 2 = clearly saccadic
- Score: ...

#### 19. Dysmetria of the saccade

(The two index fingers of the examiner are placed in each temporal visual field of the patient, whose eyes are in the primary position; the patient is then asked to look laterally at the finger, on the right and on the left; the average overshoot or undershoot of the two sides is then estimated.)

- 0 = absent
  - 1 = bilateral clear overshoot or undershoot of the saccade
- Score: ...

**Oculomotor movement score: ... / 6**

**TOTAL ATAXIA SCORE: ... / 100**

**Abbildung 22:** Beurteilungsskala zu „International Cooperative Ataxia Rating Scale“, Teil III. Dargestellt sind die Beurteilungskriterien 15-16 der Kategorie (III) „Speech disorders“ sowie die Beurteilungskriterien 17-19 der Kategorie (IV) „Speech disorders“ (Trouillas et al. 1997).

<p><b>7. Carrying food trays, plates or similar items</b>  0 = Normal  1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with carrying food trays, plates or similar items.  2 = Mildly abnormal. Must be very careful to avoid spilling items on food tray.  3 = Moderately abnormal. Uses strategies such as holding tightly against body to carry.  4 = Severely abnormal. Cannot carry food trays or similar items.</p> <p><b>8. Using Keys</b>  0 = Normal  1 = Slightly abnormal. Tremor is present but can insert key with one hand without difficulty.  2 = Mildly abnormal. Commonly misses target but still routinely puts key in lock with one hand.  3 = Moderately abnormal. Needs to use two hands or other strategies to put key in lock.  4 = Severely abnormal. Cannot put key in lock.</p> <p><b>9. Writing</b>  0 = Normal  1 = Slightly abnormal. Tremor present but does not interfere with writing.  2 = Mildly abnormal. Difficulty writing due to the tremor  3 = Moderately abnormal. Cannot write without using strategies such as holding the writing hand with the other hand, holding pen differently or using large pen.  4 = Severely abnormal. Cannot write.</p> <p><b>10. Working, if patient is retired, ask as if they were still working. If the patient is a housewife, ask the question as it relates to housework:</b>  0 = Normal  1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not affect performance at work or at home.  2 = Mildly abnormal. Tremor interferes with work; able to do everything, but with errors.  3 = Moderately abnormal. Unable to continue working without using strategies such as changing jobs or using special equipment.  4 = Severely abnormal. Cannot perform any job or household work.</p> <p><b>11. Overall disability with the most affected task (Name task, e.g. using computer mouse, writing, etc.): Task _____</b>  0 = Normal.  1 = Slightly abnormal. Tremor present but does not affect task.  2 = Mildly abnormal. Tremor interferes with task but is still able to perform task.  3 = Moderately abnormal. Can do task but must use strategies.  4 = Severely abnormal. Cannot do the task.</p> <p><b>12. Social Impact</b>  0 = None  1 = Aware of tremor, but it does not affect lifestyle or professional life.  2 = Feels embarrassed by tremor in some social situations or professional meetings.  3 = Avoids participating in some social situations or professional meetings because of tremor.  4 = Avoids participating in most social situations or professional meetings because of tremor.</p> <p><b>TOTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SUBSCALE SCORE: .../48</b></p>	<p><b>TRG ESSENTIAL TREMOR RATING ASSESSMENT SCALE (TETRAS®) V 3.1</b>  <b>Activities of Daily Living Subscale</b></p> <p>Rate tremor's impact on activities of daily living (0 - 4 scoring).</p> <p><b>1. Speaking</b>  0 = Normal.  1 = Slight voice tremulousness, only when "nervous".  2 = Mild voice tremor. All words easily understood.  3 = Moderate voice tremor. Some words difficult to understand.  4 = Severe voice tremor. Most words difficult to understand.</p> <p><b>2. Feeding with a spoon</b>  0 = Normal  1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with feeding with a spoon.  2 = Mildly abnormal. Spills a little.  3 = Moderately abnormal. Spills a lot or changes strategy to complete task such as using two hands or leaning over.  4 = Severely abnormal. Cannot feed with a spoon.</p> <p><b>3. Drinking from a glass</b>  0 = Normal.  1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with drinking from a glass.  2 = Mildly abnormal. Spills a little.  3 = Moderately abnormal. Spills a lot or changes strategy to complete task such as using two hands or leaning over.  4 = Severely abnormal. Cannot drink from a glass or uses straw or sippy cup.</p> <p><b>4. Hygiene</b>  0 = Normal.  1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with hygiene.  2 = Mildly abnormal. Some difficulty but can complete task.  3 = Moderately abnormal. Unable to do most fine tasks such as putting on lipstick or shaving unless changes strategy such as using two hands or using the less affected hand.  4 = Severely abnormal. Cannot complete hygiene activities independently.</p> <p><b>5. Dressing</b>  0 = Normal.  1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with dressing.  2 = Mildly abnormal. Able to do everything but has difficulty due to tremor.  3 = Moderately abnormal. Unable to do most dressing unless uses strategy such as using Velcro, buttoning shirt before putting it on or avoiding shoes with laces.  4 = Severely abnormal. Cannot dress independently.</p> <p><b>6. Pouring</b>  0 = Normal.  1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with pouring.  2 = Mildly abnormal. Must be very careful to avoid spilling but may spill occasionally.  3 = Moderately abnormal. Must use two hands or uses other strategies to avoid spilling.  4 = Severely abnormal. Cannot pour.</p>
---	---

**Abbildung 23:** Beurteilungsskala zu „TRG Essential Tremor Rating Assessment Scale“ Teil I. Dargestellt sind die Beurteilungskriterien 1-12 der Kategorie „Activities of Daily Living“ (Elble et al. 2012).

<p>c. Kinetic tremor: Subjects extend only their index finger. They then touch a set object or the examiners finger located to the full extent of their reach, which is located at the same height (parallel to the ground) and slightly lateral to the midline. Subjects then touch their own nose (or chin if the tremor is severe) and repeat this back and forth three times. Only the position along the trajectory of greatest tremor amplitude is assessed. This will typically, be either at the nose or at the point of full limb extension.</p> <p>For all three hand tremor ratings</p> <p>0 = no tremor  1 = tremor is barely visible  1.5 = tremor is visible, but less than 1 cm  2 = tremor is 1- &lt; 3 cm amplitude  2.5 = tremor is 3- &lt; 5 cm amplitude  3 = tremor is 5- &lt; 10 cm amplitude  3.5 = tremor is 10- &lt; 20 cm amplitude  4 = tremor is &gt; 20 cm amplitude</p> <table border="1" data-bbox="579 1120 639 1803"> <tr> <td>test</td> <td>arm-posture</td> <td>arm-batwing</td> <td>finger-nose-test</td> </tr> <tr> <td>right</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>left</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p><b>5. Lower limb tremor:</b> Raise each lower limb horizontally parallel to the ground for 5 seconds each. Then perform a standard heel to shin manoeuvre with each leg, three times. The maximum tremor in either manoeuvre is scored, and only the limb with the largest tremor is scored. Tremor may exist in any part of the limb, including foot.</p> <p>0 = no tremor  1 = slight, barely perceptible  2 = mild, less than 1 cm at any point  3 = moderate tremor, less than 5 cm at any point  4 = severe tremor, greater than 5 cm</p> <p><b>6. Archimedes spirals:</b> Demonstrate how to draw Archimedes spiral that approximately fills ¼ of an unlined page of standard (letter) paper. The lines of the spiral should be approximately 1.3 cm (0.5 inch) apart. Then ask the subject to copy the spiral. Test and score each hand separately. Use a ballpoint pen. The pen should be held such that no part of the limb touches the table. Secure the paper on the table in a location that is suitable for the patient's style of drawing. Score the tremor in the spiral, not the movement of the limb.</p> <p>0 = normal  1 = slight: tremor barely visible.  2 = mild: obvious tremor  3 = moderate: portions of figure not recognizable.  4 = severe: figure not recognizable</p> <table border="1" data-bbox="1091 1659 1158 1803"> <tr> <td>right</td> <td></td> </tr> <tr> <td>left</td> <td></td> </tr> </table>	test	arm-posture	arm-batwing	finger-nose-test	right				left				right		left		<p><b>Performance Subscale Instructions</b></p> <p>Scoring is 0 – 4. For most items, the scores are defined only by whole numbers, but 0.5 increments may be used if you believe the rating is between two whole number ratings and cannot be reconciled to a whole number. Each 0.5 increment in rating is specifically defined for the assessment of upper limb postural and kinetic tremor and the dot approximation task (items 4 and 6). All items of the examination, except standing tremor, are performed with the patient seated comfortably. For each item, score the highest amplitude seen at any point during the exam. Instruct patients not to attempt to suppress the tremor, but to let it come out.</p> <p><b>1. Head tremor:</b> The head is rotated fully left and right and then observed for 10s in mid position. Patient then is instructed to gaze fully to the left and then to the right with the head in mid position. The nose should be used as the landmark to assess and rate the largest amplitude excursions during the examination.</p> <p>0 = no tremor  1 = slight tremor (&lt; 0.5 cm)  2 = mild tremor (0.5- &lt; 2.5 cm)  3 = moderate tremor (2.5-5 cm)  4 = severe or disfiguring tremor (&gt; 5 cm)</p> <p><b>2. Face (including jaw) tremor:</b> Smile, close eyes, open mouth, purse lips. The highest amplitude of the most involved facial anatomy is scored, regardless of whether it occurs during rest or activation. Repetitive blinking or eye fluttering should not be considered as part of facial tremor.</p> <p>0 = no tremor  1 = slight; barely perceptible tremor  2 = mild; noticeable tremor  3 = moderate; obvious tremor, present in most voluntary facial contractions  4 = severe; gross disfiguring tremor</p> <p><b>3. Voice tremor:</b> First ask subject to produce an extended "aaah" sound and "eee" sound for 5 seconds each. Then assess speech during normal conversation by asking patients "How do you spend your average day?".</p> <p>0 = no tremor  1 = slight: tremor during aaah, and eee and no tremor during speech  2 = mild: tremor in "aaah" and "eee" and minimal tremor in speech  3 = moderate: obvious tremor in speech that is fully intelligible  4 = severe: some words difficult to understand</p> <p><b>4. Upper limb tremor:</b> Tremor is assessed during three manoeuvres: forward horizontal reach posture, lateral "wing beating" posture and finger-nose-finger testing. Each upper limb is assessed and scored individually. The forward horizontal reach posture is held for 5 seconds. The lateral wing beating posture is held for 20 seconds. The finger-nose-finger movement is executed three times. Amplitude assessment should be estimated using the maximally displaced point of the hand at the point of greatest displacement along any single plane. For example, the amplitude of a pure supination-pronation tremor, pivoting around the wrist would be assessed at either the thumb or fifth digit.</p> <p>a. Forward outstretched postural tremor. Subjects should bring their arms forward, slightly lateral to midline and parallel to the ground. The wrist should also be straight and the fingers abducted so that they do not touch each other.</p> <p>b. Lateral "wing beating" postural tremor: Subjects will abduct their arms parallel to the ground and flex the elbows so that the two hands do not quite touch each other and are at the level of the nose. The fingers are abducted so that they do not touch each other. The posture should be held for 20 seconds.</p>
test	arm-posture	arm-batwing	finger-nose-test														
right																	
left																	
right																	
left																	

**Abbildung 24:** Beurteilungsskala zu „TRG Essential Tremor Rating Assessment Scale“ Teil II. Dargestellt sind die Beurteilungskriterien 1-6 der Kategorie „Performance Subscale“ (Eble et al. 2012).

**7. Handwriting:** Have patient write the standard sentence "This is a sample of my best handwriting" using the dominant hand only. Patients must write cursively (i.e., no printing). They cannot hold or stabilize their hand with the other hand. Use a ballpoint pen. Secure the paper on the table in a location that is suitable for the patient's style of writing. Score the tremor in the writing, not the movement of the limb.

0 = normal

1 = slight: untidy due to tremor that is barely visible.

2 = mild: legible, but with considerable tremor.

3 = moderate: some words illegible.

4 = severe: completely illegible

**8. Dot approximation task:** The examiner makes a dot or X and instructs the subject to hold the tip of the pen "as close as possible to the dot (or centre of an X) without touching it, (ideally approximately 1 mm) for 10 seconds". Each hand is scored separately.

0 = no tremor

1 = tremor is barely visible

1.5 = tremor is visible, but less than 1 cm

2 = tremor is 1- < 3 cm amplitude

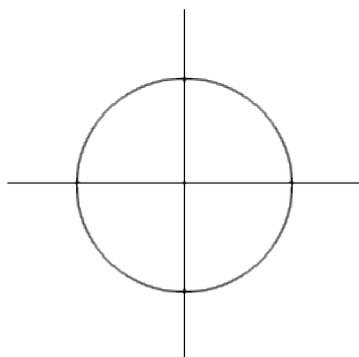
2.5 = tremor is 3- < 5 cm amplitude

3 = tremor is 5- < 10 cm amplitude

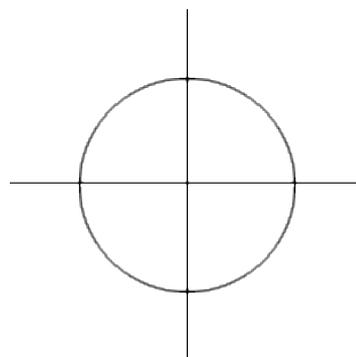
3.5 = tremor is 10- < 20 cm amplitude

4 = tremor is > 20 cm amplitude

right	
left	



right



left

**9. Standing tremor:** Subjects are standing, unaided if possible. The knees are 10-20 cm apart and are flexed 10-20°. The arms are down at the subject's side. Tremor is assessed at any point on the legs or trunk

0 = no tremor

1 = barely perceptible tremor

2 = obvious but mild tremor, does not cause instability

3 = moderate tremor, impairs stability of stance

4 = severe tremor, unable to stand without assistance

**TOTAL PERFORMANCE SUBSCALE SCORE: .../64**

**Abbildung 25:** Beurteilungsskala zu „TRG Essential Tremor Rating Assessment Scale“ Teil III. Dargestellt sind die Beurteilungskriterien 7-9 der Kategorie „Performance Subscale“ (Elble et al. 2012).

zeitlicher Ablauf	Versuchsprotokoll
Vorbereitung des Patienten (am Vorabend bzw. am Tag der ambulanten Vorstellung)	Überprüfung der optimalen Stimulationseinstellung und der Batterie bzw. Impedanzen Dokumentation der Parameter
Vorbereitung vor Eintreffen des Patienten	Formulare ausdrucken: Einverständniserklärung, Anamnesebogen, Studienformulare Kamera und DVD bereitlegen Quantitative Tremoranalyse vorbereiten
00:00	Aufklärung des Studienteilnehmers Einverständniserklärung unterschreiben lassen, Anamnesebogen ausfüllen
00:10	Videoprotokoll und Rating (STIM ON / ALK OFF)
00:50	Quantitative Tremoranalyse (STIM ON / ALK OFF)
01:00	Stimulator ausschalten
01:00	Rebound-Messung
02:00	Videoprotokoll und Rating (STIM OFF / ALK OFF)
02:40	Quantitative Tremoranalyse (STIM OFF / ALK OFF)
03:00	Pause: Berechnen der Alkoholmenge (Gewicht/Körpergröße)
03:05	Trinken des Alkohols (nach dem letzten Schluck 10 min warten)
03:15	Videoprotokoll und Rating (STIM OFF / ALK ON)
03:45	Quantitative Tremoranalyse (STIM OFF / ALK ON)
03:55	Stimulation einschalten
04:00	Quantitative Tremoranalyse (STIM ON / ALK ON)
04:40	Videoprotokoll und Rating (STIM ON / ALK ON)
05:00	Studienende

**Tabelle 14:** Versuchsprotokoll des postoperativen Langzeit- Untersuchungsganges.

Patient Nr.	stärker betroffene Seite	Amplitude (= log[Power])			
		STIM ON / ALK OFF	STIM OFF / ALK OFF	STIM OFF / ALK ON	STIM ON / ALK ON
1	links	-	-	-	-
2	links	2,31	3,03	2,38	-0,24
3	links	1,10	4,97	0,84	0,64
4	rechts	-1,00	-0,35	-1,18	-0,83
5	links	0,86	1,93	1,20	0,87
6	links	-	-	-	-
7	rechts	-1,84	-1,72	-0,84	-2,17
8	rechts	-	-	-	-
9	rechts	-	-	-	-
10	rechts	-1,55	1,33	-0,99	-1,18
11	rechts	-1,89	-1,58	-1,57	-1,252
12	rechts	-0,86	-0,29	0,63	-0,88
13	rechts	-1,26	0,95	-0,36	-1,29
14	links	-0,92	-0,10	-0,79	-1,47
15	rechts	-1,07	-0,59	-0,63	-1,25
16	rechts	-0,82	2,29	-0,01	0,34
17	links	-	-	-	-
18	rechts	-1,43	0,00	-1,84	-1,53
19	rechts	-1,21	-0,91	-1,37	-1,38
20	links	-	-	-	-

**Tabelle 15:** Individuelle Tremoramplitude (= log[Power]) des Hand- Haltetremors.

Elektrophysiologisch generierte Amplituden (= log[Power]) des Hand- Haltetremors an der stärker betroffenen Seite, in 4 unterschiedlichen Bedingungen.

## 8. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. G. Deuschl, Emeritus der Klinik für Neurologie für die Überlassung des Themas und die immerwährende geduldige und intensive Betreuung und Beratung. Er hat mich mit dieser Arbeit an die Herausforderungen, welche die Anfertigung einer wissenschaftlichen Arbeit bereiten kann, herangeführt und stets geduldig mit hohem Zeitaufwand die vielen Teilschritte diskutiert. Mit Überlassung dieser Arbeit wurde der Grundstein für mein Interesse an wissenschaftlichem Arbeiten gelegt, wofür ich ihm besonders danken möchte.

Darüber hinaus möchte ich mich insbesondere bei Herrn Dr. med. Steffen Paschen bedanken für die intensive Betreuung, welche das gesamte Spektrum, von der Einarbeitung in die Thematik bis zu Publikation der Arbeit, umfasste. Er hatte immer ein offenes Ohr für die vielen Anliegen und hat mir in vielen lösungsorientierten Gesprächen Sicherheit vermittelt.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Helge Hellriegel, Herrn Dr. med. Jos Beckteppe und Herrn Dr. Sebastian Heinze bedanken, welche zu Beginn bzw. in der Endphase der Arbeit mit großer Sorgfalt die Patienten bzw. Videos begutachtet haben sowie statistische Beratung geleistet haben und somit einen wichtigen Beitrag zur erfolgreichen Durchführung dieser Arbeit geleistet haben.

Ich möchte auch Frau Angelika Troyke, Frau Kathrin Lange und Frau Anke Hoff, die mich in die Methodik der Tremoranalyse eingewiesen haben sowie mich bei der Anwendung der Tremorbeurteilungsskalen unterstützt haben herzlich danken.

Bei allen Patienten, welche an einem mehrstündigen Testverfahren teilgenommen haben und die vorliegende Arbeit erst möglich gemacht haben, möchte ich mich besonders bedanken.