

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Effekte der tiefen Hirnstimulation auf den Kopftremor bei  
Patienten mit Dystonie und essenziellem Tremor

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nicole Trabs

aus Lauchhammer

Datum der Promotion: 22. September 2017



*Für meine kleine Familie.*



# Inhaltsverzeichnis

Abstract .....	1
Zusammenfassung .....	3
1 Einleitung .....	5
1.1 Der essenzielle Tremor .....	5
1.2 Zervikale Dystonie .....	6
1.3 Die Pathophysiologie des essenziellen Tremors .....	7
1.4 Die Pathophysiologie der Dystonie .....	8
1.5 Tiefe Hirnstimulation .....	10
1.6 Fragestellungen .....	11
2 Methoden .....	13
2.1 Patientenauswahl .....	13
2.2 Testskalen .....	14
2.3 Ablauf der Messung .....	15
2.4 Datenverarbeitung .....	16
2.4.1 Verwendete Software .....	16
2.4.2 Spektralanalyse der Accelerometermessungen .....	17
2.4.3 Bestimmung der Tremorreduktion via Testskalen und subjektiver Einschätzung .....	17
2.5 Statistische Analyse .....	18
2.5.1 Demografische Daten .....	18
2.5.2 Analyse der Ergebnisse der Accelerometeraufnahmen sowie der Testskalen .....	18
2.5.3 Korrelationsanalysen .....	19
3 Ergebnisse .....	21
3.1 Demografie .....	21

3.1.1	Patienten mit essenziellem Kopftremor.....	21
3.1.2	Patienten mit dystonem Kopftremor.....	21
3.1.3	Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen .....	24
3.2	Ergebnisse der PSHT-Messungen .....	24
3.2.1	Patienten mit essenziellem Kopftremor.....	24
3.2.2	Patienten mit dystonem Kopftremor.....	26
3.2.3	Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen .....	28
3.3	Ergebnisse der Testskalen .....	29
3.3.1	Patienten mit essenziellem Kopftremor.....	29
3.3.2	Patienten mit dystonem Kopftremor.....	31
3.3.3	Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen .....	32
3.4	Ergebnisse der Korrelationsanalysen.....	34
3.4.1	Patienten mit essenziellem Kopftremor.....	34
3.4.2	Patienten mit dystonem Kopftremor.....	35
3.4.3	Therapieerfolg durch tiefe Hirnstimulation .....	36
4	Diskussion.....	39
4.1	Interpretation der demografischen Daten .....	39
4.2	Interpretation der Messergebnisse .....	40
4.3	Interpretation der Ergebnisse der Testskalen.....	41
4.4	Interpretation der Korrelationsanalysen.....	44
4.5	Limitationen und Ausblick.....	45
5	Zusammenfassung.....	49
A	Anhang: Evaluation des Kopftremors.....	53
A.1	Protokoll .....	54
A.2	Subjektive Einschätzung .....	54
A.3	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) <sup>92</sup> .....	56
A.4	Torticollis-Rating-Scale (modifiziert nach Tsui (1986)) <sup>96-98</sup> .....	57

A.5	Activities of daily Living (ADL) <sup>90</sup> .....	58
A.6	Assessment of Handicap (AOH).....	59
A.7	Fahn, Tolosa, Marin Tremor Rating Scale (FTM) <sup>91</sup> .....	60
	Literaturverzeichnis .....	65
	Abbildungsverzeichnis.....	71
	Tabellenverzeichnis.....	73
	Abkürzungsverzeichnis.....	75
	Eidesstattliche Versicherung .....	IX
	Lebenslauf.....	XI
	Danksagung .....	XIII





## Abstract

Deep brain stimulation is an established therapy in patients with essential tremor (ET) and dystonia. In both groups of patients head tremor can occur (ET or dystonic tremor, respectively), most often not as the major symptom leading to the decision to undergo DBS but disabling and stigmatizing. In several studies it was shown by clinical rating scales that a significant reduction in head tremor can be achieved through DBS in the Ventral thalamic nucleus (Vim) in ET-patients and in the Internal globus pallidus (Gpi) in patients with cervical dystonia (CD).

In the present thesis, head tremor reduction during DBS compared to OFF DBS (StimOFF, StimON) of fourteen ET and eight CD patients (with the clinically best stimulation parameters) was determined quantitatively by two 2D accelerometers. The reduction of the spectral power of the tremor frequency was calculated in a range of 2Hz centered around the tremor peak. In addition, the subjective patient impression and the clinical established test scales ADL, AOH, TWSTRS, "TWSTRS modified by Tsui" and FTM have been obtained and correlated with quantitative tremor reduction.

Both patient groups showed significant head tremor reduction with DBS. The ET patients benefited with an average improvement of 70,6% and the CD patients with 43,8%. In the group of the ET patients the measurement-based head tremor reduction correlated significantly with the results of the clinical test scales AOH, FTM and the sub-analyzes "FTM-Head tremor" and "FTM-Activities". In the CD group a significant correlation of the measurement was determined with the sub-score "FTM-Head tremor".

Overall, DBS is an effective treatment option also for head tremor. If higher improvement with Vim DBS is related to the underlying disease or target specific should be evaluated in future studies that compare Vim DBS for both patient groups.



## Zusammenfassung

Die tiefe Hirnstimulation ist eine etablierte Therapie bei Patienten mit essenziellem (ET) Tremor oder Dystonie. In beiden Patientengruppen (mit dystonem bzw. essenziellem Tremor) kann ein Kopftremor auftreten, welcher häufig nicht als Leitsymptom, zur Entscheidung sich einer tiefen Hirnstimulation (THS) zu unterziehen beiträgt, aber für den Patienten stigmatisierend und körperlich behindernd ist. In diversen Studien konnte mit Hilfe von klinischen Testscores gezeigt werden, dass sich eine deutliche Reduktion des Kopftremors durch die tiefe Hirnstimulation des Nucleus ventralis intermedius (Vim) bei den ET- und des Globus pallidus internus (Gpi) bei den Patienten mit zervikaler Dystonie (CD) erreichen lässt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Kopftremorreduktion zwischen an- und ausgeschaltetem Zustand (StimOFF, StimON) von vierzehn ET- und acht CD-Patienten mit den klinisch besten Stimulationsparametern durch zwei 2D - Accelerometer quantitativ erfasst. Die Reduktion der Spektralleistung des Tremors wurde in einem 2Hz-Intervall um den Tremorpeak berechnet. Zusätzlich sind der subjektive Patienteneindruck und die klinisch etablierten Testskalen ADL, AOH, TWSTRS, „TWSTRS modifiziert nach Tsui“ und FTM erhoben und mit der quantitativen Kopftremorreduktion korreliert worden.

Beide Patientengruppen zeigten eine signifikante Reduktion des Kopftremors durch die tiefe Hirnstimulation. Die ET-Patienten profitierten mit einer durchschnittlichen Verbesserung von 70,6% und die CD-Patienten mit 43,8%. Dabei korrelierte bei den ET-Patienten die messtechnisch ermittelte Kopftremorreduktion signifikant mit den klinisch erhobenen Testskalen AOH, FTM sowie den zugehörigen Subanalysen „FTM-Head“ und „FTM- Aktivitäten“. In der CD-Gruppe konnte eine signifikante Korrelation der Accelerometermessung mit dem Subscore „FTM-Headtremor/Kopftremor“ ermittelt werden.

Insgesamt ist die THS ebenfalls eine wirksame Therapieoption des Kopftremors. Ob eine höhere Verbesserung durch die Vim-Stimulation mit der vorliegenden Krankheit oder dem Zielgebiet zusammenhängt, sollte in zukünftigen Studien, welche die Vim-Stimulation bei beiden Patientengruppen vergleicht, evaluiert werden.



# 1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Evaluation des Therapieerfolges der tiefen Hirnstimulation bezogen auf den Kopftremor. Es wurden zwei Patientengruppen untersucht, darunter 14 Patienten mit einem essenziellen und 8 mit einem dystonen Tremor. Im Folgenden werden beide Krankheitsbilder und deren Pathophysiologie sowie das Verfahren der tiefen Hirnstimulation kurz vorgestellt.

## 1.1 Der essenzielle Tremor

Unter dem Überbegriff „Tremor“ (lat. tremere, „Zittern“) versteht man eine Bewegungsstörung, die durch unwillkürliche rhythmische Kontraktionen antagonistischer Muskelgruppen gekennzeichnet ist<sup>1</sup>. Der essenzielle Tremor zählt als die häufigste Tremorerkrankung im Erwachsenenalter mit einer geschätzten Prävalenz zwischen 0,4% und 5% in der Allgemeinbevölkerung, wobei die Ursache teilweise noch ungeklärt ist<sup>2 3</sup>. Angenommen wird unter anderem eine hohe genetische Komponente, da in vielen Studien eine familiäre Häufigkeit festgestellt wurde<sup>4-7</sup>. Die Erkrankung tritt meist in der sechsten bis siebten Lebensdekade und damit im höheren Lebensalter auf und schreitet dann langsam fort. Es lässt sich aber Studien zu Folge auch ein zweiter Gipfel zwischen dem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahr feststellen<sup>4 8-10</sup>. Der Manifestationszeitpunkt liegt bei familiären Risikofaktoren durchschnittlich bei einem Alter von 41 Jahren und ohne diese bei 57 Jahren. Dabei weisen 91% der betroffenen Patienten unter 20 Jahren eine familiäre Disposition auf<sup>11</sup>.

Der essenzielle Tremor gilt als monosymptomatisch, was bedeutet, dass die Patienten keine weiteren neurologischen Defizite aufweisen. Es wurde aber in Veröffentlichungen auch das Auftreten von einer leichten begleitenden Ataxie beschrieben<sup>1 12 13</sup>. Er äußert sich meist als Aktionstremor, welcher den Halte- und Intensionstremor einschließt und sich am häufigsten in beiden oberen Extremitäten (95%) manifestiert. Zur Ausprägung des Tremors auf die dominante bzw. nicht dominante Hand wurden in Studien teilweise gegensätzliche Ergebnisse gezeigt, wobei sich die Patienten eher entscheiden, sich beim Arzt vorzustellen, wenn die führende Hand betroffen ist. Die Tremorfrequenz wird mit 4-8Hz angegeben, wobei bei älteren Patienten häufig eher niedrigere Frequenzen beobachtet werden<sup>1 14-16</sup>. Der Tremor verstärkt sich bei emotionaler Belastung und kann

## 1 Einleitung

durch das Verrichten von Arbeiten kurzzeitig unterdrückt werden<sup>9</sup>. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Tremoramplitude durchschnittlich um 7% und die Punktwerte in Testskalen um 1-2 Punkte pro Jahr zunehmen<sup>14 17</sup>. Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist der dystone Tremor (siehe Abschnitt 1.2), was sich häufig als schwierig erweist, da sich die Diagnosekriterien teilweise überlappen<sup>18</sup>.

Weitere Manifestationsorte sind der Kopf (34%), das Gesicht (ca.5%), die Stimme (12%), die Zunge (30%), der Rumpf (34%) und die unteren Extremitäten (30%)<sup>19 20</sup>. Eine Studie ergab, dass der Kopftremor häufiger und schwerer bei Frauen ausgeprägt ist, während die Männer eher vom essenziellen Handtremor betroffen sind<sup>21</sup>. Leidet der Patient unter einem Kopftremor in vertikaler Richtung, wobei sich der Kopf hoch und runter bewegt, spricht man von einem Ja-Ja-Kopftremor bzw. Yes-Yes-Headtremor. Erfolgt die Bewegung in horizontaler Richtung, bezeichnet man dies als Nein-Nein-Kopftremor bzw. No-No-Headtremor<sup>22 23</sup>. Die Hauptpeakfrequenzen für die Ja-Ja-Richtung wurden in einer Studie mit 4,3 Hz (2,0-8,8Hz) und die der Nein-Nein-Richtung mit 4,8Hz (3,5Hz-7,8Hz) beschrieben<sup>24</sup>. Neben medikamentösen Therapien mit u.a. Betablockern sowie Primidon, welche bei Kopftremorpatienten weniger effektiv sind, steht das Verfahren der tiefen Hirnstimulation zur Verfügung, auf welches im Abschnitt 1.5 näher eingegangen wird<sup>25-30</sup>.

### 1.2 Zervikale Dystonie

Das Krankheitsbild der Zervikalen Dystonie (engl. Cervical Dystonia) wird durch unwillkürliche, anhaltende Kontraktionen von einzelnen Muskeln oder Muskelgruppen des Halses beschrieben und führt dadurch zu einer anormalen Kopfstellung bzw. zu einem Kopftremor. Sie zählt als fokale Form der Dystonie<sup>31</sup>.

Zu den möglichen Achsenfehlstellungen gehören der Laterocollis (zur Schulter geneigt), Anterocollis (nach vorn geneigt), Retrocollis (nach hinten überstreckt) und Torticollis (drehend). Der oft verwendete Begriff Torticollis spasmodicus, welcher eine rein rotatorische Komponente beschreibt, wird damit nicht in allen Fällen exakt verwendet<sup>32-34</sup>. Die Fehlstellung des Kopfes kann intermittierend auftreten, ist aber durchschnittlich in ca. 75% der Zeit vorhanden. Ein Großteil der Patienten (75%) beschreibt Schmerzen im Zusammenhang mit diesem Krankheitsbild<sup>35</sup>. Als pathognomonisches Krankheitszeichen zählt die „Geste antagoniste“. Hierbei können die Patienten durch Berühren des Kopfes bzw. Halses den Schweregrad der Dystonie temporär mindern<sup>36</sup>.

### 1.3 Die Pathophysiologie des essenziellen Tremors

Zu den aggravierenden Faktoren gehören, laut einer Veröffentlichung, bestimmte Tätigkeiten (Gehen, Laufen, Tragen, Schreiben) sowie Stresssituationen, wobei Entspannung wieder zu einer Besserung führt<sup>37</sup>.

Die Prävalenz liegt laut einer Studie bei 0,006%<sup>38</sup>. Das weibliche Geschlecht ist mit einem Verhältnis von 1,4:1 bis 2,2:1 häufiger betroffen<sup>39</sup>. Mittlerweile sind viele Genmutationen beschrieben, wodurch eine genetische Komponente als Krankheitsursprung der Dystonie vermutet wird<sup>40</sup>. Das mittlere Erkrankungsalter wird in der fünften bis sechsten Lebensdekade angegeben, was man auch als „late-onset“ (>28.Lebensjahr) bezeichnet. Eine „early-onset“-Form (<28.Lebensjahr) ist selten und eher beim männlichen Geschlecht zu finden. In ca. 10-20% der Fälle kann es zu einer Remission von limitierter Dauer kommen. Meist beginnt die Erkrankung progressiv, wobei sich dann eine Phase der Stabilisierung anschließt<sup>41 42</sup>. Von der primären Form unbekannter Ursache (idiopathische zervikale Dystonie), lässt sich die sekundäre Form, welche u.a. durch Infektionen, Traumata, Gefäßerkrankungen und Intoxikationen verursacht wird, abgrenzen<sup>43</sup>.

Durch elektromyografische Messungen konnte gezeigt werden, dass die Halsmuskeln der Patienten (M. sternocleidomastoideus und M. splenius capitis) eine pathologische Aktivität von 5 bis 7 Hz aufweisen<sup>44</sup>. Ist die zervikale Dystonie mit einem Kopftremor vergesellschaftet, spricht man von einem dystonen Kopftremor<sup>45</sup>. In Studien wurden dabei Hauptpeak-Frequenzen von ca. 4,2Hz (2,0-6,6Hz) für die Ja-Ja-Richtung und 4,5Hz (2,0-6,6Hz) für die Nein-Nein-Richtung herausgearbeitet<sup>24</sup>.

Eine etablierte Therapiemöglichkeit stellt die Injektion von Botulinumtoxin dar. Erweisen sich die Patienten als therapierefraktär, kann das Verfahren der tiefen Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation) angewendet werden, worauf unter dem Abschnitt 1.5 genauer eingegangen wird<sup>24 45 46</sup>.

### **1.3 Die Pathophysiologie des essenziellen Tremors**

Die Pathophysiologie des essenziellen Tremors ist noch nicht ausreichend geklärt. Ein derzeitiger Erklärungsansatz beinhaltet das Vorhandensein von zentralen Oszillatoren, die den Tremor an den peripheren Muskeln bewirken<sup>17 47</sup>. Bestimmte Zellen weisen demnach spezielle Membraneigenschaften auf, aufgrund derer sie in der Lage sind, sich rhythmisch zu entladen. Davon betroffen sind Nervenzellen unter anderem des

## 1 Einleitung

Thalamus und der Olive. Der Ursprung der Tremorsymptomatik könnte somit bei den pathologisch veränderten Kontrolleinheiten dieser Regionen liegen<sup>48</sup>. Es konnten keine auffälligen Befunde bei Sektionen dieser Patientengruppe gefunden werden<sup>49</sup>. In Experimenten sind Peaks der Potentiale eines Unterarmtremors nachgewiesen worden, die zeitgleich mit elektrophysiologisch abgeleiteten Potentialen der Zellen des kontralateralen ventralen Thalamus aufgetreten sind. Der Nucleus ventralis intermedius weist mit einem Anteil von 51% die meisten Tremor assoziierten Neurone auf, bei welchen während des Haltetremors elektrophysiologische Potentiale abgeleitet werden können und ist somit gut geeignet als Zielgebiet für die Behandlung des essenziellen Tremors durch die tiefe Hirnstimulation<sup>50-52</sup>.

### 1.4 Die Pathophysiologie der Dystonie

Nach dem das Auftreten von symptomatischen Dystonien nach Läsionen im Bereich der Basalganglien beschrieben worden ist, haben diese Strukturen hinsichtlich eines möglichen pathophysiologischen Ursprungs an Bedeutung gewonnen<sup>53 54</sup>. Unter dem Begriff „Basalganglien“ fasst man die subkortikalen Kerne zusammen. Zu diesen zählen anatomisch betrachtet das Striatum, welches sich aus dem Putamen und dem Nucleus caudatus zusammensetzt und das Pallidum (Globus pallidus internus und externus). Funktionell werden der Nucleus subthalamicus und die Substantia nigra (Pars compacta und reticularis) ebenfalls dazu gezählt. Die Basalganglien sind direkt und über den Thalamus eng mit dem Kortex als sogenannte Kortex-Basalganglien-Schleife verknüpft<sup>55 56</sup>.

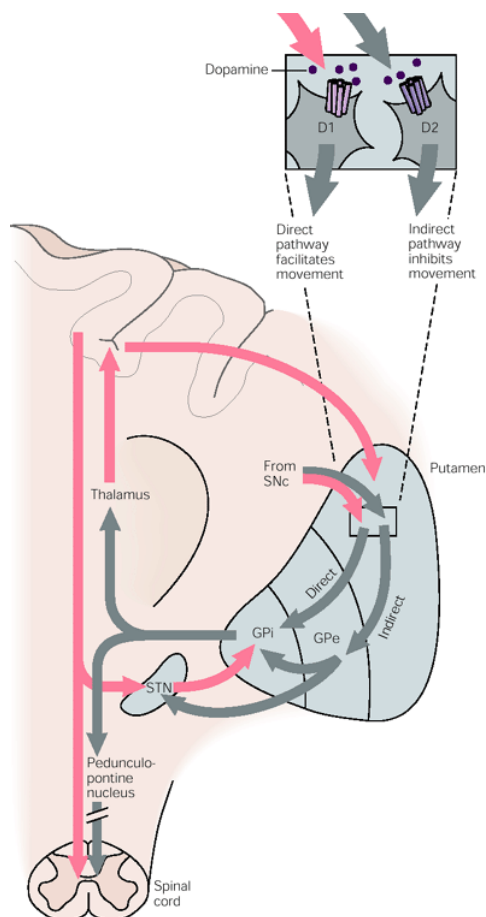
Allgemein liegt der Beginn der Entwicklung einer Bewegung Vermutungen nach im supplementär motorischen System, von wo aus diese Information an den Assoziationskortex weitergeleitet wird. Das dort entwickelte Bewegungsmuster wird dann an die Basalganglien und das Kleinhirn übermittelt. Letzteres sorgt für die koordinative Feinabstimmung mit den peripheren Muskeln. Das Striatum empfängt Informationen aus dem motorischen, sensorischen und präfrontalen Assoziationskortex, welche über den Neurotransmitter Glutamat erregend wirken. Die Wirkung der Afferenzen der Substantia nigra pars compacta erfolgt im Striatum auf dem direkten („direct pathway“)- oder indirekten („indirect pathway“) Weg. Bei dem direkten Weg wird die Information über das Putamen zur Substantia nigra pars reticularis und Globus pallidus internus geleitet. Der indirekte Weg erfolgt über das Putamen zum Globus



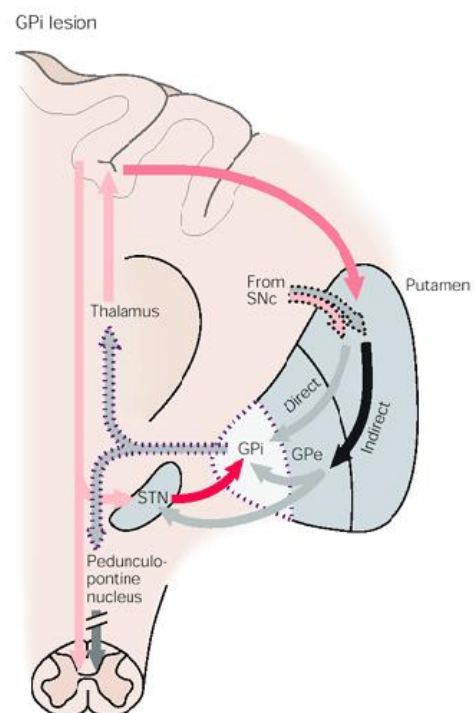
## 1.4 Die Pathophysiologie der Dystonie

pallidus externus, weiter zum Globus pallidus internus, hin zur Substantia nigra pars reticularis. Die ankommenden Informationen entwickeln ihre inhibitorische Wirkung durch Dopamin an D1- sowie D2-Rezeptoren auf die von der Gammaaminobuttersäure / GABA vermittelten Efferenzen. GABA stellt einen inhibitorischen bzw. „hemmenden“ Neurotransmitter dar (siehe Abbildung 1.1)<sup>55</sup>.

Veröffentlichungen konnten zeigen, dass Läsionen im Putamen, Nucleus caudatus oder im Thalamus mit Dystonien vergesellschaftet sind, wodurch Veränderungen der Kortex-Striatum-Pallidum-Thalamus-Kortex-Schleife vorliegen. Damit ist die Feinabstimmung der vom Kortex entworfenen Bewegungsinformation gestört (siehe Abbildung 1.2)<sup>55 57</sup>. Weiterhin ist beschrieben, dass ein erhöhter Metabolismus des Putamens zu einer erhöhten synaptischen Aktivität im medialen Globus pallidus internus führt. Die hemmende Wirkung auf den Thalamus entfällt und führt zu einer gesteigerten motorischen Aktivierung<sup>57 58</sup>.



**Abbildung 1.1** Schematische Darstellung der Basalganglienschleife, graue Pfeile: hemmend, pinke Pfeile: erregend<sup>59 60</sup>



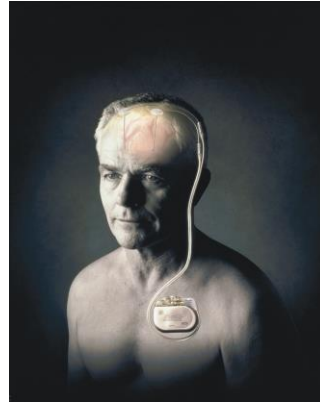
**Abbildung 1.2** Schematische Darstellung der Basalganglienschleife mit einer Läsion im Globus pallidus internus, graue Pfeile hemmend, pinke Pfeile erregend<sup>59 60</sup>

### 1.5 Tiefe Hirnstimulation

In den 60er Jahren wurde in einem Tierexperiment durch den spanischen Neurophysiologen José Delgado erstmals das Verfahren der tiefen Hirnstimulation angewandt und seit dem kontinuierlich verbessert<sup>61</sup>. Heute wendet man diese Therapiemethode überwiegend zur Behandlung von Bewegungsstörungen wie dem Morbus Parkinson, dem essenziellen Tremor und der Dystonie an<sup>62-66</sup>. Gegenstand der Forschung sind aktuell unter anderem die Krankheitsbilder der Epilepsie, der Zwangserkrankung, der Depression und des Clusterkopfschmerzes<sup>67-74</sup>.

Der genaue Wirkmechanismus der tiefen Hirnstimulation ist noch nicht bis ins Detail geklärt. Derzeit werden vier Theorien diskutiert. Man vermutet, dass der Therapieerfolg auf einem funktionalen Block der Axone durch Depolarisation, synaptische Inhibierung, Erschöpfung der Neurotransmitter oder eine durch die Stimulation bedingte veränderte Aktivität des Gehirns beruht<sup>75-77</sup>. Die Operation kann ein- oder zweizeitig erfolgen. Man implantiert ein oder zwei Elektroden stereotaktisch in eine oder beide Hirnhälften in die vom Krankheitsbild abhängige Zielregion der Basalganglien. Beim essenziellen Tremor wird der Nucleus ventralis intermedius (Vim) und bei der Dystonie wird der Globus pallidus internus (Gpi) genutzt. Die Elektroden sind über ein Kabel subkutan mit einem batteriebetriebenen Impulsgeber verbunden, welcher subklavikulär oder abdominal platziert wird (siehe Abbildung 1.3). Dieser kann elektrische Impulse abgeben und somit in der Zielregion inhibierend oder stimulierend wirken. Die Elektrodenimplantation ist reversibel<sup>25 64 78 79</sup>.

Die korrekte Platzierung der Elektroden ist entscheidend für das Ergebnis. Mit Hilfe von Magnetresonanz- oder Computertomographie kann diese postoperativ rekonstruiert und visualisiert werden. In Studien wurde der Zusammenhang zwischen der MRT-Elektrodenlokalisation und dem klinischen Ergebnis untersucht. Demnach kann die Elektrodenlokalisierung die Einstellung der Kontakte erleichtern, wodurch effizient die beste Symptomreduktion für den Patienten gefunden werden kann<sup>80 81</sup>.



**Abbildung 1.3** Schematische Darstellung des Hirnschrittmachers (Kinetra®). Abbildung übernommen von Medtronic GmbH.

Zu den Nebenwirkungen zählen Blutungen (4,6%), Infektionen (4%), epileptische Anfälle (3,2%) eine passagere oder permanente Dysarthrie und die Entwicklung eines manischen Verhaltens. Trotz der Verbesserung der motorischen Störungen und damit verbunden auch der Lebensqualität, ist bei einem Teil der Patienten unter der Stimulation des Nucleus subthalamicus die Ausbildung einer Depression beschrieben worden<sup>82-84</sup>. Zu den in Studien beschriebenen Nebenwirkungen der Gpi-Stimulation zählen Dysarthrie und tonische Pyramidenbahnkontraktionen<sup>85</sup>. Bei der Vim-Stimulation kann es ebenfalls zu Dysarthrie, Gangstörungen und sensiblen Missempfindungen kommen<sup>85-88</sup>.

### 1.6 Fragestellungen

Das Ziel dieser Studie ist es zum einen, eine quantitative Analyse der Kopftremorreduktion nach Anwendung der tiefen Hirnstimulation durchzuführen und als weiteres Maß für die Ermittlung des Therapieerfolges zu etablieren. Zum anderen soll die Effektivität bezogen auf den Kopftremor zwischen der Stimulation der Kerngebiete Vim/Zi und Gpi verglichen werden.

In dieser Arbeit sollen folgende Hypothesen überprüft werden:

#### *Erste Arbeitshypothese*

Es ist eine signifikante Reduktion des Kopftremors durch die tiefe Hirnstimulation der Kerne Vim/Zi bzw. Gpi möglich.

## 1 Einleitung

### *Zweite Arbeitshypothese*

Die im Vim-stimulierten ET-Patienten profitieren in Bezug auf die Kopftremorreduktion durch die tiefe Hirnstimulation in größerem Maß als die im Gpi stimulierten CD-Patienten.

### *Dritte Arbeitshypothese*

Die messtechnisch ermittelte Tremorreduktion korreliert mit dem klinischen Eindruck und der subjektiven Wahrnehmung der Verbesserung des Kopftremors sowie der Patientenlebensqualität.

## 2 Methoden

### 2.1 Patientenauswahl

Es wurden Untersuchungen an zwei verschiedenen Patientengruppen durchgeführt. In der ersten Gruppe befanden sich 14 Patienten mit einem essenziellen (ET-Gruppe) und in der zweiten 8 Patienten mit einem dystonen Kopftremor (CD-Gruppe). So konnten insgesamt 22 Patienten, welche mit Hilfe der tiefen Hirnstimulation im Rahmen ihrer jeweiligen Grunderkrankung an der Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin therapiert wurden, eingeschlossen werden. Die Patienten wurden vor der Operation anhand der aktuellen Kriterien der Klinik für Neurologie sowie Neurochirurgie des Campus Virchow Klinikum der Charité evaluiert. Die bereits stimulierten Patienten wurden durch die lokale Datenbank in Kombination mit dem klinisch angewendeten Dokumentationssystem SAP unter den folgenden Diagnosen herausgesucht:

- ICD-10 G25.0 „Essenzieller Tremor“ für die ET-Gruppe;

sowie

- ICD-10 G24.1 „Idiopathische familiäre Dystonie“,
- ICD-10 G24.2 „Idiopathische nicht familiäre Dystonie“,
- ICD-10 G24.3 „Torticollis Spasticus“,
- ICD-10 G24.7 „Sonstige Dystonie“,
- ICD-10 G24.8 „Dystonie, nicht näher bezeichnet“ für die CD-Gruppe.

Durch videodokumentierte Untersuchungen der Arbeitsgruppe für Bewegungsstörungen bzw. ärztliche Dokumentationen konnten Patienten mit vorhandenem Kopftremor identifiziert werden.

Das Mindestalter ist auf 18 Jahre festgesetzt worden. Patienten mit OP-Komplikationen (Blutung, Infektion) wurden ausgeschlossen. Die Patientenaufklärung erfolgte vor Beginn der Messungen mündlich und schriftlich. Nach angemessener Bedenkzeit ist die Einwilligung schriftlich dokumentiert worden. Die Patientendaten wurden anonymisiert, sodass die Versuchsteilnehmer der Patientengruppe mit dem essenziellen Tremor als

## 2 Methoden

„ET-01“ bis „ET-14“ und die der mit dem dystonen Tremor als „CD-01“ bis „CD-08“ bezeichnet worden sind. Vor dem Beginn der Messungen bestätigten die Patienten, dass sie mit den aktuellen Stimulationsparametern (Amplitude, Impulsbreite und Frequenz) zufrieden sind.

### 2.2 Testskalen

Zur Einschätzung des Schweregrades der jeweiligen Tremorerkrankung wurden für die Patienten folgende standardisierte und etablierte Testskalen verwendet: „Activities of daily Living“ (ADL), „Assessment of Handicap“ (AOH) und die „Fahn, Tolosa, Marin Tremor Rating Scale“ (FTM). Der ADL-Score ist ein Verfahren zur Messung der Alltagskompetenz<sup>89</sup>. Dabei beantworten die Patienten 25 Fragen zur Bewältigung alltäglicher Tätigkeiten wie das Essen mit Messer und Gabel, was dann mit Punkten bewertet wird. Sie sollen angeben, ob es „ohne Schwierigkeiten“ (0 Punkte), „mit etwas“ (1 Punkt), „mit großer Anstrengung“ (2 Punkte) oder „gar nicht“ möglich (3 Punkte) ist (siehe Anhang A.5)<sup>90</sup>. Erweitert wurde dieser Score durch die AOH-Skala. Sie erfasst das Sozialverhalten der Patienten und die Einschränkung in verschiedenen Situationen. Dabei werden die Patienten beispielsweise gefragt, ob sie der Tremor behindert, wenn sie in den Urlaub fahren wollen und wenn dies der Fall ist, aus psychischen (1 Punkt), physischen (2 Punkte) oder beiden Gründen (3 Punkte). Gibt es keine Einschränkung wird der Punktwert „0“ vergeben (siehe Anhang A.6). Der FTM-Score ist ein Mittel zur Evaluation der Ausprägung des Halte- und Bewegungstremors, der motorischen Funktionen und dem Grad der Beeinträchtigung bei bestimmten Tätigkeiten (siehe Anhang A.7)<sup>91</sup>.

Speziell für die Patienten mit dem dystonen Kopftremor kamen zusätzlich folgende Testskalen zur Anwendung: „Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale“ (TWSTRS) und die „Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) modifiziert nach Tsui (1986)“. Der TWSTRS- und der Tsui-Score zählen zu den Standardtestskalen, um den Schweregrad der Dystonie quantifizieren zu können. In der TWSTRS-Skala werden die Rotation, die Lage und Neigung des Kopfes, die Dauer, die Reduktion durch sensorische Tricks („Geste antagonist“), die Schulterhebung und die aktive Bewegungsfreiheit erfasst. Weiterhin gibt der Patient Dystonie bedingte Einschränkungen, Schmerzen sowie Behinderungen im Arbeits- und Alltagsleben an. Im Rahmen der hier durchgeführten Versuche wurde nur der motorische Teil der

TWSTRS Test-Skala erhoben<sup>92</sup>. Durch die Tsui-Skala kann der Untersucher die Kopffehlhaltung ohne Patientenangaben einschätzen, wobei ein hoher Punktwert eine starke Ausprägung bedeutet. Dieser muss aber nicht mit dem subjektiven Patientenempfinden einhergehen. Der Score besteht aus vier Teilen (A, B, C und D). Es werden folgende Punkte erfasst: Rotation (A1), Lateroflexion (A2), Retro-/Anteflexion (A3), Dauer (B), Schulterhebung (C) und Tremor (D). Da der Kopftremor in dieser Arbeit eine zentrale Rolle einnimmt, wurde der Tsui-Score zusätzlich zum TWSTRS-Score erhoben (siehe Anhang A.4)<sup>93-98</sup>.

Die subjektive Einschätzung des Kopftremors erfolgte durch eine Skala von 0 bis 100. Der Wert „0“ bedeutet, dass kein und „100“ der Tremor in seiner schwersten vorstellbaren Ausprägung vorhanden ist. Zur Visualisierung wurde den Patienten eine 10cm lange Skala mit dem Anfangswert 0 und dem Endwert 100 gezeigt, wobei 1cm einem Schweregrad von 10 entsprach (siehe Anhang A.2).

### **2.3 Ablauf der Messung**

Die Patienten wurden gebeten sich möglichst entspannt auf einen bequemen Stuhl zu setzen und nach vorn auf ein Poster zu gucken. Anschließend ist der Stimulator mit der patienteneigenen Fernbedienung bzw. der klinikeigenen Steuer-/Kontrolleinheit von Medtronic für 20 Minuten ausgeschaltet und dieser Zeitpunkt protokolliert worden (siehe Anhang A.1). Das Ausschalten des Stimulators wird von den Patienten als sehr unangenehm empfunden, weshalb die Dauer auf den oben genannten Zeitraum begrenzt wurde. Dabei trat der Kopftremor bei den Patienten mit einem essenziellen Tremor unmittelbar nach dem Ausschaltvorgang und mit voller Intensität ein. Der dystone Tremor manifestierte sich später innerhalb der festgesetzten Zeitspanne.

Es wurden jeweils zwei Oberflächenelektroden am Muskelbauch sowie an der Sehne des linken bzw. rechten Musculus Sternocleidomastoideus angebracht, um ein Oberflächen-EMG ableiten zu können. Um alle Tremorrichtungen abzubilden, wurden zwei Accelerometer verwendet (Care Fusion® Nicolet™ EDX-System; 2x2D Accelerometer). Dabei ist ein Accelerometer an der Stirn zur Aufzeichnung des Kopftremors in Ja-Ja-Richtung (vertikal) und ein zweites an der linken Wange für die Nein-Nein-Richtung (horizontal) angeklebt worden. Um deren Aktivität aufzunehmen, wurden die Accelerometer und die EMG-Oberflächenelektroden an einen Verstärker

## 2 Methoden

angeschlossen (Digitimer D360, Digitimer Ltd. Welfordshire, UK) unter Verwendung einer Abtastrate (sampling rate) von 1000Hz.

Es wurden die sichtbare Tremorrichtung, die aktuelle Medikation und die Stimulationsparameter dokumentiert. Nachdem die Patienten 20 Minuten ausgeschaltet waren, sind jeweils zwei Ruhemessungen für vier Minuten im StimOFF-Zustand durchgeführt worden. Nach dieser Zeit sollten die Patienten den Kopf so weit wie möglich nach rechts bzw. links drehen und ca. 30 Sekunden halten, um den aktiven Bewegungsspielraum für den TWSTRS-Score zu erheben.

Danach sind die Teilnehmer gebeten worden, mit der rechten und der linken Hand eine Archimedesspirale und Schleifen sowie mit der dominanten Hand den Satz „Ich bin in Berlin“ aufzuschreiben. Anschließend wurden die Scores (TWSTRS, TWSTRS modifiziert nach Tsui, ADL, AOH, FTM) und die subjektive Einschätzung des Schweregrads des Kopftremors vor der tiefen Hirnstimulation (Kopftremor-Prä) und zum jetzigen Untersuchungszeitpunkt im ausgeschalteten Zustand (Kopftremor-OFF) erhoben. Bei den Testskalen ADL und AOH im ausgeschalteten Zustand wurde nach dem Zeitraum vor der Operation gefragt. Nach dem Erheben der StimOFF-Scores sind die Patienten wieder angeschaltet worden. Danach folgten abermals zwei vierminütige Messungen sowie das Erheben der oben genannten Scores im StimON-Zustand. Bei den Testskalen ADL und AOH ist nach dem letzten Monat vor dem Untersuchungszeitpunkt gefragt worden. Die Messungen wurden, wenn nicht vom Patienten anders gewünscht, videodokumentiert.

### **2.4 Datenverarbeitung**

#### **2.4.1 Verwendete Software**

Die Biosignale der EMG-Elektroden und der Accelerometer wurden mittels der Software Spike 2 6.07 (Cambridge Electronic Design, Cambridge UK) visualisiert und gespeichert, sodass sie für weitere Analysen verwendet werden konnten. Zur Datenverarbeitung und statistischen Analyse wurden das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) sowie die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) verwendet.



### 2.4.2 Spektralanalyse der Accelerometermessungen

Durch die Software Spike 2 konnte die Aktivität des Kopftremors über einen Zeitraum von vier Minuten abgebildet werden. Daraus wurden zwei repräsentative Minuten der Ruhemessung der jeweiligen Accelerometer-Kanäle (Yes-Yes und No-No) ausgewählt, in denen der Tremor möglichst störfrei, also ohne das zusätzliche willkürliche Bewegungen des Kopfes durch den Patienten, aufgezeichnet werden konnte. Um die gemessene Zeitreihe in diesem zweiminütigen Intervall in den Frequenzbereich umzurechnen, wurde die schnelle Fourier-Transformation (Fast Fourier Transformation, FFT, FFT-size 1024) verwendet. Damit konnte ein Schätzer der spektralen Leistungsdichte (power spectrum), also der quadrierten Amplitude in Abhängigkeit von der Frequenz, berechnet werden.

Diese Spektraldichte wurde in das Tabellenverarbeitungsprogramm Excel 2010 transferiert. In einem Diagramm wurden die errechneten Amplituden (y-Achse) gegen die Frequenzen (x-Achse) im relevanten Bereich von 0 bis 10Hz aufgetragen. Das Intervall um die maximale Amplitude entsprach dabei dem Kopftremor. Diese Arbeitsschritte sind jeweils auf die Messungen der zwei Accelerometer im ausgeschalteten (StimOFF) und angeschalteten Zustand des Stimulators des Patienten (StimON) angewendet worden.

Die durch dieses Verfahren aus jeder Accelerometermessung ermittelte Teststatistik wird im folgenden PSHT (Power spectrum of Head Tremor) genannt. Aus den resultierenden Werten dieser Teststatistik wurde anschließend die prozentuale Verbesserung zwischen StimOFF und StimON ermittelt. Zur statistischen Analyse ist der erhaltene Zahlenwert der Richtung des Kopftremors mit der größten Amplitude verwendet worden, sodass pro Patient nur die Ja- oder die Nein-Richtung betrachtet worden ist. Die ausgewählte und als messtechnisch ermittelte dominante Richtung stimmte dabei in allen Fällen mit der bei der Messung im Protokoll dokumentierten sichtbaren überein. Schließlich wurden die Mittelwerte der jeweiligen Patientengruppe und die zugehörigen Standardabweichungen berechnet.

### 2.4.3 Bestimmung der Tremorreduktion via Testskalen und subjektiver Einschätzung

Es wurden nach Ablauf der Messungen die Scores (TWSTRS, TWSTRS modifiziert nach Tsui, ADL, AOH, FTM) und die subjektive Einschätzung des Schweregrads des

## 2 Methoden

Kopftremors vor der tiefen Hirnstimulation und zum Messzeitpunkt im ausgeschalteten Zustand bestimmt. Die Daten wurden in Excel zusammengefasst und die absolute sowie die prozentuale Verbesserung rechnerisch ermittelt und grafisch dargestellt. Nach der Ermittlung der Mittelwerte der Testskalen wurde die jeweilige Standardabweichung berechnet.

### **2.5 Statistische Analyse**

#### **2.5.1 Demografische Daten**

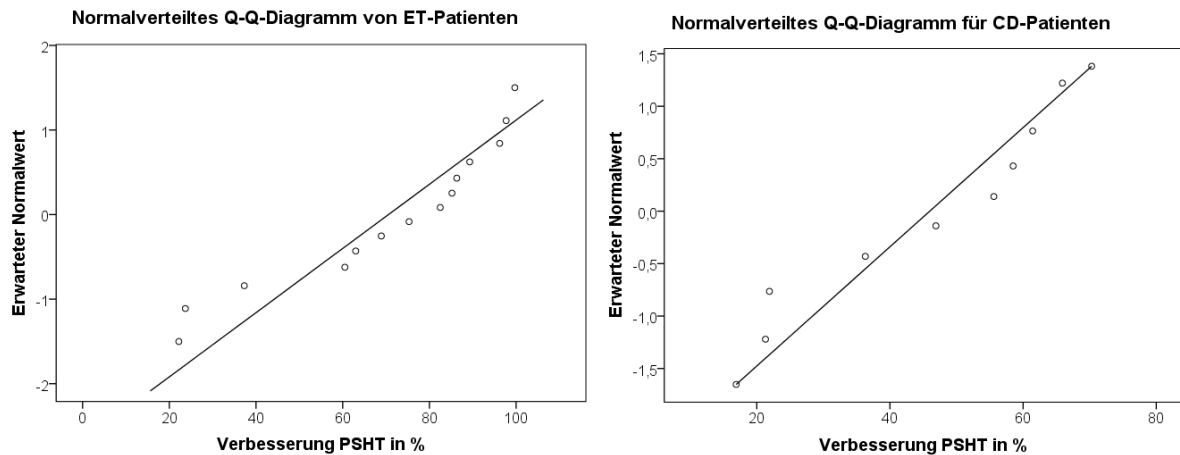
Die demografischen Daten der Patienten der beiden Gruppen (Alter, Erkrankungsalter, Alter bei der OP, Anzahl Krankheitsjahre) wurden im Datenanalyseprogramm „IBM SPSS Statistics 22“ mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov- sowie des Shapiro-Wilk-Tests zuerst auf Normalverteilung überprüft. Da dies nicht der Fall war, wurde der „Mann-Whitney-U-Test“ angewandt, um eventuell vorhandene signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen herauszuarbeiten, da diese Einflüsse auf das Ergebnis haben könnten. Das Signifikanzniveau ist auf 5% festgelegt worden. Zusätzlich wurden alle Mittelwerte sowie deren Standardabweichung berechnet und angegeben.

#### **2.5.2 Analyse der Ergebnisse der Accelerometeraufnahmen sowie der Testskalen**

Die wie zuvor beschrieben in Excel tabellarisch dargestellten und rechnerisch ermittelten absoluten sowie prozentualen Verbesserungen wurden in „SPSS“ übertragen.

Mithilfe des Kolmogorov-Smirnov- sowie des Shapiro-Wilk-Tests wurden für beide Patientengruppen separat ermittelt, dass weder die Daten der Testskalen noch die der Accelerometermessungen normal verteilt sind. Da die Testskalen aus einer diskreten Skala gemessen werden, schließt sich für diese die Normalverteilungsannahme zusätzlich aus. Für die kontinuierlich gemessenen Accelerometeraufzeichnungen ist auch an den normalverteilten QQ-Diagrammen in Abbildung 2.1, in denen die Stichprobenquantile gegen die theoretischen Quantile der Normalverteilung aufgetragen werden, gut zu erkennen, dass die berechneten Werte nicht auf einer Geraden liegen. Es schließt sich somit eine Normalverteilungsannahme aus. Folglich kam der „Mann-

Whitney-U-Test“ als nicht-parametrisches Testverfahren zur Anwendung, um signifikante Unterschiede nachzuweisen. Zusätzlich wurden die beiden



**Abbildung 2.1** Q-Q-Diagramm für die prozentualen Verbesserungen der PSHT-Messungen für die ET-Patienten (links) sowie für die CD-Patienten (rechts).

Patientengruppen mit diesem Test miteinander verglichen.

### 2.5.3 Korrelationsanalysen

Die Korrelation zwischen den prozentualen Verbesserungen der Testskalen, des subjektiven Eindrucks und den messtechnisch bestimmten Accelerometeraufnahmen wird mithilfe von Spearmans Rangkorrelationskoeffizient (Spearmans Rho) für jede Patientengruppe separat bestimmt, da dieser ein nicht-parametrisches Maß für Korrelationen darstellt und weniger störanfällig ist.

Zusätzlich wurde dieser Arbeitsschritt auf alle Patienten unabhängig von ihrer Diagnose angewendet, um so den Therapieerfolg der tiefen Hirnstimulation allgemein auf den Kopftremor darzustellen.



## **3 Ergebnisse**

Im folgenden Abschnitt werden die Resultate der erhobenen Daten (Demografie, Testskalen, Messungen) sowie deren Korrelationsanalysen dargestellt. Auf die Auswertung der EMG-Messungen des Musculus Sternocleidomastoideus musste verzichtet werden, da das Signal im angeschalteten Zustand des Patienten vom Stimulator stark überlagert wurde.

### **3.1 Demografie**

#### **3.1.1 Patienten mit essenziellem Kopftremor**

Insgesamt konnten 14 Patienten mit dem Krankheitsbild des essenziellen Kopftremors eingeschlossen werden, wobei sich darunter 10 Frauen befanden (siehe Tabelle 3.1 auf Seite 22). Das Durchschnittsalter der Patienten betrug  $69,5 \pm 8,8$  und das Alter zum Operationszeitpunkt  $65,9 \pm 8,4$  Jahre. Die Patienten waren beim ersten Auftreten des Tremors im Mittel 34 Jahre alt. Die Standardabweichung hat dabei eine große Spanne mit 18,4 Jahren. Es ergibt sich eine mittlere Dauer der Erkrankung von 35,5 Jahren mit einer ebenfalls hohen Standardabweichung von 19,3 Jahren. In der Gruppe befanden sich 9 Patienten mit einem Kopftremor dominierend in der Ja-Richtung und 5 Patienten in der Nein- Richtung.

#### **3.1.2 Patienten mit dystonem Kopftremor**

In die Patientengruppe mit der Diagnose des dystonen Kopftremors konnten insgesamt 8 Patienten, davon 4 Frauen, eingeschlossen werden. Das Alter der Patienten betrug im Durchschnitt  $61,3 \pm 10,7$  und zum Zeitpunkt der Operation  $55,4 \pm 11$  Jahre. Die Patienten waren beim ersten Auftreten des Tremors im Schnitt  $38,6 \pm 14,5$  Jahre alt, wodurch sich eine mittlere Dauer der Erkrankungsjahre von  $22,6 \pm 12,1$  Jahre ergab (siehe Tabelle 3.2 auf Seite 23). In der Gruppe befanden sich 3 Patienten mit einem Kopftremor dominierend in der Ja-Richtung und 5 Patienten in der Nein-Richtung.

Nr.	w/m	Stimulations- gebiet	Tremor- richtung	Alter	Erkran- kungs- alter	Alter bei OP	Tremor- jahre	Tremor- frequenz in Hz	Amplitude in V		Stimula- tionsbreite in $\mu$ s (rechts=links)	Frequenz in Hz (rechts=links)		Kontakte	
									rechts	links		rechts	links	rechts	links
ET-01	w	Vim	Nein	74	15	67	59	4,88	3,6	4,5	60	160	0-	4-5-,6+	
ET-02	w	Vim	Ja	59	45	58	14	2,93	1,8	1,8	60	180	3-	10-	
ET-03	m	Vim	Ja	64	21	63	43	3,91	2,7	2,2	60	130	0-	8-	
ET-04	w	Vim	Ja	73	46	66	27	3,91	2,7	1,7	90	210	1+,2-,	6+,7-	
ET-05	m	Vim	Nein	70	55	66	15	5,86	2,1	1,8	60	125	0-,1-,2+	4-	
ET-06	m	Vim	Nein	47	19	46	28	2,93	2,4	1,9	60	110	0-	4-	
ET-07	w	Vim	Ja	79	35	76	44	5,86	1,9	2,1	60	130	1-	5-	
ET-08	w	Vim	Nein	79	35	75	44	2,93	2,3	2,3	60	180	1-,2-,3-	6-,7-	
ET-09	w	Vim	Ja	72	62	71	10	3,91	2,5	2,0	90	130	1-	5-	
ET-10	w	Vim	Nein	70	14	63	56	3,91	3,1	2,5	60	160	1-,2+	4-	
ET-11	w	Vim	Ja	73	60	70	13	6,84	3,5	5,0	60	145	1-,2-	4-,5-,6+	
ET-12	w	Vim	Ja	76	3	72	73	2,93	2,8	3,9	90	210	1-	5-,6+,7+	
ET-13	w	Vim	Ja	62	25	55	37	2,93	4,0	4,0	60	130	2-	6-	
ET-14	m	Vim	Ja	75	41	74	34	3,91	2,0	2,0	60	130	1-	5-	
<b>Durchschnitt</b>				69,5	34	65,9	35,5	4,1							
<b>Standardabweichung</b>				8,8	18,4	8,4	19,3	1,3							

Tabelle 3.1 Daten der ET-Patienten.

Nr.	w/m	Stimu- lations- gebiet	Tremor- richtung	Alter	Erkran- kungs- alter	Alter bei OP	Tremor- jahre	Tremor- frequenz in Hz	Amplitude in V rechts links	Stimu- lations- breite in $\mu$ s (rechts =links)	Fre- quenz in Hz (rechts =links)	Kontakte rechts links	Dystone Symptome
CD-01	m	Gpi	Nein	58	12	57	46	5,86	1,3 2,0	87	240	4- 4-	Rotation, Laterocollis, Schulterhochstand
CD-02	m	Gpi	Nein	60	35	58	25	2,93	2,5 3,0	90	180	1-,2- 5-,6-	Rotation, Schulterhebung
CD-03	w	Gpi	Nein	71	56	64	15	7,32	3,2 3,2	90	180	2-,3- 6-,7-	Rotation, Laterocollis mit Lateralshift, Schulterhochstand
CD-04	w	Gpi	Nein	73	56	65	17	3,91	4,0 4,0	90	130	0- 4-	Rotation, Anterocollis, oromandibuläre Dyskinesien
CD-05	w	Gpi	Ja	55	40	49	15	3,91	1,5 3,7	90	130	2- 6-	Rotation, Laterocollis, Anterocollis, Schulterhochstand
CD-06	m	Gpi	Ja	75	44	69	31	2,93	2,9 3,9	60	100	2- 6-	Rotation, Laterocollis, Schulterhochstand
CD-07	w	Gpi	Nein	45	38	40	7	2,93	2,6 2,6	60	130	1-,2- 5-,6-	Rotation, Laterocollis, Retrocollis, Schulterhochstand
CD-08	m	Gpi	Ja	53	28	41	25	3,91	2,4 2,5	90	130	1- 5-	Rotation, Laterocollis, Anterocollis, Schulterhochstand
<b>Durchschnitt</b>				61,25	38,6	55,4	22,6	4,2					
<b>Standardabweichung</b>				10,73	14,5	11,0	12,1	1,6					

Tabelle 3.2 Daten der CD-Patienten.

## 3 Ergebnisse

### 3.1.3 Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen

Im Vergleich der demografischen Daten der beiden Patientengruppen zeigte sich nur ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters bei der Elektrodenimplantation ( $p=0,026$ ). Die zugehörigen Standardabweichungen sind mit angegeben (siehe Tabelle 3.3).

	ET (N=14)	CD (N=8)	p-Wert
Weibliches Geschlecht	10	4	-
Alter	69,5 ± 8,8	61,3 ± 10,7	0,070
Alter zum OP-Zeitpunkt	65,9 ± 8,4	55,4 ± 11,0	0,026
Erkrankungsalter	34,0 ± 18,4	38,6 ± 14,5	0,632
Erkrankungsjahre	35,5 ± 19,3	22,6 ± 12,1	0,172

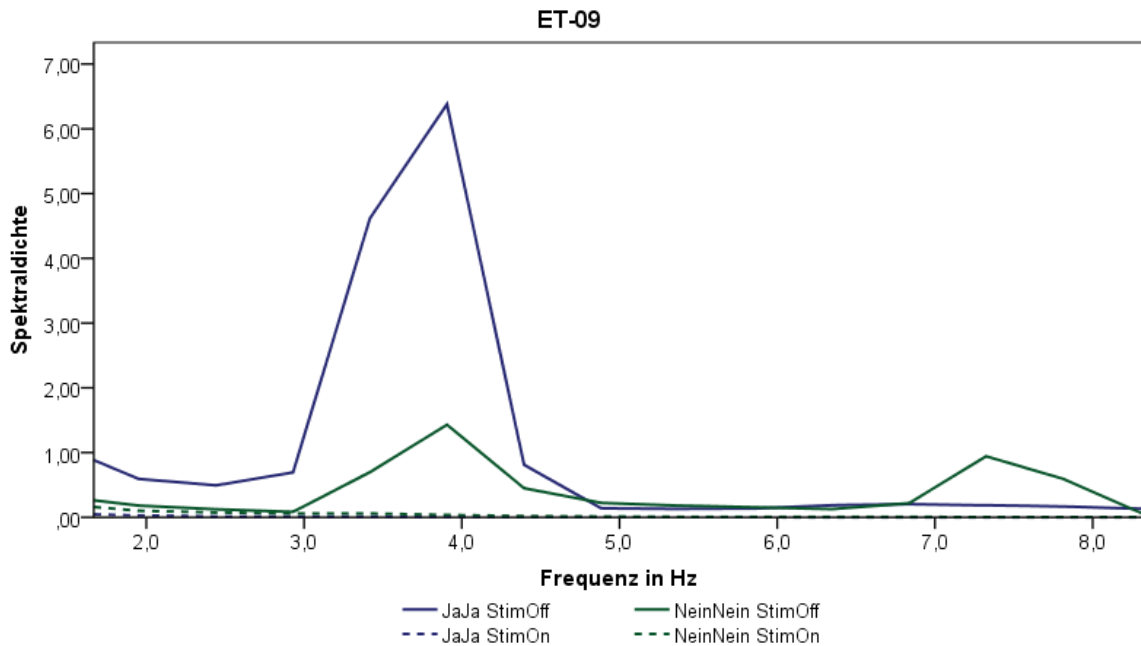
**Tabelle 3.3** Vergleich der demografischen Daten.

## 3.2 Ergebnisse der PSHT-Messungen

### 3.2.1 Patienten mit essenziellem Kopftremor

Die durch die Accelerometer gemessenen Spektraldichten zeigten eine mittlere Kopftremorfrequenz von  $4,1 \pm 1,3$  Hz. Wie am Beispiel des Patienten ET-09 in Abbildung 3.1 illustriert, ist die Reduktion der Tremoramplitude im angeschalteten Zustand im Vergleich zum ausgeschalteten Zustand deutlich in den Powerspektren zu sehen. Die Spektraldichten der einzelnen Patienten zeigen auch, dass die tiefe Hirnstimulation nicht zu einer Verschiebung der Haupttremorfrequenz führt.





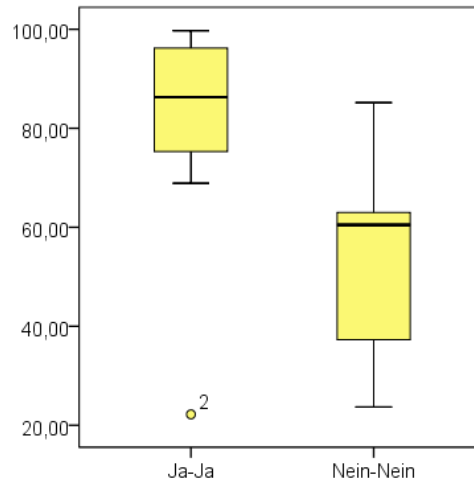
**Abbildung 3.1** Beispiel für die gemessene spektrale Leistungsdichte eines Patienten mit essenziellem Tremor.

Bei den essenziellen Tremorpatienten ergab sich eine signifikante mittlere Verbesserung der gemessenen Kopftremorintensität von  $70,6 \pm 26,4\%$  ( $p < 0,001$ ). Für eine Subanalyse wurden die Messergebnisse für die dominante Tremorrichtung separat betrachtet, wobei für beide Gruppen Signifikanz bestand. Bei den Patienten mit einem Ja-Ja-Kopftremor zeigte sich eine prozentuale Tremorreduktion von  $79,8 \pm 23,9\%$  ( $p = 0,008$ ) und bei denen mit einem Nein-Nein-Kopftremor  $53,9 \pm 23,9\%$  ( $p = 0,043$ ) (siehe Tabelle 3.4). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Richtungsvergleich bei deutlich größerer Streuung des Therapieeffektes auf den Nein-Nein-Tremor ( $p = 0,053$ ) (vgl. Abbildung 3.2).

<b>Tremorrichtung</b>	<b>Verbesserung in %</b>	<b>p-Wert</b>	<b>N</b>
Ja-Ja	$79,8 \pm 23,9$	0,008	9
Nein-Nein	$53,94 \pm 23,9$	0,043	5
Gesamt	$70,6 \pm 26,4$	$< 0,001$	14

**Tabelle 3.4** Ergebnisse der prozentualen Verbesserung der dominanten Tremorrichtungen der ET-Patienten.

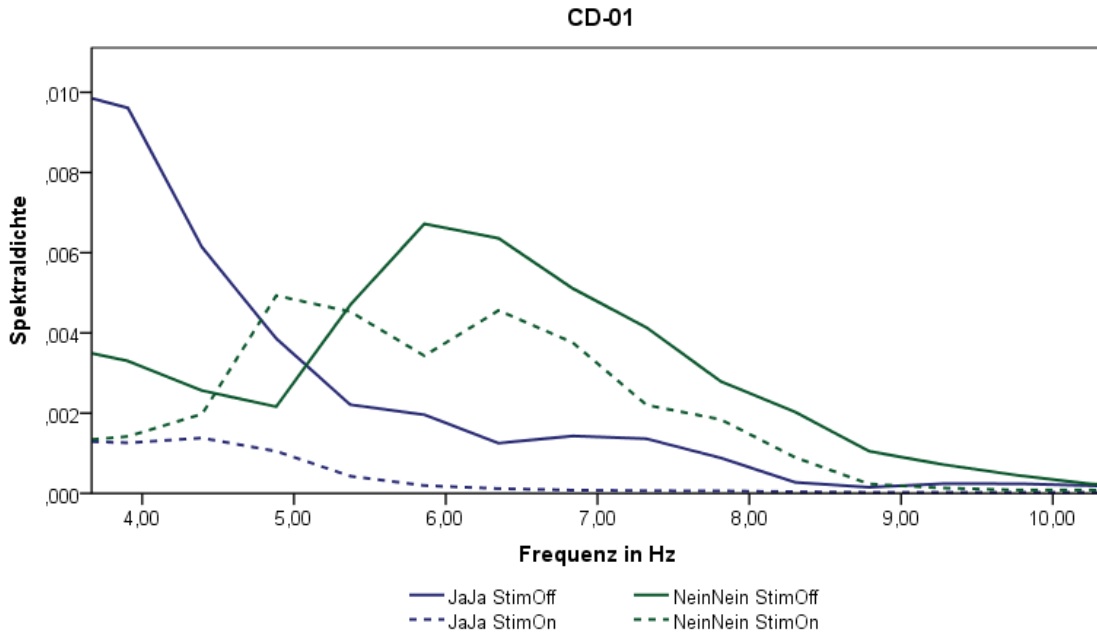
### 3 Ergebnisse



**Abbildung 3.2** Richtungsvergleich der prozentualen Verbesserung des Kopftremors der ET-Patienten.

#### 3.2.2 Patienten mit dystonem Kopftremor

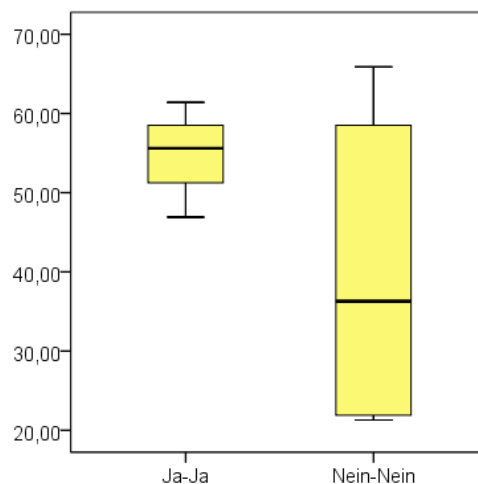
Die durch die Accelerometer gemessenen Spektraldichten zeigten eine mittlere Kopftremorfrequenz von  $4,2 \pm 1,6$  Hz. Auch in der Gruppe der Dystoniepatienten ist die Reduktion des Kopftremors deutlich in den Powerspektren zu sehen (vgl. Abbildung 3.3, CD-01). Die Tremorreduktion ist signifikant ( $p=0,012$ ) und erreicht durchschnittlich  $43,8 \pm 17,6\%$ . Bei den hier ebenfalls angewandten Subanalysen ergaben sich für die Ja-Ja-Richtung eine Verbesserung von  $61,4 \pm 7,3\%$  ( $p=0,109$ ) und für die Nein-Nein-Richtung  $40,8 \pm 20,6\%$  ( $p=0,043$ ). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Richtungsvergleich ( $p=0,456$ ) mit ebenfalls deutlich größerer Streuung beim Nein-Nein-Tremor. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 3.5 und Abbildung 3.4 zusammengefasst und dargestellt. Auch hier hat die tiefe Hirnstimulation keinen Einfluss auf die Tremorfrequenz.



**Abbildung 3.3** Beispiel für die gemessene spektrale Leistungsdichte eines Patienten mit zervikaler Dystonie.

Tremorrichtung	Verbesserung in %	p-Wert	N
Ja-Ja	61,4 ± 7,3	0,109	3
Nein-Nein	40,8 ± 20,6	0,043	5
Gesamt	43,8 ± 17,6	0,012	8

**Tabelle 3.5** Ergebnisse der prozentualen Verbesserung der dominanten Tremorrichtungen der CD-Patienten.

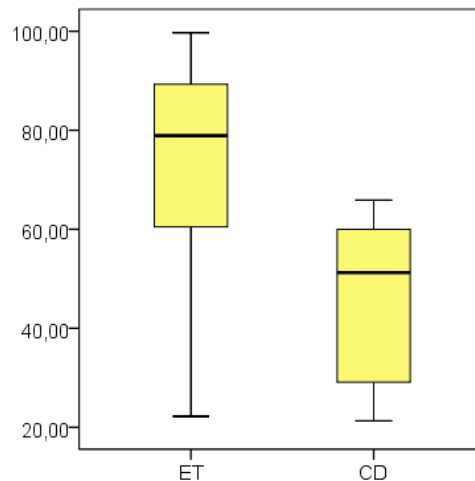


**Abbildung 3.4** Richtungsvergleich der prozentualen Verbesserung des Kopftremors der CD-Patienten.

## 3 Ergebnisse

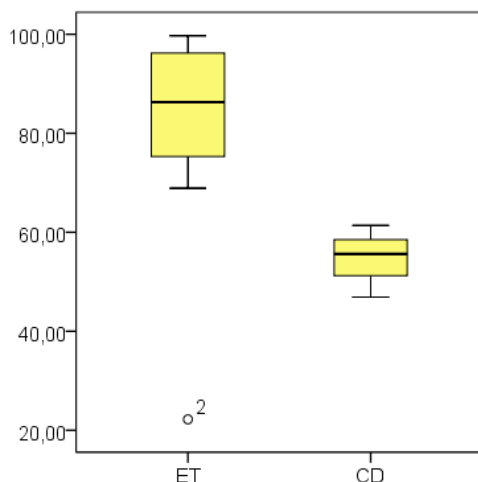
### 3.2.3 Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen

Im direkten Vergleich der gemessenen Kopftremorremorreduktion der dominanten Richtung der beiden Diagnosegruppen lässt sich feststellen, dass die Patienten mit einem essenziellen Tremor mit der durchschnittlichen Verbesserung von  $70,6 \pm 26,4\%$  im Gegensatz zu  $43,8 \pm 17,6\%$  signifikant mehr von der tiefen Hirnstimulation profitieren ( $p=0,014$ ) (siehe Abbildung 3.5).

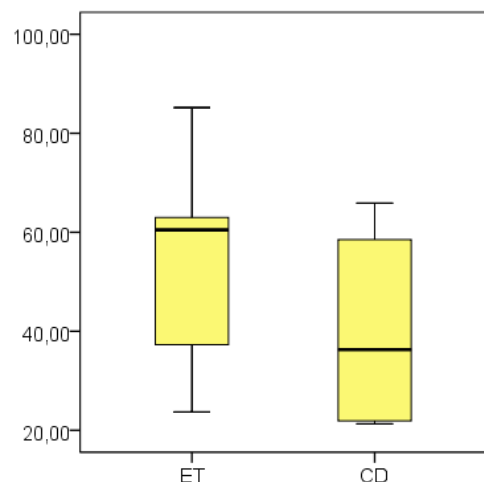


**Abbildung 3.5** Gruppenvergleich der messtechnisch ermittelten prozentualen Verbesserung.

Dies trifft insbesondere auf die Patientengruppe mit einem Ja-Ja-Tremor zu. Stellt man die dominanten Tremorrichtungen der jeweiligen Gruppen einander gegenüber, ergibt sich für die Ja-Ja-Richtung ein schwach signifikanter Unterschied ( $p=0,052$ ). Bei der Nein-Nein-Richtung ist das nicht zu beobachten ( $p=0,251$ ) (siehe Abbildung 3.6 und Abbildung 3.7). Demnach zeigen ET- und Dystoniepatienten mit einem Nein-Nein-Tremor einen ähnlichen Effekt der tiefen Hirnstimulation.

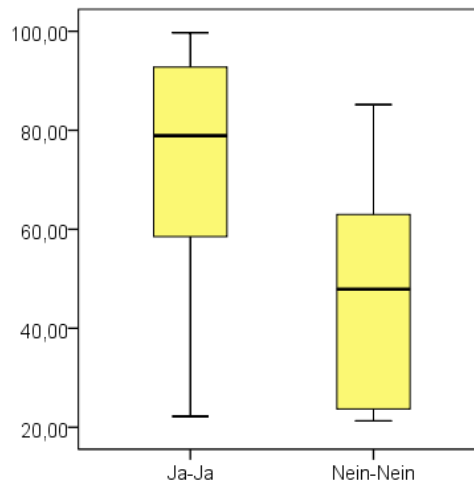


**Abbildung 3.6** Gruppenvergleich der Ja-Ja-Richtung.



**Abbildung 3.7** Gruppenvergleich der Nein-Nein-Richtung.

Fasst man beide Patientengruppen (N=22) unabhängig von der Diagnose sowie dem Zielgebiet zusammen und unterteilt nur anhand der dominanten Richtung in eine „Ja-Ja“- und „Nein-Nein“-Gruppe, zeigt sich bezogen auf den Therapieerfolg durch tiefe Hirnstimulation eine bessere Tremorreduktion auf die Ja-Ja-Richtung ( $p=0,018$ ) (siehe Abbildung 3.8).



**Abbildung 3.8** Vergleich der dominanten Tremorrrichtungen bei gemischter Patientengruppe (N=22).

### 3.3 Ergebnisse der Testskalen

#### 3.3.1 Patienten mit essenziellem Kopftremor

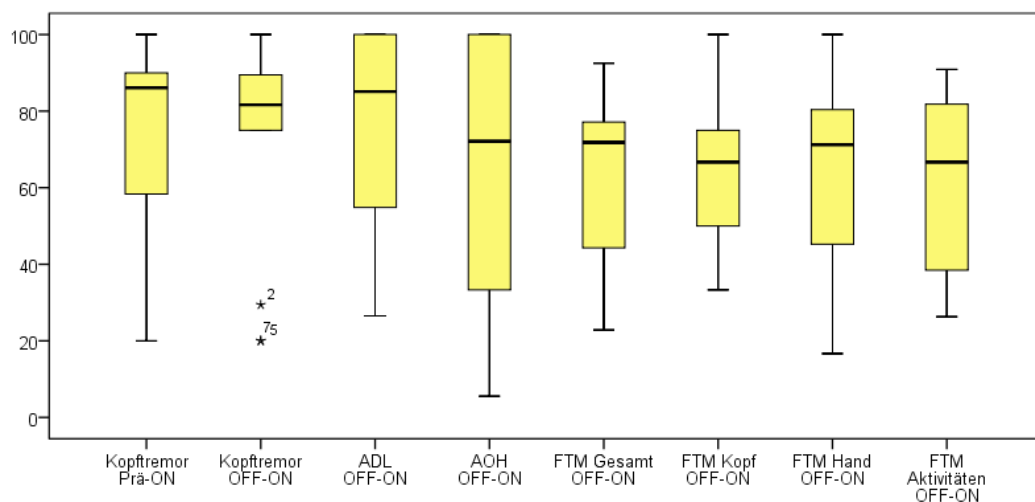
Der Therapieerfolg der tiefen Hirnstimulation wurde durch die prozentuale Verbesserung des Kopftremors relativ zum OFF-Zustand ermittelt. Die Verbesserungen waren in allen Testskalen signifikant. Alle Standardabweichungen wurden berechnet und angegeben (siehe Tabelle 3.6).

Die subjektiv eingeschätzten Verbesserungen des Kopftremors vor der Operation im Vergleich zum StimON bzw. im StimOFF- zum StimON-Zustand betragen im Durchschnitt  $73,3 \pm 26,4\%$  (Kopftremor Prä-ON  $p=0,002$ ) bzw.  $73,2 \pm 28,4\%$  (Kopftremor OFF-ON  $p<0,001$ ). Die Einschätzung des subjektiven Schweregrades vor der Operation der Patienten ET-03 und ET-11 fehlten, da sich die Patienten nicht mehr erinnern konnten. Sie wurden deshalb nicht mit einbezogen. Bei den Lebensqualität einschätzenden Scores „Activities of daily Living (ADL)“ und „Assessment of Handicap

### 3 Ergebnisse

(AOH)“ zeigten sich mit  $75,5 \pm 25,9\%$  ( $p < 0,001$ ) und  $67,64 \pm 34,4\%$  ( $p < 0,001$ ) ebenfalls signifikante Verbesserungen durch die tiefe Hirnstimulation.

Die „Fahn, Tolosa, Marin“-Skala ergab eine durchschnittliche Verbesserung von  $63,2 \pm 20,5\%$  ( $p < 0,001$ ). Für weitere Subanalysen wurden einzelne Punkte dieses Scores speziell analysiert. Der Punkt „4.Headtremor“ („Kopftremor“) ergab eine durchschnittliche prozentuale Verbesserung von  $63,1 \pm 16,9\%$  ( $p < 0,001$ ). Unter dem Begriff FTM-Hand wurden alle Punkte der Testskala zusammengefasst, die man mit der linken und rechten Hand ausführen und bewerten soll (5-6 und 10-13), wobei sich eine durchschnittliche Verbesserung von  $62,8 \pm 25,9\%$  ( $p < 0,001$ ) ergab. Die Teile des Scores 15 bis 21 wurden unter „FTM-Aktivitäten“ gesondert analysiert, um einen weiteren Einflusspunkt auf die Lebensqualität objektivieren zu können. Dabei ließ sich eine durchschnittliche Verbesserung von  $62,1 \pm 21,8\%$  ( $p < 0,001$ ) zeigen (siehe Abbildung 3.9).



**Abbildung 3.9** Boxplots der prozentualen Verbesserungen der Testskalen der ET-Patienten (N=14) zwischen StimOFF und StimON.

Score	Verbesserung in %	p-Wert	N
Kopftremor Prä-ON	73,3 ± 26,4	0,002	12
Kopftremor OFF-ON	73,2 ± 28,4	< 0,001	14
ADL OFF-ON	75,5 ± 25,9	< 0,001	14
AOH OFF-ON	67,6 ± 34,4	< 0,001	14
FTM OFF-ON	63,2 ± 20,5	< 0,001	14
FTM Kopf OFF-ON	63,1 ± 16,9	< 0,001	14
FTM Hand OFF-ON	62,8 ± 25,9	< 0,001	14
FTM Aktivitäten OFF-ON	62,1 ± 21,9	< 0,001	14

**Tabelle 3.6** Ergebnisse der prozentualen Verbesserungen der Testskalen der ET-Patienten (N=14) zwischen StimOFF und StimON.

### 3.3.2 Patienten mit dystonem Kopftremor

Der Therapieerfolg der tiefen Hirnstimulation lässt sich, analog zu der Patientengruppe mit einem essenziellen Kopftremor ermitteln. Die prozentuale Verbesserung ergab bei allen Scores signifikante Ergebnisse (siehe Tabelle 3.7).

Score	Verbesserung in %	p-Wert	N
Kopftremor Prä-ON	85,8 ± 12,6	0,012	8
Kopftremor OFF-ON	82,9 ± 20,1	0,012	8
ADL OFF-ON	54,3 ± 21,1	0,012	8
AOH OFF-ON	49,5 ± 41,7	0,018	8
TWSTRS OFF-ON	65,4 ± 12,6	0,012	8
TSUI OFF-ON	58,5 ± 10,7	0,011	8
FTM OFF-ON	49,5 ± 18,0	0,011	8
FTM Kopf OFF-ON	64,6 ± 22,6	0,007	8
FTM Aktivitäten OFF-ON	42,9 ± 23,0	0,011	8

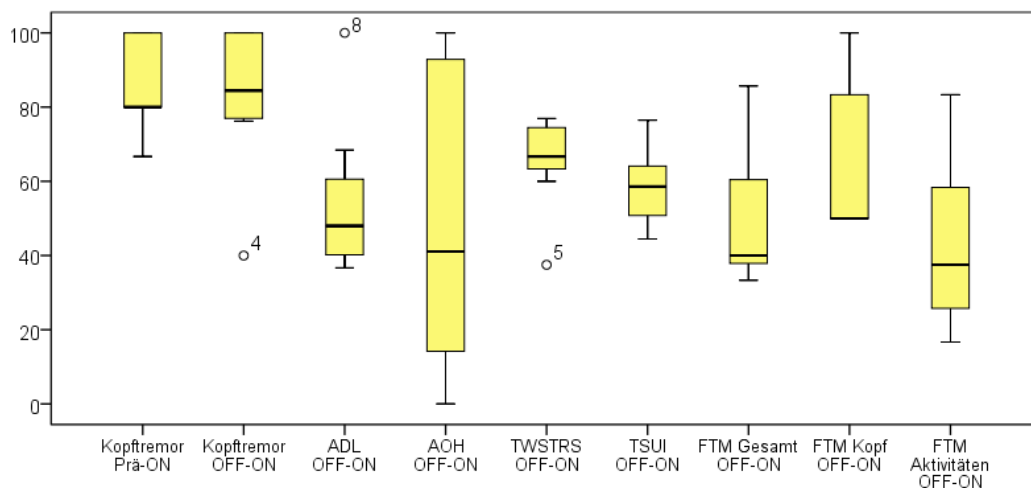
**Tabelle 3.7** Ergebnisse der prozentualen Verbesserungen der Testskalen der CD-Patienten zwischen StimOFF und StimON.

Die durch den Patienten selbst eingeschätzte Verbesserung der Tremorsymptomatik vor der Elektrodenimplantation bzw. im ausgeschalteten (StimOFF) im Vergleich zum angeschalteten Zustand (StimON) lag durchschnittlich bei 85,8 ± 12,6% (Kopftremor Prä-ON p=0,012) bzw. 82,9% mit einer großen Standardabweichung von 20,1 (Kopftremor OFF-ON p=0,012) (zum Vergleich siehe Abbildung 3.10). Die Testskalen „ADL“ und „AOH“ als Maß für den positiven Einfluss auf die Lebensqualität zeigten prozentuale Verbesserungen von 54,3 ± 21,1% (p=0,012) und 49,5 ± 41,7% (p=0,018).

### 3 Ergebnisse

Die klinisch etablierten Scores für das Krankheitsbild der zervikalen Dystonie „Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)“ und die modifizierte Version nach Tsui erbrachten die Werte  $65,4 \pm 12,6\%$  ( $p=0,012$ ) und  $58,5 \pm 10,7\%$  ( $p=0,011$ ).

Die „Fahn, Tolosa, Marin“-Skala ergab eine durchschnittliche Verbesserung von  $49,5 \pm 18\%$  ( $p=0,011$ ). Analog zur Patientengruppe mit dem essenziellen Tremor wurden ebenfalls Subanalysen durchgeführt. Der Punkt „4.Headtremor“ („Kopftremor“) erbrachte eine durchschnittliche prozentuale Verbesserung von  $64,6 \pm 22,6\%$  ( $p=0,007$ ). Für die Anteile des Scores „FTM-Aktivitäten“ ließ sich eine durchschnittliche Verbesserung von  $42,9 \pm 23\%$  ( $p= 0,011$ ) zeigen. Auf den Unterpunkt „FTM-Hand“ wurde in diesem Fall verzichtet, da die zervikalen Dystoniepatienten in der Regel keinen Handtremor aufweisen (siehe Abbildung 3.10)

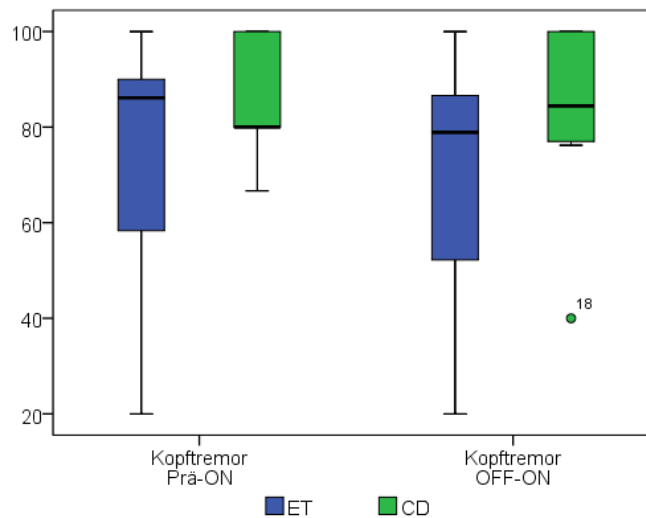


**Abbildung 3.10** Boxplots der prozentualen Verbesserungen der Testskalen der CD-Patienten (N=8) zwischen StimOFF und StimON.

#### 3.3.3 Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen

Nach Gegenüberstellung der beiden Patientengruppen hinsichtlich der vom Patienten eingeschätzten Verbesserung des Kopftremors vor der tiefen Hirnstimulation bzw. im StimOFF im Vergleich zum StimON, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,473$  bzw.  $p=0,429$ ), wobei die Varianz bei den Dystoniepatienten deutlich größer war (siehe Abbildung 3.11).





**Abbildung 3.11** Die prozentuale subjektive Tremorreduktion im Gruppenvergleich.

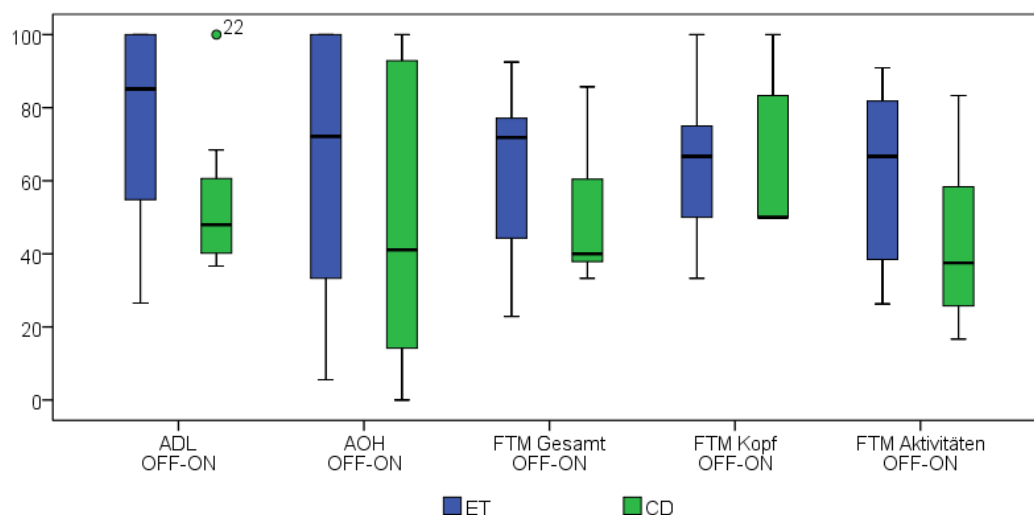
Bezüglich der Erhöhung der Lebensqualität zeigten sich, wie oben beschrieben, innerhalb der Gruppen deutliche prozentuale Besserungen, wobei im Gruppenvergleich weder für die „ADL“- ( $p=0,086$ ) noch für die „AOH“- Testskala ( $p=0,234$ ) signifikante Unterschiede gefunden werden konnten.

Im „Fahn, Tolosa, Marin“ – Gesamtscore ( $p=0,116$ ) und den Unterpunkten „FTM-Aktivitäten“ ( $p=0,095$ ) und „FTM-Kopf“ ( $p=0,773$ ) zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Diagnosegruppen. (siehe Tabelle 3.8 und Abbildung 3.12).

Score	ET	CD	p-Wert
Kopftremor Prä-ON	73,3 ± 26,4	85,8 ± 12,6	0,473
Kopftremor OFF-ON	73,2 ± 28,4	82,9 ± 20,1	0,429
ADL OFF-ON	75,5 ± 25,9	54,3 ± 21,1	0,086
AOH OFF-ON	67,6 ± 34,4	49,5 ± 41,7	0,234
FTM OFF-ON	63,2 ± 20,5	49,5 ± 18,0	0,116
FTM Kopf OFF-ON	63,1 ± 16,9	64,6 ± 22,6	0,773
FTM Aktivitäten OFF-ON	62,1 ± 21,9	42,9 ± 23,0	0,095

**Tabelle 3.8** Gruppenvergleich der Ergebnisse der prozentualen Verbesserungen der Testskalen zwischen StimOFF und StimON.

### 3 Ergebnisse



**Abbildung 3.12** Gruppenvergleich der Ergebnisse der prozentualen Verbesserungen der Testskalen zwischen StimOFF und StimON.

### 3.4 Ergebnisse der Korrelationsanalysen

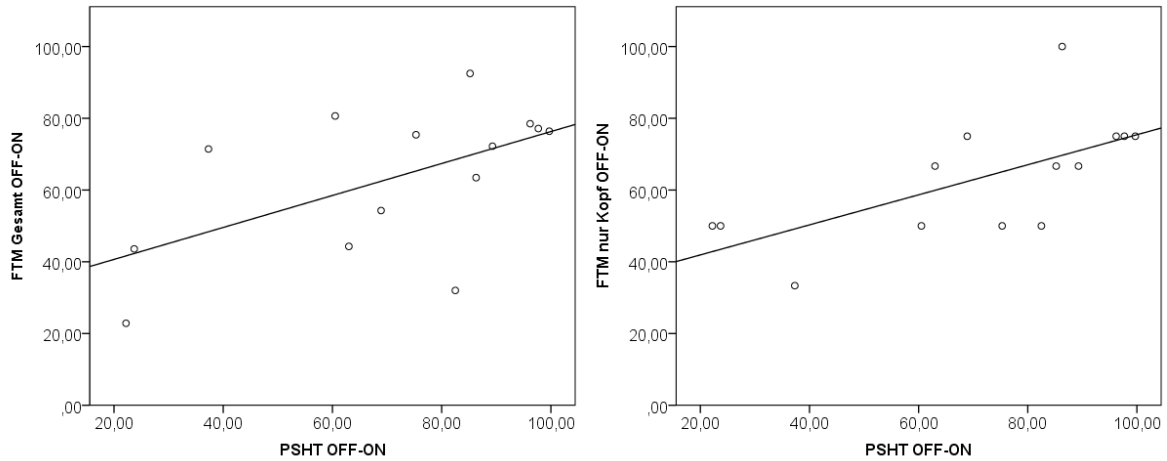
#### 3.4.1 Patienten mit essenziellem Kopftremor

In der Gruppe der Patienten mit dem essenziellen Tremor ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen der Accelerometermessung und den prozentualen Verbesserungen der Testskalen „Assessment of Handicap“ ( $p=0,018$ ) und „Fahn, Tolosa, Marin“ ( $p=0,047$ ), sowie in den zugehörigen Subanalysen „FTM-Kopf“ ( $p=0,003$ ) und „FTM- Aktivitäten“ ( $p=0,039$ ) (siehe Tabelle 3.9). Der lineare Zusammenhang zwischen der PSHT-Messung und den signifikant korrelierenden Scores ist in Abbildung 3.13 dargestellt.

	Kopfzittern Prae-ON	Kopfzittern OFF-ON	ADL OFF-ON	AOH OFF-ON	FTM OFF-ON			
					Gesamt	Kopf	Hand	Aktivitäten
<b>Korrelation mit PSHT OFF-ON</b>	,221	-,0,018	,476	,621	,538	,736	,381	,557
<b>p-Wert</b>	,491	,952	,086	,018	,047	,003	,179	,039
<b>N</b>	12	14	14	14	14	14	14	14

**Tabelle 3.9** Ergebnisse der Analyse der Korrelation der prozentualen Verbesserungen der Accelerometermessung (PSHT OFF-ON) mit der subjektiv eingeschätzten Verbesserung sowie den Testskalen für die ET-Patienten.

### 3.4 Ergebnisse der Korrelationsanalysen



**Abbildung 3.13** Streudiagramme mit Regressionsgeraden der prozentualen Verbesserungen von StimOFF zu StimON der PSHT-Messung gegenüber den Scores „FTM Gesamt“ (links) sowie „FTM nur Kopf“ (rechts) für die ET-Patienten.

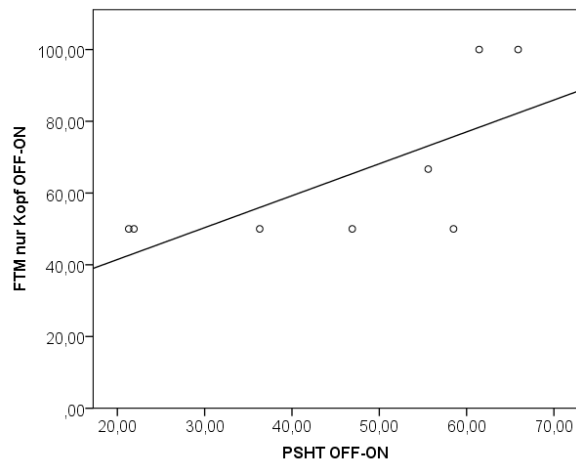
#### 3.4.2 Patienten mit dystonem Kopftremor

In der Dystoniepatientengruppe korrelierten die messtechnisch ermittelten Daten mit Hilfe des Accelerometers signifikant mit dem Subanalysepunkt „Fahn, Tolosa, Marin-Head-tremor/Kopftremor“ ( $p=0,021$ ) (siehe Tabelle 3.10). Dieser lineare Zusammenhang ist in Abbildung 3.14 veranschaulicht.

	Kopfzittern Prae-ON	Kopfzittern OFF-ON	ADL OFF-ON	AOH OFF-ON	TWSTRS OFF-ON	TSUI OFF-ON	FTM OFF-ON		
							Ges.	Kopf	Aktiv.
<b>Korrelation mit PSHT OFF-ON</b>	,404	,439	,214	,311	,146	,060	,359	0,784	-,216
<b>p-Wert</b>	,321	,276	,610	,453	,729	,887	,382	,021	,608
<b>N</b>	8	8	8	8	8	8	8	8	8

**Tabelle 3.10** Ergebnisse der Analyse der Korrelation der prozentualen Verbesserungen der Accelerometermessung (PSHT OFF-ON) mit der subjektiv eingeschätzten Verbesserung sowie den Testskalen für die CD-Patienten.

### 3 Ergebnisse



**Abbildung 3.14** Streudiagramm mit der Regressionsgeraden der prozentualen Verbesserungen von StimOFF zu StimON der PSHT-Messung gegenüber des Scores „FTM nur Kopf“ für die CD-Patienten.

#### 3.4.3 Therapierfolg durch tiefe Hirnstimulation

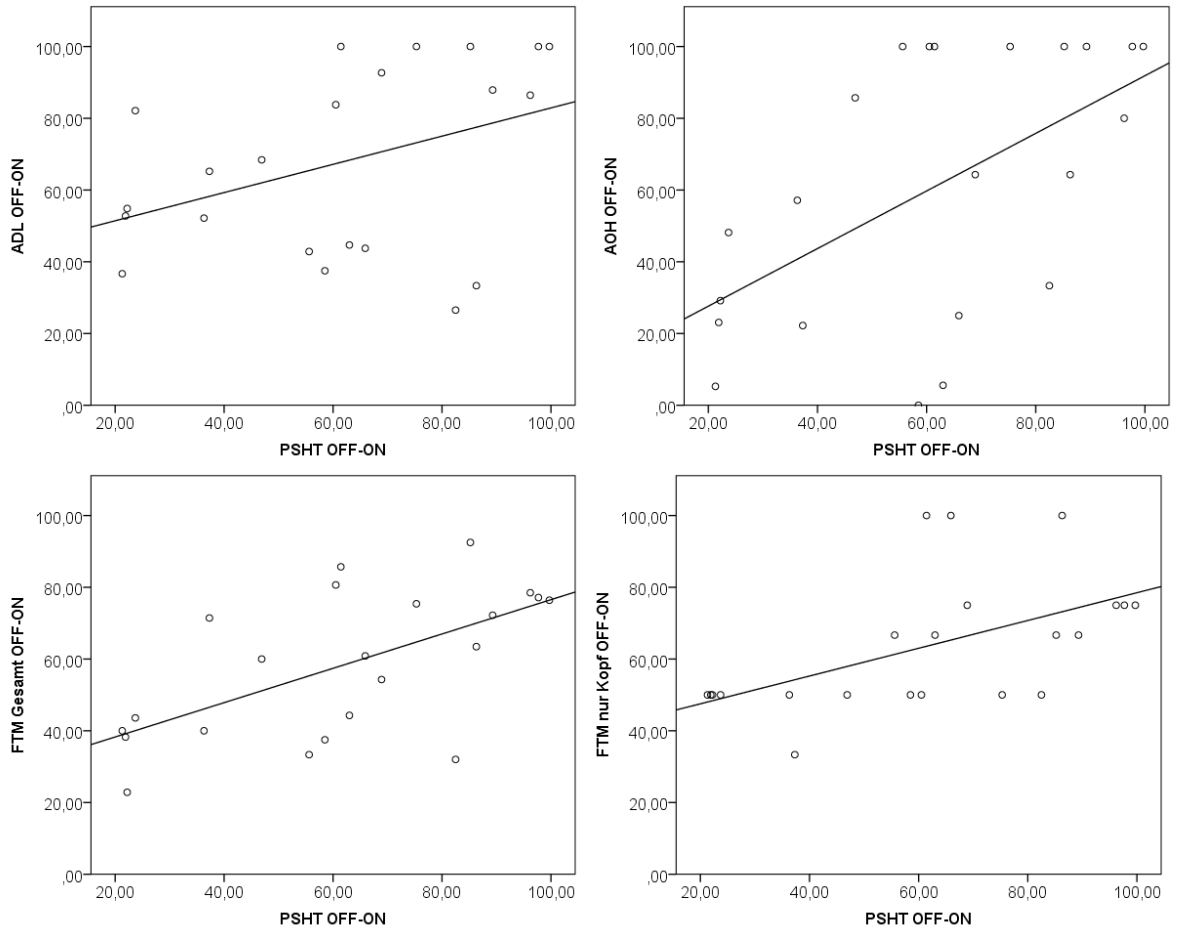
Fasst man beide Patientengruppen unabhängig von ihrer Diagnose zusammen, ist es möglich mit Hilfe der Messungen und den Testskalen den Therapieerfolg der tiefen Hirnstimulation herauszuarbeiten und durch Korrelationen mit den messtechnisch erhobenen Ergebnissen zu objektivieren.

Die durch die Accelerometermessungen ermittelte Tremorreduktion korrelierte signifikant mit der subjektiven prozentualen Verbesserung der Testskalen „Activities of daily Living“ ( $p=0,048$ ), „Assesment of Handicap“ ( $p=0,006$ ), FTM ( $p=0,003$ ) sowie dessen Subscores FTM-Kopf ( $p=0,001$ ) und FTM-Aktivitäten ( $p=0,022$ ). (siehe Tabelle 3.11). Die zugehörigen Streudiagramme und Regressionsgeraden werden in Abbildung 3.15 dargestellt.

	Kopfzittern Prä-ON	Kopfzittern OFF-ON	ADL OFF-ON	AOH OFF-ON	FTM OFF-ON		
					Gesamt	Kopf	Aktivitäten.
<b>Korrelation mit PSHT OFF-ON</b>	,102	-,048	,426	,563	0,596	0,657	0,486
<b>p-Wert</b>	,668	,831	,048	0,006	,003	,001	0,022
<b>N</b>	20	22	22	22	22	22	22

**Tabelle 3.11** Ergebnisse der Analyse der Korrelation der prozentualen Verbesserungen der Accelerometermessung (PSHT OFF-ON) mit der subjektiv eingeschätzten Verbesserung sowie den Testskalen für alle Patienten unabhängig von ihrer Diagnose.

### 3.4 Ergebnisse der Korrelationsanalysen



**Abbildung 3.15** Streudiagramme mit Regressionsgeraden der prozentualen Verbesserungen von StimOFF zu StimON der PSHT-Messung gegenüber den Scores „ADL“ (links oben), „AOH“ (rechts oben), „FTM Gesamt“ (links unten) sowie „FTM nur Kopf“ (rechts unten) für alle Patienten unabhängig von ihrer Diagnose.



## 4 Diskussion

### 4.1 Interpretation der demografischen Daten

Das Krankheitsbild des essenziellen Tremors verläuft chronisch, was mit dem in der vorliegenden Arbeit ermittelten Durchschnittsalter der Patienten von ca. 70 und der mittleren Erkrankungsdauer von etwa 36 Jahren vereinbar ist. Da die Patienten nach der Manifestation der Krankheit zunächst medikamentös mit Primidon bzw. Betablockern behandelt werden, kommt das Verfahren der tiefen Hirnstimulation erst nach Ausschöpfen dieser Möglichkeiten zur Anwendung. Dieser Umstand ist eine Erklärung für das hohe Alter zum Zeitpunkt der Operation von ungefähr 70 Jahren. Das Geschlechterverhältnis beträgt w:m 2,5:1. Der dominierende Frauenanteil lässt sich damit begründen, dass der Fokus in der vorliegenden Arbeit auf dem Symptom des Kopftremors liegt. In einer Studie wurde beschrieben, dass Frauen häufiger von diesem Manifestationsort betroffen sind<sup>21</sup>.

Die Dystoniepatienten wiesen ein Durchschnittsalter von etwa 61 und eine mittlere Erkrankungsdauer von ca. 23 Jahren auf. Diese Werte stimmen mit denen eines langen chronischen Krankheitsverlaufs überein. Das Alter zum Operationszeitpunkt liegt mit etwa 55 Jahren deutlich über dem durchschnittlichen Erkrankungsalter von ca. 39 Jahren, da zuvor alle konservativen Therapiemaßnahmen ausgeschöpft wurden. Die hier vorliegende Geschlechterverteilung mit einem Verhältnis von w:m 1:1 liegt unter dem Ergebnis, welches in epidemiologischen Studien mit w:m 1,4:1 bis 2,2:1 gezeigt werden konnte<sup>39</sup>. Dieser Umstand lässt sich mit der niedrigen Stichprobenzahl erklären.

Im Vergleich der beiden Patientengruppen ergab sich nur ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Operationsalters. Da der dystone Kopftremor häufig mit einer axialen Fehlstellung und damit auftretenden Schmerzen verbunden ist, entschließt sich dieses Patientenkontingent möglicherweise häufiger und eher zum Arzt zu gehen und sich behandeln zu lassen. Die orale medikamentöse Therapie hat sich in den letzten Jahren wenig entwickelt, während sich die Behandlung mit Botulinumtoxin und der tiefen Hirnstimulation weiter verbessert hat. Die operative Therapie erlaubt neben der

Reduktion des Kopftremors eine dauerhafte Korrektur des Schiefhalses, woraus eine frühzeitigere Indikationsstellung resultieren könnte<sup>99</sup>.

### 4.2 Interpretation der Messergebnisse

In früheren Studien wurde bereits der Therapieerfolg von Botulinumtoxin auf den Kopftremor quantitativ mit Accelerometern gemessen, wobei keine Subanalysen zwischen Ja-Ja- und Nein-Nein-Richtung durchgeführt worden sind<sup>24</sup>. In der vorliegenden Arbeit ist eine ähnliche Technik für die Bewertung der Kopftremorreduktion durch tiefe Hirnstimulation angewendet worden. Bei der Patientengruppe mit dem essenziellen Tremor ließ sich durch die tiefe Hirnstimulation eine signifikante prozentuale Verbesserung von ca. 71% erreichen. Für sich allein konnten in beiden Richtungen signifikante prozentuale Verbesserungen mit etwa 80% für den Ja-Ja- und 60% für den Nein-Nein-Tremor gezeigt werden. Es gibt jedoch keinen signifikanten Unterschied beim Richtungsvergleich, wobei die kleine Stichprobe zu beachten ist.

In der Gruppe der Dystoniepatienten konnte ebenfalls eine signifikante Tremorreduktion von ca. 44% erzielt werden. Beachtenswert ist auch hier die höhere Verbesserung für die Ja-Ja-Richtung mit 61% gegenüber der Nein-Nein-Richtung mit 41%. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied bei einer ebenfalls geringen Stichprobe. Somit konnte für beide Patientengruppen die erste Hypothese, wonach eine signifikante Reduktion des Kopftremors durch die tiefe Hirnstimulation der Kerne Vim/Zi bzw. Gpi möglich ist, bestätigt werden.

In der gruppenübergreifenden Analyse zeigt sich ein signifikanter Unterschied mit besserem Effekt in Ja-Ja-Richtung mit 74% gegenüber 47%. Dabei ist zu beachten, dass die Patientengruppe der Ja-Ja-Richtung durch die Probanden mit einem essenziellen Tremor dominiert wird, während in der Nein-Nein-Richtung beide Krankheitsbilder gleich häufig vertreten sind. Da die ET-Patienten signifikant besser durch die tiefe Hirnstimulation profitieren, führt diese ungleiche Verteilung vermutlich zur Signifikanz des Unterschiedes zwischen Ja-Ja- und Nein-Nein-Richtung in der gemischten Analyse. Um diesen Umstand genauer zu überprüfen sollte der Versuch für beide Patientengruppen mit höheren Probandenzahlen durchgeführt werden, wobei bei der Nein-Richtung eventuelle Störfaktoren bei der Messung evaluiert und gegebenenfalls beseitigt werden müssen.



### 4.3 Interpretation der Ergebnisse der Testskalen

Im direkten Vergleich der beiden Patientengruppen konnte durch die Accelerometeraufnahmen gezeigt werden, dass objektiv betrachtet, die Patienten mit einem essenziellen Tremor mit der durchschnittlichen Verbesserung des Kopftremors von 71% im Gegensatz zu 44% signifikant mehr von der tiefen Hirnstimulation profitieren, womit die zweite Arbeitshypothese bestätigt werden konnte. Der Vergleich ist durch zwei Limitationen begrenzt und deshalb nur eingeschränkt zu interpretieren, es handelt sich wie bereits eingangs erwähnt zum einen um unterschiedliche Krankheitsbilder und zum anderen um verschiedene Zielgebiete. Trotzdem stellt sich die Frage, ob die Dystoniepatienten in Bezug auf die Kopftremorreduktion von einer Vim-Stimulation profitieren würden. In einer Studie ist mit Hilfe des FTM-Scores gezeigt worden, dass Vim-stimulierte Dystoniepatienten eine signifikante Verbesserung des Kopftremors mit ca. 78% erreichen konnten ( $p < 0,05$ )<sup>100</sup>.

### 4.3 Interpretation der Ergebnisse der Testskalen

Bei der Patientengruppe mit dem essenziellen Tremor konnte durch das Erheben der durch den Patienten selbst eingeschätzten Verbesserung der Kopftremorsymptomatik vor der tiefen Hirnstimulation bzw. im ausgeschalteten (StimOFF) im Vergleich zum angeschalteten Zustand (StimON) eine subjektive prozentuale Verbesserung des Kopftremors von durchschnittlich jeweils ca. 73% (Kopftremor Prä-ON und OFF-ON) erzielt werden. Die große Spanne der Standardabweichung lässt sich durch das unterschiedlich starke Empfinden des Schwere- und Beeinträchtigungsgrades der Patienten erklären. Die ursprüngliche Verbesserung vom präoperativen zum stimulierten Zustand ist dabei etwas größer. In einer Studie konnten Hinweise geliefert werden, dass die chronische Vim-Stimulation einen Gewöhnungseffekt hervorruft, der durch wechselnde Stimulationsparameter reduziert werden kann. Dabei wurde aber nicht speziell der Kopftremor abgebildet<sup>101</sup>.

Aus der ADL- und AOH-Testskala“ ließen sich signifikante prozentuale Verbesserungen von 76 bzw. 67% ermitteln. Erstere entspricht ähnlichen Ergebnissen anderer Studien, bei denen Resultate zwischen 58 und 90% erzielt werden konnten<sup>102-104</sup>. Mit dem hier zusätzlich erhobenen Subscore Aktivitäten der „Fahn, Tolosa, Marin“-Skala und der damit erzielten Verbesserung von etwa 62% können diese Erkenntnisse weiter untermauert werden.

Bei den Patienten konnte in der „Fahn, Tolosa, Marin“-Rating-Skala eine prozentuale Verbesserung von ungefähr 63% erzielt werden. Damit konnten ähnliche Ergebnisse

## 4 Diskussion

wie in anderen Versuchen mit ebenfalls bilateral stimulierten Patienten mit Werten zwischen 65% und 95% erzielt werden<sup>25 102-104</sup>. Das breite Spektrum lässt sich unter anderem durch die unterschiedlich großen Stichprobenzahlen und die abweichenden Untersuchungsbedingungen erklären. In der vorliegenden Arbeit sind die Patienten beispielsweise direkt nach dem Anschalten des Stimulators durch die Scores evaluiert worden. Mit einer längeren ON-Zeit könnte man eine eventuelle erst verzögerte Wirkung der tiefen Hirnstimulation als Störfaktor ausschließen. Weiterhin wurden die Patienten in den Veröffentlichungen zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten mit einer Spannweite von 3 bis 86 Monaten evaluiert, wobei zum Teil die Medikamente pausiert worden sind<sup>25 105</sup>.

Bei den Dystonieklienten konnten durch das Erheben der durch den Patienten selbst eingeschätzten Verbesserung der Kopftremorsymptomatik vor der Elektrodenimplantation bzw. im ausgeschalteten (StimOFF) im Vergleich zum angeschalteten Zustand (StimON) zwei Aspekte gezeigt werden. Zum einen reduziert das Anschalten des Stimulators subjektiv den Kopftremor um durchschnittlich ca. 83% im Vergleich zum ausgeschalteten Zustand. Die hohe Standardabweichung von 20% lässt sich durch das unterschiedliche nicht objektiv messbare Beeinträchtigungsempfinden der Patienten erklären. Zum anderen liegt die empfundene Verbesserung vom Zustand vor der Elektrodenimplantation zum angeschalteten mit 86% etwas höher. Dementsprechend stellt sich die Frage, ob die tiefe Hirnstimulation zu einer dauerhaften Symptomreduktion führen kann und das Anschalten des Stimulators nach einer gewissen Zeit nicht mehr nötig sein wird oder der THS-Effekt nach dem Anschalten deutlich verzögert eintritt. Studien zu Folge hat die tiefe Hirnstimulation jedoch keinen Einfluss auf das Fortschreiten der Krankheit und gilt als reversibles Verfahren<sup>106</sup>. Möglicherweise waren die Patienten mit 20 Minuten auch nicht lange genug ausgeschaltet, sodass der Tremor nach längerer OFF-Zeit stärker gewesen wäre. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Schwere der dystonen Symptomatik nach 48 Stunden auf den prä-operativen Zustand zurückging, wobei dabei nicht speziell die Wirkung auf den Kopftremor betrachtet wurde<sup>107</sup>. Eine weitere Fehlerquelle könnte in der Erinnerung der Patienten liegen, welche die Zeit vor der Stimulation als sehr belastend erlebt haben.

Die signifikante prozentuale Verbesserung des TWSTRS-Scores im hier durchgeführten Versuch betrug ungefähr 65% und bestätigt damit teilweise die bisher in früheren Studien beschriebenen positiven Ergebnisse des Behandlungserfolges durch die tiefe

#### 4.3 Interpretation der Ergebnisse der Testskalen

Hirnstimulation mit ca. 57% bzw. 59%<sup>108 109</sup>. Das Resultat unterscheidet sich jedoch deutlich von der 2014 veröffentlichten großen Studie von Volkmann et al. („Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial“<sup>46</sup>) bei der mit ca. 28% (6 Monate nach der Elektrodenimplantation) ein weitaus niedrigerer Wert gezeigt wurde. Aufgrund der höheren Stichprobenzahl ist die genannte Veröffentlichung robuster gegenüber Ausreißern. Zusätzlich wurden andere Einschlusskriterien für die Studienteilnahme gewählt. Der TWSTRS-Punktwert sollte mindestens 15 betragen und die festgelegte Altersspanne lag zwischen 18 und 75 Jahren. Weiterhin sind die Patienten zu festgesetzten Zeitpunkten evaluiert worden, während die Untersuchungszeitpunkte in der vorliegenden Arbeit nach keinem festen Schema gewählt worden sind. Die Patienten waren bei der Auswahl bereits stimuliert.

Da es keinen Unterpunkt speziell für den Kopftremor gibt, wurde mit Erheben des Tsui-Scores und dem damit verbundenen Ergebnis mit einer Verbesserung von 56% gezeigt, dass die Patienten von der Behandlung profitieren, was den Resultaten früherer Studien entspricht. Diese haben zusätzlich die Testskala BFMDRS (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale) erhoben, um die motorische Beeinträchtigung der Dystonie mit zu erfassen. Es konnte gezeigt werden, dass sich auch diese deutlich durch die Stimulation verbessert<sup>110</sup>. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit durch die im „ADL“- und „AOH“-Skalen erhobenen Verbesserungen mit 54% und 50% ebenfalls gezeigt. Da diese Scores von den Patienten selbst eingeschätzt wurden, ergeben sich hohe Standardabweichungen, da das Empfinden von der persönlichen Behinderung sehr subjektiv und die Stichprobe gering ist.

Bei der Gegenüberstellung der beiden Patientengruppen ist grundsätzlich als Limitation zu beachten, dass hier nicht nur zwei Patientengruppen mit unterschiedlicher Ätiologie sondern auch Stimulation in unterschiedlichen Zielgebieten der THS verglichen werden. Der Vergleich der Gruppe der ET-Patienten mit CD-Patienten, die im Vim stimuliert wurden, wäre wünschenswert. Der Zielort Vim ist für den dystonen Tremor von manchen Arbeitsgruppen beschrieben, jedoch eher als zusätzlicher Zielort zum Gpi aufgrund der ebenfalls bestehenden Dystonie. An der Charité sind die Patienten mit einem dystonen Tremor bei Zervikaler Dystonie überwiegend ausschließlich im Gpi operiert worden, so dass keine Vergleichsgruppe mit Vim-Stimulation zur Verfügung steht. Trotz der genannten Einschränkung soll der Vergleich hier diskutiert werden. Es

ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der subjektiven Empfindung, wobei die Schwankungsbreite im StimON/StimOFF bei den Dystoniepatienten deutlich höher ist, was sich wie oben bereits beschrieben durch zusätzliche unangenehme Nebeneffekte wie Schmerzen und Achsenfehlstellung sowie dem individuellen Empfinden erklären lässt. Ähnlich verhält es sich mit den Lebensqualität bewertenden Skalen. Wie bereits beschrieben, wurden die hier erhobenen Testskalen nicht, wie in den oben genannten Studien nach drei oder sechs Monaten nach der Elektrodenimplantation durchgeführt, sondern zu individuell unterschiedlichen Zeitpunkten. Das Fortschreiten der Krankheit ist demnach nicht einbezogen worden. Bei dem Krankheitsbild des essenziellen Tremors wird, wie bereits erklärt, ein Gewöhnungseffekt an die Stimulation beschrieben, der hier nicht gesondert berücksichtigt wurde, aber Einfluss auf das Resultat hat.

### **4.4 Interpretation der Korrelationsanalysen**

Bei der Patientengruppe mit dem essenziellen Kopftremor ließen sich signifikante Korrelationen zwischen dem PSHT und den Scores „AOH“ und „FTM-Gesamt“ sowie seinen Subanalysen „FTM-Kopf“ und „FTM-Aktivitäten“ aber nicht mit dem subjektiven Patienteneindruck ermitteln. Damit konnte die dritte Arbeitshypothese nur teilweise bestätigt werden. Ein Aspekt könnte in der verbesserten Hand-Auge-Koordination liegen, welche durch die gleichzeitige positive Vim-Stimulationswirkung auf die Hand erklärbar ist. Durch diesen unspezifischen Effekt auf Hand und Kopf ergibt sich durch die tiefe Hirnstimulation eine deutliche Erhöhung der Lebensqualität. Diese beiden Wirkungen können die Patienten bei der Evaluation schwer trennen. Zusätzlich messen die Accelerometer speziell den Kopftremor, wodurch sich die fehlende Korrelation mit dem Subanalysepunkt „FTM-Hand“ erklären lässt.

In der Dystoniepatientengruppe korrelierten die messtechnisch ermittelten Daten mit Hilfe des Accelerometers signifikant mit dem Subanalysepunkt „Fahn, Tolosa, Marin-Headtremor/Kopftremor“, aber ebenfalls nicht mit dem subjektiven Patienteneindruck der Tremorreduktion zwischen aus- und angeschaltetem Zustand, wodurch auch hier die dritte Arbeitshypothese nur teilweise bestätigt werden konnte. Wie bereits im Abschnitt 3.3 beschrieben, ist der subjektiv empfundene Therapieerfolg individuell von der Krankheitsgeschichte, dem Grad der Beeinträchtigung und dem damit verbundenen Empfinden abhängig. Während die Messung nur die reine Tremorreduktion misst,

trennen die Patienten bei der Evaluation der Verbesserung des Kopftremors nicht zwischen Achsenfehlstellung und Bewegung, sondern schildern den Gesamteindruck. Aufgrund der geringen nicht normal verteilten Stichprobenzahl mit 8 Patienten wurden konservative nicht parametrische Tests gewählt, die sehr streng sind. Durch den Einschluss einer größeren Patientenzahl lassen sich demnach repräsentativere Resultate erzielen.

Stellt man die beiden Gruppen gegenüber lässt sich feststellen, dass die messtechnisch ermittelte Tremorreduktion der ET-Gruppe mit den Testskalen deutlicher übereinstimmt. Möglicherweise liegt das daran, dass beim essenziellen Tremor das Kopfzittern das Hauptproblem darstellt und die Tremorreduktion mit der Messung gut abgebildet werden kann. Zusätzlich sind bei den meisten dieser Patienten die Hände mitbetroffen und gleichzeitig durch die Vim-Stimulation verbessert, welche beim „FTM“ einen großen Anteil einnehmen und bei den Punkten des Lebensqualitätsscores „AOH“ schwer zu trennen sind. Die Dystoniepatienten leiden neben dem Kopftremor an Achsenfehlstellungen, die langfristig zu Verspannungen und Schmerzen führen. Diese kann die Messung nicht abbilden. Um ein umfassendes Bild des Therapieerfolges darzustellen eignet sich demnach die hier angewandte Kombination aus messtechnisch erhobenen Daten, den klinischen Testskalen und dem subjektiven Patientendruck.

Bei der Zusammenfassung beider Patientengruppen, unabhängig von ihrer Diagnose, korrelierte das PSHT signifikant mit der Verbesserung der Testskalen „Activities of daily Living“ und „Assessment of Handicap“ sowie „FTM-Gesamt“ und seinen Subanalysen „FTM-Kopf“ und „FTM-Aktivitäten“. Somit konnte durch die Accelerometermessung in Kombination mit den klinisch erhobenen Testskalen und dabei insbesondere der Subanalysepunkt „FTM-Kopf“, der Therapieerfolg objektiviert und umfassend herausgearbeitet werden.

### **4.5 Limitationen und Ausblick**

In diesem letzten Abschnitt werden auf die Limitationen der hier durchgeführten Arbeit sowie auf mögliche Ansätze für weiterführende Studien eingegangen.

Aufgrund der verhältnismäßig seltenen Ausprägung des Tremors auf den Kopf bei ET- und CD-Patienten konnte in dem durchgeführten Versuch mit 14 bzw. 8 Patienten nur eine geringe Stichprobe erreicht werden. Die Daten waren in beiden Fällen nicht normal

## 4 Diskussion

verteilt, wodurch, wie bereits oben erwähnt, nicht parametrische konservative Testverfahren zur Anwendung kamen. Durch eine höhere Patientenanzahl würden sich demnach repräsentativere Resultate erzielen lassen. Ein weiterer Diskussionspunkt sind der einmalige Untersuchungszeitpunkt und die möglicherweise zu kurze Ausschaltzeit von 20 Minuten. Die Ausprägung des Schweregrades ist unter anderem abhängig von der körperlichen Tagesform bzw. der seelischen Verfassung. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, verstärkt sich die Tremorsymptomatik unter psychischer Anspannung<sup>37</sup>. Zudem ist in einer Veröffentlichung gezeigt worden, dass das längere Ausschalten mit einer Verschlechterung der Tremorsymptomatik einher geht<sup>107</sup>. Hinzu kommt, dass die Bewertungen der Testskalen von der klinischen Erfahrung des Untersuchers abhängig sind. Die Messung isoliert betrachtet, bildet zwar objektiv die Tremorreduktion wieder, welche aber nicht mit dem subjektiven Patientenempfinden übereinstimmen muss. Somit werden zusätzlich klinische Testskalen für die Entwicklung eines umfassenden Gesamteindrucks weiterhin benötigt. Ein weiterer interessanter Untersuchungspunkt wäre, ob die Verbesserungen der EMG-Ableitungen mit dem subjektiven Patientenempfinden und den Accelerometermessungen korrelieren. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Lagekontrolle der Elektroden nach der tiefen Hirnstimulation. Bei allen Patienten ist die Elektrodenlokalisation überprüft worden und eine relevante Fehlplatzierung konnte ausgeschlossen werden. Inwiefern die Stimulation spezifischer Subareale des jeweiligen Zielgebietes die Reduktion des Kopftremors beeinflusst, war nicht Gegenstand der Arbeit und sollte in größeren Patientenkollektiven ermittelt werden.

Die Vergleiche zwischen den beiden Krankheitsbildern sind, trotz teilweise übereinstimmender Symptome, nur unter Vorbehalt zu ziehen und zu generalisieren. Dennoch lassen sich Vermutungen über die unterschiedliche Wirksamkeit der verschiedenen Kerngebiete aufstellen, die man dann in Studien überprüfen kann. Mit der Veröffentlichung des Papers „Deep Brain Stimulation in the Ventrolateral Thalamus/ Subthalamic Area in Dystonia With Head Tremor“ ist damit bereits begonnen worden<sup>100</sup>. Um den Therapieerfolg zwischen Gpi- und Vim-Stimulation bei den Dystoniepatienten bezogen auf den Kopftremor objektiv zu überprüfen, müsste eine randomisierte kontrollierte Studie mit diesen beiden Gruppen durchgeführt werden. Dabei sollten die wie hier in der Arbeit erhobene subjektive Einschätzung des Patienten, die Testskalen und die Messungen mit Hilfe der Accelerometer zu verschiedenen Zeitpunkten mit einer

ausreichend hohen Patientenzahl durchgeführt werden. Es bieten sich hierbei prä- und postoperative Messungen (beispielsweise unmittelbar, drei, sechs und zwölf Monate nach der Operation) an. Zu bedenken wäre hier, dass es Berichte gibt, die das Auftreten bzw. eine Zunahme der dystonen Symptome der Dystoniepatienten bei Vim-Stimulation beschreiben<sup>111</sup>.





## 5 Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigte sich mit dem Symptom des Kopftremors bei den Krankheitsbildern des essenziellen Tremors und der zervikalen Dystonie als Störungen der Bewegungs- und Haltungsregulation mit sich zum Teil überlagernden Symptomen. In verschiedenen Studien konnte mit Hilfe von standardisierten Testskalen gezeigt werden, dass sich eine Reduktion des Kopftremors mit variablem Erfolg durch die Anwendung der tiefen Hirnstimulation erreichen lässt. Das Ziel dieser Arbeit war es, den Therapieerfolg der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit einem essenziellen Kopftremor und mit zervikaler Dystonie mit Hilfe von Testskalen und Accelerometermessungen genauer zu untersuchen.

Es wurden 14 Patienten mit einem essenziellen und 8 Patienten mit einem dystonen Kopftremor mit den klinisch besten Stimulationsparametern untersucht. Während einer 20 minütigen Stimulationsunterbrechung kamen zur Abbildung aller Tremorrichtungen zwei 2D-Accelerometer mit einem Verstärker (Abtastrate/ sampling rate von 1000Hz) zur Anwendung. Anschließend sind jeweils zwei Ruhemessungen mit der Aufnahmesoftware Spike 2 für vier Minuten im StimOFF- und StimON-Zustand durchgeführt worden. Dabei wurden klinische Scores (TWSTRS, TWSTRS modifiziert nach Tsui, ADL, AOH, FTM) und die subjektive Einschätzung des Patienten in Bezug auf den Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf den Kopftremor erhoben. Aus den Ruhemessungen der jeweiligen Accelerometer-Kanäle sind zwei repräsentative Minuten ausgewählt und aus denen mittels Fourier-Transformation (Fast Fourier transformation, FFT-size 1024) die spektrale Leistungsdichte des Kopftremors geschätzt worden. Aus diesen Messdaten konnte die Reduktion der Spektralleistung auf eine Tremorpeak-zentrierte Bandbreite von 2 Hz berechnet und die prozentuale Verbesserung zwischen StimOFF und StimON ermittelt werden. Zur Auswertung ist die Kopftremorrichtung mit der größten Amplitude verwendet worden, sodass pro Patient nur die Ja- oder die Nein-Richtung betrachtet worden ist. Zur statistischen Analyse wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics 22 zuerst mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Da dies nicht der Fall war, wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Datenanalyse genutzt.

## 5 Zusammenfassung

Es wurden in der hier vorliegenden Arbeit drei Arbeitshypothesen zur Evaluation des Therapieerfolgs der tiefen Hirnstimulation bezogen auf den Kopftremor untersucht. Die erste Hypothese befasste sich mit der Frage, ob durch die tiefe Hirnstimulation der Zielgebiete Vim bzw. Gpi eine signifikante Reduktion der Kopftremorsymptomatik erreicht werden kann. Diese konnte sowohl bei der Patientengruppe mit dem essenziellen Tremor als auch bei den Dystoniepatienten mit einer prozentualen Verbesserung von  $70,6 \pm 26,4\%$  ( $p < 0,001$ ) bzw.  $43,8 \pm 17,6\%$  ( $p = 0,012$ ) bestätigt werden.

In der zweiten Arbeitshypothese wurde geprüft, ob die Patientengruppe mit dem essenziellen Tremor bezogen auf den Kopftremor signifikant besser durch das Verfahren der tiefen Hirnstimulation profitiert. Diese Fragestellung ließ sich in der vorliegenden Arbeit bestätigen, da sich bei den ET-Patienten mit Hilfe der Accelerometermessungen ein signifikant besseres Resultat in Bezug auf die Kopftremorreduktion erzielen ließ ( $p = 0,014$ ).

Die dritte Hypothese beinhaltete die Frage, ob die messtechnisch ermittelte Tremorreduktion mit dem klinischen Eindruck und der subjektiven Wahrnehmung der Verbesserung des Kopftremors sowie der Patientenlebensqualität korreliert. In der Gruppe der Patienten mit einem essenziellen Tremor ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen der Accelerometermessung und den klinisch etablierten Testskalen „AOH“ ( $p = 0,018$ ) und „FTM“ ( $p = 0,047$ ) sowie dessen Subscores „FTM-Kopf“ ( $p = 0,003$ ) und „FTM-Aktivitäten“ ( $p = 0,039$ ). In der Patientengruppe der Dystoniepatienten korrelierte die messtechnisch ermittelte Tremorreduktion mit Hilfe des Accelerometers signifikant mit dem Subanalysepunkt „FTM-Kopf“ ( $p = 0,021$ ). Fasst man beide Patientengruppen unabhängig von ihrer Diagnose und ihrem Zielgebiet zusammen, ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen der messtechnisch ermittelten Tremorreduktion und den Skalen „ADL“ ( $p = 0,048$ ), „AOH“ ( $p = 0,006$ ), „FTM-Gesamt“ ( $p = 0,003$ ) sowie dessen Subanalysepunkten „FTM-Kopf“ ( $p = 0,001$ ) und „FTM-Aktivitäten“ ( $p = 0,022$ ). Die Hypothese konnte somit teilweise bestätigt werden. Demnach ist es möglich mit Hilfe der Messungen und den Testskalen den Therapieerfolg der tiefen Hirnstimulation herauszuarbeiten und durch Korrelationen mit den messtechnisch erhobenen Ergebnissen zu objektivieren. Die auf Grundlage der Accelerometermessung ermittelte Spektralleistung des Kopftremors kann als objektives Maß für die Tremorreduktion etabliert werden.

Aufgrund der Seltenheit des Kopftremors konnte in dem durchgeführten Versuch nur eine geringe Stichprobe erreicht werden. Da die Daten nicht normal verteilt waren, kamen nicht parametrische konservative Testverfahren zur Anwendung. Durch eine höhere Patientenanzahl, prä- und postoperative Untersuchungszeitpunkte sowie eine längere Stimulationsunterbrechung ließen sich repräsentativere Resultate erzielen. Die Messung isoliert betrachtet, bildet objektiv die Tremorreduktion wieder. Diese muss aber nicht mit dem subjektiven Patientenempfinden übereinstimmen. Die Vergleiche zwischen den beiden Krankheitsbildern sind, trotz teilweise übereinstimmender Symptome, nur unter Vorbehalt zu ziehen und zu generalisieren, da unterschiedliche Kerne stimuliert wurden. Dennoch lassen sich Vermutungen über die unterschiedliche Wirksamkeit der verschiedenen Kerngebiete aufstellen, die man dann in randomisierten kontrollierten Studien überprüfen kann. Hierfür sollten die subjektive Einschätzung des Patienten, die Testskalen und die Messungen mit Hilfe der Accelerometer zu verschiedenen Zeitpunkten mit einer ausreichend hohen Patientenzahl durchgeführt werden.



## A Anhang: Evaluation des Kopftremors

**Gruppe:**  Essenzieller Tremor  Dystoner Tremor

**Datum:**

**Name:**

**Geburtsdatum:**

**Zielgebiet:** *Rechts:*  VIM  Gpi *Links:*  VIM  Gpi

**Tremorart:**  Ja-Ja-Tremor  
 Nein-Nein-Tremor  
 Sonstige: \_\_\_\_\_

**Video:**  ja  nein

**Aktuelle Medikation:**

---

---

---

---

**Stimulationsparameter:**

---

---

---

---



**2. Malen einer Archimedes-Spirale :**

*Rechte Hand*

*Linke Hand*

**3. Malen von Schleifen:**

*Rechte Hand*

*Linke Hand*

**4. Den Satz „Ich bin in Berlin.“ aufschreiben lassen.**

### A.3 Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)<sup>92</sup>

<b>I. Torticollis Severity Scale</b> (maximum = 35)						
<b>A. Maximal Excursion</b>						
1. Rotation	0	1	2	3	4	
2. Laterocollis	0	1	2	3		
3. Anterocollis or Retrocollis						
a. Anterocollis	0	1	2	3		
b. Retrocollis	0	1	2	3		
4. Lateral shift	0	1				
5. Sagittal shift	0	1				
<b>B. Duration Factor</b> (Weighted x 2)	0	1	2	3	4	5
<b>C. Effect of Sensory Tricks</b>	0	1	2			
<b>D. Shoulder Elevation/ Anterior Displacement</b>	0	1	2	3		
<b>E. Range of Motion</b>	0	1	2	3	4	
<b>F. Time</b>	0	1	2	3	4	
<b>Subtotal severity</b>						
<b>II. Disability Scale</b> (maximum = 30)						
<b>A. Work</b>	0	1	2	3	4	5
<b>B. Activities of Daily Living</b>	0	1	2	3	4	5
<b>C. Driving</b>	0	1	2	3	4	5
<b>D. Reading</b>	0	1	2	3	4	5
<b>E. Television</b>	0	1	2	3	4	5
<b>F. Activities Outside the Home</b>	0	1	2	3	4	5
<b>Subtotal Disability</b>						
<b>III. Pain Scale</b> (maximum = 20)						
<b>A.</b>	<b>Severity of Pain</b> (worst + best + 2*usual)/4	Best: _____		Worst _____		Usual _____
<b>B.</b>	<b>Duration of Pain</b>	0	1	2	3	4
<b>C.</b>	<b>Disability Due to Pain</b>	0	1	2	3	4
<b>Subtotal Pain</b>						



#### A.4 Torticollis-Rating-Scale (modifiziert nach Tsui (1986))<sup>96-98</sup>

<b>Score A: Bewegungsamplitude</b>					
1.	Rotation	0 (fehlend)	1 (unter 15°)	2 (15° - 30°)	3 (über 30°)
2.	Lateroflexion des Kopfes	0 (fehlend)	1 (unter 15°)	2 (15° - 30°)	3 (über 30°)
3.	Antero-/ Retroflexion	0 (fehlend)	1 (leicht)	2 (mittel)	3 (stark)
<b>Score B: Dauer</b>		1 (intermittierend)	2 (konstant)		
<b>Score C: Schulterhebung</b>		0 (fehlend)	1 (gering und intermittierend)	2 (gering und konstant oder schwer und intermittierend)	3 (schwer und konstant)
<b>Score D: Tremor</b>					
1.	Stärke	1 (gering)	2 (schwer)		
2.	Dauer	1 (gelegentlich)	2 (konstant)		
<b>Tsui-Gesamt-Score</b>		=(A1 + A2 + A3) x B + C + D1 x D2			

(max. 25 Punkte)

**A.5 Activities of daily Living (ADL)<sup>90</sup>**

<b>Wenn der Stimulator AUS/AN ist</b>	<b>Ohne Schwierigkeiten möglich (0 Pkt.)</b>	<b>Mit etwas Anstrengung möglich (1 Pkt.)</b>	<b>Mit großer Anstrengung möglich (2 Pkt.)</b>	<b>Nicht möglich (3 Pkt.)</b>
Essen mit Messer und Gabel zerteilen				
Mit dem Löffel Suppe essen				
Gefüllte Kaffeetasse halten				
Getränk eingießen				
Geschirr spülen und abtrocknen				
Zähneputzen				
Naseputzen mit dem Taschentuch				
Ein Wannenbad nehmen				
Die Toilette benutzen				
Hände und Gesicht waschen				
Schuhe zubinden				
Knöpfe am Hemd benutzen				
Reißverschluß bedienen				
Einen Brief schreiben				
Brief in Umschlag stecken				
Zeitung halten und lesen				
Eine Telefonnummer wählen				
Am Telefon verständlich sprechen				
Fernsehen				
Wechselgeld in Empfang nehmen				
Stecker in Steckdose stecken				
Eingangstür aufschließen				
Treppen auf- und abgehen				
Aus dem Lehnstuhl aufstehen				
Einen vollen Einkaufskorb tragen				
<b>ADL Gesamtsumme (von max. 75 Punkten)</b>				

## A.6 Assessment of Handicap (AOH)

Wenn der Stimulator AUS/AN ist Hat Sie das Zittern behindert bei:	NEIN (0 Pkt.)	JA, weil ich mich seelisch unwohl fühlte (1 Pkt.)	JA, wegen der körperlichen Behinderung (2 Pkt.)	Ja, wegen körperlicher und seelischer Beeinträchtigung (3 Pkt.)
der Arbeit ?				
bei der Stellenbewerbung o.ä.?				
selbst einkaufen zu gehen?				
ein gewohntes Hobby auszuführen?				
den öffentlichen Nahverkehr zu benutzen?				
Auto zu fahren?				
auswärts zu essen?				
in die Ferien zu fahren?				
eine Einladung zu einer Feier anzunehmen?				
<b>AOH Gesamtsumme</b> (von max 27 Punkten)				

## A.7 Fahn, Tolosa, Marin Tremor Rating Scale (FTM)<sup>91</sup>

### 1-9 Tremor (rate tremor)

- 1) At rest (in repose). For head and trunk, when lying down
- 2) With posture holding
  - UE: arms outstretched, wrists mildly extended, fingers spread apart
  - LE: legs flexed at hips and knees; foot dorsi-flexed
  - tongue: when protruded
  - head and trunk: when sitting or standing
- 3) With Action(ACT) and Intention(INT):
  - UE: finger to nose and other actions
  - LE: toe to finger in flexed posture

### Definitions for 1-9

- 0 = None
- 1 = Slight. May be intermittent
- 2 = Moderate amplitude. May be intermittent
- 3 = Marked amplitude
- 4 = Severe amplitude

<b>1. Face tremor</b> .....	REST	___
<b>2. Tongue tremor</b> .....	REST	___
	POST	___
<b>3. Voice tremor</b> .....	ACT/INT	___
<b>4. Head tremor</b> .....	REST	___
	POST	___
<b>5. Right upper extremity tremor</b> .....	REST	___
	POST	___
	ACT/INT	___
<b>6. Left upper extremity tremor</b> .....	REST	___
	POST	___
	ACT/INT	___
<b>7. Trunk tremor</b> .....	REST	___
	POST	___
<b>8. Right lower extremity tremor</b> .....	REST	___
	POST	___
	ACT/INT	___
<b>9. Left lower extremity tremor</b> .....	REST	___
	POST	___
	ACT/INT	___
<b>10. Handwriting</b> .....		___

Have patient write the standard sentence: "This is a sample of my best handwriting", sign his or her name and write the date.

- 0 = Normal
- 1 = Mildly abnormal. Slightly untidy, tremulous
- 2 = Moderately abnormal. Legible, but with considerable tremor.
- 3 = Marked abnormal. Illegible
- 4 = Severely abnormal. Unable to keep pencil or pen on paper without holding hand down with other hand.

11-13. Ask the patient to join both points of the various drawings without crossing the lines. Test each hand, beginning with the lesser, without leaning the hand or the arm on the table.

Definitions for 11-13

- 0 = Normal
- 1 = Slightly tremulous. May cross lines occasionally.
- 2 = Moderately tremulous or crosses lines frequently.
- 3 = Accomplishes the task with great difficulty. Many errors.
- 4 = Unable to complete drawing.

- 11. Drawing A ..... Right \_\_\_\_  
Left \_\_\_\_
- 12. Drawing B ..... Right \_\_\_\_  
Left \_\_\_\_
- 13. Drawing C ..... Right \_\_\_\_  
Left \_\_\_\_
- 14. Pouring..... Right \_\_\_\_  
Left \_\_\_\_

Use firm plastic cups, about 8 cm tall, filled with water to 1 cm from top. Ask patient to pour water from one cup to another. Test each hand separately.

- 0 = Normal
- 1 = More careful than a person without tremor, but no water is spilled.
- 2 = Spills a small amount of water (up to 10% of the total amount).
- 3 = Spills a considerable amount of water (> 10-50%)
- 4 = Unable to pour water without spilling most of the water.

15. Speaking ..... \_\_\_\_\_

*This includes spastic dysphonia if present*

- 0 = Normal
- 1 = Mild voice tremulousness when "nervous" only
- 2 = Mild voice tremor, constant
- 3 = Moderate voice tremor
- 4 = Severe voice tremor. Some words difficult to understand.

16. Feeding other than liquids ..... \_\_\_\_\_

- 0 = Normal
- 1 = Mildly normal. Can bring all solids to mouth, spilling only rarely.
- 2 = Moderately abnormal. Frequent spills of peas and similar foods.  
May bring head at least halfway to meet food.
- 3 = Markedly abnormal. Unable to cut or uses hands to feed.
- 4 = Severely abnormal. Needs help to feed.

17. Bringing liquids to mouth ..... \_\_\_\_\_

- 0 = Normal
- 1 = Mildly abnormal. Can still use a spoon, but not if it is completely full
- 2 = Moderately abnormal. Unable to use spoon; uses cup or glass
- 3 = Markedly abnormal. Can drink from cup or glass, but needs two hands
- 4 = Severely abnormal. Must use a straw.

## A Anhang: Evaluation des Kopftremors

### 18. Hygiene .....

0 = Normal

1 = Mildly abnormal. Able to do everything, but is more careful than the average person

2 = Moderately abnormal. Able to do everything, but with errors;  
uses electric razor because of tremor

3 = Markedly abnormal. Unable to do most fine tasks, such as putting on lipstick or shaving  
(even with electric razor), unless using two hands.

4 = Severely abnormal. Unable to do any fine-movement tasks.

### 19. Dressing .....

0 = Normal

1 = Mildly abnormal. Able to do everything, but is more careful than the average person.

2 = Moderately abnormal. Able to do everything, but with errors.

3 = Markedly abnormal. Needs some help with buttoning or other activities, such as tying shoelaces.

4 = Severely abnormal. Requires assistance even for gross motor activities.

### 20. Writing .....

0 = Normal

1 = Mildly abnormal. Legible. Continues to write letters

2 = Moderately abnormal. Legible, but no longer writes letters.

3 = Markedly abnormal. Illegible

4 = Severely abnormal. Unable to sign checks or other documents requiring a signature.

### 21. Working .....

0 = Tremor does not interfere with job

1 = Able to work, but needs to be more careful than the average person

2 = Able to do everything, but with errors. Poorer than usual performance because of tremor

3 = Unable to do regular job. May have changed to a different job because of tremor.

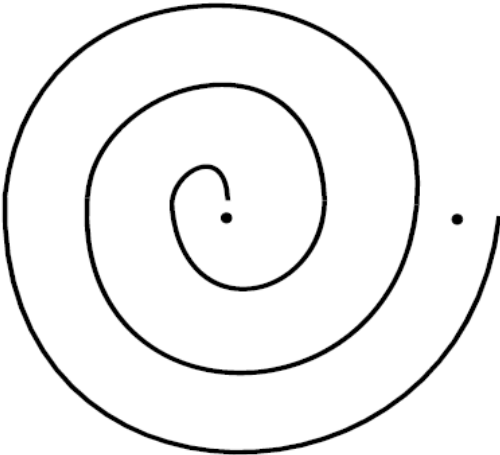
Tremor limits housework, such as ironing.

4 = Unable to do any outside job; housework is very limited.

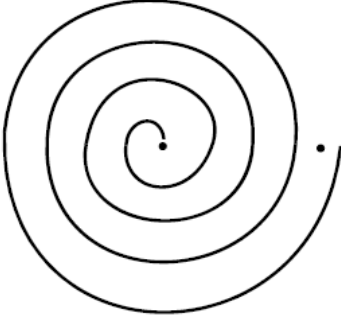
**Non-Dominant Hand**

Drawings A, B and C with the  Left Hand  
 Right Hand

DRAWING A



DRAWING B



DRAWING C



**Dominant Hand**

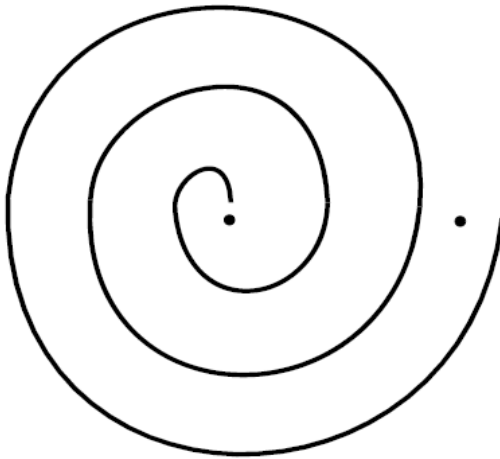
Handwriting: This is a sample of my best handwriting.

\_\_\_\_\_  
Signature: \_\_\_\_\_

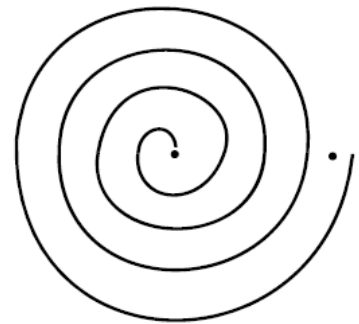
Date: \_\_\_\_\_

Drawings A, B and C with the  Left Hand  
 Right Hand

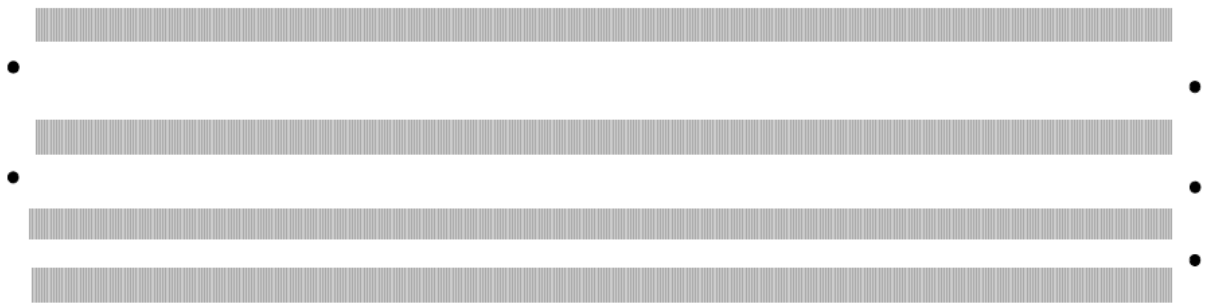
DRAWING A



DRAWING B



DRAWING C





## Literaturverzeichnis

1. Anouti A, Koller WC. Tremor disorders. Diagnosis and management. *The Western journal of medicine* 1995;**162**(6):510-3.
2. Gironell A, Kulisevsky J. Diagnosis and management of essential tremor and dystonic tremor. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2009;**2**(4):215-22.
3. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010;**25**(11):1550-9.
4. Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991;**41**(2 ( Pt 1)):234-8.
5. Elble RJ. Tremor in ostensibly normal elderly people. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1998;**13**(3):457-64.
6. Raethjen J, Deuschl G. [Tremor]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique* 2007;**64**(1):35-40.
7. Moscovich M, Morishita T, Foote KD, Favilla CG, Chen ZP, Okun MS. Effect of lead trajectory on the response of essential head tremor to deep brain stimulation. *Parkinsonism & related disorders* 2013;**19**(9):789-94.
8. Gerstenbrand F, Klingler D, Pfeiffer B. [Essential tremor: phenomenology and epidemiology (author's transl)]. *Der Nervenarzt* 1982;**53**(1):46-53.
9. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, Gresty MA, Rothwell JC, Harding AE, Marsden CD. A study of hereditary essential tremor. *Brain : a journal of neurology* 1994;**117** ( Pt 4):805-24.
10. Louis ED, Dogu O. Does age of onset in essential tremor have a bimodal distribution? Data from a tertiary referral setting and a population-based study. *Neuroepidemiology* 2007;**29**(3-4):208-12.
11. Louis ED, Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;**21**(11):1980-6.
12. 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):109-21.
13. Fasano A, Herzog J, Raethjen J, Rose FE, Volkmann J, Falk D, Deuschl G. Lower limb joints kinematics in essential tremor and the effect of thalamic stimulation. *Gait & posture* 2012;**36**(2):187-93.
14. Putzke JD, Whaley NR, Baba Y, Wszolek ZK, Uitti RJ. Essential tremor: predictors of disease progression in a clinical cohort. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006;**77**(11):1235-7.
15. Larsen TA, Calne DB. Essential tremor. *Clinical neuropharmacology* 1983;**6**(3):185-206.
16. Jager BV, King T. Hereditary tremor. *AMA archives of internal medicine* 1955;**95**(6):788-93.
17. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000;**54**(11 Suppl 4):S2-6.
18. Agnew A, Frucht SJ, Louis ED. Supine head tremor: a clinical comparison of essential tremor and spasmodic torticollis patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2012;**83**(2):179-81.
19. Elble RJ. Report from a U.S. conference on essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;**21**(12):2052-61.
20. Hsu YD, Chang MK, Sung SC, Hsein HH, Deng JC. Essential tremor: clinical, electromyographical and pharmacological studies in 146 Chinese patients. *Zhonghua yi xue za zhi = Chinese medical journal; Free China ed* 1990;**45**(2):93-9.
21. Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S, Penn RD, Lyons K, Koller WC. Deep brain stimulation for essential tremor. *Neurology* 1996;**46**(4):1150-3.
22. Rapoport A, Braun H, Aviv A, Sarova I. Combined resting-postural tremor of the head with a changing axis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1991;**6**(3):261-2.

## Literaturverzeichnis

23. Findley LJ, Gresty MA. Head, facial, and voice tremor. *Advances in neurology* 1988;**49**:239-53.
24. Wissel J, Masuhr F, Schelosky L, Ebersbach G, Poewe W. Quantitative assessment of botulinum toxin treatment in 43 patients with head tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1997;**12**(5):722-6.
25. Nazzaro JM, Lyons KE, Pahwa R. Deep brain stimulation for essential tremor. *Handbook of clinical neurology* 2013;**116**:155-66.
26. Schneider SA, Deuschl G. The treatment of tremor. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2014;**11**(1):128-38.
27. Koller WC. Propranolol therapy for essential tremor of the head. *Neurology* 1984;**34**(8):1077-9.
28. Calzetti S, Sasso E, Negrotti A, Baratti M, Fava R. Effect of propranolol in head tremor: quantitative study following single-dose and sustained drug administration. *Clinical neuropharmacology* 1992;**15**(6):470-6.
29. Sasso E, Perucca E, Fava R, Calzetti S. Quantitative comparison of barbiturates in essential hand and head tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1991;**6**(1):65-8.
30. Muentner MD, Daube JR, Caviness JN, Miller PM. Treatment of essential tremor with methazolamide. *Mayo Clinic proceedings* 1991;**66**(10):991-7.
31. Molho ES, Agarwal N, Regan K, Higgins DS, Factor SA. Effect of cervical dystonia on employment: A retrospective analysis of the ability of treatment to restore premorbid employment status. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2009;**24**(9):1384-7.
32. Jorgenson C, Porphyris H. Idiopathic spasmodic torticollis. *Journal of neurosurgical nursing* 1985;**17**(3):169-74.
33. Reichel G, Stenner A, Jahn A. [The phenomenology of cervical dystonia]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2009;**77**(5):272-7.
34. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1991;**6**(2):119-26.
35. Kutvonen O, Dastidar P, Nurmikko T. Pain in spasmodic torticollis. *Pain* 1997;**69**(3):279-86.
36. Patel N, Hanfelt J, Marsh L, Jankovic J. Alleviating manoeuvres (sensory tricks) in cervical dystonia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2014;**85**(8):882-4.
37. Jahanshahi M. Factors that ameliorate or aggravate spasmodic torticollis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000;**68**(2):227-9.
38. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *Journal of neurology* 2000;**247**(10):787-92.
39. Sex-related influences on the frequency and age of onset of primary dystonia. *Epidemiologic Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. Neurology* 1999;**53**(8):1871-3.
40. Charlesworth G, Bhatia KP. Primary and secondary dystonic syndromes: an update. *Current opinion in neurology* 2013;**26**(4):406-12.
41. Jahanshahi M, Marion MH, Marsden CD. Natural history of adult-onset idiopathic torticollis. *Archives of neurology* 1990;**47**(5):548-52.
42. Koukouni V, Martino D, Arabia G, Quinn NP, Bhatia KP. The entity of young onset primary cervical dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007;**22**(6):843-7.
43. LeDoux MS, Brady KA. Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2003;**18**(1):60-9.
44. Tijssen MA, Munchau A, Marsden JF, Lees A, Bhatia KP, Brown P. Descending control of muscles in patients with cervical dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2002;**17**(3):493-500.
45. Buhmann C, Moll CK, Zittel S, Munchau A, Engel AK, Hamel W. Deep brain stimulation of the ventrolateral thalamic base and posterior subthalamic area in dystonic head tremor. *Acta neurochirurgica Supplement* 2013;**117**:67-72.

46. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, Kühn AA, Krauss JK, Poewe W, Timmermann L, Falk D, Kupsch A, Kivi A. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2014;**13**(9):875-84.
47. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle & nerve* 2001;**24**(6):716-35.
48. Hallett M. Tremor: pathophysiology. *Parkinsonism & related disorders* 2014;**20 Suppl 1**:S118-22.
49. Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology* 2000;**54**(11 Suppl 4):S14-20.
50. Hua SE, Lenz FA, Zirh TA, Reich SG, Dougherty PM. Thalamic neuronal activity correlated with essential tremor. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1998;**64**(2):273-6.
51. Narabayashi H. Stereotaxic Vim thalamotomy for treatment of tremor. *European neurology* 1989;**29 Suppl 1**:29-32.
52. Hua SE, Lenz FA. Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits. *Journal of neurophysiology* 2005;**93**(1):117-27.
53. Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, Lang AE. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain : a journal of neurology* 1985;**108 ( Pt 2)**:463-83.
54. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain : a journal of neurology* 1994;**117 ( Pt 4)**:859-76.
55. Kaji R. Basal ganglia as a sensory gating device for motor control. *The journal of medical investigation : JMI* 2001;**48**(3-4):142-6.
56. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences* 1990;**13**(7):266-71.
57. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Przedborski S, Fahn S. The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain : a journal of neurology* 1995;**118 ( Pt 6)**:1473-84.
58. Galardi G, Perani D, Grassi F, Bressi S, Amadio S, Antoni M, Comi GC, Canal N, Fazio F. Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. *Acta neurologica Scandinavica* 1996;**94**(3):172-6.
59. DeLong MR. The basal ganglia. *Principles of neural science* 2000;**4**:853-67.
60. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neural science*: McGraw-Hill New York, 2000.
61. Delgado JMR. *Physical control of the mind*: Harper & Row New York, 1969.
62. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, Daniels C, Deutschlander A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenz S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2006;**355**(9):896-908.
63. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, Merkus MP, Speelman JD. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *The New England journal of medicine* 2000;**342**(7):461-8.
64. Kupsch A, Benecke R, Muller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, Eisner W, Wolters A, Muller JU, Deuschl G, Pinsker MO, Skogseid IM, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Naumann M, Volkmann J. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *The New England journal of medicine* 2006;**355**(19):1978-90.
65. Kuhn AA, Kempf F, Brucke C, Gaynor Doyle L, Martinez-Torres I, Pogosyan A, Trottenberg T, Kupsch A, Schneider GH, Hariz MI, Vandenberghe W, Nuttin B, Brown P. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2008;**28**(24):6165-73.
66. Kupsch A, Kuehn A, Klaffke S, Meissner W, Harnack D, Winter C, Haelbig TD, Kivi A, Arnold G, Einhäupl K-M. Deep brain stimulation in dystonia. *Journal of neurology* 2003;**250**(1):i47-i52.

## Literaturverzeichnis

67. Mayberg HS. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *The Journal of clinical investigation* 2009;**119**(4):717-25.
68. Schlaepfer TE, Bewernick BH. Neuromodulation for treatment resistant depression: state of the art and recommendations for clinical and scientific conduct. *Brain topography* 2014;**27**(1):12-9.
69. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, Rasmussen SA. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2006;**31**(11):2384-93.
70. Heinze HJ, Heldmann M, Voges J, Hinrichs H, Marco-Pallares J, Hopf JM, Muller UJ, Galazky I, Sturm V, Bogerts B, Munte TF. Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. *Frontiers in human neuroscience* 2009;**3**:22.
71. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *Journal of chemical neuroanatomy* 2003;**26**(4):293-9.
72. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological psychiatry* 2008;**64**(6):461-7.
73. Mundt A, Klein J, Joel D, Heinz A, Djodari-Irani A, Harnack D, Kupsch A, Orawa H, Juckel G, Morgenstern R, Winter C. High-frequency stimulation of the nucleus accumbens core and shell reduces quinpirole-induced compulsive checking in rats. *The European journal of neuroscience* 2009;**29**(12):2401-12.
74. Merkl A, Schneider G-H, Schönecker T, Aust S, Kühl K-P, Kupsch A, Kühn AA, Bajbouj M. Antidepressant effects after short-term and chronic stimulation of the subgenual cingulate gyrus in treatment-resistant depression. *Experimental neurology* 2013;**249**:160-68.
75. McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2004;**115**(6):1239-48.
76. Chiken S, Nambu A. Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 2015.
77. Kühn AA. Transkranielle Magnetstimulation und tiefe Hirnstimulation. *Das TMS-Buch: Springer*, 2007:377-83.
78. Schneider SA, Deuschl G. Medical and surgical treatment of tremors. *Neurologic clinics* 2015;**33**(1):57-75.
79. Hammond C, Ammari R, Bioulac B, Garcia L. Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008;**23**(15):2111-21.
80. Schönecker T, Gruber D, Kivi A, Müller B, Lobsien E, Schneider G-H, Kühn AA, Hoffmann K-T, Kupsch AR. Postoperative MRI localisation of electrodes and clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in cervical dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2014;jnnp-2014-308159.
81. Horn A, Kühn AA. Lead-DBS: a toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations. *Neuroimage* 2015;**107**:127-35.
82. Ulla M, Thobois S, Lemaire JJ, Schmitt A, Derost P, Broussolle E, Llorca PM, Durif F. Manic behaviour induced by deep-brain stimulation in Parkinson's disease: evidence of substantia nigra implication? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006;**77**(12):1363-6.
83. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2002;**17**(1):60-7.
84. Fukaya C, Yamamoto T. [Systematic review of complications for proper informed consent(13)stereotactic and functional neurosurgery]. *No shinkei geka Neurological surgery* 2014;**42**(8):751-68.

85. Schrader C, Benecke R, Deuschl G, Hilker R, Kupsch A, Lange M, Sixel-Döring F, Timmermann L, Volkmann J, Fogel W. Tiefe Hirnstimulation bei Dystonie. *Der Nervenarzt* 2009;**80**(6):656-61.
86. Vercueil L, Pollak P, Fraix V, Caputo E, Moro E, Benazzouz A, Xie J, Koudsie A, Benabid A-L. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *Journal of neurology* 2001;**248**(8):695-700.
87. Risch V, Staiger A, Ziegler W, Ott K, Scholderle T, Pelykh O, Botzel K. How Does GPI-DBS Affect Speech in Primary Dystonia? *Brain stimulation* 2015.
88. Ceballos-Baumann A, Boecker H. Tremor--neue Therapieoptionen. *Der Internist* 2000;**41**(12):1353-62.
89. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. Assessing tremor severity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1993;**56**(8):868-73.
90. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M, Rothwell J, Thompson P, Marsden C. Assessing tremor severity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1993;**56**(8):868-73.
91. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. *Parkinson's disease and movement disorders* 1993;**2**:271-80.
92. Consky E, Basinski A, Belle L, Ranawaya R, Lang A. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology* 1990;**40**(Suppl 1):445.
93. Tsui JK, Calne DB. Botulinum toxin in cervical dystonia. *Advances in neurology* 1988;**49**:473-8.
94. Tsui JK. Botulinum toxin as a therapeutic agent. *Pharmacology & therapeutics* 1996;**72**(1):13-24.
95. Tarsy D. Comparison of clinical rating scales in treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1997;**12**(1):100-2.
96. Tsui J, Eisen A, Mak E, Carruthers J, Scott A, Calne D. A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 1985;**12**(4):314-16.
97. Tsui J, Fross R, Calne S, Calne D. Local treatment of spasmodic torticollis with botulinum toxin. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 1987;**14**(3 Suppl):533-35.
98. Tsui JC, Stoessl AJ, Eisen A, Calne S, Calne D. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *The Lancet* 1986;**328**(8501):245-47.
99. Skogseid IM. Dystonia--new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum* 2014(198):13-9.
100. Pauls KA, Hammesfahr S, Moro E, Moore AP, Binder E, El Majdoub F, Fink GR, Sturm V, Krauss JK, Maarouf M, Timmermann L. Deep brain stimulation in the ventrolateral thalamus/subthalamic area in dystonia with head tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;**29**(7):953-9.
101. Barbe MT, Liebhart L, Runge M, Pauls KA, Wojtecki L, Schnitzler A, Allert N, Fink GR, Sturm V, Maarouf M, Timmermann L. Deep brain stimulation in the nucleus ventralis intermedius in patients with essential tremor: habituation of tremor suppression. *Journal of neurology* 2011;**258**(3):434-9.
102. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, Tuite P, Sime E, Lazano A, Hauser R, Malapira T, Smith D, Tarsy D, Miyawaki E, Norregaard T, Kormos T, Olanow CW. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Annals of neurology* 1997;**42**(3):292-9.
103. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, Almaguer M, Simpson RK. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology* 1998;**51**(4):1063-9.
104. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1999;**66**(3):289-96.

## Literaturverzeichnis

105. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, Almaguer M, Simpson R. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology* 1998;**51**(4):1063-69.
106. Levin J, Singh A, Feddersen B, Mehrkens JH, Botzel K. Onset latency of segmental dystonia after deep brain stimulation cessation: a randomized, double-blind crossover trial. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;**29**(7):944-9.
107. Grabli D, Ewenczyk C, Coelho-Braga MC, Lagrange C, Fraix V, Cornu P, Benabid AL, Vidailhet M, Pollak P. Interruption of deep brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2009;**24**(16):2363-9.
108. Hung SW, Hamani C, Lozano AM, Poon YY, Piboolnurak P, Miyasaki JM, Lang AE, Dostrovsky JO, Hutchison WD, Moro E. Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. *Neurology* 2007;**68**(6):457-9.
109. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain : a journal of neurology* 2007;**130**(Pt 11):2879-86.
110. Bereznai B, Steude U, Seelos K, Botzel K. Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2002;**17**(1):138-44.
111. Lohr T, Capelle H-H, Kaelin-Lang A, Weber S, Weigel R, Burgunder Je, emsp14, al, Krauss J. Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up. *Journal of neurology* 2008;**255**(6):881-84.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Schematische Darstellung der Basalganglienschleife, graue Pfeile: hemmend, pinke Pfeile: erregend <sup>59 60</sup> .....	9
Abbildung 1.2 Schematische Darstellung der Basalganglienschleife mit einer Läsion im Globus pallidus internus, graue Pfeile hemmend, pinke Pfeile erregend <sup>59 60</sup> .....	9
Abbildung 1.3 Schematische Darstellung des Hirnschrittmachers (Kinetra ®). Abbildung übernommen von Medtronic GmbH.....	11
Abbildung 2.1 Q-Q-Diagramm für die prozentualen Verbesserungen der PSHT-Messungen für die ET-Patienten (links) sowie für die CD-Patienten (rechts). .....	19
Abbildung 3.1 Beispiel für die gemessene spektrale Leistungsdichte eines Patienten mit essenziellem Tremor. ....	25
Abbildung 3.2 Richtungsvergleich der prozentualen Verbesserung des Kopftremors der ET-Patienten.....	26
Abbildung 3.3 Beispiel für die gemessene spektrale Leistungsdichte eines Patienten mit zervikaler Dystonie. ....	27
Abbildung 3.4 Richtungsvergleich der prozentualen Verbesserung des Kopftremors der CD-Patienten. ....	27
Abbildung 3.5 Gruppenvergleich der messtechnisch ermittelten prozentualen Verbesserung. ....	28
Abbildung 3.6 Gruppenvergleich der Ja-Ja-Richtung. ....	28
Abbildung 3.7 Gruppenvergleich der Nein-Nein-Richtung. ....	28
Abbildung 3.8 Vergleich der dominanten Tremorrichtungen bei gemischter Patientengruppe (N=22). ....	29
Abbildung 3.9 Boxplots der prozentualen Verbesserungen der Testskalen der ET-Patienten (N=14) zwischen StimOFF und StimON.....	30
Abbildung 3.10 Boxplots der prozentualen Verbesserungen der Testskalen der CD-Patienten (N=8) zwischen StimOFF und StimON. ....	32
Abbildung 3.11 Die prozentuale subjektive Tremorreduktion im Gruppenvergleich.....	33
Abbildung 3.12 Gruppenvergleich der Ergebnisse der prozentualen Verbesserungen der Testskalen zwischen StimOFF und StimON.....	34

Abbildung 3.13 Streudiagramme mit Regressionsgeraden der prozentualen Verbesserungen von StimOFF zu StimON der PSHT-Messung gegenüber den Scores „FTM Gesamt“ (links) sowie „FTM nur Kopf“ (rechts) für die ET-Patienten.....	35
Abbildung 3.14 Streudiagramm mit der Regressionsgeraden der prozentualen Verbesserungen von StimOFF zu StimON der PSHT-Messung gegenüber des Scores „FTM nur Kopf“ für die CD-Patienten.....	36
Abbildung 3.15 Streudiagramme mit Regressionsgeraden der prozentualen Verbesserungen von StimOFF zu StimON der PSHT-Messung gegenüber den Scores „ADL“ (links oben), „AOH“ (rechts oben), „FTM Gesamt“ (links unten) sowie „FTM nur Kopf“ (rechts unten) für alle Patienten unabhängig von ihrer Diagnose. ....	37



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1 Daten der ET-Patienten. ....	22
Tabelle 3.2 Daten der CD-Patienten.....	23
Tabelle 3.3 Vergleich der demografischen Daten.....	24
Tabelle 3.4 Ergebnisse der prozentualen Verbesserung der dominanten Tremorrichtungen der ET-Patienten. ....	25
Tabelle 3.5 Ergebnisse der prozentualen Verbesserung der dominanten Tremorrichtungen der CD-Patienten.....	27
Tabelle 3.6 Ergebnisse der prozentualen Verbesserungen der Testskalen der ET-Patienten (N=14) zwischen StimOFF und StimON. ....	31
Tabelle 3.7 Ergebnisse der prozentualen Verbesserungen der Testskalen der CD-Patienten zwischen StimOFF und StimON. ....	31
Tabelle 3.8 Gruppenvergleich der Ergebnisse der prozentualen Verbesserungen der Testskalen zwischen StimOFF und StimON.....	33
Tabelle 3.9 Ergebnisse der Analyse der Korrelation der prozentualen Verbesserungen der Accelerometermessung (PSHT OFF-ON) mit der subjektiv eingeschätzten Verbesserung sowie den Testskalen für die ET-Patienten. ....	34
Tabelle 3.10 Ergebnisse der Analyse der Korrelation der prozentualen Verbesserungen der Accelerometermessung (PSHT OFF-ON) mit der subjektiv eingeschätzten Verbesserung sowie den Testskalen für die CD-Patienten. ....	35
Tabelle 3.11 Ergebnisse der Analyse der Korrelation der prozentualen Verbesserungen der Accelerometermessung (PSHT OFF-ON) mit der subjektiv eingeschätzten Verbesserung sowie den Testskalen für alle Patienten unabhängig von ihrer Diagnose. ....	36



## Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of daily Living
AOH	Assessment of Handicap
BFMDRS	Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating Scale
CD	Cervical Dystonia/ Zervikale Dystonie
DBS	Deep Brain Stimulation
ET	Essential Tremor/ Essenzieller Tremor
FTM	Fahn, Tolosa, Marin – Rating Scale
Gpi	Globus pallidus internus
PSHT	Power spectrum of Head Tremor
StimOFF	Hirnstimulator ist inaktiv (ausgeschaltet)
StimON	Hirnstimulator ist aktiv (angeschaltet)
THS	Tiefe Hirnstimulation
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale
Vim	Nucleus ventralis intermedius



## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nicole Trabs geb. Cichos, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Effekte der tiefen Hirnstimulation auf den Kopftremor bei Patienten mit Dystonie und essenziellem Tremor“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift



## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## **Danksagung**

Ich möchte mich hiermit bei meiner Doktormutter Frau Prof. Andrea Kühn für die Vergabe des Themas und die hervorragende Betreuung während der gesamten Zeit bedanken. Die vielen hilfreichen Anregungen und Diskussionen haben diese Arbeit enorm gefördert.

Mein Dank gilt ebenfalls den Mitgliedern der Arbeitsgruppe „AG Bewegungsstörungen“ der Klinik für Neurologie des Virchow Klinikums: Dr. med. Christof Brücke für die experimentellen Verbesserungsvorschläge und die Anleitung im Umgang mit den technischen Geräten im LFP-Labor, Dr. rer. nat. Julia Schanda für die exzellente Hilfe beim Vorbereiten und Durchführen der Versuche, Dr. med. Andreas Horn für die Elektrodenlokalisation, Dr. med. Tanja Schmitz-Hübsch für die unkomplizierte Koordination der Patienten in ihrer Sprechstunde sowie die Beantwortung fachlicher Fragen bei der Patientenevaluation und Frau Anja Zielinski, welche für alle organisatorischen Probleme immer eine schnelle Lösung parat hatte. Ich bedanke mich hiermit ebenfalls bei allen Patienten, die an meinen Versuchen teilgenommen und sich damit für das Projekt den Strapazen des Ausschaltens ausgesetzt haben.

Ich danke meinen Eltern für die kontinuierliche persönliche Unterstützung während meiner gesamten Studienzzeit und deren Interesse an meiner Arbeit. Mein besonderer Dank gilt meiner Kommilitonin und Freundin Karolina M. Busse für die kritische Durchsicht der Arbeit sowie den persönlichen und fachlichen Beistand während unseres Studiums und darüber hinaus.

Abschließend möchte ich mich noch besonders bei meinem Mann Mathias für die statistische Beratung, die kritische Durchsicht meiner Arbeit, die zahlreichen gestaltungstechnischen Diskussionen und die Unterstützung in allen Lebenslagen bedanken. Ein besonderes Dankeschön geht an Fabian und Lenie, deren Lachen war immer eine Motivation und eine Erinnerung an die schönen und wichtigen Dinge im Leben.