

Analyse des Einflusses der Stimulationsfrequenz auf den cerebralen Ruheblutfluss bei Patienten mit essentiellem Tremor und tiefer Hirnstimulation im VIM-Thalamus: eine H₂ ¹⁵O-PET Studie

Neurologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Professor Dr. B. Conrad)

Ralph Erbacher

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. A.O. Ceballos-Baumann
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 20.12.2002 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.05.2003 angenommen.

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Professor Dr. med. B. Conrad)

**Analyse des Einflusses der Stimulationsfrequenz auf den
cerebralen Ruheblutfluss bei Patienten mit essentiellen
Tremor und tiefer Hirnstimulation im VIM-Thalamus: eine
H₂ ¹⁵O-PET Studie**

Ralph Erbacher

*gewidmet meinem
Sohn Leonard*

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
1. Einleitung	6
1.1. Klinische Charakteristika und Diagnosekriterien des essentiellen Tremors	7
1.2. Pathophysiologie des essentiellen Tremors	12
1.3. Pharmakologische und chirurgische Behandlungsmöglichkeiten des essentiellen Tremors	15
2. Fragestellung	20
3. Patienten und Methoden	21
3.1. Patienten	21
3.2. Methoden	28
3.2.1. Positronenemissionstomographie	28
3.2.2. Datenakquisition	29
3.2.3. Bilddatentransformation und statistische Analyse	30
3.3. Studienablauf	32
4. Ergebnis	34
4.1. Areale mit positiver Korrelation	35
4.2. Areale mit negativer Korrelation	38
5. Diskussion	42

6. Zusammenfassung	54
7. Literaturverzeichnis	56
8. Anhang	68
8.1. Tabellenverzeichnis	68
8.2. Abbildungsverzeichnis	69
8.3. Klinische Tremor-Beurteilungsskala	70
9. Danksagung	76

Verwendete Abkürzungen:

3D	dreidimensional
A gefolgt von einer Zahl	Brodmann-Area
DBS	tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation)
ET	essentieller Tremor
ET-Pat.	Patienten mit essentiellem Tremor
FDG-PET	(18F)Fluorodeoxyglucose-PET
GPi	Globus pallidus internus
Ncl.	Nucleus
PD	Parkinson-Krankheit (Parkinson`s disease)
PD-Pat.	Patienten mit Parkinson-Krankheit
PET	Positronenemissionstomographie
PIVC	parietoinsulärer Vestibularcortex
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss (regional cerebral bloodflow)
rCBF↓	Abnahme der regionalen zerebralen Durchblutung
rCBF↑	Anstieg der regionalen zerebralen Durchblutung
VIM	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Die bisher verfügbaren epidemiologischen Studien (Moghal, S. et al., 1994, S. 175; Rautakorpi, I. et al., 1982, S. 58; Hornabrook, R. W. et al., 1976, S. 659; Haerer, A. F. et al., 1982, S. 750; Bharucha, N. E. et al., 1988, S. 907; Salemi, G. et al., 1994, S. 61; Louis, E. D. et al., 1995, S. 1201) zur Prävalenz des essentiellen Tremors (ET) kommen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Die großen Unterschiede im Ergebnis der einzelnen Studien sind unter anderem auf die Unterschiede bei der Auswahl der Gesamtkollektive und unterschiedliche Einschlusskriterien zur Diagnosestellung zurückzuführen.

Dennoch lassen sich einige übereinstimmende Aussagen feststellen. So kommt die Mehrzahl der genannten Studien zu dem Schluss, dass die Prävalenz des ET höher ist, als die des Morbus Parkinson und der ET die häufigste Bewegungsstörung überhaupt darstellt.

Bei dem Bevölkerungsanteil der über 40 jährigen kann man den verfügbaren Studien zufolge von einer Prävalenz von bis zu 5 % ausgehen (Rautakorpi, I. et al., 1982, S. 58; Moghal, S. et al., 1994, S. 175). Übereinstimmung besteht in den oben zitierten Studien auch in der Ansicht, dass die Prävalenz mit dem Alter ansteigt und es keine Geschlechterbevorzugung gibt.

Neben dem sporadischen Auftreten von essentiellen Tremor ist bei etwa der Hälfte der Fälle eine positive Familienanamnese zu erheben, was als Hinweis auf eine mögliche Vererbung gewertet wird. Bei Chromosomenuntersuchungen von betroffenen Familien sind zwei Chromosomenabschnitte beschrieben worden, die im Verdacht stehen eine ursächliche Verbindung zu ET zu haben. Ein Locus befindet sich auf Chromosom 3q13 (Gulcher, J. R. et al., 1997, S. 84), genannt FET1; ein weiterer ist auf Chromosom 2p22-25 (Higgins, J. J. et al., 1998, S. 972), genannt ETM, lokalisiert worden.

Das klinische Erscheinungsbild des Patienten mit essentiellen Tremor ist nicht uniform, so dass auch die Behinderung durch die Krankheit individuell ausgeprägt ist. Die Symptome können dabei reichen von einem leichten Zittern, das ähnlich dem des

physiologischen Tremors ist, oder einem mäßigen Tremor beim Eingießen in ein Glas, Probleme eine Unterschrift zu leisten, großen Schwierigkeiten mit Löffel oder Gabel zu essen, bis hin zur Unfähigkeit Alltägliches zu verrichten oder die eigene Hygiene zu betreiben.

So ergibt sich, dass bedeutender Teil der Patienten eine schwerwiegende physische, soziale und psychische Beeinträchtigung durch die Krankheit erfährt.

1.1. Klinische Charakteristika und Diagnosekriterien des essentiellen Tremors

Tremor ist die unwillkürliche rhythmische, oszillierende Bewegung einer funktionellen Einheit durch die Kontraktion antagonistischer Muskeln. Die Unterteilung und Klassifikation der verschiedenen Tremorformen erfolgt anhand der Begebenheit ihres Auftretens.

Die sich daraus ergebende Typisierung unterscheidet zwischen dem Ruhetremor, isometrischem Tremor, posturalem Tremor und dem kinetischen Tremor, abhängig davon, ob der Tremor in Ruhe, bei isometrischen Kontraktionen, posturaler Haltearbeit oder während willkürlicher Bewegung auftritt (siehe auch Tabelle 2; Seite 11).

Der essentielle Tremor besteht typischerweise aus einer Kombination von posturalem und kinetischem Tremor, den Intentionstremor einschließend. Individuell kann die eine oder andere Form überwiegen.

Begleitende neurologische Symptome wie pathologischer Muskeltonus, Koordinationsstörungen oder Schwäche kommen nach derzeit gängigen Diagnosekriterien bei dem ET nicht vor, sondern klassischerweise imponiert der essentielle Tremor als monosymptomatische Störung (siehe auch Tabelle 1; Seite.10).

Ein weiteres Charakteristikum ist das Verteilungsmuster der betroffenen Körperregionen.

Praktisch immer sind die Hände betroffen (90-96 %); der Kopf ist bei etwa einem Drittel (26-50 %) betroffen, ein kleiner Teil der Patienten erfährt auch eine Beteiligung von Stimme (12-16 %), Stamm oder Gesicht (Borges, V. et al., 1994, S. 161 Koller, W. C. et al., 1994b, S. 717 Pereira, J. S. et al., 1993, S. 337). Nur bei jedem fünften Patienten (ca. 20 %) ist die untere Extremität betroffen.

Die Frequenz des essentiellen Tremors beträgt zwischen 4 und 12 Hz. (Elble, R. J., 1986, S. 225 Metzger, W. S., 1994, S. 587); sie überlappt sich somit mit der des Parkinson-Tremors und mit der des physiologischen Tremors; und ist daher kein spezifisches Charakteristikum. Dennoch stellt dieser Frequenzbereich eine unabdingbare Voraussetzung zur Stellung der Diagnose ET dar.

Ein Ansprechen auf die pharmakologischen oder chirurgischen Behandlungsmethoden lässt sich ebenfalls nicht zur Diagnosestellung heranziehen, da auch diese nicht spezifisch für den essentiellen Tremor sind.

Ein positives Ansprechen auf Ethanol, im Sinne einer Tremorverminderung, lässt sich bei mehr als der Hälfte der Patienten beobachten, und kann somit als unterstützendes Diagnosekriterium dienen. Weitere Diagnosekriterien 2. Ordnung für den Essentiellen Tremor sind nach dem Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor (Deuschl, G. et al., 1998, S. 2) die Familienanamnese und Dauer bzw. Fortschreiten der Krankheit (siehe auch Tabelle 1).

Eine sorgfältige Medikamentenanamnese ist immer bei allen Tremorpatienten notwendig, da es eine Vielzahl von Medikamenten gibt, unter deren Einnahmen es als Begleitwirkung zur Ausbildung eines Tremors kommen kann. So sollte bei Vorliegen eines kinetischen/posturalen Tremors zum Beispiel gezielt nach der Einnahme von β -Sympathomimetika, trizyklischer Antidepressiva, selektiven Serotonin-reuptake Hemmern und Thyroxin gefragt werden. Bei Vorliegen eines Ruhetremors sollte die Einnahme von Medikamenten wie Metoclopramid und Neuroleptika als tremorerzeugende Ursache ausgeschlossen werden.

Neben der Therapie mit Medikamenten aus einer der oben genannten Gruppen gibt es noch weitere Kriterien, die die Diagnose auf ein Vorliegen eines essentiellen Tremors unwahrscheinlich machen.

Diagnosekriterien 1. Ordnung	Diagnosekriterien 2. Ordnung
Der vorhandene Tremor weist eine Rhythmizität zwischen 4 und 12 Hz. auf;	positive Familienanamnese;
Bilateraler posturaler und/oder kinetischer Tremor an Hand und Unterarm;	Dauer der Krankheit länger als 3 Jahre;
Im Falle isolierten Kopftremors, keine abnorme Kopfhaltung;	positives Ansprechen auf Ethanol;
Abwesenheit begleitender neurologischer Symptome; bzw. Gründe für einen verstärkten physiologischen Tremor (z.B.: Angst, Depression, Hyperthyreodismus, Entzug);	

Tabelle 1: Richtlinien zur Diagnose des essentiellen Tremor; modifiziert nach Consensus statement of the Movement disorder society on tremor (Deuschl, G. et al., 1998, S. 2) . Die Diagnosekriterien 2. Ordnung sind bei etwa der Hälfte der Patienten erfüllt und können somit die Diagnose stützen. Die Diagnosekriterien 1. Ordnung müssen erfüllt sein.

Dies gilt bei Vorliegen eines unilateralen Tremors oder Ruhetremors, sowie bei Vorliegen von Rigidity, Bradykinese oder Gangunsicherheit. Gleiches gilt bei plötzlichem Einsetzen oder rascher Progredienz und bei abnormer, der Dystonie verdächtigen, Kopfhaltung bei isoliertem Kopftremor.

Differentialdiagnostisch zum essentiellen Tremor sind abzugrenzen der orthostatische Tremor, Tremor bei Schädigung des Kleinhirns, medikamentös induzierter Tremor, Formen der Dystonie und nicht zuletzt der Morbus Parkinson (Conrad, B. et al., 1996, S. 222).

Form des Tremors	Definition	mögliche Begebenheit des Auftretens/Diagnose
Ruhetremor	Auftreten während fehlender Willküraktivierung	Körperteil ist unterstützend gelagert; Tremor kann durch cognitive Belastung verstärkt bzw. durch Willküraktivität verringert werden
isometrischer Tremor	Auftreten während isometrischer Muskelkontraktion	Tremor beim Ballen einer Faust; Tremor beim Drücken gegen einen statischen Widerstand
posturaler Tremor	Auftreten während dem Versuch den betroffenen Körperteil bewegungslos der Schwerkraft entgegen zu halten	Armvorhalten in Pronationsstellung; aufrechtes Sitzen ohne Unterstützung der oberen Extremitäten
kinetischer Tremor	Auftreten während willkürlicher Bewegung	Finger-Nase-Versuch; Essen mit Besteck; Zeichnen

Tabelle 2: Klassifizierung der verschiedenen Tremorformen und klinische Versuche mit deren Hilfe sich diese diagnostizieren lassen (Deuschl, G. et al., 1998, S. 2). Bei dem Krankheitsbild des essentiellen Tremors besteht typischerweise eine Kombination aus posturalem und kinetischem Tremor. Individuell kann die eine oder andere Form überwiegen.

1.2. Pathophysiologie des essentiellen

Tremors

Autopsien konnten bisher keine anatomischen Abnormalitäten an Gehirnen von ET-Patienten aufzeigen (Rajput, A. H. et al., 1991, S. 1422; Larsen, T. A. et al., 1983, S. 185). Ergebnisse elektrophysiologischen Untersuchungen am Menschen deuten darauf hin, dass es sich bei dem ET um einen vermutlich zentral generierten Tremor handelt (Conrad, B. et al., 1996, S. 222). Dies bedeutet, der Tremor wird wahrscheinlich generiert durch oszillierende Aktivität eines neuronalen Netzwerkes oder Kerngebietes innerhalb des ZNS.

Untersuchungen an Schweinen konnten aufzeigen, dass die Zellen der inferioren Olive und des Thalamus Membraneigenschaften besitzen, die sie zu einer rhythmischen Autoaktivität befähigen (Jahnsen, H. et al., 1984, S. 227; Llinas, R. et al., 1986, S. 163). Durch dendrodendritische Kopplung entstehende synchron aktive Neuronenpopulationen können als zentraler Oszillator betrachtet werden.

Ein solcher oszillierender Tremorgenerator wird als mögliche zentrale Ursache des ET angenommen, mit möglichem Sitz in der inferioren Olive.

Gestützt wird diese These vor allem auf die Untersuchungen am Harmalinmodell des Tremors, bei dem durch die Verabreichung von Harmalin bei Tieren ein posturaler/kinetischer Tremor hervorgerufen wird, der dem des ET beim Menschen ähnelt (Wilms, H. et al., 1999, S. 557). Die Wirkungsweise des Harmalins ist die Verstärkung der oben beschriebenen Membraneigenschaften; es kommt zur Verstärkung der rhythmischen Autoaktivität.

An diesem Modell wurde gezeigt, dass die rhythmische oliväre Aktivität bestehen bleibt, auch wenn die Verbindungen zu korrespondierenden Strukturen (Pedunculus cerebellaris, Cerebellum, C2-C3 -Spinalmark) zerstört werden, sie also unabhängig ist von diesen (Llinas, R. et al., 1973, S. 69; De Montigny, C. et al., 1973, S. 81). Des Weiteren ist gezeigt worden, dass die rhythmische Aktivität von der inferioren Olive

über aufsteigende Kletterfasern zur Kleinhirnrinde und Ncl. Dentatus verschaltet wird (Lamarre, Y. et al., 1975b, S. 227; Batini, C. et al., 1981, S. 383 Batini, C. et al., 1980, S. 905) und von dort aus als Zwischenstation über weitere Verschaltungen unter Einbeziehung des Ncl. ruber zur rhythmischen Aktivität im Spinalmark führt (Lamarre, Y. et al., 1973, S. 430; Weiss, M., 1982, S. 341).

Durch eine Ablation der Olive scheint es außerdem möglich, den posturalen Tremor eines mit Harmaline behandelten Affen zum Sistieren zu bringen (Lamarre, Y., 1975a, S. 23).

Diese Beobachtungen lassen die mögliche die Schlussfolgerung zu, dass eine erhöhte, wahrscheinlich rhythmische Aktivität in der inferioren Olive und das nachgeschaltetem Cerebellum bei dieser Form des Tremors eine maßgebliche Rolle inne haben.

Die Ursache einer pathologischen rhythmischen Autoaktivität ist somit möglicherweise eine Membranfunktionsstörung oder eine Störung der synaptischen Funktionen.

Beim Menschen, respektive bei ET-Patienten, ist die Verarbeitung und der Durchgang der abnormen Aktivität durch die cerebello-thalamo-corticale Schleife wahrscheinlich von weiterer wichtiger Bedeutung.

In jüngerer Vergangenheit gelang es durch in vivo Messungen bei ET-Patienten mittels PET und FMRI obige Schlussfolgerungen zur Pathophysiologie des essentiellen Tremors zu unterstützen und die Einbeziehung der verschiedenen zentralnervösen Strukturen darzustellen.

FDG-PET-Untersuchungen bei ET-Patienten ergaben einen erhöhten Glucoseumsatz in der inferioren Olive und im Thalamus (Hallett, M. et al., 1993, S. 45), in An- und Abwesenheit von Tremor.

Colebatch's et al. und nachfolgend Jenkins' et al. Untersuchungen des rCBF mittels ¹⁵CO₂-PET konnten eine erhöhte bilaterale Kleinhirnaktivität bei ET-Patienten nachweisen, auch bei An- und Abwesenheit von Tremor (Colebatch, J. G. et al., 1990, S. 1028; Jenkins, I. H. et al., 1993, S. 82). Eine FMRI-Untersuchung, bei der die Aktivierungsmuster von ET-Patienten während Tremor mit Aktivierungsmustern von

Kontrollpersonen, die durch willkürliche Bewegungen einen Tremor nachahmten, verglichen wurde, zeigte im Vergleich ebenfalls eine erhöhte bilaterale Aktivität der Kleinhirnhemisphären bei ET-Patienten auf (Bucher, S. F. et al., 1997, S. 32). In dieser Untersuchung zeigte sich ferner eine bilaterale Aktivierung der Ncll. ruber und der Ncll. dentati.

Boecker et al. konnten nach der Verabreichung von Alkohol als Maßnahme, die zur Minderung des essentiellen Tremors bei prädisponierten Patienten führt, eine bilaterale Abnahme des cerebellären Blutflusses mittels $H_2^{15}O$ -PET nachweisen, bei gleichzeitigem Anstieg des rCBF in der inferioren Olive (Boecker, H. et al., 1996, S. 650).

Eine bilaterale Reduktion des rCBF im Cerebellum konnte auch bei tremorunterdrückender Stimulation (DBS) im VIM des Thalamus gezeigt werden, ebenfalls gemessen mit $H_2^{15}O$ -PET (Deiber, M. P. et al., 1993, S. 267); diese Untersuchung fand bei tremordominanten Parkinson (PD)-Patienten statt.

In einer anderen Untersuchung gelang es Boecker et al., bei ET-Patienten eine erhöhte GABA-Rezeptor-Bindung im Thalamus nachzuweisen (Boecker H et al., 1996).

Diese abnorme GABA-Bindung im Thalamus stellt möglicherweise ein spezifischeres pathophysiologisches Korrelat des ET dar, als sie die erhöhte cerebelläre Aktivität darstellt, welche auch bei anderen Tremores gefunden werden kann (, Wills, A. J. et al., 1996, S. 747; Deiber, M. P. et al., 1993, S. 267).

Klinische Beobachtungen bei ET-Patienten zeigen des weiteren eine Linderung des Tremors bei Läsionen des zum Tremor ipsilateralen Cerebellums (Dupuis, M. J. et al., 1989, S. 183) bzw. der contralateralen Brücke, unter Einbeziehung der rubro-spinalen Verbindung (Nagaratnam, N. et al., 1997, S. 195).

1.3. Pharmakologische und chirurgische Behandlungsmöglichkeiten des essentiellen Tremors

Zur medikamentösen Behandlung des ET stehen derzeit folgende Substanzen zur Verfügung:

- β -Blocker; z. B. Propranolol
- Primidon
- (Benzodiazepine)

Der Umstand, dass das Verständnis des der Krankheit zugrunde liegenden Pathomechanismus noch immer unvollkommen ist, führt dazu, dass die Entwicklung neuer und spezifisch wirksamer Medikamente behindert wird.

Die Erkenntnisse, dass sich oben aufgeführten Substanzen zur Behandlung des ET eignen, entstammen auch mehr aus klinischen Beobachtungen, denn aus systematischer Testung.

Propranolol ist das in klinischem Alltag am häufigsten gebrauchte und in Studien am besten untersuchte Pharmakon zur Behandlung des essentiellen Tremors. Für die tremorreduzierende Wirkung scheint der periphere Effekt der hemmenden Wirkung auf Muskelspindeln verantwortlich zu sein (Elble R et al., 1990). Bei Vorliegen kardiopulmonaler und/oder metabolischer Erkrankungen stellt Primidon eine wichtige Behandlungsalternative dar. Unerwünschte Wirkungen der Primidontherapie sind bisweilen stark ausgeprägt und zeigen sich in Form von Schwindel, Ataxie, Übelkeit und Kopfschmerzen.

Bedingt durch ihr Nebenwirkungsprofil mit Beeinträchtigung der Reaktionszeit und dem gegebenen Abhängigkeitspotential stellen Benzodiazepine in der ET-Behandlung nur Medikamente der zweiten oder dritten Wahl dar.

Ein Teil der ET-Patienten gibt ferner an, schon nach dem Genuss kleiner Mengen Alkohol erhebliche Verbesserung ihres Tremors zu spüren (, Rautakorpi, I. et al., 1983, S. 177). Schätzungen über den Anteil von sogenannten Alkohol-Respondern (ET-Pat(E+)) liegen zwischen 60 und 70 % (Lou, J. S. et al., 1991, S. 234 Rajput, A. H. et al., 1975, S. 31). Damit ist der Anteil der Alkohol-Responder unter den ET-Patienten ungefähr gleich dem der Propanol-Responder. Die, wenngleich temporäre, Reduktion des Tremors durch den Alkohol kann bis zu 75 % betragen (Koller, W. C. et al., 1984, S. 221). Dabei überwiegt die Reduktion der Amplitude gegenüber derjenigen der Frequenz. Der zugrunde liegende Wirkmechanismus scheint unabhängig von der peripheren Blutalkoholkonzentration zu sein (Growdon, J. H. et al., 1975, S. 259), somit also zentral moduliert zu werden; ein Umstand der die Theorie des zentralen Generators als Krankheitsursache verstärkt.

Sorgsam eingesetzt, z.B. vor Mahlzeiten oder öffentlichen Auftritten, kann Alkohol als effektive Substanz zur kurzfristigen Tremorsuppression eingesetzt werden.

Trotz optimal eingestellter medikamentöser Therapie leiden ca. 50 % der behandelten Patienten weiterhin unter einem behindernden Tremor (Koller, W. C. et al., 1994a, S. 717). In schweren Fällen kann dies die Indikation zu einer chirurgischen Behandlung des Tremors darstellen.

Zu Verfügung stehen grundsätzlich die Thalamotomie, als Verfahren der konventionellen Stereotaxie, und das Verfahren der tiefen Hirnstimulation, als eine neuere Option der nicht- medikamentösen Tremorbehandlung.

Die Stereotaxie, das gezielte Setzen von Läsionen im Gehirn, entstand aus Beobachtungen über Tremorbesserungen nach Basalganglienoperationen (Meyers, R, 1942, S. 475), sowie Tremorbesserung infolge von Infarzierung in Teilbereichen der Basalganglien (Cooper, I. S., 1953, S. 317; Talairach, J. et al., 1950, S. 440; Spiegel, E

et al., 1950, S. 234). Im Jahre 1954 wurde die stereotaktische Läsion des ventrolatrealen Anteils des Thalamus durch Hassler und Riechert eingeführt (Hassler, R. et al., 1954, S. 411). Durch Stereotaxie in diesem Zielpunkt konnte eine sofortige Verbesserung des Tremors bei den behandelten Patienten erreicht werden.

Seit den vergangenen beiden Jahrzehnten erfährt die Stereotaxie eine Renaissance, getragen von der Erkenntnis, dass zum Einen eine große Zahl von Patienten die unter schwerem essentiellen Tremor leidet, medikamentös nicht befriedigend einstellbar ist. Andererseits ist es möglich geworden, durch Einsatz verbesserter bildgebender Verfahren die Operationsrisiken zu verringern.

Bei der Thalamotomie wird eine Gewebeerstörung heute meist mittels stereotaktischer Thermokoagulation durchgeführt, als Zielpunkt zur ET-Behandlung etabliert ist der contralaterale Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM).

Zahlreiche Studien, ausgehend von der Frühzeit der Stereotaxie in den sechziger Jahren, belegen die Wirksamkeit des Verfahrens (van Manen, J., 1974, S. 49; Nagaseki, Y. et al., 1986, S. 296); sie kann bei 60 bis 90 % der Ausführungen erwartet werden. Auch Langzeitergebnisse zeigen positive Resultate für dieses Verfahren. Mohadjer et al. (Mohadjer, M. et al., 1990, S. 125) berichtet, dass von 65 ET-Patienten die sich einer Thalamotomie unterzogen hatten, nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 8.6 Jahren ca. 70 % substanzielle bzw. vollständige und ca.10 % eine moderate Reduktion des Tremors zeigten.

Als unerwünschte Wirkung der Thalamotomie gilt das persistierende Auftreten von contralateralen Parästhesien, motorische Schwäche, Gleichgewichtsstörungen und Dysarthrie. Letzteres ist, zusammen mit cognitiver Beeinträchtigung, eine gefürchtete Komplikation besonders bei beidseitiger Thalamotomie, weshalb diese wenn möglich vermieden werden sollte.

Das Verfahren der tiefen Hirnstimulation (DBS) entwickelte sich aus der Methode der Zielpunktbestimmung der Thalamotomie, die Implantation der Elektroden erfolgt demnach auch bei der DBS im Bereich des VIM. Bei der DBS wird das Zielgebiet,

welches bei der konventionellen Stereotaxie zerstört wird, chronisch durch implantierte Elektroden mit elektrischen Impulsen stimuliert. Der gewünschte klinische Effekt, ein Sistieren des Tremors, ist mit dem der Thalamotomie vergleichbar, wenngleich bei der DBS kein Gewebe im Thalamus zerstört wird (Boockvar, J. A. et al., 2000, S. 140).

Ein Sistieren des contralateralen Tremors ist mit Beginn der Stimulation zu beobachten. Seit den achtziger Jahren berichten verschiedene Untersucher über die Sicherheit und die Effektivität der chronischen Stimulation im Thalamus zur Behandlung des ET (Alesch, F. et al., 1995, S. 75; Hubble, J. P. et al., 1996, S. 1150; Koller, W. et al., 1997, S. 292; Benabid, A. L. et al., 1991, S. 403; Benabid, A. L. et al., 1993, S. 39; Benabid, A. L. et al., 1996, S. 203). Beschrieben werden substanzielle Erfolge der Behandlung mittels DBS bei ca. 60 bis 80 %, moderate Verbesserungen bei ca. 10 % der Patienten. Dies bei insgesamt statistisch signifikanter Verbesserung in Aktivitätsparametern des täglichen Lebens, z.B. Schreiben, Spiralen zeichnen, gerade Linien zeichnen, Flüssigkeiten gießen bzw. zum Mund führen (Koller, W. et al., 1997, S. 292; Ondo, W. et al., 1998, S. 1063). Auch Reduktion von Kopf- und Stimmtremor durch DBS, insbesondere nach bilateralen Eingriffen, sind erzielt worden (Taha, J. M. et al., 1999, S. 68; Carpenter, M. A. et al., 1998, S. 796). Generell scheint jedoch durch DBS posturaler Tremor effizienter zu kontrollieren als kinetischer Tremor und distaler Tremor einfacher unterdrückbar als proximaler.

Als unerwünschte Wirkungen der Behandlung sind in den oben angeführten Untersuchungen über die Sicherheit des Verfahrens unterschiedlich stark ausgeprägte Formen von contralateralen Parästhesien (6-36 %), motorischen Schwächen (4-8 %), Dystonien (2-9 %) Schwindelgefühlen bzw. Ataxien (3-8 %), sowie Dysarthrien (3-18 %) beschrieben worden. Diese Nebeneffekte werden als überwiegend mild und durch postoperative Optimierung der individuellen Stimulationsparameter beeinflussbar beschrieben, oder sie sistieren bei Unterbrechung der Stimulation.

Diese Eigenschaft der prinzipiellen Reversibilität der DBS stellt einen ganz bedeutenden Unterschied im Vergleich mit der Thalamotomie dar, erlaubt sie es doch

die Therapie auf Veränderungen der Schwere der Krankheit oder den eventuellen Einsatz neuer Medikamente zu adaptieren

Im Vergleich der beiden Therapieformen kann mit einem geringerem Auftreten von Komplikationen bei der DBS gegenüber der Thalamotomie gerechnet werden (Pahwa, R. et al., 2001, S. 140). Auch die der Auswertung von Aktivitätsparametern des täglichen Lebens, sowie die subjektiven Einschätzung über den Behandlungserfolg durch die Patienten im Rahmen einer prospektiven Studie, hat eine besseres Abschneiden der DBS gegenüber der Thalamotomie als Resultat erbracht (Schuurman, P. R. et al., 2000, S. 461). Bei der Unterdrückung des Tremors scheinen beide Verfahren gleichwertig zu sein, die bessere Beurteilung durch die Patienten und der gesteigerte Benefiz bei Verrichtungen des täglichen Lebens hängen vermutlich mit dem geringerem Auftreten und der besseren Beeinflussbarkeit der Nebeneffekte zusammen (Koller, W. et al., 1997, S. 292).

Die Therapie mittels tiefer Hirnstimulation gilt somit derzeit als Methode der Wahl bei medikamentös nicht befriedigend einstellbaren Fällen von essentiellen Tremor (Benabid, A. L. et al., 1991, S. 403).

Das Wissen um den Wirkungsmechanismus dieser Form der subkortikalen Stromapplikation und die neurophysiologischen Auswirkungen auf derzeit noch weitgehend unbekannt beteiligte neuronale Netzwerke ist aber noch unvollständig.

2. Fragestellung

Die hochfrequente chronische tiefe Hirnstimulation (DBS) des Nucleus ventralis intermedius (VIM) des Thalamus stellt das Mittel der Wahl zur Behandlung pharmakotherapieresistenter Fälle von essentiellen Tremor dar.

Diese Untersuchung möchte dazu beitragen, die Mechanismen der chronischen Stimulation im VIM und die Auswirkung auf beteiligte neuronale Strukturen bei Patienten mit essentiellen Tremor besser zu verstehen.

Speziell soll geklärt werden:

Welche Hirnareale und Strukturen können detektiert und identifiziert werden, die eine derartige funktionelle oder effektive Konnektivität zum Stimulationsort aufweisen, dass sich ihre synaptische Aktivität in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz bzw. in Abhängigkeit der synaptischen Aktivität am Stimulationsort verändert?

Dazu soll der Einfluss der Stimulationsfrequenz auf den cerebralen Ruheblutfluss bei Patienten mit essentiellen Tremor und VIM-Stimulation mittels PET analysiert werden.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

Untersucht wurden 4 Patienten (alle männlichen Geschlechts; das mittlere Alter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 64 Jahre \pm 2,94); eine weitere Patientin, die die Einschlusskriterien erfüllte, verweigerte die Zustimmung zur nachfolgenden PET-Untersuchung.

Einschlusskriterien waren folgende:

- 1.) Die Diagnose des essentiellen Tremors ist nach standardisierten Kriterien zur Diagnosestellung getroffen worden (Deuschl, G. et al., 1998, S. 2) (siehe auch Tabelle 1);
- 2.) Die medikamentöse Therapie des Tremors war erschöpft und unzureichend, so dass zumindest einseitig ein VIM-Stimulator zur Therapie eingesetzt werden musste;
- 3.) Kein Auftreten von Ruhetremor bei abgeschaltetem Stimulator;
- 4.) Die Patienten durften keine weiteren hirnorganischen Ausfälle/ Krankheiten aufweisen; z.B. etwa Z.n. Apoplex.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten 10,8 Jahre \pm 6,6. Das Intervall zwischen der Implantation des Stimulators und der Untersuchung betrug im Mittel 6,8 Monate \pm 4,86. Drei Patienten sind an der Universität Heidelberg operiert worden, ein Patient im Zentralklinikum Augsburg.

Alle Patienten wiesen den Zustand nach bilateraler Implantation quadripolarer Stimulationselektroden im VIM auf, Impulsgeber war in allen Fällen Itrel® II oder -III der Firma Medtronic.

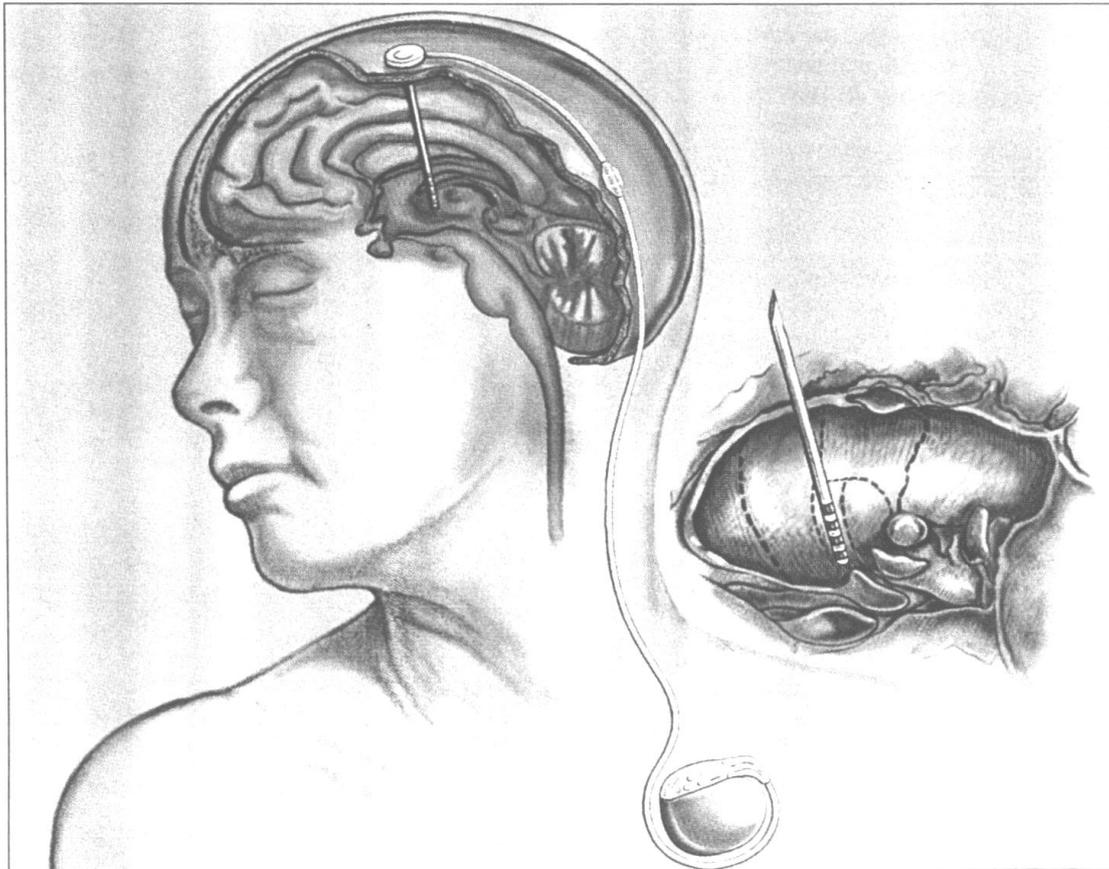


Abbildung 1: Die Abbildung zeigt die schematische Darstellung eines implantierten Stimulationssystems zur tiefen Hirnstimulation. Die Stimulationssonde wird durch ein präcoronales Trepanationsloch in das Zielgebiet vorgeschoben. Am unteren Bildrand ist der subpectorale implantierte Impulsgeber dargestellt, der mit der Stimulationssonde über eine subkutane Zuleitung verbunden ist. Das Insert am rechten Bildrand zeigt schematisch die implantierte quadripolare Stimulationssonde.

Bei allen Patienten ist vor der PET-Untersuchung eine Einstellung der einzelnen Stimationsparameter dahingehend vorgenommen worden, dass der Tremor bestmöglich unterdrückt wurde; bzw., dass individuell eine optimale Bewältigung von Aufgaben aus dem Bereich des täglichen Lebens erreicht werden konnte. Evaluert wurde diese Einstellung der Parameter anhand der Clinical Rating Scale for Tremor

(Fahn S et al., 1993, S. 271). Mittels Einsatz der Clinical Rating Scale for Tremor lässt sich die Beeinträchtigung des Patienten durch den Tremor erfassen und die Schwere des Tremors als Summe verschiedener Test- und Untersuchungsergebnisse in einer Zahl angeben. Als individuell optimale Einstellung wurde dabei diejenige Kombination von Stimulationsparameter angesehen, bei der die numerische Differenz im Ergebnis der Clinical Rating Scale for Tremor zum Zustand ohne Stimulation am größten war.

Die Einstellungen der Stimulationsparameter für den linksseitigen VIM-Stimulator und die Untersuchungsergebnisse, die von den Patienten in der Clinical Rating Scale for Tremor mit der rechten Hand erzielt wurden, sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 zusammengefasst. Die in der Tabelle aufgeführte Untereinheit B der Clinical Rating Scale for Tremor besteht aus den Aufgaben einen Satz zu schreiben, drei Zeichnungen zu vervollständigen (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3) und den wässrigen Inhalt eines Bechers in einen anderen Becher durch umschütten zu überführen. Der rechtsseitige VIM-Stimulator befand sich sowohl bei der Evaluierung wie auch bei der PET-Untersuchung im OFF-Zustand.

Die Abbildungen Abbildung 2 und Abbildung 3 zeigen einen Ausschnitt aus der Clinical Rating Scale for Tremor (Fahn S et al., 1993, S. 271) zur standardisierten Erfassung und Beurteilung des Tremors. Aufgabe des Patienten in dem abgebildetem Abschnitt ist es, zwei vorgegebene Punkte durch Zeichnen einer Spirale bzw. Linie zu verbinden, ohne dabei die vorgegebenen Linien bzw. Balken zu tangieren oder zu überkreuzen. Der Patient soll dazu weder die Hand, noch den Unterarm auf dem Tisch abstützen. Eine Bewertung erfolgt anhand der Häufigkeit der Überschreitungen der vorgegebenen Linien bzw. danach, ob der Patient die geforderte Aufgabenstellung überhaupt vollbringen kann.

Von allen gemessenen Patienten lag das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme vor. Die Untersuchung ist von der Ethikkommission der Fakultät der TU München und den zuständigen Strahlenschutzbehörden genehmigt worden.

Patient Nr.	Geschlecht	Alter bei Untersuchung	Alter bei Ausbruch der Krankheit	VIM-Stimulationsparameter
1	männlich	61	58	2.0 V; 60 μ sec; 130 Hz; unipolar
2	männlich	66	48	1.5 V; 210 μ sec; 130 Hz; unipolar
3	männlich	62	48	3.8V; 210 μ sec; 185Hz; unipolar
4	männlich	67	59	1.8V; 90 μ sec; 130 Hz; unipolar

Tabelle 3: Charakteristika der Patienten; Geschlecht, Alter der Patienten zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung und Alter der Patienten bei Ausbruch der Krankheit. Einstellung der Stimulationsparameter des VIM-Stimulators der rechten Hand, die den größtmöglichen Benefit für den Patient erbrachten (siehe auch Tabelle 4)

Patient Nr.	Score der Clinical Rating Scale for Tremor Untereinheiten			
	B: re Hand		A,B,C	
	OFF	ON	OFF	ON
1	15	5	58	22
2	15	4	53	8
3	11	3	37	10
4	18	7	47	25

Tabelle 4: Erfassung der Schwere der Krankheit durch die Clinical Rating Scale for Tremor (Fahn S et al., 1993, S. 271), numerisch zusammengefasst unter A,B,C. Die Untereinheit B der Clinical Rating Scale for Tremor umfasst die Aufgaben einen Satz zu schreiben, definierte Linien und Spiralen zu zeichnen und den wässrigen Inhalt eines Bechers in einen anderen Becher durch umgießen zu überführen (siehe auch Anhang). Die Beurteilung des Tremors erfolgt anhand der Lesbarkeit, bzw. der Exaktheit der Zeichnungen und Anteil des verschütteten Inhalts. Je größer der individuelle numerische Unterschied zwischen dem ON- und OFF-Zustand ist, als desto effektiver kann die Therapie mittels DBS angesehen werden.

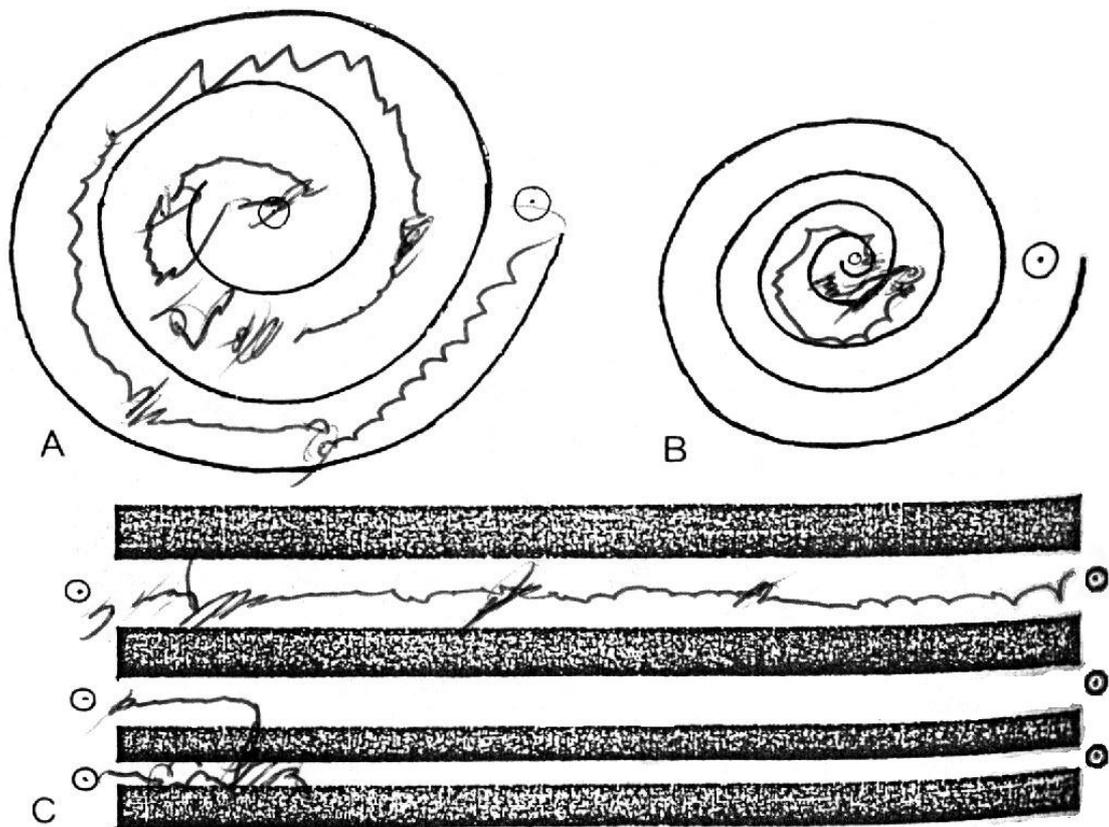


Abbildung 2: Die Abbildung zeigt die Originalausführung von Patient Nr.2 bei ausgeschaltetem linkshirnigem Stimulator für die rechte Hand. Der Patient brachte die Hand mit Stift nur unter Mühe zum Papier; es bedurfte der Hilfe der linken Hand, um die rechte Hand auf den Startpunkt zu bringen. Obwohl der Patient sich äußerst bemühte, war es ihm nicht möglich, alle Aufgabenteile in jeweils einem Durchgang durchzuführen. Vor einem bevorstehenden Verlust der versuchten willentlichen Tremorunterdrückung nahm der Patient den Stift vom Blatt, so dass er innerhalb der einzelnen Übungen mehrmals ansetzen musste oder diese abbrechen musste.

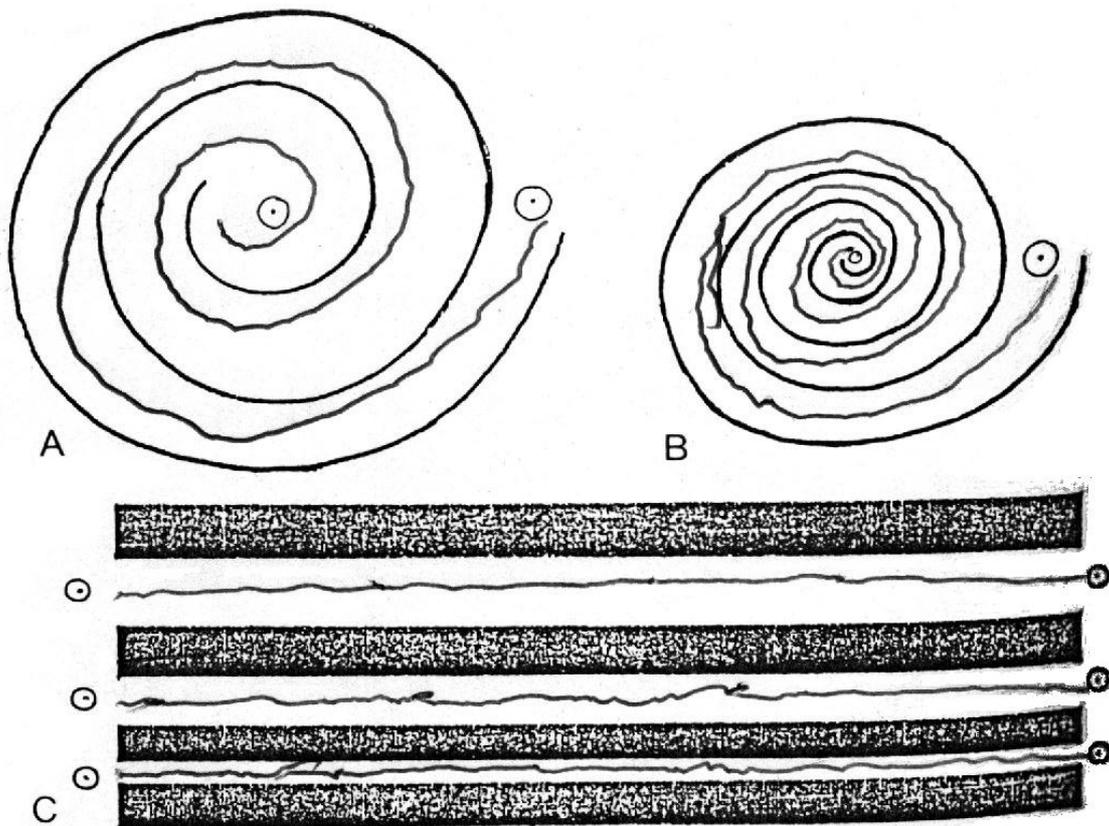


Abbildung 3: Die Abbildung zeigt die Originalausführung desselben Patienten wie in Abbildung 2, nun unter optimaler Stimulation des VIM. Der Patient konnte den Stift zielsicher auf dem Papier aufsetzen bzw. zum Startpunkt führen, es bedurfte keiner Unterstützung durch die linke Hand. Er war in der Lage die Spiralen bzw. Linien ohne Unterbrechung des Vorgangs und beinahe vollkommen ohne Tangieren der vorgegebenen Balken zu zeichnen. Im Vergleich mit Abbildung 2 wird der Benefiz der DBS-Therapie für den ET-Patienten deutlich. Unter optimaler Stimulation kann eine beinahe vollkommene Tremorunterdrückung mit resultierender beinahe "normalen" Feinmotorik erreicht werden; die Beeinträchtigungen des ET-Patienten durch den Tremor im Bereich der Feinmotorik sind nahezu aufgehoben.

3.2. Methoden

3.2.1. Positronenemissionstomographie

Die Technik der Positronenemissionstomographie ermöglicht, in Abhängigkeit des verwendeten Tracers, in-vivo Messungen von regionalem Hirnblutfluss, zerebralem Metabolismus oder anderen biochemischen Parametern. Als Tracer fungieren dabei Verbindungen, deren Bestandteil künstliche Radionuklide wie ^{15}O , ^{11}C oder ^{13}N sind. Die Tracerverbindungen werden dabei entweder parenteral oder per inhalationem inkorporiert. Die beschriebenen Radionuklide verteilen sich gemäß der natürlich vorkommenden Isotope im Körper. Der Ort ihres Zerfalls kann indirekt, mittels PET-Kamera, lokalisiert und quantifiziert werden.

Zerfällt das Radionuklid, in vorliegendem Fall ein ^{15}O -Nuklid (Blutflusstracer), in seinen stabilen Zustand, so wird neben einem Neutrino ein Positron emittiert. Dieses Antiteilchen der Elektronen (gleiche Ruhemasse, aber positive Elementarladung, Bezeichnung e^+) bewegt sich durch Weichteilgewebe, im vorliegendem Fall das Gehirn, ca. 2 mm, bevor es abgebremst wird und mit einem Elektron zusammen trifft. Das Positron/Elektron-Paar zerstrahlt sofort in Energie. Die aus dieser Paarvernichtung freiwerdende Energie, ist die zweier Gammaquanten. Die mit je 511 keV und im Winkel von 180° zu einander emittierten zwei Gammaquanten durchdringen das Gewebe und werden von einem Ring aus gegenüberliegenden Detektoren, der PET-Kamera, erfasst. Nahezu zeitgleiche Erfassung von zwei Gammaquanten durch gegenüberliegenden Detektoren (Detektorpaar) wird als Koinzidenzereignis gewertet. Die Auswertung der so aufgenommenen Koinzidenzereignisse erlaubt den Rückschluss über den Ort des Zerfalls, und somit über die in-vivo Verteilung des verwendeten Tracers.

Zufällige Koinzidenz und Streukoinzidenz stellen Quellen für mögliche falsch-positiv gewertete Koinzidenzereignisse dar. Zufällige Koinzidenz beruht auf der Registratur

zweier Gammaquanten aus unterschiedlichen Vernichtungsereignissen durch ein Detektorpaar. Streukoinzidenz entsteht durch Streuung eines oder beider Gammaquanten während der Gewebedurchdringung und der anschließenden fälschlichen Registratur durch ein Detektorenpaar.

Um eine Schwächungskorrektur vorzunehmen wurden Leeraufnahmen und individuelle Transmissionsaufnahmen angefertigt. Eine Schwächung der Signale entsteht durch Absorption und Streuung der Gammaquanten im Gewebe bzw. Kalotte. Bei der Durchführung der Transmissionsaufnahme wurde eine externe Positronen emittierende Ringquelle zwischen Patient und Detektor eingebracht. Das eine durch Paarvernichtung entstandene Gammaquant wurde somit direkt vom Detektor erfasst, das andere durchdrang den Kopf des Patienten und wurde vom gegenüberliegenden Detektor erfasst. Durch Abzug von Werten einer Leeraufnahme (ohne Objekt im Messfeld) sind die Werte einer individuellen Schwächungskorrektur ermittelt worden.

3.2.2. Datenakquisition

Als Blutflustracer wurde bei allen Patienten H_2^{15}O verwendet. Die PET-Aufnahmen wurden mit einer Siemens-CTI 951R/31 PET-Kamera gemacht (Siemens, Knoxville, TN, USA). Die Messungen der lokalen Tracerverteilung wurde im 3-D Modus mit zurück gezogenen Bleikollimatoren durchgeführt; das totale axiale Blickfeld betrug etwa 10,5 cm. Das Sichtfeld aller Aufnahmen wurde so gewählt, dass der gesamte Cortex und der Bereich der Marklager einbezogen war und erstreckte sich somit von ca. 8 mm unterhalb bis ca. 70 mm oberhalb der intercommisuralen Verbindung. Die Tracerverabreichung, ca 7,5 mCi H_2^{15}O pro Scan, erfolgte bei allen Patienten durch langsame Bolustechnik mittels Infusionspumpe über einen intravenösen Zugang (Silbersweig, D. A. et al., 1993, S. 617). Die jeweiligen PET-Aufnahmen begannen ca. 0-5 sec. vor dem Anstieg der Aktivitätskurven. Akquiriert wurde die Aktivitätsverteilung für eine Dauer von 60 sec.. Um die Hintergrundaktivität abklingen

zulassen, wurde zwischen den einzelnen Aufnahme eine Pause von 5 Halbwertszeiten von ^{15}O , mindestens also 10 min, eingehalten.

Die Transmissions- und Leeraufnahmen zur Schwächungskorrektur erfolgten im 2-D Modus mit ausgefahrenen Septen (siehe auch: 3.2.1, S. 28). Für schräge Koinzidenzlinien, für die keine Schwächungskorrektur gemessen wurde, wurde die 3-D Abschwächungskorrektur durch Vorwärtsprojektion ermittelt (Townsend, D. W. et al., 1991, S. 223).

Die um die Schwächung korrigierten Emissionsdaten wurden anschließend nach gefilterter Rückprojektion mittels Haning-Filter (cut-off Frequenz 0,4 Zyklen pro projiziertem Element) als 31 axiale Schichten rekonstruiert. Die so entstandenen Schichtbilder enthielten 128x128 Pixel a 2.0 mm.

der Schichtabstand betrug 3,375 mm.

3.2.3. Bilddatentransformation und statistische Analyse

Bei allen Rechenoperationen und Schritten der Bilddatentransformation bzw. der statistischen Analyse sind Sun SPARC2- Computer (Sun Computers Europe, Surrey, UK) und PRO MATLAB (MathWorks, Inc., Natick, MA) bzw. SPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) als Software eingesetzt worden.

Um mögliche Kopfbewegungen der Patienten zwischen den einzelnen Aufnahmen zu korrigieren, wurden die einzeln Schichtbilder der jeweiligen Patienten "realigned".

Diese theoretisch sechs Parameter umfassende Korrektur der Ausrichtung erfolgte durch einen auf voxel-by-voxel basierendem automatisierten Bilderfassungs-Algorithmus (Woods, R. P. et al., 1998a, S. 139; Woods, R. P. et al., 1998b, S. 153). Dabei wurden die Bilder auf bzw. um die x-, y- und z- Achse so gedreht bzw. verschoben, dass die Summe der Quadrate der Abweichungen möglichst gering war. Die Aufnahmen des

Patienten wurden so hinsichtlich der Hirnregionen zur angestrebten intraindividuellen Deckungsgleichheit geführt. Für jeden Patienten wurde nach diesem Verfahren ein Satz ausgerichteter Schichtbilder berechnet.

Zur Ermöglichung einer Gruppenanalyse, wurden die ausgerichteten Bilder in den standardisiert stereotaktischen Raum von Talairach und Tournoux (Talairach, J. et al., 1998) überführt. Durch diese, auch als Normalisierung bezeichnete, Standardisierung wurden homologe Hirnregionen, um Unterschiede der interindividuellen Hirngröße und -anatomie korrigiert, in eine standardisierte anatomische Region projiziert (, Friston, K. J. et al., 1989, S. 690). So wurden die Bildpunkte der verschiedene Individuen miteinander vergleichbar gemacht.

Aus den mittels PET-Kamera aufgenommenen Daten wurden so pro Patient 26 stereotaktisch normalisierte Schichtbilder (Voxelgröße 2x2x4 mm) erstellt. Um das Signal/Rausch-Verhältnis zu verbessern wurden alle Aufnahmen noch mit einem dreidimensionalem Tiefpassfilter bearbeitet.

Um der Beeinflussung des rCBF durch den globalen Blutfluss Rechnung zu tragen, wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt (Friston, K. J. et al., 1990, S. 458). Die Bilder wurden nach einem mittleren globalen Blutfluss von 50ml/100ml skaliert.

Die so resultierenden Bilder waren der nachfolgenden statistisch-parametrischen Analyse zugänglich.

Zur Datenanalyse wurde das Verfahren des "statistical parametric mapping" (SPM) herangezogen (Friston, K. J. et al., 1991, S. 690); es ist dies die Darstellung der räumlichen Verteilung von statistischen Berechnungen von funktionell bildgebenden Verfahren. Die komplexen und rechneraufwendigen Verfahren zur Datenaufbereitung und Auswertung sind bereits voll etabliert (Bartenstein, P. et al., 1997, S. 1553; Ceballos-Baumann, A. O. et al., 1997a, S. 127; Ceballos-Baumann, A. O. et al., 1997b, S. 571; Boecker, H. et al., 1999, S. 1651).

Die applizierte Frequenz und das jeweilige kortikale/subkortikale synaptische Aktivitätsverteilungsmuster wurden korreliert. Durch die anschließende Analyse sind

diejenigen Strukturen und Areale ermittelt worden, deren rCBF respektive synaptische Aktivitätssteigerung bzw. Aktivitätsverminderung sich korrelierend zu den applizierten Frequenzen verhält.

Um Voxel mit signifikanter Veränderung der Hirnaktivierung aufgrund der experimentellen Bedingungen zu ermitteln, wurde die t-Statistik auf den mittlern rCBF-Wert jedes einzelnen Voxles angewandt.

Ergebnis dieser Rechenoperationen war ein statistisch parametrisches Bild (map, SPM{t}), auf dem signifikante rCBF-Änderungen in Abhängigkeit von den experimentellen Bedingungen zur Darstellungen kamen. Die stereotaktischen Koordinaten der signifikantesten Foci wurde ermittelt und mit dem standardisierten Raum korreliert. Nachfolgend sind diese Regionen dann identifiziert worden.

3.3. Studienablauf

Bei den Patienten ist vor den PET-Messungen die Einstellung der verschiedenen Stimulationsparameter auf ihre Effizienz hin untersucht und optimiert worden (siehe auch: 3.1 Patienten und Abbildung 2 und Abbildung 3).

Anschließend ist bei den Patienten vor den PET-Untersuchungen eine stimulationsfreie Zeit von 12 Stunden über Nacht für beide Stimulatoren eingehalten worden.

Die Aufnahmen fanden in einem abgedunkeltem Raum statt, störende bzw. aufmerksamkeitserrregende Einflüsse wurden so weit wie möglich beseitigt.

Die Patienten wurden gebeten, sich während den Aufnahmen mit geschlossenen Augen zu entspannen und keine willentlichen motorischen Aktivitäten zu unternehmen. Ferner wurden die Patienten gebeten, sich keine detaillierten Vorstellungen über spezielle Ereignisse, motorische Handlungsabläufe oder Empfindungen zu machen.

Die Hände/Arme der Patienten wurden so entspannt wie möglich im Schoß der Patienten gelagert, so dass weder ein Tremor erkannt, noch von den Patienten bemerkt werden konnte. Die Patienten wurden eng überwacht und auf Video aufgenommen, um Kopfbewegungen oder Tremor zu erkennen.

Jeder Patient wurde insgesamt 12 dreidimensionalen H_2^{15}O PET-Messungen unterzogen.

Experimentelle Größe der Untersuchung waren die Stimulationsfrequenzen, mit denen der linksseitige VIM der Patienten über die implantierten Elektroden stimuliert wurde.

Die andern Stimulationsparameter wurden während den Messungen nicht verändert (siehe auch: 3.1, S. 21).

Der gegenseitige Stimulator befand sich während der Messungen und in den Zeiträumen dazwischen im OFF-Zustand. Auch die Transmissionsaufnahmen (siehe 3.2.1 Positronenemissionstomographie) wurden im OFF-Zustand beider Stimulatoren durchgeführt.

Die Messungen erfolgten bei allen Patienten zweimal ohne Stimulation (OFF-Zustand).

Die Messungen mit Stimulation wurden durchgeführt mit einer Frequenz von 10, 20, 30, 50, 60, 75, 90, 100, 130 und 185 Hz (2 Patienten) bzw. mit 2 x 20, 2 x 50, 2 x 75, 2 x 100 und 2 x 130 Hz (2 Patienten).

Die Reihenfolge der verschiedenen Konditionen erfolgte dabei nicht in auf- oder absteigender Frequenzfolge, sondern randomisiert.

Die zu messende Frequenz wurde jeweils fünf Minuten vor der dazugehörigen Aufnahme mittels externer Station programmiert und von da an bis zum Ende der Aufnahme appliziert. Anschließend wurde für einen Zeitraum von fünf Minuten der OFF-Zustand programmiert bevor die nächste zu messende Frequenz appliziert wurde. Zwischen den einzelnen PET-Aufnahmen lagen somit und unter Berücksichtigung der Restaktivität des zuvor applizierten H_2^{15}O mindestens 10 min.

Bei allen Patienten konnten technisch befriedigende PET-Untersuchungen durchgeführt werden.

4. Ergebnis

Die Untersuchung betrachtet die Veränderung des regionalen kortikalen und subkortikalen Blutflusses (rCBF) in Korrelation zu dem zur Untersuchung applizierten Frequenzspektrum, einschließlich dem OFF-Zustand, bei dem der Stimulator ausgeschaltet war. Zur Erfassung und Darstellung des rCBF wurde die $H_2^{15}O$ -PET – Technik benutzt. Der rCBF steht als Index für die lokale synaptische Aktivität (Raichle, M. E. et al., 1983, S. 790).

Der gegenseitige Stimulator war bei allen Messungen ausgeschaltet.

Aktivitätsveränderungen im Cerebellum und im Hirnstamm finden keine Berücksichtigung, da diese außerhalb des gewählten Sichtfeldes lagen (siehe auch S.29, 3.2.2 Datenakquisition). Der gewählte Height threshold liegt bei $p = 0,001$.

Die Untersuchung dieser Abhängigkeit zeigt das Vorhandensein von funktionell konnektiven Strukturen und Hirnarealen mit positiver Korrelation und das Vorhandensein von Arealen mit negativer Korrelation zur Frequenz der Stimulation auf.

Eine positive Korrelation stellt in diesem Zusammenhang eine Steigerung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF \uparrow) bzw. synaptischer Aktivität, eine negative Korrelation eine Abnahme des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF \downarrow) bzw. synaptischer Aktivität dar, proportional korreliert mit den lokal im VIM des Thalamus applizierten Frequenzen und dem OFF-Zustand.

4.1. Areale mit positiver Korrelation

Der Thalamus, dessen Bestandteil der VIM als Zielgebiet der Stimulation ist, zeigt sich als Ort der größten Signifikanz. Die Korrelation des rCBF mit den applizierten Frequenzen ist positiv (siehe Abbildung 4, Abbildung 5 und Tabelle 5).

Ein weiteres Areal, das eine positive Korrelation aufweist, befindet sich, ipsilateral zum Stimulator, im Bereich des direkt postcentralen Parietallappens (siehe Abbildung 4 und Tabelle 5) .

Dieser Anteil des primär somatosensorischen Cortex entspricht in der Unterteilung der Rindfelder nach Brodmann (1909) einem Teil der Area 2.

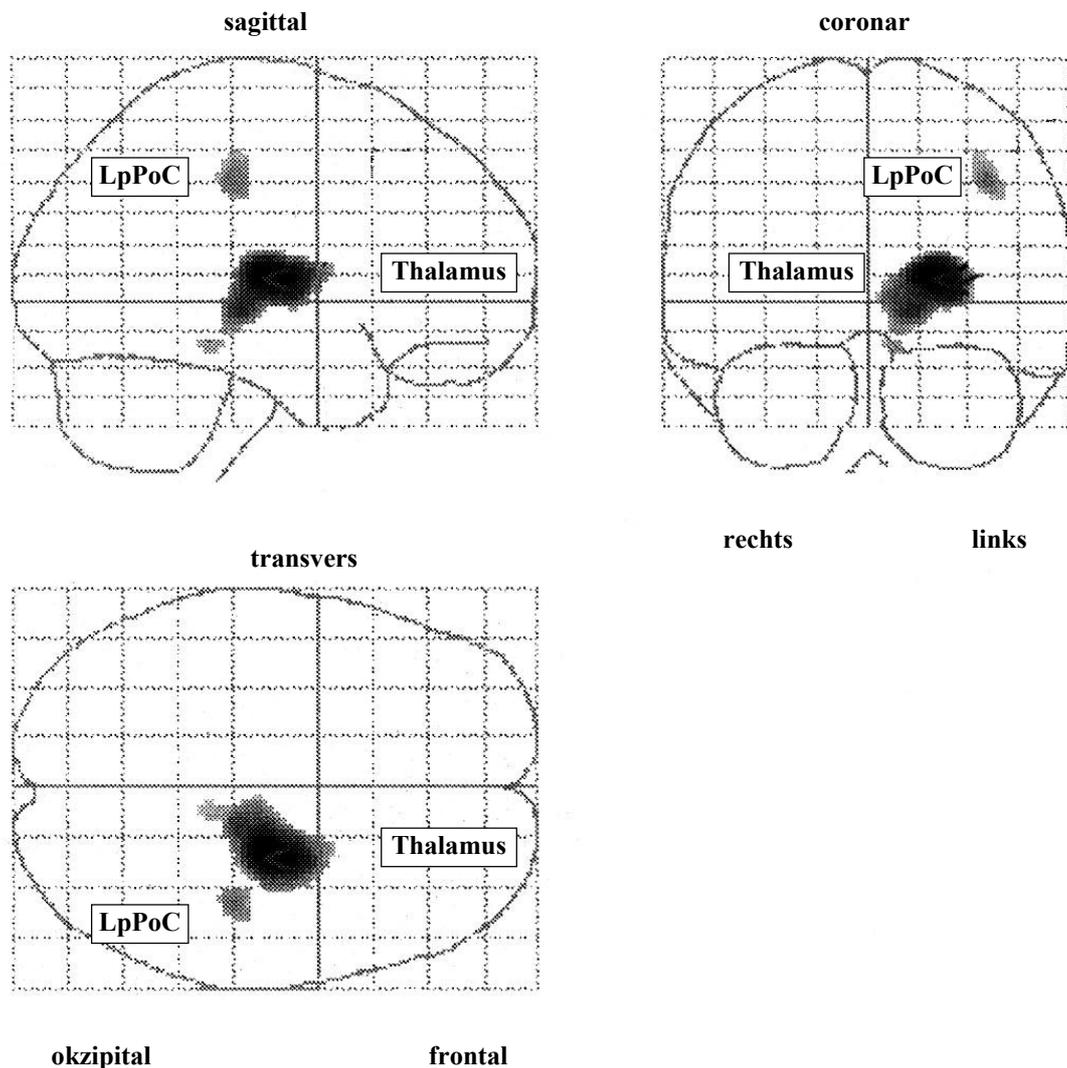


Abbildung 4: Die Abbildung zeigt die Verteilung von Clustern mit positiv zu den Frequenzen korrelierender Aktivität. Die Darstellung erfolgt als Projektion der Cluster auf das Glashirn in der jeweils angegebenen Schnittebene. Man kann erkennen, dass der Bereich des Thalamus, dessen Bestandteil der VIM als Zielgebiet der Stimulation ist, frequenzsensitiv reagiert und eine ausgeprägte positive Korrelation des rCBF mit den Stimulationsfrequenzen aufweist. Auch im Bereich des ipsilateralen postcentralen Parietallappens (LpPoC), nach Brodmann ein Teil der Area 2, lässt sich eine positiv korrelierender rCBF nachweisen. Die zugehörigen statistischen Werte sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

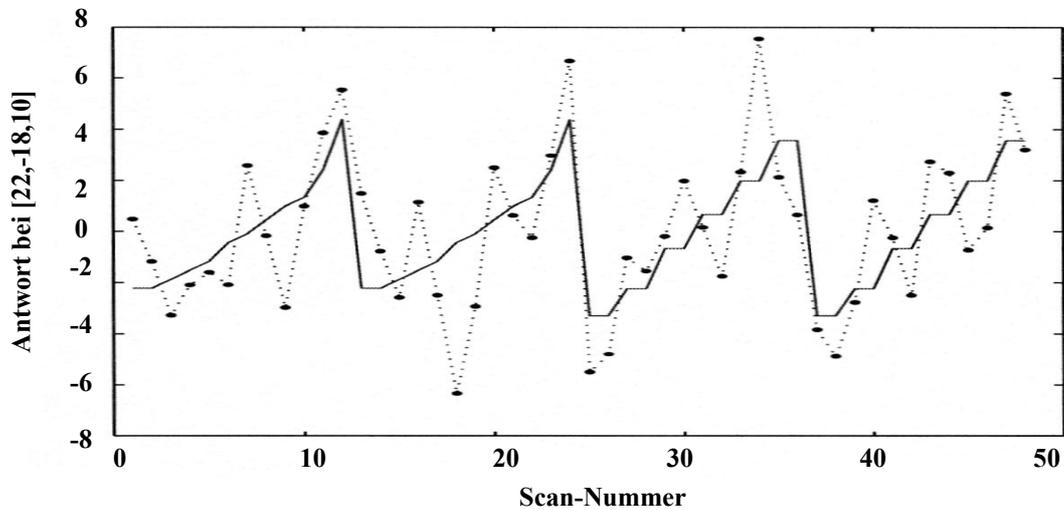


Abbildung 5: Die Abbildung zeigt das Verhalten des rCBF am Ort der maximalen positiven Korrelation, dem ipsilateralen Thalamus (...), gegenüber einem, aus den Stimulationsfrequenzen resultierendem Regressor (—). Die zugehörigen statistischen Werte sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Areale mit positiver Korrelation (rCBF ↑)	Talairach-koordinaten des Maximums	maximaler T-Wert	Anzahl der Voxel pro Cluster	P value
Thalamus	22, -18, 10	6.35	1052	<0.001
postcentraler Parietallappen, primär somatosensorischer Cortex, Anteil von A 2	40, -28, 40	4.13	71	<0.001

Tabelle 5: Stereotaktische Koordinaten und statistische Werte für Areale, die eine positive Korrelation des Blutflusses (rCBF↑), bzw. der synaptischen Aktivität in Bezug auf die applizierten Frequenzen und dem OFF-Zustand des VIM- Stimulators aufweisen.

4.2. Areale mit negativer Korrelation

Funktionell konnektive Hirnareale, deren rCBF eine negative Korrelation zu den applizierten Frequenzen aufweisen, lassen sich vornehmlich kontralateral zum Stimulationsort bestimmen.

Ein sehr frequenzsensitives Areal befindet sich in der Tiefe des contralateralen superioren Temporalgyrus (siehe Abbildung 6, Abbildung 7 und Tabelle 6). Nach Brodmann (1909) in der Tiefe der Area 22 angrenzend zur Area 42, contralateral zum Ort der Stimulation. Diese Region lässt sich als retroinsulärer Cortex, bzw. mit parietoinsulärer Vestibularcortex (PIVC) beschreiben .

Ein weiteres Areal dessen Aktivität negativ korreliert ist im Bereich des lateralen präfrontalen Cortex (PräFC) zu finden, ebenfalls contralateral zum Stimulationsort. Es liegt rostral des primär motorischen Cortex. Nach Brodmann in einem Bereich der Area 9 nahe dem Übergang zur Area 44 (siehe Abbildung 6 und Tabelle 6).

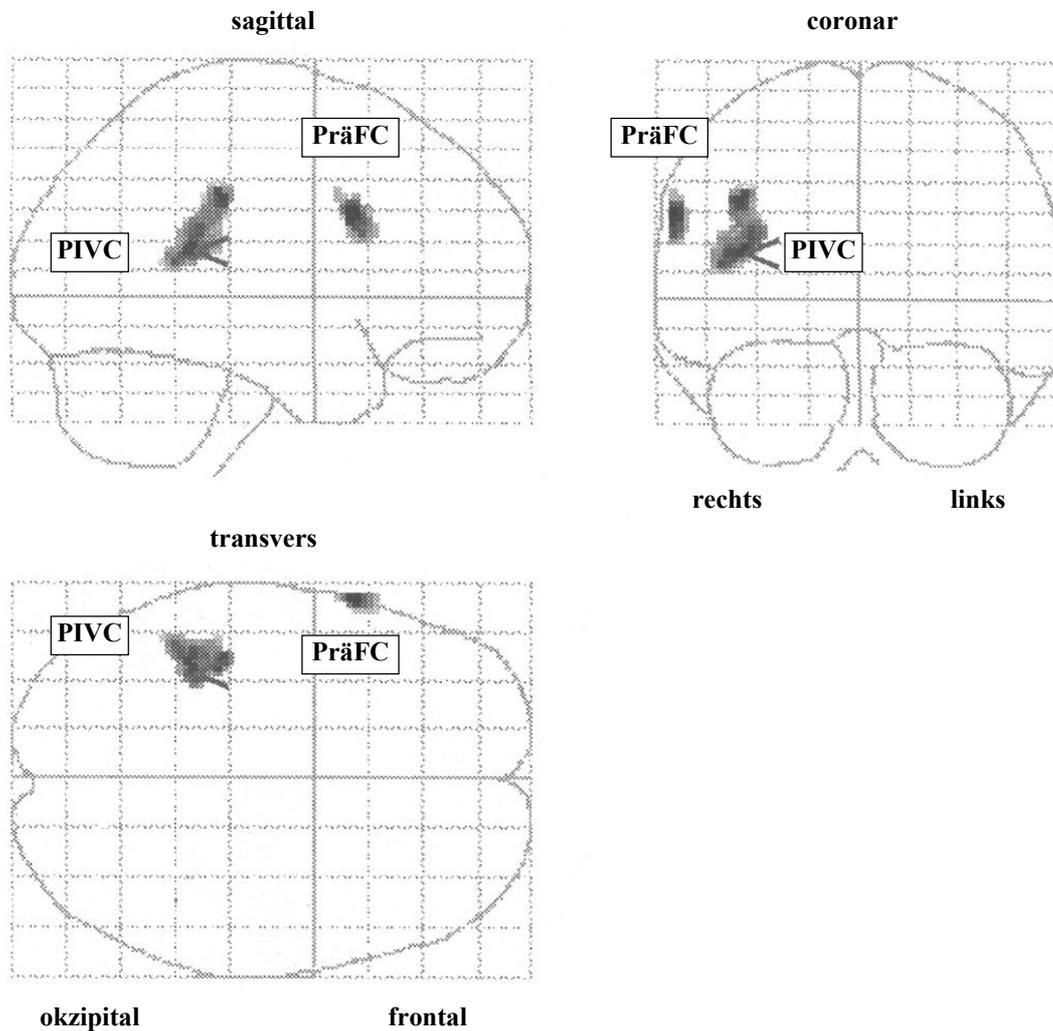


Abbildung 6: Die Abbildung zeigt die Verteilung von Clustren mit negativ zu den Frequenzen korrelierender Aktivität. Die Darstellung erfolgt als Projektion der Cluster auf das Glashirn in der jeweils angegebenen Schnittebene. Ersichtlich ist, dass jene Areale allesamt contralateral zum Ort der Stimulation liegen (vergleiche Abbildung 4). Der contralaterale parietoinsuläre Vestibularcortex (PIVC) lässt sich als besonders frequenzsensitiv detektieren, der rCBF nimmt mit steigenden Stimulation ab. Gleiches gilt für das Verhalten des rCBF im Bereich des lateralen präfrontalen Cortex (PräFC). Nach Brodmann stellt dies einen Teil der Area 9 hin zum Übergang zur Area 44 dar. Die zugehörigen statistischen Werte sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

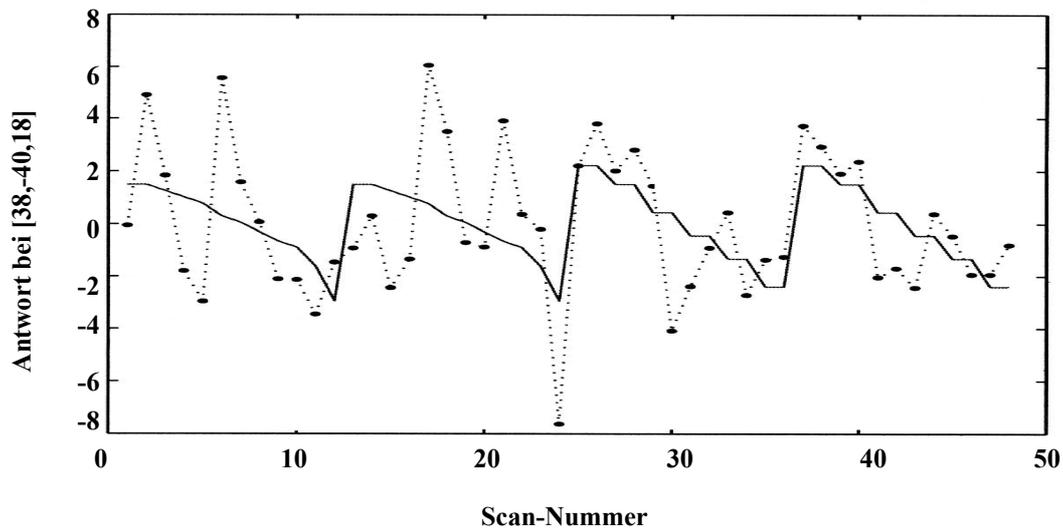


Abbildung 7: Die Abbildung zeigt das Verhalten des rCBF am Ort der maximalen negativen Korrelation, dem contralateralen PIVC (....), gegenüber einem aus den Stimulationsfrequenzen resultierendem Regressor (—). Die zugehörigen statistischen Werte sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Areale mit negativer Korrelation (rCBF ↓)	Talairachkoordinaten des Maximums	maximaler T-Wert	Anzahl d. Voxel pro Cluster	p value
Retroinsulärer Cortex, parieto-insulärer Vestibularcortex (PIVC);	-38, -40, 18	4.23	286	<0.001
dorsolateraler präfrontaler Cortex, A9, nahe zu A44;	-62, 14, 28	4.03	59	<0.001

Tabelle 6: Stereotaktische Koordinaten und statistische Werte für Areale, die eine negative Korrelation des Blutflusses (rCBF↓), bzw. der synaptischen Aktivität in Bezug auf die applizierten Frequenzen und dem OFF-Zustand des VIM- Stimulators aufweisen.

Es konnte somit in Bezug auf die Fragestellung folgendes aufgezeigt werden:

1.) Der rCBF am Ort der Stimulation ist frequenzsensitiv und korreliert positiv mit den applizierten Frequenzen. Die synaptische Aktivität im Thalamus nimmt also in Abhängigkeit von steigenden Stimulationsfrequenzen zu (siehe Abbildung 4, Seite 36).

2.) Es lassen sich kortikale Bereiche detektieren, die eine derartige Konnektivität zum Stimulationsort aufweisen, dass sich die örtliche synaptische Aktivität positiv bzw. negativ mit den Stimulationsfrequenzen korreliert. Als besonders frequenzsensitiv ist dabei der zum Stimulationsort contralaterale retroinsuläre bzw. parietoinsuläre Vestibularcortex (PIVC) einzustufen, die Korrelation der synaptischen Aktivität mit den applizierten Frequenzen ist negativ (siehe Abbildung 6, Seite 39).

Ein Bereich des contralateral zur Stimulation gelegenen dorsolateralen präfrontalen Cortex zeigt ebenfalls eine negative Korrelation (siehe Abbildung 6, Seite 39).

Ein weiteres Areal mit positiver Korrelation ist im Bereich des ipsilateralen postcentralen Cortex zu finden (siehe Abbildung 4, Seite 36).

5. Diskussion

Der funktionelle Effekt der DBS, das Sistieren des Tremors, ist mit dem Effekt der Gewebeerstörung bei Thalamotomie vergleichbar, wenngleich bei der DBS kein Gewebe zerstört wird (Boockvar, J. A. et al., 2000, S. 140). Auch die Auswirkungen auf den rCBF die mit einem Sistieren des Tremors durch DBS bzw. Thalamotomie verbunden sind, scheinen sich zu unterscheiden. So wurde von Boecker et al. im Vergleich vor und nach Thalamotomie ein Abfall des rCBF im Motorcortex nachgewiesen (Boecker, H. et al., 1997, S. 108). Als neurophysiologisches Korrelat einer suffizienten Tremorunterdrückung mittels DBS im VIM hat Ceballos-Baumann et al. ein Anstieg des rCBF im Motorcortex aufgezeigt (Ceballos-Baumann, A. O. et al., 2001, S. 13479). Wenngleich ersteres bei Parkinson-Patienten und letzteres bei ET-Patienten gezeigt wurde, deutet es doch auf die Komplexität der Mechanismen hin.

Für den Erfolg der tremorunterdrückenden Therapie bei ET-Patienten mittels DBS im VIM werden derzeit unterschiedliche Thesen über den Wirkmechanismus diskutiert:

- a) Die Stimulation ruft einen Depolarisationsblock der Neurone im VIM und damit einen ablationsähnlichen Effekt hervor, der zu einer Inaktivierung des VIM führt.
- b) Die Stimulation führt zu Beeinflussung eines olivio-cerebellar-thalamo-corticalen Netzwerkes, so dass ein vermuteter oszillierender Impulsgeber innerhalb des Netzwerkes an Einfluss und damit tremorgenerierender Auswirkung verliert; hypothetisch spricht man in diesem Zusammenhang von "jamming of a retroactive loop" (Benabid, A. L. et al., 2000, S. 237).

Der vorliegenden Untersuchung lag das Ziel zugrunde, nähere Aufschlüsse über den Wirkmechanismus der Therapie zu gewinnen und die weiteren Effekte der Stimulation auf neuronale Strukturen darzustellen und zu diskutieren.

Sie unterscheidet sich wesentlich von der Mehrzahl anderer Studien dadurch, dass sie an ET-Patienten und nicht an tremordominanten Parkinson-Patienten durchgeführt wurde.

Dies impliziert pathogenetische (z.B. Untergang der Substantia nigra) und auch effektive (z.B. Ruhetremor) Verschiedenheiten, die bei einer vergleichender Betrachtung berücksichtigt werden müssen.

Weitere Merkmale der vorliegenden Untersuchung sind, dass der rCBF bei einer relativ großen Anzahl von applizierten Stimulationsfrequenzen gemessen wurde und dass der VIM alleiniger Stimulationsort ist.

Durch die Kombination von VIM-Stimulation mit einer Vielzahl von Frequenzen und der PET-Technik, war es möglich die Auswirkungen dieser interventionellen Therapie in vivo zu beobachten. Es konnte die Beeinflussungen der regionalen synaptischen Aktivität respektive des rCBF bei ET-Patienten in Abhängigkeit von der im Ncl. ventralis intermedius des Thalamus applizierten Frequenzen dokumentiert werden. So gelang es aufzuzeigen, dass der rCBF bzw. die regionale synaptische Aktivität sowohl in subkortikalen Strukturen, dem Thalamus, als auch in kortikalen Strukturen, nämlich im postcentralen, lateral präfrontalem und besonders retroinsulären bzw. parietoinsulären Vestibularcortex, durch die DBS-Therapie beeinflusst wird (siehe Abbildung 4 und Abbildung 6).

Es konnte gezeigt werden, dass der Einfluss der Stimulationsfrequenz auf den rCBF am unmittelbaren Ort der Stimulation am größten ist. Eine Erhöhung der applizierte Frequenzen gingen mit einer Erhöhung des rCBF im Thalamus einher, korreliert zu dem Spektrum der applizierten Frequenzen, einschließlich dem OFF-Zustand (siehe Abbildung 5). Eine weitere Region, die unter starkem Einfluss der applizierten Frequenzen steht, ist die des parietoinsulären vestibular Cortex (PIVC), hier ist die Korrelation negativ (Abbildung 7).

Thalamus Um nähere Aufschlüsse über den Wirkungsmechanismus der DBS zu erhalten, bedarf die Erkenntnis vom korrelierenden Anstieg der synaptischen Aktivität im Thalamus eine Diskussion über die beteiligten neuronalen Elemente und deren mögliche Anteilnahme. Man darf davon ausgehen, dass im Kerngebiet des VIM, also in

unmittelbarer Nachbarschaft der Stimulationselektrode Dendriten, Somata sowie afferente und efferente Axone zu liegen kommen. Dies also die möglichen Zielstrukturen der Stimulation sind. Das wahrscheinlich nicht alle genannten Strukturen im gleichen Maße an der nachgewiesenen synaptischen Aktivität beteiligt sind, lässt sich aus bisherigen neurophysiologischen Betrachtungen über die Erregbarkeit neuronaler Elemente ableiten.

So haben Untersuchungen ergeben, dass der Stimulationseffekt am Soma bei einer nicht intrazellulären Stimulation ziemlich gering ist, wo hingegen die stärkste Reaktion am Axon zu verzeichnen ist. Die Untersucher schließen aus diesen *in vitro* Untersuchungen, dass der von einer Elektrode ausgehende Strom wahrscheinlich eher eine ungewisse Anzahl von myelinisierten Fasern zu erregen vermag und nur eine geringe Anzahl von Zellkörpern in direkter Nachbarschaft zur Elektrode maßgeblich beeinflusst wird (Rattay, F., 1999, S. 335).

Untersuchungen bei Nagern über den Ursprung postsynaptischer Reaktionen durch extrazelluläre elektrische Stimulation unterschiedlicher neuronaler Elemente des ZNS hatte zum Ergebnis, dass die Chronaxie für direkte Zellkörpererregung bis zu 40mal länger ist als die zur Axonerregung (Nowak, L. G. et al., 1998, S. 477). Die Untersucher folgerten daraus, dass bei Stimulationen innerhalb des ZNS eher Axone als Zellkörper erregt werden.

Das oben beschriebene Ergebnis stimmt mit dem Wissen überein, dass die verschiedenen neuronalen Elemente, wie Soma, Axon und Dendrit, sich bezüglich ihrer künstlichen Erregbarkeit unterscheiden.

Die neuronalen Elemente weisen bezüglich ihrer Erregbarkeit individuelle Reizstärke/Reizdauer-Beziehungen auf, die sich in Form von Reizstärke/Reizdauer-Kurven darstellen. Kenngrößen sind dabei die Rheobase, als minimale Stärke eines Schwellenreizes bei unendlich langer Reizdauer, und die Chronaxie, als Reizdauer bei doppelter Rheobasenstromstärke. Die Chronaxie ist dabei ein Maß für die Erregbarkeit, bei dem die absolute Höhe des Reizstromes nicht bekannt sein muss (Silbernagl, S et al., 1991, S. 30).

Eine mit der individuellen Chronaxie der Elemente in Zusammenhang stehende Größe ist tau(SD). Tau(SD) ist eine Reizstärke/Reizdauer bezogene Zeitkonstante, die unter anderem abhängig ist von den Membraneigenschaften der erregbaren Elemente. Die tau-Werte für große myelinisierte Axone liegen zwischen 30-200 $\mu\text{sec.}$, die für kleine Axone liegen bei 200-700 $\mu\text{sec.}$ und die für Somata und Dendriten bei 1-10 msec. (Holsheimer, J. et al., 2000, S. 4573).

Bei Kenntnis der individuellen Reizstärke/Reizdauer-Beziehung lassen sich die Werte für tau(SD) berechnen und somit Rückschlüsse auf die erregte Struktur ziehen.

Diese Überlegungen finden Verwendung bei neurophysiologischen in vivo Untersuchungen zur Identifikation derjenigen neuronalen Elemente, die bei der DBS-Therapie erregt werden.

Es wurden Untersuchungen bei Parkinson-(PD)-Patienten und ET-Patienten durchgeführt, deren Zielort der DBS-Stimulation der Globus pallidus internus (Gpi) bzw. der VIM war. Dazu wurden bei einer Frequenz von 130 Hz die jeweiligen Schwellenspannungen bei variablen Impulsbreiten ermittelt, die zu einem Sistieren des Tremors führten. Die so gewonnenen Spannungs-/Reizdauer-Beziehungen zum Erreichen des gewünschten klinischen Effekts sind in Reizstärke/Reizdauer-Beziehungen umgewandelt worden. Anschließend ließen sich daraus für die beiden Stimulationsorte die tau(SD)-Werte berechnen. Nach Korrektur ergaben sich für den VIM-Bereich 129 $\mu\text{sec.}$ und für den Gpi-Bereich 151 $\mu\text{sec.}$

Die Untersucher kommen somit zu dem Schluss, dass bei der tremorunterdrückenden DBS-Therapie im Bereich des VIM bzw. des Gpi große myelinisierte Axone Ziel der Stimulation sind (Holsheimer, J. et al., 2000, S. 4573).

Diese Aussage, dass große myelinisierte Axone Ziel der Stimulation sind und folglich deren Depolarisation den gewünschten klinischen Effekt der Tremorunterdrückung herbeiführt, bekräftigt das bildgebende Ergebnis der vorliegenden Untersuchung, dass die Stimulation im VIM-Bereich zu einer Erhöhung der synaptischen Aktivität bzw. zu einer Erhöhung des rCBF führt.

Auch eine andere Untersuchung bei Patienten mit implantierten DBS-System im ventrolateralen Thalamus, kam nach Messung von Chronaxie und Refraktärzeit zu der Schlussfolgerung, dass durch die Stimulation vor Ort große myelinisierte Fasern erregt werden (Strafella, A. et al., 1997, S. 727).

Eine weitere Erkenntnis die in die gleiche Richtung deutet stammt aus intraoperativen Beobachtungen der Gpi-Stimulation bei PD-Patienten. So zeigt es sich, dass die Autoaktivität von Gpi-Neuronen nach einer Stimulation von 150 μ sec. Dauer durch eine im Gpi-Bereich implantierte Elektrode für eine Dauer von 10-25 msec. inhibiert wird. Die Untersucher schlussfolgern aus dieser Beobachtung, dass bei der Stimulation im Gpi-Bereich möglicherweise afferente Axone erregt werden und es nachfolgend zu einer GABA-Ausschüttung an den Axonenden kommt. Dieser GABA-Ausschüttung und der daraus resultierenden inhibitorischen Wirkung auf die Autoaktivität der Gpi-Neurone wird der beobachtete inhibierende Effekt der Stimulation zugeschrieben (Dostrovsky, J. O. et al., 2000, S. 570).

Die erregten Axonenden bei Gpi-Stimulation der obigen Untersuchung haben ihren Ursprung möglicherweise im Striatum und/oder externem Pallidum, so die Untersucher (Dostrovsky, J. O. et al., 2000, S. 570).

Im Gegensatz zu der Aktivitätsabnahme der Gpi-Neurone nach Stimulation, zeigt sich nach Stimulation im VIM-Bereich eine Aktivitätszunahme der dortigen Neurone (Dostrovsky JO et al., 1999, S. 376).

Da von keinem grundlegendem Unterschied im neuronalem Aufbau der Stimulationsbereiche, respektive der Bedingungen zur Stromausbreitung ausgegangen werden kann, ist dieser Unterschied wohl auf einen Unterschied in der Wirkungsvermittlung, so z.B. einer unterschiedlichen Transmitterausschüttung, zurückzuführen. In Anbetracht der oben beschriebenen Aktivitätszunahme der VIM-Neurone infolge von VIM-Stimulation kann man von einer exzitatorisch wirkenden Transmitterausschüttung ausgehen.

Es ließe sich annehmen, dass die erregten Axonenden bei der VIM-Stimulation ihren Ursprung zu einem bedeutenden Teil im Kleinhirn haben.

Für die Möglichkeit dieser Annahme lassen sich folgende verschiedene Hinweise finden. So zeigt sich bei der Korrelation von hochauflösenden 3D-MRT-Datensätzen von Patienten die unter einem posturalen/kinetischen Tremor infolge einer fokal begrenzten Läsion im Thalamus leiden, dass es wahrscheinlich die Unterbrechung der cerebellären Efferenzen hin zum Thalamus ist, die den Tremor entstehen lässt (Krystkowiak, P. et al., 2000, S. 911). Auch die Beobachtungen über eine Verminderung des Tremors durch einen ipsilateralen Kleinhirn Infarkt mögen geeignet erscheinen diese Annahme zu bekräftigen (Dupuis, M. J. et al., 1989, S. 183), wie unten dargestellt werden wird.

PET- und FMRI-Untersuchungen zeigen zudem ferner, dass bei ET-Patienten ein gesteigerter cerebellärer Blutfluss vorhanden ist (Colebatch, J. G. et al., 1990, S. 1028; Jenkins, I. H. et al., 1993, S. 82; Bucher, S. F. et al., 1997, S. 32) und, so zeigte Boecker et al., dieser bei Alkoholeinnahme und daraus resultierender Tremorreduktion abnimmt (Boecker, H. et al., 1996, S. 650). Auch DBS-Therapie bei tremordominanten PD-Patienten führt zur Reduktion der cerebellären Aktivität (Deiber, M. P. et al., 1993, S. 267).

Die oben genannten Hinweise lassen sich gut mit den Überlegungen im Folgenden vereinbaren.

Die mittels Bildgebung dargestellte gesteigerte Kleinhirnaktivität ließe sich nachvollziehbar als erhöhte Aktivität der Purkinjezellen in der Kleinhirnrinde interpretieren, da diese Zellen die große Mehrheit der Zellen in der Kleinhirnrinde darstellen. Bekannt ist ferner, dass die Purkinjezellen hemmend zu den beiden Ncll. dentati des Kleinhirns projizieren. Die von den Ncll. dentati über den Tractus cerebellothalamicus hin zum contralateralen Thalamus ziehenden Fasern sind exzitatorisch, ebenso wie die weiteren Efferenzen des Ncl. dentatus hin zu Ncl. ruber, Olive, Formatio reticularis und den Ncll. vestibulares. Eine gesteigerte inhibitorische Projektion der Rinde hin zu den Ncll. dentati resultiert so in einer verminderten exzitatorischen Projektion von dem jeweiligen Ncl. dentatus hin zum contralateralen Thalamus.

Unter Berücksichtigung dieser Begebenheiten ließe sich ferner folgern, dass bei ET-Patienten die cerebellären Efferenzen hin zum Thalamus, durch starke Inhibition der Kleinhirnrinde, unterdrückt sind. Die mit Tremorreduktion einhergehende Abnahme der Kleinhirnaktivität (Boecker, H. et al., 1996, S. 650) resultiert somit möglicherweise in einer Reduktion der inhibitorischen Wirkung der Kleinhirnrinde auf die Ncll. dentati, und somit in einer Steigerung cerebellärer Efferenz hin zum Thalamus.

Durch DBS im VIM-Bereich erregte myelinisierte Axonenden (Holsheimer, J. et al., 2000, S. 4573) mit exzitatorischer Wirkung (Dostrovsky JO et al., 1999, S. 376) sind somit möglicherweise Efferenzen des Kleinhirns. Die in der vorliegenden Untersuchung aufgezeigte, durch DBS generierte, synaptische Aktivität stellt somit möglicherweise eine simulierte Kleinhirnefferenz dar.

Folglich scheint es, dass der Wirkmechanismus der DBS im VIM bei ET-Patienten auf erzeugte synaptische Aktivität zurückzuführen ist.

Oben Genanntes spricht nicht für die These eines durch DBS erzeugten ablationsähnlichen Depolarisationsblocks im Bereich des VIM als der Therapie zugrunde liegender Wirkungsmechanismus. Eher scheint es durch Erzeugung von synaptischer Aktivität durch Axonerregung und nachfolgender Transmitterausschüttung zur Beeinflussung eines cerebellar-thalamo-corticalen Netzwerkes zu kommen.

Die Überlegung, dass die artifiziell erzeugte synaptische Aktivität zu einer Beeinflussung des neuronalen Netzwerkes führt, deutet somit darauf hin, dass die DBS-Therapie im VIM bei ET-Patienten als ein aktiver Vorgang anzusehen ist.

Postcentraler Gyrus Als weiteres Areal mit der Eigenschaft einer, mit der Stimulationsfrequenz positiv korrelierenden, Beeinflussbarkeit des rCBF wurde ein Teil des somatosensorischen Cortex in der, bezogen auf den Stimulator, ipsilateralen Hemisphäre detektiert. In der Rindenunterteilung nach Brodmann ein Teil der Area 2. Auch hier konnte ein entsprechender Anstieg des rCBF gemessen werden, wenngleich

sich dieser nicht so ausgeprägt darstellte wie im Thalamus (siehe Abbildung 4; Seite 36).

Eine vergleichbare Aktivierung im Bereich des somatosensorischen Cortex als Effekt der DBS-Therapie im VIM-Bereich bei ET-Patienten ist bei der Auswertung von Untersuchungen mittels MRT beschrieben. Die Untersucher fanden neben einer Steigerung des rCBF in Thalamus einen Anstieg im somatosensorischem Cortex (Rezai, A. R. et al., 1999, S. 583).

Diese Aktivierung stellt möglicherweise die Erregung direkter thalamocorticaler Projektionen dar.

Möglicherweise ist eine besonders ausgeprägte Erregung dieses Areals ein Korrelat für die in der Literatur als Begleiteffekt der Stimulation beschriebenen Missempfindungen (Alesch, F. et al., 1995, S. 75).

PET-Untersuchungen bei Patienten mit DBS-Stimulatoren im VPL/VPM des Thalamus, die skaliert wurden nach den durch die Stimulation hervorgerufenen Missempfindungen, ergaben einen starken Anstieg des rCBF im Bereich des postcentralen Gyrus, ein moderaten Anstieg im Bereich des mittleren frontalen Gyrus und des Thalamus (Katayama, Y. et al., 1986, S. 637).

Motorcortex Des weiteren konnte gezeigt werden, dass eine direkte, proportionale Korrelation zwischen Stimulationsfrequenz und rCBF im Bereich des praecentralen Motorcortex nicht vorhanden ist.

Eine signifikant vermehrte Aktivierung dieses Areals als neurophysiologisches Korrelat einer effektiven Tremortherapie mittels DBS im VIM-Bereich bei ET-Patienten ist jüngst entdeckt worden (Ceballos-Baumann, A. O. et al., 2001, S. 1347). Ceballos-Baumann et al. untersuchte in der beschriebenen PET-Studie den rCBF bei effektiver, das heißt den Tremor unterdrückender Stimulationsfrequenz (130-185 Hz), gegenüber einer den Tremor nicht unterdrückenden Frequenz (50Hz). Bei dem Vergleich der beiden Stimulationszustände wurde eine signifikante Steigerung der synaptischen Aktivität im

Motorcortex ipsilateral der Stimulation ermittelt. Ein Vergleich zwischen dem Zustand Stimulation mit einer den Tremor nicht unterdrückenden Frequenz (50 Hz) und keiner Stimulation zeigte diese gesteigerte Aktivierung des Motorcortex nicht deutlich auf.

Die Untersucher schlussfolgern, dass die aufgewiesene gesteigerte synaptische Aktivität im Motorcortex bei effektiver DBS-Therapie möglicherweise eine unphysiologische Aktivierung der thalamocorticalen Projektionen darstellt. Der Therapieeffekt, ein Sistieren des Tremors, möglicherweise Folge einer Überlagerung der dem Tremor zugrunde liegenden abnormalen periodischen Erregungsmuster durch die unphysiologische Aktivierung der thalamocorticalen Projektionen ist (Ceballos-Baumann, A. O. et al., 2001, S. 1347).

Die Betrachtung des vorliegenden Ergebnisses, dass die Aktivität des Motorcortex keine proportionale Korrelation mit der breiten Spanne der untersuchten Stimulationsfrequenzen aufweist, und der oben beschriebenen Ergebnisse lassen sich möglicherweise mit der nachfolgenden Schlussfolgerung in Einklang bringen; auch zusammen mit den im Rahmen dieser Studie gemachten klinischen Beobachtungen, dass der Tremor während der Stimulation mit niedrigen Frequenzen keine Tendenz zur Abnahme zeigt.

Es ließe sich übereinstimmend schlussfolgern, dass erst das Überschreiten einer bestimmten Stimulationsfrequenz zu einem Sistieren des Tremors führt, mit einhergehendem oder resultierendem überproportionalen, und daher mit der vorliegenden Korrelation nicht erfassbaren, Anstieg der synaptischen Aktivität im Motorcortex.

Zu dieser Schlussfolgerung nicht im Widerspruch stehend sind Berichte über intraoperative Stimulationsversuche im Bereich des VIM. Hier wird über eine Tendenz der Tremorverringerung erst ab Stimulationsfrequenzen ab 60Hz berichtet. Des weiteren wird von einem Plateau der Effizienz zwischen 150 – 1000 Hz berichtet, gefolgt von einem Abfall der Effizienz bis 5000Hz (Benabid, A. L. et al., 1991, S. 403).

Vestibular Cortex Die vorliegende Untersuchung ergab als weitere Erkenntnis, dass der rCBF im Bereich des parietoinsulären Vestibularcortex (PIVC) bei ET-Patienten frequenzsensibel ist, bezogen auf die im contralateralen VIM applizierten Stimulationsfrequenzen. Der in diesem Bereich ermittelte rCBF korreliert negativ mit den applizierten Frequenzen, d.h., je höher die Stimulationsfrequenz ist, desto ausgeprägter ist die Abnahme des gemessene rCBF, respektive die der synaptische Aktivität (siehe Abbildung 6 und Abbildung 7; Seite 39).

Funktionell kann diesem Bereich eine bedeutende Stellung in der integrativen Verarbeitung von somatosensorischen und vestibulären Signale zugeschrieben werden, wie Untersuchungen an wachen Primaten zeigten (Grusser, O. J. et al., 1990, S. 537).

Untersuchungen mittels intracorticaler retrograder Tracerinjektionen bei Primaten zeigten ferner, dass der Bereich des PIVC seinen bedeutesten Anteil thalamischer Afferenzen aus dem posterioren Part des ventroposterioren Complexes und des medialen Pulvinar erhält (Akbarian, S. et al., 1992, S. 423). Beim Menschen entspricht der VIM des Thalamus dem rostralen Anteil des ventralen posteriorlateralen Anteils des Thalamus des Affen.

PET-Untersuchungen bei Menschen die einer vestibulären Reizung unterlagen zeigten, dass der Bereich des PIVC, neben dem Putamen und cingulärem Cortex, ein corticales Projektionsfeld des Vestibularapparates ist (Bottini, G. et al., 1994, S. 164).

Eine Deaktivierung jener Region beim Menschen ist in der Literatur bei dem Vergleich der visuellen Bewegungssimulation gegenüber reiner visueller Reizung beschrieben (Brandt, T. et al., 1998, S. 1749). Die Untersucher jener PET-Studie kommen zu der Schlussfolgerung, dass die Deaktivierung jener Region einen hirneigenen Schutzmechanismus vor nicht zusammenpassenden sensorischen Informationen aus dem Vestibularapparat und dem visuellem Apparat darstellt.

Eine PET-Untersuchung bei ET-Patienten von Jenkins et al. (Jenkins, I. H. et al., 1993, S. 82) zeigt, dass der Tremorzustand im Vergleich mit dem Ruhezustand mit einem Anstieg des rCBF im (bezogen auf Tremor) ipsilateralen (bezogen auf Thalamus contralateralen) vestibulären Cortex einhergeht. Der, in der genannten Untersuchung

aufgezeigte Anstieg der synaptischen Aktivität im Bereich des PIVC scheint somit abhängig zu sein, von der Tremorbewegung und den daraus resultierenden peripheren Signalen.

In der vorliegenden Studie lag zu keinem Zeitpunkt der Messung weder ein Tremor oder eine andere motorische Aktivität vor, noch wurden räumliche Bewegungen simuliert oder die Patienten bewegt, so dass man von einem gleichbleibendem Niveau der primär peripher generierten neuronalen Signale ausgehen möchte. Die aufgezeigte Deaktivierung repräsentiert somit möglicherweise eine Herabsetzung der im Bereich des PIVC stattfindenden integrativen multisensorischen Signalverarbeitung, hervorgerufen durch die mit VIM-Stimulation einhergehende gesteigerte synaptische Aktivität im Thalamus.

Als funktionelles Korrelat dieser herabgesetzten multisensorischen Signalverarbeitung kann man möglicherweise, die oftmals als Nebenwirkung der DBS-Therapie beschriebenen Schwindelgefühle und Gangunsicherheiten annehmen.

Ob zwischen der gesteigerten synaptischen Aktivität im Bereich des Thalamus und der beschriebenen Abnahme der synaptischen Aktivität im Bereich des PIVC ein direkter konnektiver Zusammenhang besteht, etwa über eine veränderte Signalverarbeitung im Kleinhirn und dessen Efferenzen zu den Ncll. vestibulares, lässt sich aus der vorliegenden Studie nicht ableiten, da sich genannte Strukturen außerhalb des Sichtfeldes befinden, die synaptische Aktivität entsprechend nicht dokumentiert ist.

Präfrontaler Cortex Ein weiteres Areal, welches in der vorliegenden Untersuchung mit einer negativen Korrelation in Bezug auf die applizierten Frequenzen detektiert wurde, liegt im contralateralen präfrontalen Cortex. Nach der Rindenunterteilung nach Brodmann im Bereich der Area 9 hin zum Übergang zur Area 44 (siehe Abbildung 6; Seite 39).

Interessanterweise erhält die Area 9, wie auch Teile der Area 46, Afferenzen von der Region des Thalamus, in der die Kleinhirnefferenzen von den Ncll. dentati hin zum

Thalamus enden. Diese Erkenntnis stammt aus Untersuchungen mittels retrograden Tracerinjektionen (Middleton, F. A. et al., 2001, S. 700). Die Untersucher schlussfolgern daraus, dass das Kleinhirn via Thalamus in dieses corticales Feld projiziert und so, unter Modulation des Thalamus, neben motorischen auch an cognitiven Prozessen beteiligt ist, wie etwa Planen und Handlungsabläufe speichern. Die Untersucher berichten weiter, dass diejenigen Bereiche der Ncll. dentati, die in die präcentralen Motorareae projizieren von den oben beschriebenen räumlich getrennt liegen. Es scheint, so die Untersucher, somit mehrere efferente Kanäle des Kleinhirns zu geben.

Durch eine vermehrte synaptische Aktivität im Bereich des Thalamus, wie in der vorliegenden Untersuchung aufgezeigt, entwickelt sich möglicherweise eine verstärkte hemmende Projektion von Thalamus hin zu diesem präfrontalen corticalen Areal.

6. Zusammenfassung

Der Wirkungsmechanismus der tiefen Hirnstimulation (DBS) im Ncl. ventralis intermedius (VIM) des Thalamus bei Patienten mit essentiellen Tremor (ET) ist noch immer unvollständig verstanden, wenngleich dieser Therapieansatz heute als Methode der Wahl bei pharmakotherapieresistenten Fällen gilt.

Derzeit werden in Bezug auf den zugrunde liegenden Wirkungsmechanismus unterschiedliche Thesen diskutiert:

- a) Die Stimulation ruft einen ablationsähnlichen Depolarisationsblock hervor, der in einer Inaktivierung des VIM resultiert.
- b) Die Stimulation führt durch Impulsüberlagerung zu einer Beeinflussung eines olivocerebellar-thalamo-corticalen Netzwerkes, so dass vermutete oszillierende Impulse an tremorgenerierender Eigenschaft verlieren ("jamming").

Um nähere Aufschlüsse zu gewinnen über den Wirkungsmechanismus der DBS und deren weitere Auswirkungen auf beteiligte neuronale Strukturen, ist in der vorliegenden Untersuchung der Einfluss der Stimulationsfrequenz auf den cerebralen Ruheblutfluss (rCBF) bei ET-Patienten untersucht worden.

Dazu wurde der rCBF mittels H2150-PET während der Stimulation mit unterschiedlichen Frequenzen bzw. ohne Stimulation gemessen und dokumentiert. Nachfolgend sind durch Korrelationsanalyse diejenigen neuronalen Strukturen detektiert und identifiziert worden, deren rCBF positiv bzw. negativ mit den applizierten Stimulationsfrequenzen korreliert.

Es wurden jeweils zwölf dreidimensionale PET-Scans bei vier ET-Patienten mit VIM Stimulatoren durchgeführt.

Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass der rCBF, respektive die synaptische Aktivität, im Stimulationsgebiet positiv mit den applizierten Stimulationsfrequenzen korreliert. Ein ebensolches Verhalten konnte auch für einen Bereich im ipsilateralen

Sensocortex nachgewiesen werden, nach der Rindenunterteilung nach Brodmann in einem Teil der Area 2.

Als weitere manifeste Auswirkung der DBS im VIM konnte eine negative Korrelation der synaptischen Aktivität im contralateralen parietoinsulärem Vestibularcortex (PIVC) detektiert werden, ebenso wie in einem Teil des contralateralen präfrontalen Cortex.

Aus den aufgezeigten Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung lässt sich, auch unter gemeinsamer Betrachtung bisheriger Studien, schlussfolgern, dass Erregung, Depolarisation und somit Generierung von synaptischer Aktivität eine bedeutende Rolle im Wirkungsmechanismus der DBS inne haben.

Demnach scheint es angebracht die Therapie mittels DBS weniger als ein Verfahren zu betrachten, das zu einem ablationsähnlichen Block führt. Vielmehr ist die Therapie mittels DBS somit als ein aktiver Prozess zu sehen, bei dem es durch elektrische Stimulation zu einer synaptischen Aktivität kommt, mit nachfolgender Beeinflussung des zugrunde liegenden Pathomechanismus.

Um die aufgezeigten Beeinflussungen beschriebener Hirnareale durch die DBS-Therapie bei ET-Patienten zu interpretieren, bedarf es, neben bildgebenden Untersuchungen, weiterer gezielter Testung der Patienten, etwa auf neuropsychologischem Gebiet.

7. Literaturverzeichnis

- Akbarian, S., Grusser, O.J., Guldin, W.O.: Thalamic connections of the vestibular cortical fields in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J.Comp.Neurol* 326 (1992) 423-441
- Alesch, F., Pinter, M.M., Helscher, R.J., Fertl, L., Benabid, A.L., Koos, W.T.: Stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in tremor dominated Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurochir.(Wien.)* 136 (1995) 75-81
- Bartenstein, P., Weindl, A., Spiegel, S., Boecker, H., Wenzel, R., Ceballos-Baumann, A.O., Minoshima, S., Conrad, B.: Central motor processing in Huntington's disease. A PET study. *Brain* 120 (1997) 1553-1567
- Batini, C., Bernard, J.F., Buisseret-Delmas, C., Conrath-Verrier, M., Horcholle-Bossavit, G.: Harmaline-induced tremor. II. Unit activity correlation in the interposito-rubral and oculomotor systems of cat. *Exp.Brain Res.* 42 (1981) 383-391
- Batini, C., Bernard, J.F., Buisseret-Delmas, C., Horcholle-Bossavit, G.: [Harmaline tremor: activity of the interposito-rubral system and of the bulbo-ponto-reticular formation]. *C.R.Seances.Acad.Sci.D.* 291 (1980) 905-907
- Benabid, A.L., Koudsie, A., Pollak, P., Kahane, P., Chabardes, S., Hirsch, E., Marescaux, C., Benazzouz, A.: Future prospects of brain stimulation. *Neurol.Res.* 22 (2000) 237-246

- Benabid, A.L., Pollak, P., Gao, D., Hoffmann, D., Limousin, P., Gay, E., Payen, I., Benazzouz, A.: Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders [see comments]. *J.Neurosurg.* 84 (1996) 203-214
- Benabid, A.L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D.M., Hommel, M., Perret, J.E., de Rougemont, J.: Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337 (1991) 403-406
- Benabid, A.L., Pollak, P., Seigneuret, E., Hoffmann, D., Gay, E., Perret, J.: Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir.Suppl.(Wien.)* 58 (1993) 39-44
- Bharucha, N.E., Bharucha, E.P., Bharucha, A.E., Bhise, A.V., Schoenberg, B.S.: Prevalence of essential tremor in the Parsi community of Bombay, India [published erratum appears in *Arch Neurol* 1990 Jan;47(1):11]. *Arch.Neurol* 45 (1988) 907-908
- Boecker H, Koepp M, Trujanski N, Ceballos-Baumann A, Wills A, Findley LJ, Brooks DJ: Alterations of the thalamic GABA_A receptor binding in essential tremor: investigations with ¹¹C-flumazenil and PET. 2nd Congress of the European Federation of Neurological Societies. Rome: 441. (1996)
- Boecker, H., Ceballos-Baumann, A., Bartenstein, P., Weindl, A., Siebner, H.R., Fassbender, T., Munz, F., Schwaiger, M., Conrad, B.: Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease: investigations with 3D H(2)(15)O-PET. *Brain* 122 (1999) 1651-1665
- Boecker, H., Wills, A.J., Ceballos-Baumann, A., Samuel, M., Thomas, D.G., Marsden, C.D., Brooks, D.J.: Stereotactic thalamotomy in tremor-dominant Parkinson's disease: an H2(15)O PET motor activation study. *Ann.Neurol* 41 (1997) 108-111

- Boecker, H., Wills, A.J., Ceballos-Baumann, A., Samuel, M., Thompson, P.D., Findley, L.J., Brooks, D.J.: The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study [see comments]. *Ann.Neurol.* 39 (1996) 650-658
- Boockvar, J.A., Telfeian, A., Baltuch, G.H., Skolnick, B., Simuni, T., Stern, M., Schmidt, M.L., Trojanowski, J.Q.: Long-term deep brain stimulation in a patient with essential tremor: clinical response and postmortem correlation with stimulator termination sites in ventral thalamus. Case report [In Process Citation]. *J.Neurosurg.* 93 (2000) 140-144
- Borges, V., Ferraz, H.B., de Andrade, L.A.: [Essential tremor: clinical characterization in a sample of 176 patients]. *Arq.Neuropsiquiatr.* 52 (1994) 161-165
- Bottini, G., Sterzi, R., Paulesu, E., Vallar, G., Cappa, S.F., Erminio, F., Passingham, R.E., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.: Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. *Exp.Brain Res.* 99 (1994) 164-169
- Brandt, T., Bartenstein, P., Janek, A., Dieterich, M.: Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain* 121 (1998) 1749-1758
- Bucher, S.F., Seelos, K.C., Dodel, R.C., Reiser, M., Oertel, W.H.: Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging [published erratum appears in *Ann Neurol* 1998 Mar;43(3):410]. *Ann.Neurol.* 41 (1997) 32-40
- Carpenter, M.A., Pahwa, R., Miyawaki, K.L., Wilkinson, S.B., Searl, J.P., Koller, W.C.: Reduction in voice tremor under thalamic stimulation. *Neurology* 50 (1998) 796-798

- Ceballos-Baumann, A.O., Boecker, H., Fogel, W., Alesch, F., Bartenstein, P., Conrad, B., Diederich, N., von Falkenhayn, I., Moringlane, J.R., Schwaiger, M., Tronnier, V.M.: Thalamic stimulation for essential tremor activates motor and deactivates vestibular cortex. *Neurology* 56 (2001) 1347-1354
- Ceballos-Baumann, A.O., Brooks, D.J.: Basal ganglia function and dysfunction revealed by PET activation studies. *Adv.Neurol* 74 (1997a) 127-139
- Ceballos-Baumann, A.O., Sheean, G., Passingham, R.E., Marsden, C.D., Brooks, D.J.: Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain* 120 (1997b) 571-582
- Colebatch, J.G., Findley, L.J., Frackowiak, R.S., Marsden, C.D., Brooks, D.J.: Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 336 (1990) 1028-1030
- Conrad, B., Ceballos-Baumann, A.O.: *Bewegungsstörungen in der Neurologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1996, 1. Auflage, 222-253
- Cooper, I.S.: Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements - parkinsonism. *Psychiatr Q* 27 (1953) 317-319
- De Montigny, C., Lamarre, Y.: Rhythmic activity induced by harmaline in the olivocerebello-bulbar system of the cat. *Brain Res.* 53 (1973) 81-95
- Deiber, M.P., Pollak, P., Passingham, R., Landais, P., Gervason, C., Cinotti, L., Friston, K., Frackowiak, R., Mauguiere, F., Benabid, A.L.: Thalamic stimulation and suppression of parkinsonian tremor. Evidence of a cerebellar deactivation using positron emission tomography. *Brain* 116 (1993) 267-279
- Deuschl, G., Bain, P., Brin, M.: Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov.Disord.* 13 Suppl 3 (1998) 2-23

- Dostrovsky JO, Wu JP, Levy R: Microstimulation-induced effects on neurons in globus pallidus and motor thalamus. *Soc Neurosci* 25 (1999) 376
- Dostrovsky, J.O., Levy, R., Wu, J.P., Hutchison, W.D., Tasker, R.R., Lozano, A.M.: Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J.Neurophysiol.* 84 (2000) 570-574
- Dupuis, M.J., Delwaide, P.J., Boucquey, D., Gonsette, R.E.: Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov.Disord.* 4 (1989) 183-187
- Elble R, Koller WC: Tremor, John Hopkins University Press, Baltimore, 1990
- Elble, R.J.: Physiologic and essential tremor. *Neurology* 36 (1986) 225-231
- Fahn S, Tolosa E, and Martin C: Clinical rating scale for tremor., Williams and Wilkins, Baltimore, 1993, 271-280
- Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., Dolan, R.J., Lammertsma, A.A., Frackowiak, R.S.: The relationship between global and local changes in PET scans. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 10 (1990) 458-466
- Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., Frackowiak, R.S.: Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 11 (1991) 690-699
- Friston, K.J., Passingham, R.E., Nutt, J.G., Heather, J.D., Sawle, G.V., Frackowiak, R.S.: Localisation in PET images: direct fitting of the intercommissural (AC-PC) line. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 9 (1989) 690-695
- Growdon, J.H., Shahani, B.T., Young, R.R.: The effect of alcohol on essential tremor. *Neurology* 25 (1975) 259-262

- Grusser, O.J., Pause, M., Schreiter, U.: Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). *J.Physiol.* 430 (1990) 537-557
- Gulcher, J.R., Jonsson, P., Kong, A., Kristjansson, K., Frigge, M.L., Karason, A., Einarsdottir, I.E., Stefansson, H., Einarsdottir, A.S., Sigurthorardottir, S., Baldursson, S., Bjornsdottir, S., Hrafnkelsdottir, S.M., Jakobsson, F., Benedickz, J., Stefansson, K.: Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat.Genet.* 17 (1997) 84-87
- Haerer, A.F., Anderson, D.W., Schoenberg, B.S.: Prevalence of essential tremor. Results from the Copiah County study. *Arch.Neurol* 39 (1982) 750-751
- Hallett, M., Dubinsky, R.M.: Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *J.Neurol.Sci.* 114 (1993) 45-48
- Hassler, R., Riechert, T.: Indikationen und Lokalisationsmethode der gezielten Hirnoperationen. *Nervenarzt.* 25 (1954) 411-415
- Higgins, J.J., Loveless, J.M., Jankovic, J., Patel, P.I.: Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families [published erratum appears in *Mov Disord* 1999 Jan;14(1):200]. *Mov.Disord.* 13 (1998) 972-977
- Holsheimer, J., Demeulemeester, H., Nuttin, B., de Sutter, P.: Identification of the target neuronal elements in electrical deep brain stimulation. *Eur.J.Neurosci.* 12 (2000) 4573-4577
- Hornabrook, R.W., Nagurney, J.T.: Essential tremor in Papua, New Guinea. *Brain* 99 (1976) 659-672
- Hubble, J.P., Busenbark, K.L., Wilkinson, S., Penn, R.D., Lyons, K., Koller, W.C.: Deep brain stimulation for essential tremor. *Neurology* 46 (1996) 1150-1153

- Jahnsen, H., Llinas, R.: Ionic basis for the electro-responsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurones in vitro. *J.Physiol.* 349 (1984) 227-247
- Jenkins, I.H., Bain, P.G., Colebatch, J.G., Thompson, P.D., Findley, L.J., Frackowiak, R.S., Marsden, C.D., Brooks, D.J.: A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann.Neurol* 34 (1993) 82-90
- Katayama, Y., Tsubokawa, T., Hirayama, T., Kido, G., Tsukiyama, T., Iio, M.: Response of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism to thalamic stimulation in humans as revealed by positron emission tomography. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 6 (1986) 637-641
- 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, C.W.: High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann.Neurol.* 42 (1997) 292-299
- Koller, W.C., Biary, N.: Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. *Neurology* 34 (1984) 221-222
- Koller, W.C., Busenbark, K., Miner, K.: The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann.Neurol* 35 (1994a) 717-723
- Koller, W.C., Busenbark, K., Miner, K.: The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann.Neurol.* 35 (1994b) 717-723

- Krystkowiak, P., Martinat, P., Cassim, F., Pruvo, J.P., Leys, D., Guieu, J.D., Destee, A., Defebvre, L.: Thalamic tremor: correlations with three-dimensional magnetic resonance imaging data and pathophysiological mechanisms. *Mov.Disord.* 15 (2000) 911-918
- Lamarre, Y.: Tremorgenic mechanisms in primates. *Adv.Neurol* 10:23-34. (1975a) 23-34
- Lamarre, Y., Joffroy, A.J., Dumont, M., De Montigny, C., Grou, F., Lund, J.P.: Central mechanisms of tremor in some feline and primate models. *Can.J.Neurol Sci.* 2 (1975b) 227-233
- Lamarre, Y., Weiss, M.: Harmaline-induced rhythmic activity of alpha and gamma motoneurons in the cat. *Brain Res.* 63 (1973) 430-434
- Larsen, T.A., Calne, D.B.: Essential tremor. *Clin.Neuropharmacol.* 6 (1983) 185-206
- Llinas, R., Volkind, R.A.: The olivo-cerebellar system: functional properties as revealed by harmaline-induced tremor. *Exp.Brain Res.* 18 (1973) 69-87
- Llinas, R., Yarom, Y.: Oscillatory properties of guinea-pig inferior olivary neurones and their pharmacological modulation: an in vitro study. *J.Physiol.* 376 (1986) 163-182
- Lou, J.S., Jankovic, J.: Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 41 (1991) 234-238
- Louis, E.D., Marder, K., Cote, L., Pullman, S., Ford, B., Wilder, D., Tang, M.X., Lantigua, R., Gurland, B., Mayeux, R.: Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY. *Arch.Neurol* 52 (1995) 1201-1205
- Metzer, W.S.: Essential tremor: an overview. *J.Ark.Med.Soc.* 90 (1994) 587-590

- Meyers, R.: The modification of altering tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia. *Assoc Nerv Ment Dis* 20 (1942) 475-480
- Middleton, F.A., Strick, P.L.: Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J.Neurosci.* 21 (2001) 700-712
- Moghal, S., Rajput, A.H., D'Arcy, C., Rajput, R.: Prevalence of movement disorders in elderly community residents. *Neuroepidemiology.* 13 (1994) 175-178
- Mohadjer, M., Goerke, H., Milios, E., Etou, A., Mundinger, F.: Long-term results of stereotaxy in the treatment of essential tremor. *Stereotact.Funct.Neurosurg.* 54-55: (1990) 125-129
- Nagaratnam, N., Kalasabail, G.: Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke. *J.Neurol Sci.* 149 (1997) 195-196
- Nagaseki, Y., Shibasaki, T., Hirai, T., Kawashima, Y., Hirato, M., Wada, H., Miyazaki, M., Ohye, C.: Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy. *J.Neurosurg.* 65 (1986) 296-302
- Nowak, L.G., Bullier, J.: Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. I. Evidence from chronaxie measurements. *Exp.Brain Res.* 118 (1998) 477-488
- Ondo, W., Jankovic, J., Schwartz, K., Almaguer, M., Simpson, R.K.: Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology* 51 (1998) 1063-1069
- Pahwa, R., Lyons, K.E., Wilkinson, S.B., Troster, A.I., Overman, J., Kieltyka, J., Koller, W.C.: Comparison of thalamotomy to deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. *Mov.Disord.* 16 (2001) 140-143

- Pereira, J.S., Pimentel, M.L., Nicaretta, D.H.: [Essential tremor. Clinical observations].
Arq.Neuropsiquiatr. 51 (1993) 337-340
- Raichle, M.E., Martin, W.R., Herscovitch, P., Mintun, M.A., Markham, J.: Brain blood
flow measured with intravenous H₂(15)O. II. Implementation and validation.
J.Nucl.Med. 24 (1983) 790-798
- Rajput, A.H., Jamieson, H., Hirsh, S., Quraishi, A.: Relative efficacy of alcohol and
propranolol in action tremor. Can.J.Neurol Sci. 2 (1975) 31-35
- Rajput, A.H., Rozdilsky, B., Ang, L., Rajput, A.: Clinicopathologic observations in
essential tremor: report of six cases. Neurology 41 (1991) 1422-1424
- Rattay, F.: The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system.
Neuroscience 89 (1999) 335-346
- Rautakorpi, I., Marttila, R.J., Rinne, U.K.: Alcohol consumption of patients with
essential tremor. Acta Neurol Scand. 68 (1983) 177-179
- Rautakorpi, I., Takala, J., Marttila, R.J., Sievers, K., Rinne, U.K.: Essential tremor in a
Finnish population. Acta Neurol Scand. 66 (1982) 58-67
- Rezai, A.R., Lozano, A.M., Crawley, A.P., Joy, M.L., Davis, K.D., Kwan, C.L.,
Dostrovsky, J.O., Tasker, R.R., Mikulis, D.J.: Thalamic stimulation and
functional magnetic resonance imaging: localization of cortical and subcortical
activation with implanted electrodes. Technical note. J.Neurosurg. 90 (1999)
583-590
- Salemi, G., Savettieri, G., Rocca, W.A., Meneghini, F., Saporito, V., Morgante, L.,
Reggio, A., Grigoletto, F., Di Perri, R.: Prevalence of essential tremor: a door-
to-door survey in Terrasini, Sicily. Sicilian Neuro-Epidemiologic Study Group.
Neurology 44 (1994) 61-64

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

Silbernagl, S., Despopoulos, A.: *Taschenatlas der Physiologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991, 4. überarbeitete Auflage, 30-31

Silbersweig, D.A., Stern, E., Frith, C.D., Cahill, C., Schnorr, L., Grootenok, S., Spinks, T., Clark, J., Frackowiak, R., Jones, T.: Detection of thirty-second cognitive activations in single subjects with positron emission tomography: a new low-dose H₂(15)O regional cerebral blood flow three-dimensional imaging technique. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 13 (1993) 617-629

Spiegel, E., Wycis, H.: Effect of thalamic and pallidal lesions upon involuntary movement in choreoathetosis. *Trans Am Neurol* 75 (1950) 234-237

Strafella, A., Ashby, P., Munz, M., Dostrovsky, J.O., Lozano, A.M., Lang, A.E.: Inhibition of voluntary activity by thalamic stimulation in humans: relevance for the control of tremor. *Mov.Disord.* 12 (1997) 727-737

Taha, J.M., Janszen, M.A., Favre, J.: Thalamic deep brain stimulation for the treatment of head, voice, and bilateral limb tremor. *J.Neurosurg.* 91 (1999) 68-72

Talairach, J., Paillas, J., David, M.: Dyskinésie de type hémiballique traitée par cortectomie frontale limitée, puis par coagulation de l'anse lenticulaire et de la portion interne du globus pallidus. Amélioration importante depuis un an. *Rev.Neurol.* 83 (1950) 440-451

Talairach, J., Tournoux, P.: *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain.*, Thieme, Stuttgart, 1998

- Townsend, D.W., Defrise, M., Geissbuhler, A., Spinks, T.J., Bailey, D.L., Gilardi, M.C., Jones, T.: Normalisation and reconstruction of PET data acquired by a multi-ring camera with septa retracted. *Med.Prog.Technol.* 17 (1991) 223-228
- van Manen, J.: Stereotaxic operations in cases of hereditary and intention tremor. *Acta Neurochir.(Wien.) Suppl* 21 (1974) 49-55
- Weiss, M.: Rhythmic activity of spinal interneurons in harmaline-treated cats. A model for olivo-cerebellar influence at the spinal level. *J.Neurol Sci.* 54 (1982) 341-348
- Wills, A.J., Thompson, P.D., Findley, L.J., Brooks, D.J.: A positron emission tomography study of primary orthostatic tremor. *Neurology* 46 (1996) 747-752
- Wilms, H., Sievers, J., Deuschl, G.: Animal models of tremor. *Mov.Disord.* 14 (1999) 557-571
- Woods, R.P., Grafton, S.T., Holmes, C.J., Cherry, S.R., Mazziotta, J.C.: Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 22 (1998a) 139-152
- Woods, R.P., Grafton, S.T., Watson, J.D., Sicotte, N.L., Mazziotta, J.C.: Automated image registration: II. Intersubject validation of linear and nonlinear models. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 22 (1998b) 153-165

8. Anhang

8.1. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Diagnosekriterien für den Essentiellen Tremor nach Consensus statement of the Movement disorder society on tremor	10
Tabelle 2: Klassifizierung der Tremorformen	11
Tabelle 3: Charakteristika und Stimulatorparametereinstellungen der Patienten	24
Tabelle 4: Ergebnisse der Patienten in der Clinical Rating Scale for Tremor: Ergebnisse für den gesamten Test (Untereinheiten A,B, C) und für die Untereinheit B separat. Werte für ein- und ausgeschalteten Stimulator	25
Tabelle 5: Stereotaktische Koordinaten und statistische Werte für Areale mit positiver Korrelation zwischen rCBF und Stimulationsfrequenz	37
Tabelle 6: Stereotaktische Koordinaten und statistische Werte für Areale mit negativer Korrelation zwischen rCBF und Stimulationsfrequenz	40

8.2. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung eines implantierten Stimulations-systems zur tiefen Hirnstimulation. Mit freundlicher Geneh-migung der Firma Medtronic, Deutschland	22
Abbildung 2: Originalabbildung einer Zeichenaufgabe eines Patienten zur Beurteilung des Tremors bei ausgeschaltetem linkshirnigen Stimulator	26
Abbildung 3: Originalabbildung einer Zeichenaufgabe eines Patienten zur Beurteilung des Tremors bei eingeschaltetem linkshirnigen Stimulator	27
Abbildung 4: Statistische Bildanalyse: die Verteilung von Clustern mit positiver Korrelation zwischen Stimulationsfrequenz und rCBF	36
Abbildung 5: Darstellung des rCBF-Verhaltens am Ort der maxima-len positiven Korrelation gegenüber dem stimulations-frequenzabhängigen Regressor	37
Abbildung 6: Statistische Bildanalyse: die Verteilung von Clustern mit negativer Korrelation zwischen Stimulationsfrequenz und rCBF	39
Abbildung 7: Darstellung des rCBF-Verhaltens am Ort der maximalen negativen Korrelation gegenüber dem stimulations-frequenzabhängigen Regressor	40

8.3. Klinische Tremor-Beurteilungsskala

(aus Fahn, S., E. Tolosa, C. Marin: Clinical Rating Scale for Tremor. In J. Jankovic, E. Tolosa (eds): Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2nd ed. Williams and Wilkins, Baltimore 1993 [pp. 271-280])

Name: _____

Datum: _____

Tremor:

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

1. In Ruhe, Kopf und Rumpf, liegend ▪

HALTETREMOR

Obere Extremitäten:

2. Bei ausgestreckten Armen. ▪
3. Bei leicht gestreckten Handgelenken. ▪
4. Bei gespreizten Fingern ▪

Untere Extremitäten:

5. Bei Hüft- und Kniebeugung. ▪
6. Bei Dorsalbeugung des Fußes. ▪
7. Bei herausgestreckter Zunge. ▪
8. Tremor des Kopfes und des Rumpfes im Sitzen oder Stehen. ▪

AKTIONS- UND INTENTIONSTREMOR

Obere Extremitäten:

9. Finger- Nase- Versuch u.a.. ▪

Untere Extremitäten:

10. Zeh- Finger- Versuch in gebeugter Haltung ▪
11. Handschrift ▪

0 – Normal.

1 – Geringe Beeinträchtigung; etwas unordentlich, zitterig.

2 – Mäßige Beeinträchtigung; leserlich aber mit erheblichem Zittern.

3 – Deutliche Beeinträchtigung; unleserlich.

4 – Starke Beeinträchtigung; unfähig einen Stift zum Papier zu führen ohne Mithilfe der andern Hand.

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

- 12 – 14. Zeichnen 12. ▪ 13. ▪ 14. ▪

0 – Normal.

1 – Leichtes Zittern; Linien kreuzen sich gelegentlich.

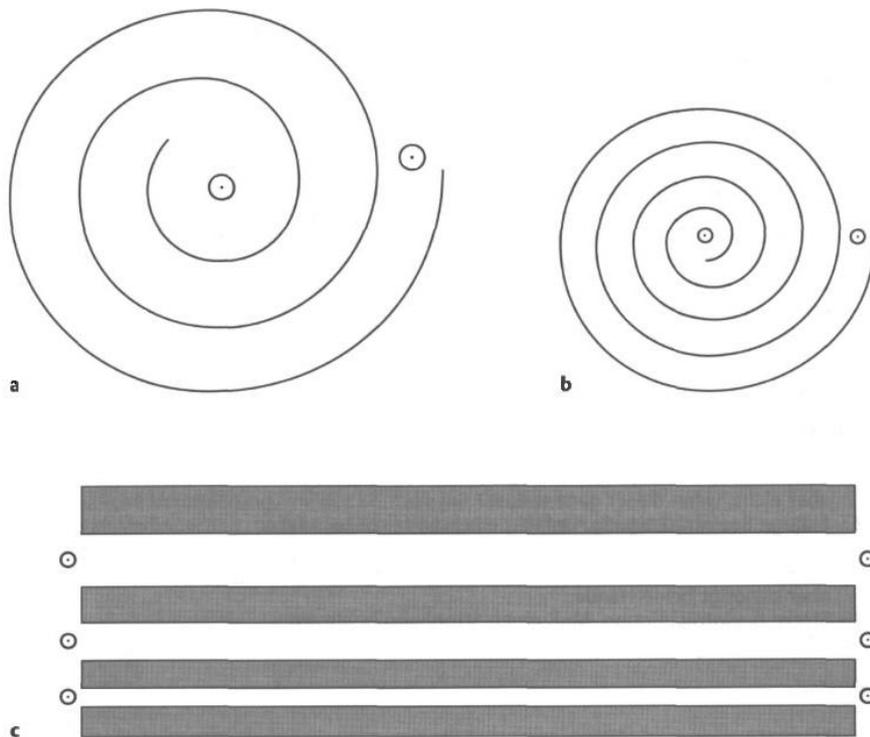
2 – Mäßiges Zittern; Linien kreuzen sich häufig.

3 – Große Schwierigkeiten beim lösen der Aufgabe. Viele Fehler.

4 – Kann die Aufgabe nicht ergänzen.

Es müssen jeweils die beiden markierten Punkte der einzelnen Zeichnungen verbunden werden, ohne dass sich die Linien kreuzen.

Prüfung beider Hände, Beginn mit der weniger stark beeinträchtigten, ohne Aufstützen der Hand oder des Arms.



15. Gießen

0 – Normal.

1 – Vorsichtiger als Person ohne Tremor, verschüttet jedoch nichts.

2 – Verschüttet wenig (bis 10%).

3 – Verschüttet eine beträchtliche Menge (10-50%).

4 – Aufgabe kann nicht ausgeführt werden, ohne das meiste zu verschütten.

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

16. Sprache (einschl. spastische Dysphonie, falls vorhanden) ▪
- 0 – Normal.
 - 1 – Leichtes Zittern der Stimme, nur bei Nervosität.
 - 2 – Ständig leichtes Zittern der Stimme.
 - 3 – Mäßiges Zittern der Stimme.
 - 4 – Starkes Zittern der Stimme. Einige Wörter schwer zu verstehen.
17. Essen (nur feste Nahrung) ▪
- 0 – Normal
 - 1 – Leichte Beeinträchtigung. Kann feste Nahrung zum Mund führen, wobei nur selten etwas herunterfällt.
 - 2 – Mäßige Beeinträchtigung. Erbsen u. ä. fallen häufig herunter, muss den Kopf weit über den Teller beugen.
 - 3 – Deutliche Beeinträchtigung. Kann nicht selbstständig schneiden oder braucht beide Hände zum Essen.
 - 4 – Starke Beeinträchtigung. Braucht Hilfe beim Essen.
18. Aufnahme flüssiger Nahrung ▪
- 0 – Normal.
 - 1 – Leichte Beeinträchtigung. Kann noch einen Löffel benutzen, aber nicht, wenn dieser ganz voll ist.
 - 2 – Mäßige Beeinträchtigung. Unfähig einen Löffel zu benutzen, benützt Tasse oder Glas.
 - 3 – Deutliche Beeinträchtigung. Kann aus Tasse oder Glas trinken, aber benötigt beide Hände.
 - 4 – Starke Beeinträchtigung. Muss einen Strohhalm benutzen.
19. Hygiene ▪
- 0 – Normal.
 - 1 – Leichte Beeinträchtigung. Kann alle Tätigkeiten alleine ausführen, ist jedoch überdurchschnittlich vorsichtig.
 - 2 – Mäßige Beeinträchtigung. Kann alle Tätigkeiten selbständig ausführen, jedoch mit Fehlern; Benützt Elektrorasierer wegen des Tremors.
 - 3 – Deutliche Beeinträchtigung. Feinmotorische Fähigkeiten, wie auflegen von Lippenstift, Rasieren (auch mit elektrischen Apparat) nur unter Zuhilfenahme der zweiten Hand möglich.
 - 4 – Starke Beeinträchtigung. Unfähig feinmotorische Tätigkeiten auszuführen

20. Anziehen ▪
- 0 – Normal.
 - 1 – Leichte Beeinträchtigung. Kann alle Verrichtungen allein ausführen, ist jedoch überdurchschnittlich vorsichtig.
 - 2 – Mäßige Beeinträchtigung. Kann alle Verrichtungen selbständig ausführen, jedoch mit Fehlern.
 - 3 – Deutliche Beeinträchtigung. Braucht z.B. Hilfe beim Zuknöpfen oder Binden der Schuhbänder.
 - 4 – Starke Beeinträchtigung. Braucht auch bei einfachen motorischen Tätigkeiten Hilfe.
21. Schreiben ▪
- 0 – Normal
 - 1 – Leichte Beeinträchtigung. Leserlich, kann noch Briefe schreiben.
 - 2 – Mäßige Beeinträchtigung. Leserlich, kann keine Briefe mehr schreiben.
 - 3 – Deutliche Beeinträchtigung. Unleserlich.
 - 4 – Starke Beeinträchtigung. Unfähig Schecks o. ä. zu unterschreiben.
22. Beruf ▪
- 0 – Keine berufliche Beeinträchtigung.
 - 1 - Kann noch arbeiten, muss jedoch vorsichtiger sein als der Durchschnitt.
 - 2 – Kann noch arbeiten, jedoch mit Fehlern. Berufliche Beeinträchtigung durch den Tremor.
 - 3 – Kann nicht mehr in seinem Beruf arbeiten. Arbeitswechsel wegen des Tremors; Beeinträchtigung bei der Hausarbeit, z. B. Bügeln
 - 4 – kann keinem Beruf mehr nachgehen; starke Beeinträchtigung bei der Hausarbeit.
23. Soziale Aktivitäten ▪
- 0 – Unverändert.
 - 1 – Geringfügige Veränderung, hält Sozialkontakte aufrecht.
 - 2 – Mäßige Veränderung. Meidet Kontakt mit Fremden.
 - 3 – Deutliche Veränderung, meidet Kontakt mit Freunden.
 - 4 – Starke Veränderung, meidet jeglichen Kontakt mit der Außenwelt.

Anmerkung: Im klinische Alltag wird die Beurteilungsskala in die drei Untereinheiten A, B und C unterteilt. Dabei umfasst die Untereinheit A den Abschnitt von 1. – 10., B

den Abschnitt von 11. – 15. und C den Abschnitt von 16. – 23. (siehe auch Tabelle 4, Seite 25).

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A.O. Ceballos-Baumann, Oberarzt der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, für die Aufnahme als Doktorand und die Überlassung dieses interessanten und vielschichtigen Themas und die freundliche Unterstützung bei der Umsetzung. Der multidisziplinäre Ansatz dieser Untersuchung stellte Herausforderung und Reiz zugleich dar.

Ich möchte mich ferner bei den Patienten bedanken, die an den Untersuchungen teilgenommen haben.

Mein weiterer Dank gilt der radiochemischen Abteilung des Hauses, speziell der Cyclotron-Gruppe, für die verlässliche Versorgung mit $H_2(15)O$, sowie den Mitarbeitern der nuklearmedizinischen Klinik für die technische Assistenz bei der Bedienung der PET-Kamera.

Recht herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. B. Haslinger bedanken.

Dr. B. Haslinger half mir als Betreuer dieser Arbeit, den Einstieg in die funktionelle Bildgebung und Datenauswertung zu finden, und stand mir mit vielen hilfreichen Hinweisen zur Seite.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. H. Boecker danken, dass ich ihn in speziellen Aspekten der Auswertung um Rat fragen durfte.

Ich danke meinen Eltern für Ihre Unterstützung, durch die es mir ermöglicht wird, ein Studium der Humanmedizin zu betreiben.

Außerdem danke ich meiner Freundin Andrea und meinem Sohn Leonard, die mich in der Zeit der Erstellung meiner Doktorarbeit oft entbehren mussten und mich dennoch mit Geduld und Liebe unterstützt haben. Auch danke ich meinem Freund und Kommilitonen R. Haseneder für die hilfreichen Bedienungshinweise bezüglich spezieller computereigener Fragestellungen.