

Aus dem
Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Professor Dr. med. A. Schnitzler

**Der langfristige Einfluss von Direktionalität und Pulsbreite
auf Habituationseffekte sowie die zerebelläre Symptomatik
der Gangataxie bei tiefer Hirnstimulation**

Dissertation

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

vorgelegt von

Julian Köchert

2025

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. Christian Hartmann

Zweitgutachter: Prof. Dr. Philipp Slotty

Gewidmet meinen Eltern, Christiane und Dr. Rainer Köchert.

Von Herzen danke ich euch für alles.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. In diesem Kontext wird das generische Maskulinum als geschlechtsneutral definiert und hat Geltung für alle Geschlechter. Für die konsistentere Darstellung statistischer Kennwerte wird auch im Fließtext der Dezimalpunkt anstelle eines Kommas eingesetzt. Dies entspricht der internationalen Notation der verwendeten Statistiksoftware.

Zusammenfassung

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) im Zielgebiet des *Nucleus ventralis intermedius* (VIM) stellt eine hochwirksame Behandlung bei therapierefraktärem essentiellen Tremor (ET) dar. Dabei können akute Nebenwirkungen wie Dysästhesien und (Pseudo-)Dystonien sowie chronische zerebelläre Symptome, insbesondere Gangataxien und Dysarthrien auftreten. Untersuchungen zeigen, dass sich innerhalb von einigen Tagen bis Wochen unter aktiver VIM- Stimulation Habituationseffekte ausbilden können.

Ergebnisse an kleinen Studienkollektiven legen nahe, dass eine Stimulation mit kurzen Pulsbreiten von 40 μ s sowie ein direktonaler Stimulationsmodus vorteilhaft in Bezug auf die Vermeidung von akuten Nebenwirkungen ist und gleichzeitig eine wirksame Tremorsuppression ermöglicht. Unklar ist jedoch bislang, ob diese Stimulationskonditionen auch bei der Vermeidung von verzögert auftretenden, zerebellären Nebenwirkungen sowie bei der Reduktion von Habituationseffekten einen Vorteil bieten.

Die vorliegende Arbeit untersuchte an einem Patientenkollektiv (n= 10) vier Stimulationskonditionen (omnidirektional vs. direktonal bei Pulsbreiten von 40 μ s vs. 60 μ s) in einem prospektiven und randomisierten *Crossover*-Design. Die primären Zielgrößen Tremor, Ataxie und Habituation wurden über definierte Zeitpunkte und Verläufe erfasst, um unmittelbare (t1) und chronische (t2) Stimulationseffekte zu ermitteln. Die Messung der Zielgrößen erfolgte standardisiert mittels Tremor Rating Scale (TRS) nach Fahn-Tolosa-Marin, der Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS), der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) sowie der International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). Zusätzlich wurden Stand- und Ganganalysen mit einer Zebris FDM3-Druckmessplattform (Zebris medical GmbH, Isny, Deutschland) durchgeführt.

Alle aktiven Stimulationsbedingungen konnten eine signifikante Tremorsuppression ($p < 0.001$) im Vergleich zu THS-OFF erzielen, dabei kam es im zeitlichen Verlauf in allen Bedingungen zu signifikanten Habituationseffekten ($p < 0.001$). Keine der getesteten Stimulationsbedingungen erwies sich hinsichtlich Tremorkontrolle oder Reduktion von Habituationseffekten als überlegen. Für sämtliche Stimulationskonditionen (einschließlich THS-OFF) ließen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer Ataxie ermitteln. Vielmehr zeigten sich intra- und interindividuelle Unterschiede, die nicht über die statistische Modellierung der festen Effekte (Modus, Pulsbreite und Zeit) erklärbar waren.

Die Anwendung einer direktonalen Stimulation, insbesondere in Kombination mit einer kurzen Pulsbreite, stellte keinen Nachteil für eine wirksame Tremorkontrolle dar. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich somit in den Kontext der Wechselstrategien einordnen, um auftretende Habituationseffekte durch einen Wechsel der Stimulationsparadigmas zu umgehen. Gleichzeitig bleibt es fraglich, ob unter direktonaler Stimulation sowie der Nutzung kurzer Pulsbreiten die chronische Ausbildung zerebellärer Nebenwirkungen reduziert werden kann, wenngleich dies für Akuteffekte zutreffend scheint.

Abstract

Deep brain stimulation (DBS), targeting the ventral intermediate nucleus ventralis (VIM) of the thalamus, constitutes a highly effective therapeutic option for treatment-resistant essential tremor (ET). Side effects include acute dysaesthesia and (pseudo)dystonia, as well as chronic cerebellar symptoms, particularly gait ataxia and dysarthria. Studies have shown that habituation effects can develop within days to months of active VIM stimulation.

Results from smaller studies suggest that DBS with a 40 μ s pulse width and the use of directional stimulation mode might be advantageous in avoiding acute side effects, while still providing effective tremor suppression. It remains, however, unclear at this stage whether these stimulation conditions might also prove beneficial in preventing delayed cerebellar side effects and in reducing habituation effects.

This study investigated four stimulation conditions (omnidirectional vs. directional, each at a pulse width of 40 μ s vs. 60 μ s) in a study cohort (n=10), using a randomized crossover design. The primary outcome measures (tremor severity, ataxia severity, and habituation) were assessed at defined time points to determine immediate (t1) and chronic (t2) stimulation effects. Assessments were conducted in a standardized manner using the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (TRS), the Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS), the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA), and the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). In addition, stance and gait analyses were performed using a Zebris FDM3 pressure-measuring platform (Zebris medical GmbH, Isny, Germany).

All active stimulation conditions resulted in significant tremor suppression compared to DBS-OFF ($p < 0.001$). Over time, significant habituation effects occurred under all conditions ($p < 0.001$). None of the stimulation conditions demonstrated superiority regarding tremor control or the reduction of habituation effects. Moreover, no significant differences in ataxia severity were observed between stimulation conditions, including DBS-OFF. In fact, intra- and interindividual differences were observed that could not be accounted for by statistical modelling of fixed effects (mode, pulse width, and time).

The application of directional stimulation, particularly in combination with short pulse widths, was not inferior in terms of effective tremor control. These findings can therefore be regarded within the context of stimulation-switching strategies as a potential approach to mitigate habituation by alternating stimulation paradigms. At the same time, it remains unclear whether directional stimulation and the use of short pulse widths might reduce cerebellar side effects in the long term, although they appear beneficial in preventing acute effects.

Abkürzungsverzeichnis

D40	Direktionale Stimulation mit 40 µs Pulsbreite
D60	Direktionale Stimulation mit 60 µs Pulsbreite
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DICS	Dynamic Imaging of Coherent Sources
ET	Essentieller Tremor
GCP	Good Clinical Practice
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
Hz	Hertz
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
LMM	Lineares gemischtes Modell
mA	Milliampere
MRgFUS	MRT-gesteuerter fokussierter Ultraschall
nAChR	Nikotinischer Acetylcholinrezeptor
NMPTP	N-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
OFF	Pausierte Stimulation
ON	Aktive Stimulation
O40	Omnidirektionale Stimulation mit 40 µs Pulsbreite
O60	Omnidirektionale Stimulation mit 60 µs Pulsbreite
PK	Parkinson-Krankheit
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
SNPs	Single Nucleotide Polymorphism
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TETRAS	Essential Tremor Rating Assessment Scale
THS	Tiefe Hirnstimulation
TRS	Tremor Rating Scale (nach Fahn-Tolosa-Marin)
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
µs	Mikrosekunden
VIM	Nucleus ventralis intermedius thalami
VTA	Volume of Tissue Activated
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 : Prospektives Crossover-Design mit Randomisierung und doppelter Verblindung.....	15
Abb. 2: Visuelle Darstellung des TRS (A) und TETRAS (B) für alle Stimulationskonditionen.....	23
Abb. 3: Visuelle Darstellung des SARA (A) und ICARS (B) für alle Stimulationskonditionen	27
Abb. 4: Posturale Stabilität unter THS	28
Abb. 5: Effekte der THS auf die Gangparameter.....	30
Abb. 6: Effekte der THS auf ausgewählte Gangphasen.....	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine Charakteristika der Studienprobanden	14
Tabelle 2: Randomisierungsergebnisse und Übersicht der Stimulationsparameter	21
Tabelle 3: Ergebnisse des LMM für TRS und TETRAS	22
Tabelle 4: Skillings-Mack-Test für TRS und TETRAS	24
Tabelle 5: Post-hoc Analyse für TRS und TETRAS	25
Tabelle 6: Ergebnisse des LMM für SARA und ICARS	25
Tabelle 7: Ergebnisse des LMM für die einzelnen Gangparameter	31
Tabelle 8: Skillings-Mack-Test für die einzelnen Gangparameter	31
Tabelle 9: Ergebnisse des LMM für ausgewählte Gangphasen	33

1 EINLEITUNG	1
1.1 Essentieller Tremor	2
1.1.1 Epidemiologie.....	2
1.1.2 Ätiologie	2
1.1.3 Pathophysiologie	4
1.1.4 Klinische Symptomatik	6
1.1.5 Diagnostik.....	6
1.1.6 Therapie	7
1.2 Die Tiefe Hirnstimulation.....	7
1.2.1 Historische Entwicklung der Tiefen Hirnstimulation	7
1.2.2 Technik der Tiefen Hirnstimulation	9
1.2.3 Wirkungsweise	9
1.2.4 Zerebelläre Nebenwirkungen	10
1.2.5 Habituationseffekte	12
1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit	13
2 MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 Probanden	13
2.2 Studiendesign	14
2.3 Erhebungsinstrumente	16
2.3.1 Tremor- und Ataxiescores.....	16
2.3.2 Apparative Stand- und Ganganalyse.....	17
2.4 Statistische Analyse.....	19
3 ERGEBNISSE	20
3.1 Effekte der Tiefen Hirnstimulation auf die Tremorsuppression	22
3.2 Effekte der Tiefen Hirnstimulation auf die Ataxie	25
3.3.1 Effekte der Tiefen Hirnstimulation auf den Stand	28

3.2.2 Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf das Gangbild.....	29
4 DISKUSSION	33
4.1 Einfluss von Pulsbreite und Modus auf die Tremorsuppression und Habituation.....	33
4.2 Einfluss von Pulsbreite und Modus auf die Ataxie	35
4.3 Tremor, Ataxie und Alterungsprozess.....	36
4.4 Strategien zur Umgehung von Habituationseffekten	37
4.5 MRgFUS als Alternative zur THS bei therrapierefraktärem Tremor	39
4.6 Schlussfolgerung	40
5 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS.....	41
6 ANHANG	49

1 Einleitung

Der essentielle Tremor (ET) zählt mit einer altersunabhängigen Prävalenz von 1.6% zu den häufigsten Bewegungsstörungen weltweit.¹ Bei einem pharmakologisch refraktärem ET stellt die Tiefe Hirnstimulation (THS) eine hochwirksame therapeutische Intervention dar. Ein sehr etabliertes Zielgebiet ist der *Nucleus ventralis intermedius thalami* (VIM).

Während klassische Nebenwirkungen wie Dysästhesien, Dystonien und Pseudodystonien akut auftreten und somit umgehend durch eine Modifikation der Stimulationsparameter kompensiert werden können, hat sich in den vergangenen Jahren gezeigt, dass durch die Stimulation auch verzögert, sich über mehrere Wochen bis Jahre entwickelnde zerebelläre Symptome, wie beispielsweise Gangataxie oder Dysarthrie, ausgelöst werden können.²⁻⁴ Eine Reduktion oder Deaktivierung der Stimulation führt dabei nicht unmittelbar, sondern mit einer Verzögerung von mehreren Tagen, zu einer Beschwerdelinderung.⁵

Neben der Entwicklung einer Ataxie unter THS, stellen stimulationsinduzierte Habituationseffekte im Zeitverlauf eine weitere Therapielimitation dar.⁶ Hierbei handelt es sich um einen sukzessiven Wirkungsverlust der Tremorsuppression, wodurch im Verlauf die Stimulationsintensität häufig gesteigert werden muss, um einen ausreichenden Therapieerfolg zu gewährleisten. Hierdurch erhöht sich jedoch auch die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte zerebelläre Begleiteffekte, wodurch die Möglichkeit zur weiteren Optimierung des tremorsuppressiven Effektes eingeschränkt sein kann.

In den letzten Jahren haben sich, basierend auf Optimierungen sowohl der Hardware (Elektroden- und Pulsgeber) als auch der Stimulationssoftware, neue Möglichkeiten der chronischen Stimulation etabliert. Die heutzutage verfügbare Technik ermöglicht die Stimulation mit kurzen Pulsbreiten (minimal 20 μ s anstelle der zuvor üblichen 60 μ s) sowie durch den Einsatz segmentierter Elektrodenkontakte, eine direktionale Stimulation. Ältere Modelle hingegen erlaubten ausschließlich eine omnidirektionale Stimulation mit symmetrischer und konzentrischer Ausbreitung des elektrischen Feldes im Zielgebiet.

Bisherige Daten zeigen, dass bei Testung der Akuteffekte die Wahl kurzer Pulsbreiten sowie die Nutzung der direktionalen Stimulation einen therapeutischen Vorteil gegenüber den herkömmlichen Stimulationskonditionen liefern können.^{7,8} Unklar hingegen ist der Einfluss auf verzögert eintretende Begleiteffekte wie Ataxie und Habituationseffekte. Bis dato existieren keine prospektiven Langzeituntersuchungen im *Crossover*-Design, die den Einfluss der THS unter wechselnden Stimulationskonditionen (direktionaler Modus vs. omnidirektionaler Modus sowie Pulsbreiten von 40 μ s vs. 60 μ s) untersuchen und dabei sowohl Ataxie als auch Habituation gemeinsam als Endpunkte erfassen.

1.1 Essentieller Tremor

Der Begriff Tremor ist vom lateinischen *tremere* („zittern“) abgeleitet. Die erstmalige Begriffsverwendung erfolgte 1874 durch Burrelli in Italien zur Beschreibung eines 18-jährigen Patienten mit stark ausgeprägten, isolierten Aktionstremor.⁹

1.1.1 Epidemiologie

Der ET gehört zu den häufigsten Bewegungsstörungen weltweit und weist je nach Studiendesign und untersuchter Population eine geschätzte Gesamtprävalenz von 1.3 % auf.¹ In der Altersgruppe, der über 65-Jährigen liegt, die Prävalenz bereits bei 5.79 % und steigt pro zusätzlichen zehn Lebensjahren um weitere 74% an.¹ Das Alter stellt somit einen studienübergreifenden Risikofaktor für die Entwicklung eines ET dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 40 Jahren.

In einer älteren Untersuchung schienen Männer mit einer Ratio von 1.6:1 häufiger von einem ET betroffen zu sein.¹⁰ In einer aktuelleren Erhebung zeigte sich ebenso eine Prädominanz bei männlichen Betroffenen.¹¹ Neuere Daten aus einer Metastudie konnten hingegen keine geschlechtsspezifische Prädominanz mehr nachweisen.¹

Es existieren Hinweise auf ethnische Unterschiede, die anhand einer Studie aus Manhattan erhoben wurden: Weiße wiesen über alle Altersgruppen hinweg eine niedrigere Prävalenz (3.1 %) auf als *Hispanics* (7.3 %) oder *African Americans* (5.9 %).¹² Ob es sich hierbei um eine Umweltinteraktion oder genetische Komponente handelt, bleibt unklar. Ältere Untersuchungen zeigen einen umgekehrten Zusammenhang, sodass die Variable Ethnie bislang noch nicht konklusiv bewertet werden kann.¹³

Die soziale Auswirkung der Erkrankung führen mitunter zu einem hohen Leidensdruck, so dass soziale Situationen vermieden werden.¹⁴ In bis zu 25 % der Fälle muss tremorbedingt die Berufstätigkeit aufgegeben werden.¹⁵

1.1.2 Ätiologie

Die Genetik spielt in der Entstehung eines ET im Vergleich zu Umweltaspekten eine übergeordnete Rolle. In Zwillingsstudien konnte eine Konkordanzrate bezüglich der Ausprägung eines ET bei monozygoten Zwillingen zwischen 0.60 und 0.93 und bei dizygoten Zwillingen zwischen 0.27 und 0.29 nachgewiesen werden.^{16,17} Einen weiteren wichtigen Hinweis auf die Vererbbarkeit liefern die Angaben einer positiven Familienanamnese. Allerdings sind diese Daten von unterschiedlicher Qualität, da sie auf Selbstangaben oder diversen methodischen Ansätzen beruhen. Insgesamt liegt in etwa 60 % eine positive Familienanamnese vor.¹⁸ Derzeit existieren drei identifizierte chromosomale Loci, welche die Relevanz des genetischen Einflusses

untermauern: ETM1 auf Chromosom 3q13, ETM2 auf Chromosom 2p22-25 und ETM3 auf Chromosom 6p23¹⁹. Hierbei handelt es sich um Kopplungsgene, die autosomal dominant vererbt werden.²⁰ Diese Gene liefern somit einen molekularbiologischen Nachweis über die familiäre Häufung.

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) können einen weiteren Aufschluss über den Zusammenhang zwischen Genom und ET geben. Hierbei werden populationspezifisch *Single-Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) untersucht. Große Aufmerksamkeit hat das SNP LINGO1 erregt. Diese wird im zentralen Nervensystem (ZNS) exprimiert, inhibiert die Bildung der Oligodendrozyten und reduziert somit die regenerative Fähigkeit der Axone.^{18,21} Die Expression von LINGO1 geht mit einer Odds Ratio von 1,2-1,7 einher, an einem ET zu erkranken und gilt somit als genetischer Risikofaktor.¹⁸

Da die Prävalenz des ET mit zunehmenden Lebensalter steigt, besteht seit Langem eine Diskussion darüber, ob es sich beim ET um eine neurodegenerative Erkrankung handelt.²²⁻²⁴ Die Erkrankung ist durch einen schleichenden Beginn und einen progressiven Verlauf gekennzeichnet.¹⁸ Gleichzeitig sind die Entstehung und der Verlauf unabhängig von autoimmunen oder vaskulären Beteiligungen.²⁴ Ein weiteres Indiz für die neurodegenerativen Komponente ist der Zusammenhang mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen: Patienten mit ET haben ein vierfach erhöhtes Risiko, an der Parkinson-Krankheit (PK) zu erkranken.²⁵ Zudem liegt bei einem späten Erkrankungsbeginn ein verdoppeltes Demenzrisiko vor.²⁶

Genetische Faktoren dominieren nach aktueller Kenntnis die Entstehung eines ET. Dennoch stellt sich die Frage, inwiefern Umweltaspekte Einfluss nehmen. Zahlreiche Stoffe des alltäglichen Lebens stehen im Verdacht, an der Entstehung des ET beteiligt zu sein. Harman-Alkaloide gehören zu den β -Carbolinen und weisen eine heterozyklische Aminstruktur auf.²⁷ Sie haben eine Ähnlichkeit zum Neurotoxin NMPTP (N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), das im Tiermodell Parkinsonsymptome auslösen kann.²⁸ Die Harman-Alkaloide sind jedoch in ihrer Potenz stärker tremorinduzierend als NMPTP selbst.²⁷ Eine natürliche Quelle ist das Muskelfleisch, wobei sich die Harman-Konzentration durch Erhitzen noch weiter erhöht.²⁹ In einer weiteren Untersuchung konnte allerdings keine Korrelation zwischen Fleischkonsum und Harman-Serumkonzentration bei ET-Patienten identifiziert werden.³⁰

Der tremorsuppressive Effekt von Ethanol kann für den ET anamnestisch ein Hinweis sein. Jedoch führt ein starker Konsum von Ethanol zum Verlust von Purkinje-Zellen und zu Kleinhirnatrophie. Personen mit dem höchsten Baseline-Alkoholkonsum hatten ein doppelt so hohes Risiko, an einem ET zu erkranken.³¹ Der Konsum von Rotwein scheint mit einer Odds-Ratio von 0.35 einen eher protektiven Einfluss zu haben.³²

In Bezug auf Pestizidbelastungen gibt es nur in Form von Selbstaussagen einen positiven Zusammenhang, der in Fall-Kontroll-Studien nicht bestätigt werden konnte.^{33,34}

Erhöhter Koffeinkonsum kann vorübergehend einen Tremor hervorrufen, da Koffein als nicht-selektiver Adenosinantagonist wirkt.³³ Es konnte jedoch kein belastbarer Nachweis erbracht werden, dass Koffeinkonsum in jeglicher Dosis einen signifikanten ätiologischen Faktor darstellt.^{33,34}

Die Exposition mit Blei bzw. die Serumbleikonzentration konnte in einer Fall-Kontroll-Studie eine positive Korrelation nachweisen.^{35,36} Zu anderen Schwermetallen gibt es bislang noch keine belastbaren Daten.³³

Mehrere spanische Fall-Kontrollstudien schreiben dem Rauchen einen protektiven Faktor zu.³³ Ehemalige Raucher hatten im Vergleich zu Nichtrauchern nur ein halb so hohes Risiko, einen ET zu entwickeln.³⁷ Das Nikotin bindet sich an nikotinergen Acetylcholinrezeptor (nAChR) und bildet scheinbar einen Schutz gegenüber neurotoxischen Substanzen.³⁸

Einen protektiven Einfluss auf neurodegenerative Erkrankungen scheint eine antioxidantien-reiche Ernährung mit Vitamin C, Vitamin E, β -Carotin und Coenzym Q zu haben.³³ Dabei erwies sich ein hohes Maß an Adhärenz an die mediterrane Diät als günstig (Odds Ratio 0.78 [0.61-0.99]).³² Allerdings bietet eine zusätzliche Ergänzung durch isolierte Vitaminpräparate keinen Schutz.³⁹

1.1.3 Pathophysiologie

Seit den 1970er-Jahren dominiert die Annahme, dass es sich bei dem ET um eine pathophysiologische Dysregulation im *Nucleus olivaris inferior* handelt.⁴⁰ Durch sogenannte *Pacemaker*-Zellen innerhalb dieses Kerngebiets werden rhythmische und koordinierte Impulse efferent über den unteren Kleinhirnstiel bis zu den Purkinje-Zellen des Kleinhirns weitergeleitet.⁴¹ Purkinje-Zellen sind große multipolare Neurone, deren Axone überwiegend durch γ -Aminobuttersäure (GABA) die Kleinhirnerne inhibieren. Ihre Dendriten bilden eine dichte Verflechtung im *Stratum moleculare* des Kleinhirns.⁴² Das *Pacemaker*-Modell steht jedoch seit jeher in der Kritik, da es vor allem auf Erkenntnissen eines Tiermodells basiert und eine Übertragbarkeit auf den Menschen fraglich bleibt.⁴¹

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird vielmehr von einem oszillatorischen Netzwerk ausgegangen, in dem der Hirnstamm mit dem *Nucleus olivaris inferior*, das Kleinhirn sowie der Motorcortex tremorgenerierend interagieren.⁴³ Eine hierarchische Einordnung der einzelnen Strukturen mit *Downstream*-Prozessen in Bezug auf die Tremorentstehung konnte nicht identifiziert werden.⁴³ Eine Kopplung verschiedener Hirnareale erfolgt über eine *long-range communication* und bildet somit ein oszillatorisches Netzwerk.⁴⁴ Dieses Netzwerk, bestehend aus dem prämotorischen Motorkortex, primären Motorkortex, Hirnstamm, Thalamus und Kleinhirn, übermittelt an die Motoneurone ein kohärentes 8 Hz-Signal.⁴⁵ Mittels *Dynamic imaging of coherent sources* (DICS) konnte ein Zusammenhang zwischen der Muskelaktivität (Tremor in

der Peripherie) und der Aktivität eines bestimmten neuronalen Netzwerkes bei einer Frequenz von 4-8Hz nachgewiesen werden.⁴⁶ Zudem konnte die Hypothese bestätigt werden, dass der Ruhetremor eines willkürlich ausgeübten Tremors über dasselbe Netzwerk (Kortex, Hirnstamm und Kleinhirn) vermittelt wird wie der Ruhetremor bei der PK.⁴⁷

Bis zu Beginn der 2000er-Jahre existierten keine soliden histopathologischen Befunde, die zuverlässige Aussagen über ET-assoziierte Pathologien des ZNS ermöglichten.²⁴ *Pacemaker*-Zellen bzw. Oszillatoren sind kein Alleinstellungsmerkmal des inferioren Olivenkomplexes und befinden sich auch im *Locus caeruleus*, in den dorsalen Raphe-Kernen, im Thalamus sowie in den Purkinje-Zellen des Kleinhirns.²⁴ Durch postmortale Analysen des Kleinhirns und der *Medulla oblongata* wird mittlerweile ein stärker strukturorientierter Ansatz verfolgt. In einer Fall-Kontroll-Studie wiesen ET-Patienten ohne Lewy-Körperchen einen 30-40%igen Verlust von Purkinje-Zellen auf, der mit einem siebenfach gesteigerten Vorkommen sogenannter *Torpedos* einher ging.^{48,49} Dabei handelt es sich um rundliche Schwellung am proximalen Axon der Purkinje-Zellen, die möglicherweise den axonalen Transport beeinträchtigen.²⁴ *Torpedos* gelten als Marker für einen Purkinje-Zellschaden oder für dessen regenerativen Prozess.²⁴ Ein weiterer Befund ist ein *Remodelling* der histologischen Architektur: Die Somata der Purkinje-Zellen wandern nach apical in das *Stratum moleculare* des Kleinhirncortex. Bei ET-Patienten ist die Heterotopie im Vergleich zur Kontrollgruppe um den Faktor 3-4 erhöht.⁴² In 25 % der ET- Fälle konnten pathologische Veränderungen der Korbzellen, sogenannte *hairy baskets* nachgewiesen werden.⁵⁰ Korbzellen sind inhibierende Interneurone, die über den Neurotransmitters GABA die Purkinje-Zellen hemmen. Der Terminus *hairy baskets* beschreibt eine plexusartige Ausgestaltung der Axone um die Purkinje-Zellen, deren genaue Bedeutung bislang noch unklar ist.^{50,51} Zusätzlich wurde eine Bergmann-Gliose beobachtet, eine Hyperplasie der Bergmann-Gliazellen, die mit dem Zelltod von Purkinje-Neuronen assoziiert ist.⁵² Zerebelläre Bildgebungen bei ET-Patienten konnten einen erhöhten Blutfluss im Kleinhirn nachweisen, was als kompensatorische Reaktion auf die Purkinje-Degeneration interpretiert wird.⁵⁰

In mehreren Untersuchungen wurde der Nachweis von Lewy-Körperchen erbracht.^{49,52,53} Insbesondere die Ablagerung im Hirnstamm, vor allem im *Locus caeruleus*, könnte von Bedeutung sein. Dort befindet sich eine kleine Anzahl von Neuronen, die den Neurotransmitter Noradrenalin für das ZNS produzieren.⁵⁴ Purkinje-Zellen sind synaptisch mit diesen Neuronen verbunden. Erfolgt keine adäquate Versorgung mit Noradrenalin, können die Purkinje-Zellen ihre inhibitorische Wirkung nur eingeschränkt entfalten.^{55,56} Die Methodik zum Nachweis von Lewy-Körperchen variiert jedoch zwischen den einzelnen Studien. Darüber hinaus berichtet eine bedeutende Arbeit über keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Lewy-Körperchen und dem Auftreten von ET.⁵⁷

1.1.4 Klinische Symptomatik

Ein Tremor zeichnet sich durch eine rhythmische, unwillkürliche Oszillation einer Körperpartie aus.⁵⁸ Grundsätzlich muss zwischen einem physiologischen Tremor und pathologischen Tremorformen unterschieden werden. Unter dem Einfluss von Reizen wie Aufregung, Angst, Stress oder Stimulanzien wie Koffein, die das vegetative Nervensystem aktivieren, kann sich ein physiologischer Tremor verstärken. Dieser ist reversibel, weist eine niedrige Amplitude und eine Frequenz von etwa 7 Hz auf.⁵⁹

Pathologische Tremorformen werden in Ruhe- und Aktionstremores unterteilt. Ein Ruhetremor ist definitionsgemäß nur dann gegeben, wenn die betroffene Extremität schwerkraftentlastet gelagert ist und die Muskulatur, abgesehen vom Tremor selbst, entspannt bleibt.

Aktionstremores lassen sich in Haltetremor, kinetischen Tremor und Intentionstremor differenzieren. All diese Formen kennzeichnen sich dadurch, dass sie unter willkürlicher Muskelkontraktion ausgelöst werden. Ein Haltetremor tritt auf, wenn die Beine oder Arme gegen die Schwerkraft gehalten werden. Ein klassisches Manöver zur Überprüfung ist der Arm- oder Beinvorhalteversuch. Hiervon abzugrenzen ist der kinetische Tremor, der bei nicht zielgerichteten Bewegungen auftritt. Zeigt sich eine Oszillation bei zielgerichteten Bewegungen, die mit der Annäherung an das Ziel an Intensität zunimmt, handelt es sich um einen Intentionstremor.

Bei ET zeigt sich in der Regel ein Haltetremor, der bilateral besteht und mitunter lateral betont sein kann. Die Frequenz liegt in einem Bereich von 4-11 Hz.⁵⁸ Die Amplitude des Tremors kann mehrere Zentimeter betragen. In 20% der Fälle ist ein Intentionstremor zu beobachten, ein Ruhetremor kommt eher selten vor. Die häufigste topische Manifestation des ET betrifft die oberen Extremitäten (95 %), gefolgt von Kopf (34 %), unteren Extremitäten (20 %), Stimme (12 %) und Rumpf (5 %).⁶⁰ Patienten berichten überwiegend über einen langsamen Krankheitsverlauf, jedoch kann es gelegentlich auch zu einem schnellen Progress kommen. Mit zunehmendem Alter der Betroffenen reduziert sich die Tremorfrequenz, während die Amplitude zunimmt.⁶¹ Anamnestische Hinweise auf einen ET können eine Tremorreduktion durch Alkoholkonsum sowie eine positive Familienanamnese sein.³¹ Unter zusätzlichem Stress kann sich die Tremorausprägung deutlich verstärken, sodass Alltagstätigkeiten wie Trinken und Essen unter Ausschluss der Öffentlichkeit bevorzugt werden.

1.1.5 Diagnostik

Neben einer ausführlichen neurologischen Anamnese und Untersuchung besteht die Notwendigkeit auf die Überprüfung der Schilddrüsenparameter (TSH, T3 und T4), Leberwerte, Nierenfunktion und Elektrolyte. Grundsätzlich müssen ein verstärkter physiologischer, ein

psychogener und ein dystoner Tremor ausgeschlossen werden. Hierfür kann unter Umständen eine zusätzliche elektrophysiologische Diagnostik, eine kraniale Bildgebung oder genetische Untersuchung indiziert sein. Voraussetzung für die Diagnosesicherung ist das Vorliegen eines bilateralen, symmetrischen Halte- und Bewegungstremors der oberen Extremitäten bzw. der Hände, der über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren besteht.

Vom klassischen ET kann die sogenannte ET-Plus-Variante abgegrenzt werden. Diese ist durch einen gestörten Seiltänzerengang, einen Ruhetremor, leichte kognitive Einschränkungen sowie mögliche dystone Symptome oder andere diskrete neurologische Auffälligkeiten gekennzeichnet.⁶² Wichtig ist zu betonen, dass die Plus-Symptomatik nur gering ausgeprägt ist und somit keine eigenständige neurologische Diagnose rechtfertigt. Gleichzeitig besteht Uneinigkeit darüber, ob ET-Plus eine Variante, eine Spätmanifestation des ET oder ein Übergangszustand zur PK darstellt.^{63,64} Die ET-Plus-Variante betrifft etwa die Hälfte aller neudiagnostizierten ET-Fälle.⁶⁵ Das therapeutische Procedere bleibt jedoch für beide Varianten gleich.

1.1.6 Therapie

Nach Diagnosestellung erfolgt gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zunächst eine medikamentöse Therapie.⁶² Als Mittel der ersten Wahl gelten Propranolol (30-320 mg/Tag) und Primidon (50-500 mg/Tag). Beide Präparate können auch in Kombination eingesetzt werden, wobei sich die Gesamtdosis an den limitierenden Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit, Schwindel und Müdigkeit) orientiert. Als Therapie der zweiten Wahl wird Topiramat empfohlen, das nach einschleichender Eindosierung in einer Tagesdosis von 200 mg bis 400 mg eine Linderung des Tremors bewirken kann.

Sollte unter konservativer Therapie keine ausreichende Tremorreduktion erreicht werden und/oder treten relevante pharmakologisch bedingte Nebenwirkungen auf, kann eine THS im Zielgebiet des VIM erwogen werden.

1.2 Die Tiefe Hirnstimulation

Die THS stellt eine etablierte und hochwirksame Therapie zur Behandlung verschiedener neurologischer Erkrankungen dar, insbesondere von Bewegungsstörungen wie der PK, dem ET und der Dystonie. In seltenen Fällen findet sie auch bei psychiatrischen Indikationen Anwendung. Im Folgenden werden die historische Entwicklung, die Technik, die Wirkmechanismen sowie zerebelläre Nebenwirkungen und Habituationseffekte der THS dargestellt.

1.2.1 Historische Entwicklung der Tiefen Hirnstimulation

Die Geschichte der elektrischen Hirnstimulation lässt sich bis in die Antike zurückverfolgen. Schon damals wurden erste Betäubungen und Narkosen mithilfe eines Zitterrochens

durchgeführt, was noch bis ins 18. Jhd. zur Schmerzausschaltung Anwendung fand.⁶⁶ Im 19. Jhd. konnte durch die Erfindung des Stromgenerators eine praktikablere Methodik der Anästhesie mittels peripheren Stroms durchgeführt werden.⁶⁶ Durch die Erkenntnisse der Hirnkartierung konnten Hinzig und Fritsch 1870 mittels Hirnstimulation den experimentellen Nachweis der Somatotopie erbringen. Durch die Erregung des *Lobus frontalis* bei Hunden beobachteten sie kontralaterale Muskelkontraktionen der Extremitäten.⁶⁷ In weiterführenden Experimenten unter David Ferrier konnten an Hunden mit der gleichen Methodik tonisch-klonische Krämpfe ausgelöst werden. Damit wurde endgültig die Annahme widerlegt, dass das Gehirn nicht durch äußere Einflüsse erregbar sei.⁶⁷ Im Jahr 1874 führte Robert Bartholow erstmals eine Stimulation des Kortex durch den geöffneten Schädel, bei einem wachen Patienten durch.⁶⁸ Dabei wurden, ähnlich wie am Tiermodell, kontralaterale Bewegungen, Epilepsie sowie Paralysen beobachtet.⁶⁸

Für die Behandlung von Bewegungsstörungen führte Victor Horsley 1890 erste Kortex-Ablationen des pyramidalen Systems durch. Durch Russel Meyers erfolgten 1939 Läsionierungen der Basalganglien.⁶⁶ Der Nachteil dieser Methoden war eine Mortalität von ca. 12 %.⁶⁶ Spiegel entwickelte 1947 einen Stereotaxie-Rahmen für den Menschen, der eine sagittale und laterale Positionierung des Nadelhalters erlaubte. Somit wurde es möglich, schonend in tieferen Hirnregionen einzudringen und dabei die Mortalität auf unter 1 % zu reduzieren.^{69,70} Die erste Anwendung eines stereotaktischen Vorgehens war eine mediale Thalamotomie, welche die frontale Lobotomie ablöste und dabei eine bessere emotionale Reaktivität des Patienten ermöglichte.⁶⁹ Es folgte im Verlauf eine Indikationsausweitung der Stereotaxie. So wurden Phantomschmerzen mittels Durchtrennung des *Tractus spinothalamicus*, Bewegungsstörungen durch Pallidotomie behandelt, außerdem wurde das Verfahren zur Therapie der Trigeminusneuralgie und zur Drainage von Tumorzysten eingesetzt.⁶⁹ 1953 führte Cooper bei zwei PK-Patienten eine Ligatur der *Arteria choroidea anterior* durch. Der daraus resultierende Infarkt im *Globus pallidus internus* führte postoperativ zum Verschwinden des zuvor bestehenden Rigors und Tremors bei erhaltener physiologischer Motorik.^{71,72}

Mit der Entwicklung von Mikroelektrodenableitungen, der Konzeption eines neurophysiologischen Hirnatlas sowie der Erfindung des Herzschrittmachers durch Elmquist und Senning konnte die Stereotaxie in den 1960er-Jahren ihr Potenzial für die elektrische Hirnstimulation entfalten.⁶⁶ In den 1970er-Jahren brachte die Firma Medtronic ein implantierbares Stimulationssystem für den Thalamus auf den Markt, das bei chronischen Schmerzpatienten erfolgreich Anwendung fand.⁶⁶ Gleichzeitig erfuhr die Stereotaxie zunächst einen Abschwung, da durch den Markteintritt von L-DOPA erstmals eine nicht-invasive Therapie für die PK zur Verfügung stand.⁷³ Die THS erlebte ihren Durchbruch im Jahre 1987 in Grenoble; der Neurochirurg Benabid und sein neurologischer Kollege Pollak implantierten bei einer 23-jährigen Patientin mit Dystonie ein Stimulationssystem in den rechten VIM.⁷⁴ Mit bis heute anhaltendem Erfolg wurde einige Monate später ein 46-jähriger PK-Patient durch VIM-THS therapiert.⁷⁴ 1991 wurden die Wirksamkeit und Langzeiteffekte der Hochfrequenz-Stimulation (>100 Hz) bei Tremorpatienten (ET und PK) belegt, sodass sich die THS weltweit als Therapiekonzept etablieren konnte.^{74,75} Die THS ist gegenüber der Thalamotomie mit einer nur geringen Schädigung von

Neuronen verbunden und modulierbar, wodurch sich das Komplikationsrisiko deutlich reduzieren lässt. Dieser Aspekt führte in den USA im Zeitraum 1996-2000 zur Ablösung der ablativen Verfahren, die gegenwärtig mittels MRT-gesteuertem fokussierten Ultraschall (MRgFUS) einen erneuten Aufschwung erfahren.^{76,77} Hierbei handelt es sich um ein nicht invasives und ablatives Verfahren, das durch thermische Energie eine Läsion setzt. Im Gegensatz zur THS ist sie jedoch nicht reversibel und nicht adaptierbar im Sinne einer Reprogrammierung.^{77,78}

1.2.2 Technik der Tiefen Hirnstimulation

Die THS stellt ein hochwirksames, chirurgisches und zugleich modulierbares Therapieverfahren dar, das vor allem bei neurologischen Bewegungsstörungen wie ET, PK oder Dystonien Anwendung findet. Daneben bestehen weitere und seltenere Indikationen sowohl für neurologische als auch psychiatrische Erkrankungen, etwa bei chronischer Migräne oder therapieresistanter Zwangsstörung. Abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung werden unterschiedliche Zielgebiete im Gehirn für die stereotaktische Elektrodenimplantation ausgewählt. Bei ET ist die bilaterale VIM-Stimulation am besten etabliert, alternativ können auch das posteriore subthalamische Areal (PSA) oder die kaudale *Zona incerta* (cZI) stimuliert werden.⁷⁹

Grundsätzlich besteht ein THS-System aus vier Hardwarekomponenten: Elektroden, Impulsgeber, Verlängerung sowie einem programmierbaren Endgerät. In den letzten Jahren etablierten sich, basierend auf Optimierungen sowohl der Hardware (Elektroden- und Impulsgeber) als auch der Stimulationsoftware, neue Möglichkeiten der chronischen Stimulation. Die heutzutage verfügbare Technik ermöglicht die Stimulation mit kurzen Pulsbreiten (minimal 20 μ s anstelle der zuvor üblichen 60 μ s), sowie durch den Einsatz segmentierter Elektrodenkontakte eine direktionale Stimulation. Ältere Modelle hingegen erlaubten ausschließlich eine omnidirektionale Stimulation mit symmetrischer und konzentrischer Ausbreitung des elektrischen Feldes im Stimulationsgebiet.

1.2.3 Wirkungsweise

Die verschiedenen Zelltypen sowie die Bestandteile eines Neurons zeichnen sich durch eine jeweils spezifische Erregbarkeit aus. Besonders vor dem Hintergrund der externen Stimulation mittels THS ist die Chronaxie der Zelle bzw. ihrer Bestandteile von zentraler Bedeutung. Die Chronaxie ist ein zellspezifischer Wert und definiert die Reizdauer (Pulsbreite), bei doppelter Rheobase, die zur Auslösung eines Aktionspotenzials erforderlich ist.⁸⁰ Dabei beschreibt die Rheobase die minimale Stromstärke bei unendlich langer Reizdauer, die zur Auslösung eines Aktionspotenzials erforderlich ist.⁸⁰ Da das Gehirn ein inhomogenes Medium ist, variieren sowohl die elektrische Leitfähigkeit als auch die Chronaxie der neuronalen Bestandteile. Insgesamt hängt die axonale Erregungsfähigkeit von Faktoren wie dem Durchmesser, der Verlaufsrichtung, der Myelinisierung, der Elektrodendistanz sowie der aufgetragenen Stromstärke

ab.⁸¹ Die Chronaxie myelinisierter Axone ist geringer als die von Zellkörpern oder kleinen sowie unmyelinisierten Axonen.⁸²

Die ursprüngliche Hypothese über die Wirkungsweise der THS ging davon aus, dass die Stimulation eines Kerngebietes, ähnlich einer Ablation, ausschließlich zu einer Inhibition der Nervenzellaktivität führt.⁸³ Diese Annahme musste jedoch revidiert werden, da die THS auch eine Erregung der Nervenzellen auslösen kann, wodurch sich ein wesentlich komplexeres Bild darstellt.⁸⁴ Das THS-Signal bewirkt sowohl eine orthodrome Erregungsweiterleitung entlang des Axons als auch eine antidrome Leitung. Letztere bewirkt eine Signalblockade des ausgehenden Aktionspotenzials im Soma.⁸⁵ Dabei deuten traktographische Verfahren stark daraufhin, dass die tremorsuppressive Wirkung über den *Tractus dentatothalamicus* vermittelt wird.⁸⁶ Die gängigen Stimulationsprotokolle entfalten ihre Wirkung primär durch die Modulation der axonalen Bestandteile. Es wird angenommen, dass nur durch eine überschwellige Stimulation eine tremorsuppressive Wirkung generiert werden kann. Die Stromstärke (Amplitude) und Pulsdauer müssen so gewählt werden, dass sie gemeinsam ausreichen, um ein Aktionspotenzial oberhalb der Reizschwelle auszulösen.⁸⁷

Akute Stimulationseffekte entstehen durch unmittelbare elektrophysiologische Signale bzw. Neurotransmitterausschüttung. Die Tremorsuppression bei ET und PK resultiert möglicherweise aus einer stimulationsinduzierten Depolarisationsblockade (Na^+ und K^+), einer frequenzabhängigen Modulation neuronaler Übertragung, einer axonalen/somatischen Entkopplung sowie einer lokalen GABA-Freisetzung.⁸¹ Übergeordnet ist von einer Unterbrechung der dysfunktionalen Oszillation innerhalb der zerebello-thalamo-kortikalen Schleife auszugehen.^{5,84}

Die chronischen Effekte der THS sind auf der Ebene der Neuroplastizität durch Neurogenese und synaptische Plastizität einzuordnen.⁸¹ Darüber hinaus beeinflusst die THS auch auf die Gliazellen, insbesondere auf die Astrozyten. Hierbei werden Gliatransmitter ausgeschüttet, die wiederum die neuronale Plastizität und Netzwerkstruktur beeinflussen.⁸⁸

1.2.4 Zerebelläre Nebenwirkungen

Durch die VIM-THS können stimulationsinduziert akute, subakute sowie chronische Nebenwirkungen (über mehrere Wochen bis Jahre) auftreten. Kurzfristige Nebenwirkungen stellen z.B. eine Dysästhesie, eine Dystonie und eine Pseudodystonie dar, welche durch eine Anpassung der Stimulationsparameter umgangen oder reduziert werden können.⁸⁹ Zerebelläre Symptome wie eine Ataxie oder Dysarthrie treten dabei unter chronischer Stimulation eher erst verzögert auf, ursächlich ist wahrscheinlich eine neuroplastische Maladaptation.²⁻⁴ Gleichzeitig kann sich unter aktiver THS ein Wirksamkeitsverlust der Tremorsuppression entwickeln, der zeitabhängig als *Tremor-Rebound* oder Habituationseffekt bezeichnet wird.⁶ Durch die Toleranzentwicklung wird oftmals zur Erhaltung einer suffizienten Tremorsuppression eine steigende Stimulationsintensität notwendig, die jedoch gleichzeitig ein vermehrtes Auftreten von

Nebenwirkungen provozieren kann. Dies führt zu einer Abwägung zwischen tolerierbaren Nebenwirkungen sowie einer effektiven Tremorsuppression.

Grundsätzlich gilt der *Tractus dentatothalamicus* als zentraler Signalweg, über den durch die selektive Stimulation einzelner Fasern eine effektive Tremorsuppression erzielt wird.⁸⁶ Gleichzeitig bestehen starke Hinweise darauf, dass eine ungewollte Ausbreitung des elektrischen Feldes auf benachbarte Subkreisläufe bzw. Fasertrakte spezifischen Nebenwirkungen induzieren kann.⁵

Der *Tractus cerebello-rubro-spinalis* ist maßgeblich für die zielgerichtete Motorik verantwortlich und integriert dabei gleichzeitig sensorische Informationen.⁵ Unter supratherapeutischer Stimulation kann es zu Ataxie bzw. einer Verschlechterung im *reach-to- grasp*- Manöver kommen bei gleichzeitig erhaltener Tremorsuppression.⁸⁶ Eine Rückkopplung erfolgt hierbei über den *Tractus rubro-olivio-cerebellaris*.⁸⁶

Der *Tractus fastigio-bulbaris* stellt eine funktionelle Einheit dar und spielt eine entscheidende Rolle für die axiale Stabilität bei Bewegungen.⁵ Anatomisch verläuft dieser über den medialen zerebello-thalamo-kortikalen Kreislauf. Efferente Signale aus *Vermis* und *Nodulus* des Kleinhirns werden an die motorischen Areale des Thalamus, den Vestibulariskomplex sowie das Rückenmark projiziert. Der Verlauf erfolgt über den *Fasciculus uncinatus cerebellaris* (engl.: *ascending uncinated fiber tract*).⁸⁶

Eine Ausbreitung des elektrischen Feldes in medial gelegene Strukturen außerhalb des intendierten Stimulationsareal (VIM und PSA) führt, bei überschwelliger Stimulation, zur Induktion von Ataxie.⁸⁶ Dabei breiten sich antidrome Signale über den *Fasciculus uncinatus cerebellaris* aus und können Gangstörungen sowie posturale Instabilität verursachen.⁵ Bei ataktischen ET-Patienten zeigte die *volume of tissue activated* (VTA)- Modellierung eine verstärkte räumliche Ausdehnung des elektrischen Feldes, das vermehrt inferior und posterior zum Subthalamus lokalisiert war.^{5,86} Diese Verlagerung impliziert eine stärkere Stimulation der medialen Anteile, insbesondere des *Fasciculus uncinatus cerebellaris*.

Als weiteres Korrelat der überschwelliger Stimulation konnte bei ataktischen VIM-THS-Patienten ein Hypermetabolismus (erhöhte Glukoseaufnahme) im Bereich des *Vermis* nachgewiesen werden.⁵ Dieser Befund wird als Folge einer antidromen Erregung vestibulocerebellär-thalamischer Afferenzen interpretiert. Die Stoffwechselveränderung stellte sich dabei als reversibel dar und korrelierte eng mit dem klinischen Bild der reversiblen Ataxie.⁵

Insbesondere ataktische Gangstörungen sowie die zerebelläre Dysarthrie stellen chronische Nebenwirkung bei VIM-THS Patienten dar. Die verzögert eintretende Gangataxie bei VIM-THS wird vermutlich durch eine Fehladaptation im zerebello-thalamo-kortikalen Kreislauf verursacht, welcher eine zentrale Aufgabe in der Balance und Gangsicherheit einnimmt.⁵ Die stimulation-sinduzierte zerebelläre Dysarthrie tritt neben Ataxien als chronische Nebenwirkung mit einer Häufigkeit von 9 bis 75% auf, abhängig von der jeweiligen Quelle.^{2,3} Als zugrunde liegender

Mechanismus wird auch hier eine Modulation und nachfolgende maladaptive Reorganisation des zerebello-thalamo-kortikalen Netzwerks diskutiert.⁹⁰

1.2.5 Habituationseffekte

Habituationseffekte stellen ein bekanntes Problem der THS dar und erschweren neben den beschriebenen zerebellären Nebenwirkungen die langfristige Programmierung und Therapieanpassung. Erste Beobachtungen, die einen zeitabhängigen Wirkungsverlust der subthalamischen Stimulation bei PK- und ET-Patienten dokumentierten, wurden als eine Form der Toleranzentwicklung interpretiert.^{91,92} Nach der aktuellen Nomenklatur beschreibt der *Tremor-Rebound* eine Zunahme der Tremorintensität innerhalb von bis zu einer Stunde nach Unterbrechung der Stimulation, welche die präoperative Tremorausprägung überschreiten kann.⁶ Tritt ein Wirkungsverlust hingegen erst nach Tagen bis Wochen, nach erfolgreicher initialer Programmierung auf, stellt dies einen Habituationseffekt dar, der definitionsgemäß dem Konzept der Toleranz entspricht.⁶

Die allmähliche Verschlechterung der Tremorsuppression unter THS wird durch verschiedene Faktoren verursacht. In Langzeitbeobachtungen zeigte sich ein Wirkungsverlust im Bereich von 2-42 %, wobei diese Ergebnisse auf sehr heterogenen Studiendesigns basieren.⁹³ Dieser Wirkungsverlust kann sowohl durch die natürliche Krankheitsprogression als auch durch stimulationsinduzierte Habituation erklärt werden.⁶ In einer prospektiven Langzeitstudie (2-10 Jahre), die einen systematischen *prä-post*-Vergleich (THS-ON und THS-OFF) einschloss, wurde in beiden Gruppen ein Wirkungsverlust festgestellt. In der ON-Bedingung fiel der errechnete Wirkungsverlust jedoch geringfügig stärker aus, was für einen stimulationsinduzierten Habituationseffekt spricht.⁹⁴

Als Prädiktor für ein früheres Therapieversagen gilt das Ausmaß der präoperativen Ataxie, was darauf hindeutet, dass die zerebelläre Dysfunktion an der Entstehung von Habituationseffekten beteiligt ist.⁹⁵ Im vorherigen Unterkapitel (1.2.4) wurde der zerebello-thalamo-kortikale Kreislauf bereits beschrieben. Auftretende Habituationseffekte sind als reduzierte biologische Antwort auf die THS-Signale zu deuten. Dabei scheint eine neuroplastische Maladaptation innerhalb des zerebello-thalamo-kortikalen Kreislaufs mitursächlich zu sein.⁹⁴ Zudem existieren Hinweise auf eine Erschöpfung glutamaterger Afferenzen am VIM.⁹⁶ Ein zentraler Faktor zur Aufrechterhaltung einer suffizienten Tremorsuppression und Reduktion von Habituationseffekten ist die präzise neurochirurgische Platzierung der Elektrode im Zielgebiet des VIM. Dabei führt eine kürzere Distanz zwischen der aktiven Elektrode und dem *Tractus dentatothalamicus* zu einer verbesserten Tremorkontrolle.⁹⁷ Der langfristige Effekt der operations- bzw. elektrodenbedingten Läsion bleibt jedoch interindividuell sehr variabel.⁶

1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Die THS des VIM stellt eine hochwirksame Behandlung für Patienten mit therapierefraktärem ET dar. Konventionelle Stimulationsprotokolle mit einem omnidirektionalen Stimulationsmodus und langer Pulsbreite (60 μ s) zeigen im Langzeitverlauf jedoch Habituationseffekte sowie zerebellär vermittelte Nebenwirkungen, insbesondere Gangataxie und Dysarthrie.^{5,6}

Eine Stimulation mit verkürzter Pulsbreite (40 μ s) sowie der Einsatz eines direktionalen Stimulationsmodus ermöglichen eine effektive Tremorsuppression und erscheinen gleichzeitig hinsichtlich der Vermeidung akuter Nebenwirkungen als vorteilhaft.^{7,8} Bislang ist jedoch unklar, ob diese Stimulationskonditionen auch zur Vermeidung verzögert auftretender zerebellärer Nebenwirkungen sowie bei der Reduktion von Habituationseffekten einen Vorteil bieten.

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob eine direktionale Stimulation mit kurzer Pulsbreite (40 μ s) im Vergleich zu einem omnidirektionalen Modus mit langer Pulsbreite (60 μ s) hinsichtlich der Entwicklung von Habituationseffekten überlegen ist. Zudem werden langfristig zerebelläre Symptome, insbesondere Ataxie, unter den jeweiligen Stimulationskonditionen systematisch erfasst.

2 Material und Methoden

Für das vorliegende Forschungsprojekt liegt ein positives Ethikvotum vor, Studiennummer 5963R und Registrierungs-ID: 2017044258.

Voraussetzung zur Studienteilnahme war das Vorliegen eines gesicherten ET gemäß den aktuellen Diagnosekriterien. Die Elektrodenimplantation musste dabei mindestens 2 Monate vor Studienbeginn erfolgt sein. Vor Studieneinschluss mussten alle Patienten nach dem Konsens der *Good Clinical Practice* (GCP) und der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) aufgeklärt werden und schriftlich in die Teilnahme an der Studie einwilligen.

Ein eingeschränktes kognitives Verständnis oder eine körperliche Immobilität stellten ein Ausschlusskriterium dar.

2.1 Probanden

Das Patientenkollektiv (Tabelle 1) umfasste insgesamt zehn Probanden, davon fünf Frauen und fünf Männer. Das durchschnittliche Alter betrug 69.6 Jahre, der Median lag bei 73 Jahren

und die mittlere Therapiedauer unter THS belief sich auf 15.4 Monate. Es kamen Stimulations-systeme der Firmen Boston Scientific und Abbott zum Einsatz.

	Geschlecht	Alter (Jahre)	Dauer ET (Jahre)	THS seit (Monate)	Potenziell konfundierende Begleiter-krankungen
P01	m	80	> 60	12	PK mit RT rechts seit 10 J., Hüft-TEP links vor 3 Monaten
P02	m	54	6	12	Zusätzlich orthostatischer Tremor
P03	w	76	7	3	keine
P04	w	78	> 42	27	Knie-TEP rechts, Coxarthrose beid-seits
P05	m	78	> 60	27	Periphere arterielle Verschlusskrank-heit
P06	w	72	31	16	Hüft-TEP links
P07	w	62	22	18	Keine
P08	w	58	36	33	Keine
P09	m	64	17	2	Transforaminale lumbale interkor-porelle Fusion bei neuroforamineller Stenose L4 links
P10	m	74	7	4	keine

Tabelle 1: Allgemeine Charakteristika der Studienprobanden

Dargestellt sind Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, Dauer der THS-Therapie vor Studieneinschluss sowie die potenziell konfundierende Begleiterkrankungen der eingeschlossenen Probanden.

2.2 Studiendesign

Für die Untersuchung wählten wir ein prospektives, randomisiertes *Crossover*-Design mit dop-pelter Verblindung (Abb. 1). Als primäre Zielgrößen wurden die Tremorschwere, das Ausmaß der Ataxie sowie die Habituation definiert. Die Erhebung der Zielgrößen erfolgte mittels vali-dierter Tremor- und Ataxiescores sowie durch apparative Verfahren, die ab dem Unterkapitel 2.3 detailliert beschrieben werden.

Die Stimulationskonditionen waren sowohl dem Untersucher als auch dem Patienten während des gesamten Studienzeitraums unbekannt. Die Einstellungen am Stimulator wurden durch einen in der Anwendung der THS kundigen Neurologen vorgenommen. Bei jedem Studienteil-nehmer wurde das therapeutische Fenster der Tremorsuppression sowie die Schwelle der un-erwünschten Nebenwirkungen (Dysarthrie, Parästhesien, Kopfschmerzen und dystone Effekte) für jede Einstellung ermittelt. Die Schwellentestung erfolgte für den Untersucher verblindet in 0,1-mA-Schritten innerhalb der Grenzen von 0 bis 5 mA. Darüber hinaus war es jedem Patien-ten innerhalb des vierwöchigen Intervalls nach der initialen Einstellung möglich, Amplituden-anpassungen zur Feinabstimmung und somit eine weitere Optimierung des Stimulationseffek-tes vorzunehmen. Ein Abbruch der zugelosten Testbedingung war ebenfalls jederzeit möglich.

Nach einem monopolen Review zur Bestimmung der optimalen Stimulationshöhe und des optimalen Elektrodensegments, erfolgte zunächst eine Baseline-Erhebung von Tremor und Ataxie unter abgeschalteter Stimulation (OFF) über einen Zeitraum von einer Stunde. Die erste Randomisierung erfolgte per Münzwurf und diente der Zuteilung zu einem omnidirektionalen (O) oder direktionalen Stimulationsmodus (D). Innerhalb beider Gruppen wurde in einem zweiten Schritt erneut randomisiert, wobei per Münzwurf entschieden wurde, ob mit einer Pulsbreite von 40 μ s (40) oder 60 μ s (60) begonnen wird. Nach Einstellung der jeweiligen Stimulationsparameter erfolgte eine klinische Erhebung der Tremor- und Ataxieausprägung unmittelbar nach Beginn der Stimulation (t₁) sowie erneut nach vierwöchiger Stimulationsdauer unter identischen Bedingungen (t₂), jeweils unmittelbar vor dem Wechsel zur nächsten Stimulationsbedingung.

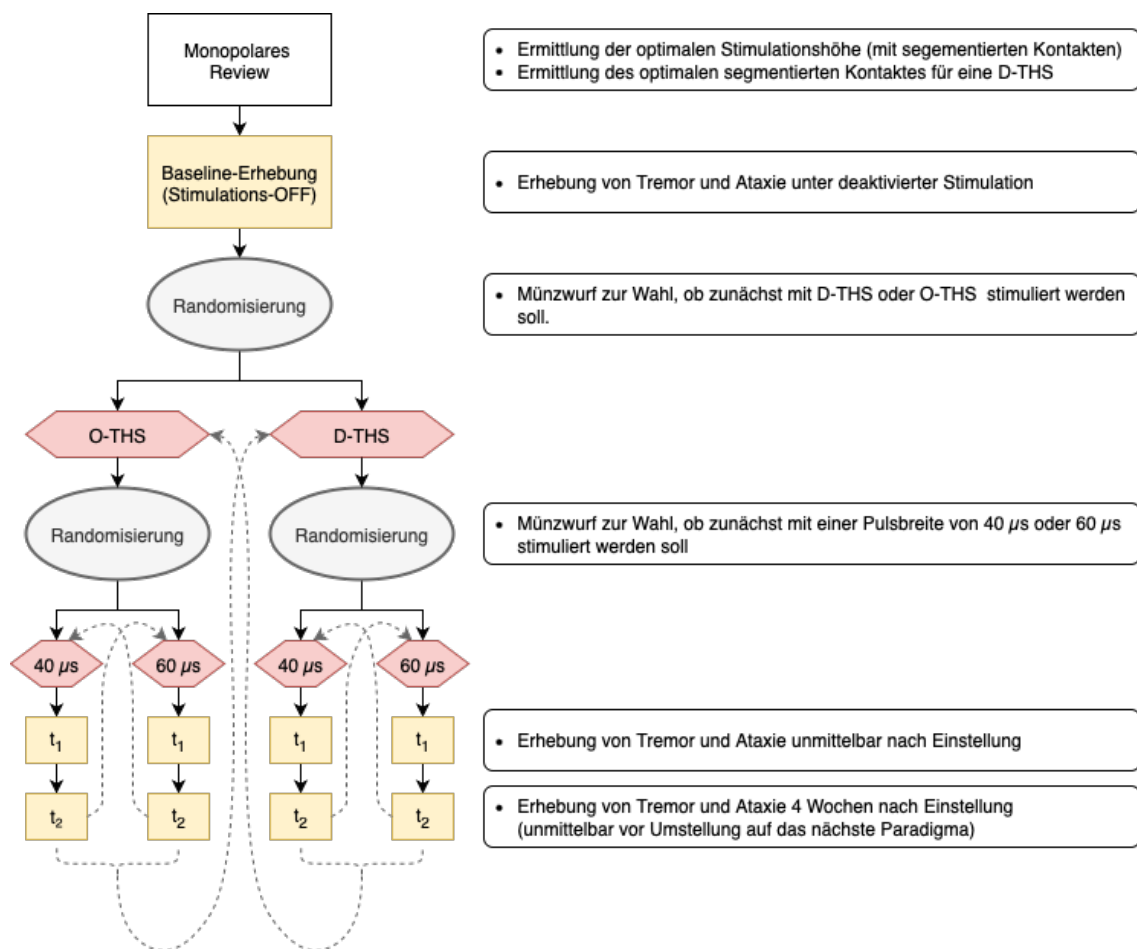


Abb. 1: Prospektives Crossover-Design mit Randomisierung und doppelter Verblindung

Dargestellt ist das verwendete Crossover-Design mit Randomisierung und doppelter Verblindung zur Testung der vier Konditionen (O40, O60, D40 und D60) im längsschnittlichen Verlauf (t₁ und t₂).

2.3 Erhebungsinstrumente

Die Erhebung der Zielgrößen erfolgte mittels validierter Tremor- und Ataxiescores sowie durch apparative Verfahren, die im Folgenden detailliert beschrieben werden.

2.3.1 Tremor- und Ataxiescores

Tremor Rating Scale (TRS) nach Fahn Tolosa Marin (1993)

Die Skala erfasst die Lokalisation des Tremors sowie die Intensität (0-4 Punkte). Insgesamt beinhaltet sie 21 Items und ist in 3 Teile gegliedert, wobei mit höherer Tremorintensität mehr Punkte im Score vergeben werden.

Teil A erfasst die Tremorintensität der verschiedenen Körperregionen: Zunge, Stimme, Kopf, Rumpf sowie obere und untere Extremitäten beidseits. Die Bewertung erfolgt jeweils unter Ruhe-, Halte-, Bewegungs- und Intentionstremorbedingungen. Für jede Kombination aus Körperregion und Bedingung wird ein Score vergeben. Die maximale Punktzahl beträgt 80.

Teil B bewertet die Ausführung feinmotorischer Aufgaben: die Handschrift, das Nachzeichnen einer großen und einer kleinen Spirale sowie das Zeichnen innerhalb dreier unterschiedlich breiter Spalträume, jeweils mit beiden Händen und ohne Abstützen von Unterarm oder Hand. Maximal erreichbar sind 36 Punkte.

Teil C umfasst ein anamnestisches Scoring alltagsrelevanter Funktionen wie Sprache, Essen, Trinken, Hygiene, Ankleiden, Schreiben und Arbeit. Hier sind maximal 28 Punkte erreichbar.

TRG (Tremor Research Group) Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS)

Das Assessment bewertet im Teil A anamnestisch die Alltagsfunktionalität und erfasst im Teil B die Lokalisation und Intensität des Tremors sowie spezifische Funktionsprüfungen (0-4 Punkte). Je höher die Tremorintensität, desto höher der Score.

Teil A bewertet die Auswirkungen des Tremors auf die Alltagsfunktionalität. Dabei werden verschiedene Aktivitäten wie Sprechen, Essen, Trinken, Hygiene, Anziehen, Einschenken, Schreiben und der Umgang mit Gegenständen (z. B. Schlüssel, Tablets) hinsichtlich der Beeinträchtigung durch den Tremor erfasst. Zudem wird die stärkste Einschränkung benannt und ebenso die sozialen Auswirkungen des Patienten berücksichtigt. Insgesamt können 48 Punkte erzielt werden.

Teil B erfasst die Lokalisation und Intensität des Tremors sowie spezifische Funktionsprüfungen. Untersucht werden Oszillationen am Kopf, Gesicht und in der Stimme. Die Beurteilung der oberen Extremitäten erfolgt durch: a) Halten beider Arme in Extension und parallel zum Boden; b) Halten beide Arme in Flexion; c) Nase-Finger-Versuch. Zur Überprüfung des Tremors an den unteren Extremitäten wird der Patient gebeten einen Fersen-Schienbein-Test durchzuführen. Zudem erfolgt die Zeichnung einer Spirale, eine Handschriftprobe sowie die Durchführung eines Punktannäherungstest mit einem Stift, an welcher der Tremor beurteilt wird. Zuletzt erfolgt die Bewertung des Standtremors bei einer Knieflexion von 10 bis 20°.

Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)

Der SARA erhebt mittels 8 Items, bilateral die Ataxie des Patienten. Je höher der Score, desto stärker die Ausprägung der Ataxie. Insgesamt können maximal 40 Punkte erreicht werden.

Das Item Gang (0-8 Punkte) beurteilt die Gangsicherheit bzw. das Gleichgewicht. Das Item Stand (0-6 Punkte) bewertet die Stabilität im Stehen. Das Item Sitzen (0-4 Punkte) erfasst die Rumpfstabilität des Patienten während des Sitzens. Durch das Item Sprachstörungen (0-6 Punkte) wird die Artikulationsfähigkeit und Sprachverständlichkeit beurteilt. Mittels Fingerverfolgung (0-4 Punkte) wird die Zielgenauigkeit überprüft. Durch den Nase-Finger-Test (0-4 Punkte) kann die Koordinationsfähigkeit ermittelt werden. Alternierende Handbewegung (0-4 Punkte) überprüfen die Ausführung von schnellen Bewegungen. Der Hacke-Schienbein-Versuch (0-4 Punkte) bewertet die Koordinationsfähigkeit der unteren Extremitäten.

International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)

Der ICARS setzt sich aus 4 Teilen zusammen. Wir verwendeten den ersten Teil, der sich auf Gang- und Standstörungen fokussiert, er umfasst 7 Items. Je höher der Score, desto stärker die Ataxie. Insgesamt können 36 Punkte erreicht werden.

Die Laufkapazität (0-8 Punkte) bewertet die Fähigkeit, eine Laufstrecke ohne Hilfsmittel zu bewältigen. Ein weiteres Item ist Ganggeschwindigkeit (0-4 Punkte). Die Standkapazität (0-6 Punkte) erfasst die das Gleichgewicht im Stand. Durch die Fußstandweite (0-4 Punkte) wird der Fußabstand ermittelt, der für einen stabilen Stand notwendig ist. Ebenso werden Körperschwankungen im engen Stand, bei geöffneten Augen (0-4 Punkte) sowie Köperschwankungen im engen Stand bei geschlossenen Augen (0-4 Punkte) erfasst. Durch das Item Sitzstabilität (0-4 Punkte) wird das Gleichgewicht und die Kontrolle im Sitzen des Patienten bewertet.

2.3.2 Apparative Stand- und Ganganalyse

Zur apparativen Messung der Stand- und Gangzyklen mittels statischer und dynamischer Druckverteilung kam die Zebris FDM3-Druckmessplattform (Zebris medical GmbH, Isny,

Deutschland) zur Anwendung. Die Plattform misst 307 x 60,5 x 2,1 cm (L x B x H) und besitzt eine Sensorenfläche von 298 x 54,2 cm (L x B) mit insgesamt 22.528 Sensoren. Die Abtastrate beträgt 100 Hz. Die Messplattform verwendeten wir in Verbindung mit der Software Noraxon Myoresearch Version 3.10 (Noraxon USA Inc., Scottsdale, AZ, USA) und dem Modul MyoPressure. Simultan erfolgte eine Videoaufzeichnung der unteren Extremitäten ohne Gesichtsaufzeichnung mittels zwei synchronisierter Kamerasysteme von Zebris. Die Stand- und Ganganalyse fanden unter standardisierten Bedingungen statt. Die Probanden waren angewiesen, auf Socken zu stehen und zu laufen.

Standanalyse

Den Probanden wurden folgende Anweisungen erteilt: Normales Stehen, Stehen mit geschlossenen Augen, Stehen mit paralleler Fußstellung für jeweils 30 Sekunden.

Zur Erfassung der Haltestabilität lassen sich grundsätzlich Druckveränderungen- bzw. Vektorabweichungen vom *Center of Pressure* (COP) in zwei Dimensionen (anterior-posterior und medial-lateral) analysieren.^{98,99} Als verwendete Marker dienten die 95 %-Konfidenzellipse bzw. das Konfidenzintervall der Fläche (mm²), welche die Gesamtfläche der zweidimensionalen Verschiebung abbilden. Die Geschwindigkeit (mm/s) wird durch die zeitliche Erfassung der Verschiebungen ermittelt. Die Pfadlänge (mm) errechnet sich durch die Gesamtstrecken-Verschiebung der zwei Dimensionen. Eine Vergrößerung der Pfadlänge ist als reduzierte Haltestabilität zu deuten.

Ganganalyse

Anhand der instruierten Anweisungen: Normales Gehen (für insgesamt zehn Bahnen) und Tandemgang (für zwei Bahnen) analysierten wir das Gangbild.

Als Ataxiemarker für das Gangbild dienten: Die Kadenz, sie ermittelt die Schritte pro Zeit (min) und kann sich bei einer Ataxie verringern. Die Geschwindigkeit (km/h) kann sich unter einem ataktischen Gang ebenso reduzieren. Die Doppelschrittlänge (cm) definiert die Streckenlänge desselben Fußes bei zwei aufeinanderfolgenden Bodenkontakten. Diese kann bei einer vorliegenden Gangataxie verkürzt sein. Die Spurbreite (cm) wird quer zur Laufrichtung an den Mittelpunkt der Fersenauftrittspunkte gemessen. Hieran lässt sich eine Abweichung von Ganglinienzentrum erkennen. Eine Verbreiterung kann ein Hinweis für eine Ataxie sein.

Grundsätzlich lassen sich innerhalb eines Gangzyklus die Gangphase (ca. 40 %) von der Standphase (ca. 60 %) abgrenzen und in weitere Subphasen separieren.¹⁰⁰ Wir maßen den Gangzyklus und unterteilten diesen in vier vereinfachte Subphasen: Die Schwungphase ist die Zeit, während das Bein ohne Bodenkontakt ist. Diese lässt sich noch weiter in eine initiale, eine mittlere und eine terminale Subphasen differenzieren. Letztere haben wir als Vorschwungphase separiert und gemessen. Die Gewichtsübernahme beschreibt den Gewichtsübertrag- bzw. Dämpfung auf das Bein über das Fuß- und Kniegelenk. In der Mittelstandsphase befindet

sich der Körperschwerpunkt direkt über dem Standbein und die Last ist vollständig auf den Fuß verlagert. Ein typisches Merkmal für einen ataktischen Gangzyklus ist eine Verlängerung der Standphase, bei gleichzeitiger Verkürzung der Gangphase.¹⁰⁹

2.4 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung wurde die R-Studio Version 2022.07.1 Built 554 (Posit, PBC, Boston, MA, USA) verwendet. Die Programmiersprache basiert auf R (R Core Team, Wien, Österreich). Im Weiteren sind die genutzten R-Packages aufgeführt:

package 'lme4'	version 1.1-35.1
package 'lmerTest'	version 3.1-3 (provides p-values in type I, II or III anova and summary tables for lmer model fits (cf. lme4) via Satterthwaite's degrees of freedom method.)
package 'sjPlot'	version 2.8.15 (Collection of plotting and table output functions for data visualization. [unter anderem auch LMM])
package 'ggplot2'	version 3.5.2 (graphische Darstellung
package 'ggbeeswarm'	version 0.7.2 (Provides two methods of plotting categorical scatter plots such that the arrangement of points within a category reflects the density of data at that region, and avoids over-plotting.)
package 'Skillings.Mack'	version 1.10 (The Skillings-Mack Test Statistic for Block Designs with Missing observations. Generalization of the statistic used in Friedman's ANOVA method and in Durbin's rank test. This nonparametric statistical test is useful for the data obtained from block designs with missing observations occurring randomly. A resulting p-value is based on the chi-squared distribution and Monte Carlo method.

Deskriptive Auswertung

Als Lagemaß und Streuungsmaß kamen das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) bzw. die Standardabweichung (σ) zur Anwendung. Als Referenzwert diente, wenn nicht anderes gekennzeichnet, immer der OFF-Zustand und es folgten die längsschnittliche Betrachtung von t1 und t2.

Die Visualisierung der Daten wird durch Boxplots dargestellt: Minimum, 25. Perzentil, Median, 75. Perzentil, Maximum.

Lineares gemischtes Modell

Zur Modellierung der statistischen Unterschiede wurde ein lineares gemischtes Modell (LMM) verwendet. Die Formel für das Modell lautet:

```
lmer(value ~ stim_state + mode + pulse_width + time + (1 | subject), data = df)
```

Innerhalb des Studiendesigns wurden die Aktivierung der Stimulation (OFF-Bedingung vs. ON-Bedingungen), der Stimulationsmodus (direktional vs. omnidirektional), die Pulsbreite (40 μ s vs. 60 μ s) sowie die Zeitpunkte (t1 und t2) als feste Effekte definiert. Die Modellierung berücksichtigte zufällige *Intercepts* auf Probandenebene, um individuelle Ausgangsunterschiede bei Tremor und Ataxie zu kontrollieren. Die abhängige Variable bildeten die Summenscores der Tremor- bzw. Ataxieskalen. Zur Prüfung der festen Effekte wurde ein zweiseitiger Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt. Die Modellgüte wurde anhand der marginalen und konditionalen Bestimmtheitsmaße (R^2) beurteilt, wobei das marginale R^2 die Varianz repräsentiert, die durch die fixen Effekte erklärt wird. Das konditionale R^2 hingegen repräsentiert die Varianz des gesamten Modells.

Skillings-Mack Test

Bei fehlender Normalverteilung unserer Daten, kleiner Stichprobe und unvollständigen Messreihen überprüften wir mittels Skillings-Mack Test unseren Datensatz, um gruppenbezogene Unterschiede nichtparametrisch zu analysieren. Die Berechnung erfolgte mittels Chi-Quadrat-Verteilung und Monte-Carlo-Simulation (10.000 Replikationen).

3 Ergebnisse

Im Verlauf zeigte sich, dass eine dauerhafte Beibehaltung einzelner Einstellungen nicht immer möglich war, obwohl vonseiten der Probanden vereinzelt Feinadjustierungen der Amplitude vorgenommen wurden. Ein Proband (P01) hatte sowohl unter der Stimulationskondition O40 als auch unter der Stimulationskondition O60 eine unmittelbare (t1) und adäquate Tremorsuppression, jedoch mussten diese aufgrund nicht tolerierbarer Dysarthrie sofort abgebrochen werden. Dies führte bei diesem Probanden zum Wegfall der Langzeitmessung (t2). Die Probanden (P05, P06 und P08) brachen die Kondition D40 während der Langzeitmessung ab, da keine ausreichende Tremorsuppression aufrechterhalten werden konnte. Eine detaillierte Darstellung der Randomisierungsergebnisse sowie der jeweils gewählten Stimulationsparameter findet sich in der folgenden Tabelle 2.

			Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
	Zyklus	Freq. (Hz)	Kathode(n)	Amplitude (mA)		Kathode(n)	Amplitude (mA)	
				t1	t2		t1	t2
P01	D60	130	2C	2,0	2,3	10C-	0,8	0,0
	D40	130	2C	3,4	3,4	10C-	0,0	0,0
	(O60)	Abbruch in t1 aufgrund nicht tolerierter Dysarthrie						
	(O40)							
P02	D60	130	5	1,8	1,8	13-	1,8	1,8
	D40	130	5	2,7	2,7	13-	2,1	2,1
	O40	130	567	2,5	2,5	131415-	2,8	2,8
	O60	130	567	2,0	2,0	131415-	1,8	1,8
P03	O60	130	567	2,0	2,6	131415-	1,5	1,5
	O40	130	567	4,0	4,0	131415-	2,5	2,5
	D40	130	7	2,0	4,2	14-G+	1,9	3,0
	D60	130	7	3,6	3,6	14-G+	2,6	2,6
P04	O40	130	2ABC	4,0	4,0	10ABC	1,5	1,5
	O60	130	2ABC	3,0	3,0	10ABC	3,5	3,5
	D40	130	2C	4,1	4,1	10C	3,8	3,8
	D60	130	2C	3,2	3,2	10C	3,0	3,0
P05	O60	160	2ABC	4,2	4,2	10ABC	3,2	3,2
	O40	160	2ABC	5,2	5,2	10ABC	4,6	4,6
	D60	160	2A	3,4	3,8	10C	2,7	3,0
	(D40)	160	2A	4,6	-	10C	4,5	-
P06	O40	130	3ABC	2,8	2,8	11ABC	6,0	6,0
	O60	130	3ABC	2,4	2,4	11ABC	4,7	4,7
	D60	130	3A	2,3	2,3	11A	4,1	4,1
	(D40)	130	3A	3,9	3,9	-	7,0	-
P07	O40	130	2ABC	2,7	3,0	11ABC	2,5	2,8
	O60	130	2ABC	2,7	2,8	11ABC	2,5	2,6
	D60	130	2B	2,0	2,15	11A	2,1	2,3
	D40	130	2B	2,75	2,75	11A	2,9	2,9
P08	O60	190	2ABC	1,9	1,9	10ABC	3,1	3,1
	O40	190	2ABC	3,2	3,3	10ABC	4,9	5,0
	D60	190	2C	2,0	2,4	11A	3,6	3,8
	(D40)	190	2C	2,8	-	11A	4,4	-
P09	D60	130	2C	1,0	1,0	10C	0,5	0,5
	D40	130	2C	2,4	1,3	10C	2,3	0,7
	O60	130	2ABC	2,0	2,0	10ABC	0,4	0,4
	O40	130	2ABC	2,5	2,5	10ABC	1,0	1,0
P10	D40	130	2C	2,3	2,3	11C	1,9	1,9
	D60	130	2C	1,5	1,5	11C	1,9	1,9
	O40	130	2ABC	1,7	1,7	11ABC	2,3	2,0
	O60	130	2ABC	1,0	1,0	11ABC	1,0	1,0

Tabelle 2: Randomisierungsergebnisse und Übersicht der Stimulationsparameter

Dargestellt sind die jeweiligen Konditionszuweisungen für die einzelnen Probanden sowie die zugehörigen Stimulationsparameter. Eine Klammersetzung () kennzeichnet den Abbruch einer Kondition aufgrund von Nebenwirkung oder insuffizienter Tremorsuppression.

3.1 Effekte der Tiefen Hirnstimulation auf die Tremorsuppression

Alle getesteten Stimulationskonditionen (D40, D60, O40 und O60) reduzierten, gemessen mit dem TRS, signifikant die Tremorausprägung im Vergleich zu keiner Stimulation (OFF). Der durchschnittliche TRS-Wert in der OFF-Messung betrug 71.3 Punkte ($p < 0.001$). Unter aktiver Stimulation, unabhängig von Modus, Pulsbreite und Zeitpunkt ließ sich eine Reduktion der Tremorschwere um durchschnittlich 29 Punkte ($p < 0.001$) feststellen. Die Messergebnisse des TETRAS zeigten sich ähnlich: Der durchschnittliche TETRAS-Wert in der OFF-Messung betrug 65.9 Punkte ($p < 0.001$). Unter aktiver Stimulation, unabhängig von Modus, Pulsbreite und Zeitpunkt ließ sich eine Reduktion der Tremorausprägung um durchschnittlich 19.9 Punkte ($p < 0.001$) nachweisen. Die Analyse des LMM konnte weder für einen einzelnen Modus (O vs. D) noch für die Pulsbreite (60 μ s vs. 40 μ s) einen signifikanten Unterschied beweisen. Als signifikanter Prädiktor konnte nur die Zeit ($p < 0.001$) identifiziert werden. Zum Zeitpunkt t1 zeigte sich eine geringere Tremorausprägung (TRS: 14.7 Punkte; TETRAS: 26.5 Punkte) als in t2 ($p < 0.001$). Längsschnittlich ergibt sich somit ein signifikanter Wirkungsverlust unter THS binnen vier Wochen, unabhängig von Modus und Pulsbreite. Beide Modelle zeigten einen hohen konditionalen R^2 -Wert (TRS: 0.81; TETRAS: 0.84) und auch einen hohen marginalen R^2 -Wert (TRS: 0.49; TETRAS: 0.69). Dies deutet darauf hin, dass ein großer Anteil der Varianz (TRS- und TETRAS- Werte) mit den festen Effekten des LMM erklärt werden kann. Die einzelnen Werte sind in der folgenden Tabelle 3 aufgeführt. Eine Visualisierung der Messwerte findet sich in Abb. 2.

Predictors	TRS			TETRAS		
	Estimates	CI	p	Estimates	CI	p
(Intercept)	71.3	62.3 – 80.3	<0.001	65.9	58.6 – 73.1	<0.001
THS (ON vs. OFF)	-29.0	-35.9 – -22.2	<0.001	-19.9	-26.2 – -13.6	<0.001
Modus [O vs. D]	-0.7	-4.8 – 3.5	0.746	-1.8	-5.6 – 2.0	0.346
PB (60 vs. 40 μ s]	-0.6	-4.7 – 3.4	0.762	-1.2	-4.9 – 2.6	0.537
Zeit [t1 vs. t2]	-14.7	-18.8 – -10.6	<0.001	-26.5	-30.3 – -22.8	<0.001
R^2	Marginal / Conditional: 0.49 / 0.81			Marginal / Conditional: 0.69 / 0.84		

Tabelle 3: Ergebnisse des LMM für TRS und TETRAS

Dargestellt sind die fixen Effekte (On vs. OFF), Modus (O vs. D), PB (60 μ s vs. 40 μ s) und Zeit (t1 vs. t2) sowie die marginalen und konditionalen R^2 -Werte. Der TRS und TETRAS zeigen bei hohen marginalen R^2 -Werten einen signifikanten Einfluss der THS auf das Gesamtergebnis über den Zeitverlauf ($p < 0.001$).

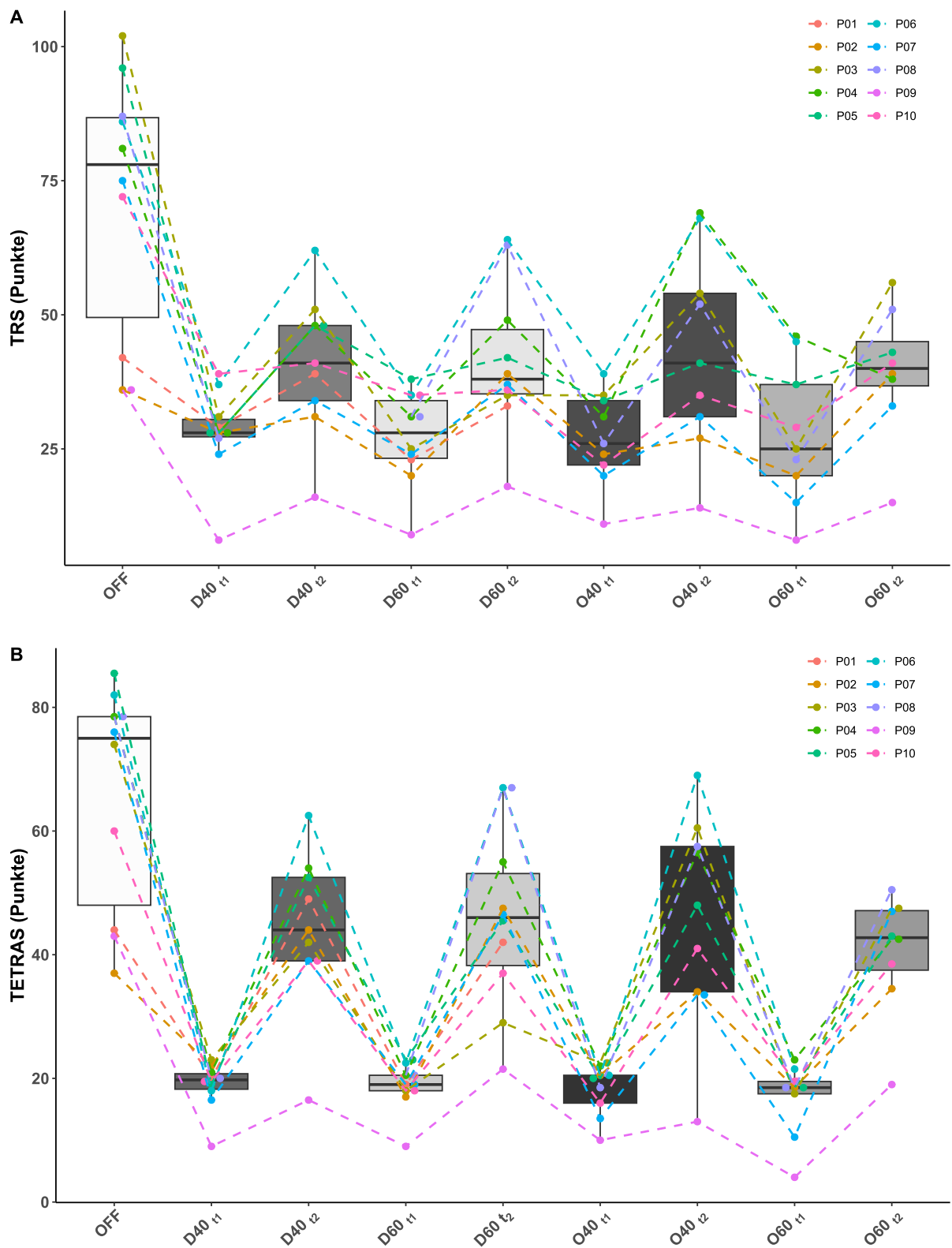


Abb. 2: Visuelle Darstellung des TRS (A) und TETRAS (B) für alle Stimulationskonditionen

Neben den Boxplots ist für jede Kondition (OFF, D40, D60, O40 und O60) auch der individuelle Ergebnisverlauf jedes Probanden in Form einer gefärbten gestrichelten Linie dargestellt. Visuell zeigt sich ein konsistentes Bild: Eine deutliche Reduktion über sämtliche Stimulationskonditionen im Vergleich zur pausierten Stimulation aber auch eine Zunahme der Tremorausprägung in der längsschnittlichen Observation (t1 vs. t2).

Aufgrund der kleinen Stichprobengröße ($n = 10$) des Datensatzes ergaben sich bei der Analyse mittels eines LMM statistische Einschränkungen. Daher testeten wir den Datensatz nichtparametrisch mittels Skillings-Mack-Test (Tabelle 4). Der Vergleich aller Konditionen (sowohl mit und ohne OFF-Kondition) zeigte für den TRS und den TETRAS hochsignifikante Unterschiede anhand der simulierten p-Werte (sim. $p < 0.001$). Diese Ergebnisse ließen sich auch für ausschließlich direktionale Konditionen oder die Pulsbreite replizieren. Der Vergleich aller THS-Konditionen zu den jeweiligen Zeitpunkten t1 und t2 eliminierte die Unterschiede (sim. $p > 0.05$). Der zeitliche Faktor ist somit für die signifikanten Unterschiede der vorherigen Gruppen verantwortlich. Gleichzeitig impliziert dies einen Wirkungsverlust der THS über die Zeit, jedoch unter Beibehaltung der konditionsspezifischen Unterschiede.

	TRS		TETRAS	
	SMS	sim. p-Wert	SMS	sim. p-Wert
Alle Gruppen:	56.285	< 0.001	60.471	< 0.001
Alle THS-Gruppen ohne OFF:	43.259	< 0.001	49.355	< 0.001
Nur omnidirektionale THS (*):	18.630	< 0.001	20.968	< 0.001
Nur direktionale THS:	20.842	< 0.001	23.148	< 0.001
Nur THS mit 60 μ s:	19.568	< 0.001	22.124	< 0.001
Nur THS mit 40 μ s:	17.639	< 0.001	21.670	< 0.001
Alle THS-Gruppen zu t1:	0.803	0.850	2.126	0.555
Alle THS-Gruppen zu t2:	1.983	0.586	0.796	0.860

Tabelle 4: Skillings-Mack-Test für TRS und TETRAS

Dargestellt sind jeweils der Skillings-Mack-Statistikwert (SMS) und die sim. p-Werte. Der Vergleich jeweils aller Konditionen zeigt hochsignifikante Unterschiede ($p < 0.001$). Eine Ausnahme bildet der Vergleich zwischen den THS-Gruppen zu t1 und t2 isoliert (TRS: $p = 0.850$ bzw. $p = 0.586$); (TETRAS: $p = 0.555$ bzw. $p = 0.860$). Die Messwerte von P01 mussten aufgrund des unmittelbaren Konditionsabbruchs bei omnidirektionaler Stimulation aus der Analyse (*) entfernt werden.

Eine ergänzende Post-hoc-Analyse mittels paarweisen Wilcoxon-Tests (Tabelle 5) ermittelte signifikante Unterschiede im Vergleich aller Stimulationskonditionen zum OFF-Zustand. Gleichmaßen zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten t1 und t2. Damit bestätigen die Post-hoc-Tests die zuvor im LMM ermittelten Ergebnisse.

A)	TRS							
	OFF	D40 t1	D40 t2	D60 t1	D60 t2	O40 t1	O60 t2	O60 t1
D40 t1	0.020							
D40 t2	0.020	0.020						
D60 t1	0.020	0.822	0.020					

D60 _{t2}	0.020	0.02	0.847	0.020				
O40 _{t1}	0.020	1.000	0.024	0.930	0.024			
O40 _{t2}	0.020	0.031	0.966	0.024	0.966	0.020		
O60 _{t1}	0.020	0.971	0.024	0.971	0.020	0.971	0.020	
O60 _{t2}	0.026	0.02	0.933	0.024	0.96	0.020	0.374	0.059
B) TETRAS								
	OFF	D40 _{t1}	D40 _{t2}	D60 _{t1}	D60 _{t2}	O40 _{t1}	O60 _{t2}	O60 _{t1}
D40 _{t1}	0.013							
D40 _{t2}	0.029	0.013						
D60 _{t1}	0.015	0.812	0.013					
D60 _{t2}	0.015	0.013	0.931	0.013				
O40 _{t1}	0.013	0.552	0.015	0.714	0.015			
O40 _{t2}	0.013	0.015	0.945	0.013	0.801	0.013		
O60 _{t1}	0.013	0.232	0.015	0.381	0.015	0.323	0.013	
O60 _{t2}	0.015	0.022	0.552	0.015	0.466	0.015	0.552	0.015

Tabelle 5: Post-hoc-Analyse für TRS und TETRAS

Paarweiser Wilcoxon-Test mit Korrektur für multiple Vergleiche nach Benjamini und Hochberg (*False Discovery Rate*, FDR). Dargestellt sind die jeweiligen korrigierten p-Werte sowohl für den TRS (A) als auch den TETRAS (B). Signifikante Ergebnisse mit einem p-Wert < 0.05 sind fettgedruckt dargestellt.

3.2 Effekte der Tiefen Hirnstimulation auf die Ataxie

Die Ataxie-Scores und deren Berechnung mittels LMM sind in der folgenden Tabelle 6 dargestellt. Unabhängig von der Kondition ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Ataxie-schwere feststellen, gemessen mit SARA und ICARS. Auch zwischen aktiver und pausierter Stimulation ließ sich kein signifikanter Unterschied ermitteln. Die Analyse der einzelnen Stimulationsparadigmen, einschließlich Modus, Pulsbreite und zeitlichem Verlauf, ergaben ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse. Die marginalen R²-Werte zeigen lediglich eine schwache Varianzaufklärung durch die festen Effekte in Hinblick auf SARA und ICARS. Eine Visualisierung der Daten ist in Abb. 3 zu sehen.

	SARA			ICARS		
Predictors	Estimates	CI	p	Estimates	CI	p
(Intercept)	15.7	12.5 – 18.9	<0.001	7.5	5.8 – 9.2	<0.001
THS (On vs. OFF)	-1.9	-4.2 – 0.4	0.111	-0.8	-2.2 – 0.5	0.212
Modus [O vs. D]	-0.2	-1.6 – 1.1	0.724	0.2	-0.6 – 1.0	0.633
PB (60 vs. 40 μ s)	-0.4	-1.7 – 1.0	0.610	-0.3	-1.1 – 0.5	0.495
Zeit [t1 vs. t2]	-1.3	-2.7 – 0.0	0.053	-0.5	-1.3 – 0.3	0.197
R ²	Marginal / Conditional: 0.05 / 0.68			Marginal / Conditional: 0.03 / 0.62		

Tabelle 6: Ergebnisse des LMM für SARA und ICARS

Dargestellt sind die fixen Effekte (On vs. OFF), Modus (O vs. D), PB (60 μ s vs. 40 μ s) und Zeit (t1 vs. t2). Das Model konnte keine nennenswerte Varianz der klinischen Ataxie-Scores aufklären, was die niedrigen marginalen R²-Werte darlegen (SARA: 0.05; ICARS: 0.03).

Auch im Skillings-Macks-Test zeigten sich analog weder für die Analyse aller Konditionen (SARA: sim. p-Wert = 0.288; ICARS: sim. p-Wert = 0.139) noch für den Vergleich der verschiedenen Erhebungen unter aktiver Stimulation (SARA: sim. p-Wert = 0.390; ICARS: sim. p-Wert = 0.254) ein signifikanter Unterschied, sodass auf eine tiefergreifende Analyse mit paarweisen Vergleichen verzichtet wurde.

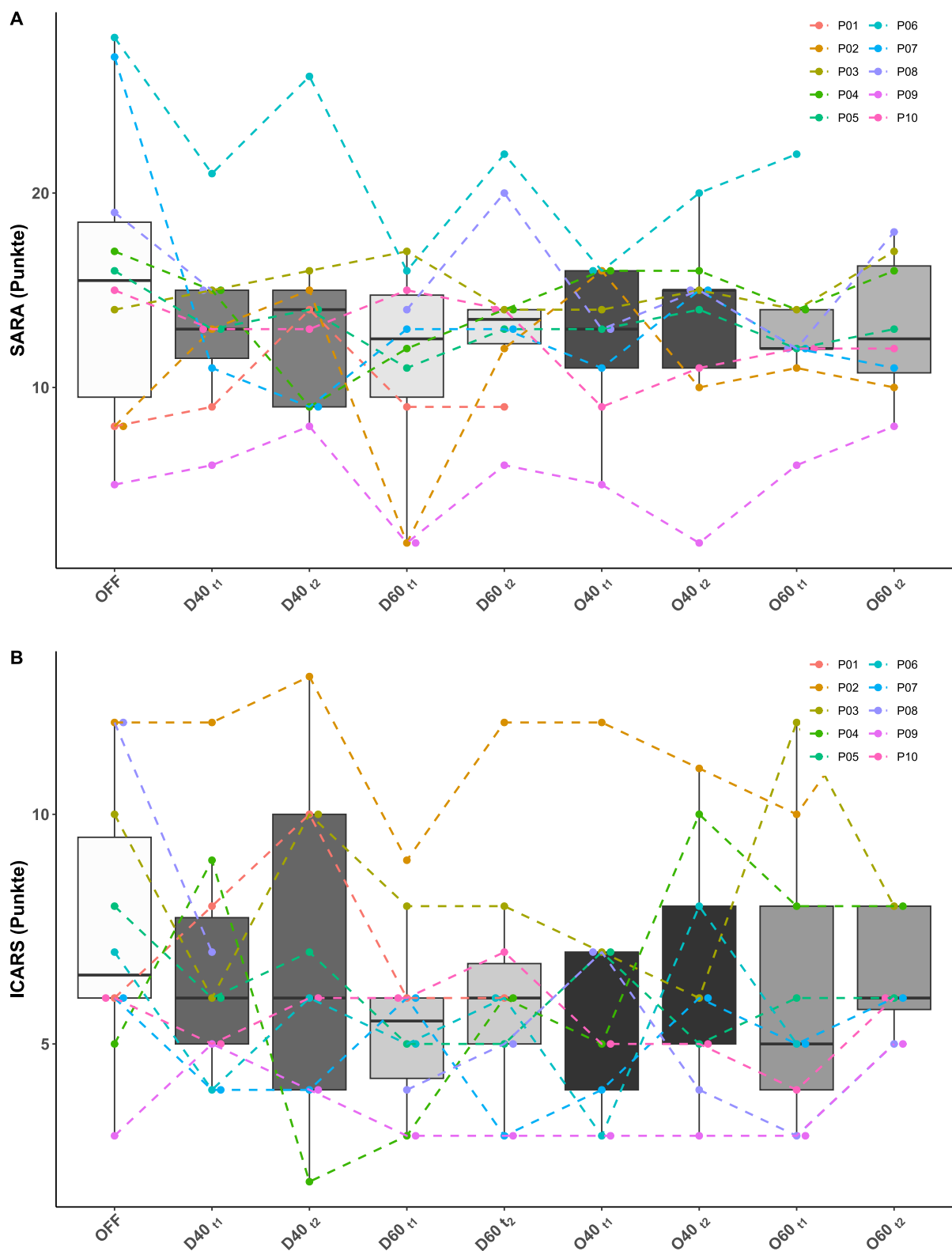


Abb. 3: Visuelle Darstellung des SARA (A) und ICARS (B) für alle Stimulationskonditionen

Neben den Boxplots für jede Kondition ist auch der individuelle Verlauf für jeden einzelnen Probanden in Form einer gestrichelten Linie (jeweils verschieden gefärbt) dargestellt. Visuell zeigt sich ein uneinheitliches Muster: Eine systematische Zuordnung der Ataxieschwere zu den jeweiligen Stimulationsbedingungen, einschließlich der OFF-Kondition, war nicht möglich.

3.3.1 Effekte der Tiefen Hirnstimulation auf den Stand

Die Standanalyse zeigt in der folgenden Abb. 4 den Einfluss der THS auf die posturale Stabilität der Probanden unter aktiver und pausierter Stimulation. Das Ablesen der Boxplots impliziert eine Steigerung der posturalen Stabilität bzw. einen stabileren Stand unter aktiver Stimulation, insbesondere bei erhöhtem koordinativem Anspruch (Augen geschlossen > Füße zusammen > Entspanntes Stehen), da sich Pfadlänge, Geschwindigkeit und 95% KI der Fläche tendenziell verkleinern. Jedoch wurden anhand der hohen Varianz sowie zahlreichen Ausreißern die interindividuellen Unterschiede im Einfluss der THS deutlich. Das LMM konnte keinen signifikanten Einfluss der festen Effekte auf die Stabilitätsmarker nachweisen. Die marginalen R^2 -Werte lagen in einem Bereich von 0.01 bis 0.09. Dies untermauert den Befund, dass sich die Unterschiede in der posturalen Stabilität nicht durch Pulsbreite, Modus und Zeit erklären lassen.

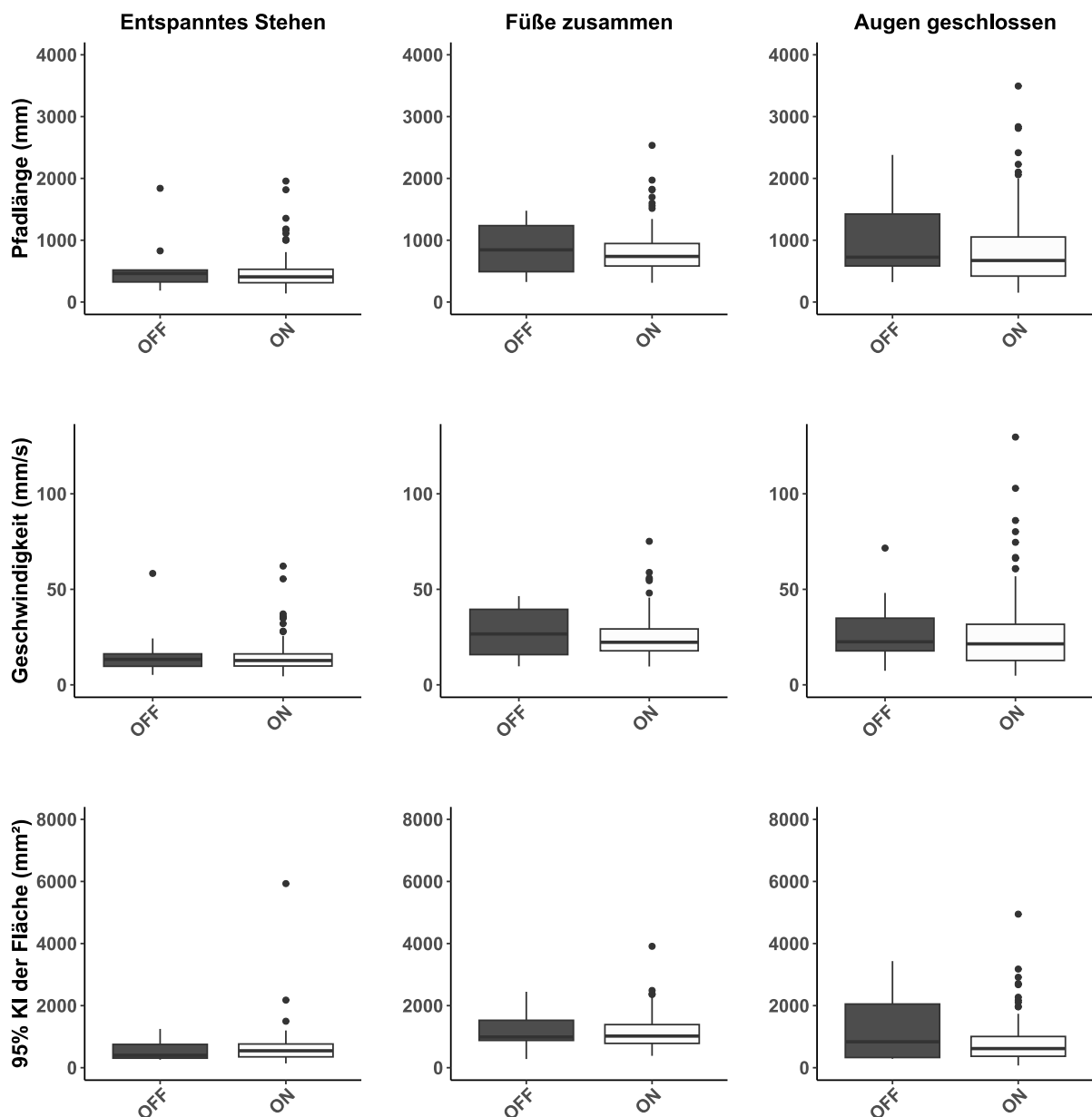


Abb. 4: Posturale Stabilität unter THS

Grafische Darstellung von neun Boxplots, welche die drei getesteten Standbedingungen, Entspanntes Stehen, Füße zusammen sowie Augen geschlossen abbilden. Gezeigt werden die Standmarker Pfadlänge, Geschwindigkeit und 95%-Konfidenzellipse der Fläche, jeweils unter aktiver und pausierter Stimulation. In allen Standbedingungen zeigen sich tendenziell niedrigere Medianwerte der Standmarker unter aktiver Stimulation. Gleichzeitig besteht eine hohe interindividuelle Varianz, erkennbar an breiten Interquartilsabständen sowie an Ausreißern außerhalb der Boxen.

3.2.2 Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf das Gangbild

Die Ganganalyse konnte ähnlich wie die Standanalyse keinen signifikanten Einfluss der THS auf das Gangbild identifizieren. Zur Visualisierung der Ergebnisse sind in Abb. 5 die einzelnen Gangparameter (Kadenz, Geschwindigkeit, Doppelschrittlänge und Spurbreite) und in Abb. 6 die Gangphasen (Schwungphase, Gewichtsübernahme, Mittelstandsphase und Vorschwungphase) dargestellt.

Die Modellierung der festen Effekte (Tabelle 7) zeigte lediglich für die omnidirektionale Stimulation eine signifikante Reduktion der Doppelschrittlänge ($p=0.016$), jedoch bei einer zu vernachlässigenden Varianzaufklärung von $R^2=0.02$. Somit ließ sich für die direktionale Stimulation keine gesteigerte posturale Stabilität nachweisen. Die Ergebnisse wurden durch den Skillings-Mack-Test, dargestellt in Tabelle 8, bestätigt. Die festen Effekte des LMM konnten die Varianz der ausgewählten Gangphasen nicht signifikant aufklären, gleichzeitig besteht auch hier eine niedrige Modellgüte, bei einem marginalen R^2 von 0.01 bis 0.02 (Tabelle 9).

Insgesamt zeigte sich an den getesteten Probanden sowohl unter zeitunabhängiger aktiver als auch pausierter Stimulation eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität in Bezug auf das Gangbild. Somit scheinen die gangmodulierenden Einflüsse außerhalb der analysierten festen Effekte zu liegen.

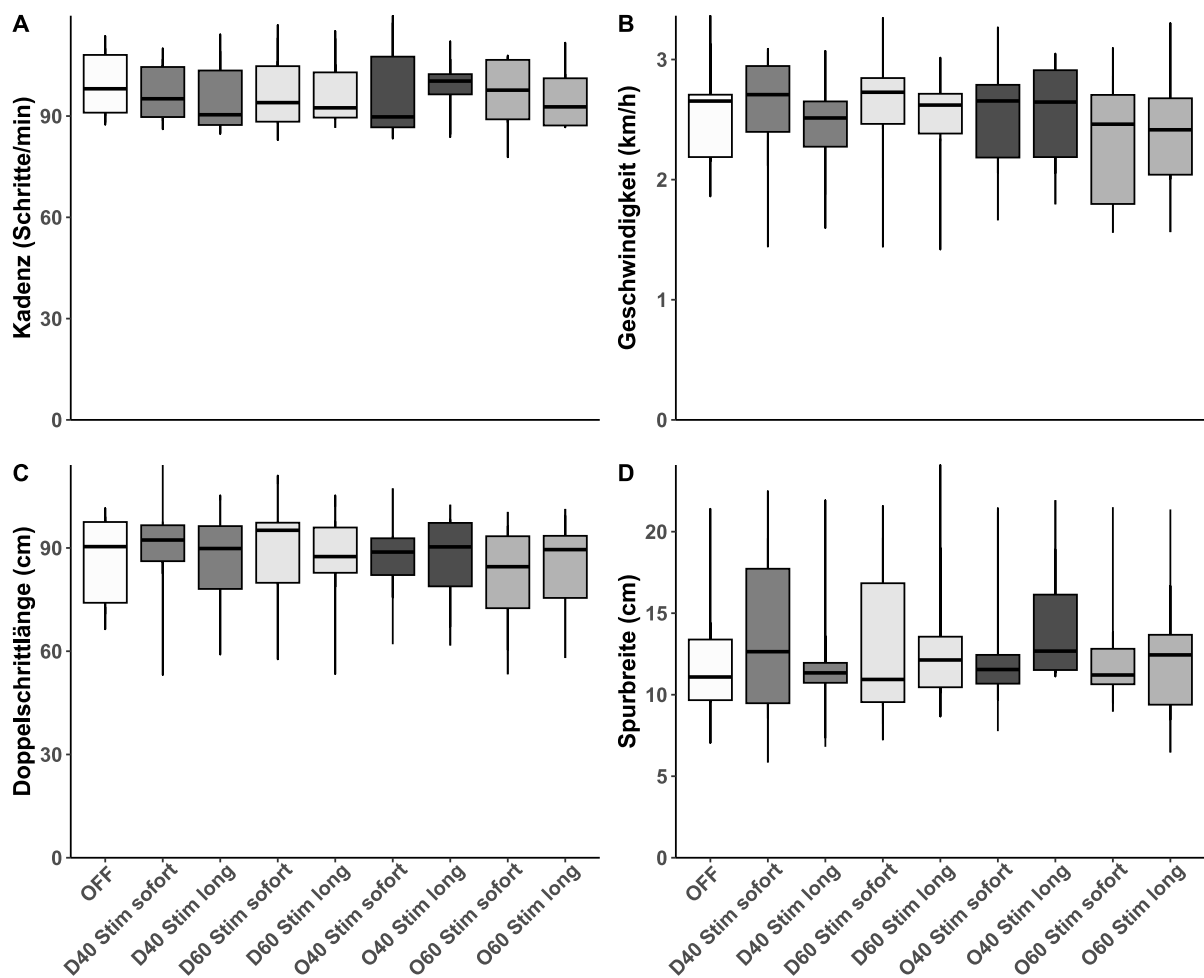


Abb. 5: Effekte der THS auf die Gangparameter

Dargestellt sind vier Panels, welche die Gangparameter A) Kadenz, B) Geschwindigkeit, C) Doppelschrittlänge und D) Spurbreite zeigen. In jedem Panel werden die verschiedenen Stimulationskonditionen durch Boxplots abgebildet. Die Gangparameter zeigen unabhängig von der jeweiligen Stimulationskondition keine konsistenten und systematischen Veränderungen; ebenso zeigt sich zwischen den Stimulationskonditionen nur eine geringe Medianverschiebung. Die Median- und Interquartilsabstände der Gangparameter Kadenz und Doppelschrittlänge zeigen sich nahezu deckungsgleich, während die Spurbreite die höchste inter- und intraindividuelle Varianz demonstriert.

	Kadenz (Schritte/min)			Geschwindigkeit (km/h)		
Predictors	Estimates	CI	p	Estimates	CI	p
(Intercept)	99.5	92.8 – 106.2	<0.001	2.5	2.2 – 2.9	<0.001
THS (On vs. OFF)	-2.2	-8.3 – 3.9	0.471	0.0	-0.2 – 0.3	0.757
Modus [O vs. D]	-0.5	-4.2 – 3.1	0.771	-0.1	-0.3 – 0.0	0.083
PB (60 vs. 40 μ s]	-0.8	-4.4 – 2.8	0.663	-0.1	-0.2 – 0.1	0.287
Zeit [t1 vs. t2]	0.1	-3.5 – 3.7	0.962	0.0	-0.1 – 0.2	0.704
R ²	Marginal / Conditional: 0.01 / 0.46			Marginal / Conditional: 0.02 / 0.66		
	Doppelschrittlänge (cm)			Spurbreite (cm)		
Predictors	Estimates	CI	p	Estimates	CI	p
(Intercept)	86.3	77.2 – 95.5	<0.001	11.8	8.9 – 14.7	<0.001
THS (On vs. OFF)	3.0	-2.0 – 7.9	0.238	1.3	-0.7 – 3.2	0.198

Modus [O vs. D]	-3.7	-6.7 – -0.7	0.016	-0.4	-1.6 – 0.8	0.501
PB (60 vs. 40 μ s]	-2.0	-5.0 – 0.9	0.171	-0.5	-1.6 – 0.7	0.431
Zeit [t1 vs. t2]	0.6	-2.3 – 3.6	0.680	0.1	-1.0 – 1.3	0.845
R ²	Marginal / Conditional: 0.02 / 0.81			Marginal / Conditional: 0.01 / 0.72		

Tabelle 7: Ergebnisse des LMM für die einzelnen Gangparameter

Dargestellt sind die Gangparameter Kadenz, Geschwindigkeit, Doppelschrittlänge und Spurbreite sowie die Modellierung der festen Effekte THS (On vs. OFF), Modus (O vs. D), PB (60 μ s vs. 40 μ s) und Zeit (t1 vs. t2). Nur die omnidirektionale Stimulation konnte bei niedrigem marginalen R²-Wert (0.02) die Doppelschrittlänge signifikant um 3.7cm (p= 0.016) reduzieren.

Value	SMS	sim. p-Wert	Value	SMS	sim. p-Wert
Kadenz	3.75	0.89	Schwung	3.10	0.94
Geschwindigkeit	4.44	0.83	Gewichtsübernahme	5.66	0.70
Doppelschrittlänge	9.21	0.33	Mittelstandsphase	4.82	0.79
Spurbreite	10.71	0.21	Vorschwungphase	3.51	0.91

Tabelle 8: Skillings-Mack-Test für die einzelnen Gangparameter

Dargestellt sind die Gangparameter Kadenz, Geschwindigkeit, Doppelschrittlänge und Spurbreite; ebenso wurden die Gangphasen Schwung, Gewichtsübernahme, Mittelstandsphase und Vorschwungphase getestet. Dargestellt sind jeweils der Skillings-Mack-Statistikwert (SMS) und der sim. p-Wert. Der Vergleich aller Konditionen zeigte keine signifikanten Unterschiede.

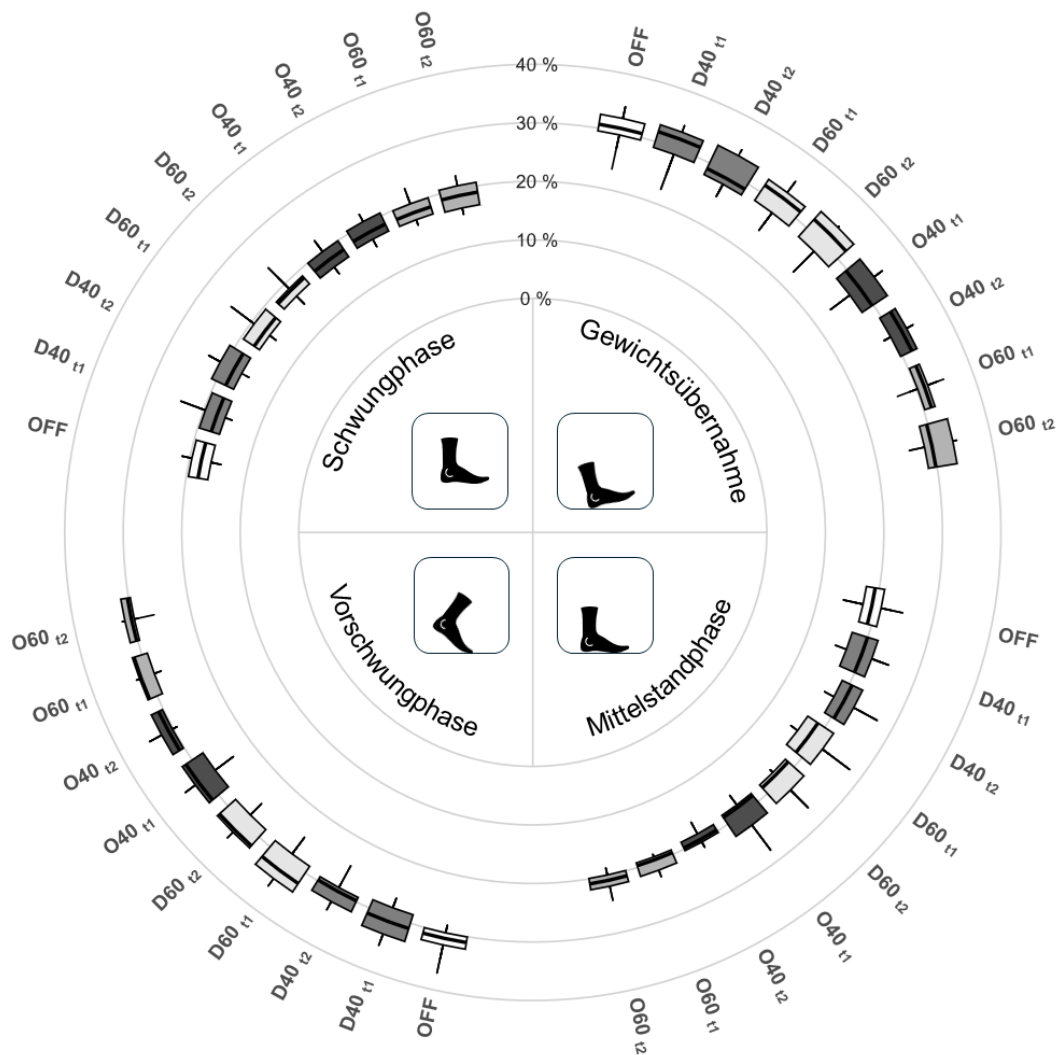


Abb. 6: Effekte der THS auf ausgewählte Gangphasen

Für die Schwungphase, Gewichtsübernahme, Mittelstandsphase und Vorschwungphase ist eine radiäre Boxplot-Anordnung dargestellt, welche die verschiedenen Stimulationskonditionen zu den jeweiligen Zeitpunkten t1 und t2 abbildet. Die Ringanordnung spiegelt den prozentualen Anteil einer Phase zur gesamten Schwungphase (= 100 %) wider und hat im Zentrum 0 % und im äußersten Ring 40 %. Die Medianwerte der einzelnen Phasen zeigen keine systematischen Verschiebungen, gleichzeitig weisen die Interquartilsabstände und die Whisker starke Überlappungen auf.

	Schwungphase (%)			Gewichtsübernahme (%)		
Predictors	Estimates	CI	p	Estimates	CI	p
(Intercept)	30.4	28.4 – 32.5	<0.001	19.4	17.5 – 21.3	<0.001
THS (On vs. OFF)	-0.0	-1.8 – 1.8	0.975	0.7	-1.1 – 2.6	0.430
Modus [O vs. D]	0.5	-0.6 – 1.6	0.334	0.1	-1.0 – 1.2	0.882
PB (60 vs. 40 μ s]	0.1	-1.0 – 1.2	0.873	0.2	-0.8 – 1.3	0.664
Zeit [t1 vs. t2]	-0.1	-1.2 – 1.0	0.838	-0.5	-1.5 – 0.6	0.408
R ²	Marginal / Conditional: 0.01 / 0.51			Marginal / Conditional: 0.01 / 0.40		
	Mittelstandsphase (%)			Vorschwungphase (%)		
Predictors	Estimates	CI	p	Estimates	CI	p
(Intercept)	31.6	29.9 – 33.3	<0.001	18.0	16.4 – 19.6	<0.001
THS (On vs. OFF)	-0.8	-2.4 – 0.7	0.300	0.5	-0.3 – 1.3	0.250
Modus [O vs. D]	-0.3	-1.2 – 0.6	0.532	0.2	-0.3 – 0.7	0.436

PB (60 vs. 40 μ s]	-0.1	-1.0 – 0.8	0.806	0.1	-0.4 – 0.6	0.712
Zeit [t1 vs. t2]	0.2	-0.7 – 1.2	0.611	-0.2	-0.7 – 0.3	0.369
R ²	Marginal / Conditional: 0.02 / 0.46			Marginal / Conditional: 0.01 / 0.84		

Tabelle 9: Ergebnisse des LMM für ausgewählte Gangphasen

Dargestellt sind die vier Gangphasen Schwungphase, Gewichtsübernahme, Mittelstandsphase, Vorschwungsphase sowie die Modellierung der festen Effekte THS (On vs. OFF), Modus (O vs. D), PB (60 μ s vs. 40 μ s) und Zeit (t1 vs. t2). Keiner der festen Effekte kann signifikant zur Varianzaufklärung beitragen; ebenso zeigt sich eine niedrige Modellgüte der festen Effekte bei einem marginalen R² zwischen 0.01 und 0.02, abhängig von der jeweiligen Gangphase.

4 Diskussion

Die THS bietet eine sehr wirksame Therapie bei pharmakologisch refraktärem ET. Im zeitlichen Verlauf treten allerdings Toleranz- und Habituationseffekte sowie zerebelläre Nebenwirkungen auf.^{6,95} Die vorliegende Arbeit untersuchte erstmals, über einen Beobachtungszeitraum von vier Wochen, im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Studie, die Effekte der Pulsbreite (40 μ s vs. 60 μ s) sowie des Modus (omnidirektionale vs. direktionale Stimulation) auf Habituationseffekte und Ataxie der THS bei ET. Bisherige und ähnliche Studien untersuchten lediglich kurze Beobachtungszeiträume von zwei Tagen, wiesen kein vollständiges *Crossover*-Design auf und schlossen zusätzlich PK-Probanden ein.^{101,102}

4.1 Einfluss von Pulsbreite und Modus auf die Tremorsuppression und Habituation

Unter allen Konditionen (D40, D60, O40 und O60) konnte in unserem Kollektiv eine signifikante Tremorreduktion ($p < 0.001$) im Vergleich zur OFF-Bedingung nachgewiesen werden. Jedoch zeigte sich keine Kondition als besonders vor- oder nachteilhaft in ihrer Wirksamkeit. Unsere Ergebnisse decken sich somit mit der bestehenden Evidenz, dass eine wirksame Tremorsuppression sowohl mit direktonaler als auch mit kurzer Pulsbreite erzielt werden kann. Bis dato existiert kein Nachweis für eine eindeutige Überlegenheit einer spezifischen Stimulationskondition. Anhand der klinischen Tremorskalen (TRS und TETRAS) zeigte sich eine konsistente und signifikante ($p < 0.001$) Abnahme der therapeutischen Wirksamkeit innerhalb von vier Wochen, in allen Konditionen. Der von uns gewählte Beobachtungszeitraum von über vier Wochen sollte für eine robuste Erfassungsquote von Habituationseffekten sorgen, da diese binnen weniger Tage bis Wochen auftreten können.⁶ Unsere Daten untermauern somit den evidenten zeitabhängigen Wirksamkeitsverlust der THS unter aktiver Stimulation.

Es ist bisher nicht eindeutig geklärt, wie groß der Einfluss der Krankheitsprogression ist und welcher Anteil auf den stimulationsinduzierten Habituationseffekt am Wirksamkeitsverlust der Stimulation entfällt. Eine methodisch limitierte Schätzung gibt erste Hinweise: Der gemessene monatliche Wirkungsverlust ist rechnerisch zu 87 % (KI 47 %- 128 %) auf den Krankheits-

progress und nur zu 13 % (KI –28 %- 53 %) auf einen nicht signifikanten stimulationsinduzierten Habituationseffekt zurückzuführen.⁹⁴ Die Größen der Konfidenzintervalle deuten dabei auf eine große Unsicherheit hin. Gleichzeitig gilt es anzumerken, dass dieser Befund auf einem Gruppenvergleich von THS-Probanden (ON vs. OFF) basiert. Die erste Messung fand durchschnittlich 13.1 Monate nach Implantation und nur unter aktiver Stimulation statt, sodass es sich hierbei nicht um Akuteffekte handelte. Grundsätzlich muss bei der Wirksamkeitsbewertung von THS auch ein unmittelbarer Läsionseffekt durch die Elektrodenimplantation berücksichtigt werden, da dieser einen langfristigen Effekt auf das neuronale Netzwerk ausübt.¹⁰³ Insgesamt ist es methodisch sehr schwierig, eine differenzierende, robuste und quantitative Aussage über den langfristigen Wirksamkeitsverlust der THS bzw. die Krankheitsprogression zu treffen.

Neben der stimulationsinduzierten Tremorsuppression bewirkt die THS vermutlich weitere positive Effekte. Eine Untersuchung an PK-Patienten unter THS-Therapie zeigte postoperativ (fünf Monate), mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung und Modellierung, umfangreiche neuroplastische Veränderungen.¹⁰⁴ Betroffen waren hierbei sensomotorische, präfrontale/limbische und olfaktorische Hirnregionen. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigte sich nach fünf Monaten THS eine gesteigerte Knoten-Effizienz in den meisten Hirnarealen sowie eine Reduktion der Knoten-Effizienz in der präzentralen sensomotorischen Region. Die Knoten-Effizienz stammt aus der Graphentheorie und ist ein Parameter, der die Leistungsfähigkeit der Informationsübertragung innerhalb eines (neuronalen) Netzwerks angibt.¹⁰⁵ Die Autoren folgern, dass es durch den Einfluss der THS zu einer funktionellen und strukturellen „Gesundung“ kommen kann.¹⁰⁴

Die stimulationsinduzierten Habituationseffekte müssen unter den dargelegten Aspekten immer im zeitlichen Zusammenhang analysiert werden. Habituations- und Toleranzentwicklungen können schon innerhalb von Tagen bis Wochen auftreten. Unsere Beobachtung erfasste sowohl unmittelbare Effekte (t1) als auch Endpunkte eines Beobachtungszeitraums von vier Wochen (t2) und stellt bis dato die längste prospektive Episode zur Ermittlung von Habituationseffekten dar. TRS und TETRAS zeigten in der Analyse mittels LMM bei hohen marginalen R^2 -Werten (TRS: 0.49; TETRAS: 0.69) einen signifikanten Einfluss der THS auf das Gesamtergebnis über den Zeitverlauf ($p < 0.001$). Gleichzeitig zeigten sich auch hohe konditionale R^2 -Werte (TRS: 0.81; TETRAS: 0.84), was darauf hinweist, dass die individuellen Unterschiede den größten Anteil an der Varianzaufklärung ausmachen. Grundsätzlich demonstriert das gewählte LMM eine gute Modellanpassung der festen und zufälligen Effekte. Es sollte dennoch nicht unerwähnt bleiben, dass für R^2 keine einheitlich definierten Gütekriterien existieren, vielmehr findet sich in der Literatur ein weites Spektrum an kontextabhängigen Schwellenwerten.^{106,107} Der durchgeführte Skillings-Mack-Test für den TRS und den TETRAS zeigte hochsignifikante Unterschiede zwischen den Stimulationskonditionen ($p < 0.001$). Die Ergebnisse deuten bestätigend darauf hin, dass der Faktor Zeit die zugrunde liegenden Gruppenunterschiede erklärt.

4.2 Einfluss von Pulsbreite und Modus auf die Ataxie

Unsere Ergebnisse, gemessen mit den Ataxiescores SARA und ICARS, sowie die Stand- und Ganganalyse mit der Zebris-FDM3-Plattform, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Stimulationskonditionen. Dies traf sowohl auf die unmittelbare als auch auf die langfristige Stimulation zu. Die eingeschlossenen Probanden wiesen keine relevanten ataktischen Merkmale auf. Unter keiner Kondition kam es zu einem signifikanten Neuauftreten oder einer Verschlechterung einer Ataxie. Die mittlere Stimulationsdauer pro Stimulationskondition betrug hierbei vier Wochen. In unserem Kollektiv führten wir überwiegend therapeutische und vereinzelt supratherapeutische Stimulation durch. Letztere hatten ataktische Effekte unmittelbar erkennen lassen. Exemplarisch kam es bei P01 (Tabelle 2) in beiden omnidirektionalen Konditionen zu einem Abbruch aufgrund einer nicht tolerierbaren Dysarthrie. Akute und subakute Stimulationseffekte, die über eine kurzfristige synaptische Verstärkung oder Schwächung vermittelt werden, wurden durch unser Studiendesign erfasst. Für die Ausbildung einer chronischen Ataxie war der Beobachtungszeitraum wahrscheinlich zu kurz. Eine Prognose über das spätere Auftreten einer chronischen (stimulationsinduzierten) Ataxie lässt sich anhand unserer Untersuchung nicht ableiten. Eine größere retrospektive *Single-Center*-Untersuchung an über 100 Patienten zeigte, dass sich eine (chronische) stimulationsinduzierte Ataxie im Durchschnitt erst nach 5.5 ± 0.3 Jahren ausbildet.⁴ Zentrale Risikofaktoren, die zu ataktischen Störungen führen, sind eine bereits vorhandene Ataxie (Hazard Ratio [HR]: 13.51; 4.02–47.66), Alter bei der Operation (HR: 2.30; 1.21–4.66) und die Krankheitsdauer (HR: 0.95; 0.92–0.98).⁴ Wichtig ist jedoch festzuhalten, dass eine stimulationsinduzierte Ataxie, binnen 72 Stunden reversibel sein kann.⁵ Somit scheinen maladaptive Netzwerkstrukturen prinzipiell umkehrbar zu sein.

Ergebnisse aus einer Metastudie (Limitation: Einschluss weniger Studien mit geringer Fallzahl und kurzen Beobachtungszeiten) zeigten, dass ataktische Patienten von einer kurzen Pulsbreite profitieren, ohne dass die Wirksamkeit der Tremorsuppression reduziert wird.¹⁰⁸ Eine weitere Untersuchung zeigte, dass niedrigere Pulsbreiten (40 μ s) hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils günstiger sind, da sich das therapeutische Fenster durch eine höhere Schwelle für Nebenwirkungen vergrößert.⁷ Die directionale Stimulation kann hingegen bereits bei einer niedrigeren therapeutischen Schwelle (Tremorsuppression durch vergleichsweise niedrigere Stimulationsintensität) das therapeutische Fenster vergrößern, gleichzeitig blieb die Schwelle für Nebenwirkungen im Vergleich zur omnidirektionalen Stimulation konstant.⁸ Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit lassen sich die zuvor genannten Studienergebnisse nicht direkt bestätigen. Eine ältere Untersuchung zeigte, dass sich Patienten mit ET unter THS (hohe Pulsbreite) im ON- und OFF-Zustand in Bezug auf ataktische Ausprägungen nicht unterscheiden.¹⁰⁹ Dieses Ergebnis deckt sich eher mit unseren Daten. Vielmehr scheinen inter- und intraindividuelle Faktoren an der Ausbildung einer Ataxie unter THS mitbeteiligt zu sein. Unsere Ergebnisse des LMM bestätigen diese Annahme, da die festen Effekte keinen signifikanten Anteil (mit einer nicht relevanten Ausnahme) an der Varianzaufklärung der Ataxie hatten. Dies trifft

sowohl auf die Ergebnisse der Stand- als auch der Ganganalyse zu. Hintergrundig muss berücksichtigt werden, dass sich bei Patienten mit ET eine Ataxie bzw. Kleinhirndysfunktion unabhängig von einer Therapie mit THS entwickeln kann.¹¹⁰ Eine durchgeführte Untersuchung zeigte, dass die THS sowohl in der ET-Gruppe mit Ataxie als auch in der ET-Gruppe ohne Ataxie keinen Einfluss auf die Verstärkung einer bestehenden Ataxie oder die Ausbildung einer neuen Ataxie hatte.¹¹⁰ Dieser Befund ist aufgrund der minimalen Beobachtungszeit (ON-OFF-Wechsel binnen 30 min) limitiert, stützt jedoch unsere Ergebnisse. Die Ataxie kann somit sowohl ein Korrelat des ET als auch ein stimulationsinduzierter Effekt sein, für Letzteres spricht die Reversibilität der Ataxie unter pausierter Stimulation.⁵

Eine weitere Untersuchung zeigte, dass eine adäquate Stimulation zur Tremorsuppression gleichzeitig einen positiven Einfluss auf die Ataxie-Suppression ausüben kann. Erst eine supratherapeutische Stimulation führt zur unmittelbaren Verstärkung ataktischer Symptome, bei erhaltender Tremorsuppression.¹¹¹ Diesbezüglich lässt sich anmerken, dass ein Tremor gleichzeitig die koordinativen Fähigkeiten einschränken kann. Neurophysiologisch gehen Fasano et al. davon aus, dass die Tremorreduktion über die kortiko-thalamo-kortikale Schleife und die Ataxiereduktion über die zerebello-thalamo-kortikale Schleife vermittelt werden.¹¹¹ Die Autoren folgern, dass Tremor und Ataxie zwei unabhängige Störungen darstellen.¹¹¹

Insgesamt ordnen sich unsere Daten in die Evidenzlage aus vielen Einzelstudien mit geringer Fallzahl ein und es bleibt ungewiss, wie sich die Interaktion aus Elektrodenlage, Läsionseffekten sowie vorausgegangene Stimulationsparameter auf die Ausbildung oder Verstärkung einer Ataxie auswirken. Dennoch liegen solide Befunde vor, die zeigen, dass eine suboptimale Elektrodenlage vermehrt zu zerebellären Symptomen führt.^{5,86} Darüber hinaus verdichtet sich die Evidenz, dass sowohl der Einsatz kurzer Pulsbreiten als auch der direktionale Stimulationsmodus Ataxien reduzieren kann.^{7,8,108,112} Es lässt sich somit anhand der Ergebnisse dieser Arbeit folgern, dass die Verwendung kurzer Pulsbreiten, auch gepaart mit einem direktionalen Stimulationsmodus, eine wirksame Tremorsuppression erzeugt. Dabei zeigte sich eine solche Stimulationskondition weder als vor- noch als nachteilig in Bezug auf die Ataxie.

4.3 Tremor, Ataxie und Alterungsprozess

Eine besondere Herausforderung stellt die Differenzierung von Tremor und Ataxie anhand von Scoringssystemen dar, insbesondere bei ET-Patienten unter THS. Wie bereits beschrieben, kann eine adäquate Stimulation mit niedriger Pulsbreite günstig auf die Reduktion ataktischer Störungen wirken. Gleichzeitig kann die THS mögliche ataktische Symptome überdecken oder grundsätzlich zerebelläre Nebenwirkungen verursachen. Ausgehend von dieser Problematik konnte eine Arbeit mit zwei Experimenten unter Einbeziehung ballistischer Bewegungen zeigen, dass Tremor und Dysmetrie zwei voneinander unabhängige Phänomene bei ET-Patienten sind und somit apparativ messbar und differenzierbar bleiben.¹¹³ Dieses klinische Ergebnis

deckt sich mit der neurophysiologischen Hypothese von Fasano et al., dass Tremor und Ataxie unterschiedliche Dysfunktionen darstellen.¹¹¹

Die vorliegende Arbeit ist die erste, die Ataxie und Habituation als Endpunkte systematisch und langfristig abbildet. Unsere Daten zeigen signifikante Habituationseffekte unter allen Kon-ditionen (D40, D60, O40 und O60) über den Längsschnitt von vier Wochen, jedoch keine signi-fikanten Veränderungen bei den ataktischen Symptomen. Neben den im vorangegangenen Ka-pitel erörterten Limitationen könnte insbesondere die Differenzierungsschwierigkeit von Ata-xie und Tremor dazu beitragen, dass ataktische Symptome in Studien, einschließlich dieser, nicht adäquat erfasst werden. Bei einer längerfristigen Beobachtung über Jahre und Jahr-zehnte von ET-Patienten unter THS müssen Gang- und Balancestörungen, die Ausdruck einer Ataxie sein können, auch im Kontext des Alterungsprozesses erfasst und analysiert werden. Denn unabhängig von einer Intervention mit THS haben Patienten mit ET eine siebenfach hö-here Prävalenz an Gangstörungen.¹¹⁴ Gang- und Balancestörungen stellen eine Symptomatik dar, die unabhängig von einer Stimulation auftritt und sowohl mit anderen Erkrankungen als auch stark mit dem Lebensalter assoziiert ist.¹¹⁵ Patienten mit einer zerebellären Ataxie zeigen ein Gangbild mit reduzierter Ganggeschwindigkeit, reduzierter Kadenz, reduzierter Doppel-schrittlänge und einer verkürzten Schwungphase zugunsten einer verlängerten Stand- und Doppelstandphase. Die Standweite ist verbreitert, die Schrittzeit verlängert und die Schrittv-a-riabilität erhöht.¹¹⁶ ET- Patienten mit Balance- und Gangstörungen weisen große Überschnei-dungen mit den beschriebenen Gangcharakteristika einer zerebellären Ataxie auf. Ausgenom-men sind hierbei jedoch der verbreiterte Stand und die deutliche Abweichung vom Gang-pfad.¹¹⁵

Die Überlagerung von Ataxie und Tremor stellt ein klinisch hochrelevantes Problem dar. Zu-künftige Fragestellungen, die insbesondere Ataxie und Tremor im Zusammenhang untersu-chen, sollten bei ausreichenden Ressourcen auf elektrophysiologische Untersuchungen zu-rückgreifen. Die alleinige Anwendung von Scoringsystemen, selbst durch ein geschultes Auge, könnte hier zu kurz greifen. Eine alltagspraktikable Lösung stellt ein passives Monitoring durch *Wearables* dar. Vorteilhaft ist hierbei, dass ein kontinuierliches, nicht nur punktuell-es Monitoring möglich ist. Gleichzeitig kann dies als digitaler Biomarker motorischer Symptome dienen. Mit hoher Zuverlässigkeit wird dies beispielsweise in der PASADENA-Studie angewendet.¹¹⁷

4.4 Strategien zur Umgehung von Habituationseffekten

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Verwendung kurzer Pulsbreiten und direktonaler Stimula-tion in den Kontext bestehender Wechselstrategien eingeordnet werden kann und das Spekt-rum möglicher Kompensationsmechanismen in Bezug auf Habituationseffekte und Ataxie er-weitert. Durch einen vierwöchigen Wechsel der Stimulationsparameter (D40, D60, O40 und O60) in unserem Kollektiv konnte eine adäquate Tremorsuppression erzielt werden, dabei musste vereinzelt die kumulative Stimulationsintensität erhöht werden (Tabelle 2). Gleich-

zeitig wurde jedoch auch eine habituierende Wirkung beobachtet. Es existieren bereits verschiedene Wechselstrategien, die sich häufig auf Daten von Fallberichten stützen und erfolgreich zur Sicherung des individuellen Therapieerfolgs eingesetzt werden. Im Folgenden werden die wichtigsten Ansätze zusammengefasst.

Die passagere Deaktivierung der Stimulation, bekannt als *DBS Holiday*, stellt eine Option dar, eine langfristige Tremorkontrolle zu sichern. Hierbei wird die Stimulation für mindestens zwei Tage unterbrochen, was zu einem *Wash-out* (vollständiges Abklingen der Wirkung) führt. Nach einem initialen *Tremor-Rebound* und einer anschließenden Rückkehr des Tremors auf das Ausgangsniveau kann die Stimulation mit einer niedrigeren Intensität fortgeführt werden, wodurch für etwa drei Wochen eine wirksame Tremorsuppression erzielt werden kann.¹¹⁸ Aufgrund der häufig notwendigen Erhöhung der Stimulationsintensität bei habituierten Patienten, können dadurch stimulationsassoziierte Nebenwirkungen reduziert werden.

Die *On-Demand-Stimulation* bzw. *Night-Off* ist ein weiteres Konzept zur Reduktion von Habituationseffekten.⁹⁴ Vor allem die nächtliche Abschaltung stellt theoretisch eine gute Möglichkeit für einen regelmäßigen *Wash-out* dar, da Patienten während des Schlafs weniger durch den Tremor beeinträchtigt sind. Allerdings fehlen bislang robuste klinische Studien, die diesen theoretischen Vorteil eindeutig belegen. Ein zusätzlicher Vorteil ist die potenzielle Verlängerung der Batterielaufzeit durch reduzierte Gesamtlaufzeiten.

Eine weitere Strategie besteht im Wechsel von Stimulationsparametern. Dabei werden vorab definierte Stimulationsgruppen programmiert, die sich in Frequenz, Pulsbreite, Intensität und Elektrodenkonfiguration unterscheiden. Im Rahmen einer Pilotstudie konnte mit einem wöchentlichen Wechsel zwischen zwei vorab definierten tremorsuppressiven Stimulationsgruppen (A/B) über 12 Wochen eine konstante Tremorkontrolle ohne relevante Habituation realisiert werden.¹¹⁹ In Case-Reports (n = 3) wurde über mehrere Wochen mit vier alternierenden Gruppen (A/B/C/D), die vom Patienten selbst bei verminderter Tremorsuppression gewechselt wurden, eine gute Symptomkontrolle erreicht. Es bestand kein festes Wechselschema und es wurde stets mit einer Pulsbreite von mindestens 60 µs stimuliert.¹²⁰ Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde eine weitere Untersuchung durchgeführt, die einen täglichen Wechsel zwischen zwei Stimulationsprogrammen implementierte. Dieses Konzept zeigte jedoch keinen Vorteil in Bezug auf Habituationseffekte.¹²¹ Die Autoren vermuteten, dass längere Stimulationsdauern notwendig sind, um Habituationseffekte zu vermeiden oder zu reduzieren. Das Konzept der alternierenden Stimulationsgruppen bietet Patienten eine gute Option, wenn ein *Night-off* oder *DBS-Holidays* aufgrund eines starken *Tremor-Rebounds* oder großer Ängste vor der Stimulationsdeaktivierung nicht umsetzbar sind.

Eine weitere individualisierte Strategie stellt das *Anatomical-based-programming* dar. Unter der Verwendung patientenspezifischer Bildgebungsdaten (cCT und cMRT) kann durch spezielle Software die optimale Elektroden Selektion und Kontaktkonfiguration bestimmt werden. Eine systematische Überprüfung des *Anatomical-based-programming* auf Habituationseffekte und Ataxie bei ET-Patienten wurde bislang noch nicht durchgeführt. Bei PK-Patienten konnte

eine deutlich schnellere Programmierung bei gleicher Motorsymptom-Kontrolle im Vergleich zur klinisch orientierten Programmierung realisiert werden.¹²² Durch die intraoperative Ableitung von Beta-Lokalfeldpotenzialen resultierte ein ähnliches Ergebnis.¹²³

4.5 MRgFUS als Alternative zur THS bei therapierefraktärem Tremor

Unstrittig sind sowohl die hohe Effektivität der THS bei ET als auch die damit verbundenen Probleme, wie Habituation und zerebelläre Nebenwirkungen. Die MRgFUS stellt eine weitere Behandlungsoption bei ansonsten therapierefraktärem ET dar.^{77,78} In mehreren Studien zeigte sich die MRgFUS in der Tremorsuppression als sehr wirksam, insbesondere bei ET-Patienten mit mittelgradigem bis starken Tremor.¹²⁴ Erste unkontrollierte Studien zeigten eine Tremor-reduktion von 81 % nach drei Monaten an der dominanten Hand¹²⁵ sowie eine Verbesserung der Tremorsymptomatik um 75 % gegenüber dem Baseline-Niveau nach zwölf Monaten.¹²⁴

Ähnlich wie bei der THS entwickelt sich unter dem Einfluss der MRgFUS ein Wirkungsverlust der Tremorsuppression im Zeitverlauf. Eine Metaanalyse zeigte nach 36 Monaten im Vergleich zu 3 Monaten nach der Behandlung einen Wirkungsverlust von 8.8 %.¹²⁶

In einem systematischen Review wurden THS und MRgFUS direkt verglichen: THS-Patienten erzielten eine mittlere Tremorreduktion in Höhe von 60.1% (SD: ± 9.7), während Patienten mit MRgFUS eine Reduktion von 55.6% (SD: ± 8.2) erreichten.¹²⁷ Dabei war die Tremorreduktion nur für die bilaterale THS-Gruppe im Vergleich zur MRgFUS-Gruppe signifikant ausgeprägter. Eine Verbesserung der Lebensqualität fiel im MRgFUS-Kollektiv mit 61.9% (SD: ± 7.9) signifikant höher aus als in der THS-Gruppe (52.5%; SD: ± 16.2). Es existieren signifikante Unterschiede in der Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen sowie Komplikationen: Gangstörungen und Muskelbeschwerden traten bei 34.4% der MRgFUS-Patienten, jedoch nur bei 10.8% der THS-Patienten auf. Parästhesien traten im MRgFUS-Kollektiv mit einer Häufigkeit von 36.7% und in der THS-Gruppe von 10.4% auf. Sprachprobleme wurden bei 5.5% der MRgFUS-Patienten und bei 11.1% der THS-Patienten dokumentiert. Charakteristische Komplikationen der THS ergeben sich aus der apparativen Technik oder dem operativen Eingriff selbst: Fehlfunktionen der Elektroden traten bei 11.4% der Patienten auf, Infektionen bei 1.8%, intrakranielle Blutungen bei 1.1%, Krampfanfälle bei 0.5% sowie Ödeme und Hämatome zusammen bei 0.1%. Diese Probleme wurden bei der MRgFUS-Gruppe nicht beobachtet.¹²⁷

Hinsichtlich der tremorsuppressiven Wirkung und der Möglichkeit zur Nachjustierung der Stimulationsparameter bleibt die THS der MRgFUS-Therapie weiterhin überlegen. Für die typischen THS-Nebenwirkungen, wie z.B. Ataxie, zeigte sich bei der MRgFUS sogar eine noch höhere Häufigkeit.¹²⁷ Auftretende ataktische Symptome können bei der MRgFUS nicht durch Anpassung der Stimulationsparameter kompensiert werden und persistieren somit eher. Gleichmaßen ist auch unter MRgFUS mit Habituationseffekten zu rechnen. Die MRgFUS bietet

einen geringen signifikanten Vorteil hinsichtlich Dysarthrie (Differenz von 5.6 Prozentpunkten) und Lebensqualität (Differenz von 9.4 Prozentpunkten).¹²⁷

4.6 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit untersuchte erstmalig über einen Beobachtungszeitraum von vier Wochen, im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Studie, die Effekte der Pulsbreite (40 μ s vs. 60 μ s) sowie der Kontaktauswahl (omnidirektionale vs. direktionale Stimulation) auf die Habituationseffekte und Ataxie der THS bei ET.

In allen Konditionen ließ sich eine wirksame Tremorsuppression nachweisen ($p < 0.001$). Die längsschnittliche Betrachtung zeigte unter allen Stimulationskonditionen signifikante Habituationseffekte ($p < 0.001$), jedoch keine signifikante Zu- oder Abnahme der Ataxie. Keine der Stimulationsbedingungen erwies sich hinsichtlich der Endpunkte Tremorsuppression, Habituation und Ataxie als überlegen oder unterlegen. Die Gleichwertigkeit der Stimulationskonditionen eröffnet somit die Möglichkeit, auftretende Habituationseffekte durch einen Stimulationswechsel (D40, D60, O40 und O60) zu umgehen. Unsere Ergebnisse ordnen sich somit in die Wechselstrategien sowie in die bestehende Evidenz ein. Bedingt durch das Studiendesign, die geringe Fallzahl ($n = 10$) und ethische Implikationen ist ein Beobachtungszeitraum von vier Wochen für das Auftreten ataktischer Symptome wahrscheinlich zu kurz, um stimulationsinduzierte neuroplastische Netzwerkveränderungen zu beobachten. Zur Erfassung von Habituationseffekten scheint der Beobachtungszeitraum ausreichend lang zu sein, da sich in unseren Ergebnissen eindeutige Effekte zeigten.

Bis jetzt erfassen die verfügbaren prospektiven Studien nur kurze Beobachtungszeitpunkte, geringe Fallzahlen oder unvollständige *Crossover*-Designs. Ebenso liegen bislang keine Ergebnisse aus multizentrischen Studien- oder Registerstudien vor, die prospektive Analysen über größere Fallzahlen ermöglichen würden, wenngleich eine Registerstudie (ClinicalTrials.gov ID: NCT04032470) der Boston Scientific Corporation derzeit läuft. Gegenwärtig stellt die VIM-THS die effektivste Behandlung bei therapierefraktärem Tremor dar, insbesondere aufgrund der verschiedenen Anpassungsmöglichkeiten, die eine Begrenzung von Nebenwirkungen und Habituationseffekten der Stimulation ermöglichen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Louis ED, McCreary M. How common is essential tremor? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2021;11(1). doi:10.5334/tohm.632
2. Della Flora E, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: A systematic review. *Movement Disorders*. 2010;25(11):1550-1559. doi:10.1002/mds.23195
3. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg*. 2006;104(4):506-512. doi:10.3171/jns.2006.104.4.506
4. Chiu SY, Nozile-Firth K, Klassen BT, et al. Ataxia and tolerance after thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;80(July):47-53. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.09.009
5. Reich MM, Brumberg J, Pozzi NG, et al. Progressive gait ataxia following deep brain stimulation for essential tremor: adverse effect or lack of efficacy? *Brain*. 2016;139(11):2948-2956. doi:10.1093/brain/aww223
6. Fasano A, Helmich RC. Tremor habituation to deep brain stimulation: Underlying mechanisms and solutions. *Movement Disorders*. 2019;34(12):1761-1773. doi:10.1002/mds.27821
7. Moldovan AS, Hartmann CJ, Trenado C, et al. Less is more – Pulse width dependent therapeutic window in deep brain stimulation for essential tremor. *Brain Stimul*. 2018;11(5):1132-1139. doi:10.1016/j.brs.2018.04.019
8. Bruno S, Nikolov P, Hartmann CJ, et al. Directional Deep Brain Stimulation of the Thalamic Ventral Intermediate Area for Essential Tremor Increases Therapeutic Window. *Neuromodulation*. 2021;24(2):343-352. doi:10.1111/ner.13234
9. Louis ED, Broussolle E, Goetz CG, Krack P, Kaufmann P, Mazzoni P. *Historical Underpinnings of the Term Essential Tremor in the Late 19th Century*.; 2008.
10. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement Disorders*. 2010;25(5):534-541. doi:10.1002/mds.22838
11. Song P, Zhang Y, Zha M, et al. The global prevalence of essential tremor, with emphasis on age and sex: A meta-analysis. *J Glob Health*. 2021;11. doi:10.7189/JOGH.11.04028
12. Louis ED, Thawani SP, Andrews HF. Prevalence of essential tremor in a multiethnic, community-based study in northern Manhattan, New York, N.Y. *Neuroepidemiology*. 2009;32(3):208-214. doi:10.1159/000195691
13. Louis ED, Marder K, Cote L, et al. Differences in the Prevalence of Essential Tremor Among Elderly African Americans, Whites, and Hispanics in Northern Manhattan, NY. *JAMA Neurol*. 1995;52(12):1201-1205. doi:10.1001/archneur.1995.00540360079019
14. Schneier FR, Barnes LF, Albert SM, Louis ED. Characteristics of social phobia among persons with essential tremor. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;62(5):367-372. doi:10.4088/JCP.v62n0511
15. Lan E, Ouis DL. *Clinical Practice ESSENTIAL TREMOR*. Vol 345.; 2001. www.nejm.org
16. Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE, et al. Essential tremor in twins. *Neurology*. 2001;57(8):1389 LP - 1391. doi:10.1212/WNL.57.8.1389
17. Lorenz D, Frederiksen ; H, Moises ; H, Kopper ; F, Deuschl ; G, Christensen K. *High Concordance for Essential Tremor in Monozygotic Twins of Old Age*.; 2004.

18. Testa CM. Reviews Key issues in essential tremor genetics research : Where are we now and how can we move forward ? *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2012;3:1-19. doi:10.7916/D8Q23Z0Z
19. Jasinska-Mygaa B, Widerb C. Genetics of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(SUPPL. 1). doi:10.1016/s1353-8020(11)70043-8
20. Hopfner F, Helmich RC. The etiology of essential tremor: Genes versus environment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46:S92-S96. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.07.014
21. Sheng-Han Kuo, MD1, Guomei Tang, PhD1, Elan D. Louis, MD MSc1, 2, 3, 4, Karen Ma, MS3, Rachel Babij, MS3, Matthew Balatbat, MS3, Ety Cortes, MD2, 5, Jean-Paul G. Vonsattel, MD2, 5, Ai Yamamoto, PhD1, 5, David Sulzer, PhD1, and Phyllis L. Faust MP 1Department. Lingo-1 Expression is Increased in Essential Tremor Cerebellum and is Present in the Basket Cell Pinceau. 2013;71(2):233-236. doi:10.1038/mp.2011.182.doi
22. E.D. L. Essential tremors: A family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol*. 2009;66(10):1202-1208. doi:10.1001/archneurol.2009.217
23. Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ. [Essential tremor. Is it a neurodegenerative disease]. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(3):98-99. doi:10.1016/j.medcli.2008.12.030
24. Benito-León J. Essential tremor: a neurodegenerative disease? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014;4:252. doi:10.7916/D8765CG0
25. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: A population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):423-425. doi:10.1136/jnnp.2008.147223
26. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-León J. Risk of incident dementia in essential tremor: A population-based study. *Movement Disorders*. 2007;22(11):1573-1580. doi:10.1002/mds.21553
27. Louis ED. Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology*. 2008;31(3):139-149. doi:10.1159/000151523
28. Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, Ebert MH, Jacobowitz DM, Kopin IJ. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1983;80(14):4546-4550. doi:10.1073/pnas.80.14.4546
29. Layton DW, Bogen KT, Knize MG, Hatch FT, Johnson VM, Felton JS. Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: An analysis and implications for research. *Carcinogenesis*. 1995;16(1):39-52. doi:10.1093/carcin/16.1.39
30. Louis ED, Zheng W, Applegate L, Shi L, Factor-Litvak P. Blood harmane concentrations and dietary protein consumption in essential tremor. *Neurology*. 2005;65(3):391-396. doi:10.1212/01.wnl.0000172352.88359.2d
31. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Population-based study of baseline ethanol consumption and risk of incident essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(5):494-497. doi:10.1136/jnnp.2008.162701
32. Scarmeas N, Louis ED. Mediterranean diet and essential tremor: A case-control study. *Neuroepidemiology*. 2008;29(3-4):170-177. doi:10.1159/000111579
33. Ong YL, Deng X, Tan EK. Etiologic links between environmental and lifestyle factors and Essential tremor. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(5):979-989. doi:10.1002/acn3.758
34. Louis ED, Factor-Litvak P, Parides M, Andrews L, Santella RM, Wolff MS. Organochlorine pesticide exposure in essential tremor: A case-control study using biological and occupational exposure assessments. *Neurotoxicology*. 2006;27(4):579-586. doi:10.1016/j.neuro.2006.03.005

35. Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L, et al. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect.* 2003;111(14):1707-1711. doi:10.1289/ehp.6404
36. Dogu O, Louis ED, Tamer L, Unal O, Yilmaz A, Kaleagasi H. Elevated blood lead concentrations in essential tremor: A case-control study in Mersin, Turkey. *Environ Health Perspect.* 2007;115(11):1564-1568. doi:10.1289/ehp.10352
37. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Population-based prospective study of cigarette smoking and risk of incident essential tremor. *Neurology.* 2008;70(19):1682 LP - 1687. doi:10.1212/01.wnl.0000311271.42596.32
38. Quik M, Perez XA, Bordia T. Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2012;27(8):947-957. doi:10.1002/mds.25028
39. Louis ED, Jurewicz EC, Parides MK. Case-control study of nutritional antioxidant intake in essential tremor. *Neuroepidemiology.* 2005;24(4):203-208. doi:10.1159/000084713
40. Llinás, R. ; Volkind RA. The olivo-cerebellar system: Functional properties as revealed by harmaline-induced tremor. *Exp Brain Res.* 1973;18(1):69-87. doi:10.1007/BF00236557
41. Louis ED. Understanding essential tremor: Progress on the biological front. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(6). doi:10.1007/s11910-014-0450-z
42. Kuo SH, Erickson-Davis C, Gillman A, Faust PL, Vonsattel JPG, Louis ED. Increased number of heterotopic Purkinje cells in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(9):1038-1040. doi:10.1136/jnnp.2010.213330
43. Raethjen J, Deuschl G. The oscillating central network of Essential tremor. *Clinical Neurophysiology.* 2012;123(1):61-64. doi:10.1016/j.clinph.2011.09.024
44. Schnitzler A, Gross J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(4):285-296. doi:10.1038/nrn1650
45. Schnitzler A, Timmermann L, Gross J. Physiological and pathological oscillatory networks in the human motor system. In: *Journal of Physiology Paris.* Vol 99. ; 2006:3-7. doi:10.1016/j.jphysparis.2005.06.010
46. Schnitzler A, Münks C, Butz M, Timmermann L, Gross J. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Movement Disorders.* 2009;24(11):1629-1635. doi:10.1002/mds.22633
47. Pollok B, Gross J, Dirks M, Timmermann L, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of voluntary tremor. *Journal of Physiology.* 2004;554(3):871-878. doi:10.1113/jphysiol.2003.051235
48. Jordan E. Axelrad, BS; Elan D. Louis, MD, MSc; Lawrence S. Honig, MD, PhD; Ingrid Flores, MS; G. Webster Ross, MD; Rajesh Pahwa, MD; Kelly E. Lyons, PhD; Phyllis L. Faust, MD, PhD; Jean Paul G. Vonsattel M, Background: Reduced Purkinje Cell Number in Essential Tremor. *Arch Neurol.* 2008;65(1):101-107.
49. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JPG, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 Cases compared with 21 controls. *Brain.* 2007;130(12):3297-3307. doi:10.1093/brain/awm266
50. Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):613-622. doi:10.1016/S1474-4422(10)70090-9
51. Erickson-Davis CR, Gupta S, Honig LS, Louis ED, Faust PL, Vonsattel JPG. Hairy baskets associated with degenerative purkinje cell changes in essential tremor. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010;69(3):262-271. doi:10.1097/NEN.0b013e3181d1ad04
52. H.A. Shill, MD C.H. Adler, MD, PhD M.N. Sabbagh, MD D.J. Connor, PhD P, J.N. Caviness, MD J.G. Hentz T.G. Beach, MD P. Pathologic findings in prospectively ascertained

- essential tremor subjects. *Neurology*. 2008;70(16 PART 2):1452-1455. doi:10.1212/01.wnl.0000310425.76205.02
53. Ross, G.W. & Dickson, D.W. & Cersosimo M. Pathological investigation of essential tremor. *Neurology*. 2004;62:A537-A538.
 54. Olson L, Fuxe K. On the projections from the locus coeruleus noradrenaline neurons: The cerebellar innervation. *Brain Res*. 1971;28(1):165-171. doi:10.1016/0006-8993(71)90533-6
 55. Moises HC, Waterhouse BD, Woodward DJ. Locus coeruleus stimulation potentiates Purkinje cell responses to afferent input: the climbing fiber system. *Brain Res*. 1981;222:43-64.
 56. Hoffer BJ, Siggins GR, Oliver AP BFE. Activation of the pathway from locus coeruleus to rat cerebellar Purkinje neurons: pharmacological evidence of noradrenergic central inhibition. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1973;184(3):553-569.
 57. Shill HA, Adler CH, Tremblay C, Beach TG. Lack of significant Lewy pathology in 237 essential tremor brains. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2023;82(5):452-453. doi:10.1093/jnen/nlad022
 58. Deuschl G, Bain P, Brin M, Shibasaki H, Raethjen J. Erratum: Consensus statement of the movement disorder society on tremor (Movement Disorders (Volume 13)). *Movement Disorders*. 1999;14(4):707. doi:10.1002/1531-8257(199907)14:4<707::AID-MDS1030>3.0.CO;2-1
 59. Bötzel K, Tronnier V, Gasser T. Differenzialdiagnose und Therapie des Tremors. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(13):225-235. doi:10.3238/arztebl.2014.0225
 60. Elble R. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. 2000;54:2-6.
 61. Putzke JD, Whaley NR, Baba Y, Wszolek ZK, Uitti RJ. Essential tremor: predictors of disease progression in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(11):1235-1237. doi:10.1136/jnnp.2006.086579
 62. Deuschl G. SP et al. *Tremor, S2k-Leitlinie, 2022.*; 2022. www.awmf.org
 63. Louis ED, Bares M, Benito-Leon J, et al. Essential tremor-plus: a controversial new concept. *Lancet Neurol*. 2020;19(3):266-270. doi:10.1016/S1474-4422(19)30398-9
 64. Erro R, Sorrentino C, Russo M, Barone P. Essential tremor plus rest tremor: current concepts and controversies. *J Neural Transm*. 2022;129(7):835-846. doi:10.1007/s00702-022-02516-2
 65. Rajalingam R, Breen DP, Lang AE, Fasano A. Essential tremor plus is more common than essential tremor: Insights from the reclassification of a cohort of patients with lower limb tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;56:109-110. doi:10.1016/j.parkrel-dis.2018.06.029
 66. Schwalb JM, Hamani C. The History and Future of Deep Brain Stimulation. *Neurotherapeutics*. 2008;5(1):3-13. doi:10.1016/j.nurt.2007.11.003
 67. MORGAN JP. The First Reported Case of Electrical Stimulation of the Human Brain. *J Hist Med Allied Sci*. 1982;XXXVII(1):51-64. doi:10.1093/jhmas/xxxvii.1.51
 68. Zago S, Ferrucci R, Fregni F, Priori A, Bartholow, Sciamanna, Alberti: Pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. *Neuroscientist*. 2008;14(5):521-528. doi:10.1177/1073858407311101
 69. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M LA. Stereotactic apparatus for operations on the human brain. *Science (1979)*. 1947;106(2):349-350.
 70. Gildenberg PL. Evolution of basal ganglia surgery for movement disorders. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006;84(4):131-135. doi:10.1159/000094844

71. Cooper IS. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements-parkinsonism. *Psychiatr Q.* 1953;27(1-4):317-319. doi:10.1007/BF01562492
72. Iorio-Morin C, Fomenko A, Kalia SK. Deep-brain stimulation for essential tremor and other tremor syndromes: A narrative review of current targets and clinical outcomes. *Brain Sci.* 2020;10(12):1-17. doi:10.3390/brainsci10120925
73. Lunsford LD, Niranjan A. The History of Movement Disorder Brain Surgery. *Prog Neurol Surg.* 2018;33:1-12. doi:10.1159/000480717
74. Cury RG, Fraix V, Moro E. Celebrating thirty years of deep brain stimulation in movement disorders patients: A successful marriage between neurologists and neurosurgeons. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;46:98-99. doi:10.1016/j.parkrel-dis.2017.11.007
75. Benabid AL, Pollak P, Hoffmann D, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *The Lancet.* 1991;337(8738):403-406. doi:10.1016/0140-6736(91)91175-T
76. Eskandar EN, Flaherty A, Cosgrove GR, Shinobu LA, Barker FG. Surgery for Parkinson disease in the United States, 1996 to 2000: Practice patterns, short-term outcomes, and hospital charges in a nationwide sample. *J Neurosurg.* 2003;99(5):863-871. doi:10.3171/jns.2003.99.5.0863
77. Chang WS, Jung HH, Kweon EJ, Zadicario E, Rachmilevitch I, Chang JW. Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Practices and clinoradiological outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(3):257-264. doi:10.1136/jnnp-2014-307642
78. Kremer NI, Pauwels RWJ, Pozzi NG, et al. Deep brain stimulation for tremor: Update on long-term outcomes, target considerations and future directions. *J Clin Med.* 2021;10(16). doi:10.3390/jcm10163468
79. Martinez-Nunez AE, Sarmiento FP, Chandra V, et al. Management of essential tremor deep brain stimulation-induced side effects. *Front Hum Neurosci.* 2024;18. doi:10.3389/fnhum.2024.1353150
80. Irnich W. The terms “chronaxie” and “rheobase” are 100 years old. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2010;33(4):491-496. doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02666.x
81. Voges J, Timmermann L. *Tiefe Hirnstimulation. Grundlagen, Indikationen, Verfahren.*; 2017. doi:https://doi.org/10.1515/9783110459715
82. Ranck JB. *WHICH ELEMENTS ARE EXCITED IN ELECTRICAL STIMULATION OF MAMMALIAN CENTRAL NERVOUS SYSTEM: A REVIEW.* Vol 98.; 1975.
83. Lozano AM, Dostrovsky J, Chen R, Ashby P. Deep brain stimulation for Parkinson’s disease: Disrupting the disruption. *Lancet Neurology.* 2002;1(4):225-231. doi:10.1016/S1474-4422(02)00101-1
84. Lozano AM, Lipsman N. Probing and Regulating Dysfunctional Circuits Using Deep Brain Stimulation. *Neuron.* 2013;77(3):406-424. doi:10.1016/j.neuron.2013.01.020
85. Udupa K, Chen R. The mechanisms of action of deep brain stimulation and ideas for the future development. *Prog Neurobiol.* 2015;133:27-49. doi:10.1016/j.pneuro-bio.2015.08.001
86. Groppa S, Herzog J, Falk D, Riedel C, Deuschl G, Volkmann J. Physiological and anatomical decomposition of subthalamic neurostimulation effects in essential tremor. *Brain.* 2014;137(1):109-121. doi:10.1093/brain/awt304
87. McIntyre CC, Mori S, Sherman DL, Thakor N V., Vitek JL. Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clinical Neurophysiology.* 2004;115(3):589-595. doi:10.1016/j.clinph.2003.10.033

88. Fenoy AJ, Goetz L, Chabardès S, Xia Y. Deep brain stimulation: Are astrocytes a key driver behind the scene? *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(3):191-201. doi:10.1111/cns.12223
89. Kim MJ, Chang KW, Park SH, Chang WS, Jung HH, Chang JW. Stimulation-Induced Side Effects of Deep Brain Stimulation in the Ventralis Intermedius and Posterior Subthalamic Area for Essential Tremor. *Front Neurol.* 2021;12. doi:10.3389/fneur.2021.678592
90. Åström M, Tripoliti E, Hariz MI, et al. Patient-specific model-based investigation of speech intelligibility and movement during deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010;88(4):224-233. doi:10.1159/000314357
91. Hariz MI, Shamsgovara P, Johansson F, Hariz GM, Fodstad H. Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999;72(2-4):208-218. doi:10.1159/000029728
92. A. L. Benabid, MD, PhD, A. Benazzouz, PhD, D. Hoffmann, MD, P. Limousin, MD, P. Krack, MD, and P. Pollak M. Long-Term Electrical Inhibition of Deep Movement Disorders Brain Targets in A. *Movement Disorders.* 1998;13(Supplement 3):119-125.
93. Peters J, Tisch S. Habituation After Deep Brain Stimulation in Tremor Syndromes: Prevalence, Risk Factors and Long-Term Outcomes. *Front Neurol.* 2021;12(August):1-11. doi:10.3389/fneur.2021.696950
94. Paschen S, Forstenpointner J, Becktepe J, et al. Long-term efficacy of deep brain stimulation for essential tremor: An observer-blinded study. *Neurology.* 2019;92(12):E1378-E1386. doi:10.1212/WNL.00000000000007134
95. Merchant SH, Kuo SH, Qiping Y, et al. Objective predictors of 'early tolerance' to ventral intermediate nucleus of thalamus deep brain stimulation in essential tremor patients. *Clinical Neurophysiology.* 2018;129(8):1628-1633. doi:10.1016/j.clinph.2018.05.012
96. Milosevic L, Kalia SK, Hodaie M, Lozano AM, Popovic MR, Hutchison WD. Physiological mechanisms of thalamic ventral intermediate nucleus stimulation for tremor suppression. *Brain.* 2018;141(7):2142-2155. doi:10.1093/brain/awy139
97. Anthofer JM, Steib K, Lange M, et al. Distance between Active Electrode Contacts and Dentatorubrothalamic Tract in Patients with Habituation of Stimulation Effect of Deep Brain Stimulation in Essential Tremor. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2017;78(4):350-357. doi:10.1055/s-0036-1597894
98. Winter DA PFSPPC. Medial-lateral and anterior-posterior motor responses associated with centre of pressure changes in quiet stance. *Neurosci Res Commun.* 1993;12(3):8-141.
99. Winter D. Human balance and posture control during standing and walking. *Gait Posture.* 1995;3(4):193-214. doi:10.1016/0966-6362(96)82849-9
100. Cicirelli G, Impedovo D, Dentamaro V, Marani R, Pirlo G, D'Orazio TR. Human Gait Analysis in Neurodegenerative Diseases: A Review. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2022;26(1):229-242. doi:10.1109/JBHI.2021.3092875
101. Hidding U, Schaper M, Gulberti A, et al. Short pulse and directional thalamic deep brain stimulation have differential effects in parkinsonian and essential tremor. *Sci Rep.* 2022;12(1). doi:10.1038/s41598-022-11291-9
102. Hidding U, Lezius S, Schaper M, et al. Combined Short-Pulse and Directional Deep Brain Stimulation of the Thalamic Ventral Intermediate Area for Essential Tremor. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface.* 2023;26(8):1680-1688. doi:10.1016/j.neurom.2022.09.009

103. Barbe MT, Liebhart L, Runge M, et al. Deep brain stimulation in the nucleus ventralis intermedius in patients with essential tremor: Habituation of tremor suppression. *J Neurol*. 2011;258(3):434-439. doi:10.1007/s00415-010-5773-3
104. Van Hartevelt TJ, Cabral J, Deco G, et al. Neural plasticity in human brain connectivity: The effects of long term deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2014;9(1). doi:10.1371/journal.pone.0086496
105. Ma X, Jiang G, Fu S, et al. Enhanced network efficiency of functional brain networks in primary insomnia patients. *Front Psychiatry*. 2018;9(FEB):1-11. doi:10.3389/fpsyt.2018.00046
106. Nakagawa S, Schielzeth H. A general and simple method for obtaining R² from generalized linear mixed-effects models. *Methods Ecol Evol*. 2013;4(2):133-142. doi:10.1111/j.2041-210x.2012.00261.x
107. Henseler J, Ringle CM, Sinkovics RR. The use of partial least squares path modeling in international marketing. *Advances in International Marketing*. 2009;20:277-319. doi:10.1108/S1474-7979(2009)0000020014
108. Smeets S, Boogers A, Van Bogaert T, et al. Deep brain stimulation with short versus conventional pulse width in Parkinson's disease and essential tremor: A systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul*. 2024;17(1):71-82. doi:10.1016/j.brs.2023.12.013
109. Earhart GM, Clark BR, Tabbal SD, Perlmutter JS. Gait and balance in essential tremor: Variable effects of bilateral thalamic stimulation. *Movement Disorders*. 2009;24(3):386-391. doi:10.1002/mds.22356
110. Kronenbuerger M, Konczak J, Ziegler W, et al. Balance and motor speech impairment in essential tremor. *Cerebellum*. 2009;8(3):389-398. doi:10.1007/s12311-009-0111-y
111. Fasano A, Herzog J, Raethjen J, et al. Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation. *Brain*. 2010;133(12):3635-3648. doi:10.1093/brain/awq267
112. Kroneberg D, Ewert S, Meyer AC, Kühn AA. Shorter pulse width reduces gait disturbances following deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;(table 1):1-5. doi:10.1136/jnnp-2018-319427
113. Casamento-Moran A, Yacoubi B, Wilkes BJ, et al. Quantitative Separation of Tremor and Ataxia in Essential Tremor. *Ann Neurol*. 2020;88(2):375-387. doi:10.1002/ana.25781
114. Rao AK, Louis ED. Ataxic gait in essential tremor: A disease-associated feature? *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2019;9. doi:10.7916/d8-28jq-8t52
115. Arkadir D, Louis ED. The balance and gait disorder of essential tremor: What does this mean for patients? *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(4):229-236. doi:10.1177/1756285612471415
116. Buckley E, Mazzà C, McNeill A. A systematic review of the gait characteristics associated with Cerebellar Ataxia. *Gait Posture*. 2018;60(August 2017):154-163. doi:10.1016/j.gaitpost.2017.11.024
117. Pagano G, Boess FG, Taylor KI, et al. A Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Prasinezumab in Early Parkinson's Disease (PASADENA): Rationale, Design, and Baseline Data. *Front Neurol*. 2021;12(October):1-17. doi:10.3389/fneur.2021.705407
118. Garcia Ruiz PJ, Muñiz de Iñeson J, Lopez Ferro O, Martin C, Magariños Ascone C. Deep brain stimulation holidays in essential tremor [8]. *J Neurol*. 2001;248(8):725-726. doi:10.1007/s004150170127
119. Seier M, Hiller A, Quinn J, Murchison C, Brodsky M, Anderson S. Alternating Thalamic Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: A Trial to Reduce Habituation. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5(6):620-626. doi:10.1002/mdc3.12685

120. Su KG, Kim HM, Martinez V. Repeated group alternation as a programming strategy for essential tremor patients experiencing rapid habituation with deep brain stimulation treatment. *International Journal of Neuroscience*. 2021;131(8):828-832. doi:10.1080/00207454.2020.1758083
121. Petry-Schmelzer JN, Reker P, Pochmann J, Visser-Vandewalle V, Dembek TA, Barbe MT. Daily Alternation of DBS Settings Does Not Prevent Habituation of Tremor Suppression in Essential Tremor Patients. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6(5):417-418. doi:10.1002/mdc3.12777
122. Lange F, Steigerwald F, Malzacher T, et al. Reduced Programming Time and Strong Symptom Control Even in Chronic Course Through Imaging-Based DBS Programming. *Front Neurol*. 2021;12. doi:10.3389/fneur.2021.785529
123. Binder T, Lange F, Pozzi N, et al. Feasibility of local field potential-guided programming for deep brain stimulation in Parkinson's disease: A comparison with clinical and neuro-imaging guided approaches in a randomized, controlled pilot trial. *Brain Stimul*. 2023;16(5):1243-1251. doi:10.1016/j.brs.2023.08.017
124. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(8):730-739. doi:10.1056/nejmoa1600159
125. Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: A proof-of-concept study. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):462-468. doi:10.1016/S1474-4422(13)70048-6
126. Miller WK, Becker KN, Caras AJ, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for essential tremor shows sustained efficacy: a meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2022;45(1):533-544. doi:10.1007/s10143-021-01562-w
127. Giordano M, Caccavella VM, Zaed I, et al. Comparison between deep brain stimulation and magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor: A systematic review and pooled analysis of functional outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(12):1270-1278. doi:10.1136/jnnp-2020-323216

6 Anhang

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

Datum :

A

1.-9. Tremor:

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

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

- 0 = Nicht vorhanden
- 1 = Gering ausgeprägt (<0.5cm); kaum wahrnehmbar; kann intermittierend auftreten.
- 2 = Mäßig ausgeprägt; Amplitude (0.5-1cm); kann intermittierend auftreten.
- 3 = Deutlich ausgeprägt (1-2cm).
- 4 = Stark ausgeprägt (>2cm).

B

10. Handschrift

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

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

11.-13. Zeichnen

Es müssen jeweils die beiden markierten Punkte der einzelnen Zeichnungen verbunden werden, ohne daß sich die Linien kreuzen. Prüfung beider Hände, Beginn mit der weniger stark beeinträchtigten Seite, **ohne Aufstützen der Hand oder des Arms**.

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

14. Gießen

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

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

C

15. Sprache

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

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

(Items 16-22 nach Anamnese geratet)

TRG ESSENTIAL TREMOR RATING ASSESSMENT SCALE (TETRAS[®]) V 3.1

Activities of Daily Living Subscale

Rate tremor's impact on activities of daily living (0 - 4 scoring).

1. Speaking

0 = Normal.

1 = Slight voice tremulousness, only when "nervous".

2 = Mild voice tremor. All words easily understood.

3 = Moderate voice tremor. Some words difficult to understand.

4 = Severe voice tremor. Most words difficult to understand.

2. Feeding with a spoon

0 = Normal

1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with feeding with a spoon.

2 = Mildly abnormal. Spills a little.

3 = Moderately abnormal. Spills a lot or changes strategy to complete task such as using two hands or leaning over.

4 = Severely abnormal. Cannot feed with a spoon.

3. Drinking from a glass

0 = Normal.

1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with drinking from a glass.

2 = Mildly abnormal. Spills a little.

3 = Moderately abnormal. Spills a lot or changes strategy to complete task such as using two hands or leaning over.

4 = Severely abnormal. Cannot drink from a glass or uses straw or sippy cup.

4. Hygiene

0 = Normal.

1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with hygiene.

2 = Mildly abnormal. Some difficulty but can complete task.

3 = Moderately abnormal. Unable to do most fine tasks such as putting on lipstick or shaving unless changes strategy such as using two hands or using the less affected hand.

4 = Severely abnormal. Cannot complete hygiene activities independently.

5. Dressing

0 = Normal.

1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with dressing.

2 = Mildly abnormal. Able to do everything but has difficulty due to tremor.

3 = Moderately abnormal. Unable to do most dressing unless uses strategy such as using Velcro, buttoning shirt before putting it on or avoiding shoes with laces.

4 = Severely abnormal. Cannot dress independently.

Rater: _____ date: _____ patient: _____

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

1) Gait Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support. 0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed) 1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem 2 Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible 3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support 4 Marked staggering, intermittent support of the wall required 5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required 6 Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 7 Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 8 Unable to walk, even supported	2) Stance Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated. 0 Normal, able to stand in tandem for > 10 s 1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s 2 Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway 3 Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together 4 Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support 5 Able to stand >10 s in natural position only with constant support of one arm 6 Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm		
Score		Score	
3) Sitting Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front. 0 Normal, no difficulties sitting >10 sec 1 Slight difficulties, intermittent sway 2 Constant sway, but able to sit > 10 s without support 3 Able to sit for > 10 s only with intermittent support 4 Unable to sit for >10 s without continuous support	4) Speech disturbance Speech is assessed during normal conversation. 0 Normal 1 Suggestion of speech disturbance 2 Impaired speech, but easy to understand 3 Occasional words difficult to understand 4 Many words difficult to understand 5 Only single words understandable 6 Speech unintelligible / anarthria		
Score		Score	

International Cooperative Ataxia Rating Scale (World Federation of Neurology)**I. Posture and gait disturbances**

1. Walking capacities (10-m test including half turn, near a wall, at about 1.5 meters) ____

0 = normal;

1 = almost normal naturally but unable to walk with feet in tandem position;

2 = walking without support but clearly abnormal and irregular;

3 = walking without support but with considerable staggering; difficulties with half turn;

4 = walking with autonomous support no longer possible, the patient uses the episodic support of the wall for the 10-meter test;

5 = walking only possible with one stick;

6 = walking only possible with two special sticks or stroller;

7 = walking only with accompanying person;

8 = walking impossible, even with accompanying person (wheelchair)

2. Gait speed (for patients with preceding scores 1-3, those with >3 are assigned a score of 4 in this test) ____

0 = normal;

1 = slightly reduced;

2 = markedly reduced;

3 = extremely slow;

4 = walking with autonomous support no longer possible

3. Standing capacities, eyes open (Assess the subject's ability to perform the following: stand on one leg -> tandem position -> feet together -> natural [comfortable] stance) ____

0 = normal, able to stand on one foot > 10s

1 = able to stand with feet together but unable to stand on one foot for > 10s

2 = able to stand with feet together but unable to stand in tandem position

3 = unable to stand with feet together but able to stand in natural position without support, with no or moderate sway

4 = stand in natural position without support but with considerable sway and considerable corrections

5 = unable to stand in natural position without strong support of one arm

6 = unable to stand even with strong support of two arms

4. Spread of feet in natural position without support, eyes open (Have subject stand in a comfortable position and measure the distance between the medial malleoli) ____

0 = normal (< 10 cm)

1 = slightly enlarged (11 – 24 cm)

2 = clearly enlarged (25 cm to 34 cm)

3 = severely enlarged (> 35 cm)

4 = unable to stand in natural position

5. Body sway with feet together, eyes open ____

0 = normal

1 = slight oscillations

2 = moderate oscillations (< 10 cm at the head)

3 = severe oscillations (> 10 cm at the head)

4 = immediate falling

6. Body sway with feet together, eyes closed ____

0 = normal

1 = slight oscillations

2 = moderate oscillations (< 10 cm at the head)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichsten Dank aussprechen, insbesondere meiner geliebten Partnerin Maria sowie meinen Eltern. Eure Unterstützung in der finalen Phase dieser Doktorarbeit war für mich von unschätzbarem Wert.

Mein besonderer Dank gilt meinen Doktorvater PD Dr. Christian Hartmann. Deine hohe fachliche Expertise sowie deine geduldige und großzügige Begleitung haben diese Arbeit mit hoher Effektstärke beeinflusst. Dafür danke ich dir aufrichtig.

Gleichermaßen danke ich Niklas, Dennis, Klaus, Gretel, Ann-Sophie, Eva und Marlon für ihre vielfältige Unterstützung und beständige Ermutigung.