

**Aus dem Institut für klinische Neurowissenschaften und Medizinische
Psychologie**

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. Alfons Schnitzler

**Einfluss der Pulsweite der tiefen Hirnstimulation
bei Patienten mit essentiellen Tremor**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Nicola Meumertzheim

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Zweitgutachter: PD Dr. med. Philipp Slotty

Publikation:

- 1) **Less is more - Pulse width dependent therapeutic window in deep brain stimulation for essential tremor.** Alexia-Sabine Moldovan, Christian Johannes Hartmann, Carlos Trenado, Nicola Meumertzheim, Philipp Jörg Slotty, Jan Vesper, Alfons Schnitzler, Stefan Jun Groiss. **Brain Stimulation.** Sep.-Oct. 2018; 11, 5; p1132-1139

Zusammenfassung deutsch

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus ventralis intermedius (VIM) ist eine effektive Therapie bei Patienten mit essentiellen Tremor (ET). Theoretische Überlegungen legen nahe, dass die tremorsupprimierende Wirkung bei niedrigeren Stimulationsamplituden und stimulationsinduzierte Nebenwirkungen wie eine Ataxie oder Dysarthrie bei zunehmender Stimulationsamplitude durch Aktivierung unterschiedlicher Faserbahnen vermittelt werden. Aufgrund unterschiedlicher Chronaxien dieser Fasersysteme könnte die Stimulation mit einer kürzeren Pulsweite als den herkömmlichen 60-90 μ s zu einer Vergrößerung der therapeutischen Breite führen und so eine bessere Reduktion von Nebenwirkungen erreichen. Ziel unserer Studie war es, diese Hypothese zu überprüfen.

9 ET-Patienten, die bereits mit einer VIM-THS behandelt wurden, nahmen an dieser prospektiv, randomisierten, doppelt-verblindeten, crossover Studie teil. Unter Verwendung des besten Kontaktes wurden die therapeutischen Breiten der THS einer Pulsweite von 60 μ s mit denen von 40 μ s verglichen. Die therapeutische Breite wurde durch Bestimmung der Therapie- und Nebenwirkungsschwelle für beide Pulsweiten berechnet. Die Fahn-Tolosa-Marín Tremor Rating Scale (TRS) und das Kinesia-Bewegungsanalyse-System (Great Lakes Neuro Technologies, Cleveland, USA) dienten zur Quantifizierung des klinischen Effektes für beide Pulsweiten.

Die VIM-THS mit einer verkürzten Pulsweite von 40 μ s führte zu einer signifikant größeren therapeutischen Breite im Vergleich zur herkömmlichen Pulsweite von 60 μ s. Beide Pulsweiten zeigten eine signifikante Tremorsuppression im Vergleich zum ausgeschalteten Hirnstimulator. Beim Vergleich der beiden Pulsweiten war die THS mit 40 μ s der herkömmlichen Pulsweite von 60 μ s hinsichtlich der therapeutischen Effektivität (TRS und Kinesia-System) nicht unterlegen.

Die VIM-THS mit einer Pulsweite von 40 μ s ist bezüglich der Tremorsuppression genauso effektiv wie eine Pulsweite von 60 μ s, während eine Pulsweite von 40 μ s vor allem durch eine höhere Nebenwirkungsschwelle eine größere therapeutische Breite aufweist. Eine Verkürzung der Pulsweite stellt daher eine Programmieroption für die THS bei ET-Patienten dar, um auftretende Nebenwirkungen zu minimieren und dennoch eine zufriedenstellende Tremorsuppression zu erzielen.

Zusammenfassung englisch

Deep brain stimulation (DBS) of the ventral intermediate nucleus (VIM) has been shown to be an effective therapy in essential tremor (ET). However, maladaptive plasticity during long term VIM-DBS may lead to side effects such as ataxia and dysarthria that limit the therapeutic benefit. While tremor suppression is mediated by modulation of the dentate thalamic fibre tract at lower stimulus strengths, overstimulation causes side effects. In comparison to pulse widths of 60 μ s to 90 μ s the side effects of stimulation with a pulse width of 40 μ s appear at significant higher stimulus strengths and thus increase the therapeutic window. Aim of the study was to compare the therapeutic window of 40 μ s and 60 μ s in VIM stimulated ET patients in order to determine reduction of pulse widths as a therapeutic option.

9 ET patients treated with chronic VIM-DBS for at least three months took part in this randomized double-blinded study. By using the best therapeutic contact, the effect between two pulse widths settings, namely 40 μ s (DBS-40 μ s) and 60 μ s (DBS-60 μ s) were compared. The therapeutic window was calculated by determining thresholds for efficacy and side effects in both settings. Fahn-Tolossa-Marin Tremor Rating Scales (TRS) and Kinesia tremor analyses were used to compare clinical efficacy between the two DBS settings.

We found that VIM-DBS with 40 μ s showed a significantly larger therapeutic window than VIM-DBS with 60 μ s mainly due to higher thresholds for side effects. Both conditions significantly improved tremor compared to the DBS-OFF setting, while the efficacy measured by TRS and Kinesia analysis was comparable between DBS-40 μ s and DBS-60 μ s.

Referring to tremor suppression VIM-DBS with 40 μ s pulse-width is as effective as VIM-DBS with 60 μ s. In contrast to VIM-DBS with 60 μ s pulse-width, VIM-DBS with 40 μ s showed higher thresholds for side effects and thus a larger therapeutic window. We conclude that VIM-DBS with short pulse width represents a reasonable programming option for DBS in ET as it reduces side effects and maintains satisfying tremor suppression.

Abkürzungsverzeichnis

AC	Anteriore Kommissur
ANT	Nucleus ventralis anterior thalami
ET	Essentieller Tremor
GPI	Globus pallidus internus
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
ILS	<i>Interleaving stimulation</i>
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
PC	Posteriore Kommissur
Ppn	Nucleus pedunculopontinus
STN	Nucleus subthalamicus
TCPP	Gesamtladung pro Impuls (total charge per pulse)
TEED	Gesamter Energieverbrauch (total electrical energy delivered)
THS	Tiefe Hirnstimulation
TRS	Fahn Tolosa Marin Tremor Rating Scale
VIM	Nucleus ventralis intermedius
VNA	Volumen der neuronalen Aktivierung

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	ESSENTIELLER TREMOR.....	1
1.2	TIEFE HIRNSTIMULATION	4
1.3	ZIELE DER ARBEIT.....	15
2	Material und Methoden	16
2.1	PROBANDEN.....	16
2.2	UNTERSUCHUNGSMETHODEN	20
2.3	DURCHFÜHRUNG.....	24
2.4	STATISTISCHE ANALYSE.....	27
3	Ergebnisse	28
3.1	THERAPEUTISCHE BREITE.....	28
3.2	KLINISCHE TESTUNG	31
3.3	KINESIA-BEWEGUNGSANALYSE.....	32
3.4	ELEKTRODENLOKALISATION UND VOLUMEN DER NEURONALEN AKTIVIERUNG	35
3.5	ENERGIEVERBRAUCH	37
4	Diskussion	38
4.1	LIMITIERUNGEN	44
3.2	SCHLUSSFOLGERUNG UND KLINISCHER AUSBLICK	46
5	Quellen- und Literaturverzeichnis	47
6	Anhang	53

1 Einleitung

1.1 Essentieller Tremor

Der essentielle Tremor (ET) ist eine der häufigsten Bewegungsstörungen (1). Er manifestiert sich durch einen Halte- und/oder Intentionstremor mit einer Frequenz von 4-12 Hz. Die Klinik des ET kann in Lokalisation und Ausprägung sehr heterogen sein, wodurch die Diagnosestellung erschwert wird (2). So konnten Whaley et al. in einer klinischen Kohortenstudie an 487 ET-Patienten bei 97% der Patienten einen Tremor die obere Extremität betreffend nachweisen. Bei 62% der Probanden war die Stimme, bei 48% der Kopf und bei weiteren 9% die untere Extremität betroffen (3). In einer anderen Studie waren die Hände bei 80-100%, der Kopf bei 20-41%, die Stimme bei 9-20%, Gesicht bei 3 % und der Rumpf bei 0-3% von insgesamt 104 Studienteilnehmern betroffen (4).

Der ET geht häufig mit psychischen Symptomen wie Schlafstörungen, Fatigue, Angst und Depressionen einher und führt zu einer Einschränkung der Lebensqualität (5–7). Betroffene berichten häufig über eine Besserung durch Alkoholkonsum (2,4).

Die Prävalenz des ET steigt mit zunehmendem Alter (1). Er kann sich jedoch bereits im Kindesalter manifestieren. Louis und Ottman untersuchten Faktoren, die das Erkrankungsalter beeinflussen. Dabei zeigt sich ein starker Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und einem frühen Erkrankungsalter. Zugleich ging ein früheres Erkrankungsalter mit einem stärkeren Tremor einher (8).

Die genaue Ursache des essentiellen Tremors ist noch immer unklar. Aufgrund des sehr heterogenen Verlaufs (3) kann man davon ausgehen, dass verschiedene Mechanismen bei der Entstehung der Erkrankung eine Rolle spielen. Strukturen, denen eine Beteiligung an der Pathogenese des Tremors zugeschrieben werden, sind die untere Olive und der Thalamus, das Cerebellum, der primär motorische und der prämotorische Cortex (9–12). Eine Beteiligung des Cerebellums erklärt das zusätzliche Auftreten von Dysarthrie oder Ataxie bei manchen ET-Patienten.

Shaikh et al. gehen davon aus, dass eine Übererregbarkeit der Membranen der prämotorischen Neuronen zu Oszillationen und somit zu gestörten Bewegungsabläufen und Tremor führt (13).

Auch Veränderungen der Purkinje-Zellen konnten bei einigen Patienten entdeckt werden (12,14,15). Dabei konnten Purkinje-Zellen an untypischen Lokalisationen wie in der Molekularschicht nachgewiesen werden. Außerdem traten ein Purkinjezellverlust und Torpedos auf. Unter Torpedos versteht man eine axonale Schwellung der Purkinje-Zellen (12,14,15).

Weitergehend konnten degenerative Veränderungen wie Lewy-Körper im Hirnstamm bei einem kleinen Teil der ET Patienten gefunden werden (12).

Die Diagnosestellung und Einteilung der Tremorsyndrome erfolgt anhand klinischer Kriterien und der Ätiologie (16).

Tremor- charakteristika	Weitere Symptome	Zusatz- diagnostik	Zeitliche Merkmale
Frequenz	Zeichen einer Systemkrankheit	Elektro-physiologie	Erkrankungsalter
Bewegungsabhängigkeit	Neurologische Symptome	Strukturelle Merkmale	Medikamentenanamnese
Körperverteilung	Soft signs (diskrete neurologische Normabweichungen)	Biomarker im Serum und Gewebe	Familienanamnese
		Rezeptoren	Ansprechen auf Alkohol und Drogen
			Zeitlicher Beginn und Verlauf

Tabelle 1: Klinische Kriterien der Tremorklassifikation. Es folgt eine Unterteilung in Charakteristika, Zusatzsymptome, Zusatzdiagnostik und zeitliche Merkmale.

erworben	genetisch	idiopathisch
		familiär
		sporadisch

Tabelle 2: Ätiologie der Tremorarten.

Für die Diagnose eines essentiellen Tremors sprechen folgende Kriterien (16):

1. Isolierter bilateraler Bewegungstremor der oberen Extremität
2. Mindestens 3 Jahre andauernd
3. Mit oder ohne Tremor in anderen Körperregionen (z.B. Kopf, Stimme, untere Extremitäten)
4. Fehlen anderer neurologischer Symptome wie Dystonie, Ataxie oder Parkinson

Bei Vorliegen weiterer neurologischer Merkmale wie Gangunsicherheit, fraglicher dystoner Haltungsschwäche, Gedächtnisstörungen oder anderen leichten neurologischen Auffälligkeiten, die keine andere Diagnosestellung ermöglichen, kann die Diagnose eines ET Plus Syndroms gestellt werden.

Folgende Ausschlusskriterien sprechen gegen die Diagnosestellung eines ET oder ET Plus:

1. Isolierter fokaler Tremor (Stimme, Kopf)
2. Orthostatischer Tremor mit einer Frequenz > 12 Hz
3. Aufgaben- und Haltungsspezifischer Tremor
4. Plötzliches Auftreten und schrittweise Verschlechterung

Eine Therapie des ET ist nur bei starker Alltagsbeeinträchtigung erforderlich. Zahlreiche Medikamente können zur Behandlung eingesetzt werden. Die Medikamente, die zur Therapie des Tremors eingesetzt werden, werden gleichzeitig zur Therapie anderer Erkrankungen, wie z.B. der Arteriellen Hypertonie oder der Epilepsie eingesetzt. Propranolol ist als einziges Medikament offiziell für die Behandlung des essentiellen Tremors zugelassen. Alle weiteren medikamentösen Therapieoptionen sind off label. Auftretende Nebenwirkungen limitieren die Therapiemöglichkeiten. Als Medikamente erster Wahl werden Propranolol, Primidon oder eine Kombination der beiden Substanzen verwendet (17). Der Wirkmechanismus lipophiler nicht selektiver β -Blocker wie Propranolol beruht wahrscheinlich auf einer zentralen Reduktion des essentiellen Tremors und einer gleichzeitigen Reduktion des physiologischen Tremors in der Peripherie. Daher wäre möglicherweise eine Einnahme des β -Blockers als Bedarfsmedikation bei leichter Tremorsymptomatik eine therapeutische Option. Die Auswirkungen solcher Bedarfsdosen auf das kardiovaskuläre System sind jedoch noch nicht ausreichend untersucht (18).

Der Wirkmechanismus von Primidon ist nicht geklärt. Es scheint vor allem beim höheramplitudigem Tremor effektiv zu wirken. Primidon kann abhängig von vorhandenen

Komorbiditäten dem β -Blocker vorgezogen werden, es treten allerdings häufiger akute Unverträglichkeitsreaktionen wie Übelkeit, Erbrechen und Ataxie auf, die auf eine noch nicht bestehende Enzyminduktion in der Leber zurückgeführt werden können (18). Diese Nebenwirkungen verschwinden in den meisten Fällen in den ersten paar Wochen nach Therapiebeginn wieder. Eine weitere Therapieoption stellt die Monotherapie mit Gabapentin oder Topiramamat dar (19). Zu der Wirksamkeit von Gabapentin gibt es widersprüchliche Studien (19). Topiramamat zeigte im Vergleich zur Therapie mit Propranolol einen geringeren Effekt bei gleichzeitig häufig auftretenden Nebenwirkungen wie Gewichtsabnahme, Parästhesien, oder Somnolenz. Als Reservemedikamente stehen Atenolol, Sotalol, Alprazolam, Clonazepam, Clozapin, Nadolol, Nimipidin und Botulinum-Toxin zur Verfügung (17). Beim Einsatz von Benzodiazepinen muss jedoch das starke Abhängigkeitspotenzial berücksichtigt werden, bei der Verwendung von Clozapin das Risiko einer Agranulozytose (18).

Zu einer Besserung der Symptome unter medikamentöser Therapie kommt es jedoch nur bei 50% der Patienten (2). Bei den restlichen 30-50% ist der Tremor medikamentenrefraktär (2). Insgesamt spricht der Kopf- und Stimmtremor schlechter auf Medikamente an als der Extremitätentremor (19). Die Hochfrequenzstimulation des ventrolateralen Thalamus hat sich als weitere Therapieoption des ET etabliert. Die Überlegenheit der Tiefen Hirnstimulation gegenüber der Thalamotomie konnte vor allem im Hinblick auf mögliche Komplikationen nachgewiesen werden (20).

Tiefe Hirnstimulation

Verwendung

Die THS hat sich als effektives Therapieverfahren für den medikamentenrefraktären ET bewährt. Sie kann sowohl zur Therapie bei M. Parkinson, essentiellen Tremor, Dystonie als auch bei weiteren neurologischen und neuropsychiatrischen Erkrankungen eingesetzt werden (21–23). Die erste moderne Tiefe Hirnstimulation wurde im Jahr 1987 durch Benabid et al durchgeführt (24). Sie entwickelte sich langsam aus bereits früher bestehenden Stimulationsverfahren wie dem Herzschrittmacher oder der Rückenmarksstimulation (25).

Historie

Klassische läsionelle Methoden, wie die Thalamotomie und Pallidotomie wurden lange vor dem erstmaligen Einsatz der THS in der Therapie von Parkinson, essentiellen Tremor und Dystonie eingesetzt. Mit dem Aufkommen der THS verlieren sie zunehmend an Bedeutung. Ziel dieser läsionellen Verfahren ist es, überaktive Regelkreise, die für die Entstehung von Tremor und weiteren Symptomen verantwortlich sind, dauerhaft zu unterbrechen. Zielregionen wie z.B. der VIM oder GPI werden aufgesucht und es werden dort Koagulationselektroden platziert (25). Die Koagulationselektroden werden nach Erreichen der Zielregion auf über 70°C erhitzt und zerstören so das jeweilige Hirngewebe. Bei den Koagulationselektroden handelt es sich nicht um permanente Elektroden. Nach Zerstörung der jeweiligen Region werden sie im Anschluss direkt wieder entfernt (25). Vorteil dieser Verfahren ist, dass keine Elektroden dauerhaft implantiert werden und somit keine Folgeeingriffe aufgrund eines Generatorwechsels, geräteassoziierten Komplikationen und Elektrodendislokation nötig sind und auch die höheren Kosten für das Implantat wegfallen. Ein deutlicher Nachteil gegenüber den Stimulationsmethoden ist die Irreversibilität des Eingriffs. Zudem kann in einer Operation nur eine Seite koaguliert werden. Beidseitige Operationen sind zu riskant und können nur schlecht kompensiert werden. Bei Parkinsonpatienten war die Thalamotomie bis zur Einführung der L-Dopa Therapie eine gängige Therapiemethode (25).

In den 1980er Jahren wurde die THS erstmals bei Tremorpatienten angewendet. Heute ist die THS ein etabliertes Therapieverfahren. So wird sie z.B. bei Patienten mit Parkinson, essentiellen Tremor, Dystonie oder psychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen nach Ausschöpfung medikamentöser Therapien eingesetzt (21–23,25).

Material

In einer stereotaktischen Operation werden Mikroelektroden in das jeweilige Zielgebiet implantiert. Die Elektrodenkabel bestehen aus feinen Silikondrähten mit einem Durchmesser von ca. 1mm. An der Spitze der Elektroden befinden sich die Pole aus Platin-Iridium. Je nach Zielregion werden unterschiedlich große Elektroden mit einer unterschiedlichen Anzahl an Polen verwendet. Die Elektrodenkabel sind von einem Führungsdraht umgeben, der das Vorschieben ermöglicht. Der Führungsdraht wird nach Erreichen der Zielregion entfernt. Die Elektroden sind dann flexibler und können sich Erschütterungen und Bewegungen besser anpassen (25).

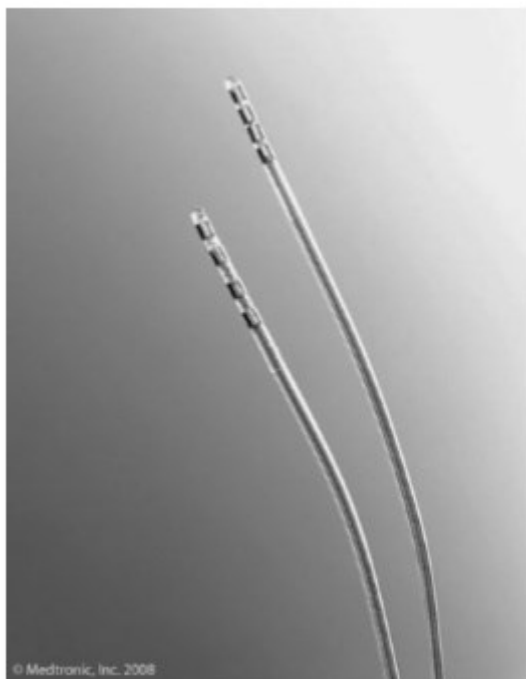


Abb. 1: Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation. Meistens haben sie vier Kontakte, die mit Platin-Iridium, einer gewebeverträglichen Metall-Legierung, beschichtet sind. Für die verschiedenen Zielregionen gibt es unterschiedliche Ausführungen (25).

Vor Beginn der Operation wird ein stereotaktischer Rahmen am Schädel des Patienten befestigt. Dieser dient der Fixierung des Schädels während der OP, als Instrumentenhalterung und als Referenzsystem für die stereotaktische Berechnung.



Abb. 2: Stereotaxiesystem nach Riechert- Mundinger. Der stereotaktische Rahmen wird am Schädel des Patienten befestigt. Die Zieleinheit besitzt alle Freiheitsgrade. Mittels mathematischer Berechnungen werden die genauen Zugangswinkel für die Operation bestimmt (25).

Bildgebung

Die Operation wird anhand von präoperativen Bildgebungen des Schädels geplant. Der genaue Ablauf unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Kliniken. Meistens wird wenige Tage bis Wochen vor dem Operationstermin ein MRT des Schädels gemacht. Am Operationstag folgt präoperativ ein cCT mit bereits am Schädel befestigtem stereotaktischem Rahmen. Die CT- und MRT-Bilder werden fusioniert und in einen Planungscomputer eingespeist, sodass im Anschluss der Zugangsweg berechnet werden kann. Die Fusion der Bilder kombiniert die Vorteile der beiden bildgebenden Verfahren. Das MRT ist detaillierter, das CT weist eine höhere geometrische Genauigkeit auf und ist bei einem Patienten mit fixiertem Stereotaxierahmen leichter durchzuführen (25). Die stereotaktische Berechnung hat eine zentrale Bedeutung und verhindert die Zerstörung wichtiger Strukturen auf dem Weg zur Zielregion. Der Zugang selbst erfolgt über ein Bohrloch, das meist weniger als 15mm groß ist. In einigen Kliniken werden spezielle MRT- oder Röntgenbilder während der OP erstellt. Sie dienen der Darstellung der Elektrodenlokalisierung und ermöglichen eine millimetergenaue Korrektur der Elektrodenposition.

Neben der intraoperativen Bildgebung ermöglicht die Ableitung der Nervenaktivität mittels Mikroelektroden eine Aussage zur Elektrodenlokalisierung. Die Kernregionen haben unterschiedliche Aktivitätsmuster, die erkennen lassen, in welcher Kernregion sich die Elektroden befinden (25,26).

So finden sich im anterioren und retikulären Thalamus häufiger Gruppenentladungen, Bursts genannt, die zwischen den Einzelentladungen auftreten können. Im Vergleich dazu tritt im Bereich des Nucleus subthalamicus ein erhöhtes Hintergrundrauschen mit irregulärer Aktivität und Frequenzschwankungen von 20 bis 50Hz auf (26).

Die Operation kann im wachen Zustand in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Eine OP im wachen Zustand birgt den Vorteil, dass die Elektrodenlage auch klinisch ausgetestet werden kann. So kann die Elektrode an der Stelle im Gehirn platziert werden, in der bei der intraoperativen Austestung die beste therapeutische Breite erreicht wurde.

Ist die exakte Zielposition identifiziert, wird die Testsonde entfernt und gegen permanente Elektroden ausgetauscht, die am Schädel fixiert werden. Der Impulsgeber kann entweder in derselben Operation oder in einer getrennten Operation implantiert werden (25). Er besteht aus einer Batterie und einer elektronischen Schaltung, die in ein Titangehäuse eingeschweißt sind. Die Implantation des Impulsgebers erfolgt in Vollnarkose in das Fettgewebe im

Brustbereich oder unterhalb des Rippenbogens. Für die Implantation der Verlängerungskabel muss die Haut untertunnelt werden. Dies geschieht mit einem Instrument, das es ermöglicht, für kurze Strecken die Kabel vorzuschieben, ohne die Haut darüber zu eröffnen. Dennoch werden kleinere Hautschnitte in bestimmten Abständen benötigt. Die Verlängerungskabel werden dann am Hinterkopf mit den Elektrodenkabeln verbunden und ebenfalls unter die Haut implantiert(25).

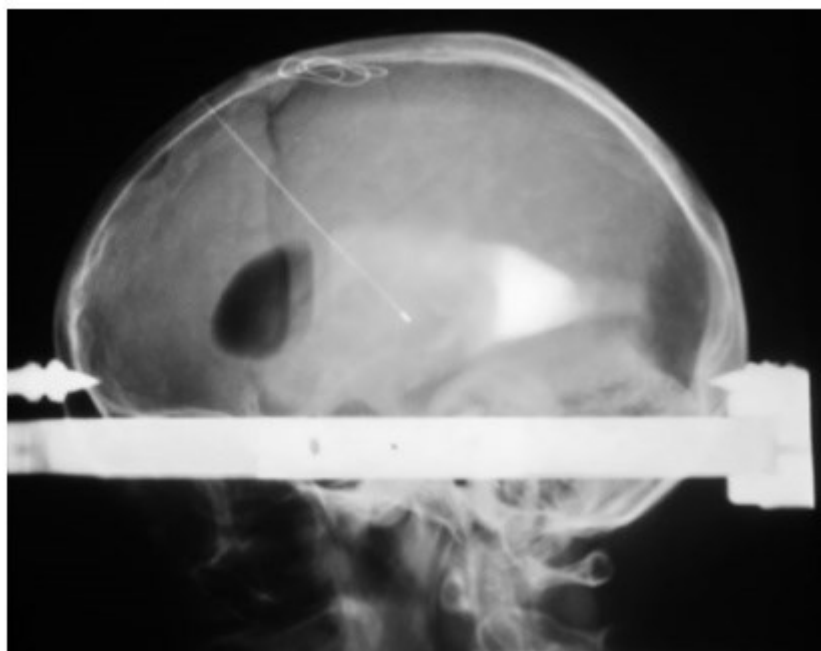


Abb. 3: Die erste Wiener Patientin mit einer unipolaren Elektrode zur Tiefen Hirnstimulation. Man erkennt das stereotaktische System (25).

Impulsgeberarten

Aktuell sind Geräte unterschiedlicher Hersteller auf dem Markt (25). Seit 2009 gibt es die Activa-Plattform der Firma Medtronic. Sie löst Vorgängergeräte derselben Firma mit stärker eingeschränkten Stimulationsmöglichkeiten ab. Die Activa-Geräte können 2*8 Kanäle ansteuern. Man kann hierbei sowohl Spannungs- als auch Stromkonstanz einstellen. Es gibt drei verschiedene Geräte, die sich bezüglich der möglichen Stimulationseinstellungen und der Haltbarkeit unterscheiden. So gibt es batteriebetriebene Geräte (Activa PC und Activa SC) oder akkubetriebene (Activa RC) Geräte. Der Activa RC ist nachladbar, hat aber eine maximale Haltbarkeit von 15 Jahren, nach denen er sich automatisch abschaltet. Der Activa

SC und der Activa PC sind nicht aufladbar. Die Activa Systeme ermöglichen eine Interleaving Stimulation (27).

Im Jahr 2009 brachte die Firma St. JudeMedical zwei THS-Geräte auf den Markt. Bei der LIBRA-Produktionslinie handelt es sich um ausschließlich stromkonstante, batteriebetriebene Geräte. Es gibt sie mit ein oder zwei Kanälen. Die BRIO-Produktionslinie nutzt dieselbe Plattform wie die LIBRA-Produktionsreihe. Es handelt sich hierbei aber um akkubetriebene, nachladbare Systeme. 2018 ist ein weiteres neueres Modell auf den Markt gekommen. Das Infinity ermöglicht eine directionale Stimulation. Es besteht aus verschiedenen (segmentierten) Elektroden, die unabhängig voneinander ein – und ausgeschaltet werden können (28).

Die Firma Boston Scientific brachte als erstes System das Versice THS System auf den Markt, ein wiederaufladbares Gerät mit bis zu 16 Kontakten. Das Vercise PC System der Firma Boston Scientific ist ein ebenfalls mit bis zu 16 Kontakten ausgestattetes System und stellt das erste System dar, welches eine directionale Stimulation ermöglicht. Mit Hilfe spezieller directionaler Elektroden, die eine Stimulation in eine bestimmte Richtung ermöglichen, sowie einem Impulsgeber mit mehrfach unabhängigen Stromquellen (MICC), kann die Zielregion der Stimulation exakt eingestellt werden. Ein weiteres System ist das Boston Vercise Gevia, welches ebenfalls eine Stimulation mit directionalen Elektroden ermöglicht. Das Gevia System ermöglicht im Vergleich zum Vercise PC eine Visualisierung des Stimulationsfeldes und ermöglicht somit eine flexiblere Anpassung der Stimulationsparameter (29).

Programmierung

Die Einstellung der Stimulationsparameter wird über ein Programmiergerät vorgenommen. Dieses wird an den implantierten Impulsgeber gehalten und kann über Funk Kontakt mit diesem aufnehmen. Als Stimulationsparameter können Frequenz, Spannung, Stromstärke und Pulsweite variiert werden. Die Stromimpulse, die bei der THS Anwendung finden, sind Rechteckimpulse. Die Höhe des Rechtecks wird dabei durch die Stärke des Stroms bestimmt und kann in Volt (spannungskonstante Geräte) oder in Milliampere (stromkonstante Geräte) angegeben werden. Die Dauer des einzelnen Stimulus wird durch die Pulsweite bestimmt. Die Pulsweite gibt also die Zeit an, in der der Impuls wirkt. Die Frequenz wird durch die Anzahl der Impulse pro Zeiteinheit bestimmt. In einer aufwendigen Sitzung werden

verschiedene Stimulationsparameter ausgetestet, bis eine für den Patienten angenehme Einstellung gefunden wird.

Jeder der sechzehn Kontakte einer Elektrode kann unabhängig voneinander aktiviert werden. Ist einer oder sind mehrere der Kontakte als Kathode gegen das Stimulationsgehäuse als Anode geschaltet, spricht man von monopolarer Stimulation. Bei der bipolaren Stimulation sind eine oder mehrere der Kontakte gegeneinander verschaltet, sodass das elektrische Feld kleiner und stärker fokussiert ist.

Zur Einstellung der Stimulationsparameter ist es sinnvoll, bei konstanter Frequenz und Pulsweite zunächst für jeden der Kontakte Nebenwirkungsschwellen und anschließend Effektivitätsschwellen zu bestimmen, sodass man dann den Spannungsbereich kennt, in dem der Tremor ohne relevante Nebenwirkungen adäquat supprimiert werden kann. Dabei ist es am einfachsten, wenn man zunächst in der monopolaren Stimulation die therapeutische Breite bestimmt. Die Nebenwirkungsschwelle bestimmt man z.B., indem man die Spannung schrittweise erhöht und abwartet, ob der Patient über auftretende Nebenwirkungen berichtet. Man sollte dabei nicht zu schnell vorgehen. Kurzfristige Symptome wie Schwindel oder Kribbelparästhesien können auch durch die Spannungssteigerung auftreten. Halten diese Symptome jedoch nicht länger an, hat man die gesuchte Nebenwirkungsschwelle noch nicht erreicht. An der Nebenwirkungsschwelle werden Symptome wie Sensibilitätsstörungen, Schwindel, Dysarthrie oder Sehstörungen erwartet, die jedoch auch nach mehreren Minuten noch anhalten. Nach Bestimmung der Nebenwirkungsschwelle wird die Effektivitätsschwelle bestimmt. Dafür misst man beispielsweise den Tremorscore knapp unter der Nebenwirkungsschwelle. Anschließend reduziert man in kleinen Schritten die Spannung, wartet jeweils kurz ab und bestimmt dann den Tremor. Steigt der Tremorscore um den Wert 1 an, ist die Effektivitätsschwelle unterschritten worden. Durch die Bestimmung der Effektivitätsschwelle und Nebenwirkungsschwelle erhält man den therapeutischen Bereich, in dem der Tremor gut supprimiert werden kann. Hier kann man eine Einstellung wählen, die anhand der klinischen Untersuchung zunächst sinnvoll erscheint. Da leichtere Nebenwirkungen der Stimulation dem Patienten häufig erst im Alltag auffallen, sind Kontrolltermine mit einer Reevaluation der vorgenommenen Einstellungen erforderlich (25).

Es gibt auch Programmiergeräte für Patienten. Der Arzt kann hier einen Rahmen festlegen, in dem der Patient die Stimulationsparameter selber verändern kann (25). So kann der Patient

seinen Neurostimulator über Nacht ausschalten, was einerseits eine längere Haltbarkeit bei batteriebetriebenen Systemen gewährleistet und außerdem eine Langzeitadaptation der Nervenzellen an die Stromimpulse verzögert.

Zielorte

Je nachdem, welches Krankheitsbild vorliegt, werden die Elektroden in andere Kerngebiete implantiert (Tabelle 3) (25).

Parkinson	essentieller Tremor	Dystonie	Fokale Epilepsien	Zwangsstörungen
VIM	VIM			
STN		STN		STN
Globus pallidus internus		GPI		
			ANT (Nucleus ventralis anterior Thalami)	

Tabelle 3: zugelassene Stimulationsorte der THS und zugehörige Krankheitsbilder

Der Nucleus ventralis intermedius (VIM) gehört zum Thalamus. Die ersten Implantationen erfolgten in diese Hirnregion. Die tiefe Hirnstimulation in dieser Region hat vor allem eine Wirkung auf Tremorerkrankungen und findet daher in der Therapie des essentiellen Tremors und des tremordominanten Morbus Parkinson ihre Anwendung.

Der Nucleus subthalamicus (STN) liegt unterhalb des Thalamus und oberhalb der Substantia nigra. Die dortige Stimulation beeinflusst Tremor, Rigor und Akinesie und ist zugelassen für die Therapie von Zwangserkrankungen (30,31). Außerdem ist sie, ebenso wie die Stimulation des Globus pallidus internus, für Morbus Parkinson und Dystonie zugelassen (32,33).

Eine THS im Nucleus anterior thalami (ANT) ist für die Behandlung fokaler Epilepsien zugelassen (30,31).

Es gibt diverse weitere Zielorte, bei denen mögliche Stimulationseffekte untersucht werden, die aber aktuell noch off-label sind. Die Effektivität einer THS in diesen Bereichen ist teilweise umstritten.

Die Zona incerta besteht aus weißer Substanz und liegt um den STN herum. Eine THS dieser Stelle kann die Symptome Rigor und Tremor bessern (25).

Der Nucleus accumbens ist an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt. Die Stimulation hier wirkt angstlösend und findet Verwendung bei Zwangsstörungen. Es gibt Studien, die zeigen, dass eine Stimulation an diesen Ort auch bei Angststörungen, Depressionen und Tourette-Syndrom hilft (25,30,31).

Der Nucleus pedunculopontinus (Ppn) ist eine neuere Zielregion bei Parkinsonpatienten. Erste klinische Studiendaten zur dortigen Stimulation stammen aus dem Jahr 2005. Er liegt in einer tieferen Hirnregion und wird mit niedrigen Frequenzen stimuliert. Bisher wurde vor allem ein Effekt auf die Gangproblematik beobachtet (25).

Die Capsula interna ist eine Faserbahn und findet als Stimulationsort Anwendung bei Patienten mit Zwangsstörungen und Tourette-Syndrom. Da es sich um eine Faserbahn handelt werden hierbei relativ hohe Stromstärken benötigt, um einen Effekt zu erzielen (25).

Die THS im posterioren Hypothalamus findet Anwendung bei der Therapie des Clusterkopfschmerzes (25).

Die Area 25 nach Brodmann ist eine subcallosale unspezifische Hirnregion. Sie spielt eine wichtige Rolle für die THS bei therapierefraktären schweren Depressionen (25).

Mechanismus

Der genaue Mechanismus der THS ist noch nicht geklärt. Frühere elektrophysiologische Modelle und Studien konnten nachweisen, dass Axone bei einer geringeren Stromstärke als Somata erregt werden. Auch dick myelinisierte Axone und parallel zur Stimulationselektrode verlaufende Fasern werden im Vergleich zu dünn myelinisierten Axonen oder transvers verlaufenden Fasern mit einer geringeren Stromstärke aktiviert (34). Die Stromstärke und die Pulsbreite sind wichtige Parameter, die beeinflussen können, welche Strukturen und in welcher Entfernung zur Elektrode stimuliert wird. Dabei nimmt die Stromstärke, die erforderlich ist, um eine Zellmembran mit einem Einzelreiz zu erregen, mit steigender Pulsdauer ab. Da das Gehirn ein komplexes Gewebe mit verschiedenen Zelltypen ist, gibt es auch für die einzelnen Areale unterschiedliche Schwellen, bei denen die Gewebe erregt werden. Hilfreich bei der Ermittlung geeigneter Stimulationsparameter sind Chronaxiemessungen, die in zahlreichen Studien verwendet wurden (9,35,36). Die Chronaxie ist dabei eine Konstante und entspricht der Impulsdauer, an der die doppelte Rheobase zur Erzielung eines Stimulationseffekts notwendig ist. Die Rheobase ist die minimale Stromstärke, die benötigt wird, um eine Nervenzellmembran mit langer Pulsdauer zu erregen.

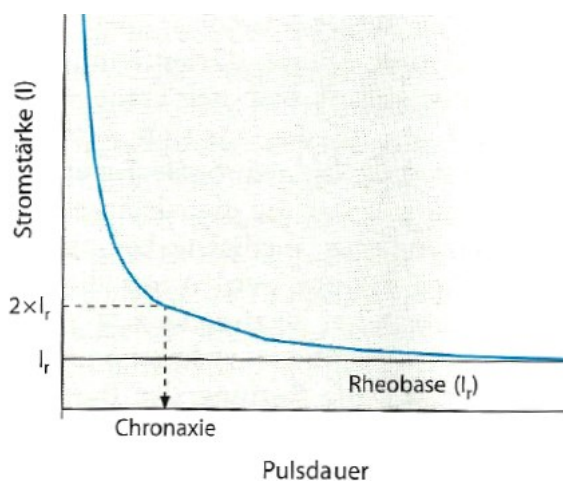


Abb. 4: Schematische Darstellung der Beziehung von Stromstärke und Pulsdauer bei der Erregung einer Nervenzellmembran. Die Rheobase bezeichnet den minimalen Strom, der notwendig ist, um eine Nervenzellmembran mit langer Pulsdauer zu erregen. Die Chronaxie entspricht der Impulsdauer, an der die doppelte Rheobase zur Erregung benötigt wird (37).

Vermutlich spielen verschiedene Mechanismen für die Wirkung der THS eine Rolle. Vor Einführung der THS konnten ähnliche Effekte auf die Tremorsuppression mithilfe läsioneller Verfahren erzielt werden. Daher liegt die Annahme nahe, dass der Effekt der Hochfrequenzstimulation auf eine Inhibierung von Nervenzellen und deren Efferenzen zurückzuführen ist (38). Verschiedene Studien belegen, dass diese Inhibierung erst bei höheren Frequenzen ab ca. 100 Hz auftritt (39,40). Die Stimulationsfrequenz ist somit neben der Pulsweite und der Stromstärke einer der wichtigsten Parameter für den therapeutischen Effekt der THS.

Studien am Tiermodell konnten zeigen, dass es bei der in-vitro Hochfrequenzstimulation des STN an Rattenzellen zu einer Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle und einer Aktivierung von Kaliumkanälen kommt. Daraus resultiert eine nicht-synaptische, reversible und frequenzabhängige Blockade der neuronalen Transmission (41). Eine weitere Studie an Affen diskutiert eine Überlagerung von pathologischen hochfrequenten Entladungsmustern durch die THS (42).

Dostrovsky et al. stellen die Hypothese auf, dass die Effekte der Hochfrequenzstimulation des GPI bei Parkinsonpatienten auf eine antidrome Stimulation von inhibitorischen Afferenzen und eine lokale GABA Freisetzung zurückzuführen sind (43).

Groppa et al. diskutieren in einer Studie zur Tiefen Hirnstimulation des VIM mögliche Faserbahnen als Lokalisationen für Tremor- und Nebenwirkungsentstehung. So wird angenommen, dass die Tremorsuppression durch eine Modulation des Tractus dentatothalamicus erreicht wird. Schon geringe Stimulationsamplituden haben einen Effekt auf die Tremorsuppression. Nebenwirkungen wie Ataxie und Dysarthrie beruhen auf einer Stimulation benachbarter Faserregionen, z.B. dem Nucleus ruber, und treten erst mit höheren Stimulationsamplituden auf (9).

Reich et al. untersuchten in einer Pilotstudie zur STN Stimulation die Wirkung kürzerer Pulsweiten im Vergleich zu konventionellen Pulsweiten von 60-90 μ s bei Parkinsonpatienten. Bei Stimulation mit kürzeren Pulsweiten vergrößerte sich die therapeutische Breite. Dies kann dadurch erklärt werden, dass, wie Groppa et al. bereits angenommen hatten, Tremorsuppression und auftretende Nebenwirkungen verschiedenen Faserbahnen zuzuordnen sind. Stimulationsinduzierte Nebenwirkungen wie Dysarthrie könnten der Stimulation von dick-myelinisierten, in der Capsula interna verlaufenden Fasern zugrunde liegen. Die Verwendung von Impulsen kurzer Dauer führt zu einer fokussierteren

Stimulation dünn myelinisierter, in der Nähe der Elektroden gelegener und für die Tremorentstehung verantwortlicher Fasern. Gleichzeitig kommt es zu einem stärkeren Abfall der Stromstärke zu den in der Peripherie gelegenen dicker myelinisierten Fasern, sodass das Auftreten dieser Nebenwirkungen verringert werden kann (35).

Ziele der Arbeit

Aufgrund der Nähe der Faserbahnen, die für Tremorsuppression und Nebenwirkungen beim essentiellen Tremor verantwortlich sind, ist das Erreichen einer optimalen Stimulationseinstellung schwierig. Anhand der unterschiedlichen Chronaxie der verschiedenen Fasertrakte wird vermutet, dass die Verwendung kürzere Pulsweiten zu einer vergrößerten therapeutischen Breite führt (9,35). Basierend auf der Annahme von Jankowska nähern sich bei der Stimulation mit höheren Pulsweiten die Schwellen von effektiver Tremorsuppression (schon bei niedrigen Stimulationsamplituden) und auftretenden Nebenwirkungen (bei höheren Stimulationsamplituden) aneinander an, sodass die therapeutische Breite kürzer ist (vgl. Abb. 5).

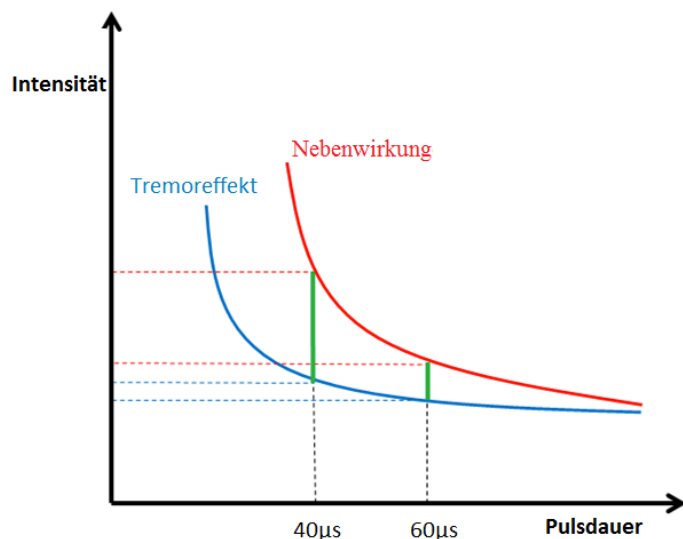


Abb. 5 Modifizierte Schwellenantwortkurve. Bei einer Pulsweite von 40µs treten die Nebenwirkungen erst bei deutlich höheren Stimulationsintensitäten auf (rote Kurve). Die Effektschwelle (blau) wird bei einer Pulsweite von 40µs schon bei geringgradig höheren Intensitäten als bei einer Pulsweite von 60µs erreicht. Durch Subtraktion der Kurven ergibt sich die Therapeutische Breite (grün), die bei 40µs deutlich größer ist.

Ziel unserer Studie war herauszufinden, ob die Therapie von ET-Patienten durch die THS mit einer kürzeren Pulsweite von 40 μ s optimiert werden kann. Dafür wollten wir zum einen klären, ob eine THS mit einer Pulsweite von 40 μ s der THS mit herkömmlichen Pulsweiten von 60 μ s hinsichtlich der therapeutischen Breite überlegen ist. Zum Anderen verglichen wir die Effektivität der beiden Pulsweiten in Bezug auf die Tremorkontrolle, um sicherzustellen, dass die Verwendung einer kürzeren Pulsweite nicht zu einer schlechteren Symptomkontrolle führt.

2 Material und Methoden

Probanden

An der Studie haben 9 Patienten (6 männliche und 3 weibliche, mittleres Alter 71 Jahre) mit ET teilgenommen, die über die Datenbank des Zentrums für Bewegungsstörungen und Neuromodulation der Klinik für Neurologie rekrutiert worden sind. Ein positives Ethikvotum ist am 07.03.2016 erfolgt. Die Studiennummer lautet 5384R, die Registrierungs-ID 2016014892.

Die Probanden wurden zuvor schon unabhängig von der Studie erfolgreich mit der tiefen Hirnstimulation therapiert.

Einschlusskriterien

Voraussetzungen zur Teilnahme an der Studie waren ein Verständnis des Studienablaufs, ein Einverständnis des Patienten zur Studienteilnahme, sowie das Vorliegen eines klinisch gesicherten ET entsprechend der aktuell gültigen Diagnosekriterien. Daneben sollte die Implantation mindestens drei Monate vergangen sein, um eine Verfälschung der Daten wegen des Setzeffektes zu vermeiden.

Ausschlusskriterien

Zu einem Ausschluss von der Studie führte ein Vorhandensein zusätzlicher neurologischer Erkrankungen, ein klinisch bekanntes insuffizientes Ansprechen auf THS sowie jegliche

Konditionen, die das Verständnis des Patienten über den Studienablauf oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen würden.

Patienten	Geschlecht	System	Jahre seit Beginn der Erkrankung	Alter bei Implantation	getestete Körperseite	THS Stimulationseinstellungen
1	männlich	Medtronic	22	68	rechts	1-/3.6v/40µs/130Hz 8-/4.8v/40µs/130Hz
2	weiblich	Medtronic	22	65	rechts	1-/2.9v/60µs/130Hz 9-/2.5v/60µs/130Hz
3	weiblich	Medtronic	6	61	rechts	0-/1.7mA/90µs/130Hz 8-/1.7mA/90µs/130Hz
4	männlich	Medtronic	22	77	rechts	0-/3.0v/90µs/130Hz 9-/0.9v/60µs/130Hz
5	männlich	Medtronic	59	75	links	0-/1.9v/60µs/130Hz 9-/2.3v/60µs/130Hz
6	männlich	Medtronic	23	71	rechts	0-/2.7v/60µs/130Hz 8-/2.0v/30µs/130Hz
7	weiblich	Medtronic	20	55	rechts	1-/4.5mA/40µs/200Hz 10-/2.7mA/40µs/200Hz

8	männlich	Medtronic	9	75	rechts	0-/2.4mA/60µs/130Hz 9-/2.8mA/60µs/130Hz
9	männlich	St. Jude	8	69	rechts	3C-/2.5mA/60µs/130Hz 10A-/1.5mA/60µs/130Hz

Tabelle 4: Patienteneigenschaften: Geschlecht (männlich, weiblich), THS-System, Jahre seit Erkrankungsbeginn, Alter bei der Implantation, THS-Einstellungen (oben linker VIM, unten rechter VIM) aktivierter Kontakt/Stimulationsintensität/Pulsweite/Frequenz. Bis auf Patient 9 hatten alle Patienten Medtronic Systeme implantiert (44).

Untersuchungsmethoden

Die Untersuchungen wurden im Rahmen eines routinemäßigen ambulanten Termins mit einer Dauer von ca. zwei Stunden durchgeführt.

Zur Erfassung der unterschiedlichen therapeutischen Wirksamkeit wurden das Kinesia-Bewegungsanalyse-System sowie verschiedene klinische Beurteilungsskalen verwendet.

Das Kinesia-Bewegungsanalyzesystem (Great Lakes Neuro Technologies, Cleveland, USA) ist ein medizinisches System, welches ursprünglich entwickelt wurde um bei Parkinsonpatienten anhand verschiedener durchzuführender Bewegungsübungen Tremor, Bradykinesie und Dyskinesie aufzuzeichnen. Das System hat sich in der Analyse verschiedener Tremorformen bewährt und zeigt in klinischen Studien eine hohe Korrelation mit der Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (45) sowie anderen klinischen Beurteilungsskalen wie dem UPDRS III (46). Durchgeführte Studien zur Validierung des Systemes konnten nachweisen, dass das Kinesia-Bewegungsanalyzesystem eine hohe Retest-Reliabilität und Sensitivität für die Bewegungsanalyse beim Fingertippen aufweist (47).

Das Kinesia-Bewegungsanalyzesystem besteht aus einem Tablet, einem Sensor und einem Ladegerät. Die auf dem Tablet installierte Anwendung beinhaltet Anweisungen zur Durchführung verschiedener motorischer Übungen bei gleichzeitigem Tragen des Bewegungssensors. Die erhobenen Daten des Patienten werden in der Kinesia-Webseite hochgeladen, und ein klinischer Bericht zu dem jeweiligen Patienten wird erstellt. Der Kinesia-Sensor kann am Finger oder am hinteren Schuhrand befestigt werden. Er kann dreidimensionale Bewegungen messen. Um sicherzustellen, dass der Sensor geladen ist, sollte der Sensor zwischen den Übungen in den weiß umrandeten rechteckigen Bereich des Ladegerätes gelegt werden. Die Kinesia-Webanwendung ermöglicht Klinikern nach dem Einloggen patientenspezifisch Studien zu erstellen, Studiendaten hochzuladen und Studienberichte einzusehen. Im Rahmen unserer Studie erfolgte dies pseudonymisiert.

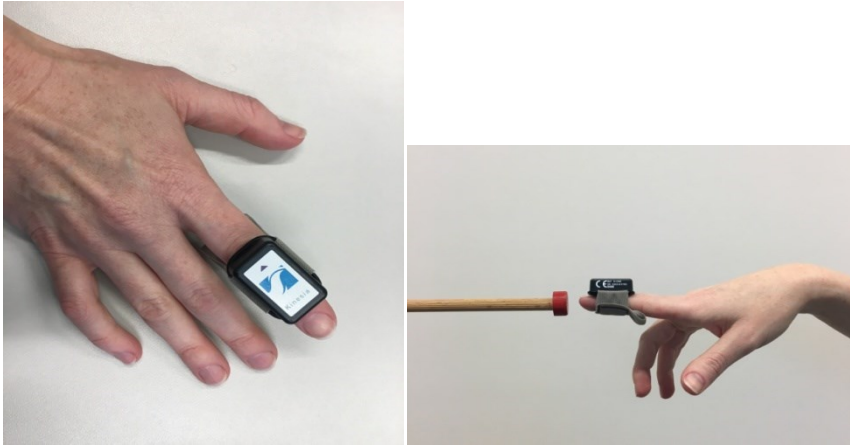


Abb. 6: Kinesia-Sensor am Zeigefinger (links). Kinesia-Sensor bei Prüfung des Intentionstremors (rechts).

Vorgehen:

1. **Erstellen eines neuen Patienten.** Dabei erhält man patientenspezifisch einen Zugangscode.
2. **Erstellen der Studie durch Auswahl spezifischer motorischer Aufgaben.** Hier kann man entscheiden, welche Bewegungen detektiert werden sollen. Aus einer Tabelle können die dafür gewünschten Bewegungen ausgesucht werden. Im Anschluss kann der Ort, an dem der Sensor befestigt werden soll (Finger oder Schuh), sowie die getesteten Körperseiten angegeben werden. Wahlweise können auch bestimmte Uhrzeiten und Zeitintervalle ausgewählt werden. Mithilfe des Kinesia-Bewegungsanalysesystems wurden in dieser Sitzung Intentions- und Haltetremor der stärker betroffenen Körperseite der Patienten in den zu vergleichenden Stimulationseinstellungen gemessen. Außerdem besteht die Möglichkeit ein Patiententagebuch zu erstellen. Diese Anwendung ist sinnvoll, wenn die Patienten das Kinesia-System mit nach Hause nehmen und dort wiederholt anwenden. Für den ambulanten Termin im Rahmen unserer Studie wurde diese Anwendung nicht benötigt.
3. **Eingabe des Zugangscodes im Tablet und Laden der Studie.** Mit Hilfe des Touchscreens kann nun die Studie gestartet werden. Die Daten werden in Echtzeit auf den PC transferiert und können dort abgerufen werden. Die Ergebnisse der Motoranalyse werden vom Kinesia-System anhand eines validierten Algorithmus

ausgerechnet (46,48,47). Dabei können Zahlenwerte von 0 bis 4 erreicht werden, abhängig von der Schwere des Tremors.

Obere Extremität	Webanwendung	Aufgabe des Patienten
	Ruhetremor	Arme ablegen
	Haltetremor	Arme ausstrecken
	Kinetischer Tremor	Nase berühren
	Fingertippen	Fingertippen
	Handbewegungen	Händeschütteln
	Schnelle Wechselbewegungen	Handgelenke drehen
	Dyskinesie	Arme ablegen und anheben
Untere Extremität	Zehentippen	Zehentippen
	Bein anheben	Bein anheben
	Gang	Gehen
	Blockade beimGehen	Gehen

Tabelle 5: Auswahl motorischer Aufgaben im Kinesia-Webportal

Eine klinische Beurteilung erfolgte anhand der Fahn-Tolossa-Marin Tremor Rating Scale (TRS) für den Tremor und der International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) für Dysarthrie und Ataxie.

Die TRS kann in drei verschiedene Teile (A, B, C) eingeteilt werden. Im Teil A wird der Tremor beurteilt. Dabei werden nacheinander Gesicht, Zunge, Stimme, Kopf, rechter und linker Arm, Rumpf, rechtes und linkes Bein bewertet. Je nach Körperregion werden Ruhetremor, Haltetremor und Intentionstremor bestimmt und mit einer Punktzahl von 0 bis 4 Punkten versehen. 0 Punkte bedeutet, dass kein Tremor vorhanden ist, 1 steht für einen gering ausgeprägten Tremor, 2 für einen mäßig ausgeprägten Tremor, 3 wird bei deutlich

ausgeprägtem Tremor (Amplitude 1-2cm) und 4 bei stark ausgeprägtem Tremor mit einer Amplitude >2cm vergeben. Der Patient kann in diesem Teil maximal 80 Punkte erreichen.

Im Teil B wird die Handschrift beurteilt. Der Patient muss dabei zunächst einen Satz aufschreiben, der mit den Punkten 0-4 (0=normal, 4=starke Beeinträchtigung/nicht möglich) bewertet wird. Hier wird nur die dominante Hand getestet. Im weiteren Verlauf wurde, anders als in den angehängten Formularen dargestellt, nur mit der untersuchten Körperseite gezeichnet. Zunächst zeichnet der Patient eine Linie in eine Archimedes-Spirale. Diese Linie soll die Spirale möglichst nicht berühren. Dieser Vorgang wird im Anschluss mit einer kleineren Archimedes-Spirale wiederholt. Danach muss der Patient jeweils eine gerade Linie zwischen zwei graue Balken zeichnen. Dabei gibt es drei verschiedene Schwierigkeitsstufen, die sich in der Größe des Bereichs unterscheiden, in dem die einzuzeichnende Linie liegen darf. Anschließend muss der Patient Wasser von einem Gefäß in ein anderes Gefäß schütten, ohne dass sich die beiden Gefäße berühren. Für jede der Teilaufgaben können 0-4 Punkte vergeben werden. Insgesamt kann der Patient im Teil B maximal 20 Punkte erreichen. Im Teil C wird die funktionelle Beeinträchtigung des Patienten durch den Tremor bewertet. Hierbei werden die Kategorien Sprache, Aufnahme fester Nahrung sowie flüssiger Nahrung, Hygiene, Ankleiden, Schreiben und Beruf jeweils mit den Punkten 0 (normal) bis 4 (nicht möglich) beurteilt. Die maximal erreichbare Punktzahl liegt hier bei 28 Punkten. Insgesamt können in der TRS maximal 128 Punkte erreicht werden.

Die ICARS kann in vier verschiedene Teile eingeteilt werden. Im ersten Teil wird Stand und Gang des Patienten bewertet. In die Beurteilung fließen der Gang ein (0 bis 8 Punkte), die Geschwindigkeit beim Gehen (0 bis 4 Punkte), die Standfestigkeit mit offenen und geschlossenen Augen (0 bis 6 Punkte), der Knöchelabstand bei normalem Stehen (0 bis 4 Punkte), vorliegendes Schwanken des Rumpfes beim Stehen mit offenen (0 bis 4 Punkte) und geschlossenen Augen (0 bis 4 Punkte) sowie Schwanken des Rumpfes im Sitzen ein (0 bis 4 Punkte). Im zweiten Teil der ICARS werden Bewegung und Koordination beurteilt. Der Patient führt hierfür den Knie-Hacke-Versuch, den Finger-Nase-Versuch, Finger-Finger-Test und Diadochokinese durch. Auch das Zeichnen der Archimedes-Spirale fließt in die Bewertung mit ein. In den genannten 5 Kategorien werden jeweils 0 bis 4 Punkte vergeben. Im dritten Teil der ICARS werden Flüssigkeit und Verständlichkeit der Sprache mit jeweils 0 bis 4 Punkten bewertet, im vierten Teil Okkulomotorikstörungen wie Blickrichtungsnyctagmus (0 bis 3 Punkte), Blickfolge (0 bis 2 Punkte) und Dysmetrie der

Sakkaden (0 bis 2 Punkte). Insgesamt können bei der ICARS maximal 100 Punkte vergeben werden.

Die Lebensqualität wurde mithilfe des EQ5D, eines fünfstufigen Fragebogens, beurteilt. Er berücksichtigt die Kriterien *Mobility, Self-Care, Usual-Activities, Pain/Discomfort und Anxiety/Depression*. Der Patient bewertet die fünf Kriterien in den fünf Stufen: keine, leichte, mäßige, große Schwierigkeiten und Durchführung nicht möglich.

Durchführung

Zu Beginn der Studie habe ich die Probanden über den genauen Ablauf informiert. Die Patienten haben eine Einwilligungserklärung und eine Datenschutzerklärung unterschrieben. Danach wurden personenbezogene Daten wie Erkrankungsalter, Implantationsdatum des Hirnstimulators, Geschlecht, Händigkeit, sowie Seitenbetonung des Tremors erhoben.

Es folgte eine erste Erfassung der Lebensqualität in den Stimulationseinstellungen, in denen sich der Proband bereits befand. Lediglich die dritte Patientin konnte den EQ-5D Fragebogen nicht mit angestelltem Hirnstimulator beantworten, da sie ihren Hirnstimulator vor einem Jahr versehentlich ausgestellt hatte und sich seitdem nicht mehr in der Klinik vorgestellt hatte.

Die bisherigen Stimulationseinstellungen des Patienten hinsichtlich des verwendeten Kontaktes, Impulsbreite, Frequenz und Amplitude wurden notiert (vgl. Tab.4). Die Reihenfolge der Pulsweiten wurde randomisiert. Da es sich um eine doppelt-verblindete randomisierte Studie handelt, durfte nur der Programmierer, nicht aber der Untersucher über die jeweilige Einstellung der Pulsweite Bescheid wissen.

Anschließend wurde der Hirnstimulator des Patienten ausgeschaltet und ca. fünf Minuten gewartet, um einen verzögert nachlassenden Stimulationseffekt zu berücksichtigen. Nach fünf Minuten folgte dann zunächst eine Erhebung der TRS, ICARS und EQ5D in der *Stimulation-off* für beide Körperhälften (vgl. Abb. 7).

Nach den klinischen Tests folgte die Aufzeichnung des Halte- und Intentionstremors mit dem Kinesia-Bewegungsanalyse-System. Dabei einigten wir uns darauf, nur die Körperseite zu testen, die besser auf die THS anspricht, um die Studiendauer zu begrenzen und mögliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Pulsweiten im Hinblick auf die therapeutische Breite besser detektieren zu können. Um die orthogonalen Komponenten der Fingerbewegungen aufzuzeichnen, musste der Patient mit einem Beschleunigungssensor am Finger auf einen Stab vor ihm in der Luft in ca. 50cm Entfernung tippen und danach die

Hand für zwei Sekunden vor sich auf den Tisch ablegen. Dieser Vorgang wurde ca. zwölfmal wiederholt. Anschließend wurden die Elektrodenimpedanzen gemessen und festgehalten. Danach wurde das THS-System entsprechend der Randomisierung auf 40 μ s oder 60 μ s eingestellt und wieder aktiviert (vgl. Abb. 7). Der Elektrodenpol wurde dabei in der Einstellung, mit der der Patient kam, belassen. Bei Vorliegen einer bipolaren Einstellung wurde auf eine monopolare Einstellung unter Beibehaltung der Kathode umgestellt (Patient 6). Waren mehrere Kontakte als Kathode aktiviert, wurde der distale Kontakt für die Untersuchung gewählt (Patient 8). Bei Patienten mit direktonaler Stimulation (Patient 9) wurde auf Ringmodus umgestellt. Die obere Grenze der therapeutischen Breite wurde durch sukzessive Erhöhung der Stimulationsamplitude um 0,5 mA bis zum Auftreten von persistierenden Nebenwirkungen bestimmt. 0,1 mA unterhalb der Nebenwirkungsgrenze wurde der Tremorscore erhoben. Die Art der aufgetretenen Nebenwirkungen wurde festgehalten. Die Effektivitätsgrenze wurde durch Reduktion der Stimulationsamplitude bis zu einer Erhöhung des Tremorscores um 1 Punkt bestimmt. Anschließend haben wir den Patienten für die klinische Untersuchung auf 0,1 mA unterhalb der NW-Schwelle eingestellt und mit der TRS und dem Kinesia-Bewegungsanalysesystem den klinischen Effekt der THS auf die stärker betroffene Körperhälfte gemessen. Abschließend folgte die Messung der Elektrodenimpedanzen.

Der oben beschriebene Ablauf wurde anschließend für die andere Pulsweite wiederholt. Die ICARS und der EQ5D wurden ausschließlich in *Stimulation-off* erhoben.

Nach Beendigung der Studie wurden die Patienten wieder auf ihre Voreinstellung zurückgestellt oder bei klinisch besserem Ansprechen oder auf Wunsch auf eine andere Einstellung umgestellt.

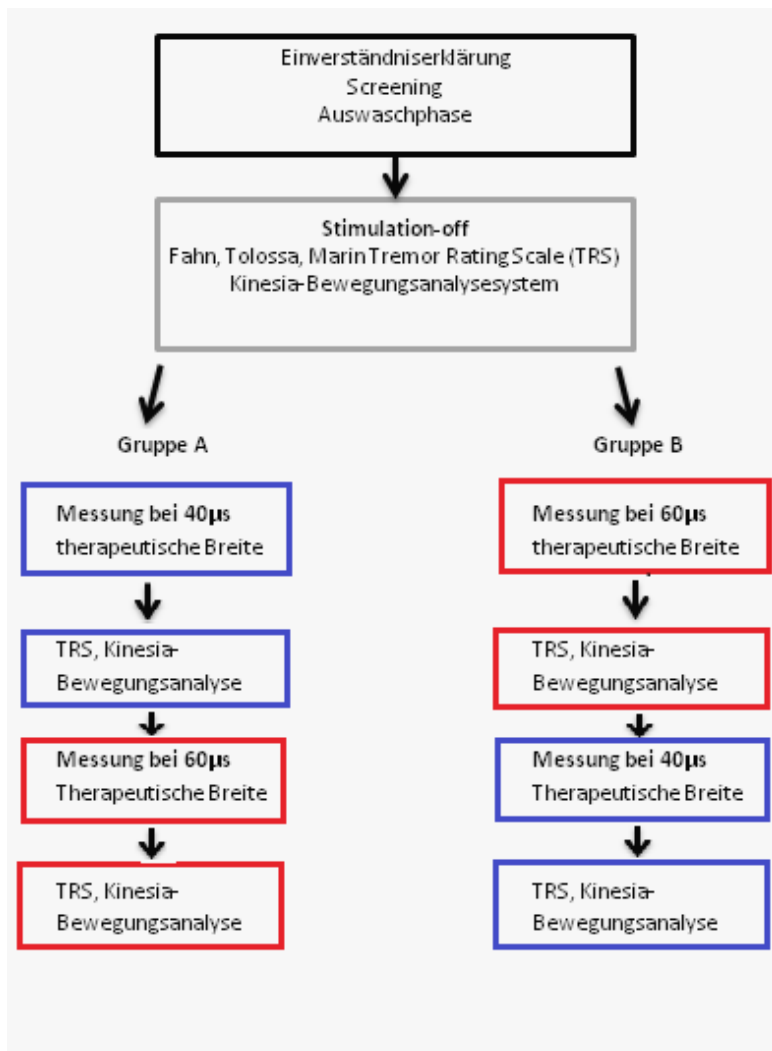


Abb. 7: Studienablauf. Bezüglich der Gruppenzugehörigkeit wurde randomisiert (44).

Das Volumen der Neuronalen Aktivierung (VNA) wurde bestimmt, in dem präoperative cMRT mit postoperativen cCT Bildern fusioniert wurden. Dafür wurde eine spezielle Software verwendet (Montreal Neurological Institute Space, MNI152). Sowohl die cMRT als auch die cCT Bildgebungen der Patienten wurden dafür an eine Normalverteilung angepasst, sodass die Daten der unterschiedlichen Patienten miteinander verglichen werden konnten (49). Die postoperative Elektrodenlokalisierung wurde anhand der Artefakte im cCT rekonstruiert (50).

Angegeben wurde die Elektrodenlokalisierung in Bezug auf den *mid-commissural point*. Dieser ist definiert als die Mitte der Verbindungslinie der anterioren (AC) sowie der posterioren Kommissur (PC). Das Gehirn wird so gedreht, dass diese Verbindungslinie horizontal verläuft. Dabei läuft die Koordinate y entlang der AC- PC Linie. Die Koordinate

z gibt die vertikale Position an und die Koordinate x verläuft im rechten Winkel zu den beiden anderen Achsen parallel zu der AC und PC Linie (51,52).

Mittels SureTunes2 Software (Medtronic, Minneapolis, USA), welche nach einem Modell von Aström et al. entwickelt wurde, wurden in monopolarer Stimulation die Volumina der neuronalen Aktivierung (VNA) berechnet (53).

Für eine bessere Visualisierung der VNA wurde eine virtuelle Elektrode in das MNI152 eingefügt. Die Position der Elektrode wurde anhand der mittleren Werte des zweituntersten Elektordenkontaktes aller Studienteilnehmer berechnet. Der Winkel der virtuellen Elektrode wurde anhand der durchschnittlichen Lokalisation der Patientenelektroden im dreidimensionalen Raum bestimmt.

Der Totale Energieverbrauch (total energy delivered-TEED) wurde nach der Formel: $TEED = \text{Spannung} * \text{Pulsbreite} * \text{Frquenz} / \text{Impedanz}$ für beide Pulsweiten bestimmt und an der Nebenwirkungsgrenze und Effektivitätsgrenze verglichen (54). Ebenso wurde die Gesamtladung pro Impuls (Total Charge per Pulse-TCPP) anhand der Formel $TCPP = \text{Strom} * \text{Pulsweite}$ an Nebenwirkungs- und Effektivitätsgrenze berechnet und statistisch zwischen den beiden Pulsweiten verglichen (35,55).

Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Prism 2 (GraphPad Software, San Diego, California).

Die gemessenen Daten habe ich zunächst in eine Excel-Tabelle eingetragen. Dann habe ich die therapeutische Breite bei jedem Patienten für 40 μ s und 60 μ s ausgerechnet und einen gepaarten t-Test durchgeführt, um die Mittelwerte der therapeutischen Breiten der verschiedenen Pulsweiten miteinander zu vergleichen.

Zur Überprüfung der Normalverteilung wurde bei allen Daten der Shapiro-Wilk- Test verwendet.

Die Kinesia- Daten zu Intentions- und Haltetremor sowie die Ergebnisse der TRS wurden in der *Stimulation-off*, der Pulsweite 40 μ s sowie der Pulsweite 60 μ s untereinander verglichen. Hierfür habe ich eine Einfaktorielle Varianzanalyse verwendet, da der t- Test lediglich zwei Gruppen miteinander vergleichen kann. Da die Daten des Haltetremors nicht einer Normalverteilung entsprachen, wurde hier ein Friedman- Test verwendet.

Als Posthoc- Test habe ich die Bonferroni- Korrektur und den Dunn Post-hoc- Test gewählt. (Mit diesen Tests kann man ausgewählte Gruppen miteinander vergleichen. Ich habe Werte der Pulsweite 40 μ s mit den Ergebnissen bei einer Pulsweite von 60 μ s, *Stimulation-off* mit 40 μ s sowie *Stimulation-off* mit 60 μ s verglichen. Der Bonferroni- Test reduziert die Wahrscheinlichkeit des Alpha-Fehlers, indem das Signifikanzniveau enger definiert wird. Die Bonferroni-Korrektur wird üblicherweise durch Division des Alpha-Niveaus (0,05 oder 0,01) durch die Zahl der durchgeführten Tests berechnet.)

Bei den Akzelerometerdaten folgten die y- und die z- Komponente im Shapiro-Wilk- Test der Normalverteilung. Aus diesem Grund wurden die Werte mittels Einfaktorieller Varianzanalyse miteinander verglichen und im Anschluss daran der Bonferroni- Test durchgeführt. Die x- Komponente folgte keiner Normalverteilung, sodass hier der Friedman- Test verwendet wurde (vgl. oben). Die Komponenten x, y, z wurden auch noch mit Haltetremor, Intentionstremor und TRS in allen Einstellungen sowie mit der ICARS in *Stimulation-off* korreliert.

Der Vergleich der Volumina der Neuronalen Aktivierung (VNA), Gesamtladung pro Impuls (total charge per pulse- TCPP) und gesamter Energieverbrauch (total electrical energy delivered- TEED) wurden mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang- Test durchgeführt, da die Daten im Shapiro-Wilk- Test nicht einer Normalverteilung entsprachen und somit die Bedingungen eines gepaarten t-Test nicht erfüllt waren. Beim Wilcoxon-Vorzeichen-Rang- Test werden gepaarte Stichproben, die nicht der Normalverteilung folgen, im Hinblick auf die Gleichheit der Zentralen Tendenz untersucht. Im Anschluss wurde hier zur Bestimmung der Signifikanz der Daten der Dunn's Posthoc- Test durchgeführt.

Ergebnisse

Therapeutische Breite

Der gepaarte t-Test wies einen signifikanten Unterschied zwischen den therapeutischen Breiten der Pulsweiten 40 μ s und 60 μ s auf ($p=0,014$). Die Mittelwerte der Amplituden der therapeutischen Breite betragen $2,878\pm 1,735$ mA bei 40 μ s und $1,9\pm 1,112$ mA bei 60 μ s (Abb. 8). Auch die Effekt- und Nebenwirkungsschwellen bei THS-40 μ s und THS-60 μ s unterschieden sich signifikant ($p=0,005$ und $p=0,015$) (Abb. 9 und 10). Somit zeigte sich, dass die Tiefe Hirnstimulation mit einer niedrigeren Pulsweite (40 μ s) im Vergleich zum Gebrauch einer höheren Pulsweite (60 μ s) zu einer größeren therapeutischen Breite führt.

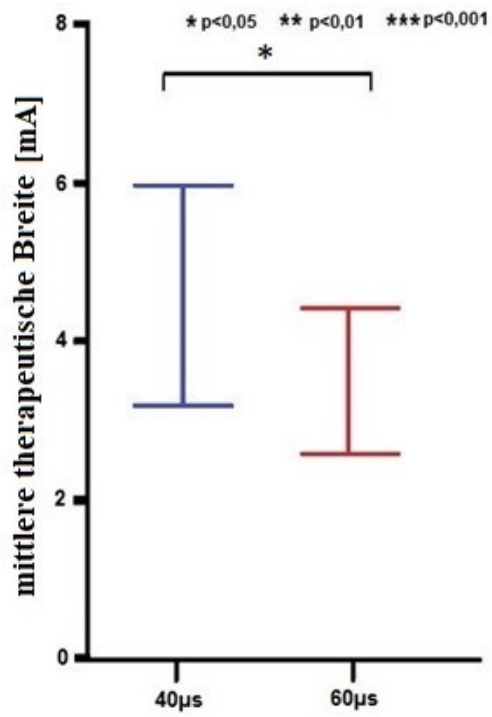


Abb. 8: Therapeutische Breite. Signifikanter Unterschied zwischen den Pulsweiten 40µs (Mittelwert $2,878 \pm 1,735$) und 60µs ($1,9 \pm 1,112$ mA) ($p=0,014$) (44).

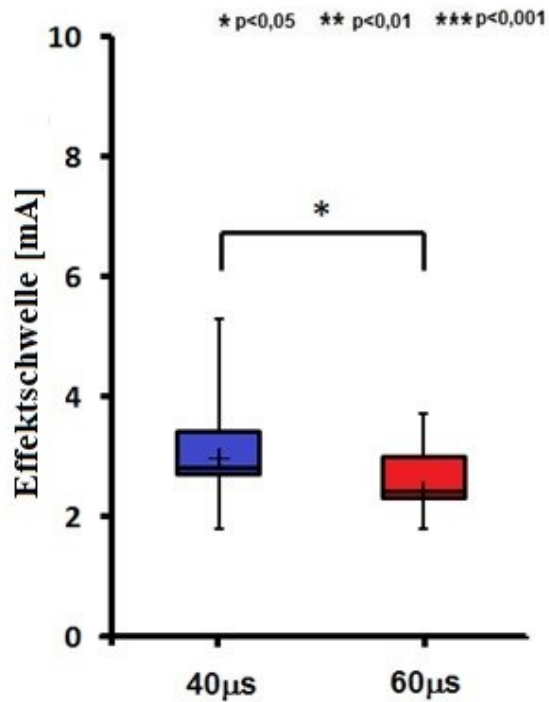


Abb. 9: Effektivitätsschwelle. Signifikanter Unterschied zwischen den Effektivitätsgrenzen der Pulsweite 40 μ s (Mittelwert $3,13 \pm 0,99$ mA) und 60 μ s (Mittelwert $2,54 \pm 0,54$ mA). Die Mittelwerte sind durch ein schwarzes Kreuz in den Box-Plots gekennzeichnet, die Mediane durch eine horizontale Linie (44).

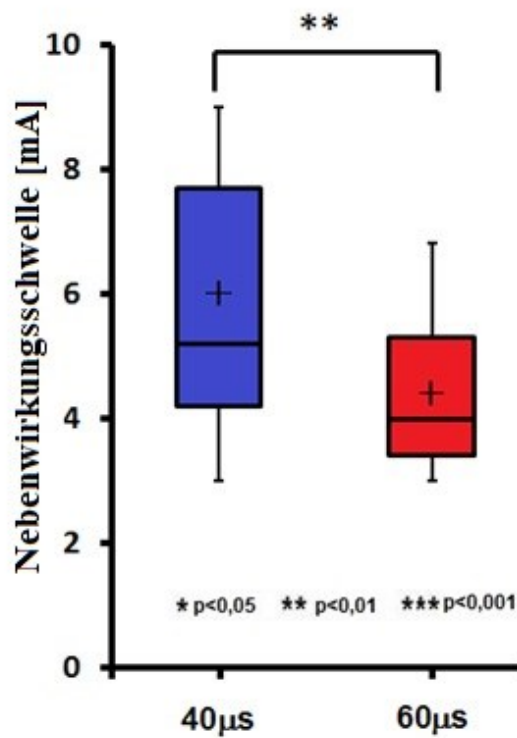


Abb. 10: Nebenwirkungsschwelle. Signifikanter Unterschied in der Nebenwirkungsgrenze zwischen 40 μ s (Mittelwert 6,01 \pm 2,24 mA) und 60 μ s (Mittelwert 4,44 \pm 1,29 mA). Die Mittelwerte sind durch ein schwarzes Kreuz in den Box-Plots gekennzeichnet, die Mediane durch eine horizontale Linie (44).

Klinische Testung

Die Einfaktorielle Varianzanalyse zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen *Stimulation-off*, 40 μ s und 60 μ s in den Ergebnissen des TRS ($p < 0,0001$). Die posthoc Analyse zeigte signifikante Unterschiede zwischen *Stimulation-off* und 40 μ s ($p < 0,05$) und *Stimulation-off* und 60 μ s ($p < 0,05$), während der Vergleich der TRS Ergebnisse von 40 μ s mit 60 μ s keinen signifikanten Unterschied aufweisen konnte. Die Mittelwerte der TRS betragen in *Stimulation-off* 73,11 \pm 17,48, in 40 μ s 18,33 \pm 6,38 und bei 60 μ s 19,11 \pm 5,82 (Abb. 11).

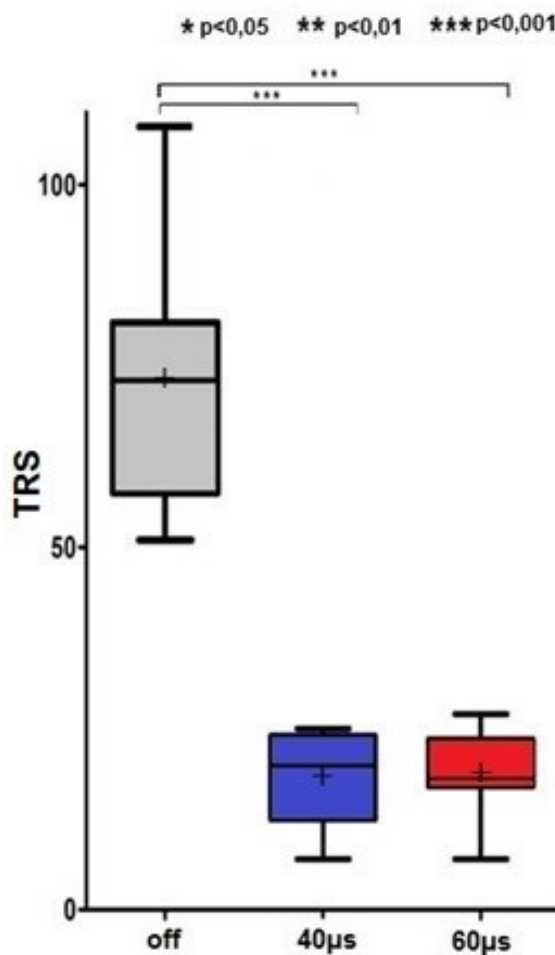


Abb. 11: Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale. Signifikanter Unterschied der TRS Werte bei 40µs (Mittelwert 18,33±6,384) und *Stimulation-off* (Mittelwert 73,7±16,59) ($p<0,0001$) sowie bei 60µs (Mittelwert 19,11±5,819) und *Stimulation-off* (Mittelwert 73,7±16,59) ($p<0,0001$). Die Mittelwerte sind durch ein schwarzes Kreuz in den Box-Plots gekennzeichnet, die Mediane durch eine horizontale Linie (44).

Kinesia-Bewegungsanalyse

Beim Intentionstremor wurde mit der Einfaktoriellen Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen *Stimulation-off*, 40µs und 60µs aufgedeckt ($p<0,0001$). Die posthoc Analyse zeigte signifikante Unterschiede zwischen *Stimulation-off* und 40µs ($p<0,05$) und *Stimulation-off* und 60µs ($p<0,05$), während der Vergleich des Intentionstremors zwischen 40µs und 60µs keinen signifikanten Unterschied aufweisen konnte (Abb. 12). Die

Mittelwerte des Intentionstremors betragen in *Stimulation-off* $2,56 \pm 0,98$, bei $40\mu\text{s}$ $0,97 \pm 0,5$ und bei $60\mu\text{s}$ $0,91 \pm 0,47$.

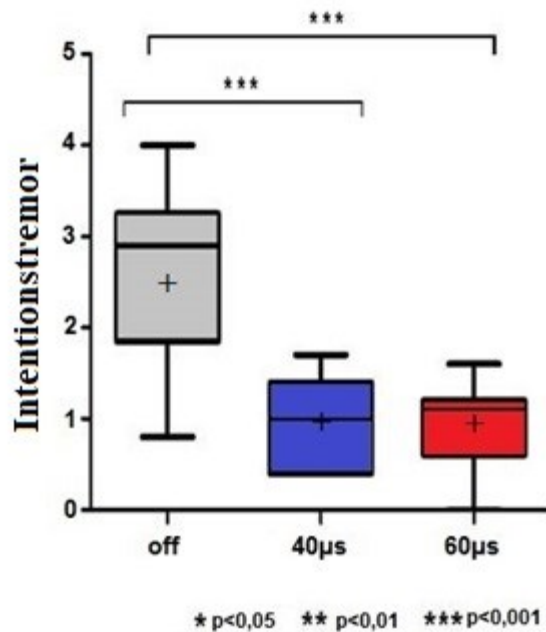


Abb. 12: Intentionstremor. Signifikanter Unterschied des Intentionstremors der Pulsweite $40\mu\text{s}$ (Mittelwert $0,97 \pm 0,50$) und *Stimulation-off* ($2,66 \pm 0,99$) ($p < 0,0001$) sowie der Pulsweite $60\mu\text{s}$ (Mittelwert $0,91 \pm 0,47$) und *Stimulation-off* ($2,66 \pm 0,99$) ($p < 0,0001$). Die Mittelwerte sind durch ein schwarzes Kreuz in den Box-Plots gekennzeichnet, die Mediane durch eine horizontale Linie (44).

Bei den Ergebnissen für den Haltetremor bei $60\mu\text{s}$ lag nach Durchführung des Shapiro-Wilk Tests keine Normalverteilung vor. Daher benutzte ich für den Vergleich der Werte den Friedman-Test, der einen signifikanten Unterschied zwischen *Stimulation-off*, $40\mu\text{s}$ und $60\mu\text{s}$ ergab ($p < 0,0001$). Der Dunn Post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen *Stimulation-off* und $40\mu\text{s}$ ($p < 0,05$) und *Stimulation-off* und $60\mu\text{s}$ ($p < 0,05$), während der Vergleich der Werte bei $40\mu\text{s}$ mit denen bei $60\mu\text{s}$ keinen signifikanten Unterschied aufweisen konnte (Abb. 13). Die Mittelwerte betragen im *Stimulation-off* $2,33 \pm 1,07$, bei $40\mu\text{s}$ $0,56 \pm 0,53$, bei $60\mu\text{s}$ $0,31 \pm 0,37$.

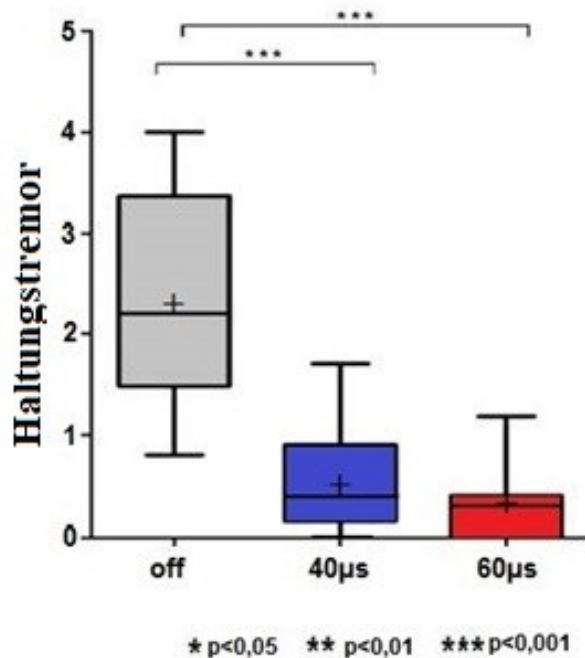


Abb. 13: Haltungstremor. Signifikanter Unterschied des Haltetremors zwischen der Pulsweite 40µs (Mittelwert $0,57 \pm 0,53$) und *Stimulation-off* (Mittelwert $2,50 \pm 1,14$) ($p < 0,0001$) sowie zwischen 60µs (Mittelwert $0,31 \pm 0,38$) und *Stimulation-off* (Mittelwert $2,50 \pm 1,14$) ($p < 0,0001$) (44).

Der Shapiro-Wilk- Test zeigte, dass die x- Komponenten der Akzelerometerdaten keiner Normalverteilung folgen. Der Friedman-Test deckte einen signifikanten Unterschied zwischen *Stimulation-off*, 40µs, und 60µs auf ($p = 0,0303$). Im Dunn-Post-hoc-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen *Stimulation-off* vs. 40 µs ($p < 0,05$) (Abb. 14). Beim Vergleich der y- Komponenten, die einer Normalverteilung folgte, fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den drei verschiedenen Stimulationseinstellungen (Abb. 14). Bei der Auswertung der statistischen Daten der z- Komponenten zeigte die Einfaktorielle Varianzanalyse signifikante Unterschiede zwischen *Stimulation-off*, 40µs und 60µs ($p = 0,026$). In der posthoc Analyse war lediglich der Vergleich von *Stimulation-off* mit 40µs signifikant ($p = 0,041$) (Abb. 14).

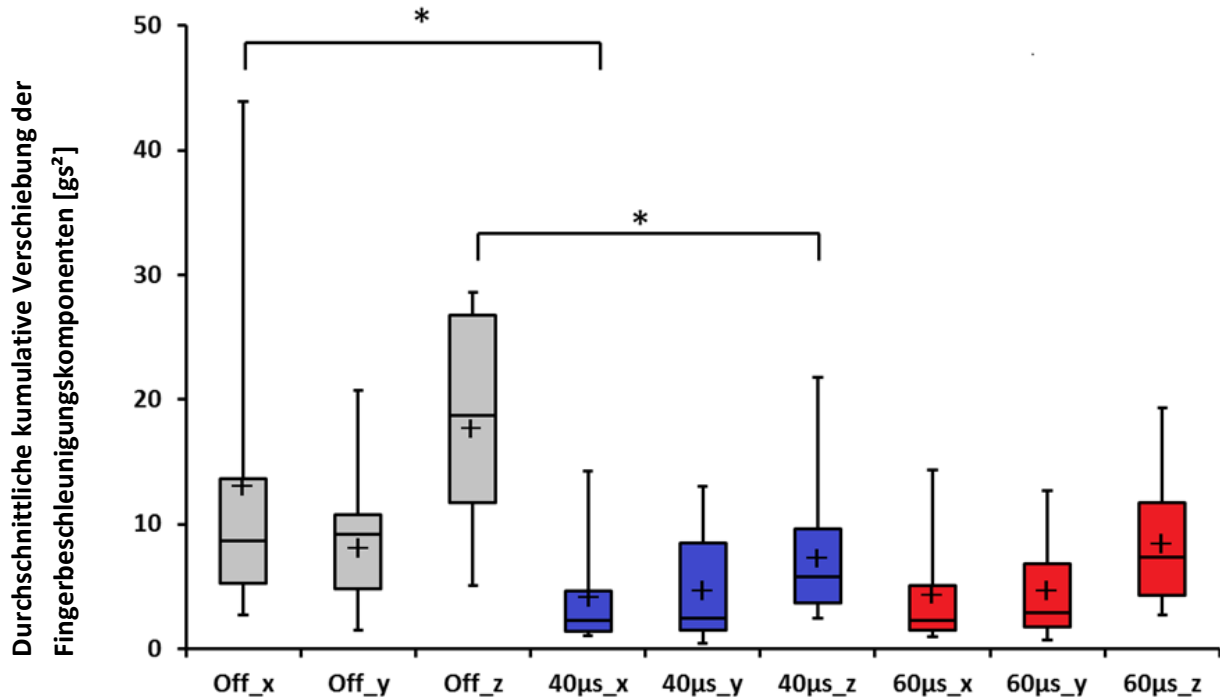


Abb. 14: Akzelerometerdaten. Messung der Fingerataxie anhand der durchschnittlichen kumulativen Verschiebung der Fingerbeschleunigungskomponenten. Einen signifikanten Unterschied gab es nur für die Komponenten x und z zwischen der Pulsweite 40µs (Mittelwert: $4,23 \pm 4,53$ und $7,97 \pm 6,40$ gs²) und *Stimulation-off* (Mittelwerte: $13,07 \pm 13,46$ und $18,23 \pm 9,38$ gs²) ($p=0,0303$). Die Mittelwerte der dargestellten Parameter sind durch ein schwarzes Kreuz in den Box-Plots gekennzeichnet, die Mediane durch eine horizontale Linie.

Elektrodenlokalisierung und Volumen der neuronalen Aktivierung

Die mittlere Elektrodenlokalisierung war 11,5mm lateral, 3,92mm posterior und 0,82mm inferior in Bezug auf den *mid-comissural point* (Abb. 15A). Das mittlere Volumen der neuronalen Aktivierung (VNA) für THS-40µs und THS-60µs waren 29,09 mm³ und 36,62 mm³ an der Effektivitätsschwelle und 65,77 mm³ und 69,38 mm³ an der Nebenwirkungsschwelle (Abb. 15B).

Da die VNA Daten keiner Normalverteilung folgen, wurden für die statistische Analyse nicht-parametrische Tests genutzt. Der Wilcoxon-Test zeigte ein signifikant kleineres VNA für THS-40µs auf im Vergleich zur THS-60µs an der Effektivitätsschwelle ($p=0,016$). An

der Nebenwirkungsschwelle konnte kein Unterschied in der VNA der beiden Pulsweiten aufgedeckt werden ($p=0,30$) (Abb. 16).

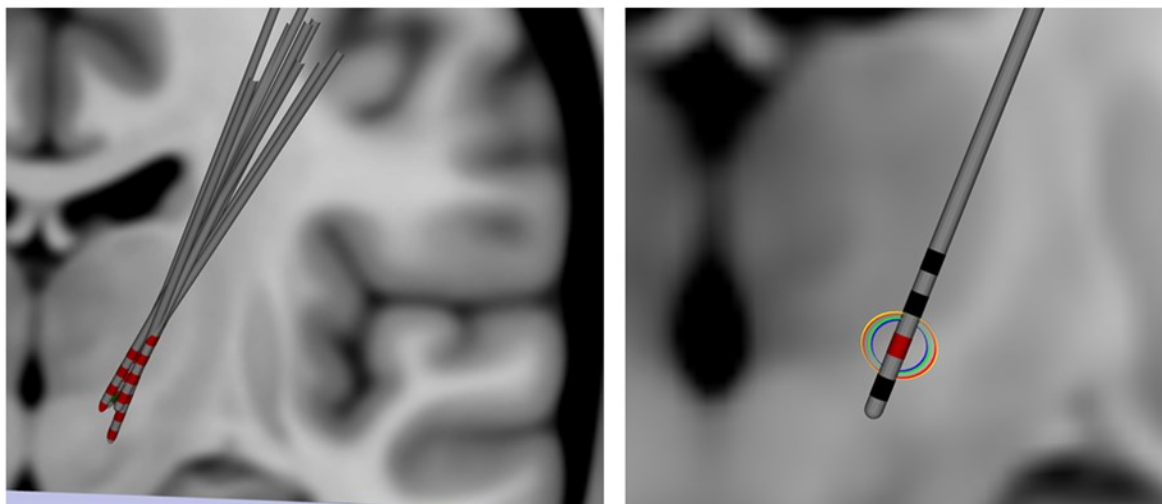


Abb. 15 A) und B): Elektrodenlokalisierung und Volumen der neuronalen Aktivierung. Links: Elektrodenlokalisierung in der getesteten Hemisphäre jedes Patienten nach Fusion des präoperativen MRT mit CT-Bild. Projektion in MNI. Bei Patient 5 wurde die rechte Hemisphäre getestet. Daher wurde die Elektrodenposition auf die linke Hemisphäre gespiegelt (grün). Bei allen anderen Patienten wurde die linke Hemisphäre gemessen (rot). Rechts: Mittleres Volumen der neuronalen Aktivierung für THS-40 μ s und THS-60 μ s. THS an der Effektivitäts- und Nebenwirkungsschwelle nach der Projektion auf den zweituntersten Elektrodenkontakt. Blauer Kreis: 40 μ s an der Effektivitätsgrenze; Grüner Kreis: 60 μ s an der Effektivitätsgrenze; Gelber Kreis: 60 μ s an der Nebenwirkungsschwelle; Roter Kreis: 40 μ s an der Nebenwirkungsschwelle (44).

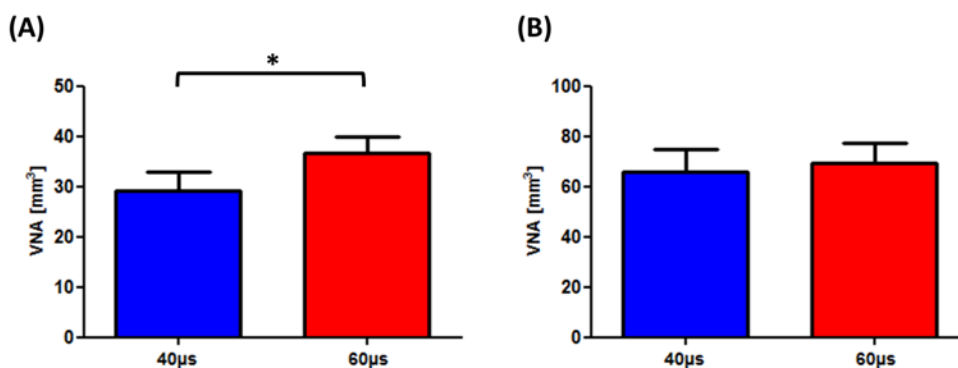


Abb. 16: Volumen der neuronalen Aktivierung (VNA) A) Berechnetes Volumen an der Effektschwelle. B) Berechnetes Volumen an der Nebenwirkungsschwelle (44).

Energieverbrauch

Die TCCP- und TEED- Daten folgen keiner Normalverteilung und wurden ebenfalls mit nicht-parametrischen Tests analysiert. Dabei fanden sich in der THS-40 μ s signifikant niedrigere TCCP und TEED an der Effektschwelle als in THS-60 μ s ($p=0,02$ und $p=0,01$). An der Nebenwirkungsschwelle unterscheiden sich die TEED- und TCCP- Daten für die beiden Pulsweiten nicht signifikant voneinander ($p=0,10$ und $p=0,15$) (Abb. 17).

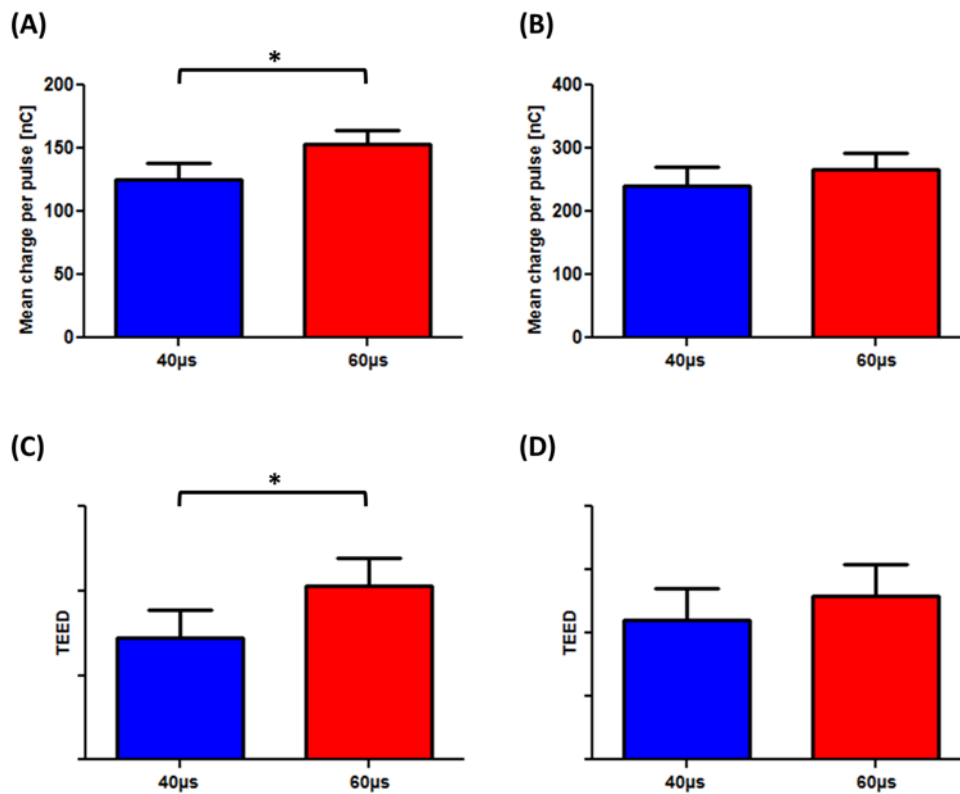


Abb. 17: Gesamtladung pro Impuls (TCCP) und gesamter Energieverbrauch (TEED) TCCP an der Effektschwelle, B) TCCP an der Nebenwirkungsschwelle, C) TEED an der Effektschwelle, D) TEED an der Nebenwirkungsschwelle (44).

Nebenwirkungen	40μs	60μs
Ataxie	2	1
VerschwommenesSehen	2	2
Kribbelparästhesien	1	1
Dysarthrie	2	3
Doppelbilder	2	2
Schwindel	-	1

Tabelle 6: Anzahl der Probanden bei denen die aufgelisteten Nebenwirkungen aufgetreten sind

Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Datensätze von 9 Patienten ausgewertet. Es wurden zwei Ziele verfolgt: Zum Einen sollte festgestellt werden, ob eine Reduktion der Pulsweite zu einer vergrößerten therapeutischen Breite führt. Zum Anderen sollte die Effektivität der Tremorkontrolle in den Pulsweiten 40 μ s und 60 μ s miteinander verglichen werden. Ziel der Arbeit war herauszufinden, ob die THS mit niedrigeren Pulsweiten die Therapie von ET-Patienten verbessern kann.

Tiefe Hirnstimulation als Therapieoption

THS ist ein effektives Therapieverfahren für medikamentenrefraktären ET. Es kann sowohl zur Therapie bei M. Parkinson, essentiellen Tremor, Dystonie als auch bei weiteren neurologischen und neuropsychiatrischen Erkrankungen eingesetzt werden (21–23). Durch Variierung der Stimulationsparameter kann der Effekt auf die Tremorsuppression optimiert werden. Die Hochfrequenzstimulation hat sich im Vergleich zur Stimulation mit niedrigen Frequenzen in der THS durchgesetzt (40). Bei einer Studie an 16 ET- Patienten konnten Pedrosa et al. zeigen, dass sich insbesondere bei niedrigen Frequenzen von 10 Hz die Tremorkontrolle von Intentions- und Haltetremor stark unterscheiden. Der Intentionstremor nahm bei niedrigen Frequenzen deutlich stärker zu als der Haltetremor. Zugleich war die Ausprägung des Intentionstremors stärker von der Elektrodenposition abhängig. Bei tieferer Platzierung der Elektrode kam es zu einer Zunahme des Intentionstremors. Das unterschiedliche Ansprechen der Tremorentitäten auf die Stimulationsfrequenz könnte auf eine unterschiedliche Entstehung der beiden Tremorarten zurückgeführt werden. Unterschiede bei der Hochfrequenzstimulation könnten womöglich in zukünftigen Studien

aufgedeckt werden und eine genauere Stimulation und bessere therapeutische Einstellung bei Patienten ermöglichen, bei denen vor allem eine Tremorentität im Vordergrund steht.

Kuncel et al. haben in einer Studie ein mathematisches Modell entwickelt, um optimale Spannungseinstellungen für Patienten berechnen (56). Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen Spannung und Frequenz bei 9 ET Patienten. Bei niedrigeren Frequenzen kam es dabei mit zunehmender Amplitude zu einer Steigerung des Tremors. Bei der Stimulation mit hohen Frequenzen zeigte sich ein asymmetrisch U-förmiger Zusammenhang zwischen Spannung und Tremorstärke. Mit steigender Amplitude kam es zunächst zu einer Tremorsuppression, ab einem bestimmten Spannungswert führte eine weitere Steigerung der Spannung jedoch wieder zu einer Abnahme der Tremorkontrolle. Die Höhe der Spannung bei der besten Tremorsuppression war bei jedem Patienten unterschiedlich. Dies könnte auf leicht unterschiedliche Elektrodenlokalisationen oder auch auf interindividuell unterschiedliche anatomische Verhältnisse zurückzuführen sein. Insgesamt läßt sich jedoch feststellen, dass sich die Hochfrequenzstimulation gegenüber der Stimulation mit niedrigen Frequenzen bewährt hat.

Neben Frequenz und Spannung gibt es auch andere Stimulationsparameter, deren möglichst präzise Einstellung die Tremorsuppression verbessern kann. In unserer Studie haben wir uns daher mit dem Einfluss des Stimulationsparameters Pulsweite beschäftigt. Die Auswirkung dieses Parameters wurde in ersten Studien bei Patienten mit M. Parkinson bereits untersucht - um sie genauer beurteilen zu können, war aber die Durchführung weiterer Studien erforderlich.

Beeinflussung der therapeutischen Breite

Bei der Untersuchung des Einflusses der therapeutischen Breite ergab sich in unserer Studie ein signifikanter Unterschied der beiden Pulsweiten 40 μ s und 60 μ s.

Reich et al. haben in einer Pilotstudie den Einfluss kürzerer Pulsweiten auf die therapeutische Breite in der STN-THS bei Parkinsonpatienten untersucht (35). Dabei kam es bei Pulsweiten kürzer als 60 μ s zu größeren therapeutischen Breiten. Es gibt Hinweise darauf, dass die Zunahme der therapeutischen Breite bei niedrigeren Pulsweiten mit einer geringeren Aktivierung stärker myelinisierter Fasern, die für auftretende Nebenwirkungen verantwortlich gemacht werden, einhergeht. Zugleich wird der Effekt der Tremorsuppression wenig myelinisierten Fasern in Elektrodennähe zugeschrieben (35). Mit

diesem Mechanismus erklären Reich et al. die Zunahme der therapeutischen Breite bei niedrigeren Pulsweiten. Mit der Untersuchung des Einflusses der Pulsweite auf die therapeutische Breite in der VIM-THS konnte in unserer Studie ebenfalls eine Vergrößerung der therapeutischen Breite durch niedrigere Pulsweiten nachgewiesen werden. Der Vergleich der Mittelwerte anhand des verbundenen t-Tests führte zu signifikanten Unterschieden in den beiden Pulsweiten (vgl. Abb. 8). Somit konnte unsere Hypothese, dass die Verwendung niedrigerer Pulsweiten zu größeren therapeutischen Breiten führt, bestätigt werden. Weitergehend könnte der Gebrauch niedrigerer Pulsweiten zusätzlich zur vergrößerten therapeutischen Breite den Energieverbrauch der THS reduzieren und so zu einer längeren Haltbarkeit der Impulsgeneratoren führen.

Klinische Effektivität

Die Klinische Effektivität der THS in *Stimulation-off*, 40 μ s und 60 μ s wird in Abb. 11 dargestellt. In der statistischen Auswertung konnten wir einen signifikanten Unterschied der beiden Pulsweiten gegenüber der *off-Stimulation* nachweisen. Die Pulsweiten unterschieden sich nur geringfügig und nicht signifikant voneinander. Insgesamt zeigte das Ergebnis des klinischen Scores, dass die THS mit kürzeren Pulsweiten der Effizienz der Stimulation bei höheren Pulsweiten nicht unterlegen ist. Neben der Tremorsuppression beeinflusst das Auftreten von Nebenwirkungen den Erfolg der THS und die Lebensqualität des Patienten. Bereits durchgeführte Studien legen nahe, dass die Tremorsuppression und die Induktion von Nebenwirkungen durch Stimulation unterschiedlicher Fasersysteme zustande kommt (9,35). Traktographisch wird dabei der Effekt der Tremorsuppression am ehesten dem Tractus dentato-thalamicus zugeschrieben. Ataxie wird vermutlich durch Reizung anderer Fasersysteme wie die des cerebello-rubro-spinale- Systems oder des rubro-olivo-cerebelläre- Systems bei Verwendung höherer Amplituden induziert (9). Groppa et al. vermuten anhand durchgeführter Chronaxiemessungen, dass die Stimulation schnell leitender Axone, v.a. des Tractus dentato-thalamicus für den Effekt der Tremorsuppression verantwortlich ist. Überstimulation führt zur Dysmetrie bei gleichzeitig erhaltener Tremorsuppression. Es wird angenommen, dass die Dysmetrie durch Reizung anderer Fasertrakte hervorgerufen wird, was durch höhere Chronaxiemessungen im Vergleich zu den Chronaxiemessungen bei der Tremorsuppression unterstützt wird.

Bei unserer Studie traten als Nebenwirkungen am häufigsten Sehstörungen auf. Ein paar Patienten klagten außerdem über Ataxie, Schwindel, Kribbelparästhesien oder Dysarthrie (vgl. Tabl. 6).

Eine Möglichkeit, auftretende Nebenwirkungen noch weiter zu reduzieren, könnte der Einsatz neuer direktonaler Elektroden sein, die es ermöglichen, in bestimmte Richtungen zu stimulieren (57,58). Dembeck et al. verglichen bei 10 Parkinsonpatienten den Effekt der direktonalen Stimulation mit der konventionellen omnidirektonalen Stimulation. Während sich die beiden Methoden bezüglich der motorischen Wirkung nicht unterschieden, führte die Verwendung einer direktonalen Stimulation zu einer größeren therapeutischen Breite aufgrund einer Anhebung der Nebenwirkungsschwelle (58). Einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Effektivitätsschwelle konnte bei dieser Studie nicht festgestellt werden. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass im Rahmen des Studiendesigns große Amplitudenschritte von 1mA gewählt wurden, sodass feine Unterschiede der Effektivitätsschwelle möglicherweise im Bereich zwischen den 1mA. Schritten lagen und somit nicht detektiert werden konnten.

Pollo et al. untersuchten die Effizienz einer direktonalen Stimulation des VIM und des STN bei 11 Parkinsonpatienten und 2 ET-Patienten. Dabei wurden eine omnidirektonale Stimulation mit der Stimulation des besten Kontaktes sowie eine direktonale Stimulation aus bestem plus zweitbestem Kontakt jeweils miteinander verglichen. Insgesamt zeigte sich dabei eine Überlegenheit der direktonalen Stimulation im Hinblick auf die therapeutische Breite und die auftretenden Nebenwirkungen. Nur bei einem der 13 Patienten zeigte sich keine Überlegenheit gegenüber einer omnidirektonalen Stimulation. Bei den beiden ET-Patienten war eine direktonale Stimulation in die anteriore Richtung am besten. Bei der posterior-medialen Stimulation kam es bei beiden ET-Patienten zu Parästhesien, die durch die Nähe zu den sensorischen Thalamuskernen und dem Lemniscus medialis erklärt werden könnten (59). Rebelo et al. verglichen in einer Studie die direktonale Stimulation mit der omnidirektonalen Stimulation bei 8 Patienten. Dabei zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der direktonalen Stimulation hinsichtlich Therapeutischer Breite und Effektivitätsschwelle. Gleichzeitig konnte kein negativer Effekt auf Energieverbrauch und Haltbarkeit des Impulsgebers gefunden werden (60). Eine gezielte Stimulation der für den essentiellen Tremor verantwortlichen Bahnen bei gleichzeitigem Vermeiden einer Mitstimulation anderer Bahnen könnte das Auftreten von Nebenwirkungen reduzieren und so zur Therapieoptimierung beitragen.

So verglichen Bruno et al. in einer Studie an 10 Patienten eine direktionale Stimulation des PSA und des VIM mit omnidirektionaler Stimulation. Dabei zeigte sich, dass die Effektivitätsschwelle einer Stimulation mit direktionalen Elektroden signifikant niedriger war als bei der omnidirektionalen Stimulation. Daraus resultierend kam es unter der direktionalen Stimulation zu einer größeren therapeutischen Breite. Des Weiteren konnte in der Studie unter der direktionalen Stimulation ein größeres Volumen der Neuronalen Aktivierung erreicht werden, und die Nebenwirkungsschwelle wurde bei höheren Stimulationsamplituden erreicht (61).

Schnitzler et al wiesen in einer großen Kohortenstudie mit 234 Parkinsonpatienten ebenfalls einen vergrößerten Effekt einer direktionalen Stimulation des STN im Vergleich zu einer omnidirektionalen Stimulation des STN auf die therapeutische Breite nach. Dabei zeigte sich bei der direktionalen Stimulation eine geringere Effektivitätsschwelle sowie eine erhöhte Nebenwirkungsschwelle gegenüber der omnidirektionalen Stimulation (62).

Akbar et al. haben in einer randomisierten verblindeten Pilotstudie den Einfluss verschiedener nicht-konventioneller Stimulationsparameter auf die Tremorsuppression bei Parkinson- und ET-Patienten untersucht. Dabei wurden generell alle nicht-konventionellen Stimulationsparameter gut toleriert. Vor allem die biphasische Stimulation und die Stimulation mit niedrigeren Pulsweiten könnten die Therapieeffizienz erhöhen (63).

Zhang et al haben in einer Studie die *Interleaving Stimulation* (ILS) des STN bei 12 Parkinsonpatienten untersucht (64). Bei der *Interleaving Stimulation* handelt es sich um ein Verfahren, bei dem bei derselben THS- Elektrode zeitlich abwechselnd zwei verschiedene Kontakte angesteuert werden. Die Frequenz ist dabei dieselbe, die übrigen Stimulationsparameter können variiert werden (65). Diese Einstellung ermöglicht bei Patienten, die auf die konventionelle kontinuierliche Stimulation nicht ausreichend ansprechen, eine Optimierung des Therapieerfolges. In der Studie testeten Zhang et al. Patienten, bei denen die konventionelle Stimulation aufgrund von stimulationsinduzierten Nebenwirkungen nicht gut toleriert wurde. Bei allen 12 Patienten kam es durch die ILS zu einer Abnahme der Nebenwirkungen (64).

Neben der regulären ILS besteht die Möglichkeit der *Current-Shaping- interleaving stimulation*, die von Barbe et al. in einer doppelt-verblindeten Pilotstudie an ET-Patienten untersucht wurde (66). Dabei wurde eine reguläre ILS Einstellung (zwei aktivierte Kontakte derselben Elektrode, der beste Kontakt plus der dorsal dazu nächstgelegene Kontakt) mit konstanter Spannungsamplitude mit einer *Current-Shaping* ILS (zwei aktivierte Kontakte

mit einer Abnahme der Spannungsamplitude zum dorsalen Kontakt in 0,5mA Schritten) verglichen. Während sich die beiden Stimulationstechniken in der klinischen Effizienz nicht unterschieden, konnte bei der *Current-Shaping* ILS eine Verbesserung der stimulationsinduzierten Dysarthrie nachgewiesen werden.

Neben der Variierung der Pulsweite stellen diese Methoden weitere Möglichkeiten einer Therapieoptimierung dar, zu deren genauer Beurteilung jedoch noch mehr Daten benötigt werden. Dabei muss jedoch auch berücksichtigt werden, dass es bei der ILS und die *Current-Shaping* ILS durch die Veränderung der Stimulationsparameter (z.B. mit der Verwendung unterschiedlicher Pulsweiten) ggf. auch zu einer Überschneidung der Stimulationsfelder und so zu einem früheren Erreichen der Nebenwirkungsschwelle kommen könnte.

Kinesia-Bewegungsanalyzesystem

Die Auswertung des Kinesia-Bewegungsanalyzesystems zeigte ähnlich wie für die TRS eine Überlegenheit der beiden Pulsweiten gegenüber der *Stimulation-off* auf. Zwischen den beiden Pulsweiten konnte bei Analyse sowohl des Haltetremors als auch des Intentionstremors kein signifikanter Unterschied in der Therapieeffizienz nachgewiesen werden. Dies bestätigt die Annahme, dass mit einer Pulsweite von 40µs bei ähnlicher Tremorkontrolle und vergrößerter therapeutischer Breite eine gegenüber der herkömmlichen THS vorteilhaftere Einstellung erreicht werden kann.

Bei dem Vergleich der Akzelerometerdaten war lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen der x- und der z- Komponente in der *off- Stimulation* vs. Stimulation mit einer Pulsweite von 40µs festzustellen. Der statistische Unterschied der Stimulation mit einer Pulsweite von 60 µs war weder gegenüber der *off-Stimulation* noch der Stimulation mit der Pulsweite von 40 µs gegenüber signifikant. Zusammenfassend konnte jedoch in der graphischen Darstellung gezeigt werden, dass in Bezug auf die Akzelerometerdaten die Stimulation mit einer Pulsweite von 40µs ein besseres Ergebnis erzielte (vgl. Abb. 14). Um den Effekt genauer zu beurteilen und ggf. ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erzielen, ist ggf. eine größere Studie erforderlich.

VNA und TEED Daten

Bei dem Vergleich der VNA fiel auf, dass bei der Stimulation mit einer Pulsweite von $40\mu\text{s}$ das VNA an der Effektivitätsschwelle deutlich geringer ausfiel als bei einer Stimulation mit einer Pulsweite von $60\mu\text{s}$.

Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass es pulswertenabhängig zu einer faserselektiven Stimulation der für den Tremor verantwortlichen Faserbahnen kommt (9). Bei der THS mit einer $60\mu\text{s}$ Pulsweite ist der Unterschied der VNA zwischen der Effektivitätsschwelle und der Nebenwirkungsschwelle nicht so groß, da das VNA an der Effektivitätsschwelle bereits größer ist und die Nebenwirkungsschwelle bereits bei niedrigeren Stimulationsamplituden auftritt.

Zugleich fiel auf, dass der Energieverbrauch der Stimulation mit einer niedrigen Pulsweite von $40\mu\text{s}$ an der Effektivitätsschwelle geringer war, sodass eine Stimulation im Hinblick auf die Akku- bzw. Batteriehaltbarkeit vorteilhafter zu sein scheint.

Limitierungen

Zu den Limitierungen zählt bei unserer Studie v.a. die Beschränkung der Ergebnisse auf den einmalig stattfindenden zweistündigen Termin. Gering ausgeprägte Nebenwirkungen wie ein leicht verändertes Gefühl in der Sprache fallen evtl. eher den Angehörigen der Patienten zuhause als dem Patienten selbst auf. Auch dem Patienten können manche Nebenwirkungen erst auffallen, wenn diese bei alltäglichen Aktivitäten stören. Manche Symptome wie bsp. Kopfschmerzen oder Schwindel werden ggf. nicht sofort vom Patienten erwähnt, da er sie nicht mit der THS in Zusammenhang bringt. Dennoch hat sich die Verwendung ähnlicher kurzer Studiendauern bewährt (63,67,68). Mögliche Aussagen zu Langzeitfolgen sind mit dieser Studie nicht möglich. Dafür wären longitudinale Studien notwendig, bei denen die Patienten häufiger einbestellt und über einen längeren Zeitraum Daten erhoben werden.

Um die Aussagekraft unserer Daten zu erhöhen, durften nur Patienten an der Studie teilnehmen, die bereits seit mind. 3 Monaten mit THS therapiert worden sind. Dadurch wurde gewährleistet, dass an der Studie auch nur Patienten teilnehmen, die erwiesenermaßen auf THS ansprechen. Andere Studien zur THS verwendeten als Einschlusskriterien minimale Implantationsdauern von 1 Monat bis zu 6 Monaten nach Implantation des Hirnschrittmachers (9,35,63).

Die fünfminütige Wartezeit nach Ausschalten des Hirnstimulators dient dazu, eine Verfälschung der Messungen zu vermeiden. Eine über die Dauer von 5 Minuten hinausgehende Wirkung konnte in anderen Studien nicht nachgewiesen werden (63,68,69). Größere Studien mit einer größeren Patientenzahl könnten den Einfluss verschiedener Stimulationsparameter genauer bewerten. Allerdings haben sich ähnlich geringe Patientenzahlen in anderen Studien bereits als signifikant erwiesen (9,35,56,63,68).

Eine weitere Einschränkung in der Datenerhebung war die Testung von nur einer Körperseite, auch bei Vorhandensein eines bilateralen Hirnschrittmachers. Dies war erforderlich, um die Dauer der Datenerhebung in einem für den Patienten ertragbaren Studienzeitraum durchzuführen (9,68). So wurde nur die stärker vom Tremor betroffene Körperhälfte gemessen. Abhängig von der getesteten Körperseite können unter Umständen andere Nebenwirkungen auftreten. Die Wirkung der THS auf die dominante oder nicht-dominante Körperhälfte könnte auch variabel ausfallen.

Weitergehend wurde bei unserer Studie nur die Wirkung der THS bei einem aktivierten Kontakt erhoben. Zugleich haben manche Patienten aber mehrere Kontakte in ihren Voreinstellungen in der THS aktiviert. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse haben wir uns entschieden nur einen Kontakt zu aktivieren. Hier haben wir immer den distalen Kontakt der voraktivierten beiden Kontakte belassen. Bei manchen Patienten wäre aber möglicherweise die Aktivierung eines anderen Kontakts bezüglich der Tremorsuppression effektiver gewesen. Für den individuellen Patienten könnte die Auswahl der aktivierten Kontakte jedoch durchaus eine therapeutische Relevanz haben. Bei diesen Patienten wäre es sinnvoll, zu testen, welche Kombination an aktivierten Kontakten bei einer Stimulation mit einer niedrigen Pulsweite am vorteilhaftesten ist. Hätten jedoch die Studienteilnehmer eine unterschiedliche Anzahl an Kontakten sowie unterschiedliche Positionen der Kontakte aktiviert, könnte das aufgrund der anderen anatomischen Lage der Elektroden die Studienergebnisse verfälschen. Für eine solche Studie wäre ein anderes Studiendesign mit vielen Probanden erforderlich, sodass man die Probanden nach Bestimmung der besten Kontakte je nach bestem Kontakt in Gruppen einteilen könnte. Im Anschluss könnte man dann Probanden, die die gleiche Anzahl und Position der Kontakte haben miteinander vergleichen.

Letztendlich wurden bei unserer Studie nur zwei Pulsweiten miteinander verglichen. In Zukunft könnte man auch untersuchen, wie sich die Stimulation verschiedener niedriger Pulsweiten, wie z.B. $30\mu\text{s}$ oder $20\mu\text{s}$ gegenüber $40\mu\text{s}$ auf die Therapie auswirken.

Schlussfolgerung und klinischer Ausblick

Zusammenfassend kann man sagen, dass die THS mit niedrigeren Pulsweiten bezüglich der therapeutischen Breite höheren Pulsweiten überlegen ist. Da die Tremorsuppression schon bei niedrigen Stimulationsamplituden erreicht wird, während Nebenwirkungen erst bei deutlich höheren Amplituden auftreten, ist durch eine stärkere Variierung der Stimulationsparameter eine vorteilhaftere Stimulationseinstellung möglich. Zugleich können bei der Stimulation mit einer niedrigen Pulsweite auftretende Nebenwirkungen durch eine pulsweitenabhängige Selektion der stimulierten Fasern vermieden werden. Gleichzeitig ist die Effizienz der Tremorsuppression einer niedrigen Pulsweite der Effizienz einer höheren Pulsweite nicht unterlegen. Ein weiterer Vorteil der Stimulation mit einer niedrigen Pulsweite ist die Reduktion des Energieverbrauchs, sodass es insbesondere bei nicht wieder aufladbaren Stimulationssystemen zu einer verlängerten Haltbarkeit kommt.

In Zukunft sind noch längerfristige Studien zur genaueren Beurteilung, welche niedrige Pulsweite am sinnvollsten ist, erforderlich. Auch die Wirkung niedriger Pulsweiten bei mehreren aktivierten Kontakten könnte weitergehend untersucht werden.

Quellen- und Literaturverzeichnis

1. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* [Internet]. 15. April 2010 [zitiert 15. März 2017];25(5):534–41. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.22838>
2. Zesiewicz TA, Chari A, Jahan I, Miller AM, Sullivan KL. Overview of essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2010 [zitiert 15. März 2017];6:401–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2938289/>
3. Whaley NR, Putzke JD, Baba Y, Wszolek ZK, Uitti RJ. Essential tremor: Phenotypic expression in a clinical cohort. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. August 2007 [zitiert 15. März 2017];13(6):333–9. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802006002902>
4. Hopfner F, Erhart T, Knudsen K, Lorenz D, Schneider SA, Zeuner KE, u. a. Testing for alcohol sensitivity of tremor amplitude in a large cohort with essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 1. August 2015 [zitiert 20. Mai 2018];21(8):848–51. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802015002023>
5. Chandran V, Pal PK, Reddy JYC, Thennarasu K, Yadav R, Shivashankar N. Non-motor features in essential tremor. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1. Mai 2012 [zitiert 27. Oktober 2017];125(5):332–7. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2011.01573.x/abstract>
6. Musacchio T, Purrer V, Papagianni A, Fleischer A, Mackenrodt D, Malsch C, u. a. Non-Motor Symptoms of Essential Tremor Are Independent of Tremor Severity and Have an Impact on Quality of Life. *Tremor Hyperkinetic Mov* [Internet]. 8. März 2016 [zitiert 15. März 2017];6. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790197/>
7. Chandran V, Pal PK. Quality of life and its determinants in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. Januar 2013 [zitiert 15. März 2017];19(1):62–5. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802012002490>
8. Louis ED, Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Mov Disord* [Internet]. 1. November 2006 [zitiert 15. März 2017];21(11):1980–6. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.21102/full>
9. Groppa S, Herzog J, Falk D, Riedel C, Deuschl G, Volkmann J. Physiological and anatomical decomposition of subthalamic neurostimulation effects in essential tremor. *Brain* [Internet]. 1. Januar 2014 [zitiert 15. März 2017];137(1):109–21. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/brain/article/137/1/109/360972/Physiological-and-anatomical-decomposition-of>
10. Schnitzler A, Münks C, Butz M, Timmermann L, Gross J. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov Disord* [Internet]. 15. August 2009 [zitiert 25. Oktober 2017];24(11):1629–35. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.22633/abstract>

11. Bucher SF, Seelos KC, Dodel RC, Reiser M, Oertel WH. Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* [Internet]. 1. Januar 1997 [zitiert 25. Oktober 2017];41(1):32–40. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.410410108/abstract>
12. Louis ED, Faust PL, Vonsattel J-PG, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, u. a. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* [Internet]. 1. Dezember 2007 [zitiert 16. März 2017];130(12):3297–307. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/brain/article/130/12/3297/286587/Neuropathological-changes-in-essential-tremor-33>
13. Shaikh AG, Miura K, Optican LM, Ramat S, Tripp RM, Zee DS. Hypothetical membrane mechanisms in essential tremor. *J Transl Med* [Internet]. 2008 [zitiert 16. März 2017];6:68. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2613385/>
14. Louis ED, Faust PL, Vonsattel J-PG, Honig LS, Rajput A, Rajput A, u. a. Torpedoes in Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, Essential Tremor, and Control Brains. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* [Internet]. 15. August 2009 [zitiert 15. März 2017];24(11):1600. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2736313/>
15. Louis ED, Vonsattel JPG. The Emerging Neuropathology of Essential Tremor. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* [Internet]. 30. Januar 2008 [zitiert 28. Oktober 2017];23(2):174. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2692583/>
16. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, u. a. Consensus Statement on the Classification of Tremors. From the Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* [Internet]. Januar 2018 [zitiert 26. Juni 2019];33(1):75–87. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6530552/>
17. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* [Internet]. 1. Februar 2011 [zitiert 26. Juni 2019];10(2):148–61. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442210703227>
18. Berlit P. *Klinische Neurologie. 3., erw.vollst. überarb. Aufl. 2012.* Berlin: Springer; 2011. 1556 S.
19. LL 13 2012 Tremor [Internet]. [zitiert 25. Februar 2017]. Verfügbar unter: <http://www.dgn.org/leitlinien/2391-ll-13-2012-tremor>
20. Full Text PDF [Internet]. [zitiert 29. Juni 2021]. Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200002173420703>
21. Kowski AB, Voges J, Heinze H-J, Oltmanns F, Holtkamp M, Schmitt FC. Nucleus accumbens stimulation in partial epilepsy—A randomized controlled case series. *Epilepsia* [Internet]. 1. Juni 2015 [zitiert 28. März 2017];56(6):e78–82. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12999/abstract>
22. Okun MS, Foote KD, Wu SS, Ward HE, Bowers D, Rodriguez RL, u. a. A Trial of Scheduled Deep Brain Stimulation for Tourette Syndrome: Moving Away From Continuous Deep Brain Stimulation Paradigms. *JAMA Neurol* [Internet]. 1. Januar 2013 [zitiert 28. März 2017];70(1):85–94. Verfügbar unter: <http://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/1377557>

23. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider G-H, u. a. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol.* Dezember 2012;11(12):1029–38.
24. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, Rougemont J de. Combined (Thalamotomy and Stimulation) Stereotactic Surgery of the VIM Thalamic Nucleus for Bilateral Parkinson Disease. *Stereotact Funct Neurosurg* [Internet]. 1987 [zitiert 8. September 2019];50(1–6):344–6. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/100803>
25. Alesch F, Kaiser I. Tiefe Hirnstimulation: Ein Ratgeber für Betroffene bei Morbus Parkinson. 2010. Aufl. Wien: Springer; 2010. 161 S.
26. Moll CKE, Struppel A, Engel AK. Intraoperative Mikroelektrodenableitungen in den Basalganglien des Menschen. *E-Neuroforum* [Internet]. 1. Januar 2005 [zitiert 8. September 2019];11(1). Verfügbar unter: <http://www.degruyter.com/view/j/nf.2005.11.issue-1/nf-2005-0104/nf-2005-0104.xml>
27. Medtronic. Activa SC - DBS-Neurostimulator zur Tiefen Hirnstimulation [Internet]. [zitiert 13. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <https://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/produkte/neurologie-schmerztherapie/neurostimulationssysteme-zur-tiefen-hirnstimulation/activa-sc---dbs-neurostimulator-zur-tiefen-hirnstimulation.html>
28. Directional Leads for St. Jude Medical Infinity™ DBS System | Abbott Neuromodulation [Internet]. [zitiert 5. November 2019]. Verfügbar unter: <https://www.neuromodulation.abbott/us/en/hcp/products/dbs-movement-disorders/directional-leads-for-st-jude-medical-infinity-dbs-system.html>
29. Vercise™ DBS | Boston Scientific [Internet]. [zitiert 5. November 2019]. Verfügbar unter: <https://www.bostonscientific.de/produkte/systeme-zur-tiefen-hirnstimulation/vercise-dbs.html>
30. Pfister R. Die Tiefe Hirnstimulation - Geschichte, Anwendungsgebiete und Methodik. *Neurophysiol-Labor* [Internet]. 1. September 2018 [zitiert 8. September 2019];40(3):141–60. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1439484718300127>
31. Tiefe Hirnstimulation | Universitätsklinikum Freiburg [Internet]. [zitiert 1. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <https://www.uniklinik-freiburg.de/neurologie/behandlung/bewegungsstoerungen/tiefe-hirnstimulation.html>
32. St. Jude Medical Infinity™ DBS System | Abbott Neuromodulation [Internet]. [zitiert 30. Juni 2021]. Verfügbar unter: <http://www.neuromodulation.abbott/de/de/neurostimulation-products/dbs-therapy-movement-disorders/st-jude-medical-infinity-dbs-system.html.html>
33. Medtronic. Tiefe Hirnstimulation [Internet]. [zitiert 30. Juni 2021]. Verfügbar unter: <https://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/therapien-prozeduren/neurologie-schmerztherapie/tiefe-hirnstimulation.html>
34. Ranck JB. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. *Brain Res* [Internet]. November 1975 [zitiert 16. Mai 2018];98(3):417–40. Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0006899375903649>

35. Reich MM, Steigerwald F, Sawalhe AD, Reese R, Gunalan K, Johannes S, u. a. Short pulse width widens the therapeutic window of subthalamic neurostimulation. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. April 2015 [zitiert 28. März 2017];2(4):427–32. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402087/>
36. Holsheimer J, Dijkstra EA, Demeulemeester H, Nuttin B. Chronaxie calculated from current–duration and voltage–duration data. *J Neurosci Methods* [Internet]. 1. April 2000 [zitiert 27. Mai 2018];97(1):45–50. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016502700001631>
37. Mundinger F, Struppler A. Tiefe Hirnstimulation. 1 edition. Krauss JK, Volkmann J, Herausgeber. Darmstadt: Steinkopff; 2004. 432 S.
38. Volkmann J. Deep Brain Stimulation for the Treatment of Parkinson’s Disease. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 1. Januar 2004 [zitiert 16. Mai 2018];21(1):6–17. Verfügbar unter: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=15097290>
39. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, u. a. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* [Internet]. 1. Februar 1996 [zitiert 3. Juni 2018];84(2):203–14. Verfügbar unter: <http://thejns.org/doi/full/10.3171/jns.1996.84.2.0203>
40. Pedrosa DJ, Auth M, Eggers C, Timmermann L. Effects of low-frequency thalamic deep brain stimulation in essential tremor patients. *Exp Neurol* [Internet]. Oktober 2013 [zitiert 17. März 2017];248:205–12. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488613001829>
41. Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C. High-Frequency Stimulation Produces a Transient Blockade of Voltage-Gated Currents in Subthalamic Neurons. *J Neurophysiol* [Internet]. 1. April 2001 [zitiert 16. Mai 2018];85(4):1351–6. Verfügbar unter: <https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.2001.85.4.1351>
42. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the Subthalamic Nucleus Changes the Firing Pattern of Pallidal Neurons. *J Neurosci* [Internet]. 1. März 2003 [zitiert 16. Mai 2018];23(5):1916–23. Verfügbar unter: <http://www.jneurosci.org/content/23/5/1916>
43. Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM. Microstimulation-Induced Inhibition of Neuronal Firing in Human Globus Pallidus. *J Neurophysiol* [Internet]. 1. Juli 2000 [zitiert 16. Mai 2018];84(1):570–4. Verfügbar unter: <https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.2000.84.1.570>
44. Moldovan A-S, Hartmann CJ, Trenado C, Meumertzheim N, Slotty PJ, Vesper J, u. a. Less is more – Pulse width dependent therapeutic window in deep brain stimulation for essential tremor. *Brain Stimulat* [Internet]. 26. April 2018; Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X18301414>
45. Heldman DA, Jankovic J, Vaillancourt DE, Prodoehl J, Elble RJ, Giuffrida JP. Essential Tremor Quantification During Activities of Daily Living. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. August 2011 [zitiert 25. November 2019];17(7):537–42. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3137659/>

46. Giuffrida JP, Riley DE, Maddux BN, Heldman DA. Clinically deployable Kinesia™ technology for automated tremor assessment. *Mov Disord* [Internet]. 15. April 2009 [zitiert 17. März 2017];24(5):723–30. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.22445/abstract>
47. Heldman DA, Espay AJ, LeWitt PA, Giuffrida JP. Clinician Versus Machine: Reliability and Responsiveness of Motor Endpoints in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. Juni 2014 [zitiert 17. März 2017];20(6):590–5. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4028404/>
48. Mostile G, Giuffrida JP, Adam OR, Davidson A, Jankovic J. Correlation between Kinesia system assessments and clinical tremor scores in patients with essential tremor. *Mov Disord* [Internet]. 15. September 2010 [zitiert 20. März 2017];25(12):1938–43. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.23201/full>
49. Avants BB, Epstein CL, Grossman M, Gee JC. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal* [Internet]. 1. Februar 2008 [zitiert 7. Juli 2021];12(1):26–41. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841507000606>
50. Hemm S, Coste J, Gabrillargues J, Ouchchane L, Sarry L, Caire F, u. a. Contact position analysis of deep brain stimulation electrodes on post-operative CT images. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 1. Juli 2009 [zitiert 7. Juli 2021];151(7):823–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00701-009-0393-3>
51. Brett et al. - 2002 - The problem of functional localization in the huma.pdf [Internet]. [zitiert 27. September 2021]. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/nrn756.pdf>
52. Talairach, J. & Tournoux,. *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme Medical;
53. Åström M, Diczfalusy E, Martens H, Wårdell K. Relationship between neural activation and electric field distribution during deep brain stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2015;62(2):664–72.
54. Moro E, Esselink RJA, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology*. 10. September 2002;59(5):706–13.
55. Steigerwald F, Timmermann L, Kühn A, Schnitzler A, Reich MM, Kirsch AD, u. a. Pulse duration settings in subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2018 [zitiert 7. Juli 2021];33(1):165–9. Verfügbar unter: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.27238>
56. Cooper SE, Kuncel AM, Wolgamuth BR, Rezai A, Grill WM. A Model Predicting Optimal Parameters for Deep Brain Stimulation in Essential Tremor. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* [Internet]. Oktober 2008 [zitiert 17. März 2017];25(5):265. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2978662/>
57. Steigerwald F, Müller L, Johannes S, Matthies C, Volkmann J. Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A pilot study using a novel neurostimulation device: Horizontal Current Steering in DBS. *Mov Disord* [Internet]. August 2016 [zitiert 18. Juli 2018];31(8):1240–3. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.26669>

58. Dembek TA, Reker P, Visser-Vandewalle V, Wirths J, Treuer H, Klehr M, u. a. Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial: Directional Dbs Increases Side-Effect Thresholds. *Mov Disord* [Internet]. Oktober 2017 [zitiert 18. Juli 2018];32(10):1380–8. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.27093>
59. Full Text PDF [Internet]. [zitiert 18. Februar 2020]. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/brain/article-pdf/137/7/2015/11138673/awu102.pdf>
60. Rebelo P, Green AL, Aziz TZ, Kent A, Schafer D, Venkatesan L, u. a. Thalamic Directional Deep Brain Stimulation for tremor: Spend less, get more. *Brain Stimulat*. Juni 2018;11(3):600–6.
61. Bruno S, Nikolov P, Hartmann CJ, Trenado C, Slotty PJ, Vesper J, u. a. Directional Deep Brain Stimulation of the Thalamic Ventral Intermediate Area for Essential Tremor Increases Therapeutic Window. *Neuromodulation Technol Neural Interface* [Internet]. 2021 [zitiert 28. September 2021];24(2):343–52. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ner.13234>
62. Schnitzler A, Mir P, Brodsky MA, Verhagen L, Groppa S, Alvarez R, u. a. Directional Deep Brain Stimulation for Parkinson’s Disease: Results of an International Crossover Study With Randomized, Double-Blind Primary Endpoint. *Neuromodulation Technol Neural Interface* [Internet]. [zitiert 28. September 2021];n/a(n/a). Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ner.13407>
63. Akbar U, Raike RS, Hack N, Hess CW, Skinner J, Martinez-Ramirez D, u. a. Randomized, Blinded Pilot Testing of Nonconventional Stimulation Patterns and Shapes in Parkinson’s Disease and Essential Tremor: Evidence for Further Evaluating Narrow and Biphasic Pulses. *Neuromodulation* [Internet]. Juni 2016 [zitiert 16. März 2017];19(4):343. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4914444/>
64. Zhang S, Zhou P, Jiang S, Wang W, Li P. Interleaving subthalamic nucleus deep brain stimulation to avoid side effects while achieving satisfactory motor benefits in Parkinson disease: A report of 12 cases. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Dezember 2016 [zitiert 29. Juli 2018];95(49):e5575. Verfügbar unter: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201612060-00066>
65. Update on Current Technologies for Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease. *J Mov Disord* [Internet]. [zitiert 23. Oktober 2021]; Verfügbar unter: <http://www.e-jmd.org/journal/view.php?doi=10.14802/jmd.20052>
66. Barbe MT, Dembek TA, Becker J, Raethjen J, Hartinger M, Meister IG, u. a. Individualized current-shaping reduces DBS-induced dysarthria in patients with essential tremor. *Neurology* [Internet]. 18. Februar 2014 [zitiert 27. Mai 2018];82(7):614–9. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3963416/>
67. Lopiano L, Torre E, Benedetti F, Bergamasco B, Perozzo P, Pollo A, u. a. Temporal changes in movement time during the switch of the stimulators in Parkinson’s disease patients treated by subthalamic nucleus stimulation. *Eur Neurol*. 2003;50(2):94–9.
68. Little S, Pogosyan A, Neal S, Zavala B, Zrinzo L, Hariz M, u. a. Adaptive Deep Brain Stimulation In Advanced Parkinson Disease. *Ann Neurol* [Internet]. September 2013 [zitiert 17. März 2017];74(3):449. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886292/>

69. Birdno MJ, Kuncel AM, Dorval AD, Turner DA, Grill WM. Tremor varies as a function of the temporal regularity of deep brain stimulation. Neuroreport [Internet]. 26. März 2008 [zitiert 17. März 2017];19(5):599. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2586391/>

6 Anhang

Demographie

Alter des Pat. bei Beginn der Erkrankung	
Wann wurde der Deep Brain Stimulator IPG implantiert? (Datum)	____:____:_____
Geschlecht des Pat.	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
Händigkeit	<input type="checkbox"/> linkshändig <input type="checkbox"/> rechtshändig <input type="checkbox"/> beidhändig <input type="checkbox"/> unbekannt
Seitenbetonung	<input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links

	<input type="checkbox"/> keine
--	--------------------------------

EQ-5D-5L**0 Beweglichkeit/Mobilität**

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

1 Für sich selbst sorgen

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

2 Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

3 Schmerzen/Körperliche Beschwerden

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

4 Angst/Niedergeschlagenheit

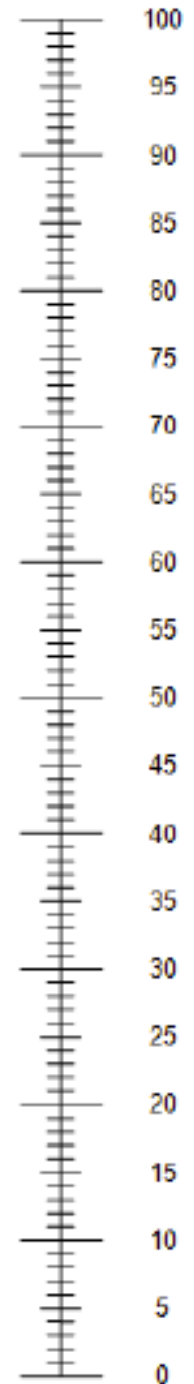
- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert

- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

Beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können



Schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können

Ein- und Ausschlusskriterien

Implantation vor mind. 3 Monaten	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Ausreichende medizinische und mentale Fitness	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Versteht Anforderungen der Studie	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Informed consent unterschrieben	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Weitere neurologische Erkrankungen bekannt	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Klinisch bekanntes insuffizientes Ansprechen des Tremors auf die THS	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein

Datum + Unterschrift

.....

 (Prüfarzt)

Bisherige Stimulationseinstellungen

Linker VIM	Kontakt									
	Polarität									
Amplitude: __ mA; Impulsbreit: __ μs; Frequ:: __ Hz										
Rechter VIM	Kontakt									
	Polarität									
Amplitude: __ mA; Impulsbreit: __ μs; Frequ:: __ Hz										

Programmer	
Rater	

Stim aus: um Uhrzeit: ____ . ____

Tremor-Beurteilungsskala, STIM OFF nach 5 Min:

A. Tremor

0 nichtvorhanden

1 gering ausgeprägt, kaum wahrnehmbar, kann intermittierend auftreten

2 mäßig ausgeprägt, Amplitude < 1 cm, kann intermittierend auftreten

3 deutlichausgeprägt, Amplitude 1 – 2 cm

4 stark ausgeprägt, Amplitude > 2 cm

	Ruhe	Haltung	Aktion/Intention	Punktsumme
1. Gesicht				
2. Zunge				
3. Stimme				
4. Kopf				
5. Rechter Arm				
6. Linker Arm				
7. Rumpf				
8. Rechtes Bein				
9. Linkes Bein				
Punktsumme Teil A (max. 80)				

B. Handfunktionstestung

11. Handschrift (nur dominante Hand)

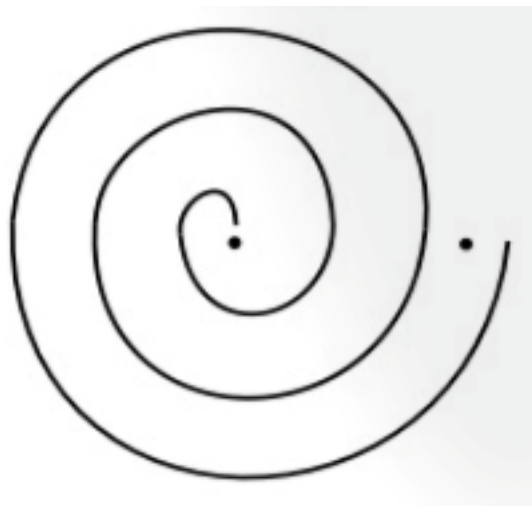
- 0 Nicht vorhanden
- 1 gering ausgeprägt, kaum wahrnehmbar, kann intermittierend auftreten
- 2 mäßig ausgeprägt, Amplitude < 1 cm, kann intermittierend auftreten
- 3 deutlich ausgeprägt, Amplitude 1 – 2 cm
- 4 stark ausgeprägt, Amplitude > 2 cm

12. – 14. Zeichnen

- 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

	Rechte Hand	Linke Hand	Punktsumme
12. Zeichnung a			
13. Zeichnung b			
14. Zeichnung c			

a) Rechts



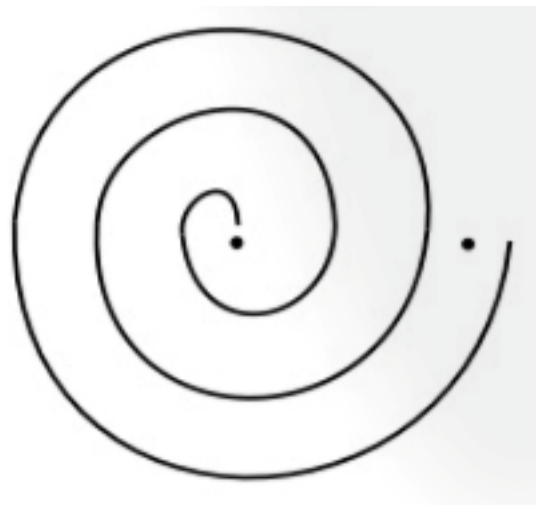
b) Rechts



c) Rechts



a) Links



b) Links



c) Links



15. Getränkegießen

- 0 normal
- 1 vorsichtiger als Person ohne Tremor, verschüttet nichts
- 2 verschüttet wenig (bis 10%)
- 3 verschüttet eine beträchtliche Menge (10 – 50%)
- 4 verschüttet das Meiste

C. Funktionelle Behinderung durch den Tremor

16. Sprache

- 0 normal
- 1 leichtes Zittern der Stimme bei Nervosität
- 2 ständiges leichtes Zittern der Stimme
- 3 mäßiges Zittern der Stimme

4 starkes Zittern der Stimme, teilweise unverständlich

17. Essen (nur feste Nahrung)

0 Normal

1 leichte Beeinträchtigung, Essen fällt selten von der Gabel

2 mäßige Beeinträchtigung, Erbsen u.ä. fallen häufig herunter, muss den Kopf weit über den Teller beugen

3 deutliche Beeinträchtigung, kann nicht selbst schneiden und benutzt beide Hände zum Essen

4 starke Beeinträchtigung, braucht Hilfe beim Essen

18. Aufnahme flüssiger Nahrung

0 normal

1 leichte Beeinträchtigung, kann noch einen Löffel benutzen, aber nicht wenn dieser voll ist

2 mäßige Beeinträchtigung, kann Löffel nicht benutzen, benutzt Tasse oder Glas

3 deutliche Beeinträchtigung, muss Tasse oder Glas mit beiden Händen halten

4 starke Beeinträchtigung, muss Strohhalm benutzen

19. Hygiene

0 normal

1 leichte Beeinträchtigung, ist selbstständig aber etwas vorsichtiger

2 mäßige Beeinträchtigung, ist jedoch noch selbstständig

3 deutliche Beeinträchtigung, feinmotorische Tätigkeiten wie schminken oder rasieren nur mit beiden Händen möglich

4 starke Beeinträchtigung, unfähig feinmotorische Tätigkeiten auszuüben

20. Ankleiden

0 normal

1 leichte Beeinträchtigung, ist selbstständig aber etwas vorsichtiger

2 mäßige Beeinträchtigung, ist jedoch noch selbstständig

3 deutliche Beeinträchtigung, braucht z.B. Hilfe beim Zuknöpfen

4 starke Beeinträchtigung, braucht auch bei einfachen motorischen Tätigkeiten Hilfe

21. Schreiben

- 0 normal**
- 1 geringe Beeinträchtigung, leserlich, kann noch Briefe schreiben**
- 2 geringe Beeinträchtigung, leserlich, kann keine Briefe schreiben**
- 3 deutliche Beeinträchtigung, unleserlich**
- 4 starke Beeinträchtigung, kann keine Schecks o.ä. mehr unterschreiben**

22. Beruf

- 0 keine Beeinträchtigung**
- 1 kann noch arbeiten, muss jedoch vorsichtiger sein als normal**
- 2 kann noch arbeiten, ist jedoch beeinträchtigt durch Tremor**
- 3 kann nicht mehr im Beruf arbeiten, Arbeitswechsel wegen Tremor, Beeinträchtigung auch bei der Hausarbeit (Bügeln)**
- 4 kann keinen Beruf mehr nachgehen, starke Beeinträchtigung auch im Haushalt**

Modified International Cooperative Ataxia Rating Scale (mICARS):**I. Gang und Stand****1. Gang**

- 0 normal**
- 1 Fast normal, aber breitbasig**
- 2 Klar abnorm, aber ohne Hilfsmittel**
- 3 Schwankender Gang, Schwierigkeiten beim Wenden, aber ohne Hilfsmittel**
- 4 Freies Laufen nicht möglich, Patient stützt sich gelegentlich an der Wand ab**
- 5 Pat. kann nur mit einem Stock laufen**
- 6 Pat. kann nur mit zwei Stöcken oder am Rollator laufen**
- 7 Pat. kann nur mit Hilfsperson laufen**
- 8 Pat. Nicht gehfähig**

2. Ganggeschwindigkeit

- 0 normal**
- 1 gering vermindert**
- 2 deutlich vermindert**
- 3 extrem langsam**
- 4 freies Gehen nicht möglich**

3. **Standfestigkeit mit offenen Augen**
 - 0 normal, kann >10 Sek. auf einem Bein stehen
 - 1 kann mit geschlossenen Beinen stehen und in Tandem-Position, jedoch nicht >10 Sek. auf einem Bein
 - 2 kann mit geschlossenen Beinen stehen, aber nicht in Tandem-Position
 - 3 kann nicht mit geschlossenen Beinen stehen, aber in normaler Position mit nur leichtem Schwanken
 - 4 Kann ohne Hilfe stehen mit beträchtlichem Schwanken
 - 5 Kann nur mit Halten an einem Arm stehen
 - 6 Kann nur mit Halten an beiden Armen stehen

4. **Knöchelabstand bei normalem Stehen**
 - 0 Normal (<10cm)
 - 1 >10cm
 - 2 25-35cm
 - 3 >35cm
 - 4 Normales Stehen nicht möglich

5. **Schwanken bei geschlossenen Beinen mit offenen Augen**
 - 0 Normal
 - 1 Leichtes Schwanken
 - 2 Moderates Schwanken (<10cm am Kopf)
 - 3 Schweres Schwanken (>10cm am Kopf), Sturz zu befürchten
 - 4 Sofortiges Umfallen

6. **Schwanken bei geschlossenen Beinen mit geschlossenen Augen**
 - 0 Normal
 - 1 Leichtes Schwanken
 - 2 Moderates Schwanken (<10cm am Kopf)
 - 3 Schweres Schwanken (>10cm am Kopf), Sturz zu befürchten
 - 4 Sofortiges Umfallen

7. **Sitzen**
 - 0 Normal
 - 1 Leichtes Schwanken des Rumpfes
 - 2 Moderates Schwanken des Rumpfes
 - 3 Schweres Schwanken
 - 4 Unmöglich

II. Bewegung und Koordination

8. Knie-Hacke-Versuch: Intentionstremor

- 0 Normal**
- 1 Herunterfahren nicht flüssig oder verlangsamt, aber ohne Wackeln**
- 2 Herunterfahren am Schienbein mit Wackeln**
- 3 Herunterfahren am Schienbein mit lateralen Bewegungen**
- 4 Herunterfahren am Schienbein mit extremen lateralen Bewegungen oder Test unmöglich**

9. Knie-Hacke-Versuch: Aktionstremor

- 0 normal**
- 1 Tremor hört sofort auf, wenn die Hacke das Knie erreicht**
- 2 Tremor hört nach max. 10 Sek. auf, wenn die Hacke das Knie erreicht**
- 3 Tremor hält mehr als 10 Sek. an, wenn die Hacke das Knie erreicht**
- 4 Anhaltender Tremor oder Test nicht durchführbar**

10. Finger-Nase-Versuch: Flüssigkeit und Dysmetrie

- 0 normal**
- 1 Bewegung nicht ganz flüssig**
- 2 Bewegung in 2 Phasen abgehakt und/oder moderate Dysmetrie**
- 3 Bewegung in 2 Phasen abgehakt und/oder deutliche Dysmetrie**
- 4 Pat. erreicht die Nase nicht**

11. Finger-Nase-Versuch: Intentionstremor

- 0 Normal**
- 1 leichte Abweichungen, Amplitude <10cm**
- 2 Moderater Tremor mit Amplitude >10cm**
- 3 Tremor-Amplitude 10-40cm**
- 4 Schwerer Tremor mit Amplitude >40cm**

12. Finger-Finger-Test

- 0 Normal**
- 1 Leicht instabil**
- 2 Amplitude >10cm**
- 3 Amplitude 10-40cm**
- 4 Ruckartige Bewegungen >40cm**

13. Diadochokinese

- 0 Normal**
- 1 Leichte Dys- oder Bradydiadochokinese**

- 2 Klare Dys- oder Bradydiadochokinese aber ohne schwankenden Ellenbogen
- 3 Stark irreguläre und langsame Diadochokinese mit schwankendem Ellenbogen
- 4 Nicht möglich bei starker Diadochokinese

14. Archimedes-Spiralezeichen

- 0 Normal
- 1 Leichte Abweichungen von der vorgegebenen Linie
- 2 Starke Abweichungen mit Rückführung auf die vorgegebene Linie
- 3 Stärkste Beeinträchtigung mit Hypermetrie
- 4 Nicht möglich

III. Sprache

15. Dysarthrie: Sprechflüssigkeit

- 0 Normal
- 1 Leicht verlangsamt
- 2 Moderat verlangsamt
- 3 Beträchtlich verlangsamt
- 4 Sprechen nicht möglich

16. Dysarthrie: Verständlichkeit

- 0 Normal
- 1 Etwas undeutliches Sprechen
- 2 Undeutlich, die meisten Wörter sind zu verstehen
- 3 Sehr undeutlich, überwiegend unverständlich
- 4 Sprechen nicht möglich

IV. Okulomotorikstörungen

17. Blickrichtungsnystagmus

- 0 Normal
- 1 Persistent
- 2 Persistent, jedoch moderat ausgeprägt
- 3 Persistent und beträchtlich ausgeprägt

18. Blickfolge

- 0 Normal
- 1 Leichtsakkadiert
- 2 Deutlichsakkadiert

19. Dysmetrie der Sakkaden

- 0 Nichtvorhanden
- 1 Deutliches Über- oder Unterschreiten der Sakkaden

Punktsumme Teil I (max. 34): _____

Punktsumme Teil II (max. 52): _____

Punktsumme Teil III (max. 8): _____

Punktsumme Teil IV (max. 6): _____

Gesamtscore (max. 100): _____

EQ-5D-5L

1. Beweglichkeit/Mobilität

- Ich habe keine Probleme herumzugehen**
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen**
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen**
- Ich habe große Probleme herumzugehen**
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen**

2. Fürsichselbstsorgen

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen**
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen**
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen**
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen**
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen**

3. Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen**
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen**
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen**
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen**
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen**

4. Schmerzen/Körperliche Beschwerden

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden**

- **Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden**
- **Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden**
- **Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden**
- **Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden**

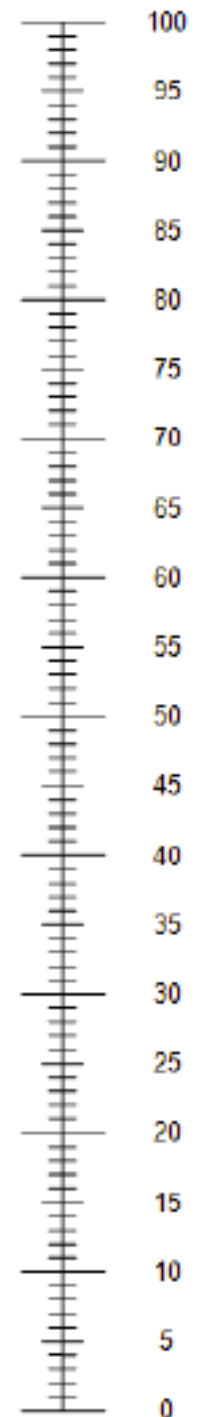
5. Angst/Niedergeschlagenheit

- **Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert**
- **Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert**
- **Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert**
- **Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert**
- **Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert**

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- 0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

Beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können



Schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können

Kinesia-Messung

- Durchgeführt
- Nichtdurchgeführt

Körperseite die getestet wird:

- rechts
- links

Impedanzmessung bei Beginn:	<input type="checkbox"/> _____
NW-Grenze bei:	_____ mA
Symptom:	
Tremor unterhalb NW-Grenze:	_____ mA
Effektivitätsgrenze bei:	_____ mA
Tremor unterhalb Eff.-Grenze:	_____ mA
Impedanzmessung am Ende:	<input type="checkbox"/> _____

TO BE HIDDEN TO RATER/EXAMINER!!!!!!!!!!

Studie	ET low PW
Pat.-Name, Geb.-Datum, Pat.ID	, * . . . , - . . .
Visite, Datum	Programming,
Randomisation-Nr. / Kürzel	001 /
Kontakt: / PW / Frequenz	Kontakt ___ / ___ μ s / ___ Hz

Impedanzmessung bei Beginn:	<input type="checkbox"/> _____
NW-Grenze bei:	_____ mA
Symptom:	_____
Tremor unterhalb NW-Grenze:	_____ mA

Effektivitätsgrenze bei:	_____ mA
Tremor unterhalb Eff.-Grenze:	_____ mA
Impedanzmessung am Ende:	<input type="checkbox"/> _____

TO BE HIDDEN TO RATER/EXAMINER!!!!!!!!!!

Studie	ET low PW
Pat.-Name, Geb.-Datum, Pat.ID	, * . : , -
Visite, Datum	Programming,
Randomisation-Nr. / Kürzel	001 /
Kontakt / Amp/ PW / Frequenz	mA/ μs / Hz

1) Kinesia Testung:		Haltetremor-Score: _____		
		Intentionstremor: _____		
		Ataxie: _____		
2) Tremor-Beurteilungsskala:				
A. Tremor				
0 nicht vorhanden				
1 gering ausgeprägt, kaum wahrnehmbar, kann intermittierend auftreten				
2 mäßig ausgeprägt, Amplitude < 1 cm, kann intermittierend auftreten				
3 deutlich ausgeprägt, Amplitude 1 – 2 cm				
4 stark ausgeprägt, Amplitude > 2 cm				
	Ruhe	Haltung	Aktion/Intention	Punktsumme
1. Gesicht				
2. Zunge				
3. Stimme				
4. Kopf				
5. Rechter Arm				
6. Linker Arm				
7. Rumpf				
8. Rechtes Bein				
9. Linkes Bein				
Punktsumme Teil A (max. 80)				

Studie	ET low PW
Pat.-Name, Geb.-Datum, Pat.ID	, * . : , -
Visite, Datum	Programming,
Randomisation-Nr. / Kürzel	001 /
Kontakt / Amp/ PW / Frequenz	mA/ μs / Hz

B. Handfunktionstestung

11. Handschrift (nur dominante Hand)

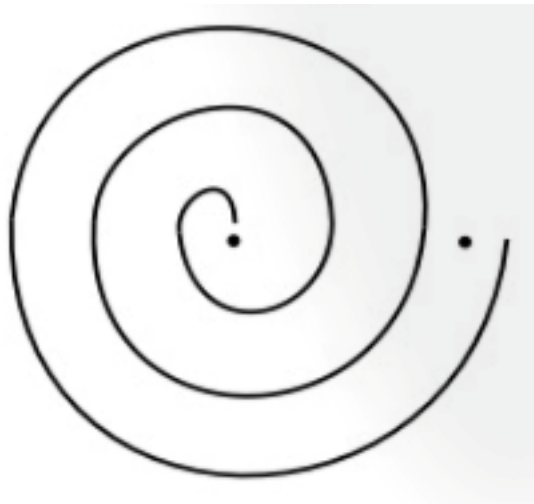
- 0 Nicht vorhanden
- 1 gering ausgeprägt, kaum wahrnehmbar, kann intermittierend auftreten
- 2 mäßig ausgeprägt, Amplitude < 1 cm, kann intermittierend auftreten
- 3 deutlich ausgeprägt, Amplitude 1 – 2 cm
- 4 stark ausgeprägt, Amplitude > 2 cm

12. – 14. Zeichnen

- 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

	Rechte Hand	Linke Hand	Punktsumme
12. Zeichnung a			
13. Zeichnung b			
14. Zeichnung c			

a) Rechts/Links



TO BE HIDDEN TO RATER/EXAMINER!!!!!!!!!!

Studie	ET low PW
Pat.-Name, Geb.-Datum, Pat.ID	, * . : , -
Visite, Datum	Programming,
Randomisation-Nr. / Kürzel	001 /
Kontakt / Amp/ PW / Frequenz	mA/ μ s / Hz

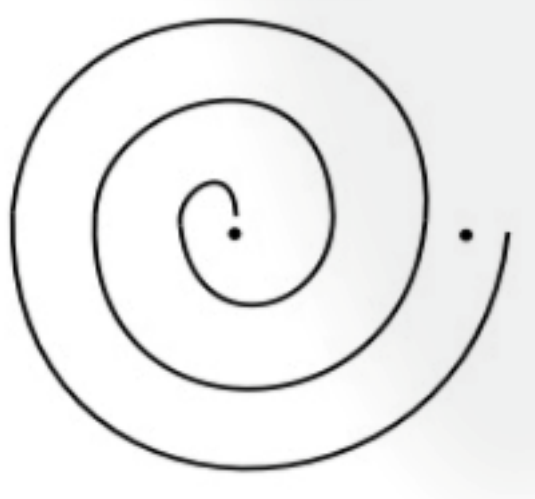
b) Rechts/Links



c) Rechts/Links



a) Rechts/Links



TO BE HIDDEN TO RATER/EXAMINER!!!!!!!!!!

Studie	ET low PW
Pat.-Name, Geb.-Datum, Pat.ID	, * . . , -
Visite, Datum	Programming,
Randomisation-Nr. / Kürzel	001 /
Kontakt / Amp/ PW / Frequenz	mA/ μ s / Hz

b) Rechts/Links



c) Rechts/Links



15. Getränk eingießen

- 0 normal
- 1 vorsichtiger als Person ohne Tremor, verschüttet nichts
- 2 verschüttet wenig (bis 10%)
- 3 verschüttet eine beträchtliche Menge (10 – 50%)
- 4 verschüttet das Meiste

C. Funktionelle Behinderung durch den Tremor

16. Sprache

- 0 normal
- 1 leichtes Zittern der Stimme bei Nervosität
- 2 ständiges leichtes Zittern der Stimme

Studie	ET low PW
Pat.-Name, Geb.-Datum, Pat.ID	, * . : , -
Visite, Datum	Programming,
Randomisation-Nr. / Kürzel	001 /
Kontakt / Amp/ PW / Frequenz	mA/ μs / Hz

3 mäßiges Zittern der Stimme

4 starkes Zittern der Stimme, teilweise unverständlich

17. Essen (nur feste Nahrung)

0 Normal

1 leichte Beeinträchtigung, Essen fällt selten von der Gabel

2 mäßige Beeinträchtigung, Erbsen u.ä. fallen häufig herunter, muss den Kopf weit über den Teller beugen

3 deutliche Beeinträchtigung, kann nicht selbst schneiden und benutzt beide Hände zum Essen

4 starke Beeinträchtigung, braucht Hilfe beim Essen

18. Aufnahme flüssiger Nahrung

0 normal

1 leichte Beeinträchtigung, kann noch einen Löffel benutzen, aber nicht wenn dieser voll ist

2 mäßige Beeinträchtigung, kann Löffel nicht benutzen, benutzt Tasse oder Glas

3 deutliche Beeinträchtigung, muss Tasse oder Glas mit beiden Händen halten

4 starke Beeinträchtigung, muss Strohhalm benutzen

19. Hygiene

0 normal

0 leichte Beeinträchtigung, ist selbstständig, aber etwas vorsichtiger

1 mäßige Beeinträchtigung, ist jedoch noch selbstständig

2 deutliche Beeinträchtigung, feinmotorische Tätigkeiten wie schminken oder rasieren nur mit beiden Händen möglich

3 starke Beeinträchtigung, unfähig feinmotorische Tätigkeiten auszuüben

20. Ankleiden

0 normal

1 leichte Beeinträchtigung, ist selbstständig, aber etwas vorsichtiger

2 mäßige Beeinträchtigung, ist jedoch noch selbstständig

3 deutliche Beeinträchtigung, braucht z.B. Hilfe beim Zuknöpfen

TO BE HIDDEN TO RATER/EXAMINER!!!!!!!

Studie	ET low PW
Pat.-Name, Geb.-Datum, Pat.ID	, * . . , -
Visite, Datum	Programming,
Randomisation-Nr. / Kürzel	001 /
Kontakt / Amp/ PW / Frequenz	mA/ μs / Hz

4 starke Beeinträchtigung, braucht auch bei einfachen motorischen Tätigkeiten Hilfe

21. Schreiben

0 normal

1 geringe Beeinträchtigung, leserlich, kann noch Briefe schreiben

2 geringe Beeinträchtigung, leserlich, kann keine Briefe schreiben

3 deutliche Beeinträchtigung, unleserlich

4 starke Beeinträchtigung, kann keine Schecks o.ä. mehr unterschreiben

22. Beruf

0 keine Beeinträchtigung

1 kann noch arbeiten, muss jedoch vorsichtiger sein als normal

2 kann noch arbeiten, ist jedoch beeinträchtigt durch Tremor

3 kann nicht mehr im Beruf arbeiten, Arbeitswechsel wegen Tremor, Beeinträchtigung auch bei der Hausarbeit (bügeln)

4 kann keinen Beruf mehr nachgehen, starke Beeinträchtigung auch im Haushalt

Punktsumme Teil C (max.28): _____

Gesamtscore (max. 144): _____

**Schweregrad (%): _____
(Gesamtscore/144*100)**

TO BE HIDDEN TO RATER/EXAMINER!!!!!!!!!!

Studie	ET low PW
Pat.-Name, Geb.-Datum, Pat.ID	, * __. __. __, __-__
Visite, Datum	Programming,
Randomisation-Nr. / Kürzel	001 / __
Kontakt / Amp/ PW / Frequenz	__ mA/ __ μ s / __ Hz

1) Kinesia Testung:	Haltetremor-Score: _____
	Intentionstremor: _____
	Ataxie: _____

2) Tremor-Beurteilungsskala:

A. Tremor

- 0 nicht vorhanden
- 1 gering ausgeprägt, kaum wahrnehmbar, kann intermittierend auftreten
- 2 mäßig ausgeprägt, Amplitude < 1 cm, kann intermittierend auftreten
- 3 deutlichausgeprägt, Amplitude 1 – 2 cm
- 4 stark ausgeprägt, Amplitude > 2 cm

	Ruhe	Haltung	Aktion/Intention	Punktsumme
1. Gesicht				
2. Zunge				
3. Stimme				
4. Kopf				
5. Rechter Arm				
6. Linker Arm				
7. Rumpf				
8. Rechtes Bein				
9. Linkes Bein				
Punktsumme Teil A (max. 80)				

B. Handfunktionstestung

11. Handschrift (nur dominante Hand)

- 0 Nicht vorhanden
- 1 gering ausgeprägt, kaum wahrnehmbar, kann intermittierend auftreten
- 2 mäßig ausgeprägt, Amplitude < 1 cm, kann intermittierend auftreten
- 3 deutlichausgeprägt, Amplitude 1 – 2 cm
- 4 stark ausgeprägt, Amplitude > 2 cm

12. – 14. Zeichnen

- 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

	Rechte Hand	Linke Hand	Punktsumme
12. Zeichnung a			
13. Zeichnung b			
14. Zeichnung c			

- 15. Getränke eingießen
- 0. normal
- 1. vorsichtiger als Person ohne Tremor, verschüttet nichts
- 2. verschüttet wenig (bis 10%)
- 3. verschüttet eine beträchtliche Menge (10 – 50%)
- 4. verschüttet das Meiste

C. Funktionelle Behinderung durch den Tremor

- 16. Sprache
- 0. normal
- 1. leichtes Zittern der Stimme bei Nervosität
- 2. ständiges leichtes Zittern der Stimme
- 3. mäßiges Zittern der Stimme
- 4. starkes Zittern der Stimme, teilweise unverständlich

- 17. Essen (nur feste Nahrung)
- 0. Normal
- 1. leichte Beeinträchtigung, Essen fällt selten von der Gabel
- 2. mäßige Beeinträchtigung, Erbsen u.ä. fallen häufig herunter, muss den Kopf weit über den Teller beugen
- 3. deutliche Beeinträchtigung, kann nicht selbst schneiden und benutzt beide Hände zum Essen
- 4. starke Beeinträchtigung, braucht Hilfe beim Essen

- 18. Aufnahmeflüssiger Nahrung
- 0. normal
- 1. leichte Beeinträchtigung, kann noch einen Löffel benutzen, aber nicht wenn dieser voll ist
- 2. mäßige Beeinträchtigung, kann Löffel nicht benutzen, benutzt Tasse oder Glas
- 3. deutliche Beeinträchtigung, muss Tasse oder Glas mit beiden Händen halten
- 4. starke Beeinträchtigung, muss Strohhalm benutzen

19. Hygiene

0. normal

1. leichte Beeinträchtigung, ist selbstständig aber etwas vorsichtiger

2. mäßige Beeinträchtigung, ist jedoch noch selbstständig

3. deutliche Beeinträchtigung, feinmotorische Tätigkeiten wie schminken oder rasieren nur mit beiden Händen möglich

4. starke Beeinträchtigung, unfähig feinmotorische Tätigkeiten auszuüben

20. Ankleiden

0. normal

1. leichte Beeinträchtigung, ist selbstständig, aber etwas vorsichtiger

2. mäßige Beeinträchtigung, ist jedoch noch selbstständig

3. deutliche Beeinträchtigung, braucht z.B. Hilfe beim Zuknöpfen

4. starke Beeinträchtigung, braucht auch bei einfachen motorischen Tätigkeiten Hilfe

21. Schreiben

0. normal

1. geringe Beeinträchtigung, leserlich, kann noch Briefe schreiben

2. geringe Beeinträchtigung, leserlich, kann keine Briefe schreiben

3. deutliche Beeinträchtigung, unleserlich

4. starke Beeinträchtigung, kann keine Schecks o.ä. mehr unterschreiben

22. Beruf

0. keine Beeinträchtigung

1. kann noch arbeiten, muss jedoch vorsichtiger sein als normal

2. kann noch arbeiten, ist jedoch beeinträchtigt durch Tremor

3. kann nicht mehr im Beruf arbeiten, Arbeitswechsel wegen Tremor, Beeinträchtigung auch bei der Hausarbeit (Bügeln)

4. kann keinen Beruf mehr nachgehen, starke Beeinträchtigung auch im Haushalt

Punktsumme Teil C (max.28): _____

Gesamtscore (max. 144): _____

Schweregrad (%): _____
(Gesamtscore/144*100)

Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. med. Stefan Jun Groiss für seine Betreuung während der Studienplanung und -durchführung sowie für die Unterstützung während der Datenauswertung und Erstellung der Schriftfassung bedanken.

Mein weiterer Dank geht an Frau Dr. med. Alexia Moldovan, die mich während der Datenerhebung und Studiendurchführung unterstützte.

Weitergehend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich während des gesamten Studiums unterstützt hat und auch weiterhin unterstützt und mir mit guten Ratschlägen zur Seite steht.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist.

(Nicola Meumertzheim)