

Neurologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

**Auswirkungen der kontinuierlichen Hochfrequenzstimulation des Nucleus intermedius
ventralis thalami (VIM) auf Schreib- und Zeichenbewegungen bei Patienten mit
essentiellem Tremor**

Johannes Sebastian Mutzenbach

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

Die Dissertation wurde am 04.11.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 28.5.2003 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS		Seite
1	Einleitung	3
	1.1 Der essentielle Tremor (ET)	3
	1.1.1 Definition, Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie	3
	1.1.2 Diagnosestellung	6
	1.1.3 Medikamentöse therapeutische Ansätze	7
	1.1.4 Invasive/apparative therapeutische Ansätze	8
	1.2 Schreibbewegungen	10
	1.2.1 Neurophysiologie und Kinematik des Schreibens	10
	1.2.2 Schreibbewegungen bei Patienten mit essentiellem Tremor	11
2	Fragestellungen	12
3	Methodik	13
	3.1 Versuchsteilnehmer/-innen	13
	3.2 Versuchsablauf, Schreib- und Zeichenaufgaben	18
	3.3 Datenakquisition	19
	3.4 Datenauswertung der Schriftspur	20
	3.5 Statistische Methoden	21
4	Ergebnisse	22
	4.1 Schreib- und Zeichenbewegungen bei Patienten mit ET versus Kontrollpersonen	22
	4.2 Einfluss einer kontinuierlichen elektrischen Hochfrequenzstimulation des kontralateralen VIM-Kernes auf die Schreib- und Zeichenbewegungen bei Patienten mit ET	39
	4.2.1 Vergleich „Stimulation“ versus „keine Stimulation“	39
	4.2.2 Einfluss der Stimulationsfrequenz und der Stimulationsamplitude	52
5	Diskussion	68
	5.1 Kinematische Auffälligkeiten des Schreibens und Zeichnens beim ET	68
	5.2 Auswirkungen der hochfrequenten Elektrostimulation des VIM-Kernes auf die Ausführung von Schreib- und Zeichenbewegungen	70
	5.3 Einfluss der Stimulationsvariablen auf das Schreiben und Zeichnen	72
	5.4 Relevanz der Untersuchungsergebnisse für die Betreuung der Patienten mit VIM-Stimulatoren	73
6	Zusammenfassung	75
7	Tabellenanhang	77
8	Literaturverzeichnis	93
9	Abbildungsverzeichnis	101
10	Tabellenverzeichnis	103
11	Abkürzungsverzeichnis	104

1 Einleitung

1.1 Der essentielle Tremor (ET)

1.1.1 Definition, Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie

Der pathologische Tremor („Zittern“) ist durch eine unwillkürliche, rhythmische Bewegung mindestens einer funktionellen Körperregion, z.B. Hand oder Kopf, definiert (Deuschl et al. 1998, 2-23).

Der klassische essentielle Tremor (ET) ist gekennzeichnet durch einen Halte- und Bewegungstremor, der vor allem die obere Extremität (~95% der Patienten) und in abnehmender relativer Häufigkeit den Kopf (~34%), die untere Extremität (~20%), die Stimme (~12%), das Gesicht (~5%) und den Rumpf (~5% der Patienten) betrifft. Es handelt sich um eine oft langsam, manchmal aber auch rasch progrediente, monosymptomatische Erkrankung ohne motorische Auffälligkeiten wie z.B. Dystonie (Elble 2000, 2-6). Allerdings zeigt ein Teil der Patienten mit länger bestehendem ET zusätzlich eine zerebelläre Dysfunktion (Deuschl et al. 2000, 1568-1580). Mehr als 20% der Patienten haben einen Intentionstremor mit teilweise schwerer Behinderung (Deuschl 2002, 419).

Die Frequenz des ET der oberen Extremität liegt zwischen 4 bis 12 Hz. Sie ist unabhängig von der Länge des Reflexbogens und von mechanischen Eigenschaften (Trägheit und Starre) der betroffenen Körperregion, was auf einen Generator im Zentralnervensystem hinweist (Elble 2000, 2-6). Der essentielle Kopftremor weist eine Frequenz von 2 bis 8 Hz auf (Valls-Sole et al. 1997, 576-584).

Der ET wird nach den Klassifikationsschemata der „Movement Disorder Society“ (Deuschl et al. 1998, 2-23) und der „Tremor Investigation Group (TRIG) of the International Tremor Foundation“ (Findley, 1996, 122-132) in einen „sicheren“, einen „wahrscheinlichen“ und einen „möglichen“ essentiellen Tremor unterschieden. Die Kriterien des sicheren ET schließen einen bilateralen Halte- oder Bewegungstremor der Hände und Unterarme oder einen isolierten Kopftremor ohne gleichzeitige Zeichen einer Dystonie ein. Zu den Ausschlusskriterien zählen hierbei andere neurologische Zeichen oder letztlich neurologische Schädigungen, die dem Beginn des Tremors vorangehen. Die Einschlusskriterien des wahrscheinlichen ET sind ein bilateraler Halte- oder Bewegungstremor der Hände und Unterarme oder ein isolierter Kopftremor sowie nicht eindeutige neurologische Zeichen oder Begleitsymptome zweifelhafter Signifikanz (diskrete Gangunsicherheit, leichte dementielle Zeichen bei älteren Patienten, diskrete extrapyramidale Zeichen wie Hypomimie, vermindertes Mitschwingen der Arme und leichte Bradykinesie). Symptomatische Ursachen

wie Medikamente, Angst, Depression und Hyperthyreose, ein psychogener Tremor, ein primärer orthostatischer Tremor, ein plötzlicher Beginn, stufenweise Progression sowie isolierte positionsgebundene, aufgabenspezifische und isolierte Tremores der Stimme, der Zunge, des Kinns oder der Beine schließen sowohl einen sicheren als auch einen wahrscheinlichen ET aus. Ein möglicher ET (Typ I) umfasst Patienten, die *anfänglich* alle Kriterien eines klassischen ET aufwiesen, *jetzt* jedoch klinische Anhaltspunkte für ein Parkinson-Syndrom, eine Dystonie, einen Myoklonus, eine periphere Neuropathie oder ein restless-leg Syndrom *nach* Beginn des monosymptomatischen Tremors liefern. Andere Kriterien für einen möglichen ET (Typ II) sind monosymptomatische und isolierte Tremores, die sich nicht sicher auf einen ET beziehen: isolierte positionsgebundene oder aufgabenspezifische Tremores und isolierter Tremor in Stimme, Zunge, Kinn oder Beinen (Elble 2000, 2-6).

Die klinische Ausprägung des ET ist von Patient zu Patient sehr variabel. Viele Patienten mit diskret ausgebildetem ET nehmen keine ärztliche Behandlung in Anspruch. Fast alle Patienten sind jedoch sozial eingeschränkt. Bis zu 25% der Patienten müssen tremorbedingt ihren Beruf wechseln oder sich berenten lassen (Elble 2000, 2-6; Schrag et al. 1999, 1498-1499).

Der ET ist wahrscheinlich die häufigste Bewegungsstörung überhaupt und betrifft weit mehr Menschen als die Parkinson-Krankheit (Findley 2000, 8-13). Das Fehlen zuverlässiger Kriterien zur Unterscheidung eines sehr leichten ET von einem verstärkten physiologischen Tremor sowie Unterschiede in der Definition des ET und der Methodik der Untersuchungen einzelner epidemiologischer Studien bedingen die große Streubreite der Angaben zur Prävalenz des ET (Larson et al 1960, 36; Hornabrook et al. 1976, 659-672; Rautakorpi et al. 1982, 58-67; Haerer et al. 1982, 750-751; Rajput et al. 1984, 466-470; Aiyesimoju et al. 1984, 361-362; Bharucha et al. 1988, 907-908; Salemi et al. 1994, 61-64; Louis et al. 1995, 1201-1205). Die in der Literatur angegebene Prävalenz des ET reicht von 1% bis 22% (Findley 2000, 8-13). Je nach geographischer Region liegt die Prävalenz der über 40-Jährigen zwischen 0,4 bis 5,6% (Deuschl 2002, 419; Elble 2000, 2-6).

Die Expertenkommission der „Movement Disorder Society“ (Deuschl 1998, 2-23) und der „Tremor Investigation Group (TRIG) of the International Tremor Foundation“ (Findley 1996, 122-132) haben sich auf folgende Haupt- und Nebenkriterien zur Diagnosestellung eines essentiellen Tremors geeinigt: Zu den Hauptkriterien zählen ein bilateraler Bewegungstremor der Hände und Unterarme (kein Ruhetremor), das Fehlen anderer neurologischer Zeichen (mit Ausnahme des „Zahnrad-Phänomens“) und das mögliche Vorliegen eines isolierten

Kopftremors ohne dystone Zeichen. Die Nebenkriterien beinhalten das Bestehen des Tremors seit über drei Jahren, eine positive Familienanamnese und Alkohol-Responsivität, d.h. eine Besserung des Tremors unter Alkoholeinfluss (Bain et al. 2000, 7).

Der ET betrifft Menschen aller Altersgruppen mit zwei Häufigkeitsgipfeln im 2. und im 6. Lebensjahrzehnt; eine Geschlechtsbevorzugung gibt es nicht (Jankovic 2000, 21-25). Eine genetische Grundlage des ET wird allgemein angenommen, da bei 17,4% bis 100% der Patienten mit ET eine positive Familienanamnese zu erheben ist (Findley 2000, 8-13). Die meisten Patienten mit ET haben diese Erkrankung wahrscheinlich über ein autosomal-dominantes Gen mit niedriger oder altersabhängiger Penetranz geerbt (Gulcher et al. 1997, 84-87). Gulcher et al. (1997, 84-87) konnten auf Chromosom 3q13 (bezeichnet als FET1) und Higgins et al. (1997, 859-864) auf Chromosom 2p22-25 (bezeichnet als ETM oder ET2) einen Genort für den ET isolieren. Da eine vermehrte Expansion von CAG-Tripletts letzteren Gens nachgewiesen wurde, wird eine Assoziation der wiederholten Sequenz mit dem ET diskutiert. Diese Studien unterstützen das Konzept einer heterogenen Ätiologie des vererbten ET (Findley 2000, 8-13).

Als Ursache für die Auslösung und Unterhaltung des essentiellen Tremors werden einer oder mehrere zentrale Oszillatoren insbesondere im Bereich des Zerebellums oder der unteren Olive ursächlich angenommen (Deuschl et al. 2000, 14-20). Es gibt Hinweise auf eine über den Tremor hinausgehende zerebelläre Dysfunktion (z.B. des Ganges) bei älteren Patienten mit länger bestehendem ET (Deuschl et al. 2000, 1568-1580; Stolze et al. 2001, 2278-2286). Unterstützt wird diese These sowohl durch positronenemissionstomographische (PET-) Untersuchungen, die eine gesteigerte neuronale Nettoaktivität im Zerebellum bei Patienten mit ET nachweisen konnten (Boecker et al. 1996, 650-658; Hallett et al. 1993, 83-92; Jenkins et al. 1993, 82-90), als auch durch umfangreiche Untersuchungen am Harmalin-Tiermodell des Tremors (Batini et al. 1981, 383-391; Llinas et al. 1984, 339-351; Deuschl et al. 2000, 14-20). Beim Harmalintremor spielt die untere Olive eine zentrale Rolle in der Pathogenese des Tremors: Sie fungiert als „Schrittmacher“ und gibt die Oszillation dann über Kleinhirn und Hirnstamm an die Motoneurone weiter. Es wurde gezeigt, dass Zellen des Thalamus und der unteren Olive (Jahnsen et al. 1984, 227-247. Llinas et al. 1986, 163-182) aufgrund bestimmter Membraneigenschaften die physiologische Potenz zu rhythmischer Aktivität haben. Im sog. „Übertragungsmodus“ wird eine ankommende Erregung in gewohnter Weise an der neuronalen Membran integriert und bei Erreichen der Entladungsschwelle ein regelrechtes Aktionspotential ausgelöst. Jedoch können diese Zellen auch im sog. „oszillatorischen Modus“ eine Autorhythmizität entwickeln, bei der es zunächst zu einer kalziumvermittelten

Verlängerung des Aktionspotentials kommt. Ein „Kalzium-Rebound-Spike“ beendet die nachfolgende Hyperpolarisation und das nächste Aktionspotential wird ausgelöst (Llinas et al. 1984, 339-351). Möglicherweise entsteht durch Synchronisation vieler Neurone eine tremorgenerierende Schrittmacher-Aktivität. So könnte die Synchronisation verschiedener Neuronenpopulationen mit unterschiedlicher physiologischer Funktion die klinische Manifestation als Ruhe- oder Haltetremor erklären (Deuschl et al. 2000, 14-20).

Einfluss auf den Tremor haben zudem mechanische Oszillationen, d.h. eine irreguläre rhythmische Muskelaktivität (Allum et al. 1978, 557-571; Freund 1983, 387-436; Gantert et al. 1992, 479-484), und abnorme Reflexaktivität, d.h. komplexe Muskeldehnungsreflexe (streck reflex) (Pozos et al. 1992, 369-372).

1.1.2 Diagnosestellung

Die Abgrenzung gegenüber anderer Tremorformen kann vor allem im Frühstadium des ET oft problematisch sein. Ausgeschlossen werden müssen eine Dysfunktion von Schilddrüse (Hyperthyreose) und Nebenniere, eine Dystonie sowie Erkrankungen, die mit einem Myoklonus assoziiert sind. Hauptdifferentialdiagnose ist jedoch der Tremor bei Parkinson-Syndromen, der vor allem ein Ruhetremor ist und zusätzliche Symptome wie Bradykinesie, Rigor, Hypophonie und Hypomimie zeigt. Zu den weiteren Differentialdiagnosen gehören der zerebelläre Tremor und der sog. Mittelhirn- oder rubrale Tremor. Ursächlich kommen hier am häufigsten multiple Sklerose, olivo-ponto-zerebelläre Atrophien, Schädelhirntraumata, Hirnstamm/Kleinhirnsinsulte (Benedikt-Syndrom) und Tumoren im Hirnstamm, Mittelhirn und Thalamus vor. Ein dem ET ähnlicher Tremor wird auch bei sensomotorischen Neuropathien (besonders Typ 1) beschrieben (Elble et al. 2000, 2-6).

Bei allen Patienten mit Tremor ist eine gründliche Medikamentenanamnese sinnvoll, da zahlreiche Medikamente (wie z.B. Neuroleptika, Metoclopramid, Beta-Sympathomimetika, Valproinsäure, Thyroxin, trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin Reuptake Hemmer, Tocainamide, Methylxanthine, Lithium und Amiodaron) in unterschiedlicher Ausprägung einen Ruhe-, Halte- oder Bewegungstremor produzieren (Elble 2000, 2-6).

Ogleich der ET in der medizinischen Praxis nicht selten ist, ist er häufig schwierig zu erfassen. Ein gültiger Standard an festgesetzten universellen diagnostischen Kriterien bezüglich Schwere und Dauer des Tremors, Behinderungsgrad oder Vorhandensein anderer neurologischer Zeichen zur Diagnosestellung des ET fehlt (Schrag et al. 1999, 1498-1499).

Bei der Diagnosestellung helfen neurophysiologische Untersuchungen als objektive Meßmethoden zur Erfassung der Tremorfrequenz und Tremorintensität. Diese Parameter

können durch ein Elektromyogramm (EMG), Mechanogramm oder Akzelerometer gemessen werden. Das Graphiktablett bietet eine einfache und kostengünstige Methode zur genauen Darstellung der Frequenz und des Schweregrads des Tremors bei Schreib- und Zeichenaufgaben (Elble et al. 1990, 193-198; Elble et al. 1996, 70-78). Meist wird jedoch im klinischen Alltag die Beurteilung des Tremors anhand von Schätzskaleten vorgenommen. Der Grad der Funktionsunfähigkeit und des resultierenden Handikaps lässt sich beispielsweise durch die direkte Auswertung von einfachen Zeichnungen (Spiralen, Kreisen, Linien) und Handschriften-Proben ermitteln (Bain et al. 1993, 54-61; Bain et al. 1993, 868-873). Ergänzend hierzu werden auch Messungen der funktionellen Leistung eingesetzt. Diese beinhalten einfach durchzuführende Tests, um die Beeinträchtigung der Patienten im alltäglichen Leben zu erfassen. Hierbei verwendet man z.B. volumetrische Methoden wie das Eingießen von Wasser in ein Glas zur Erfassung eines kinetischen Tremors oder das Halten eines gefüllten Wasserglases zur Erfassung eines Haltetremors. Die Auswirkung des Tremors auf das alltägliche Leben des Patienten misst man am Grad der Gesamtbehinderung und des resultierenden Handikaps (Einschränkung der sozialen Funktion) sowie an der Auswirkung auf die Lebensqualität (Bain 2000, 26-29).

1.1.3 Medikamentöse therapeutische Ansätze

Eine kausale Therapie des ET existiert derzeit nicht. Trotz der bruchstückhaften Erkenntnisse über die dem Tremor zugrundeliegende Pathophysiologie stehen mehrere symptomatische Therapieoptionen zur Verfügung (Koller et al. 2000, 30-38). Viele Patienten lassen sich medikamentös zufriedenstellend behandeln. Bei Versagen der medikamentösen Therapie und schwerer Behinderung ist eine operative Behandlung (VIM-Stimulation, s.u.) indiziert (Deuschl et al. 1996, 222-253).

Die Wirksamkeit der Beta-Blocker in der Behandlung des ET ist in vielen randomisierten Studien belegt worden (vgl. Koller et al. 2000, 30-38). Propranolol als unselektiver Beta1- und Beta2-Antagonist zeigt eine bessere Tremorwirksamkeit als andere Beta-Blocker (z.B. Timolol, Sotalol, Nadolol) (Elble et al. 1990, 1-204). Bei 50% bis 70% der Patienten führt Propranolol zu einer objektiven Tremorreduktion (vgl. Koller et al. 2000, 30-38).

Klinische Studien (Sasso et al. 1991, 65-68; Sasso et al. 1990, 67-76; Koller et al. 1986, 121-124; Findley et al. 1985, 911-915) zeigen außerdem eine Tremorwirksamkeit des Primidons auf, die mit dem Ausmaß der Tremorbesserung von Propranolol vergleichbar oder z.T. sogar besser ist. Primidon wird vor allem bei Patienten höheren Alters oder mit kardiopulmonalen Erkrankungen als eine wichtige Behandlungsalternative zu Propranolol gesehen.

Als medikamentöse Therapie der zweiten Wahl für die Behandlung des ETs gelten die Benzodiazepine (Clonazepam, Alprazolam). Der Einsatzbereich ist jedoch aufgrund der nur mäßigen Wirkung und des Abhängigkeitspotentials begrenzt (Koller et al. 2000, 30-38). Bei Versagen der genannten Therapieschritte können ggf. weitere Medikamente eingesetzt werden, die in Einzelfallstudien Effizienz bewiesen haben. Dazu zählen Acetazolamid, Phenobarbital, Trazodone, Clonidin, Amantadin, Gluthetimide, Clozapin und Thymoxamin. Sonderformen des ETs, wie z.B. der essentielle Stimm- und Kopftremor, können in spezialisierten Zentren durch den lokalen Einsatz von Botulinum-Toxin-Injektionen behandelt werden (Koller et al. 2000, 30-38).

1.1.4 Invasive/apparative therapeutische Ansätze

Für medikamentös ausbehandelte Patienten mit schwer behinderndem ET kommen chirurgische Therapieverfahren in Frage. Der derzeit bevorzugte Zielpunkt der stereotaktischen Thermokoagulation bei Patienten mit ET ist die Zona incerta oder der Nucleus intermedius ventralis (VIM) des Thalamus¹. Der Nutzen der Thalamotomie konnte bereits in anfänglichen Studien mit einer Besserung der Tremorsymptomatik der kontralateralen Körperhälfte bei über 90% der Patienten belegt werden (Speelman et al. 2002, 84-88). Fehlende Tremor-Beurteilungsskalen gestalteten die Einschätzungen jedoch schwierig. Jüngerer Alter, ein unilateraler Tremor und das Fehlen psychoorganischer Veränderungen gelten als günstigere Voraussetzungen für die Operation. Limitierend für den Einsatz der VIM-Läsion sind die Nebenwirkungen, vor allem die Dysarthrie, seltener

¹ Zwei verschiedene Nomenklaturen finden heute in der anatomischen Klassifizierung des Thalamus am häufigsten Verwendung: die Anglo-Amerikanische Terminologie und das Hassler Schema. (Burchiel 1995, 55-71; Hassler et al. 1954, 441-447). Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Kerngliederung nach Hassler unterscheidet zwischen einem Nucleus lateropolaris (LPO), einem Nucleus ventralis oralis anterior (VOA), einem Nucleus ventralis oralis posterior (VOP), einem Nucleus ventralis intermedius (VIM), einem Nucleus ventralis caudalis internus (VCI) und einem Nucleus ventralis caudalis externus (VCE). Der VIM Nucleus stellt derzeit den stereotaktischen Zielpunkt zur Behandlung des Tremors dar. Er wird gebildet aus einer Gruppe von großen grünlischen Neuronen mit einem lateralen und superoinferioren Ausmaß von 10 mm und einer anteroposterioren Dicke von 3 bis 4 mm. (Ohye 1987, 421).

Der prämotorische Cortex (Area 6) erhält Faserverbindungen über den anterioren Teil des Nucleus ventralis lateralis (VL) bzw. Nucleus ventralis oralis anterior des Thalamus vom Globus pallidus der Basalganglien. Desweiteren ist der kontralaterale Nucleus dentatus des Zerebellums über den posterioren Teil des Nucleus ventralis lateralis (VL) bzw. Nuclei ventralis oralis posterior (VOP) und ventralis intermedius (VIM) des Thalamus mit dem der motorische Cortex (Area 4) verbunden. (FitzGerald 1996). Diese zweite Verlaufsstrecke der motorischen Kontrollschleife bildet die anatomische Basis der Effizienz der Thalamotomie bzw. Elektrostimulation im Kerngebiet des VIM zur Tremor-Behandlung unterschiedlicher Ätiologie (Pahwa 2000, 39-44).

Halbseitensymptome und gelegentlich psychoorganische Störungen (vgl. Pahwa et al. 2000, 39-44; Speelman et al. 2002, 84-88).

Neben „ablativen“/„destruktiven“ Verfahren kommen seit einigen Jahren auch sog. „funktionelle“ Verfahren wie die kontinuierliche elektrische Hochfrequenzstimulation des VIM-Kerns in Frage (Speelman et al. 2002, 84-88). Bereits in den 60er Jahren wurde über eine Besserung der Tremorsymptomatik durch die VIM-Stimulation berichtet (Hassler 1960, 337-350; Ohye 1964, 427-434). Seit Ende der achtziger Jahre werden Stimulationselektroden zur chronischen Stimulation des VIM implantiert, um Nebenwirkungen und Komplikationen der bilateralen ablativen Thalamotomie zu begrenzen. Der Vorteil besteht darin, dass bei der OP kein Hirngewebe zerstört wird und über eine Modifikation der Stimulationsparameter eine Optimierung des Therapieerfolges auch nach der Operation möglich ist. Mehrere Untersuchungen haben die Sicherheit und Effizienz der chronischen Elektrostimulation des Thalamus bei Patienten mit ET belegt (Alesch et al. 1995, 75-81; Hubble et al. 1996, 1150-1153; Koller et al. 1997, 292-299; Benabid et al. 1987, 344-346; Benabid et al. 1991, 403-406; Benabid et al. 1993, 39-44; Benabid et al. 1996, 203-214).

Die tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS) des VIM-Kerns umfasst eine dünne Isolierleitung mit Elektroden, die in den VIM des Thalamus für die kontralaterale Körperseite implantiert wird. Diese wird mittels einer Verlängerungsleitung (Extension) an einen implantierten Impulsgenerator (IPG) angeschlossen, der eine Batterie und eine Elektronik hat. Alle Teile des Systems werden unter die Haut implantiert. Die Operation findet unter Anwendung eines Stereotaxie-Gerätes statt. Die Stimulationsvariablen können telemetrisch den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden. Regulierbare Größen sind Impuls-Breite, Amplitude, Frequenz und die Wahl der aktiven Kontakte (monopolar, bipolar). Die üblichen Stimulationsvariablen haben eine Impuls-Breite von 60 bis 120 Mikrosekunden, eine Frequenz von 135 bis 185 Hz und eine Amplitude von 1 bis 4 mV. Die Batterien des Impulsgenerators müssen ca. alle fünf Jahre chirurgisch ersetzt werden.

1.2 Schreibbewegungen

1.2.1 Neurophysiologie und Kinematik des Schreibens

Schreibbewegungen sind hochgradig überlernte, komplexe sequentielle Bewegungen der Hand. Die einwandfreie Durchführung des Schreibens erfordert ein genau abgestimmtes Zusammenspiel der Hand- und Finger Muskeln (Mai 1992, 84-95; Mai et al. 1995, 538-582).

An der Planung und Durchführung von motorischen Abläufen wie dem Schreiben ist ein komplexes funktionelles kortiko-subkortikales Netzwerk aus multiplen hochspezialisierten parieto-frontalen Schleifen (primär motorischer Kortex, dorsaler und ventraler lateraler prämotorischer Kortex, medialer prämotorischer Kortex, superiorer und inferiorer parietaler Kortex) und subkortikalen Strukturen (Basalganglien und Zerebellum) wesentlich beteiligt. Die zentrale motorische Verarbeitung beruht dabei auf einem bidirektionalem Informationsaustausch in den fronto-parietalen Schleifen sowie über kortiko-subkortikale-kortikale „Reentry“-Schleifen zum Kleinhirn und den Basalganglien (Siebner et al. 2001, 726-736).

Seit Ende der siebziger Jahre ist es mit Hilfe graphischer Tablettts (sogenannte „Digitizer“) möglich, fortlaufend die Position eines Schreibstiftes aufzuzeichnen und aus den Positionsdaten die kinematischen Aspekte von Schreibbewegungen (z.B. Geschwindigkeit und Beschleunigung) zu erfassen (Thomassen et al. 1979, 299-313).

Nach dem von Hollerbach vorgeschlagenen Modell werden Schreibbewegungen von drei voneinander unabhängig funktionierenden Oszillatoren generiert: zwei für Auf- und Abbewegung (horizontale Komponente, Y-Achse) und gleichzeitige Vor- und Zurückbewegung des Stifts (horizontale Komponente, X-Achse), ein dritter Oszillator für die Regulierung des Schreibdrucks (vertikale Komponente). Schreibbewegungen sind durch eine Kombination aus Auf- und Abbewegungen mit Vor- und Zurückbewegungen des Stifts gekennzeichnet. Bei diesen überlagerten vertikalen und horizontalen Bewegungskomponenten lässt sich nur schwer eine Untereinheit zur kinematischen Analyse definieren. Nach dem Modell von Hollerbach (1981, 139-156) lässt sich jedoch eine wesentliche Vereinfachung der Analyse von Schreibbewegungen dadurch erreichen, dass nur die Hauptbewegungsrichtung des Schreibens (vertikale Schreibbewegungen) in der Analyse berücksichtigt wird. So lassen sich die Schreibbewegungen in konsekutive Auf- und Abstriche (engl. Strokes) einteilen.

Routinierte Schreiber zeigen ein hohes Maß an Automatisierung der hochgradig überlernten Schreibbewegungen. Das Bewegungsmuster unterliegt überwiegend einer prädiktiven Kontrolle (engl. „feed forward control“) (Mai et al. 1995, 538-582; Siebner et al. 2001, 726-36). Der Modus der sensomotorischen Kontrolle funktioniert im Sinne einer offenen Schleife

(engl. „open-loop“). Automatisierte Bewegungen werden im Wesentlichen bereits vor ihrer eigentlichen Ausführung „geplant“ und unterliegen deshalb während der Ausführung nur einer geringen willkürlichen (sensorischen) Ganzfeld-Kontrolle („whole-field control“) (Freund et al. 1986, 287-294). Automatisierungsgrad und Leserlichkeit der Schriftspur werden durch die fehlende visuelle Rückkopplung nicht wesentlich beeinträchtigt (Marquardt et al. 1999, 224-228). Nach kinematischen Kriterien ist eine Bewegung „automatisiert“, wenn das zugehörige Geschwindigkeitsprofil eingipflig, glatt und glockenförmig symmetrisch ist (Flash et al. 1985, 1688-1703) und eine hohe Wiederholgenauigkeit der Bewegung belegt werden kann (Mai et al. 1995, 538-582).

Kontrollierte Schreibbewegungen, d.h. Schreibbewegungen, die während ihrer Ausführung einer kontinuierlichen, engmaschigen sensorischen Kontrolle unterliegen (z.B. das exakte Zeichnen einer horizontalen Linie), zeigen völlig andere kinematische Charakteristika als automatisierte Bewegungen. Im vertikalen Beschleunigungsprofil wird dies durch mehrfach wechselnde Beschleunigungen und Abbremsen während eines Auf- bzw. Abstriches deutlich. Zudem zeigt sich eine große Variabilität des Geschwindigkeitsprofils bei wiederholten Durchgängen der gleichen Aufgabe. Wegen der zusätzlich erforderlichen sensomotorischen Verarbeitungszeit ist die Schreibgeschwindigkeit bei kontrollierten Bewegungen deutlich langsamer als bei automatisierten Bewegungen. Die Bewegungen unterliegen einer kontinuierlichen visuellen und/oder kinästhetischen Kontrolle, so dass während der Bewegungsausführung ständig der Ist- mit dem Sollwert abgeglichen wird (Mai et al. 1995, 538-582).

1.2.2 Schreibbewegungen bei Patienten mit ET

Bei Patienten mit ET ist die Durchführung feiner manueller Tätigkeiten frühzeitig durch den Tremor beeinträchtigt. Dabei behindert ein zentraler Oszillator im Bereich des Zerebellums oder der unteren Olive (Elble 1990, 193-198; Deuschl 2000, 14-20) durch rhythmische Aktivität die Übersetzung des willkürlich generierten Bewegungsprogramms an die spezifischen Muskelgruppen (Interferenz zwischen Willküraktivität und unwillkürlicher Tremoraktivität).

In der Literatur finden sich nur wenige Studien zur digitalen Analyse von Schreib- und Zeichenbewegungen bei Patienten mit ET. Elble et al. (1996, 70-78) untersuchten mit Hilfe eines Graphiktablets die Kinematik der Buchstaben „e“ und „l“ während des Schreibens sowie des Zeichnens einer Archimedes-Spirale. Auch Pullman (1998, 85-9) zeigte, dass

mittels digitalisierter Analyse der Bewegung während des Spiralen-Zeichnens eine zuverlässige Quantifizierung des Tremors möglich ist.

2 Fragestellungen

Die manuelle Geschicklichkeit ist bei einem Großteil der Patienten mit ET infolge des Halte- und Bewegungstremors der oberen Extremität insbesondere bei feinen Tätigkeiten wie dem Schreiben und dem Zeichnen eingeschränkt. Zudem gibt es Hinweise auf eine über den Tremor hinausgehende zerebelläre Dysfunktion (z.B. des Ganges) speziell bei Patienten mit länger bestehendem ET (Deuschl et al. 20001, 1568-1580).

Mit Hilfe eines Grafiktablets lassen sich das Ausmaß des Tremors und die Beeinträchtigung der Handfunktion effektiv objektivieren (siehe 1.1.2). Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit die kinematische Analyse von standardisierten Schreib- und Zeichenbewegungen herangezogen, um folgende Fragestellungen zu beantworten:

1. In wieweit sind Schreib- und Zeichenbewegungen bei unbehandelten Patienten mit ET beeinträchtigt und welche kinematischen Auffälligkeiten lassen sich mit Hilfe der PC-gestützten Schreibanalyse nachweisen?
2. Wie wirkt sich eine kontinuierliche Hochfrequenzstimulation des kontralateralen Nucleus intermedius ventralis thalami auf die Schreib- und Zeichenbewegungen bei Patienten mit ET aus? Hier interessierte zum einen, ob der Tremor während des Schreibens und Zeichnens effektiv supprimiert werden kann, und zum anderen, ob sich parallel dazu die mit dem ET assoziierten kinematischen Auffälligkeiten normalisieren.

Folgende Aspekte wurden im Speziellen betrachtet:

- Welche kinematischen Parameter erfassen am besten das Ausmaß des Tremors während des Schreibens und Zeichnens?
- Lassen sich konsistente Unterschiede im Schreib- bzw. Zeichenprofil automatisierter und kontrollierter Bewegungen bei Patienten mit ET und einem Normalkollektiv aufzeigen?
- Eignet sich die kinematische Analyse von Schreib- und Zeichenbewegungen zur Objektivierung therapeutischer Effekte bei Patienten mit ET?
- Welche kinematischen Parameter quantifizieren den Effekt der VIM-Stimulation auf Schreib- und Zeichenbewegungen am deutlichsten?

- Kann die kinematische Analyse von Schreib- und Zeichenbewegungen herangezogen werden, um die Stimulationsvariablen und somit den therapeutischen Effekt zu optimieren?
- Werden durch die kontinuierliche Hochfrequenzstimulation bei Patienten mit ET die Abläufe der Schreib- bzw. Zeichenbewegungen wieder normalisiert?
- Wie verhalten sich die kinematischen Schreib- bzw. Zeichenprofile in Abhängigkeit von Stimulationsfrequenz und Stimulationsamplitude?

3 Methodik

Innerhalb des Zeitraums August 1996 bis Mai 1999 nahmen 30 Patienten mit essentiellen Tremor und 30 Kontrollpersonen an der Schreibuntersuchung teil. Die Gruppe der Kontrollpersonen entsprach nach Alter und Geschlecht dem Patientenkollektiv.

3.1 Versuchsteilnehmer/-innen

Patientengruppe: 24 männliche und sechs weibliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von $58,1 \pm 13,5$ Jahre (Median: 61,5 Jahre) nahmen an dem Versuch teil, der jüngste Teilnehmer war 22, der älteste 78 Jahre alt. Die klinischen Daten der Patienten sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Alle Patienten hatten einen sicheren ET entsprechend der in der Einleitung aufgeführten Kriterien (siehe 1.1.1). Das Alter bei Erstmanifestation reichte vom siebten bis zum 61. Lebensjahr (Mittelwert: $33,2 \pm 18,6$ Jahre), die Dauer der Erkrankung von zwei bis 63 Jahre (Mittelwert: $25,7 \pm 15,7$ Jahre). 15 Patienten hatten eine positive und 13 Patienten eine negative Familienanamnese. Zwei Patienten konnten zur Familienanamnese keine sicheren Angaben machen. Bei 17 Patienten besserte sich der Tremor unter Alkoholeinfluss, 13 Patienten gaben keine Besserung des Tremors nach Alkoholkonsum an.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wiesen alle Patienten einen Tremor des Armes auf, der bei 16 Personen überwiegend die rechte Hand und bei fünf Patienten hauptsächlich die linke Hand betraf. Bei neun Patienten waren beide Arme gleich schwer betroffen. Bei 20% der Patienten war zusätzlich der Kopf sowie bei 16,7% der Patienten die Beine betroffen. Die klinische Symptomatik begann ganz überwiegend (29 von 30 Patienten) an den Händen, bei 20 Patienten manifestierte sich der Tremor initial am rechten Arm.

Tabelle 1: Klinische Daten der Patienten mit ET

Patient Nr.	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Dauer der Erkrankung (Jahre)	VIM-Stimulation	Lokalisation des Tremors	Lokalisation der Anfangsschwerden	Bisherige Behandlung	Besserung durch Alkohol	Familienanamnese	Modifizierte Tremorskala für den Arm*
1	m	48	32	0	H-li, K	H-li	keine	1	1	6
2	m	74	17	0	H-re	H-re	Metixen	2	2	10
3	m	53	35	0	H, B	H	Propranolol	1	1	11
4	w	57	27	0	H-re, K	K	Propranolol	1	1	8
5	w	76	18	0	H-re	H-re	Propranolol	2	2	14
6	m	67	52	0	H-re	H-re	keine	2	n	16
7	m	64	34	0	H-li, K	H-li	keine	1	2	10
8	m	64	14	0	H-li	H-li	Propranolol, Clozapin	2	1	14
9	m	26	13	0	H-re	H-re, K	keine	1	2	8
10	m	53	5	0	H-li	H-li	Propranolol	2	2	1
11	w	58	40	0	H-li	H-li	keine	2	2	5
12	m	45	38	0	H, B	H	Propranolol	1	1	17
13	m	22	14	0	H	H-re	keine	1	1	3
14	m	58	n	1	H	H-re	keine	2	n	18
15	m	57	n	2	H, B	H	keine	1	2	15
16	w	29	n	1	H-re	H-re	n	2	n	10
17	m	60	n	2	H-re	H-re	Propranolol	2	n	18
18	m	71	41	1	H	H-re	keine	1	2	20
19	m	78	63	1	H-re	H-re	keine	1	1	13
20	m	69	10	1	H-re	H-re	n	2	1	17
21	w	64	34	1	H, B, K	H	Propranolol	2	2	19
22	m	53	40	1	H-re	H-re	Primidon	1	2	13
23	m	62	20	1	H-re, K	H-re	Propranolol	1	1	19
24	m	62	8	2	H	H-re	keine	1	1	24
25	m	69	n	1	H-re	H-re	keine	n	n	7
26	m	63	20	1	H-re	H-re	Propranolol	2	2	23
27	m	51	36	1	H-re, K	H-re	Propranolol	1	2	22
28	m	67	25	1	H-re	H-re	keine	1	1	16
29	w	62	2	1	H-re, B-re	H-re	Propranolol	1	2	17
30	m	61	4	2	H	H-re	keine	1	1	6
Mittelwerte		58,1	25,7							13,3

VIM-Stimulation: 0 = keine, 1 = linksseitige VIM Stimulation (für rechte Hand); 2 = bilaterale VIM Stimulation.
Initiale Lokalisation des Tremors: H = beide Hände, H-li = vorwiegend linke Hand, H-re = vorwiegend rechte Hand, B = beide Beine, B-re = vorwiegend rechtes Bein, K = Kopf. *Besserung durch Alkohol:* 1 = positiv, 2 = negativ.
Familienanamnese: 1 = positiv, 2 = negativ. * *Tremor-Beurteilungsskala nach Fahn et Tolosa:* Details siehe Text.
n = keine Angaben

Alle Patienten erhielten eine standardisierte Untersuchung nach der klinischen Tremor-Beurteilungsskala (Fahn et al. 1993, 271-280). Dabei wurden sechs von 23 Bewertungseinheiten (engl. „items“) ausgesucht, die den Tremor in der rechten (dominanten) Hand quantifizierten: Finger-Nase-Versuch (Item Nr. 9), standardisierte Schreibprobe („Das ist eine Probe meiner besten Handschrift“; Item Nr. 11), das Freihandzeichnen von zwei Spiralen (Item Nr. 12 + 13), das Freihandzeichnen einer horizontalen Linie (Item Nr. 14) und das Umschütten von Wasser von einem Glas in ein anderes Glas (Item Nr. 15). Die Beurteilung erfolgte numerisch auf einer Skala von null bis vier Punkten: 0 = kein Tremor

vorhanden (normal); 1 = leichter Tremor mit geringer motorischer Beeinträchtigung; 2 = mittelgradiger Tremor mit mäßiger motorischer Beeinträchtigung; 3 = deutlicher Tremor mit erheblicher Beeinträchtigung; 4 = massiver Tremor mit maximaler motorischer Beeinträchtigung, d.h. die Aufgabe konnte nicht mehr ausgeführt werden. Der Punktwert dieser selektiven Tremor-Beurteilungsskala für den Arm reichte bis maximal 23 Punkte (Mittelwert: $13,3 \pm 6,1$ Punkte; Median: 14 Punkte).

Die Beurteilung der Händigkeit erfolgte mit dem Edinburgh-Händigkeitstest (Oldfield 1971). Alle Patienten waren konsistente Rechtshänder und benutzten ihre rechte Hand zum Schreiben. Der durchschnittliche Lateralisationsindex betrug 97 ± 6 (Median: 100) mit einer Spannbreite von 80 bis 100.

Sechs Patienten erhielten keinerlei tremorlytische Therapie. Sieben Patienten wurden wegen ihres Tremors ausschließlich medikamentös therapiert (siehe Tabelle 1). 17 Patienten wurden mittels kontinuierlicher Hochfrequenzstimulation des Nucleus intermedius ventralis (VIM) thalami behandelt. Von den 17 Patienten mit implantiertem VIM-Stimulator nahmen sieben Patienten zusätzlich eine tremorlytische Medikation ein. Die medikamentöse Langzeittherapie der insg. 14 Patienten erfolgte bei 12 Patienten mit einem Beta-Blocker (Propranolol). Ein Patient wurde mit Metixen und ein anderer mit einer Kombinationstherapie aus Primidon und Clozapin behandelt. Die vorbestehende tremorlytische Therapie wurde bei allen Patienten sieben Tage vor der Untersuchung abgesetzt.

Patienten mit implantiertem VIM-Stimulator: Bei 13 der 17 Patienten mit kontinuierlicher Hochfrequenzstimulation erfolgte die VIM-Stimulation linksseitig. Bei vier Personen war eine bilaterale Elektrodenimplantation im VIM-Kern des Thalamus durchgeführt worden. Tabelle 2 fasst die klinischen Details für den Tremor in der rechten Hand und die Variablen der linksseitigen VIM-Stimulation zusammen.

Die Zeit zwischen Implantation und Untersuchung reichte von zwei bis 20 Monate (Mittelwert: $12,4 \pm 11,9$ Monate). Die mittlere Stimulationsamplitude betrug $2,6 \pm 0,8$ mV (Spannbreite 1,2 – 4,1 mV), die mittlere Stimulationsfrequenz $150 \pm 23,1$ Hz (130 – 185 Hz) und die mittlere Impulsbreite $120 \pm 60,9$ ms (60 – 210 ms).

Tabelle 2: Klinische Daten der Patienten mit implantiertem VIM-Stimulator

Patient	Nr.	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Zeit seit Implantation (Monate)	VIM-Stimulationsvariablen links (für rechte Hand)			
						Amplitude (mV)	Frequenz (Hz)	Pulsbreite (ms)	Elektrodenpolung
1		m	58	n	35	2,6	160	60	-0-0 unipolar
2		m	57	n	44	3,1	185	150	? unipolar
3		w	29	n	8	3,0	130	90	+0-0 bipolar
4		m	60	n	3	1,2	130	60	--00 unipolar
5		m	71	41	11	2,0	130	60	-000 unipolar
6		w	78	63	12	3,5	120	60	? unipolar
7		m	69	10	13	1,8	145	60	--00 unipolar
8		w	64	34	7	2,6	160	60	-0-0 unipolar
9		m	53	40	2	2,4	145	120	000- unipolar
10*		m	62	20	13	3,8	185	180	? unipolar
11*		m	62	8	14	4,1	185	210	000- unipolar
12*		m	69	n	4	2,0	160	150	0--0 unipolar
13*		m	63	20	14	2,6	130	180	000- unipolar
14*		m	51	36	20	3,5	145	120	+--+ bipolar
15*		m	67	25	5	1,6	185	210	0-00 unipolar
16*		w	62	2	3	2,4	130	210	0+-0 bipolar
17*		m	61	4	3	2,0	130	60	000- unipolar
Mittelwerte			60,9	25,3	12,4	2,6	150	120	

? = keine Angabe

*Patienten bei denen im Laufe der Untersuchung die Stimulationsvariablen systematisch variiert wurden

Bei acht von 17 Patienten (in Tabelle 2 mit * gekennzeichnet) wurden die Variablen der VIM-Stimulation während der Ausführung der Schreib- und Zeichenaufgaben systematisch variiert. Die Untersuchung des Schreibens und Zeichnens erfolgte bei veränderter Frequenz mit konstanter Amplitude bzw. unter veränderter Amplitude mit konstanter Frequenz individuell für jeden Patienten. Die konstante Stimulationsvariable entsprach der für den jeweiligen Patienten zur Dauerstimulation verwendeten Einstellung. Die jeweiligen Frequenz- bzw. Amplitudeneinstellungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Kontrollgruppe: Das Durchschnittsalter der 19 männlichen und elf weiblichen Kontrollpersonen betrug $58,5 \pm 14,4$ Jahre (Median: 58 Jahre), der jüngste Teilnehmer war 23, der älteste 82 Jahre alt. Alle Probanden waren Rechtshänder nach dem Edinburgh-Händigkeitstest, mit einem durchschnittlichen Händigkeits-Index von $97 \pm 4,7$ (Median: 100) und einer Spannbreite von 84 bis 100.

Tabelle 3: VIM-Stimulationsvariablen bei Patienten mit ET

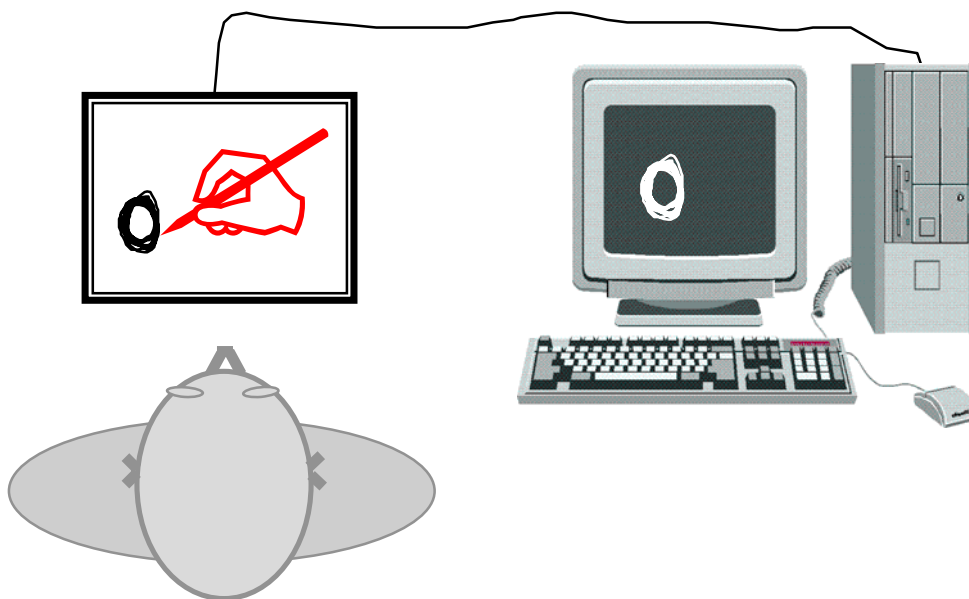
	Patient Nr. 10		Patient Nr. 11		Patient Nr. 12		Patient Nr. 13		Patient Nr. 14		Patient Nr. 15		Patient Nr. 16		Patient Nr. 17	
	Variablen		Variablen		Variablen		Variablen		Variablen		Variablen		Variablen		Variablen	
	Ampl. (mV)	Freq. (Hz)	Ampl. (mV)	Freq. (Hz)	Ampl. (mV)	Freq. (Hz)	Ampl. (mV)	Freq. (Hz)	Ampl. (mV)	Freq. (Hz)	Ampl. (mV)	Freq. (Hz)	Ampl. (mV)	Freq. (Hz)	Ampl. (mV)	Freq. (Hz)
Frequenz-Variable	3,8	0	4,1	0	2,0	0	2,6	0	3,5	0	1,6	0	2,4	0	2,0	0
	3,8	10	4,1	10	2,0	5	2,6	90	3,5	2	1,6	2	2,4	5	2,0	5
	3,8	20	4,1	30	2,0	10	2,6	100	3,5	5	1,6	5	2,4	10	2,0	30
	3,8	30	4,1	50	2,0	30	2,6	130	3,5	10	1,6	10	2,4	30	2,0	70
	3,8	40	4,1	70	2,0	50	2,6	145	3,5	50	1,6	25	2,4	50	2,0	100
	3,8	50	4,1	90	2,0	70	2,6	160	3,5	80	1,6	50	2,4	70	2,0	130
	3,8	60	4,1	100	2,0	90	2,6	185	3,5	100	1,6	70	2,4	90	2,0	160
	3,8	70	4,1	130	2,0	100	-	-	3,5	130	1,6	90	2,4	100	-	-
	3,8	80	4,1	160	2,0	130	-	-	3,5	145	1,6	130	2,4	130	-	-
	3,8	90	4,1	185	2,0	145	-	-	3,5	160	1,6	160	2,4	145	-	-
	3,8	100	-	-	2,0	160	-	-	-	-	1,6	185	2,4	160	-	-
	3,8	130	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,4	185	-	-
	3,8	185	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amplituden-Variable	0,0	185	0,0	185	0,0	160	0,0	130	0,0	145	0,0	185	0,0	130	0,0	130
	1,4	185	1,4	185	0,3	160	0,9	130	0,2	145	0,3	185	0,3	130	0,8	130
	2,8	185	2,2	185	0,6	160	1,3	130	0,5	145	0,6	185	0,6	130	1,1	130
	3,3	185	2,8	185	1,0	160	1,7	130	1,0	145	0,9	185	0,9	130	1,5	130
	3,8	185	3,3	185	1,3	160	2,1	130	1,5	145	1,3	185	1,3	130	2,0	130
	-	-	3,8	185	1,6	160	2,6	130	2,0	145	1,6	185	1,5	130	2,4	130
	-	-	4,1	185	2,0	160	3,0	130	2,5	145	2,0	185	1,8	130	-	-
	-	-	4,5	185	-	-	-	-	3,0	145	-	-	2,1	130	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	3,5	145	-	-	2,4	130	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	4,0	145	-	-	2,8	130	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	4,5	145	-	-	3,0	130	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	5,0	145	-	-	3,3	130	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,6	130	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,9	130	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,3	130	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,7	130	-	-	

fett gedruckte Stimulationsvariablen entsprechen der für den jeweiligen Patienten zur Dauerstimulation verwendeten Einstellung

3.2 Versuchsablauf, Schreib- und Zeichenaufgaben

Die Versuchsteilnehmer/-innen wurden instruiert, unter Verwendung eines kabellosen kugelschreiberähnlichen Stifts verschiedene Schreib- und Zeichenaufgaben auf einem drucksensitiven graphischen Tablett (Modell DU-1212, WACOM Europe GmbH Neuss) durchzuführen (s. Abbildung 1). Ein dem Tablett aufliegendes, unliniertes Blatt und eine im Schreibgerät enthaltene Kugelschreibermine gewährleisteten natürliche Schreibbedingungen.

Abbildung 1: Versuchsaufbau



Die Versuchsteilnehmer/-innen sollten flüssig und mit normaler Geschwindigkeit in gewohnter Alltagsschrift schreiben. Dabei waren weder Schreibgröße noch Zeichengeschwindigkeit durch die Instruktion vorgegeben. Lediglich die Zeichenaufgabe sollte so exakt wie möglich ausgeführt werden. Die Geschwindigkeit spielte hier keine Rolle.

Das Untersuchungsprotokoll umfasste folgende Schreib- und Zeichenaufgaben:

Aufgabe 1: Schreiben des Satzes „Die Wellen schlagen hoch“

Dieser Satz wurde ausgewählt, da die einfache Buchstabenfolge einem flüssigen Schreibstil entgegenkommt (keine komplexen Buchstaben). Außerdem sind die kognitiven Anforderungen aufgrund der einfachen Satzstruktur relativ gering. Ferner wurde dieser Satz bereits in anderen wissenschaftlichen Untersuchungen verwendet (Marquardt et Mai 1994, 39-45), was eine bessere Vergleichbarkeit der vorliegenden Ergebnisse mit der bereits bestehen-

den Literatur zur Kinematik von Schreibbewegungen erleichtert. Die Versuchsteilnehmer führten die Aufgabe zweimal aus; nur der zweite Durchgang wurde für die Auswertung herangezogen.

Aufgabe 2: Repetitives Schreiben des Wortes „Wellen“

Wiederholte Schleifenbewegungen wie bei den im Wort „Wellen“ vorkommenden Buchstabenkombinationen „el“ und „ll“ erfordern zwei Grundkomponenten der Schreibbewegungen: Alternierende Bewegungen im Handgelenk sowie das wiederholte Vor- und Zurückfahren der den Stift haltenden Finger (Schomaker et al. 1990, 277-289). Die repetitive Produktion des Wortes „Wellen“ ist damit besonders zur Analyse des Automatisierungsgrads der Schreibbewegung geeignet.

Aufgabe 3: Freihandzeichnen einer horizontalen Linie

Dies ist ein etablierter klinischer Test, um das Ausmaß eines Halte- und Aktionstremors zu bestimmen (Fahn et al. 1993, 271-280). Der Proband muss mit dem Stift zwei Punkte durch eine horizontale Linie verbinden, ohne dabei mit der Hand oder dem Arm das Graphiktablett zu berühren. Der Abstand zwischen zwei horizontalen Balken markiert den Raum, der für die Zeichenbewegung zugelassen ist. In dieser Untersuchung betrug dieser Abstand sechs Millimeter.

Aufgabe 4: Übereinanderzeichnen von Kreisen

Das Zeichnen von Kreisen erfordert in ähnlicher Weise wie das Schreiben des Wortes „Wellen“ eine Kombination beider Grundkomponenten der Schreibbewegung. Das Kreisezeichnen eignet sich dabei sehr gut zur Bestimmung des Automatisierungsgrads der Bewegungsausführung und ist gegenüber Schreibbewegungen weniger variabel.

3.3 Datenakquisition

Die Schriftspur wurde mit einem Digitalisiertablett (Wacom IV; Wacom-Europe, Düsseldorf) und der Schreibanalysesoftware CS (Version 4.3; Med Com, München) aufgezeichnet und analysiert. Die Aufzeichnung wurde durch das Aufsetzen des Stiftes auf das Grafiktablett initialisiert. Durch ein induktives Verfahren übermittelte der Stift ein Signal an ein enges Netz von Drähten unter der Schreiboberfläche des Tablett. Durch Interpolation berechnete ein

ortsfester Prozessor aus den vom Netz empfangenen Signalen die exakte Position des Stifts bis zu einer Höhe von 1,5 cm über der Schreibfläche. Ein Druckaufnehmer im Stift erfasste den axialen Schreibdruck während des Schreibens in 32 Druckstufen bis zum maximalen Wert von 5 N. Den tatsächlichen Wert des Drucks, der mit dem Stift auf das Tablett ausgeübt wurde, errechnete sich aus der Multiplikation des gemessenen Drucks mit dem Sinus des Schreibwinkels (Winkel zwischen Stiftachse und Schreibebene). Dieser wurde anhand der Ausgangshaltung vor dem Schreiben mit Hilfe eines Winkelmessers bestimmt.

Die Positionsdaten (x/y –Koordinaten) der Spitze des Stiftes wurden mit einer Abtastrate von 166 Hz, einer räumlichen Auflösung von 0,05 mm und einer räumlichen Genauigkeit von 0,025 mm registriert. Eine serielle Leitung übermittelte die Stiftposition an einen Personal Computer, der die Positionsdaten zusammen mit der zugehörigen Zeit in Form binärer Dateien abspeicherte. Ein sogenannter Kernschätzer fungierte als Datenfilter, um Geschwindigkeits- und Beschleunigungskurven zu glätten und Fehler bei der Berechnung von Geschwindigkeit und Beschleunigung zu minimieren (vgl. Marquardt et Mai 1994, 39-45). Die Analyse der kinematischen Variablen erfolgte ebenfalls mit dem CS-Programm zu einem späteren Zeitpunkt.

3.4 Datenauswertung der Schriftspur

Die Schriftspur wurde mit dem Schreibanalyseprogramm CS „off-line“ analysiert. Dies erlaubte eine automatisierte Analyse vertikaler Schreibbewegungen. Hierzu wurde die Schreibspur in konsekutive Auf- und Abstriche segmentiert. Ein Auf- oder Abstrich definierte sich dabei durch eine Amplitude von mindestens 0,5 mm und eine minimale Zeit von 50 ms.

Für die Bewegungen bei aufgesetztem Stift berechnete das Programm automatisch Mittelwert und Standardabweichung der folgenden kinematischen Kennwerte: vertikale Strichlänge, Dauer eines Auf- und Abstrichs, Anzahl der Auf- und Abstriche pro Sekunde, vertikaler Geschwindigkeitsgipfel (normiert auf die Länge der Auf- und Anstriche) und Geschwindigkeitswechsel. Daneben wurden allgemeine (nicht auf Auf- oder Abstrich bezogene) Schriftkennwerte ermittelt: Vertikaler Schreibdruck, Länge der Schriftspur, gemessene Zeit, relativer Zeitanteil und vertikale Geschwindigkeit (Mai et Marquardt 1992).

Für jede Schreib- bzw. Zeichenaufgabe wurde im CS-Programm ein Mittelwert \pm Standardabweichung der kinematischen Kennwerte für jeden Versuchsteilnehmer errechnet.

Die vertikale Strichlänge quantifiziert die Bewegungsamplitude während des Schreibens und stellt beim horizontalen Linienzeichnen ein Maß für die Tremoramplitude dar. Die Dauer

eines „Strokes“ gibt die relative Schreibgeschwindigkeit bezogen auf die einzelne Schreibbewegung wieder. Die Anzahl der Auf- und Abstriche pro Sekunde ist ein Maß für die Schreibschnelligkeit und beim Zeichnen ein Indikator für die Tremorfrequenz. Die normierten Geschwindigkeitsgipfel (als Quotient von maximaler „Stroke“-Geschwindigkeit und „Stroke“-Länge) sind ein von der Schriftgröße unabhängiges Maß der Schreibgeschwindigkeit. Die Geschwindigkeitswechsel pro Auf- und Abstrich (als Summe der Richtungswechsel in der Geschwindigkeitskurve) reflektieren den Automatisierungsgrad von Schreib- und Zeichenbewegungen (Eichhorn et al. 1996, 289-287; Siebner et al. 1999, 964-971).

Die ermittelten kinematischen Kennwerte wurden als Excel-Tabellen abgespeichert. Für die jeweilig für Auf- und Abstriche gemessenen Kennwerte wurde neben dem Mittelwert und der Standardabweichung für jeden Kennwert der Variationskoeffizient als Maß für die Wiederholungsgenauigkeit bzw. die Variabilität der motorischen Performance ermittelt. Die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung erfolgte separat für die Patienten und die Kontrollpersonen.

3.5 Statistische Methoden

Das Statistikprogramm SPSS (Version.9.0, SPSS GmbH München) wurde für die statistische Auswertung verwendet. Zum Gruppenvergleich der kinematischen Kennwerte bei Patienten mit ET und gesunden Kontrollpersonen wurde der Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Für den Vergleich der kinematischen Kennwerte in der Patientengruppe mit VIM-Stimulation im „ON“- und „OFF“-Zustand wurde der nicht-parametrische Wilcoxon Signed Ranks Test für paarige Stichproben verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf einen p-Wert von 0.05 festgesetzt. Der individuelle Einfluss der Stimulationsvariablen auf die kinematischen Kennwerte wurde mit Hilfe von Regressionsanalysen erfasst. Eine Gruppenanalyse wurde nicht durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Schreib- und Zeichenbewegungen bei Patienten mit ET versus Kontrollpersonen

Schreiben eines Satzes (Aufgabe 1):

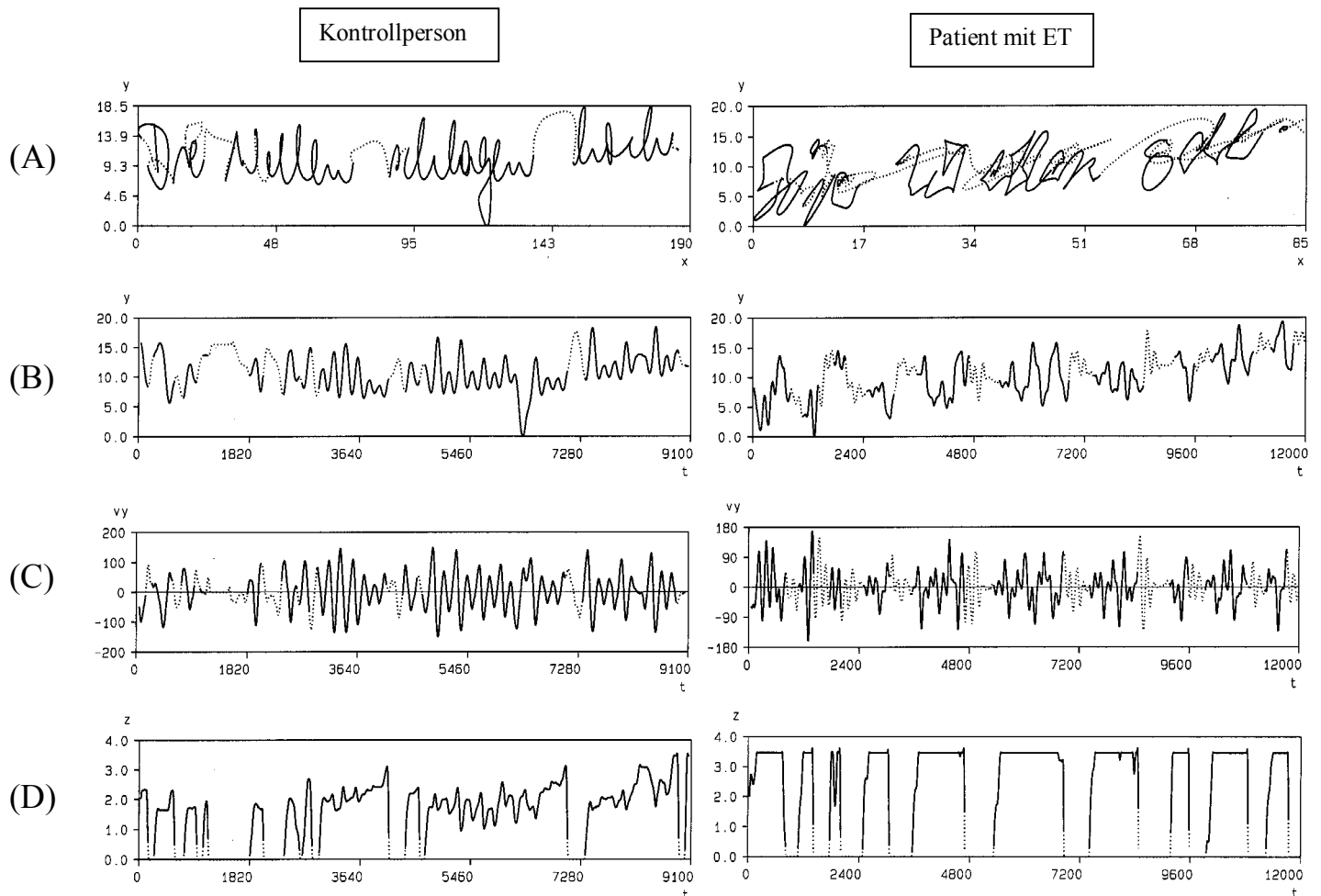
Die meisten Patienten mit ET waren beim Schreiben deutlich durch den Tremor beeinträchtigt. Ein Großteil der Patienten mit ET konnte im angegebenen Zeitrahmen die Schreibaufgabe nicht zu Ende bringen. Die repräsentative Schriftprobe eines Patienten mit ET und einer Kontrollperson ist in Abbildung 2 dargestellt.

Die kinematische Segmentanalyse der einzelnen Auf- und Abstriche beim Schreiben des Satzes „Die Wellen schlagen hoch“ ist in Tabelle 4 dargestellt. Die signifikant höhere Anzahl von Geschwindigkeitswechseln pro Auf- und Abstrich zeigte, dass der Automatisierungsgrad bei den Patienten gegenüber den Kontrollpersonen reduziert war (siehe Abbildung 3). Die Abnahme des Automatisierungsgrades ging mit einer Abnahme der Schreibfrequenz (verdeutlicht durch die geringere Anzahl der Auf- und Abstriche) und einer Abnahme der Schreibgeschwindigkeit bei Patienten mit ET (verdeutlicht durch die geringere vertikale Spitzengeschwindigkeit für Abstriche, jedoch nicht für Aufstriche) einher. Die Abnahme der Schreibgeschwindigkeit bei Patienten mit ET wird durch die Abnahme der mittleren vertikalen Geschwindigkeit bei aufgesetztem Stift verdeutlicht (siehe Abbildung 4). Dagegen wichen die normierten Geschwindigkeitsgipfel der Patienten nicht wesentlich von denen der Kontrollpersonen ab. Bezüglich der Schreibgröße waren keine wesentlichen Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen vorhanden (s. mittlere vertikale „Stroke“-Länge).

Der Gruppenvergleich der allgemeinen Schrift-Kennwerte zwischen Patienten mit ET und Kontrollpersonen zeigte einen signifikant erhöhten vertikalen Schreibdruck in der Patientengruppe (siehe Abbildung 4). Da der Schreibdruck bei Patienten mit ET die maximal mit dem Graphiktablett messbare Druckhöhe überschritt, wurde der tatsächliche Anstieg des Schreibdrucks in dieser Studie eher unterschätzt (vgl. Abbildung 2). Die Patienten legten einen relativ größeren Weg während des Schreibens „in der Luft“ zurück (d.h. die Schriftspur mit abgehobenen Stift war signifikant länger). Zudem verbrachten sie insgesamt mehr Zeit in der Luft, wie auch am relativen Zeitanteil der Schreibbewegungen bei aufgesetztem Stift an der Gesamtdauer ersichtlich ist. Bei der „in der Luft zurückgelegten Schriftspur“ handelte es sich um rhythmische ballistische Bewegungen – am ehesten verursacht durch den Tremor. Bei aufgesetztem Stift zeigte sich die Länge der Schriftspur nicht unterschiedlich. Berücksichtigt man jedoch die Tatsache, dass ein Großteil der Patienten nicht in der Lage

war, den vollständigen Satz während der Aufnahmezeit von 20 Sekunden niederzuschreiben, muss dennoch durch die Superposition unwillkürlicher Bewegungen eine verlängerte Schriftspur angenommen werden (siehe Abbildung 2). Die Mittelwerte, Mediane, Minima und Maxima der allgemeinen Schriftkennwerte für Kontrollpersonen und Patienten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Abbildung 2: Schreibproben eines Patienten mit ET und einer Kontrollperson



y (mm): aufeinanderfolgende Positionswerte in der vertikalen Richtung. x (mm): aufeinanderfolgende Positionswerte in der horizontalen Richtung. t (ms): zeitlicher Verlauf. v_y (mm/s): Geschwindigkeit in y -Richtung. z (N): Druck.
Beachte die unterschiedliche Skalierung der Abbildungen (A) bis(D).

Die Schriftspur der gesunden Kontrollperson zeigt ein unauffälliges Schriftbild (A) mit regelmäßigen Auf- und Abbewegungen (B), eingipfligen Geschwindigkeitsprofilen (C) und einem gut modulierten normalen Schreibdruck (D).

Die Schriftspur des Patienten mit ET ist „wackelig“ durch die Superposition unwillkürlicher Tremorbewegungen (A), die vertikalen Schreibbewegungen (B) und die dazugehörigen Geschwindigkeitsprofile sind irregulär (C), der Schreibdruck ist deutlich erhöht und übersteigt die Messgrenze des Graphiktablets (D).

Abbildung 3: Box plot Präsentationen Auf- bzw. Abstrich-basierter Geschwindigkeitswechsel in Aufgabe 1 („Die Wellen schlagen hoch“) bei Patienten mit ET und Kontrollpersonen

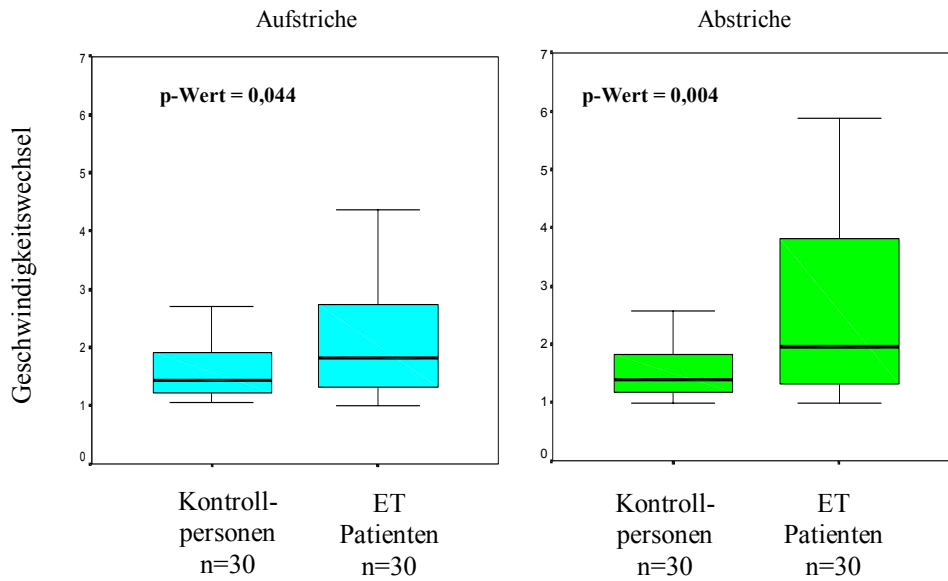


Abbildung 4: Box plot Präsentationen allgemeiner Schriftkennwerte in Aufgabe 1 („Die Wellen schlagen hoch“) bei Patienten mit ET und Kontrollpersonen

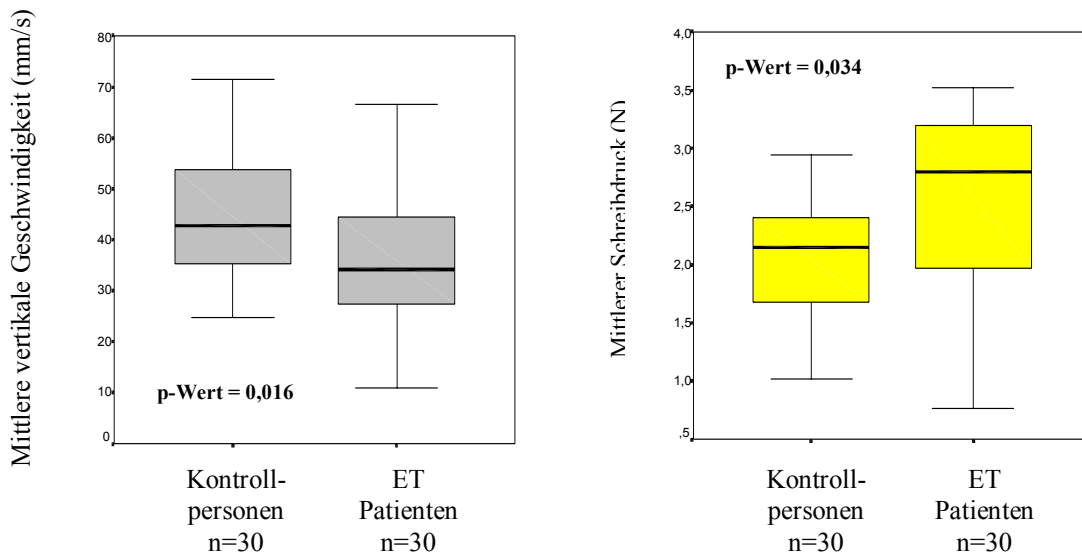


Tabelle 4: Schriftkennwerte in Aufgabe 1 bei Kontrollpersonen und Patienten mit ET

Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte ("Die Wellen schlagen hoch")

Kinematische Kennwerte	Kontrollpersonen (n = 30)			Patienten (n = 30)			p-Wert*
	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)							
Aufstriche	4,02	3,93	(2,37 / 6,27)	4,22	4,02	(1,84 / 6,68)	0,43
Abstriche	4,05	3,90	(2,72 / 6,30)	4,38	4,06	(2,21 / 7,32)	0,405
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)							
Aufstriche	130,3	126	(86 / 203)	154,8	138	(89 / 273)	0,141
Abstriche	122,8	118	(77 / 176)	166,8	154	(86 / 329)	0,006
Mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche (1/s)	4,11	4,14	(2,64 / 6,17)	3,49	3,38	(1,64 / 5,74)	0,025
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)							
Aufstriche	15,58	16,37	(10,5 / 19,4)	16,05	16,6	(11,0 / 21,5)	0,552
Abstriche	-15,84	-15,62	(-23,2 / -11,1)	-15,22	-15,2	(-20,9 / -8,6)	0,381
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich							
Aufstriche	1,66	1,43	(1,06 / 3,38)	2,14	1,81	(1,00 / 4,36)	0,044
Abstriche	1,54	1,40	(1,00 / 2,58)	2,53	1,96	(1,00 / 5,89)	0,004

Allgemeine Schriftkennwerte ("Die Wellen schlagen hoch")

Kinematische Kennwerte	Kontrollpersonen (n = 30)			Patienten (n = 30)			p-Wert*
	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,04	2,15	(1,02 / 2,94)	2,54	2,80	(0,76 / 3,52)	0,034
Länge der Schriftspur (mm)							
Stift aufgesetzt	324,74	306,7	(198 / 454)	292,49	295,2	(66 / 493)	0,157
Stift abgehoben	126,96	127,2	(48 / 215)	195,49	178,9	(69 / 378)	0,001
Zeit (ms)							
Stift aufgesetzt	7425	6874	(5263 / 12272)	8339	7675	(2711 / 17241)	0,045
Stift abgehoben	2838	2335	(1094 / 6144)	4570	4257	(1017 / 9202)	0,001
Relativer Zeitanteil (% der Gesamtzeit)							
Stift aufgesetzt	73	73	(58 / 87)	64	64	(37 / 86)	0,015
Mittlere vertikale Geschwindigkeit (mm/s)							
Stift aufgesetzt	45,45	42,8	(24,9 / 71,5)	36,7	34,2	(11,0 / 66,5)	0,016
Stift abgehoben	48,55	49,8	(23,8 / 88,9)	44,0	41,6	(21,3 / 71,1)	0,243

Min.: Minimum; Max.: Maximum. *Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben: p-Werte <0,05 sind **fett** gedruckt.

**Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Freihandzeichnen einer horizontalen Linie (Aufgabe 3):

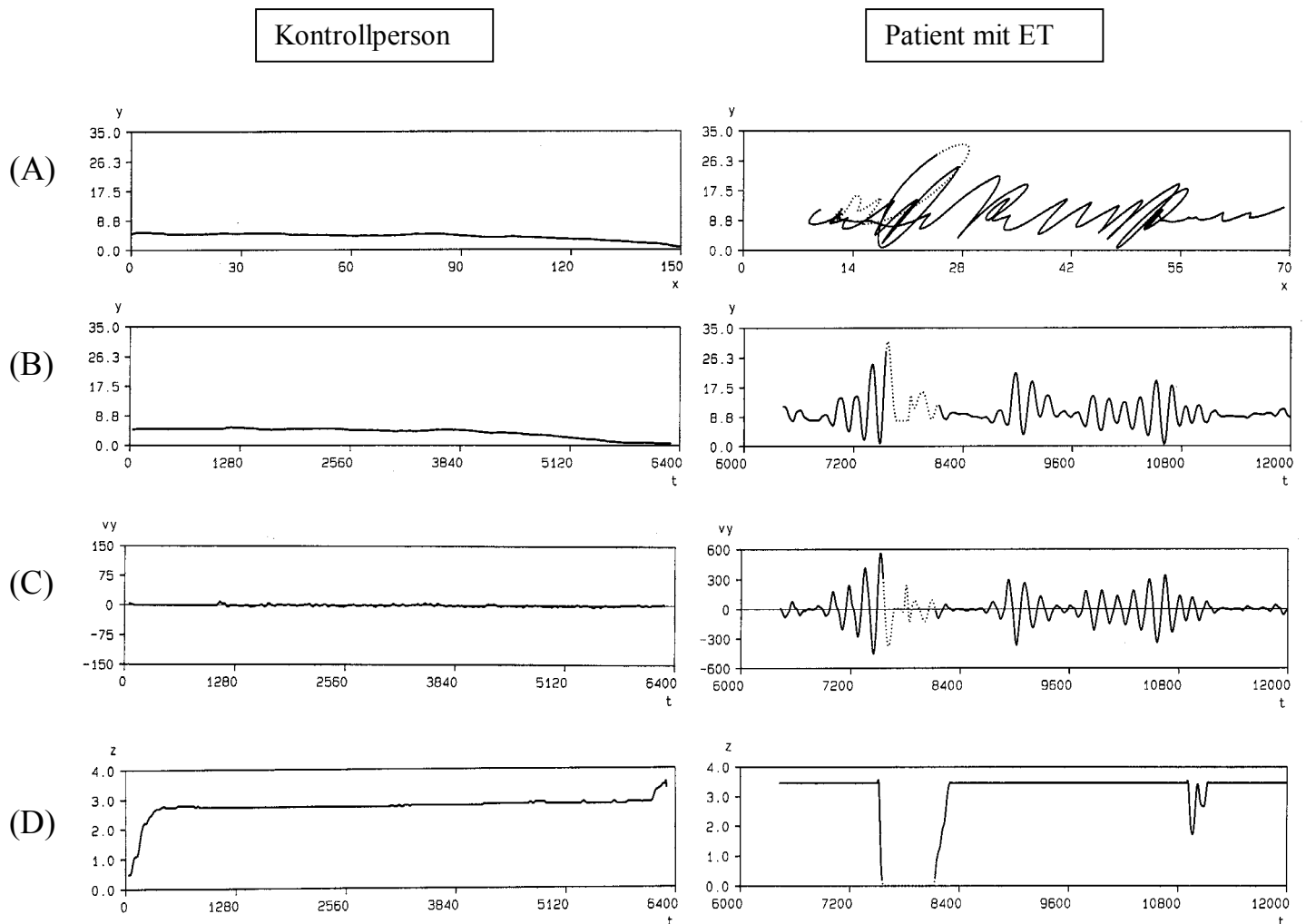
Das Freihandzeichnen einer horizontalen Linie war bei den meisten Patienten mit ET durch den vorhandenen Tremor deutlich gestört. Der Tremor führte zu einer „schlangelinienartigen“ Zeichenspur. Ein Teil der Patienten konnte die Zeichenbewegungen nicht vollständig zu Papier bringen. Typische Fallbeispiele für das Freihandzeichnen einer horizontalen Linie sind in Abbildung 5 dargestellt. Hierbei wird deutlich, dass bei den Patienten mit ET die schnellen Tremorbewegungen in den Vordergrund rücken.

Die segmentierte Analyse der Zeichenbewegungen zeigte, dass die Patienten bezüglich aller untersuchten Schriftkennwerte signifikante Unterschiede zu den Kontrollpersonen aufwiesen (siehe Tabelle 5): Die mittlere vertikale Stroke-Länge als Maß der tremorbedingten Bewegungsauslenkung zeigte sich im Vergleich zu den Kontrollpersonen deutlich erhöht (siehe Abbildung 6). Dabei spricht die Zunahme der Tremoramplitude für die Dominanz der unwillkürlichen ballistischen Bewegungen, die den Ablauf kontrollierter Zeichenbewegungen erheblich störten. Entsprechend der vertikalen Stroke-Länge wurden die Patienten post hoc in zwei Subgruppen unterteilt (Cut-off: 95% Perzentile, 2 mm): Acht von 23 Patienten mit ET zeigten im Vergleich zu den Kontrollpersonen noch normale vertikale Zeichenbewegungen, d.h. eine „physiologische“ Tremoramplitude. Diese Patienten waren klinisch nur leichtgradig durch den Tremor behindert. Die 15 Patienten mit deutlich behinderndem Tremor wiesen dagegen eine Zunahme der Amplitude der vertikalen Zeichenbewegungen, d.h. eine stark erhöhte Tremoramplitude auf (siehe Tabelle 6). Zudem war die Frequenz vertikaler Zeichenbewegungen bei den Patienten deutlich erhöht (verdeutlicht durch die mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche). Die Superposition unfreiwilliger durch den Tremor bedingten Bewegungen führte ferner zu einer wesentlichen Geschwindigkeitszunahme der Zeichenbewegungen bei den Patienten. Der durch den Tremor bedingte Verlust der motorischen Kontrolle „zwang“ den Patienten eine schnelle „pseudo-automatisierte“ Bewegungsausführung auf. Die Anzahl der Richtungsinversonen in der Geschwindigkeit (Geschwindigkeitswechsel) nahm ab. Der Ablauf der kontrollierten Bewegungen bei den Patienten mit ET wurde dadurch erheblich gestört. Die Geschwindigkeitszunahme der Zeichenbewegungen wird einerseits durch die Abnahme der mittleren „Stroke“-Dauer, andererseits durch die Zunahme der normierten Geschwindigkeitsgipfel als ein von der Schriftgröße unabhängiges Maß (siehe Abbildung 7) verdeutlicht.

Bezüglich der allgemeinen Schriftkennwerte ist zu konstatieren, dass die Patienten während des Zeichnens eine signifikant längere Strecke zurücklegten. Verdeutlicht wird dies durch die Zunahme der Länge der Schriftspur aufgrund der Tremor-assoziierten Bewegungsauslenkung

(siehe Abbildung 8). Dabei ist die Tatsache zu berücksichtigen, dass nicht alle Patienten mit ET die Zeichenbewegungen ausschließlich auf dem Papier durchführen konnten. Als signifikant stellte sich zudem die erhöhte mittlere vertikale Geschwindigkeit bei Patienten mit ET dar (siehe Abbildung 8). Die dominierenden ballistischen Bewegungen erhöhten die Zeichengeschwindigkeit, bedingt durch den Verlust eines kontrollierten Schreibmodus. Der vertikale Schreibdruck erbrachte im direkten Vergleich keinen signifikanten Gruppenunterschied zwischen Patienten und Kontrollpersonen. Die Mittelwerte, Mediane, Minima und Maxima der allgemeinen Schriftkennwerte für Kontrollpersonen und Patienten sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Abbildung 5: Beispiel für das Zeichnen einer horizontalen Linie bei einem Patienten mit ET und einer Kontrollperson



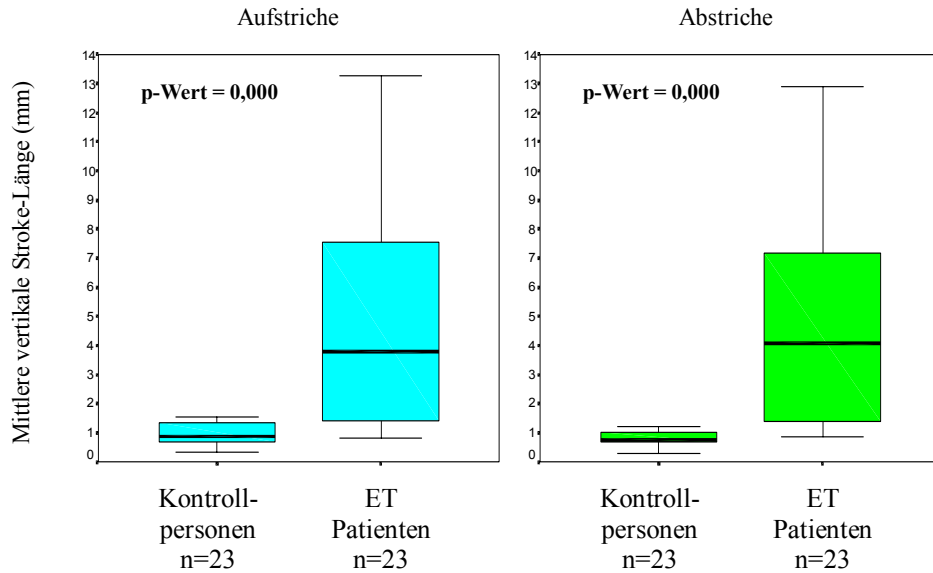
y (mm): aufeinanderfolgende Positionswerte in der vertikalen Richtung. x (mm): aufeinanderfolgende Positionswerte in der horizontalen Richtung. t (ms): zeitlicher Verlauf. vy (mm/s): Geschwindigkeit in y-Richtung. z (N): Druck.

Beachte die unterschiedliche Skalierung der Abbildungen (A) bis (D).

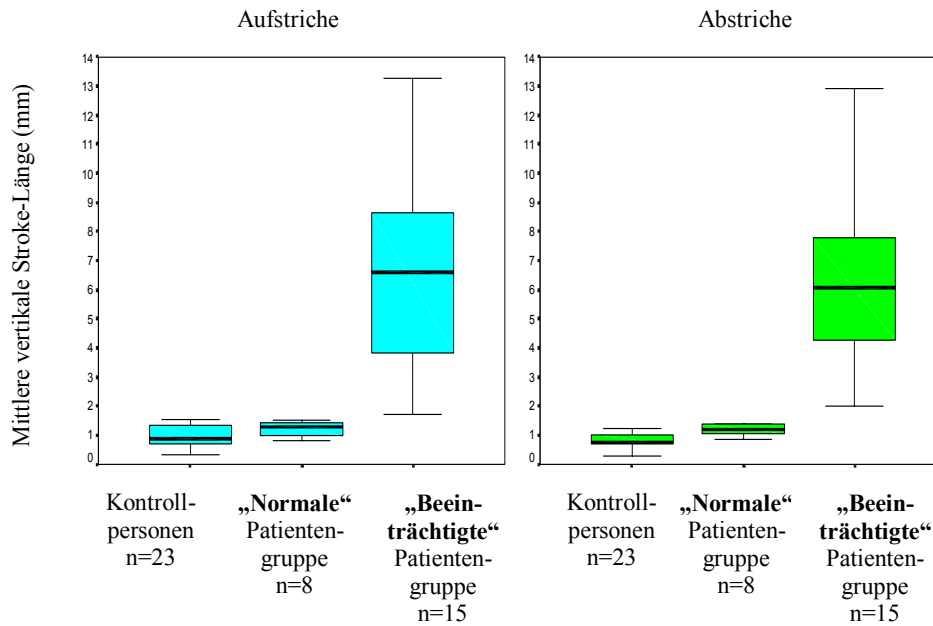
Die Kontrollperson zeigt während des Linienzeichnens keine relevanten Auf- und Abbewegungen (A-C). Der Schreibdruck ist normal (D).

Der Patient mit ET kann die Aufgabe nicht korrekt ausführen (A). Auffällig sind schnelle, großamplitudige Auf- und Abbewegungen (B-C), die auch durch einen erhöhten vertikalen Schreibdruck (D) nicht unterdrückt werden können.

Abbildung 6: Box plot Präsentationen der Auf- bzw. Abstrich-basierten mittleren vertikalen Strokelänge in Aufgabe 3 (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie) bei Patienten mit ET und Kontrollpersonen



Post-hoc Analyse



Cut-off: 95% Perzentile, 2mm.

Abbildung 7: Box plot Präsentationen der Auf- bzw. Abstrich-basierten normierten Geschwindigkeitsgipfel in Aufgabe 3 (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie) bei Patienten mit ET und Kontrollpersonen

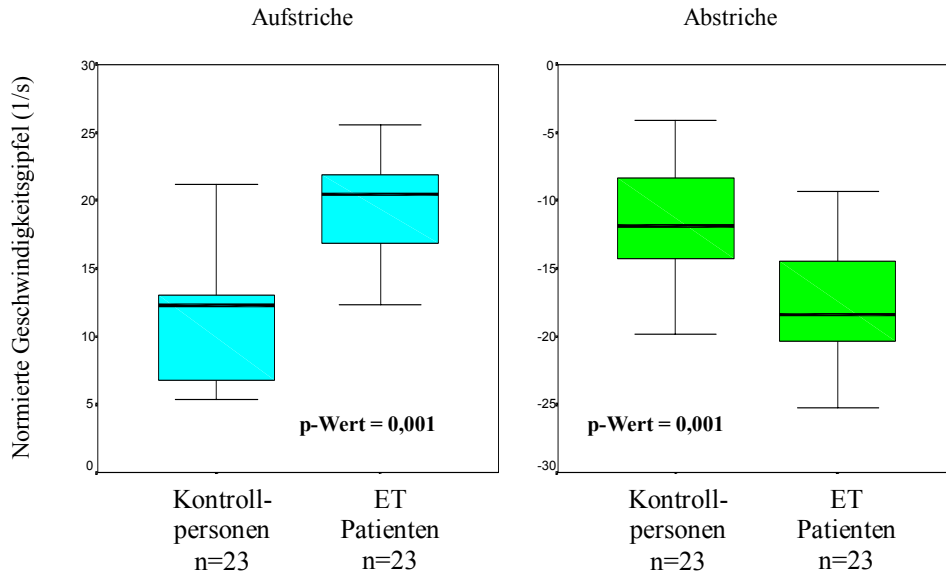


Abbildung 8: Box plot Präsentationen allgemeiner Schriftkennwerte in Aufgabe 2 (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie) bei Patienten mit ET und Kontrollpersonen

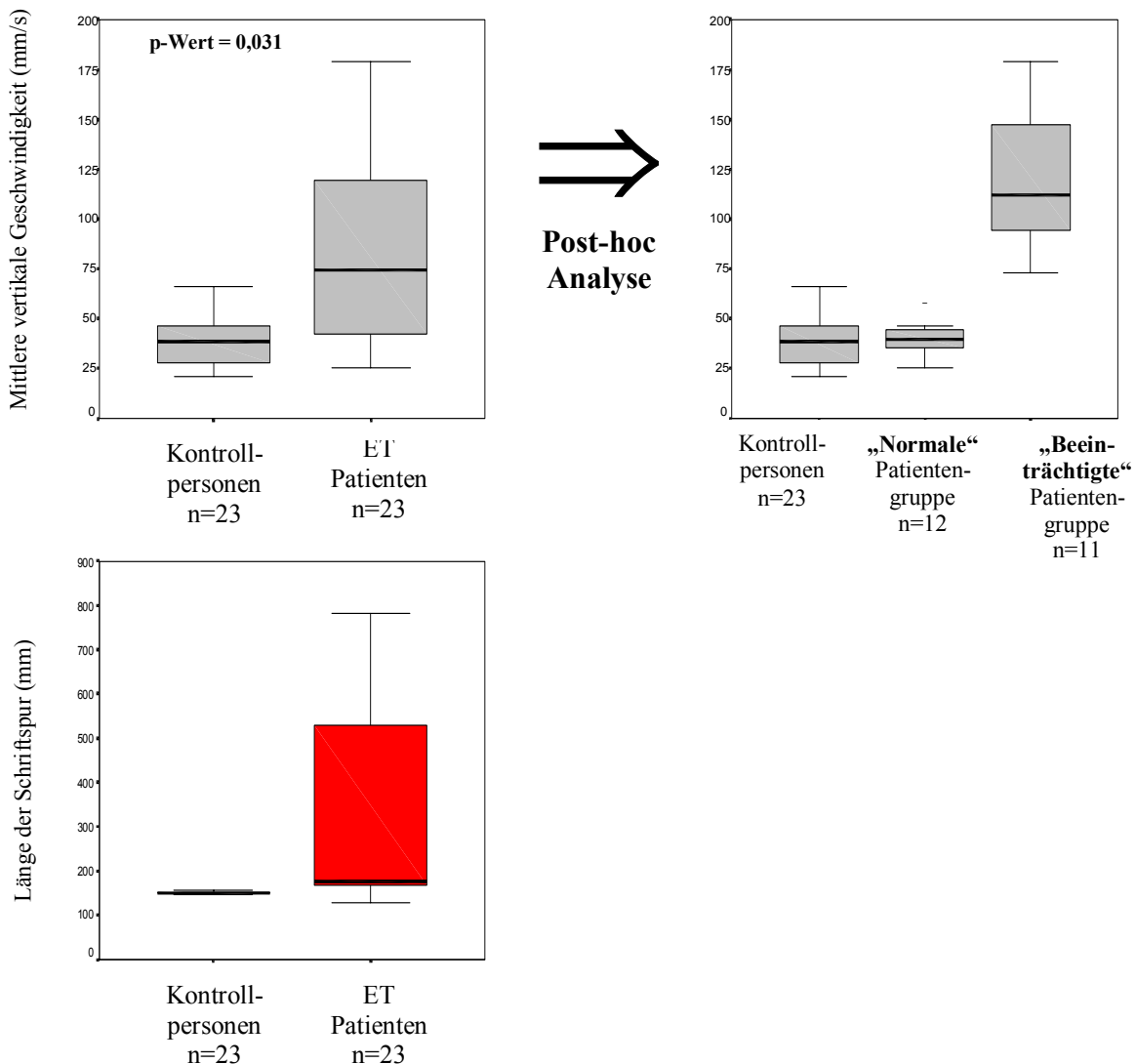


Tabelle 5: Schriftkennwerte in Aufgabe 3 bei Kontrollpersonen und Patienten mit ET

Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie)

Kinematische Kennwerte	Kontrollpersonen (n = 23)			Patienten (n = 23)			p-Wert*
	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)							
Aufstriche	0,94	0,86	(0,34 / 1,55)	4,91	3,78	(0,81 / 13,25)	0,000
Abstriche	0,87	0,76	(0,29 / 1,85)	4,6	4,06	(0,87 / 12,9)	0,000
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)							
Aufstriche	641,8	518	(134 / 2358,5)	206,3	107,1	(66,9 / 971)	0,001
Abstriche	524,3	334	(132,5 / 1917)	245,6	119,7	(58 / 1054,7)	0,009
Mittlere Anzahl der Auf-/Abstriche (1/s)	1,44	1,11	(0,37 / 3,47)	4,03	4,46	(0,51 / 7,6)	0,000
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)							
Aufstriche	11,86	12,26	(5,4 / 21,2)	19,4	20,50	(12,3 / 25,6)	0,001
Abstriche	-11,9	-11,90	(-23,1 / -4,1)	-17,4	-18,4	(-25,2 / -9,3)	0,001
Geschwindigkeitswechsel							
Aufstriche	14,8	12,00	(2,6 / 58)	3,55	1,22	(1 / 22)	0,000
Abstriche	12,43	7,50	(2,7 / 53)	4,53	1,20	(1 / 23,5)	0,002

Allgemeine Schriftkennwerte (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie)

Kinematische Kennwerte	Kontrollpersonen (n = 23)			Patienten (n = 23)			p-Wert*
	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,27	2,24	(0,53 / 3,46)	2,53	3,15	(0,47 / 3,6)	0,408
Länge der Schriftspur (mm)							
Stift aufgesetzt	151,5	151,2	(146,1 / 162,7)	320,7	176,9	(127,1 / 783,5)	0,001
Stift abgehoben	0	0,0	(0 / 0)	18,6	0	(0 / 385,9)	0,043
Zeit (ms)							
Stift aufgesetzt	4119	3662	(2030 / 7898)	4826	4328	(439 / 11528)	0,615
Stift abgehoben	0	0,0	(0 / 0)	260	0	(0 / 5358)	0,043
Relativer Zeitanteil (% der Gesamtzeit)							
Stift aufgesetzt	100	100	(100 / 100)	96	100	(28 / 100)	0,109
Mittlere vertikale Geschwindigkeit (mm/s)							
Stift aufgesetzt	39,0	38,8	(20,6 / 65,8)	79,9	72,9	(25,6 / 178,9)	0,031
Stift abgehoben	0	0,0	(0 / 0)	9,7	0,0	(0 / 72)	0,043

Min.: Minimum; Max.: Maximum. *Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben: p-Werte <0,05 sind **fett** gedruckt.

**Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Tabelle 6: Post-hoc unterteilte Schriftkennwerte in Aufgabe 3

Schriftkennwerte (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie)

Kinematische Kennwerte	Kontrollpersonen (n = 23)		"Normale" Patientengruppe (n = 8)		"Beeinträchtigte" Patientengruppe (n = 15)	
	Mittelwert	(Min. / Max.)	Mittelwert	(Min. / Max.)	Mittelwert	(Min. / Max.)
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)						
Aufstriche	0,94	(0,34 / 1,55)	1,20	(0,81 / 1,5)	6,88	(2,0 / 13,25)
Abstriche	0,87	(0,29 / 1,85)	1,19	(0,87 / 1,39)	6,42	(2,0 / 12,9)
Mittlere vertikale Geschwindigkeit (mm/s)						
Stift aufgesetzt	39,0	(20,6 / 65,8)	40,5	(25,6 / 60,4)	115,3	(72,9 / 178,9)
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,27	(0,53 / 3,46)	1,79	(0,47 / 3,46)	3,05	(1,37 / 3,6)

Min.: Minimum; Max.: Maximum.

Es wurde anhand der mittleren vertikalen Strokelänge eine post-hoc Unterteilung der Patienten in eine „normale“ und „beeinträchtigte“ Gruppe vorgenommen (Cut off: 95% Perzentile, 2 mm).

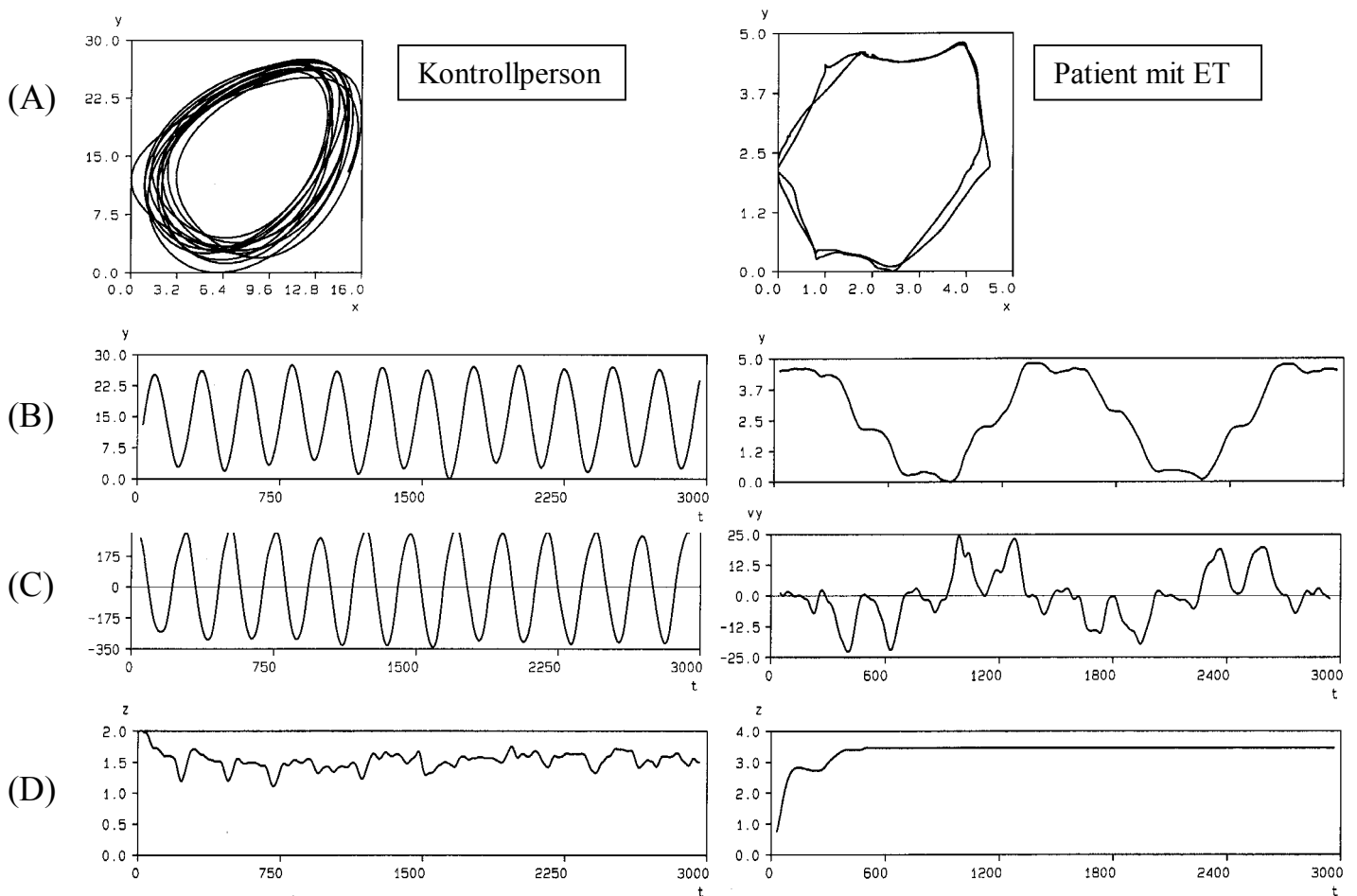
Übereinanderzeichnen von Kreisen (Aufgabe 4):

Die meisten Patienten mit ET waren beim Zeichnen erheblich durch den Tremor gestört. Dabei zeichneten die Patienten mit ET weniger Kreise übereinander, da durch die unwillkürlichen Bewegungen die Durchführung der Aufgabe beeinträchtigt wurde. Abbildung 9 gibt ein repräsentatives Beispiel für das „Kreisezeichnen“ einer Kontrollperson und eines Patienten mit ET an. Verdeutlicht wird eine signifikant reduzierte Länge der Schriftspur im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen bezüglich der allgemeinen Schriftkennwerte zeigten sich neben der Verkürzung der Schriftspur auch in einer Abnahme der mittleren vertikalen Geschwindigkeit: Die mittlere vertikale Geschwindigkeit bei aufgesetztem Stift war bei den Patienten mit ET deutlich reduziert. Hinsichtlich des Schreibdrucks ließ sich kein Unterschied konstatieren, da der Großteil der Patienten und Probanden einen höheren Zeichendruck ausübte, um eine bessere Stabilisierung der Bewegungsausführung zu erreichen. Messtechnisch lassen sich vertikale Druckwerte über 3,5 N nicht erfassen, somit kann die vorliegende Arbeit keine Aussage zu Gruppenunterschieden in dieser Aufgabe machen.

Vergleicht man die Auf- bzw. Abstrich basierten Schriftkennwerte in Aufgabe 4 (siehe Tabelle 7), zeigt sich eine deutliche Zunahme der Geschwindigkeitswechsel pro Auf- bzw. Abstrich bei den Patienten mit ET. Die erhöhte Anzahl von Richtungsinversonen (NIV) in

der Geschwindigkeit belegt eine Störung in der automatisierten Ausführung der Bewegungen. Der Automatisierungsgrad bei den Kontrollpersonen zeigte eine breite interindividuelle Variabilität, d.h. auch ein Teil der Kontrollpersonen verwendete zur Bewegungsausführung eine vermehrte sensorische Kontrolle. Dabei zeigten vorwiegend ältere Kontrollpersonen eine geringere Automatisierung. Post-hoc lassen sich die Patienten in zwei Gruppen unterteilen (Cut-off: 95% Perzentile, NIV 4): 18 von 30 Patienten wiesen einen der Kontrollgruppe noch altersentsprechenden hohen Automatisierungsgrad auf. Dagegen zeigten 12 Patienten eine deutliche Störung des automatisierten Bewegungsablaufes (siehe Abbildung 10 und Tabelle 8). Bezüglich der mittleren vertikalen „Stroke“-Länge zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied, d.h. die Patienten zeichneten im Vergleich zu den Kontrollpersonen keine größeren Kreise. Auch bei der Zeichengeschwindigkeit (verdeutlicht durch die mittlere Dauer eines „Stroke“ und durch die normierten Geschwindigkeitsgipfel) ließen sich - bis auf eine signifikante Abnahme der „Abstrich“-Geschwindigkeit bei Patienten - keine wesentlichen Unterschiede vermerken. Die Variationskoeffizienten (VK) der kinematischen Parameter in Aufgabe 4 (siehe Tabelle 7) waren für die Kontrollpersonen sehr klein, was eine hohe Wiederholungsgenauigkeit der Bewegungen belegt. Der Gruppenvergleich zeigte eine signifikant geringere Wiederholungsgenauigkeit bei den Patienten mit ET. Die Bewegungen beim Übereinanderzeichnen von Kreisen wurden vor allem bezüglich der Größe und der Geschwindigkeit von den Patienten wenig wiederholungsgenau ausgeführt (siehe VK mittlere vertikale „Stroke“-Länge, VK mittlere Dauer eines „Strokes“, VK normierte Geschwindigkeitsgipfel).

Abbildung 9: Beispiel für das Zeichnen von übereinanderliegenden Kreisen bei einem Patient mit ET und einer Kontrollpersonen

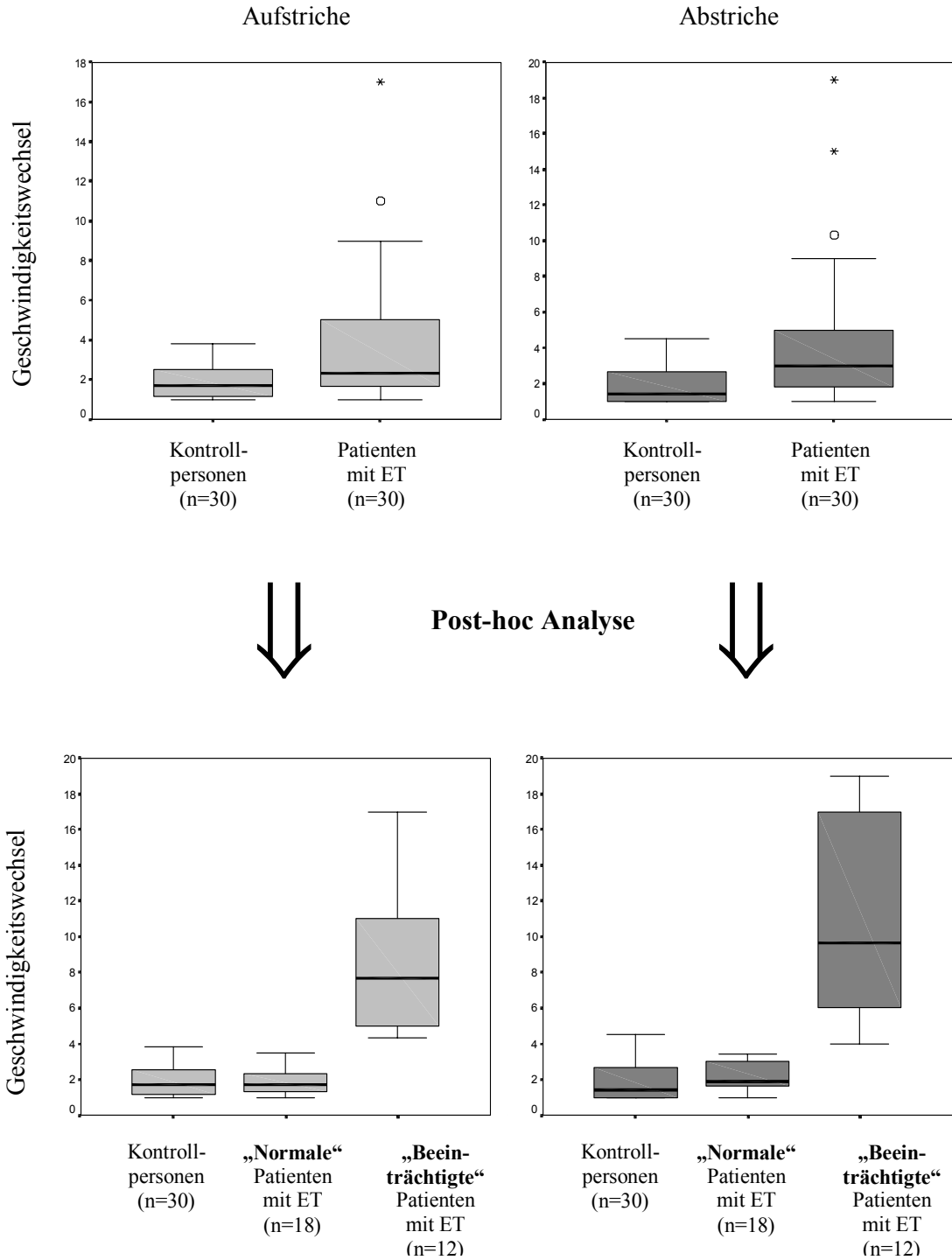


y (mm): aufeinanderfolgende Positionswerte in der vertikalen Richtung. x (mm): aufeinanderfolgende Positionswerte in der horizontalen Richtung. t (ms): zeitlicher Verlauf. v_y (mm/s): Geschwindigkeit in y-Richtung. z (N): Druck.
Beachte die unterschiedliche Skalierung der Abbildungen (A) bis (D).

Die linksseitigen Abbildungen zeigen die Zeichenspur einer gesunden Kontrollperson (A) mit regelmäßigen stereotypen eingipfligen Geschwindigkeitsprofilen (C) und einem normalen Schreibdruck (D).

Die rechtsseitigen Abbildungen zeigen die Zeichenspur eines Patienten mit ET. Es ist ersichtlich, dass der Patient die Aufgabe nur bedingt durchführen konnte. Insgesamt zeichnete er in drei Sekunden lediglich zwei „Kreise“. Aufgrund der superpositionierten Tremorbewegungen hat der Kreis die Gestalt eines Sechsecks (A, B). Die Auf- und Abstriche sind dominiert vom Tremor (C). Der Schreibdruck ist kompensatorisch erhöht (D).

Abbildung 10: Box plot Präsentationen der Auf- bzw. Abstrich-basierten Geschwindigkeitswechsel in Aufgabe 4 (Übereinanderzeichnen von Kreisen) bei Patienten mit ET und Kontrollpersonen



Cut-off: 95% Perzentile, NIV 4

Tabelle 7: Schriftkennwerte in Aufgabe 4 bei Kontrollpersonen und Patienten mit ET

Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte (Übereinanderzeichnen von Kreisen)

Kinematische Kennwerte	Kontrollpersonen (n = 30)			Patienten (n = 30)			p-Wert*
	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)							
Aufstriche	8,1	8,4	(3,9 / 16,9)	6,5	4,8	(1,2 / 19,0)	0,115
Abstriche	8,1	8,2	(3,8 / 16,9)	6,5	4,8	(1,3 / 18,5)	0,093
VK für Aufstriche	0,08	0,07	(0,02 / 0,16)	0,207	0,144	(0,02 / 0,81)	0,004
VK für Abstriche	0,08	0,07	(0,01 / 0,15)	0,172	0,13	(0,01 / 0,61)	0,015
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)							
Aufstriche	195,0	153,1	(87,7 / 602,5)	298,2	210,9	(104 / 1279)	0,071
Abstriche	192,9	144,7	(87,5 / 631,5)	325,2	206,7	(109 / 1564)	0,048
VK für Aufstriche	0,129	0,054	(0,01 / 1,45)	0,22	0,158	(0,01 / 0,98)	0,036
VK für Abstriche	0,123	0,05	(0,002 / 1,36)	0,195	0,109	(0,02 / 0,74)	0,015
Mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche (1/s)	3,16	3,22	(0,81 / 5,71)	2,54	2,39	(0,36 / 4,62)	0,065
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)							
Aufstriche	10,4	10,7	(3,0 / 18,6)	12,2	11,9	(3,4 / 22,6)	0,135
Abstriche	-11,0	-11,8	(-18,3 / -3,8)	-11,3	-12,3	(-16,3 / -2,7)	0,657
VK für Aufstriche	0,077	0,05	(0,005 / 0,36)	0,218	0,127	(0,02 / 0,74)	0,010
VK für Abstriche	-0,083	-0,063	(-0,33 / -0,01)	-0,213	-0,141	(-0,89 / -0,02)	0,016
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich							
Aufstriche	2,7	1,70	(1,0 / 5,0)	4,94	2,33	(1,0 / 27,4)	0,044
Abstriche	1,95	1,43	(1,0 / 4,5)	5,80	3,00	(1,0 / 38,5)	0,006

Allgemeine Schriftkennwerte (Übereinanderzeichnen von Kreisen)

Kinematische Kennwerte	Kontrollpersonen (n = 30)			Patienten (n = 30)			p-Wert*
	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,57	2,81	(1,0 / 3,4)	2,81	3,24	(0,7 / 3,5)	0,189
Länge der Schriftspur (mm)							
Stift aufgesetzt	203,95	170,5	(58,8 / 516,1)	116,82	93,1	(15,1 / 394,0)	0,002
Stift abgehoben	0	0,0	(0 / 0)	0	0,0	(0 / 0)	1,0
Zeit (ms)							
Stift aufgesetzt	2890	2998	(2137 / 3000)	3149	2996	(195 / 14022)	0,375
Stift abgehoben	0	0,0	(0 / 0)	0	0,0	(0 / 0)	1,000
Relativer Zeitanteil (% der Gesamtzeit)							
Stift aufgesetzt	100	100	(100 / 100)	100	100	(100 / 100)	1,0
Mittlere vertikale Geschwindigkeit (mm/s)							
Stift aufgesetzt	72,69	58,8	(19,6 / 241,5)	43,27	40,7	(6,0 / 102,2)	0,006
Stift abgehoben	0	0,0	(0 / 0)	0	0,0	(0 / 0)	1,0

Min.: Minimum; Max.: Maximum; VK: Variationskoeffizient. *Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben: p-Werte <0,05 sind fett gedruckt. **Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Tabelle 8: Post-hoc unterteilte Schriftkennwerte in Aufgabe 4

Schriftkennwerte (Übereinanderzeichnen von Kreisen)

Kinematische Kennwerte	Kontrollpersonen (n = 30)		"Normale" Patientengruppe (n = 18)		"Beeinträchtigte" Patientengruppe (n = 12)	
	Mittelwert	(Min. / Max.)	Mittelwert	(Min. / Max.)	Mittelwert	(Min. / Max.)
Geschwindigkeitswechsel pro Auf-/Abstrich						
Aufstriche	2,07	(1,0 / 5,0)	1,42	(1,0 / 1,9)	6,93	(4,1 / 27,4)
Abstriche	1,95	(1,0 / 4,5)	1,56	(1,0 / 1,8)	8,18	(4,0 / 38,5)
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,57	(1,0 / 3,4)	2,66	(0,66 / 3,46)	3,07	(1,08 / 3,46)
Länge der Schriftspur (mm)	203,95	(58,8 / 516,1)	150,42	(31,5 / 394,0)	60,81	(15,1 / 156,0)
Mittlere Dauer eines "Strokes"						
VK für Abstriche	0,129	(0,01 / 1,45)	0,096	(0,008 / 0,303)	0,412	(0,142 / 0,985)
VK für Aufstriche	0,123	(0,002 / 1,36)	0,102	(0,021 / 0,297)	0,341	(0,09 / 0,737)
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)						
VK für Abstriche	0,077	(0,005 / 0,36)	0,104	(0,021 / 0,27)	0,409	(0,125 / 0,741)
VK für Aufstriche	-0,083	(-0,33 / -0,01)	-0,089	(-0,171 / -0,022)	-0,418	(-0,895 / -0,033)

Min.: Minimum; Max.: Maximum; VK: Variationskoeffizient. *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Es wurde anhand der Richtungsinversionen (NIV) eine post-hoc Unterteilung der Patienten in eine „normale“ und „beeinträchtigte“ Gruppe vorgenommen (Cut off: 95% Perzentile, NIV 4).

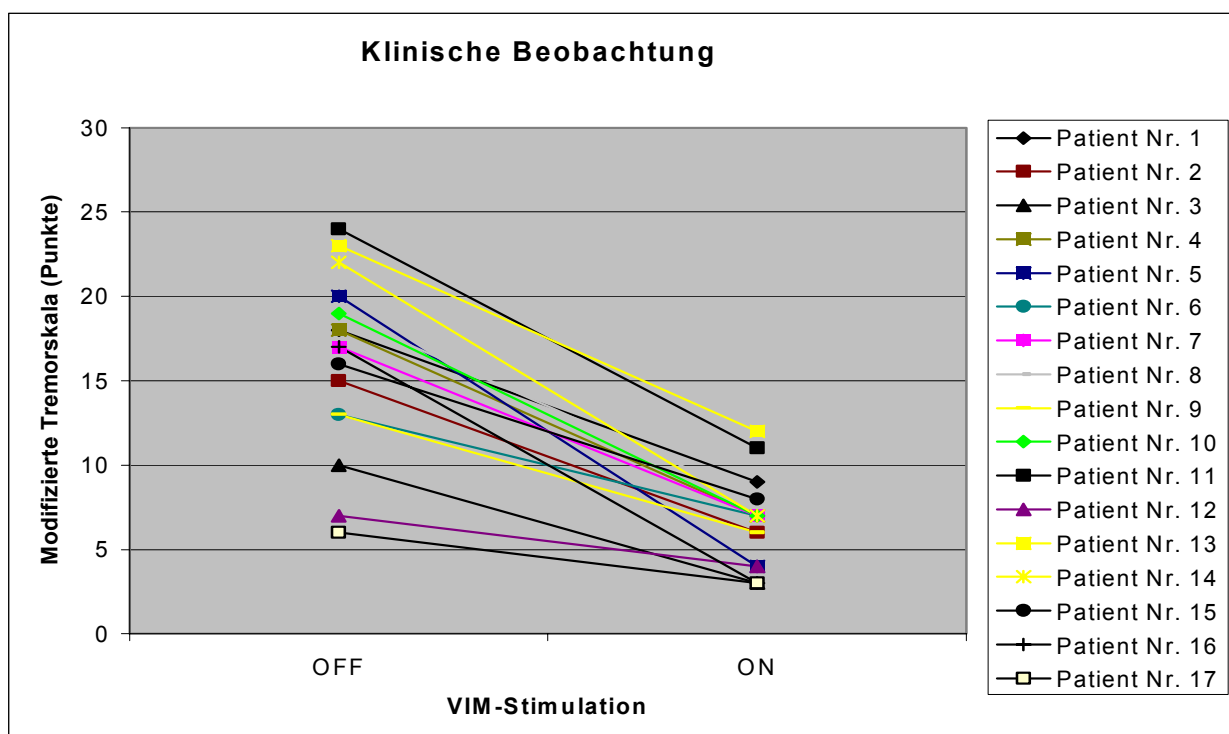
4.2 Einfluss einer kontinuierlichen elektrischen Hochfrequenzstimulation des kontralateralen VIM-Kernes auf die Schreib- und Zeichenbewegungen bei Patienten mit ET

4.2.1 Vergleich „Stimulation“ versus „keine Stimulation“

Patienten mit ET wurden vor und während der kontinuierlichen Hochfrequenzstimulation nach der klinischen Tremor-Beurteilungsskala (Tolosa et al. 1993) standardisiert untersucht. Dabei wurden sechs von 23 Bewertungseinheiten (engl. „items“) ausgewertet, um unter Verwendung subjektiver klinischer Methoden die Auswirkung der kontinuierlichen Hochfrequenzstimulation zu erfassen. Die Items wurden entsprechend der modifizierten Tremorskala für den Arm (siehe 3.1) ausgewählt.

Die Abbildung 11 fasst die klinischen Untersuchungsbefunde gemäß der modifizierten Tremorskala vor und während der kontinuierlichen Hochfrequenzstimulation zusammen. Die modifizierte Tremorskala erreichte ohne VIM-Stimulation einen mittleren Punktwert von $16 \pm 5,2$ Punkten und unter VIM-Stimulation einen mittleren Punktwert von $7 \pm 2,6$ Punkten. 15 Patienten profitierten eindeutig von der Stimulation, zwei Patienten (Patient Nr. 12 und Nr. 17) verbesserten sich dagegen nur leichtgradig (bei geringfügiger Symptomatik im „OFF“).

Abbildung 11: Klinische Beobachtung bei Patienten mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation



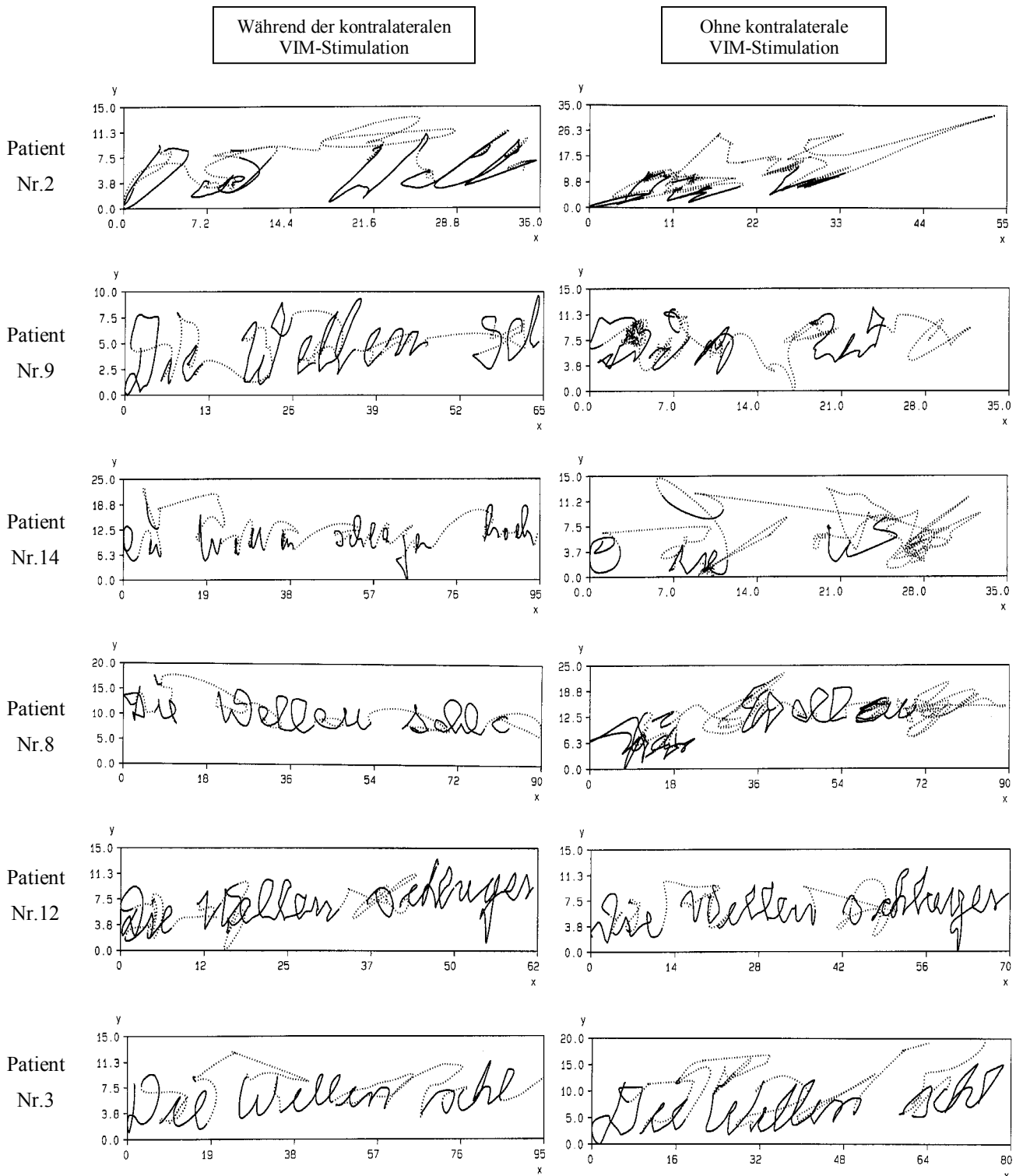
Schreiben eines Satzes (Aufgabe 1):

Während der kontinuierlichen elektrischen Hochfrequenzstimulation des kontralateralen VIM-Kernes konnten die Patienten die Schreibaufgabe besser bewältigen: Insgesamt konnten die Patienten mehr Buchstaben schreiben, die Lesbarkeit nahm zu (siehe Abbildung 12). Ein repräsentatives Beispiel für das Schreiben des Satzes „Die Wellen schlagen hoch“ mit und ohne VIM-Stimulation ist in Abbildung 13 dargestellt.

Vergleicht man die Auf- und Abstrich-basierten kinematischen Parameter der Schreibaufgabe vor und während der VIM-Stimulation, so lässt sich folgendes feststellen (siehe Tabelle 9): Während der Stimulation schrieben die Patienten langsamer, verdeutlicht wird dies durch die Abnahme der normierten Geschwindigkeitsgipfel als ein von der Schriftgröße unabhängiges Maß der Schreibgeschwindigkeit. Dies ist, wie das Beispiel in Abbildung 13 zeigt, nicht als Verschlechterung der Feinmotorik zu werten, sondern darauf zurückzuführen, dass die schnellen Tremorbewegungen durch die VIM-Stimulation reduziert werden. Die Schreibpathologie blieb jedoch überwiegend erhalten. Unter Stimulation konnte der Automatisierungsgrad nicht gebessert werden (d.h. die Anzahl der Richtungsinversonen nahm nicht ab). Die Schriftgröße zeigte keinen wesentlichen Unterschied während der VIM-Stimulation (siehe mittlere vertikale „Stroke“-Länge). Die mittlere Dauer eines „Strokes“ und die mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche zeigten sich nicht wesentlich unterschiedlich.

In der Analyse der allgemeinen Schriftkennwerte (siehe Tabelle 9) konnte als indirekter Indikator für die Tremorreduktion eine signifikante Abnahme des mittleren Schreibdrucks während der Stimulation festgestellt werden, d.h. die Patienten müssen ihre Bewegungen nicht mehr durch vermehrtes Drücken stabilisieren. Als Zeichen der weitgehend erhaltenen Schreibpathologie lassen sich vor und während der Stimulation bezüglich der zurückgelegten Strecke der Schreibbewegungen (siehe Länge der Schriftspur), der Zeit, des relativen Zeitanteils und der Geschwindigkeit der Schreibbewegungen (siehe mittlere vertikale Geschwindigkeit) keine Gruppenunterschiede eruieren.

Abbildung 12: Schreibproben von Patienten mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation

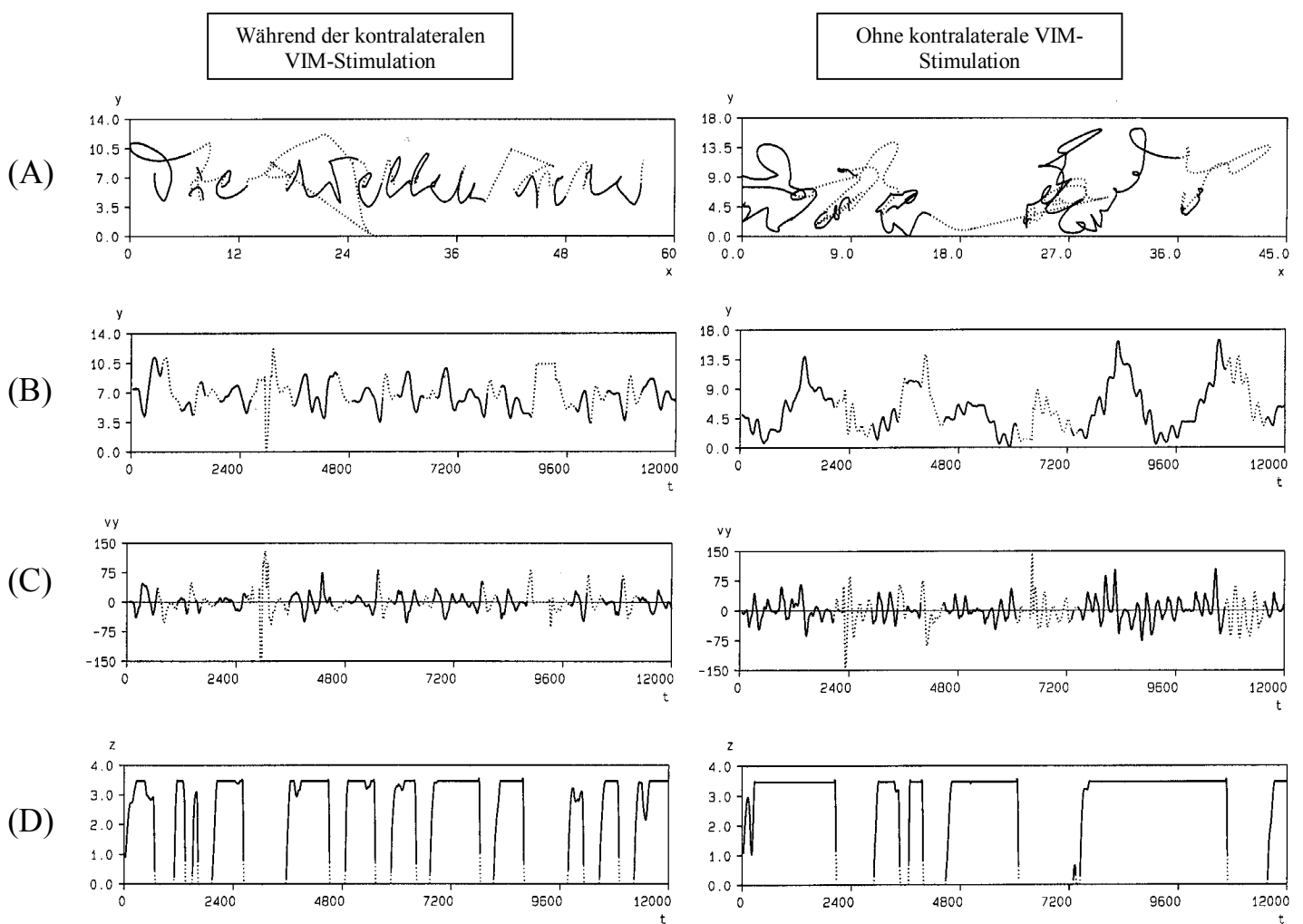


y (mm): aufeinanderfolgende Positionswerte in der vertikalen Richtung. x (mm): aufeinanderfolgende Positionswerte in der horizontalen Richtung.

Beachte die unterschiedliche Skalierung der Abbildungen.

Der Patient Nr. 2 ist so schwer durch den Tremor beeinträchtigt, dass selbst während der VIM-Stimulation die Aufgabe nicht ausgeführt werden kann. Die Patienten Nr. 9, Nr. 14 und Nr. 8 sind ohne VIM-Stimulation stark durch den Tremor behindert, erst während der Stimulation können die Patienten den Satz leserlich schreiben. Die Patienten Nr. 12 und Nr. 3 sind nur geringfügig durch den Tremor beeinträchtigt, die VIM-Stimulation ändert das Schriftbild kaum.

Abbildung 13: Schreibproben bei einem Patient mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation



y (mm): aufeinanderfolgende Positionswerte in der vertikalen Richtung. x (mm): aufeinanderfolgende Positionswerte in der horizontalen Richtung. t (ms): zeitlicher Verlauf. v_y (mm/s): Geschwindigkeit in y -Richtung. z (N): Druck.
Beachte die unterschiedliche Skalierung der Abbildungen (A) bis (D).

Beispiel eines schwer beeinträchtigten Patienten mit ET: Die linke Hälfte der Abbildung zeigt die Schriftspur des Patienten während der VIM-Stimulation. Die Schriftspur ist zwar „krakelig“ aber lesbar (A). Das kinematische Profil ist gestört im Sinne eines

Automatisierungsverlustes (C) und mit erhöhtem Auflagedruck (D). Die rechte Hälfte der Abbildung zeigt die Schriftspur ohne VIM-Stimulation. Der Patient ist nicht mehr in der Lage, eine leserliche Schriftspur zu produzieren.

Tabelle 9: Schriftkennwerte in Aufgabe 1 bei Patienten mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation

Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte ("Die Wellen schlagen hoch")

Kinematische Kennwerte	Patienten <i>ohne</i> Stimulation (n = 14)			Patienten <i>mit</i> Stimulation (n = 14)			p-Wert*
	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)							
Aufstriche	4,3	4,02	(1,8 / 6,4)	4,2	4,0	(2,6 / 6,9)	0,875
Abstriche	4,3	3,97	(2,2 / 5,9)	4,3	4,0	(2,1 / 7,1)	0,925
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)							
Aufstriche	170,4	170,9	(100,4 / 272,7)	181,9	178,3	(99,4 / 239,1)	0,397
Abstriche	177,2	161,3	(94,4 / 328,8)	193,8	205,3	(116,9 / 262,1)	0,300
Mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche (1/s)	3,23	2,98	(1,64 / 5,13)	2,78	2,59	(2,11 / 4,63)	0,198
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)							
Aufstriche	14,6	14,40	(10,9 / 19,3)	12,2	11,8	(8,9 / 18,3)	0,026
Abstriche	-14,2	-14,10	(-18,7 / -8,6)	-11,6	-10,8	(-16,1 / -8,1)	0,011
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich							
Aufstriche	2,3	2,06	(1,0 / 4,0)	2,38	2,48	(1,0 / 3,6)	0,826
Abstriche	2,74	2,27	(1,0 / 5,9)	2,62	2,64	(1,0 / 4,0)	0,778

Allgemeine Schriftkennwerte ("Die Wellen schlagen hoch")

Kinematische Kennwerte	Patienten <i>ohne</i> Stimulation (n = 14)			Patienten <i>mit</i> Stimulation (n = 14)			p-Wert*
	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,76	3,11	(0,78 / 3,52)	2,51	2,82	(0,75 / 3,64)	0,016
Länge der Schriftspur (mm)							
Stift aufgesetzt	293,26	298,85	(65,5 / 493,4)	271,0	280,5	(175,7 / 393,7)	0,551
Stift abgehoben	200,94	162,5	(82,7 / 377,6)	169,1	163,1	(72,1 / 279,4)	0,14
Zeit (ms)							
Stift aufgesetzt	9444	9901,0	(2711 / 17241)	10246	9906	(6392 / 16802)	0,245
Stift abgehoben	4854	4497,0	(2342 / 9202)	4513	4791	(1991 / 7202)	0,826
Relativer Zeitanteil (% der Gesamtzeit)							
Stift aufgesetzt	64	68	(37 / 86)	69	68	(51 / 86)	0,221
Mittlere vertikale Geschwindigkeit (mm/s)							
Stift aufgesetzt	31,98	32,1	(11,0 / 66,5)	27,1	26,2	(19,2 / 41,7)	0,198
Stift abgehoben	42,68	40,6	(21,3 / 68,2)	37,9	36,5	(25,6 / 59,7)	0,330

Min.: Minimum; Max.: Maximum. *Wilcoxon-Test für paarige Stichproben: p-Werte <0,05 sind **fett** gedruckt.

**Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

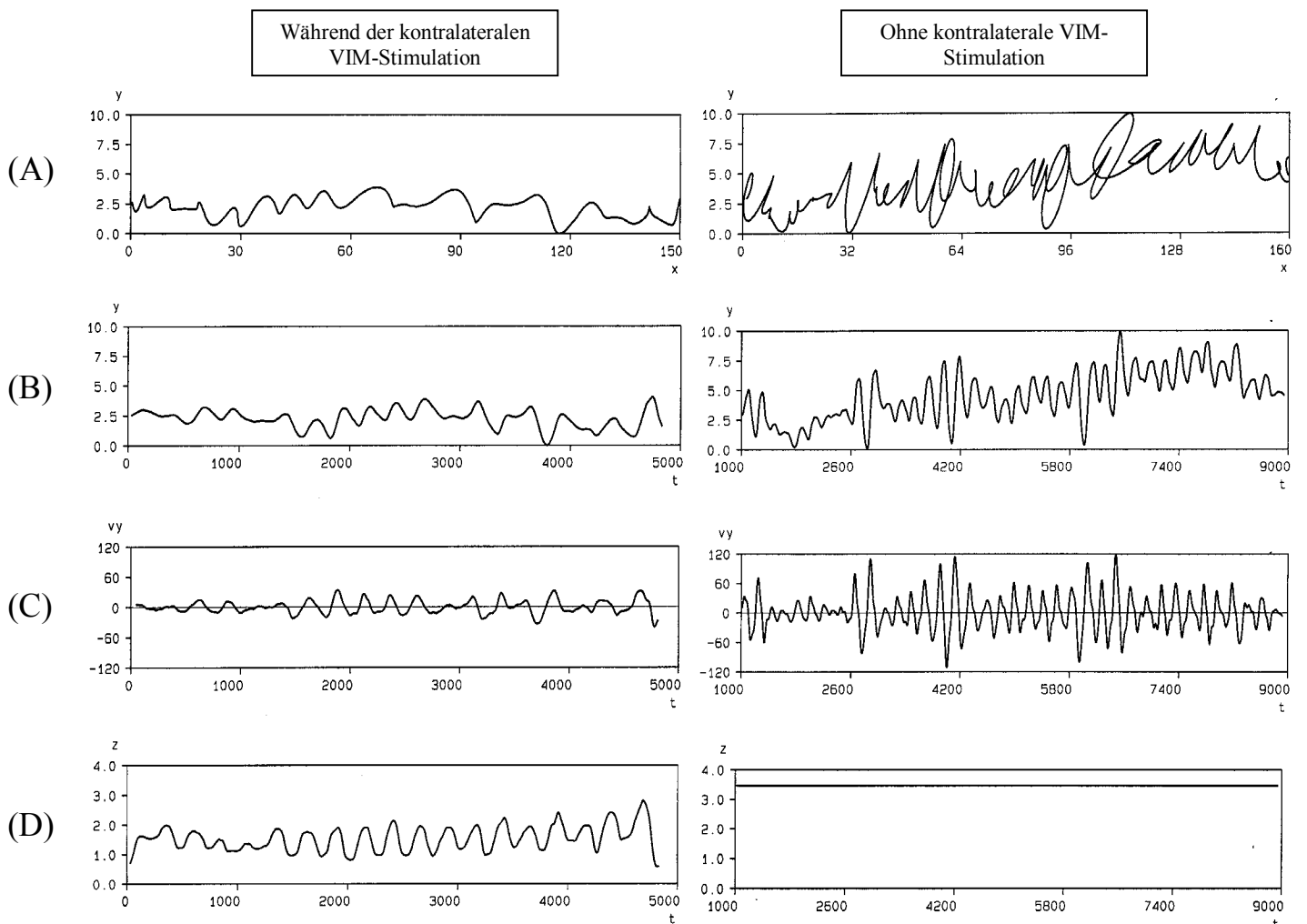
Freihandzeichnen einer horizontalen Linie (Aufgabe 3):

Nach Abschalten des VIM-Stimulators dominierten Tremorbewegungen die Schriftspur der Zeichenaufgabe. Die Patienten verwendeten in der „OFF“-Bedingung einen höheren Schreibdruck. Ein repräsentatives Beispiel für das Linienzeichnen ohne und mit VIM-Stimulation gibt Abbildung 14 wieder.

Die segmentierte Schreibanalyse der Bewegungen vor und während der VIM-Stimulation ergab folgendes Befundmuster: Für alle Schriftkennwerte konnten signifikante stimulationsbedingte Unterschiede festgestellt werden. Die Tremoramplitude (ausgedrückt durch die mittlere vertikale „Stroke“-Länge) nahm während der Stimulation wesentlich ab (siehe auch Abbildung 15), d.h. die tremorbedingte Bewegungsauslenkung während des Linienzeichnens wurde durch die VIM-Stimulation deutlich reduziert. Dadurch wurde die Bewegungsausführung weniger durch superpositionierte unwillkürliche Bewegungen gestört. Dies ging mit einer signifikanten Abnahme der Zeichengeschwindigkeit (ausgedrückt durch die mittlere Dauer eines „Strokes“) und mit einer Abnahme der normierten Geschwindigkeitsgipfel (als ein von der Schriftgröße unabhängiges Maß für die Schreibgeschwindigkeit, siehe auch Abbildung 15) einher. Dies ermöglichte dem Patienten während der Stimulation eine vermehrte motorische Kontrolle, d.h. die Bewegungen konnten besser kontrolliert werden, was sich in einer Abnahme des Automatisierungsgrads während der VIM-Stimulation widerspiegelte (Zunahme der Richtungsinversonen). Die Tremorfrequenz (ausgedrückt durch die mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche) nahm ab. Insgesamt ermöglichte dies eine vermehrte sensomotorische Kontrolle während der Stimulation. Die Mittelwerte, Mediane, Minima und Maxima der Auf- bzw. Abstrich-basierten Schriftkennwerte sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Vergleicht man die allgemeinen Schriftkennwerte (Tabelle 10), sind folgende Befunde festzuhalten: Die Patienten legten während der Stimulation mit aufgesetztem Stift eine geringere Zeichenstrecke (s. Länge der Schriftspur) aufgrund einer Reduktion der tremorbedingten Bewegungsauslenkung zurück. Die zwei Punkte konnten während des Linienzeichnens kontrollierter und deswegen „direkter“ verbunden werden. Während der VIM-Stimulation zeigte sich eine Abnahme sowohl der Zeichengeschwindigkeit als auch des mittleren Schreibdrucks (siehe Abbildung 16).

Abbildung 14: Beispiel für das Zeichnen einer horizontalen Linie bei einem Patienten mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation



y (mm): aufeinanderfolgende Positionswerte in der vertikalen Richtung. x (mm): aufeinanderfolgende Positionswerte in der horizontalen Richtung. t (ms): zeitlicher Verlauf. v_y (mm/s): Geschwindigkeit in y -Richtung. z (N): Druck.
Beachte die unterschiedliche Skalierung der Abbildungen (A) bis (D).

Der Patient konnte ohne VIM-Stimulation (rechter Teil der Abbildung) die Zeichenaufgabe aufgrund schneller, großamplitudiger Auf- und Abbewegungen bei hoher Tremorfrequenz (A-C) nicht ausführen. Es wurde dabei ein maximaler vertikaler Schreibdruck ausgeübt (D).

Während der VIM-Stimulation (linker Teil der Abbildung) zeigte der Patient ein weniger ausgeprägtes „Schlangenlinien-Muster“ (A), die Auf- und Abbewegungen minimierten sich (B), die Tremorfrequenz nahm ab (C) und der vertikale Schreibdruck normalisierte sich (D).

Abbildung 15: Box plot Präsentationen Auf- bzw. Abstrich-basierter Schriftkennwerte in Aufgabe 3 (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie) bei zehn Patienten mit ET

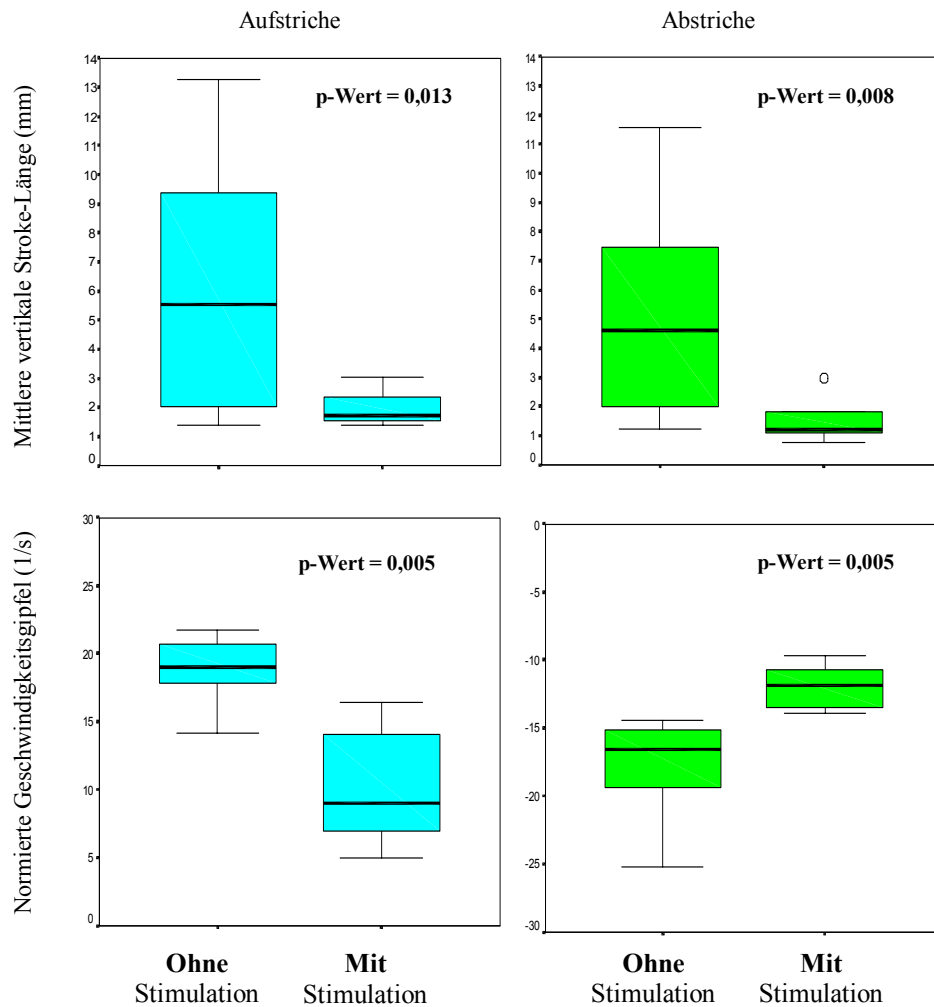


Abbildung 16: Box plot Präsentationen allgemeiner Schriftkennwerte in Aufgabe 3 (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie) bei zehn Patienten mit ET

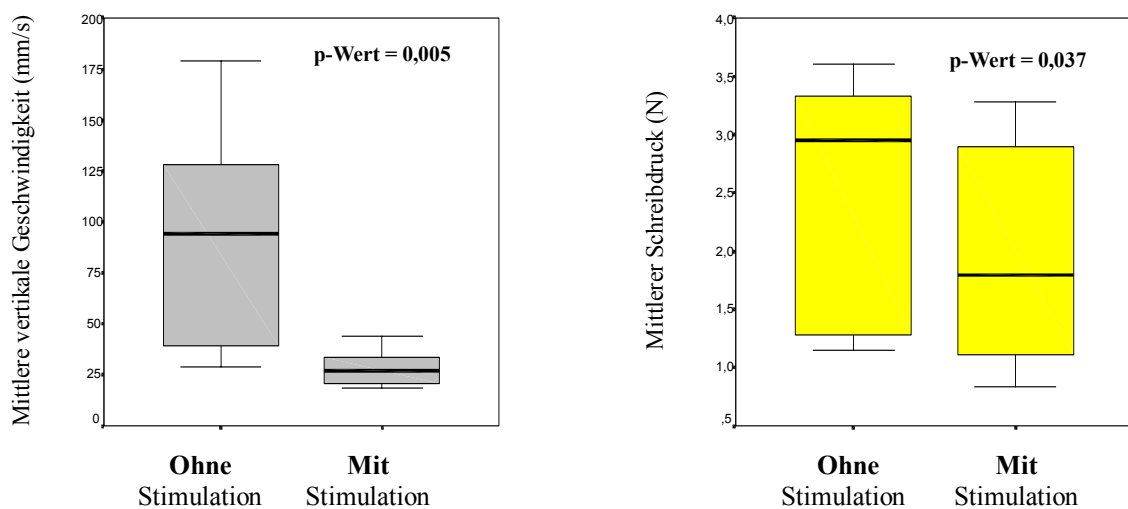


Tabelle 10: Schriftkennwerte in Aufgabe 3 bei Patienten mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation

Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie)

Kinematische Kennwerte	Patienten <i>ohne</i> Stimulation (n = 10)			Patienten <i>mit</i> Stimulation (n = 10)			p-Wert*
	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)							
Aufstriche	6,02	5,53	(1,4 / 13,2)	1,92	1,71	(1,4 / 3,0)	0,013
Abstriche	5,1	4,62	(1,2 / 11,6)	1,46	1,20	(0,8 / 2,9)	0,008
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)							
Aufstriche	123	105	(73,5 / 234,8)	1035,9	907,3	(131 / 2440)	0,005
Abstriche	120,1	109	(58,0 / 225,2)	475,1	352,0	(132 / 1076)	0,005
Mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche (1/s)	4,65	4,68	(2,1 / 7,6)	1,50	0,67	(0,3 / 3,8)	0,005
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)							
Aufstriche	18,78	18,99	(14,2 / 21,8)	10,22	9,0	(4,9 / 16,4)	0,005
Abstriche	-17,74	-16,58	(-25,2 / -14,4)	-12	-11,8	(-18,0 / -6,1)	0,005
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich							
Aufstriche	1,68	1,00	(1,0 / 4,7)	23,21	20,34	(1,0 / 59,0)	0,007
Abstriche	1,68	1,08	(1,0 / 4,7)	9,61	8,93	(1,1 / 21,5)	0,005

Allgemeine Schriftkennwerte (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie)

Kinematische Kennwerte	Patienten <i>ohne</i> Stimulation (n = 10)			Patienten <i>mit</i> Stimulation (n = 10)			p-Wert*
	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,46	2,95	(1,1 / 3,6)	1,97	1,80	(0,8 / 3,3)	0,037
Länge der Schriftspur (mm)							
Stift aufgesetzt	345,1	205,3	(157,3 / 783,5)	160,7	157,3	(144,1 / 191,2)	0,028
Stift abgehoben	0	0,0	(0 / 0)	0,36	0	(0 / 3,6)	0,317
Zeit (ms)							
Stift aufgesetzt	4179	4342	(439 / 6165)	6141	5863	(4028 / 8776)	0,047
Stift abgehoben	0,5	0	(0 / 5)	8	0	(0 / 83)	0,655
Relativer Zeitanteil (% der Gesamtzeit)							
Stift aufgesetzt	100	100	(100 / 100)	100	100	(98 / 100)	0,371
Mittlere vertikale Geschwindigkeit (mm/s)							
Stift aufgesetzt	110,80	94,3	(29 / 358,3)	28,1	27,0	(18,8 / 44,3)	0,005
Stift abgehoben	0,00	0,0	(0 / 0)	4,4	0,0	(0 / 43,9)	0,317

Min.: Minimum; Max.: Maximum. *Wilcoxon-Test für paarige Stichproben: p-Werte <0,05 sind **fett** gedruckt.

**Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

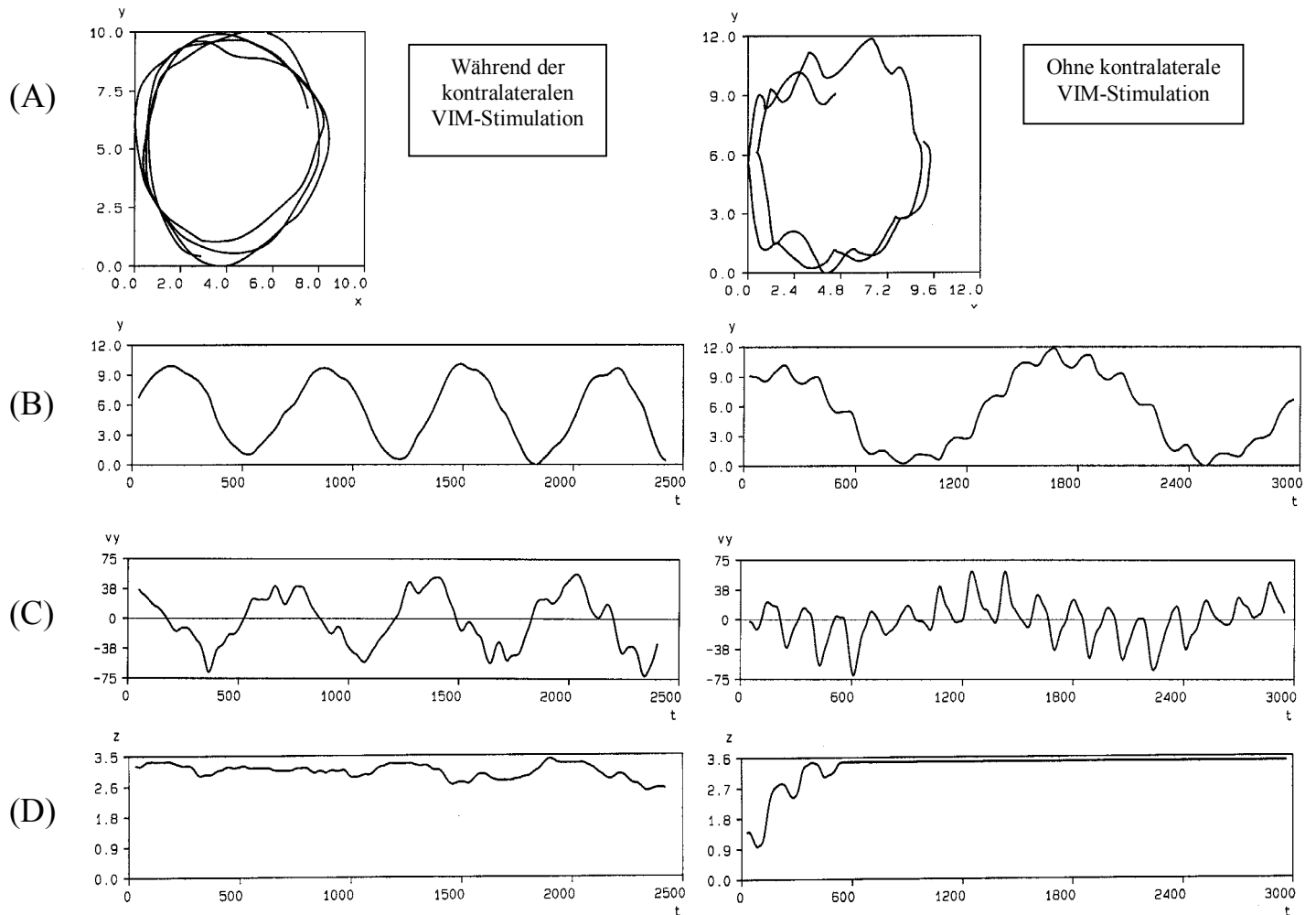
Übereinanderzeichnen von Kreisen (Aufgabe 4):

Während der kontralateralen VIM-Stimulation konnten die Patienten die Aufgabe besser bewältigen. Ohne VIM-Stimulation zeichneten die Patienten weniger Kreise übereinander. Abbildung 17 zeigt ein repräsentatives Beispiel für das Übereinanderzeichnen von Kreisen bei einem Patienten vor und während der VIM-Stimulation.

Die Segmentanalyse der Zeichenaufgabe bei Patienten mit ET vor und während der VIM-Stimulation ist in Tabelle 11 dargestellt. Während der Stimulation wiesen die Patienten eine höhere Wiederholungsgenauigkeit (gekennzeichnet durch den Variationskoeffizienten) auf. Dabei zeigte der Variationskoeffizient der kinematischen Kennwerte (VK mittlere vertikale Aufstrich-Länge, VK mittlere Dauer eines „Strokes“, VK normierte Geschwindigkeitsgipfel) signifikante Unterschiede: Die Patienten zeichneten die Kreise in Form, Größe und Geschwindigkeit wiederholungsgenauer. Zudem waren sie während der Stimulation weniger durch die unwillkürlichen Tremorbewegungen gestört, so dass die Zeichengeschwindigkeit (verdeutlicht durch die normierten Geschwindigkeitsgipfel) wesentlich abnahm (siehe Abbildung 18). Die Geschwindigkeitswechsel pro Auf- bzw. Abstrich als kinematischer Parameter für den Automatisierungsgrad blieb weitgehend von der Stimulation unbeeinflusst (siehe Abbildung 18). Ebenso wenig ließen sich eine verminderte Tremoramplitude oder Tremorfrequenz während der Stimulation nachweisen.

Bei der Analyse der allgemeinen Schriftkennwerte (siehe Tabelle 11) wird deutlich, dass der mittlere Schreibdruck sich während der Stimulation nicht wesentlich änderte. Ebenso wenig waren wesentliche Unterschiede bezüglich des Schreibdrucks, der Länge der Schriftspur bei aufgesetztem Stift und der mittleren vertikalen Geschwindigkeit zu konstatieren.

Abbildung 17: Beispiel für das Zeichnen von übereinanderliegenden Kreisen bei einem Patient mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation



y (mm): aufeinanderfolgende Positionswerte in der vertikalen Richtung. x (mm): aufeinanderfolgende Positionswerte in der horizontalen Richtung. t (ms): zeitlicher Verlauf. vy (mm/s): Geschwindigkeit in y-Richtung. z (N): Druck.
Beachte die unterschiedliche Skalierung der Abbildungen (A) bis (D).

Die rechtsseitige Abbildung zeigt die Zeichenspur eines Patienten ohne VIM-Stimulation. Es ist ersichtlich, dass der Patient im Vergleich zum linken Abbildungsteil (mit VIM-Stimulation) die Aufgabe wesentlich schlechter durchführen kann. Es werden weniger Kreise gezeichnet, durch die tremordominierten Auf- und Abstriche verändert sich die Gestalt der Kreise (A, B, C). Der Schreibdruck ist kompensatorisch erhöht (D).

Abbildung 18: Box plot Präsentationen Auf- bzw. Abstrich-basierter Schriftkennwerte in Aufgabe 4 (Übereinanderzeichnen von Kreisen) bei 15 Patienten mit ET

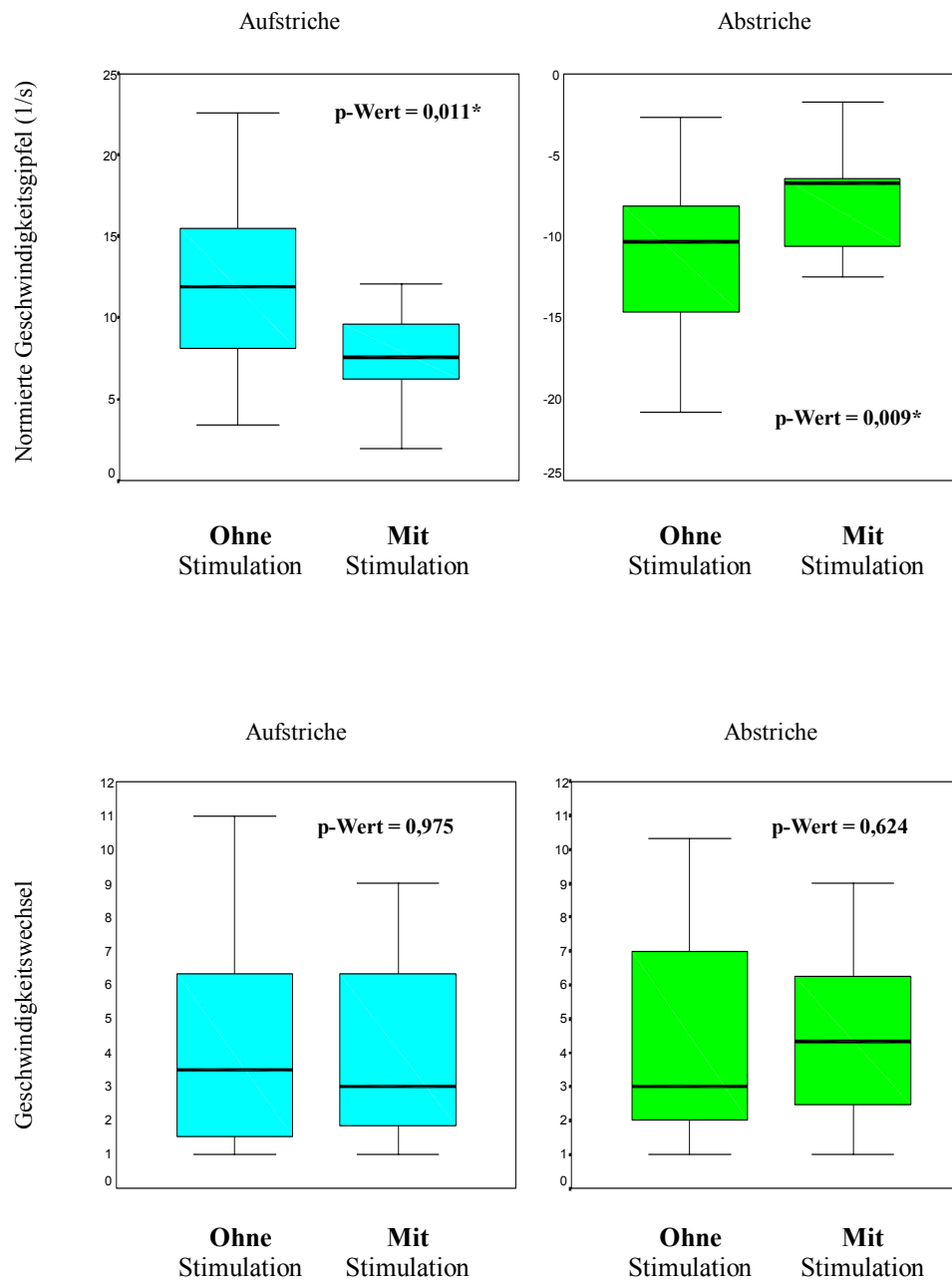


Tabelle 11: Schriftkennwerte in Aufgabe 4 bei Patienten mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation

Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte (Übereinanderzeichnen von Kreisen)

Kinematische Kennwerte	Patienten <i>ohne</i> Stimulation (n = 15)			Patienten <i>mit</i> Stimulation (n = 15)			p-Wert*
	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)							
Aufstriche	6,72	4,7	(1,0 / 19,0)	7,71	7,3	(1,5 / 18,8)	0,363
Abstriche	6,77	4,7	(0,8 / 18,5)	7,7	7,1	(1,9 / 19,0)	0,256
VK für Aufstriche	0,225	0,17	(0,03 / 0,68)	0,098	0,077	(0,03 / 0,26)	0,026
VK für Abstriche	0,202	0,168	(0,01 / 0,61)	0,102	0,08	(0,02 / 0,23)	0,074
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)							
Aufstriche	317,1	240,5	(88 / 1279)	309,0	261,7	(123,3 / 1092,5)	0,609
Abstriche	369,4	219,0	(64 / 1564)	384,1	307,5	(126,7 / 1897)	0,211
VK für Aufstriche	0,23	0,19	(0,01 / 0,67)	0,12	0,08	(0,006 / 0,38)	0,035
VK für Abstriche	0,23	0,16	(0,03 / 0,74)	0,11	0,06	(0,01 / 0,68)	0,019
Mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche (1/s)	2,54	2,05	(0,36 / 6,58)	2,04	1,76	(0,37 / 4,0)	0,167
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)							
Aufstriche	11,7	11,9	(3,4 / 22,6)	8,26	7,6	(2,0 / 18,1)	0,011
Abstriche	-11,1	-10,4	(-20,8 / -2,7)	-8,36	-6,7	(-17,1 / -1,8)	0,009
VK für Aufstriche	0,27	0,18	(0,03 / 0,74)	0,07	0,06	(0,01 / 0,27)	0,001
VK für Abstriche	-0,3	-0,2	(-0,9 / -0,03)	-0,1	-0,08	(-0,4 / -0,01)	0,003
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich							
Aufstriche	5,61	3,5	(1,0 / 27,4)	5,46	3,00	(1,0 / 29,0)	0,975
Abstriche	7,07	3,0	(1,0 / 38,5)	6,89	4,33	(1,0 / 45,0)	0,624

Allgemeine Schriftkennwerte (Übereinanderzeichnen von Kreisen)

Kinematische Kennwerte	Patienten <i>ohne</i> Stimulation (n = 15)			Patienten <i>mit</i> Stimulation (n = 15)			p-Wert*
	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	Mittelwert	Median	(Min. / Max.)	
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,7	3,20	(0,7 / 3,5)	2,56	2,56	(0,83 / 3,65)	0,191
Länge der Schriftspur (mm)							
Stift aufgesetzt	120,1	65,6	(15,1 / 394,0)	118,8	100,1	(31,9 / 291,8)	0,776
Stift abgehoben	0,2	0,0	(0 / 2,8)	0	0	(0 / 0)	0,317
Zeit (ms)							
Stift aufgesetzt	3490	2996	(195 / 14022)	3083	3000	(2122 / 5000)	0,861
Stift abgehoben	9	0	(0 / 128)	0	0	(0 / 0)	0,317
Relativer Zeitanteil (% der Gesamtzeit)							
Stift aufgesetzt	100	100	(96 / 100)	100	100	(100 / 100)	0,317
Mittlere vertikale Geschwindigkeit (mm/s)							
Stift aufgesetzt	42,3	22,7	(6,0 / 102,2)	39,0	39,2	(8,3 / 97,3)	0,410
Stift abgehoben	1,5	0	(0 / 22,1)	0	0	(0 / 0)	0,317

Min.: Minimum; Max.: Maximum; VK: Variationskoeffizient. *Wilcoxon-Test für paarige Stichproben: p-Werte <0,05 sind fett gedruckt. **Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

4.2.2 Einfluss der Stimulationsfrequenz und der Stimulationsamplitude

Bei acht Patienten mit VIM-Stimulation erfolgte während der Ausführung der Schreib- und Zeichenaufgaben eine systematische Variation einer Stimulationsvariable. Dabei wurde entweder die Frequenz mit konstanter Amplitude oder die Amplitude unter Beibehaltung der voreingestellten Frequenz geändert. Die konstante Stimulationsvariable entsprach der für den jeweiligen Patienten zur Dauerstimulation verwendeten Einstellung. Die Pulsbreite und die Elektrodenpolung wurden nicht geändert. Die bei den einzelnen Patienten verwendeten Frequenz- bzw. Amplitudenvariablen sind in Tabelle 3 (siehe 3.1) dargestellt.

Systematische Variation der Stimulationsfrequenz beim repetitivem Schreiben des Wortes „Wellen“ (Aufgabe 2):

Die Auf- bzw. Abstrich-basierten Schriftkennwerte der Patienten in Abhängigkeit der variierten Stimulationsvariablen sind in den Tabellen 12 bis 19 des Tabellenanhangs dargestellt. Als Maß für den Automatisierungsgrad der Schreibaufgabe wurden die normierten Geschwindigkeitsgipfel und die Anzahl der Richtungsinversionen herangezogen (siehe Abbildungen 19 und 20). Hier zeigten sich drei unterschiedliche Gruppen an Patienten:

Bei den Patienten Nr. 10, Nr. 11 und Nr. 13 (Gruppe 1) waren die Schreibbewegungen bei ineffizienter Stimulation kontinuierlich von ballistischen Tremorbewegungen überlagert, was zu einem „pseudonormalen“ Automatisierungsgrad führte. Unter schrittweiser Erhöhung der Stimulationsfrequenz konnte eine wesentliche Tremorreduktion erreicht werden. Dabei zeigte sich, dass Stimulationsfrequenzen unter 90 Hz den Tremor nicht nennenswert unterdrücken konnten, zum Teil verschlechterte sogar eine niederfrequente Stimulation den Tremor. Erst unter höheren Stimulationsfrequenzen (>90 Hz) kam es zu einer Abnahme des Automatisierungsgrades infolge der Tremorreduktion. Dies zeigte sich an einer progressiven Abnahme der normierten Geschwindigkeitsgipfel bzw. an der graduellen Zunahme der Richtungsinversionen. Die Patienten konnten aufgrund der tremorreduzierenden Wirkung der VIM-Stimulation ihre Schreibbewegungen deutlich besser kontrollieren. Die Abnahme des Automatisierungsgrades ist also ein positives Zeichen im Sinne der Tremorreduktion. Diese Gruppe zeichnete sich somit durch einen hohen Automatisierungsgrad bei deutlichem Tremor mit gutem Modulationseffekt unter gradueller VIM-Stimulation aus.

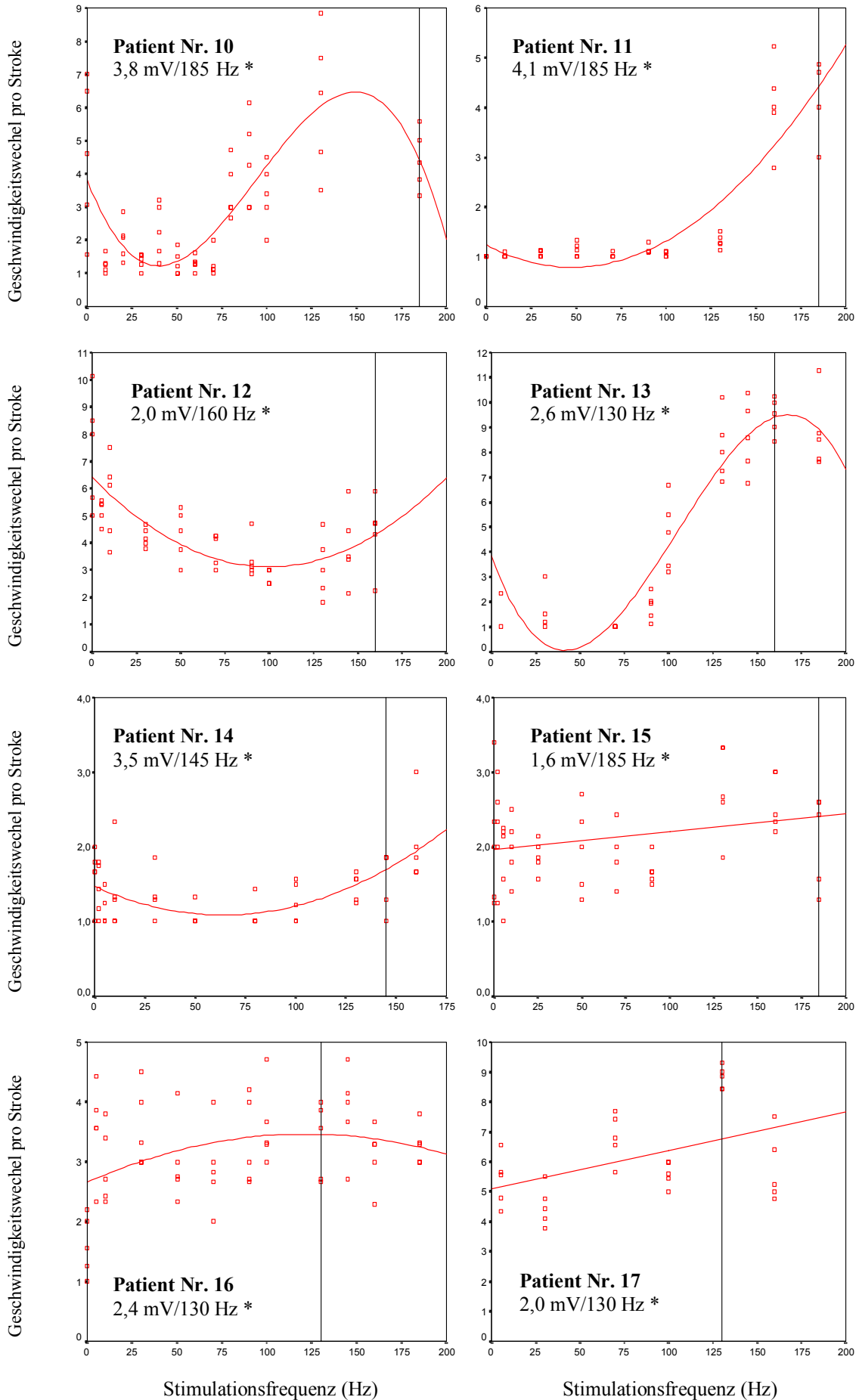
Die zweite Gruppe (Patient Nr. 14, Nr. 15 und Nr. 16) zeigte annähernd automatisierte Schreibbewegungen bei mittelschwerem Tremor. Die systematische Variation der Stimulationsfrequenz erbrachte lediglich einen diskreten Modulationseffekt bei einem weitgehend unveränderten Automatisierungsgrad.

Die Patienten Nr. 12 und Nr. 17 (Gruppe 3) waren nur leicht durch den Tremor beeinflusst. Die systematische Variation erbrachte aufgrund eines Thalamotomieeffektes keine wesentliche Änderung des Automatisierungsgrades.

Systematische Variation der Stimulationsfrequenz beim Freihandzeichnen einer horizontalen Linie (Aufgabe 3):

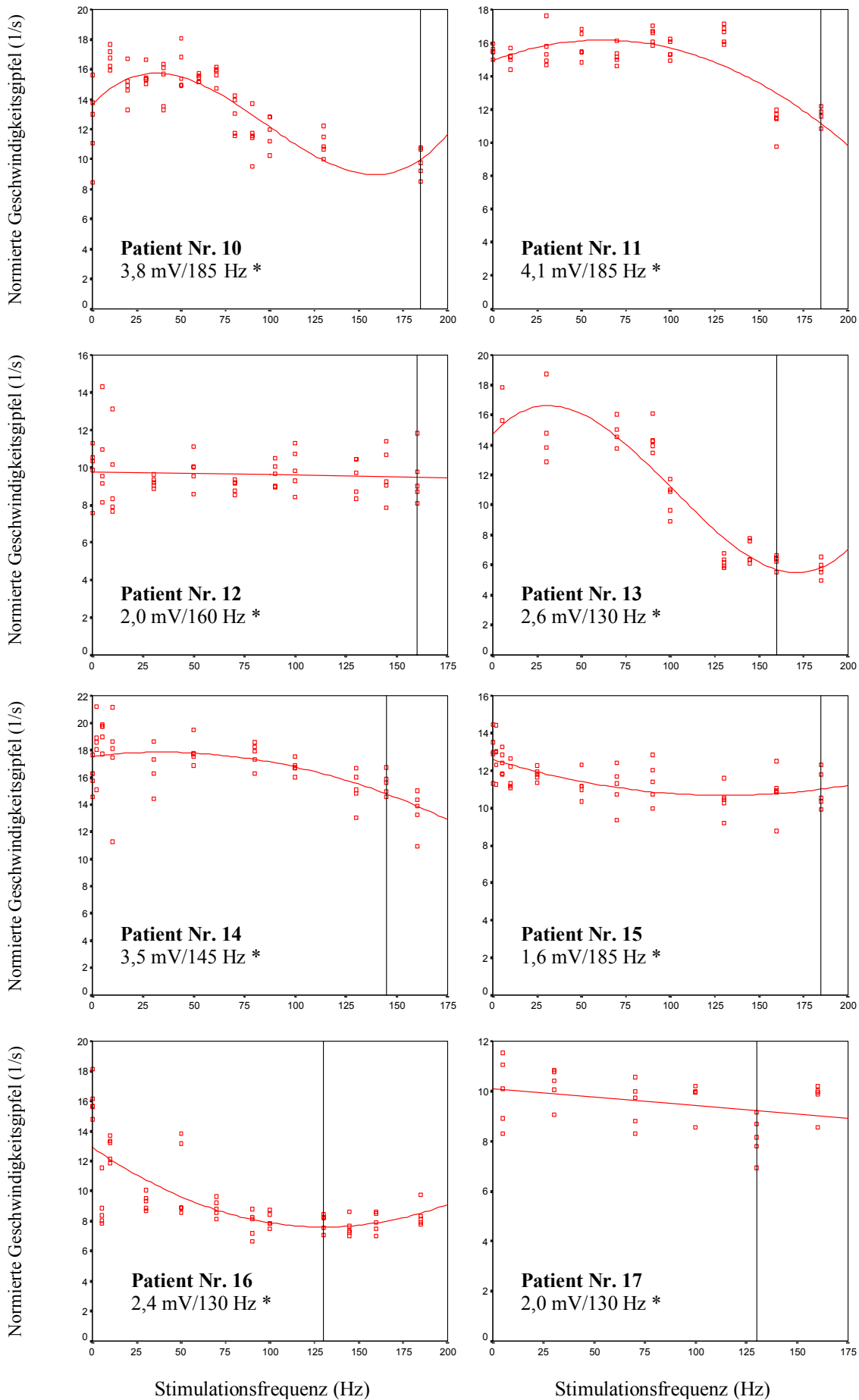
Die systematische Variation der Stimulationsvariablen beim Linienzeichnen erbrachte die in den Tabellen 20 bis 27 des Tabellenanhangs dargestellten Schriftkennwerte. Repräsentative Schriftproben eines Patienten (Nr. 10) mit ET unter schrittweiser Erhöhung der Stimulationsfrequenz sind in Abbildung 21 dargestellt. Vergleicht man die mittlere vertikale Stroke-Länge als Maß der Tremoramplitude, zeigen sich erhebliche inter-individuelle Unterschiede (siehe Abbildung 22): Patient Nr. 11 zeigte eine lineare Abnahme der Tremoramplitude mit zunehmender Stimulationsfrequenz. Bei den Patienten Nr. 10, Nr. 13, Nr. 14, Nr. 15 und Nr. 16 konnte bei niederfrequenter Stimulation (<75 Hz) zunächst eine Zunahme der Tremoramplitude festgestellt werden, erst bei hochfrequenter Stimulation (>75 Hz) kam es zu einer Besserung. Bei dieser Gruppe konnte ein „Schwellenwert“ abgegrenzt werden (Stimulationsfrequenz, bei der eine wesentliche Tremorreduktion erzielt wurde). Dabei erreichten die Patienten Nr. 10, Nr. 14, Nr. 15 und Nr. 16 bereits vor der Einstellung der zur Dauerstimulation verwendeten Frequenz einen optimalen Therapieeffekt. Bei den Patienten Nr. 12 und Nr. 17 hatte die Modifikation der Stimulationsvariablen aufgrund eines persistierenden Thalamotomieeffektes keinen Einfluss auf die Tremoramplitude.

Abbildung 19: Geschwindigkeitswechsel pro Stroke unter Änderung der Stimulationsfrequenz beim Schreiben des Wortes „Wellen“



* zur Dauerstimulation verwendete Variablen

Abbildung 20: Normierte Geschwindigkeitsgipfel unter Änderung der Stimulationsfrequenz beim Schreiben des Wortes „Wellen“



* zur Dauerstimulation verwendete Variablen

Abbildung 21: Linienzeichen eines Patienten (Nr. 10) unter schrittweiser Erhöhung der Stimulationsfrequenz

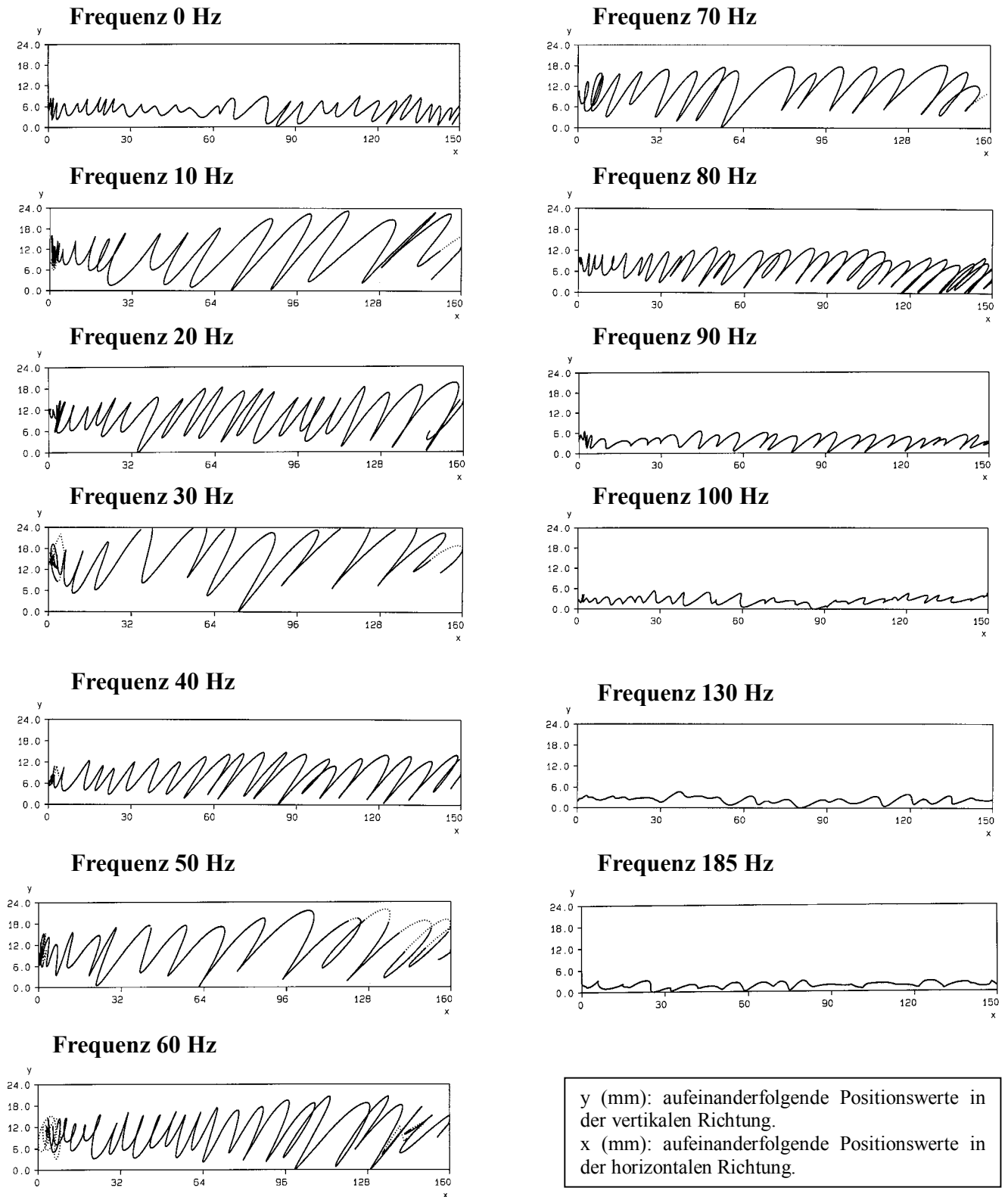
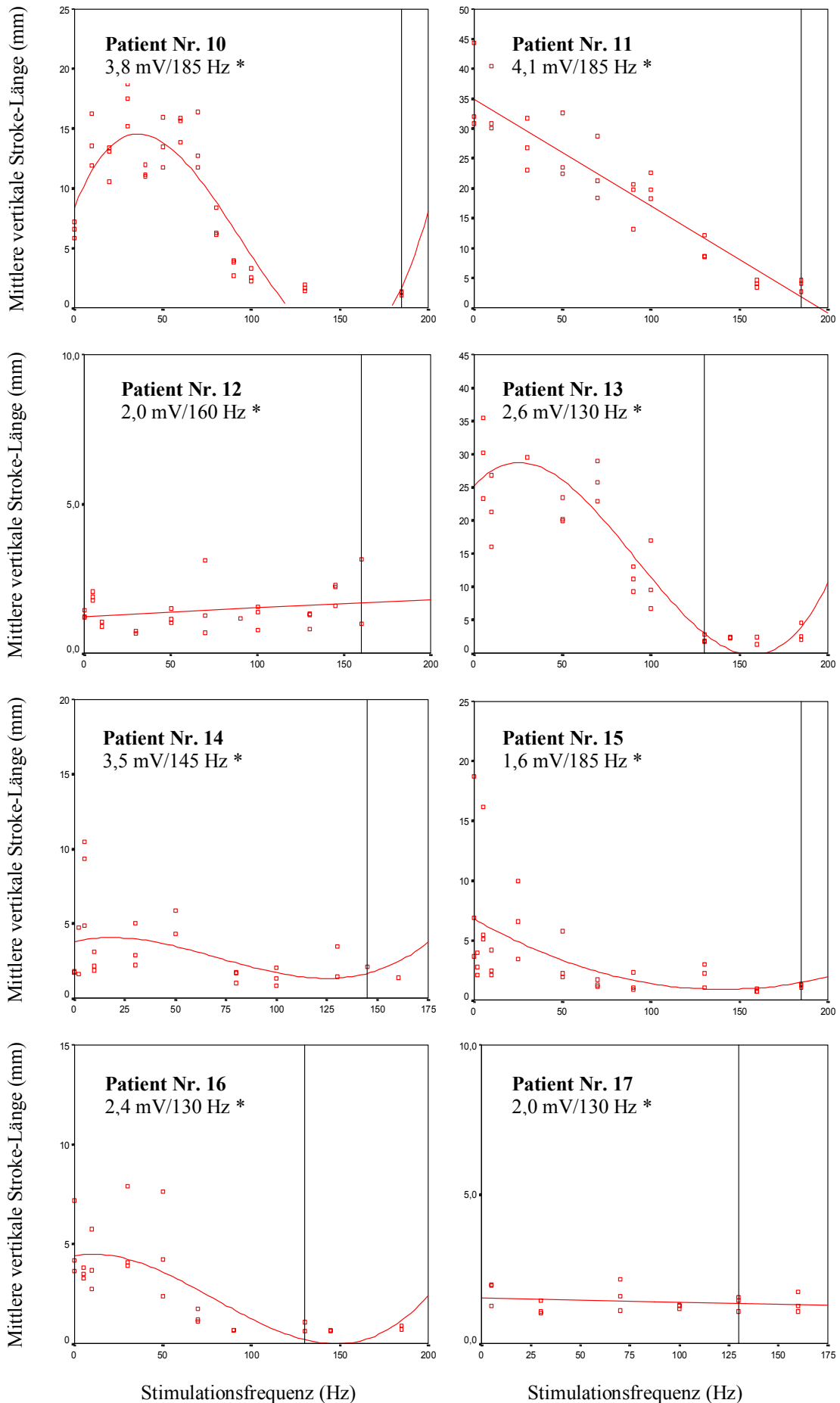


Abbildung 22: Mittlere vertikale Stroke-Länge unter Änderung der Stimulationsfrequenz beim Freihandzeichnen einer horizontalen Linie



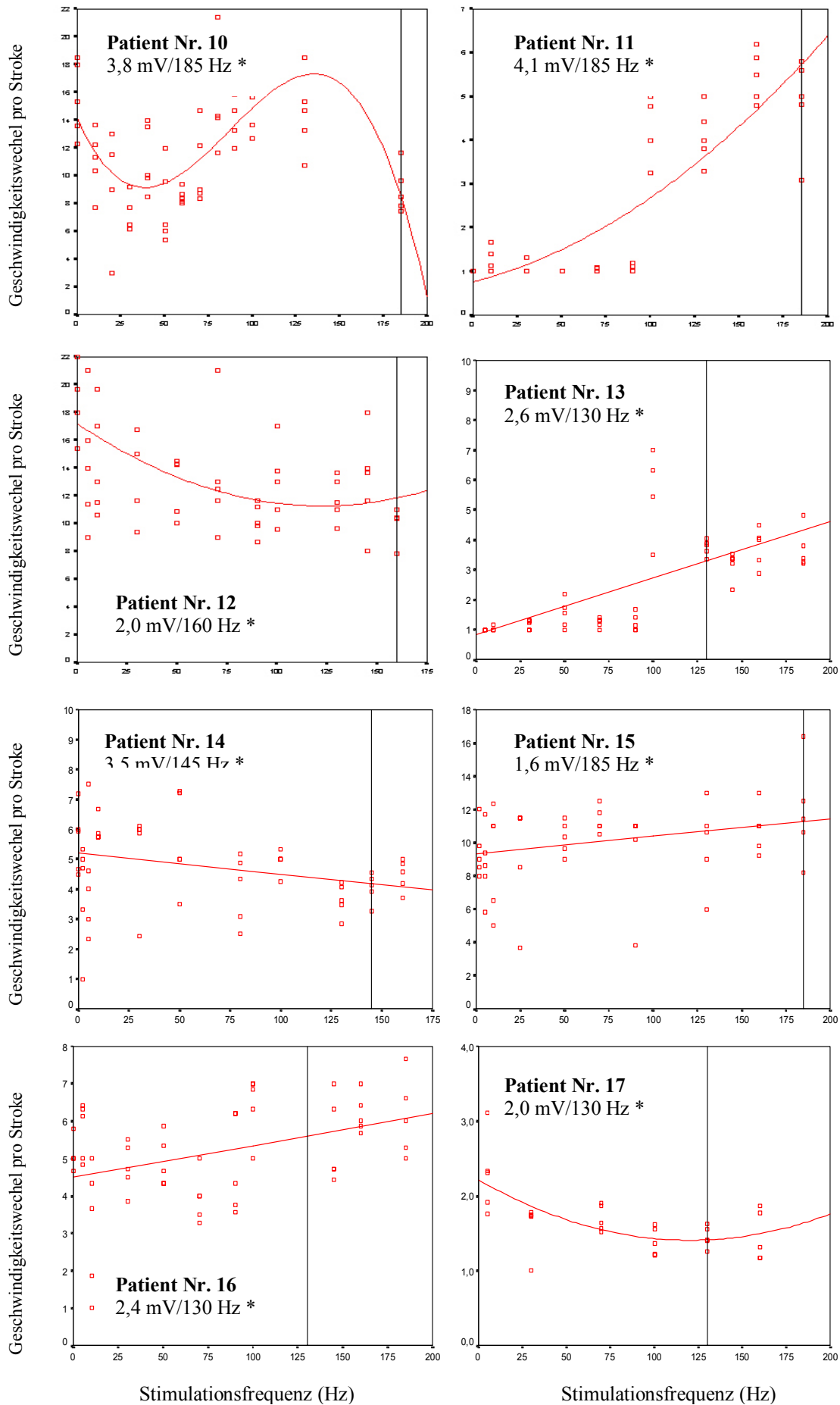
* zur Dauerstimulation verwendete Variablen

Systematische Variation der Stimulationsfrequenz beim Übereinanderzeichnen von Kreisen (Aufgabe 4):

Die systematische Variation der Stimulationsfrequenz zeigte inter-individuelle Unterschiede im untersuchten Kollektiv. Die kinematischen Kennwerte sind in den Tabellen 28 bis 35 des Tabellenanhangs dargestellt. Vergleicht man die Anzahl der Geschwindigkeitswechsel mit den normierten Geschwindigkeitsgipfeln als Maß der Automatisierung, stellt sich ein annähernd inverses Muster für diese kinematischen Parameter dar (siehe Abbildungen 23 und 24): Die Patienten Nr. 10, Nr. 11 und Nr. 13 zeigten bei hochfrequenter Stimulation (Frequenzen zwischen 75 und 100 Hz) eine deutliche Abnahme des Tremors. Verdeutlicht wurde dies durch die Zunahme der Richtungsinversonen und Abnahme der Geschwindigkeitsgipfel als Zeichen für eine verbesserte motorische Kontrolle. Die Patienten Nr. 12, Nr. 14, Nr. 15, Nr. 16 und Nr. 17 zeigten nur einen geringfügigen Einfluss der Stimulationsfrequenz auf den Automatisierungsgrad ihrer Bewegungen. Die Modifikation der Stimulationsfrequenz erbrachte bei den Patienten Nr. 12 und Nr. 17 aufgrund eines Thalamotomieeffektes keine wesentliche Änderung des Automatisierungsgrads.

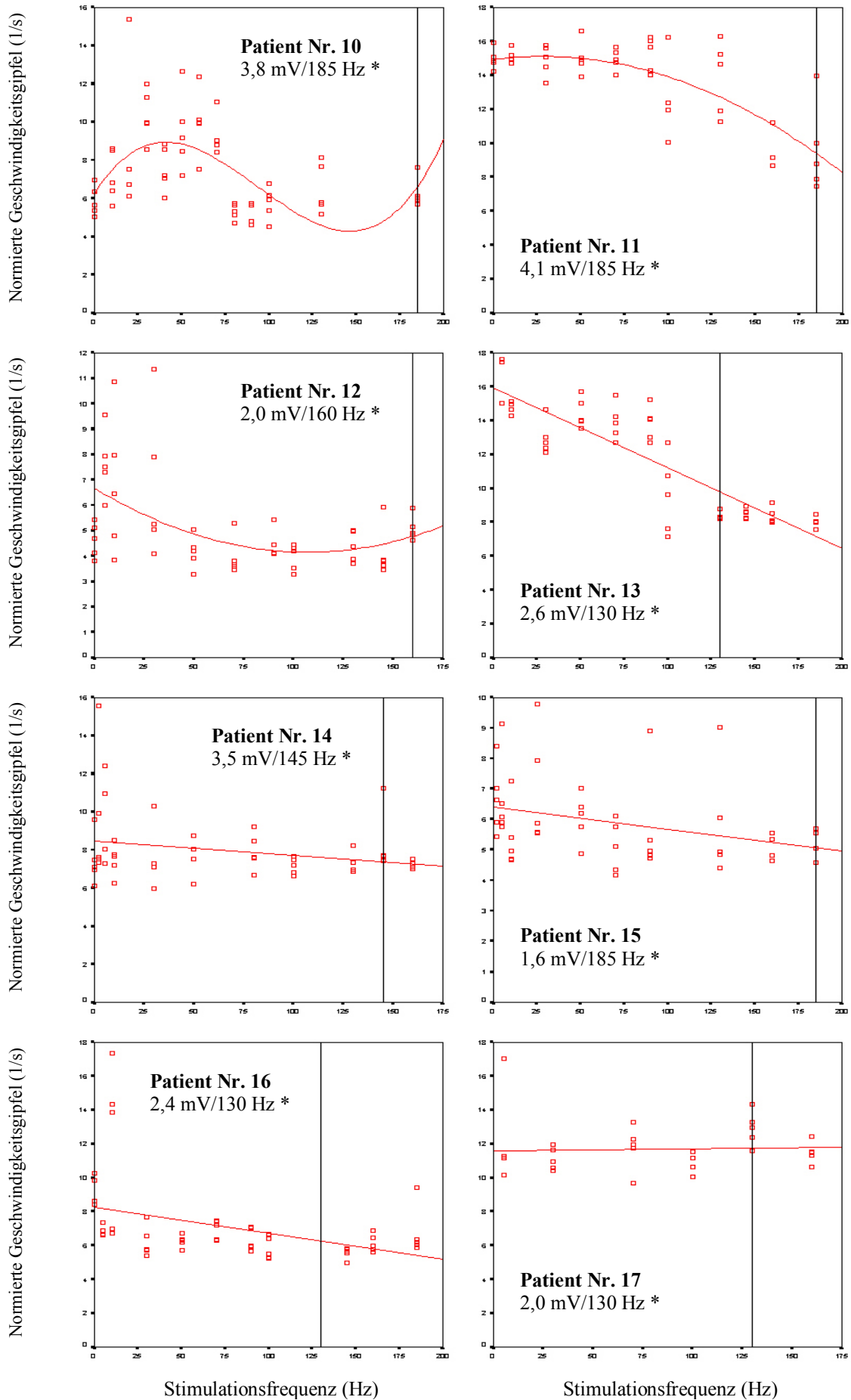
Bis auf Patient Nr. 17 zeigten alle Patienten unter zunehmendem Stimulationseffekt eine Abnahme des Automatisierungsgrades (Anzahl der Richtungsinversonen > 3), d.h. auch eine deutliche Tremorreduktion konnte ein automatisiertes Bewegungsprogramm nicht wiederherstellen.

Abbildung 23: Geschwindigkeitswechsel pro Stroke unter Änderung der Stimulationsfrequenz beim Kreiseichnen



* zur Dauerstimulation verwendete Variablen

Abbildung 24: Normierte Geschwindigkeitsgipfel pro Stroke unter Änderung der Stimulationsfrequenz beim Kreisezeichnen



* zur Dauerstimulation verwendete Variablen

Systematische Variation der Stimulationsamplitude beim repetitiven Schreiben des Wortes „Wellen“ (Aufgabe 2):

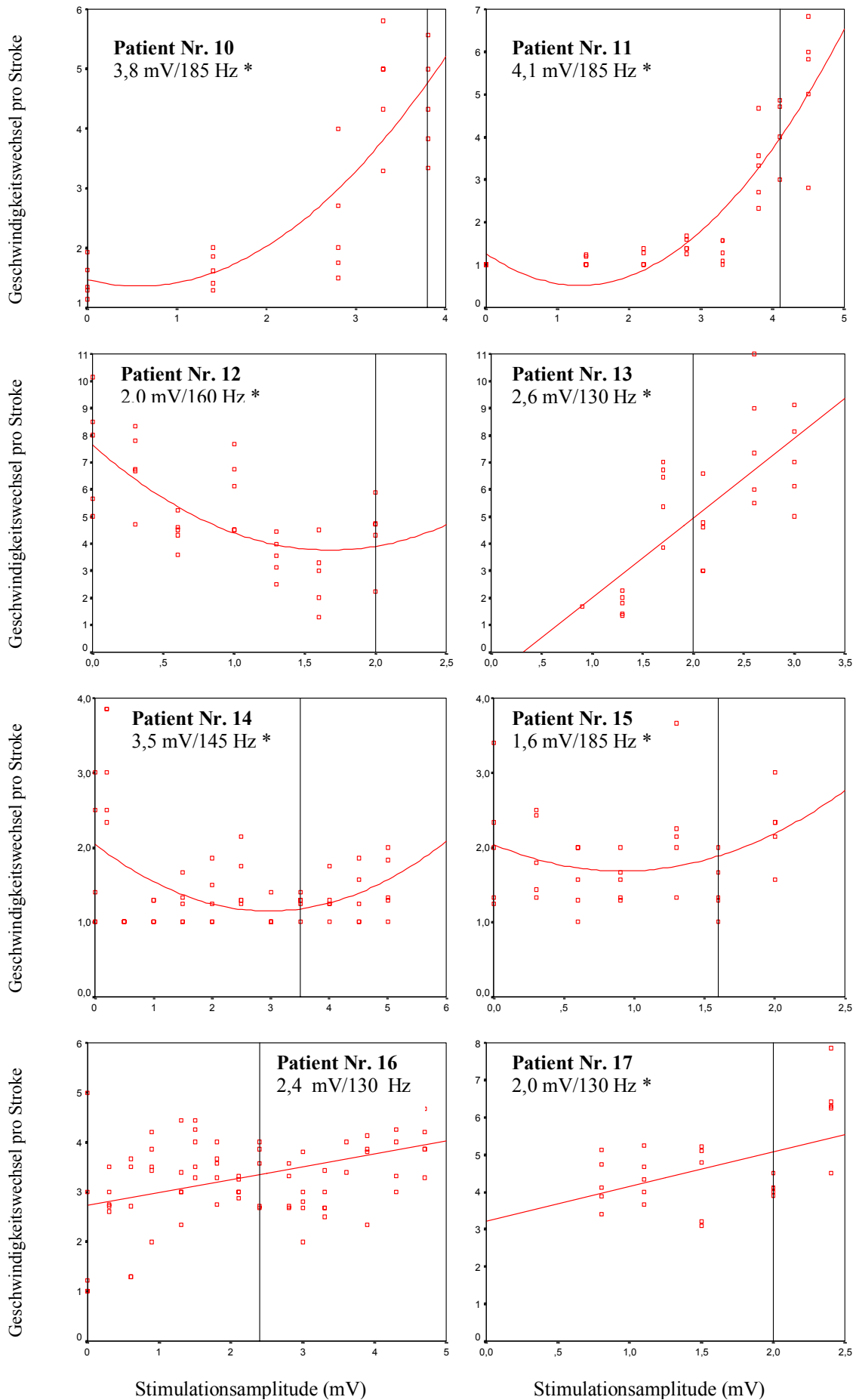
Die kinematischen Schriftkennwerte der Patienten unter systematischer Variation der Stimulationsamplitude sind in den Tabellen 12 bis 19 des Tabellenanhangs dargestellt. Hier zeigte sich in der Analyse der Geschwindigkeitswechsel und der normierten Geschwindigkeitsgipfel als Automatisierungsmaß ein ähnliches Muster im Vergleich zur Variation der Stimulationsfrequenz (siehe Abbildungen 25 und 26):

Die zu Beginn der Stimulation durch den Tremor hoch automatisierten Bewegungen der Patienten Nr. 10, Nr. 11 und Nr. 13 zeigten unter schrittweiser Zunahme der Stimulationsamplitude eine deutliche Abnahme des Automatisierungsgrads als Zeichen der verbesserten motorischen Kontrolle, d.h. die Anzahl der Geschwindigkeitswechsel nahm zu und die normierten Geschwindigkeitsgipfel nahmen gleichsinnig ab. Diese Gruppe ließ zudem einen „Schwellenwert“ erkennen, d.h. der Automatisierungsgrad bei Patient Nr. 10 und Nr. 11 änderte sich erst ab einer Amplitude von ca. 3 mV und bei Patient Nr. 13 ab einer Amplitude von 1,5 mV deutlich.

Die Patienten Nr. 14, Nr. 15 und Nr. 16 zeigten während dieser Untersuchung keine konsistente Verbesserung der Automatisierung. Das zu Beginn durch den Tremor automatisierte Bewegungsmuster änderte sich unter systematischer Variation nur unwesentlich.

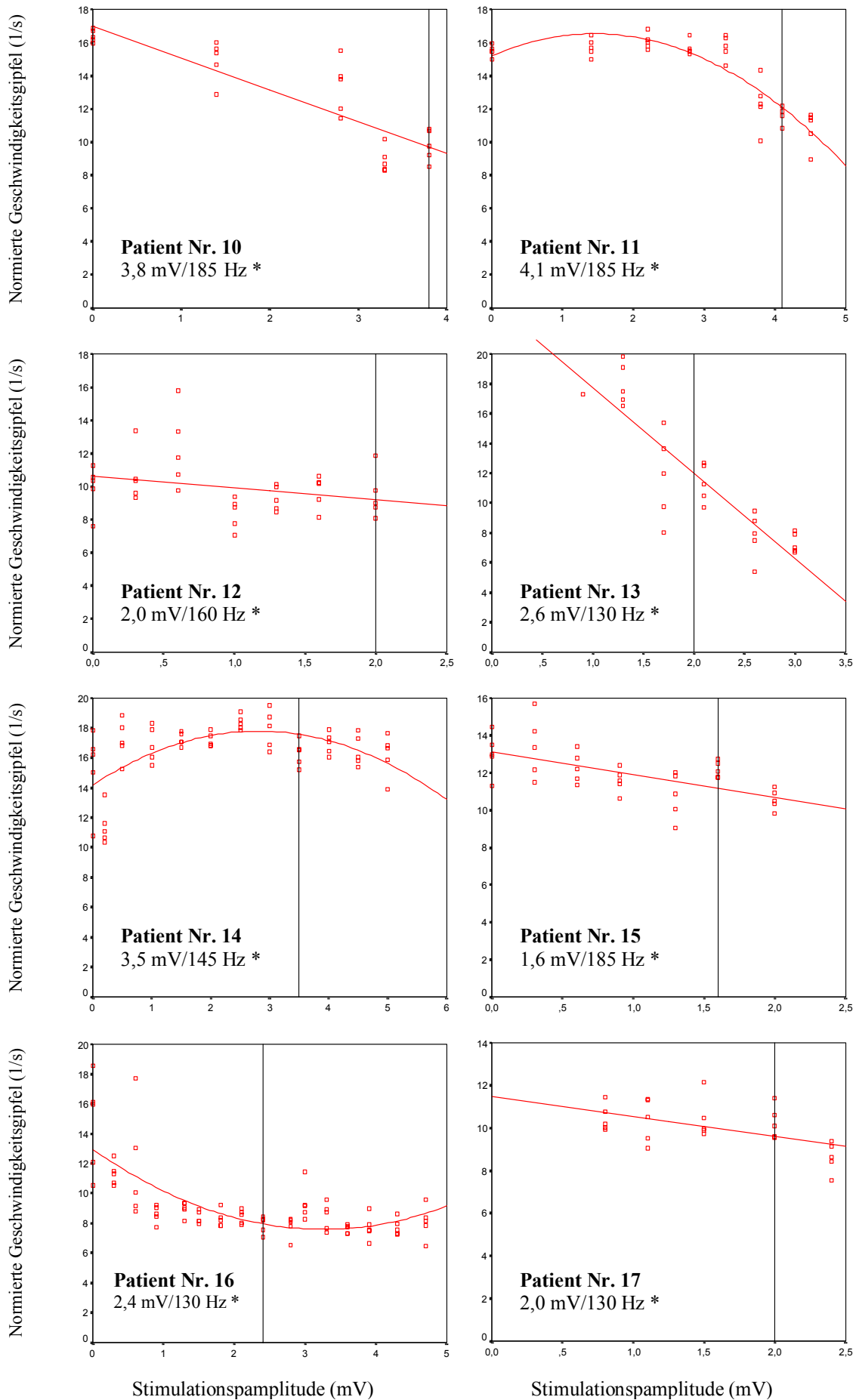
Das Bewegungsmuster der Patienten Nr. 12 und Nr. 17 zeigte bereits zu Beginn einen kontrollierten Modus, eine Erhöhung der Stimulationsamplitude erbrachte aufgrund eines persistierenden Thalamotomieeffektes keine weitere Änderung des Automatisierungsgrades.

Abbildung 25: Geschwindigkeitswechsel pro Stroke unter Änderung der Stimulationsamplitude beim Schreiben des Wortes „Wellen“



* zur Dauerstimulation verwendete Variablen

Abbildung 26: Normierte Geschwindigkeitsgipfel unter Änderung der Stimulationsamplitude beim Schreiben des Wortes „Wellen“



* zur Dauerstimulation verwendete Variablen

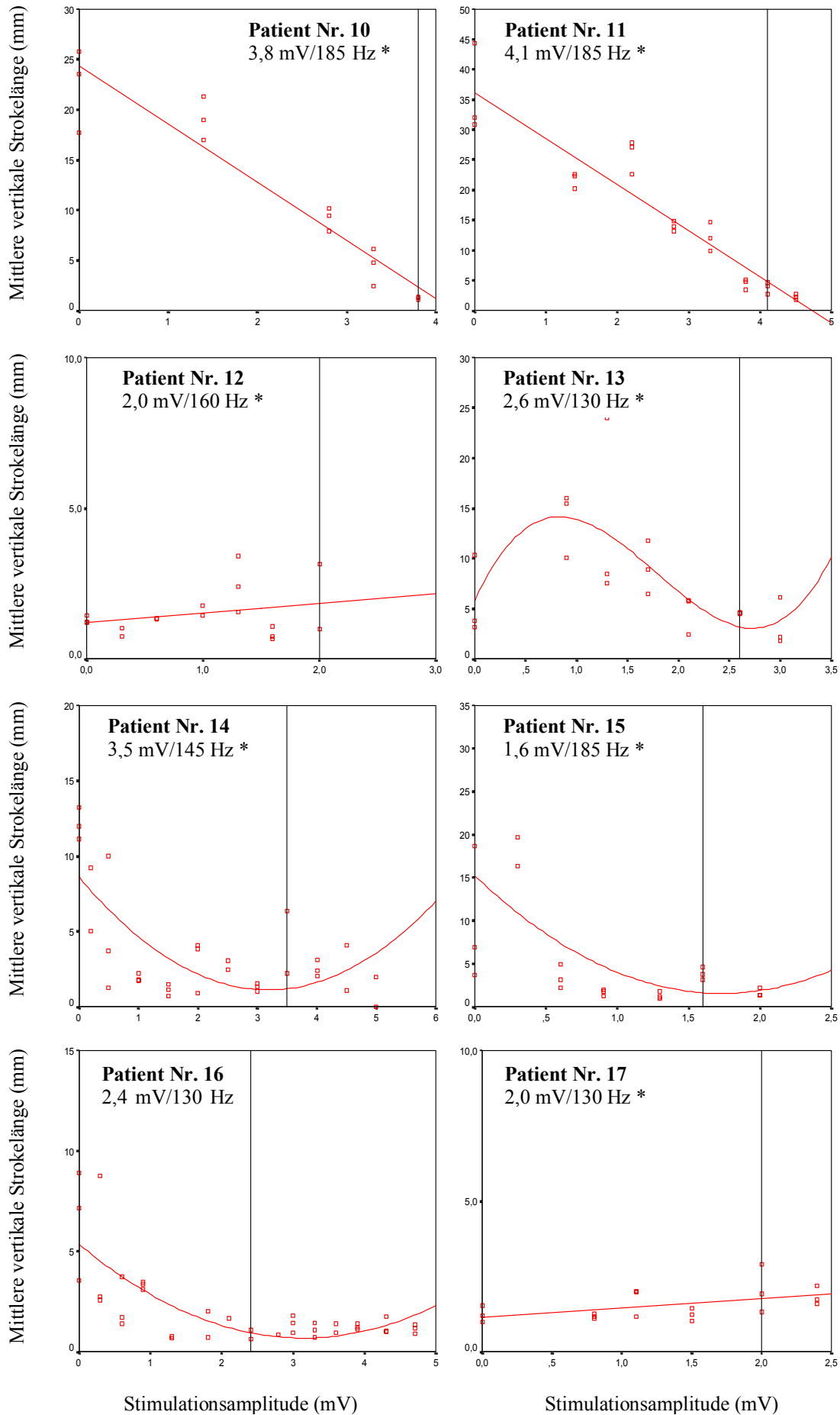
Systematische Variation der Stimulationsamplitude beim Freihandzeichnen einer horizontalen Linie (Aufgabe 3):

Die Schriftkennwerte der Patienten beim Linienzeichnen unter systematischer Variation der Stimulationsamplitude sind in den Tabellen 20 bis 27 des Tabellenanhangs dargestellt. In Bezug auf die mittlere vertikale Stroke-Länge ließ sich folgendes feststellen (siehe Abbildung 27): Bei den Patienten Nr. 10, Nr. 11, Nr. 13, Nr. 14, Nr. 15 und Nr. 16 kam es mit steigender Stimulationsamplitude zu einer graduellen (annähernd exponentiellen) Abnahme der Tremoramplitude. Bei Patient Nr. 13 konnte bei niedrigen Stimulationsamplituden unter 1 mV zunächst eine Zunahme der Tremoramplitude festgestellt werden, erst bei hochamplitudiger Stimulation kam es zu einer Besserung. Die Patienten Nr. 13, Nr. 14, Nr. 15 und Nr. 16 erreichten bereits vor der Einstellung der zur Dauerstimulation verwendeten Amplitude einen optimalen Therapieeffekt. Bei den Patienten Nr. 12 und Nr. 17 hatte die Modifikation der Stimulationsvariablen aufgrund eines persistierenden Thalamotomieeffektes keinen Einfluss auf die Tremoramplitude.

Systematische Variation der Stimulationsamplitude beim Übereinanderzeichnen von Kreisen (Aufgabe 4):

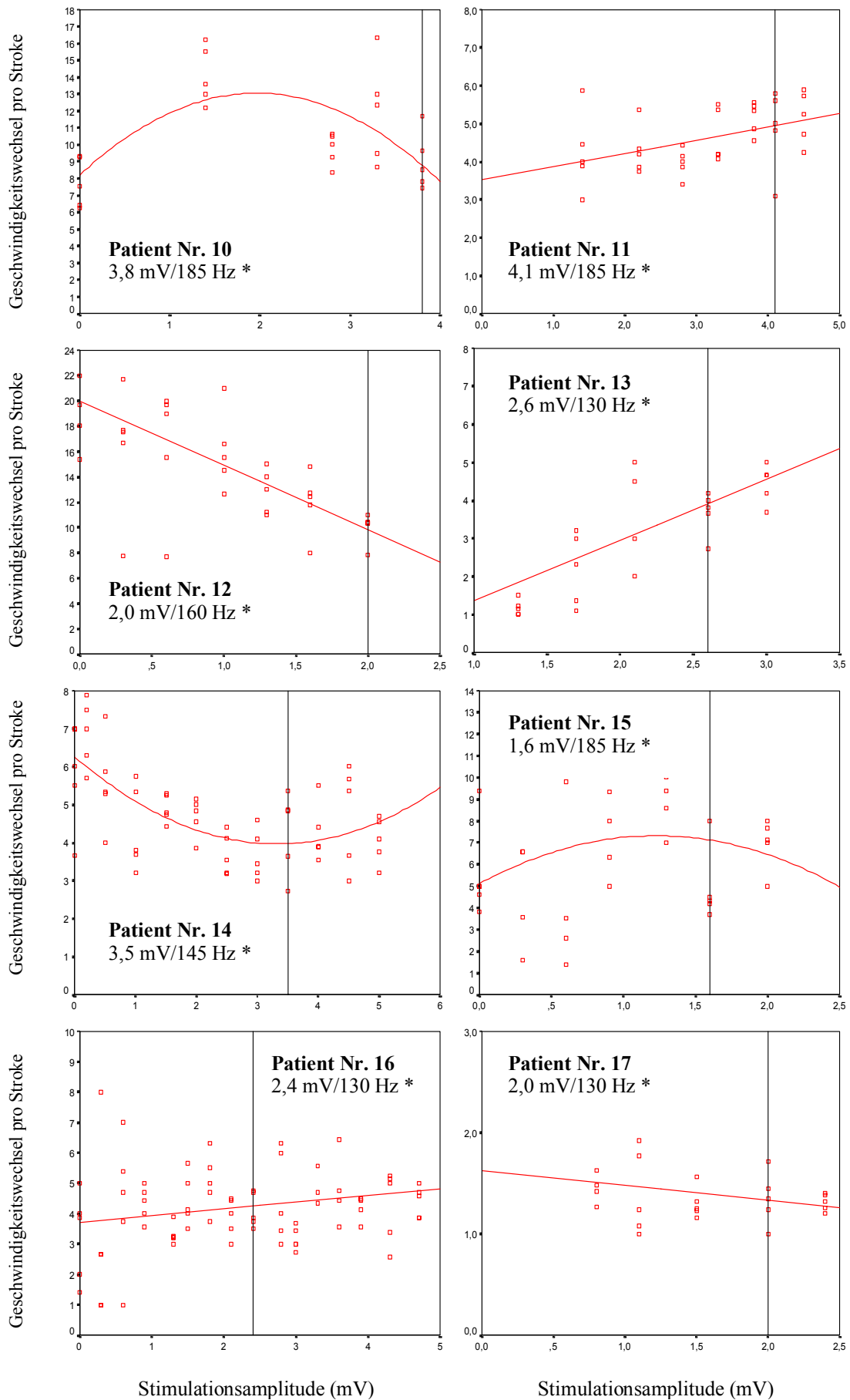
Unter der systematischen Variation der Stimulationsamplitude beim Kreisezeichnen zeigten sich deutliche inter-individuelle Unterschiede. Die Auf- bzw. Abstrichbasierten Schriftkennwerte sind in den Tabellen 28 bis 35 des Tabellenanhangs dargestellt. Die Anzahl der Geschwindigkeitswechsel und die normierten Geschwindigkeitsgipfel verdeutlichten dabei den Automatisierungsgrad der Zeichenbewegungen (siehe Abbildungen 28 und 29): Bei den Patienten Nr. 10, Nr. 11 und Nr. 13 kam es bei Stimulationsamplituden über 1 Hz zu einer Abnahme des Automatisierungsgrades als Zeichen der verbesserten motorischen Kontrolle. Eine Normalisierung der Bewegungsausführung im Sinne automatisierter Bewegungen wurde jedoch nicht erreicht. Die Patienten Nr. 14, Nr. 15 und Nr. 16 zeigten lediglich einen diskreten Einfluss der Stimulationsamplitude auf ihre Zeichenbewegungen. Der Automatisierungsgrad blieb weitgehend ohne richtungweisende Änderung. Bei Patient Nr. 12 kam es eher zu einem verbesserten Automatisierungsgrad, d.h. die initial durch den Tremor nur gering beeinflussten Zeichenbewegungen erfuhren während der zunehmenden Stimulationsamplitude einen Shift zum automatisierten Modus. Insgesamt ist jedoch von einem persistierenden Thalamotomieeffekt auszugehen, der auch bei Patient Nr. 17 zu beobachten ist: Hier kam es während den Stimulationsvorgängen zu keiner wesentlichen Änderung des Automatisierungsgrades.

Abbildung 27: Mittlere vertikale Stroke-Länge unter Änderung der Stimulationsamplitude beim Freihandzeichnen einer horizontalen Linie



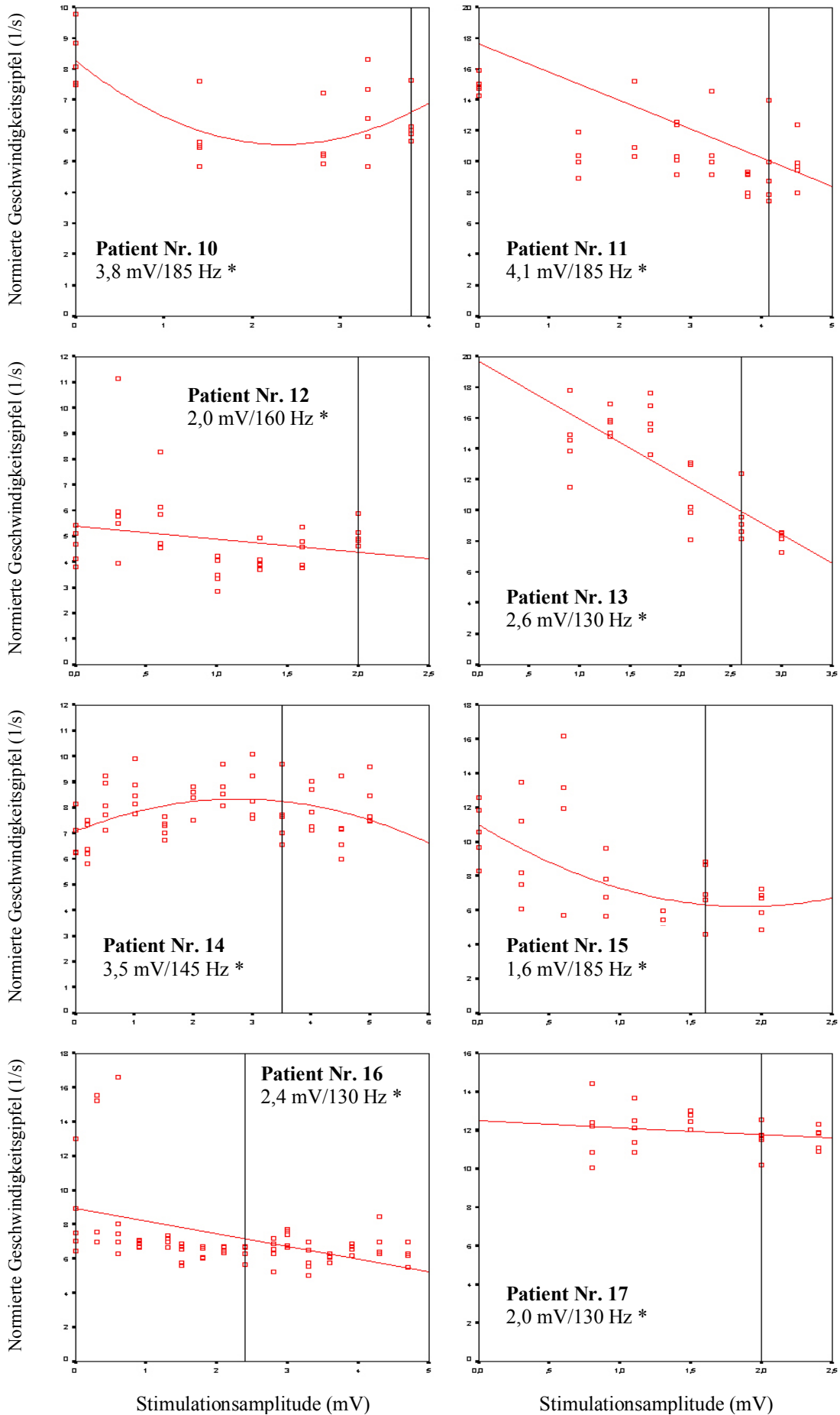
* zur Dauerstimulation verwendete Variablen

Abbildung 28: Geschwindigkeitswechsel pro Stroke unter Änderung der Stimulationsamplitude beim Kreisezeichnen



* zur Dauerstimulation verwendete Variablen

Abbildung 29: Normierte Geschwindigkeitsgipfel pro Stroke unter Änderung der Stimulationsamplitude beim Kreisseichnen



* zur Dauerstimulation verwendete Variablen

5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die funktionelle Beeinträchtigung der manuellen Geschicklichkeit bei Patienten mit ET zu analysieren und die funktionellen Auswirkungen der VIM-Stimulation auf den Tremor und die Handfunktion zu objektivieren. Hierzu wurde mit Hilfe eines Grafiktablets und einer PC-gestützten Analyse der Schriftspur die kinematischen Charakteristika von Schreib- und Zeichenbewegungen bei vier standardisierten Aufgaben untersucht: (1.) das flüssige Schreiben des Satzes „Die Wellen schlagen hoch“, (2.) das wiederholte Schreiben des Wortes „Wellen“, (3.) das Freihandzeichnen einer horizontalen Linie und (4.) das flüssige Zeichnen übereinanderliegender Kreise.

Es zeigte sich, dass die VIM-Stimulation den Tremor beim Schreiben und Zeichnen deutlich besserte. Die VIM-Stimulation hatte jedoch keine Auswirkung auf den Automatisierungsgrad der Schreib- und Zeichenbewegungen. Durch die systematische Variation von Stimulationsfrequenz und -amplitude konnte bei der Mehrzahl der Patienten eine systematische Beziehung (meist quadratische Korrelation) zwischen Stimulationsvariablen und Tremorunterdrückung nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich allerdings eine erhebliche inter-individuelle Variabilität.

5.1 Kinematische Auffälligkeiten des Schreibens und Zeichnens beim ET

Hier interessierte zum einen, welche kinematischen Parameter am besten das Ausmaß des Aktionstremors beim Schreiben und Zeichnen erfassen, und zum anderen, welche Unterschiede im Schreib- bzw. Zeichenprofil automatisierter und kontrollierter Bewegungen bei Patienten mit ET und einem Normalkollektiv bestehen.

Schreiben und Kreisezeichnen:

Da sowohl das Schreiben als auch das Kreisezeichnen in die Kategorie hochgradig überlearnter automatisierter Bewegungen fallen, werden die kinematischen Befunde gemeinsam diskutiert. Die mit Hilfe der PC-gestützten Schreibanalyse objektivierten kinematischen Auffälligkeiten der Schreib- und Zeichenbewegungen bei unbehandelten Patienten mit ET im Vergleich zu einem Normkollektiv stellen sich wie folgt dar:

Die kinematischen Profile der Kontrollpersonen der Schreib- und Zeichenbewegungen entsprachen den Profilen routinierter Schreiber. Die Schreib- und Zeichenbewegungen zeigten ein hohes Maß an Automatisierung. Die zugehörigen Geschwindigkeitsprofile waren

glockenförmig mit einem Maximum in der Mitte der Bewegung. Die zugehörigen Beschleunigungsprofile zeigten jeweils nur ein Maximum und ein Minimum pro Bewegung. Die Anzahl der Geschwindigkeitswechsel pro Auf- und Abstrich war gering. Beim Übereinanderzeichnen von Kreisen (Aufgabe 4) ließ sich eine hohe Wiederholgenauigkeit der stereotypen Zeichenbewegungen belegen.

Diese automatisierten Bewegungen wurden bei Patienten mit unbehandeltem ET durch den sich „aufpfropfenden“ Tremor in ihrem Ablauf gestört und führten zu einer „krakeligen“ Schreibspur. Bezüglich des Kontrollmodus kam es zu einem Shift hin zu einer vermehrten sensomotorischen Kontrolle, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl an Richtungs inversionen der Geschwindigkeit pro Einzelbewegung. Die Schriftkennwerte zeigten zudem eine geringere Wiederholungsgenauigkeit der Zeichenbewegungen als Maß der verminderten Automatisierung. Diese kinematischen Charakteristika belegen eine vermehrte Feedback-Kontrolle der Bewegungen, um eine adäquate Performance aufrecht zu erhalten. Zudem übten die Patienten einen erhöhten Schreibdruck aus, um hierdurch die zitternde Hand mechanisch zu stabilisieren. Neben dem erhöhten vertikalen Schreibdruck beobachteten wir, dass die Patienten zusätzlich durch eine Kokontraktion der Armmuskulatur ihren Arm versteiften, um so eine zusätzliche mechanische Stabilisierung des Armes zu erreichen. Dieser Kompensationsmechanismus ließ sich jedoch mit Hilfe des Graphiktablets nicht erfassen.

Freihandzeichnen einer horizontalen Linie:

Das Freihandzeichnen einer horizontalen Linie unterschied sich in zwei wichtigen Aspekten von den anderen Schreib- und Zeichenaufgaben:

- 1) Da das Linienzeichnen ohne Auflage der Hand auf das Graphiktablett durchgeführt werden musste, waren vorwiegend proximale Armmuskeln an der Durchführung der Aufgabe beteiligt, während beim Schreiben und Kreisezeichnen intrinsische Hand- und Unterarmmuskeln die Bewegungen generierten. Das Freihandzeichnen hatte den Vorteil, dass der Tremor nur sehr bedingt durch eine Versteifung des Armes oder einen erhöhten Auflagedruck kompensiert werden konnte. Somit spiegelte die vertikale Bewegungsamplitude den Schweregrad des Tremors annähernd wieder.
- 2) Beim freihändigen Zeichnen einer horizontalen Linie handelt es sich um eine kontrollierte Bewegung, da hier eine kontinuierliche Abstimmung des visuellen und somatosensorischen Feedbacks zur korrekten Durchführung der Aufgabe erforderlich ist. Dies gilt insbesondere für Zeichenbewegungen in vertikaler Richtung. Die vertikalen Bewegungen zeigten bei den gesunden Kontrollpersonen die kinematischen

Charakteristika kontrollierter Schreib- und Zeichenbewegungen. Im vertikalen Beschleunigungsprofil wurde dies durch mehrfache Be- und Entschleunigungen innerhalb eines Auf- bzw. Abstriches deutlich. Aufgrund der zusätzlich erforderlichen sensomotorischen Verarbeitungszeit und der Tatsache, dass die Hauptbewegung eine horizontale Ausrichtung hatte, war die Schreibgeschwindigkeit deutlich langsamer als bei automatisierten Bewegungen.

Diese kontrollierten Zeichenbewegungen bei Patienten mit ET wurden durch superpositionierte „unfreiwillige“ automatische Tremorbewegung gestört. Durch den überlagernden unwillkürlichen ballistischen Tremor kam es zu undulierenden Ausschlägen der Hand und damit des Stiftes in vorwiegend vertikaler Richtung. Deshalb konnten die Patienten nur eine horizontale „Schlangenlinie“ zeichnen. Die Amplitude des Tremors lässt sich durch Ermittlung der mittleren vertikalen Stroke-Länge relativ gut abschätzen und kann somit als objektives Maß für den Schweregrad des Aktionstremors verwendet werden. Diese schnellen, durch den Tremor bedingten Ausschläge veränderten das kinematische Muster vertikaler Bewegungen artifiziiell in Richtung vermehrter „Automatisierung“. So nahm die Anzahl der Richtungsinversionen in der Geschwindigkeit ab.

5.2 Auswirkungen der hochfrequenten Elektrostimulation des VIM-Kernes auf die Ausführung von Schreib- und Zeichenbewegungen

Die tiefe Hirnstimulation (DBS) des Nucleus intermedius ventralis thalami hat sich als sichere und effektive Methode in der Behandlung des ET etabliert. Der Vorteil der VIM-Stimulation besteht darin, dass durch die Modifikation der Stimulationsvariablen die Therapie individuell angepasst werden kann (Pahwa et al. 2000, 39-44). Dabei bietet diese Methode die Möglichkeit einer reversiblen und regulierbaren „Läsion“, die durch die individuelle Positionierung der Stimulationselektrode die unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse berücksichtigt (Mobin et al. 1999, 225-232).

Obwohl die tiefe Hirnstimulation beim ET ein gut etabliertes Therapieverfahren darstellt, ist wenig bekannt über die exakten Auswirkungen der VIM-Stimulation auf alltagsrelevante komplexe Greifbewegungen wie das Schreiben und Zeichnen. Deshalb untersuchten wir die Kinematik von Schreib- und Zeichenbewegungen beim ET mit und ohne VIM-Stimulation. Zusätzlich wurde in einer Untergruppe der Patienten Frequenz und Amplitude systematisch variiert, und die Auswirkung auf das Zeichnen und Schreiben quantifiziert. Im Vordergrund

standen hier zwei Fragen: (1.) Lässt sich durch die VIM-Stimulation der Tremor effektiv supprimieren? (2.) Lassen sich die kinematischen Auffälligkeiten der Schreib- und Zeichenbewegungen durch die VIM-Stimulation normalisieren?

Einfluss der VIM-Stimulation auf die Automatisierung von Schreibbewegungen:

Trotz einer deutlichen Suppression des Tremors führte die VIM-Stimulation zu keiner Zunahme des Automatisierungsgrades, d.h. die Anzahl der Geschwindigkeitswechsel und die Strokefrequenz veränderten sich unter Stimulation nicht. Hierfür gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten:

1. Die Patienten waren durch den jahrzehntelangen Tremor „aus der Übung“, d.h. sie haben das Schreiben aufgrund ihres Tremors weitgehend vermieden und so die motorischen Programme verlernt. Dagegen spricht, dass die Patienten bereits für mehrere Monate VIM stimuliert waren, der Tremor sich also deutlich gebessert hatte und die Patienten somit die Gelegenheit hatten, das Schreiben wieder zu erlernen.
2. Die VIM-Stimulation induziert eine Funktionsstörung im zerebello-kortikalen Regelkreis (VIM ist Zwischenstation der Bahnen vom Zerebellum zum Kortex) und führt somit zu einer zerebellären Funktionsstörung. Dies stört einen automatisierten Bewegungsablauf.
3. Aufgrund der anatomischen Topographie wird bei der VIM-Stimulation meist gleichzeitig die Pyramidenbahn stimuliert. Es kommt zu einer antidromen Aktivierung des motorischen Kortex und zu einer orthodromen Aktivierung der Vorderhornzellen im Rückenmark. Diese „artifizielle“ unphysiologische Aktivierung der Pyramidenbahn führt zu einer Funktionsstörung des exekutiven Anteils des motorischen Systems und verhindert somit eine Normalisierung des Automatisierungsgrades unter VIM-Stimulation.
4. Die Patienten mit langbestehendem Tremor haben häufig auch eine zerebelläre Dysfunktion (Deuschl et al. 2000, 1568-1580). Diese wird durch die VIM-Stimulation nicht beeinflusst, deshalb wird die Automatisierung nicht normalisiert.

Der fehlende Einfluss einer effektiven VIM-Stimulation auf den Automatisierungsgrad spricht gegen die Annahme, dass die beeinträchtigte Automatisierung des Schreibens ein reiner Kompensationsmechanismus ist. Wäre die reduzierte Automatisierung ausschließlich Ausdruck einer vermehrten sensomotorischen Kontrolle zur Sicherstellung einer korrekten motorischen Performance, hätte die effektive Unterdrückung des Tremors einen automatisierten Bewegungsablauf zumindest teilweise wiederherstellen müssen.

Bezüglich des Schreibdrucks ergab sich ein anderes Bild. Einhergehend mit der effektiven Reduktion des Tremors, führte die Stimulation zu einer Abnahme des vertikalen Schreibdrucks. Die gleichsinnige Beeinflussung von Tremoramplitude und Schreibdruck legt nahe, dass die Patienten mit ET einen erhöhten Schreibdruck einsetzen, um den Tremor zu kompensieren.

Effekt der VIM-Stimulation auf den Aktionstremor während des Linienzeichnens:

Beim Linienzeichnen ließ sich der therapeutische Effekt der VIM-Stimulation auf den Tremor gut quantifizieren, da die superpositionierten „unfreiwilligen“ automatischen Tremorbewegungen während des Linienzeichnens unter Stimulation deutlich abnahmen. Die meisten stimulierten Patienten erfuhren eine wesentliche Besserung der motorischen Kontrolle, die mit einer reduzierten Tremoramplitude einherging. Somit bietet die kinematische Analyse des Linienzeichnens eine simple objektive Methode, um die therapeutische Effizienz der VIM-Stimulation in Hinblick auf die Tremorreduktion zu objektivieren. Die Abnahme des Tremors ermöglichte den Patienten eine bessere Anpassung der Zeichenbewegung an den Feedback. Die Zunahme der willkürlichen Kontrolle reflektierte sich in einer Abnahme des Automatisierungsgrades der vertikalen Zeichenbewegung.

5.3 Einfluss der Stimulationsvariablen auf das Schreiben und Zeichnen

Um die Beziehung zwischen den Stimulationsvariablen „Amplitude“ / „Frequenz“ und der therapeutischen Effizienz näher zu untersuchen, wurde in einer Untergruppe von Patienten die Amplitude (unter Beibehaltung der voreingestellten Frequenz) und die Frequenz (unter Beibehaltung der voreingestellten Amplitude) systematisch variiert und der Einfluss der jeweiligen Stimulationsvariablen auf das Schreiben und Zeichnen untersucht.

Einfluss der Stimulationsfrequenz:

Die systematische Variation der Stimulationsfrequenz zeigte eine effiziente Tremorunterdrückung bei höheren Stimulationsfrequenzen (in der Regel ab einer Frequenz >75 Hz). Allerdings zeigten sich hier erhebliche inter-individuelle Unterschiede. Nur wenige Patienten erfuhren unter systematischer Änderung der Stimulationsfrequenz eine progressive Besserung des Tremors mit zunehmender Stimulationsfrequenz. Es zeigte sich, dass es während der Schreib- und Zeichenaufgaben bei einem Teil der Patienten unter

niederfrequenter VIM-Stimulation (Frequenzen unter 70 Hz) zunächst zu einer leichten Zunahme der Tremorsymptomatik kam. Erst bei hochfrequenter Stimulation (Frequenzen ab 90 Hz) wurde eine effektive Tremorunterdrückung erreicht. Zudem erreichten einige Patienten bereits vor der Einstellung der zur Dauerstimulation verwendeten Frequenz einen optimalen Therapieeffekt. Eine weitere Erhöhung der Stimulationsfrequenz hatte keinen Einfluss auf die Tremorsuppression. Bei zwei Patienten hatte die Modifikation der Stimulationsvariable aufgrund eines persistierenden Thalamotomieeffektes keinen fassbaren Einfluss auf die Kinematik.

Einfluss der Stimulationsamplitude:

Unter systematischer Variation der Stimulationsamplitude waren im untersuchten Patientenkollektiv inter-individuelle Unterschiede zu beobachten. Während der Schreib- und Zeichenaufgaben nahm bei einem Großteil der Patienten mit zunehmender Stimulationsamplitude der Tremor ab. Hier zeigte sich, dass niederamplitudige Stimulationsvariablen unter 1 mV keine wesentliche Tremorbesserung erbrachten; erst mittel- bis hochamplitudige Stimulationsvariablen hatten einen deutlichen Effekt auf die Tremorsuppression. Einige Patienten erreichten bereits vor der Einstellung der zur Dauerstimulation verwendeten Amplitude einen optimalen Therapieeffekt. Es zeigte sich ein „Deckeneffekt“, d.h. ab einer bestimmten Stimulationsamplitude erbrachte eine weitere Erhöhung der Stimulationsvariable keine Änderung der Tremorsymptomatik. Bei zwei Patienten hatte die Amplitude aufgrund eines persistierenden Thalamotomieeffektes keinen Einfluss auf die Schreib- und Zeichenbewegungen.

5.4 Relevanz der Untersuchungsergebnisse für die Betreuung der Patienten mit VIM-Stimulatoren

Die langfristige Effizienz der chronischen VIM-Stimulation bei Patienten mit ET wurde bislang nur in wenigen Studien untersucht (Koller et al. 2001, 464-468; Hariz et al. 1999, 208-218). Diesen Studien bestätigten zwar die wirkungsvolle Therapie der VIM-Stimulation, jedoch zeigten sie auch, dass die Effizienz der Stimulation im Laufe der Zeit abnahm. Während sich postoperativ 89% der Patienten bezüglich des Tremors beschwerdefrei zeigten, waren ein Jahr nach der Operation nur noch 60% der Patienten tremorgebessert. Um die therapeutische Effizienz der VIM-Stimulation aufrechtzuerhalten, war es in der Regel

notwendig, die Stimulationsvariablen in bestimmten Zeitintervallen nach Stimulatorimplantation zu optimieren. Bei den meisten Patienten mit tiefer Hirnstimulation war im Laufe der Zeit eine Erhöhung der Stimulationsvariablen (insbesondere der Stimulationsamplitude) erforderlich. Dies erklärt auch die langfristige Zunahme der durch die Stimulation bedingten unerwünschten Wirkungen wie Gleichgewichtsstörungen und Dysarthrie aufgrund einer Ausbreitung des Stimulationseffektes auf benachbarte Hirnstrukturen.

Vor diesem Hintergrund ist es von besonderer klinischer Relevanz, objektive Verfahren zu entwickeln, die es dem betreuenden Arzt erlauben, die optimalen Stimulationsparameter (minimale Stimulationsstärke bei maximaler therapeutischer Effizienz) zu ermitteln.

Die vorliegende Untersuchung legt nahe, dass mit Hilfe der kinematischen Analyse von Schreib- und Zeichenbewegungen eine individuelle Optimierung, z.B. eine Reduktion der Stimulationsamplitude unter Beibehaltung des therapeutischen Effekts, möglich ist. Dadurch lässt sich eine Batterieeinsparung erreichen und die Lebensdauer des Stimulators kann verlängert werden. Entscheidend ist auch der Beleg eines Thalamotomieeffektes und damit einer fehlenden Notwendigkeit für hohe Stimulationsintensitäten oder sogar einen Batteriewechsel. Zum anderen können Patienten abgegrenzt werden, die einen anhaltenden Thalamotomieeffekt aufweisen.

6 Zusammenfassung

Der essentielle Tremor (ET) ist die häufigste Bewegungsstörung und schränkt die manuelle Geschicklichkeit häufig erheblich ein. Als Alternative zur medikamentösen Therapie steht bei schwerer Behinderung die operative Behandlung des ET zur Verfügung. Die chronische elektrische Hochfrequenzstimulation des Nucleus intermedius ventralis (VIM) des Thalamus ist das operative Therapieverfahren der Wahl beim ET und hat im Vergleich zur ablativen Thalamotomie den Vorteil, dass über die Modifikation der Stimulationsvariablen die Therapie den individuellen Bedürfnissen angepasst werden kann.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die funktionelle Beeinträchtigung der Hand bei Patienten mit ET zu analysieren und die funktionellen Auswirkungen der VIM-Stimulation auf den Tremor und die Handfunktion zu objektivieren. Hierzu wurden mit Hilfe eines Grafiktablets und eines PC-gestützten Analysesystems die kinematischen Charakteristika von automatisierten und kontrollierten Schreib- und Zeichenbewegungen während standardisierter Aufgaben (Schreiben, Kreisezeichnen, Linienzeichnen) untersucht.

Die Kinematik hochgradig überlearnter automatisierter Schreib- und Zeichenbewegungen war bei Patienten mit unbehandeltem ET durch superpositionierte ballistische Tremorbewegungen gestört („krakelige“ Schreibspur). Um trotz dieser Interferenz die Bewegungen korrekt ausführen zu können, brachten die Patienten eine vermehrte Feedback-Kontrolle auf. Der automatisierte Schreibmodus veränderte sich hin zu einem kontrollierten Schreibmodus. Dementsprechend waren der Automatisierungsgrad und die Wiederholungsgenauigkeit der Bewegungen reduziert. Als weiterer Kompensationsmechanismus wurde ein erhöhter Schreibdruck ausgeübt.

Während des kontrollierten Linienzeichnens kam es bei Patienten mit unbehandeltem ET durch den überlagernden unwillkürlichen ballistischen Tremor zu undulierenden Ausschlägen der Hand und damit der Stiftspitze. Hierdurch zeichneten die Patienten eine Schlangenlinie. Die Amplitude des Tremors und somit der Schweregrad des Aktionstremors ließ sich durch Ermittlung der mittleren vertikalen Stroke-Länge relativ gut abschätzen und konnte somit als objektives Maß für den Schweregrad des Tremors verwendet werden. In der Regel schrieben die Probanden langsam und die vertikalen Bewegungen wiesen die Charakteristika kontrollierter Bewegungen auf. Dies war nötig, um die Linie möglichst waagrecht zu zeichnen. Bei den Patienten führten die ballistischen Tremorbewegungen jedoch zu einer artifiziellen „Automatisierung“ der vertikalen Zeichenbewegungen.

Die Auswirkungen der hochfrequenten Elektrostimulation des VIM-Kernes auf die Ausführung von Schreib- und Zeichenbewegungen stellten sich wie folgt dar: Während des Zeichnens einer horizontalen Linie nahm die Tremoramplitude deutlich ab. Trotz deutlich geringerem Tremor kam es jedoch beim Schreiben und Kreisezeichnen zu keiner Wiederherstellung der Automatisierung. Die Schreibpathologie in Bezug auf automatisierte Bewegungen blieb trotz effektiver Stimulation weitgehend erhalten. Bei den kontrollierten Zeichenbewegungen nahmen die „aufgefropften“ automatischen Tremorbewegungen unter Stimulation merklich ab. Dies ermöglichte den Patienten eine wesentlich bessere motorische Kontrolle der Schreib- und Zeichenbewegungen, gekennzeichnet durch eine Zunahme der willkürlichen Geschwindigkeitswechsel.

Um die Beziehung zwischen den Stimulationsvariablen „Amplitude“ / „Frequenz“ und der therapeutischen Effizienz näher zu untersuchen, wurde in einer Untergruppe von Patienten die Amplitude und die Frequenz systematisch variiert. Dabei zeigten sich interindividuelle Unterschiede. Unter niederfrequenter VIM-Stimulation (Frequenzen unter 70 Hz) kam es bei einem Teil der Patienten zunächst zu einer Zunahme der Tremorsymptomatik. Erst bei hochfrequenter Stimulation (Frequenzen ab 90 Hz) wurde eine effektive Tremorunterdrückung erreicht. Niederamplitudige Stimulationsvariablen besserten den Tremor nur unwesentlich, erst mittel- bis hochamplitudige Einstellungen führten zu einer wesentlichen Besserung. Einige Patienten erreichten bereits vor der Einstellung der zur Dauerstimulation verwendeten Variablen einen optimalen Therapieeffekt. Eine weitere Erhöhung der Stimulationsvariablen hatte keinen Einfluss auf die Tremorsuppression. Bei zwei Patienten hatte die Modifikation der Stimulationsvariablen aufgrund eines persistierenden Thalamotomieeffektes keinen Einfluss auf die Tremorsymptomatik.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die kinematische Analyse des Linienzeichnens eine einfache Methode darstellt, um die therapeutische Effizienz der VIM-Stimulation in Hinblick auf die Tremorreduktion zu quantifizieren. Mit Hilfe der kinematischen Analyse des Linienzeichnens ist eine individuelle Optimierung der Stimulationsparameter möglich. Durch Reduktion der Stimulationsfrequenz oder -amplitude lässt sich evtl. eine Batterieeinsparung erreichen und so die Lebensdauer des Stimulators verlängern. Wichtig ist auch der Beleg eines persistierenden Thalamotomieeffektes, da hier im Falle einer Batterieerschöpfung auf ein Wechsel des Stimulators verzichtet werden kann. Obwohl die VIM-Stimulation den Tremor während des Zeichnens effektiv unterdrückt, zeigen die kinematischen Untersuchungen des Schreibens oder Kreisezeichnens, dass es mit der VIM-Stimulation nicht gelingt, ein flüssiges automatisiertes Bewegungsmuster wiederherzustellen.

7 Tabellenanhang

Tabelle 12: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 10 (Repetitives Schreiben "Wellen")

Frequenzvariable (Hz)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	130	185
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)													
MW Aufstriche	2,9	3,6	2,5	3,4	2,6	2,6	3,1	3,4	2,6	3,1	2,5	2,8	3,1
MW Abstriche	2,7	3,8	2,5	3,6	2,7	2,5	3,0	3,1	2,8	3,3	2,8	2,6	3,0
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)													
MW Aufstriche	12,4	16,8	14,9	15,5	15,0	16,0	15,4	15,7	12,9	11,6	11,8	11,0	9,8
MW Abstriche	-10,7	-16,0	-12,8	-14,4	-13,3	-14,3	-15,0	-15,5	-10,9	-9,0	-10,3	-9,3	-8,4
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich													
MW Aufstriche	4,6	1,3	2,0	1,4	2,3	1,3	1,3	1,3	3,5	4,3	3,4	6,2	4,4
MW Abstriche	6,1	1,2	3,5	2,1	3,9	2,3	1,5	1,3	5,4	7,1	4,6	7,4	5,6
AmplitudenvARIABLE (mV)	0,0	1,4	2,8	3,3	3,8								
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)													
MW Aufstriche	3,4	2,3	2,2	2,9	3,1								
MW Abstriche	3,5	2,3	2,1	2,7	3,0								
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)													
MW Aufstriche	16,4	14,9	13,4	8,9	9,8								
MW Abstriche	-14,9	-13,4	-12,7	-8,5	-8,4								
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich													
MW Aufstriche	1,5	1,6	2,4	4,7	4,4								
MW Abstriche	1,5	2,0	3,6	5,3	5,6								

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.
Dauerstimulation: Amplitude 3,8 mV, Frequenz 185 Hz.

Tabelle 13: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 11 (Repetitives Schreiben "Wellen")

Frequenzvariable (Hz)	0	10	30	50	70	90	100	130	160	185
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)										
MW Aufstriche	14,7	17,9	16,5	16,0	17,1	9,8	12,6	3,5	4,5	3,7
MW Abstriche	14,8	17,2	16,1	15,6	15,8	9,9	12,3	3,5	4,1	3,5
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)										
MW Aufstriche	15,5	15,1	15,7	15,8	15,3	16,5	15,6	16,5	11,3	11,6
MW Abstriche	-17,4	-16,8	-17,2	-16,9	-16,9	-17,2	-17,0	-17,2	11,9	-11,5
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich										
MW Aufstriche	1,0	1,0	1,1	1,1	1,0	1,1	1,1	1,3	4,1	4,1
MW Abstriche	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,4	4,5	5,2
AmplitudenvARIABLE (mV)	0,0	1,4	2,2	2,8	3,3	3,8	4,1	4,5		
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)										
MW Aufstriche	14,7	10,5	7,4	4,6	4,3	3,7	3,7	3,5		
MW Abstriche	14,8	10,2	7,4	4,4	3,8	3,0	3,5	3,1		
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)										
MW Aufstriche	15,5	15,7	16,1	15,7	15,7	12,3	11,6	10,8		
MW Abstriche	-17,4	-16,5	-17,2	-16,2	-16,9	-13,3	-11,5	-11,4		
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich										
MW Aufstriche	1,0	1,1	1,1	1,5	1,3	3,3	4,1	5,3		
MW Abstriche	1,0	1,0	1,0	1,3	1,1	4,3	5,2	5,4		

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.
Dauerstimulation: Amplitude 4,1 mV, Frequenz 185 Hz.

Tabelle 14: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 12 (Repetitives Schreiben "Wellen")

Frequenzvariable (Hz)	0	5	10	30	50	70	90	100	130	145	160
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)											
MW Aufstriche	3,4	3,4	3,5	3,7	3,5	3,7	3,9	3,6	3,5	3,3	3,6
MW Abstriche	3,4	4,0	3,5	3,3	3,2	3,7	3,3	3,3	3,1	3,0	3,4
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)											
MW Aufstriche	9,9	10,4	9,4	9,2	9,8	9,0	9,6	9,9	9,5	9,6	9,5
MW Abstriche	-9,4	-8,8	-9,4	-8,5	-9,3	-8,5	-8,8	-9,1	-9,1	-9,0	-8,5
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich											
MW Aufstriche	7,5	5,2	5,6	4,2	4,3	3,8	3,4	2,8	3,1	3,9	4,4
MW Abstriche	8,1	6,0	5,7	5,1	4,3	5,0	4,3	4,2	3,6	4,2	5,4
AmplitudenvARIABLE (mV)	0,0	0,3	0,6	1,0	1,3	1,6	2,0				
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)											
MW Aufstriche	3,4	3,8	3,5	2,7	3,5	3,6	3,6				
MW Abstriche	3,4	3,7	3,4	2,7	3,1	3,1	3,4				
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)											
MW Aufstriche	9,9	10,6	12,3	8,4	9,3	9,7	9,5				
MW Abstriche	-9,4	-8,9	-11,1	-7,4	-8,8	-9,6	-8,5				
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich											
MW Aufstriche	7,5	6,9	4,5	5,9	3,5	2,8	4,4				
MW Abstriche	8,1	6,3	4,9	6,1	4,3	4,5	5,4				

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 2,0 mV, Frequenz 160 Hz.

Tabelle 15: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 13 (Repetitives Schreiben "Wellen")

Frequenzvariable (Hz)	5	30	70	90	100	130	145	160	185
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)									
MW Aufstriche	11,3	8,7	7,9	6,1	4,8	4,9	5,4	5,4	6,2
MW Abstriche	10,4	11,8	7,3	5,9	5,8	5,4	6,1	5,8	6,8
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)									
MW Aufstriche	16,7	15,1	14,9	14,4	10,4	62,0	6,8	6,3	5,8
MW Abstriche	-11,7	-12,0	-13,7	-13,4	-8,7	-5,3	-5,3	-5,5	-5,6
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich									
MW Aufstriche	1,7	1,7	1,0	1,8	4,7	8,2	8,6	9,5	8,8
MW Abstriche	1,0	1,6	1,5	1,8	5,6	9,5	9,6	10,0	9,0
AmplitudenvARIABLE (mV)	0,9	1,3	1,7	2,1	2,6	3,0			
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)									
MW Aufstriche	8,5	5,4	6,2	5,3	4,5	5,6			
MW Abstriche	6,1	5,2	7,3	6,3	5,3	6,1			
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)									
MW Aufstriche	17,3	18,0	11,8	11,3	7,8	7,3			
MW Abstriche	-12,5	-13,1	-8,5	-9,0	-6,8	-6,3			
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich									
MW Aufstriche	1,7	1,8	5,9	4,4	7,8	7,1			
MW Abstriche	3,0	2,0	5,2	5,0	8,4	8,3			

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 2,0 mV, Frequenz 160 Hz.

Tabelle 16: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 14 (Repetitives Schreiben "Wellen")

Frequenzvariable (Hz)	0	2	5	10	30	50	80	100	130	145	160	
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)												
MW Aufstriche	4,7	3,6	4,3	5,1	4,4	5,9	4,6	3,6	3,7	3,2	3,1	
MW Abstriche	5,2	4,5	4,0	5,9	5,5	5,7	4,9	3,8	3,8	3,3	2,9	
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)												
MW Aufstriche	16,1	18,4	19,2	17,3	16,7	17,9	17,7	16,8	15,1	15,6	13,5	
MW Abstriche	-15,4	-16,3	-17,0	-13,4	-15,9	-15,9	-15,6	-14,2	-15,0	-15,4	-15,6	
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich												
MW Aufstriche	1,6	1,4	1,2	1,4	1,4	1,1	1,1	1,3	1,5	1,6	2,0	
MW Abstriche	1,9	2,1	1,5	2,1	2,0	1,4	1,7	1,6	1,7	1,2	1,4	
Amplitudenvariable (mV)	0,0	0,2	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)												
MW Aufstriche	6,7	5,1	4,7	5,8	4,9	3,8	3,4	4,3	3,8	2,8	4,4	2,9
MW Abstriche	7,4	5,0	5,9	6,2	5,4	4,1	3,6	4,6	3,5	2,7	4,3	2,6
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)												
MW Aufstriche	15,3	11,4	17,2	16,9	17,2	17,2	18,3	17,9	16,3	17,0	16,5	16,2
MW Abstriche	-17,0	-11,4	-17,0	-16,4	-15,8	-14,9	-17,1	-16,3	-16,1	-16,1	-15,0	-15,6
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich												
MW Aufstriche	1,8	3,1	1,0	1,1	1,3	1,3	1,5	1,1	1,3	1,3	1,3	1,5
W Abstriche	1,3	4,2	1,7	1,2	1,4	1,4	1,2	1,1	1,2	1,2	1,1	1,4

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 3,5 mV, Frequenz 145 Hz.

Tabelle 17: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 15 (Repetitives Schreiben "Wellen")

Frequenzvariable (Hz)	0	2	5	10	25	50	70	90	130	160	185
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)											
MW Aufstriche	7,4	6,1	6,5	6,3	6,2	6,1	6,2	7,1	6,4	5,5	6,3
MW Abstriche	6,5	5,5	6,1	5,6	5,4	4,9	5,3	5,9	5,5	5,2	5,3
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)											
MW Aufstriche	13,0	12,8	12,4	11,7	11,8	11,2	11,1	11,4	10,4	10,8	11,0
MW Abstriche	-11,2	-11,3	-11,0	-10,0	-9,7	-10,7	-9,2	-10,1	-8,1	-8,8	-9,3
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich											
MW Aufstriche	2,1	2,2	1,8	2,0	1,9	2,0	2,2	1,7	2,8	2,6	2,1
MW Abstriche	2,9	3,6	3,4	3,3	3,6	3,1	3,7	3,3	4,5	3,8	3,2
Amplitudenvariable (mV)	0,0	0,3	0,6	0,9	1,3	1,6	2,0				
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)											
MW Aufstriche	7,4	6,5	6,7	6,6	6,3	6,5	6,1				
MW Abstriche	6,5	6,1	6,1	5,8	5,4	6,1	5,3				
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)											
MW Aufstriche	13,0	13,4	12,3	11,6	10,8	12,2	10,6				
MW Abstriche	-11,2	-11,6	-11,5	-10,2	-9,3	-11,6	-9,6				
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich											
MW Aufstriche	2,1	1,9	1,6	1,6	2,3	1,5	2,3				
MW Abstriche	2,9	2,7	2,2	3,2	3,3	2,8	3,3				

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 1,6 mV, Frequenz 185 Hz.

Tabelle 18: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 16 (Repetitives Schreiben "Wellen")

Frequenzvariable (Hz)	0	5	10	30	50	70	90	100	130	145	160	185				
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)																
MW Aufstriche	2,6	3,1	3,5	3,1	2,9	3,3	3,1	2,7	2,8	2,3	2,7	2,7				
MW Abstriche	2,7	3,2	3,1	3,3	2,7	3,3	2,9	2,7	2,8	2,3	2,5	2,7				
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)																
MW Aufstriche	16,1	8,9	12,9	9,3	10,7	8,9	7,8	8,1	7,9	7,6	7,9	8,4				
MW Abstriche	-14,8	-9,1	-15,1	-10,0	-12,1	-8,7	-9,6	-7,8	-8,4	-7,1	-7,2	-7,6				
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich																
MW Aufstriche	1,6	3,6	2,9	3,6	3,0	2,9	3,3	3,6	3,4	3,9	3,1	3,3				
MW Abstriche	1,4	3,3	1,1	2,8	2,2	2,7	2,4	2,8	1,9	3,6	2,8	3,1				
Amplitudenableitung (mV)	0,0	0,3	0,6	0,9	1,3	1,5	1,8	2,1	2,4	2,8	3,0	3,3	3,6	3,9	4,3	4,7
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)																
MW Aufstriche	3,0	3,1	2,9	3,3	2,6	3,1	2,9	3,1	2,8	2,7	2,8	2,6	2,4	2,8	2,6	2,4
MW Abstriche	3,2	2,8	3,2	2,9	2,6	2,9	2,7	3,1	2,8	2,7	2,9	2,6	2,4	2,6	2,6	2,2
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)																
MW Aufstriche	14,7	11,3	11,8	8,6	9,0	8,4	8,3	8,5	7,9	7,8	9,4	8,5	7,6	7,7	7,7	8,1
MW Abstriche	-13,5	-12,1	-10,7	-8,8	-8,6	-8,7	-8,1	-8,9	-8,4	-7,5	-8,8	-7,8	-7,3	-7,3	-7,2	-7,3
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich																
MW Aufstriche	2,2	2,9	2,5	3,4	3,2	3,9	3,5	3,1	3,4	3,4	2,9	2,9	4,4	3,8	3,9	4,0
MW Abstriche	1,4	2,4	2,9	3,2	2,3	2,5	3,3	2,8	1,9	2,9	2,9	2,6	4,0	3,8	3,4	3,7

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 2,4 mV, Frequenz 130 Hz.

Tabelle 19: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 17 (Repetitives Schreiben "Wellen")

Frequenzvariable (Hz)	5	30	70	100	130	160
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)						
MW Aufstriche	2,9	2,7	2,4	2,9	2,7	3,1
MW Abstriche	3,0	2,6	2,6	2,9	2,6	3,0
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)						
MW Aufstriche	10	10,2	9,5	9,7	8,2	9,7
MW Abstriche	-10,1	-10,7	-9,2	-9,9	-9,4	-9,8
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich						
MW Aufstriche	5,4	4,5	6,8	5,6	8,8	5,8
MW Abstriche	5,0	4,3	5,9	4,5	6,8	4,8
Amplitudenableitung (mV)	0,8	1,1	1,5	2,0	2,4	
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)						
MW Aufstriche	3,5	3,0	2,9	3,1	3,4	
MW Abstriche	3,2	2,8	2,7	3,0	3,1	
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)						
MW Aufstriche	10,5	10,4	10,5	10,3	8,6	
MW Abstriche	-11,0	-10,8	-11,0	-11,4	-9,9	
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich						
MW Aufstriche	4,3	4,4	4,3	4,1	6,3	
MW Abstriche	4,0	4,4	4,8	3,6	4,9	

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 2,0 mV, Frequenz 130 Hz.

Tabelle 20: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 10 (Linienzeichen)

Frequenzvariable (Hz)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	130	185
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)													
MW Aufstriche	6,5	13,9	12,3	17,1	11,4	13,7	15,1	13,6	6,9	3,5	2,7	1,7	1,2
MW Abstriche	6,7	13,7	12,3	16,9	11,4	13,9	15,1	13,7	7,1	3,5	2,6	1,7	1,3
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)													
MW Aufstriche	15,6	17,1	15,9	16,5	15,7	15,7	16,4	16,1	16,2	16,4	16,7	13,9	13,7
MW Abstriche	-14	-16	-14,9	-15,3	-15	-14,7	-15,7	-15,0	14,7	-15,1	-14,9	-11,9	-13,0
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich													
MW Aufstriche	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,5	1,2
MW Abstriche	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,2	1,8	1,3
Amplitudenvariable (mV)	0,0	1,4	2,8	3,3	3,8								
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)													
MW Aufstriche	22,4	19,1	9,20	4,4	1,2								
MW Abstriche	21,9	19,2	9,10	4,4	1,3								
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)													
MW Aufstriche	16,5	15,7	15,4	15,1	13,7								
MW Abstriche	-15	-16	-15,5	-14,4	-13								
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich													
MW Aufstriche	1,0	1,0	1,0	1,0	1,2								
MW Abstriche	1,1	1,0	1,0	1,3	1,3								

MW: Mittelwert; **Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.
Dauerstimulation: Amplitude 3,8 mV, Frequenz 185 Hz.

Tabelle 21: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 11 (Linienzeichen)

Frequenzvariable (Hz)	0	10	30	50	70	90	100	130	160	185
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)										
MW Aufstriche	35,7	33,8	27,2	26,3	22,8	17,9	20,2	9,8	4,1	3,8
MW Abstriche	37,3	32,4	27,0	26,8	23,8	19,2	20,4	10,6	4,8	3,9
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)										
MW Aufstriche	13,7	16,2	16,0	16,7	14,4	15,3	15,6	15,8	15,5	15,3
MW Abstriche	-16,4	-15,5	-17,1	-15,5	-15,9	-15,7	-14,9	-14,8	-13,3	-13,6
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich										
MW Aufstriche	1,0	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1	1,0
MW Abstriche	1,0	1,0	1,2	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,5	1,4
Amplitudenvariable (mV)	0,0	1,4	2,2	2,8	3,3	3,8	4,1	4,5		
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)										
MW Aufstriche	35,7	21,7	25,9	14,0	12,2	4,5	3,8	2,2		
MW Abstriche	37,3	21,1	25,5	13,6	12,4	4,8	3,9	2,3		
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)										
MW Aufstriche	13,7	15,4	15,2	15,0	14,9	15,9	15,3	15,6		
MW Abstriche	-16,4	-15,3	-14,6	-14,3	-14,1	-12,8	-13,6	-12,3		
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich										
MW Aufstriche	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1		
MW Abstriche	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,6	1,4	2,2		

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.
Dauerstimulation: Amplitude 4,1 mV, Frequenz 185 Hz.

Tabelle 22: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 12 (Linienzeichen)

Frequenzvariable (Hz)	0	5	10	30	50	70	90	100	130	145	160
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)											
MW Aufstriche	1,3	1,9	1,0	0,7	1,2	1,7	1,2	1,2	1,1	2,0	2,1
MW Abstriche	1,2	1,9	1,1	1,1	1,2	1,0	0,8	1,2	1,2	1,0	1,2
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)											
MW Aufstriche	16,5	17,5	15,0	18,4	8,7	9,9	9,1	12,7	9,4	6,1	4,1
MW Abstriche	-16,3	-15,7	-13,5	-13,4	-8,0	-11,8	-8,8	-12,1	-7,1	-9,9	-9,7
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich											
MW Aufstriche	1,1	1,0	1,7	1,3	12,3	15,9	17,0	4,2	8,4	25,0	17,0
MW Abstriche	1,2	1,3	1,9	1,2	20,3	7,2	14,0	7,2	18,2	16,0	10,0
Amplitudenvariable (mV)											
	0,0	0,3	0,6	1,0	1,3	1,6	2,0				
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)											
MW Aufstriche	1,3	0,9	1,3	1,6	2,5	0,8	2,1				
MW Abstriche	1,2	0,9	1,1	0,9	0,9	1,2	1,2				
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)											
MW Aufstriche	16,5	19,0	15,8	7,1	4,5	12,5	4,1				
MW Abstriche	-16,3	-12,9	-14,4	-7,6	-8,4	-10,2	-9,6				
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich											
MW Aufstriche	1,1	1,0	1,1	34,0	43,0	18,6	17,0				
MW Abstriche	1,2	2,4	1,3	14,0	13,7	13,4	10,0				

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 2,0 mV, Frequenz 160 Hz.

Tabelle 23: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 13 (Linienzeichen)

Amplitude/Frequenzvariable (mV/Hz)	5	10	30	50	70	90	100	130	145	160	185
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)											
MW Aufstriche	29,7	21,4	34,5	21,2	25,9	11,2	11,1	2,2	2,4	1,8	3,1
MW Abstriche	28,8	21,5	30,7	19,5	25,8	10,8	11,2	2,4	1,8	2,1	2,1
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)											
MW Aufstriche	15,5	16,5	13,4	14,1	13,8	12,7	13,6	12,4	11,7	9,7	8,7
MW Abstriche	-12,1	-12,0	-12,7	-12,3	-12,4	-12,0	-12,1	-12,0	-11,3	-8,8	-10,7
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich											
MW Aufstriche	1,0	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,7	1,5	5,0	3,2
MW Abstriche	1,0	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,7	2,5	5,5	3,3
Amplitudenvariable/Frequenz (mV/Hz)											
	0,9	1,3	1,7	2,1	2,6	3,0					
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)											
MW Aufstriche	13,8	13,3	9,1	4,7	4,6	3,3					
MW Abstriche	13,2	13,2	8,9	4,7	5,0	2,9					
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)											
MW Aufstriche	16,8	14,9	14,0	14,9	13,6	12,1					
MW Abstriche	-13,9	-12,2	-12,9	-12,3	-12,7	-13,7					
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich											
MW Aufstriche	1,3	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2					
MW Abstriche	1,0	1,0	1,0	1,4	1,4	1,4					

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 2,6 mV, Frequenz 130 Hz.

Tabelle 24: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 14 (Linienzeichen)

Frequenzvariable (Hz)	0	2	5	10	30	50	80	100	130	145	160	
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)												
MW Aufstriche	1,8	3,2	8,20	2,4	3,4	5,1	1,5	1,4	2,5	2,1	1,4	
MW Abstriche	1,3	3,6	7,70	1,9	2,6	2,2	1,2	1,4	1,0	0,8	1,0	
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)												
MW Aufstriche	14,2	22,0	21,0	20,9	20,7	17,7	10,7	7,6	5,9	3,3	9,2	
MW Abstriche	-14,5	-17,7	-21,5	-15,2	-19,2	-19,0	-10,9	-8,8	-9,4	-7,7	-7,3	
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich												
MW Aufstriche	4,3	1,0	1,0	1,5	1,0	1,0	8,3	55,0	35,5	67,0	5,0	
MW Abstriche	3,3	1,3	1,0	1,0	1,0	1,0	10,1	12,0	7,0	7,0	9,0	
Amplitudenvariable (mV)	0,0	0,2	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)												
MW Aufstriche	12,1	7,1	5,0	1,9	1,1	2,9	2,7	1,3	4,3	2,5	2,6	1,0
mw Abstriche	8,1	6,7	4,3	1,8	1,3	1,5	1,1	1,1	0,9	0,9	0,7	1,0
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)												
MW Aufstriche	21,0	21,0	21,0	10,4	9,6	6,7	5,6	8,3	4,5	6,0	6,4	3,2
MW Abstriche	-23,3	-21,1	-20,9	-10,9	-10,4	-11,8	-11,4	-11,7	-8,6	-11,3	-12,4	-9,1
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich												
MW Aufstriche	1,1	1,0	1,0	7,3	11,7	16,7	25,0	21,0	22,5	15,9	11,0	9,5
W Abstriche	1,3	1,0	1,1	4,3	19,7	5,7	3,0	9,3	6,8	6,3	9,5	6,3

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 3,5 mV, Frequenz 145 Hz.

Tabelle 25: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 15 (Linienzeichen)

Frequenzvariable (Hz)	0	2	5	10	25	50	70	90	130	160	185
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)											
MW Aufstriche	9,8	2,9	8,9	2,9	6,7	3,3	1,4	1,4	2,1	0,8	1,2
MW Abstriche	8,9	2,9	8,1	3,0	6,5	3,2	1,2	1,1	1,5	0,9	1,2
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)											
MW Aufstriche	13,6	14,4	13,8	13,9	14,6	15,2	14,0	14,3	16,7	12,3	15,1
MW Abstriche	-14,0	-15,1	-14,3	-13,7	-14,8	-14,3	-15,2	-12,7	-15,2	-13,1	-14,2
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich											
MW Aufstriche	1,0	1,0	1,0	1,1	1,0	1,0	1,7	1,3	1,2	2,9	1,4
MW Abstriche	1,1	1,0	1,0	1,2	1,0	1,0	1,4	2,1	1,2	1,8	1,4
Amplitudenvariable (mV)	0,0	0,3	0,6	0,9	1,3	1,6	2,0				
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)											
MW Aufstriche	9,8	22,5	3,4	1,7	1,3	3,8	1,7				
mw Abstriche	8,9	23,2	3,2	1,4	1,3	3,8	1,4				
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)											
MW Aufstriche	13,6	14,4	12,5	13,9	15,3	12,4	9,7				
MW Abstriche	-14,0	-13,9	-12,7	-13,7	-13,0	-12,1	-8,6				
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich											
MW Aufstriche	1,0	1,0	1,1	1,0	1,0	1,0	3,0				
W Abstriche	1,1	1,0	1,3	1,4	1,9	1,2	4,1				

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 1,6 mV, Frequenz 185 Hz.

Tabelle 26: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 16 (Linienzeichen)

Frequenzvariable (Hz)	0	5	10	30	50	70	90	130	145	185					
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)															
MW Aufstriche	5,0	3,5	4,1	5,3	4,8	1,4	0,7	0,8	0,6	0,8					
MW Abstriche	5,1	3,4	3,9	5,3	4,5	1,3	0,8	0,8	0,7	1,0					
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)															
MW Aufstriche	17,9	16,7	19,4	17,8	17,4	17,7	13,2	8,1	9,9	7,7					
MW Abstriche	-15,7	-16,3	-17,1	-16,4	-16,8	-15,1	-12,3	-8,2	-8,2	-5,3					
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich															
MW Aufstriche	1,0	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	1,5	30,5	42,6	43,0					
MW Abstriche	1,5	1,0	1,5	1,0	1,1	1,4	3,5	7,0	9,3	45,0					
Amplitudenvariable (mV)	0,0	0,3	0,6	0,9	1,3	1,8	2,1	2,4	2,8	3,0	3,3	3,6	3,9	4,3	4,7
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)															
MW Aufstriche	6,5	4,7	2,3	3,3	0,7	1,4	1,6	0,8	0,8	1,4	1,1	1,2	1,2	1,3	1,1
MW Abstriche	6,4	4,7	2,3	3,2	1,3	1,1	0,7	0,8	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0	0,9	1,2
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)															
MW Aufstriche	17,4	18,4	19,4	17,9	9,8	8,1	3,3	8,1	9,2	8,0	7,9	8,9	8,7	10,0	10,3
MW Abstriche	-16,6	-16,7	-16,6	-17,0	-5,7	-5,3	-10,0	-8,2	-8,9	-8,2	-7,8	-8,0	-8,6	-8,3	-9,0
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich															
MW Aufstriche	1,0	1,0	1,2	1,0	13,0	81,0	51,0	30,5	4,0	24,0	30,0	4,9	5,6	38,8	3,8
MW Abstriche	1,0	1,2	1,2	1,1	62,0	28,0	15,0	7,0	5,7	24,3	20,7	5,6	5,7	6,8	4,8

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 2,4 mV, Frequenz 130 Hz.

Tabelle 27: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 17 (Linienzeichen)

Frequenzvariable (Hz)		5	30	70	100	130	160
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)							
MW Aufstriche			1,7	1,2	1,6	1,2	1,3
MW Abstriche			1,1	1,2	1,0	1,2	2,0
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)							
MW Aufstriche			15,5	22,8	14,6	15,6	11,8
MW Abstriche			-19,3	-21,4	-19,9	-16,8	-10,5
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich							
MW Aufstriche			4,5	1,8	10,8	5,1	8,9
MW Abstriche			7,2	1,8	4,0	4,9	8,5
Amplitudenvariable (mV)			0,8	1,1	1,5	2,0	2,4
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)							
MW Aufstriche			1,2	1,7	1,2	2,0	1,8
MW Abstriche			1,0	1,1	1,1	1,4	1,8
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)							
MW Aufstriche			22,8	9,0	12,7	13,4	12,4
MW Abstriche			-22,0	-10,1	-12,8	-14,5	-12,3
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich							
MW Aufstriche			2,2	17,3	8,1	7,7	6,5
MW Abstriche			1,9	6,8	7,5	4,8	6,3

MW: Mittelwert; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 2,0 mV, Frequenz 130 Hz.

Tabelle 28: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte Patient Nr. 10 (Übereinanderzeichnen von Kreisen)

Frequenzvariable (Hz)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	130	185
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)													
MW Aufstriche	2,5	4,1	2,5	4,0	2,3	2,6	4,4	2,8	2,9	2,5	2,5	2,1	3,2
MW Abstriche	2,5	4,1	2,4	4,0	2,2	2,7	4,20	2,9	2,7	2,5	2,5	2,1	3,1
VK für Aufstriche	0,07	0,09	0,19	0,12	0,08	0,09	0,29	0,17	0,08	0,11	0,05	0,10	0,11
VK für Abstriche	0,09	0,12	0,12	0,21	0,11	0,05	0,29	0,16	0,06	0,11	0,06	0,16	0,12
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)													
MW Aufstriche	5,9	7,2	8,4	10,4	7,5	9,5	10,0	9,2	5,3	5,1	5,8	6,5	6,3
MW Abstriche	-6,2	-6,7	-7,5	-8,5	-7,3	-7,2	-8,7	-6,3	-5,6	-5,7	-5,5	-5,9	-5,8
VK für Aufstriche	0,13	0,18	0,47	0,13	0,15	0,22	0,17	0,12	0,08	0,11	0,15	0,20	0,12
VK für Abstriche	-0,12	-0,12	-0,19	-0,13	-0,16	-0,09	-0,15	-0,06	-0,07	-0,08	-0,14	-0,11	-0,14
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich													
MW Aufstriche	15,5	11,0	9,9	7,4	11,2	7,9	8,5	10,6	15,6	15,1	15,7	14,5	9,0
MW Abstriche	13,6	12,0	13,8	10,5	14,3	11,4	11,4	13,7	15,8	15,0	14,8	15,7	8,8
Amplitudenableitung (mV)													
	0,0	1,4	2,8	3,3	3,8								
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)													
MW Aufstriche	2,9	2,6	2,7	2,5	3,2								
MW Abstriche	2,9	2,5	2,7	2,5	3,1								
VK für Aufstriche	0,07	0,09	0,06	0,16	0,11								
VK für Abstriche	0,09	0,11	0,07	0,12	0,12								
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)													
MW Aufstriche	8,4	5,8	5,6	6,6	6,3								
MW Abstriche	-7,0	-5,7	-5,6	-5,5	-5,8								
VK für Aufstriche	0,12	0,18	0,17	0,21	0,12								
VK für Abstriche	-0,13	-0,13	-0,12	-0,07	-0,14								
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich													
MW Aufstriche	7,8	14,1	9,7	12,0	9,0								
MW Abstriche	10,7	12,2	12,2	12,7	8,8								

MW: Mittelwert; VK: Variationskoeffizient; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.
Dauerstimulation: Amplitude 3,8 mV, Frequenz 185 Hz.

Tabelle 29: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 11 (Übereinanderzeichnen von Kreisen)

Frequenzvariable (Hz)	0	10	30	50	70	90	100	130	160	185
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)										
MW Aufstriche	19,5	35,5	24,0	23,1	21,2	17,9	26,2	6,9	3,3	5,1
MW Abstriche	19,9	34,7	24,7	23,1	21,5	18,1	25,6	7,7	3,7	5,1
VK für Aufstriche	0,17	0,43	0,13	0,20	0,14	0,15	0,12	0,20	0,22	0,24
VK für Abstriche	0,16	0,41	0,13	0,21	0,14	0,15	0,15	0,17	0,20	0,21
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)										
MW Aufstriche	15	15,1	14,9	15,0	14,9	15,3	12,1	13,9	10,3	9,6
MW Abstriche	-15,4	-16,9	-15,5	-16,0	-15,9	-16,4	-14,6	-13,7	-9,5	-10,2
VK für Aufstriche	0,04	0,03	0,07	0,06	0,04	0,07	0,21	0,16	0,12	0,27
VK für Abstriche	-0,04	-0,10	-0,02	-0,06	-0,03	-0,04	-0,11	-0,09	-0,09	-0,23
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich										
MW Aufstriche	1,0	1,3	1,1	1,0	1,0	1,1	4,5	4,1	5,5	4,9
MW Abstriche	1,0	1,2	1,0	1,0	1,0	1,0	2,8	3,2	6,2	4,6
Amplitudenvariable (mV)										
	0,0	1,4	2,2	2,8	3,3	3,8	4,1	4,5		
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)										
MW Aufstriche	19,5	33,1	23,8	17,6	10,0	9,0	5,1	4,1		
MW Abstriche	19,9	33,6	25,6	16,6	10,4	9,0	5,1	4,4		
VK für Aufstriche	0,16	0,35	0,23	0,15	0,13	0,09	0,24	0,25		
VK für Abstriche	0,16	0,37	0,22	0,18	0,18	0,07	0,21	0,22		
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)										
MW Aufstriche	15	17,2	18,2	10,9	10,8	8,7	9,6	9,9		
MW Abstriche	-15,4	-18,0	-18,0	-17,6	-15,8	-9,4	-10,2	-10,1		
VK für Aufstriche	0,04	0,89	0,79	0,14	0,20	0,09	0,27	0,16		
VK für Abstriche	-0,04	-0,64	-0,39	-0,39	-0,70	-0,06	-0,23	-0,16		
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich										
MW Aufstriche	1,0	4,2	4,3	4,0	4,7	5,2	4,9	5,2		
MW Abstriche	1,0	3,2	3,7	3,8	3,5	3,9	4,6	5,7		

MW: Mittelwert; VK: Variationskoeffizient; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 4,1 mV, Frequenz 185 Hz.

Tabelle 30: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 12 (Übereinanderzeichnen von Kreisen)

Frequenzvariable (Hz)	0	5	10	30	50	70	90	100	130	145	160	
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)												
MW Aufstriche	6,2	7,5	6,0	7,0	6,6	7,3	6,2	7,6	6,2	7,1	6,9	
MW Abstriche	6,2	7,0	6,2	7,2	6,8	7,4	6,2	7,6	6,3	7,2	6,8	
VK für Aufstriche	0,10	0,10	0,16	0,18	0,06	0,01	0,09	0,11	0,22	0,09	0,07	
VK für Abstriche	0,07	0,12	0,09	0,17	0,04	0,01	0,08	0,10	0,18	0,09	0,06	
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)												
MW Aufstriche	4,6	7,7	6,8	6,7	4,2	4,0	4,4	4,0	4,4	4,1	5,1	
MW Abstriche	-4,3	-8,2	-5,0	-4,9	-4,3	-4,1	-4,4	-4,0	-4,4	-4,3	-4,6	
VK für Aufstriche	0,14	0,17	0,41	0,44	0,15	0,19	0,13	0,13	0,14	0,24	0,10	
VK für Abstriche	-0,25	-0,28	-0,13	-0,40	-0,19	-0,20	-0,12	-0,13	-0,18	-0,18	-0,11	
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich												
MW Aufstriche	21,8	14,3	14,4	13,6	12,8	13,4	10,3	12,9	11,8	13,1	10,0	
MW Abstriche	19,4	12,3	20,5	16,2	12,5	14,2	11,2	11,6	13,3	15,0	11,0	
Amplitudenableitung (mV)												
	0,0	0,3	0,6	1,0	1,3	1,6	2,0					
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)												
MW Aufstriche	6,2	5,9	7,0	6,3	6,1	7,0	6,9					
MW Abstriche	6,2	5,6	7,0	6,3	6,1	7,0	6,8					
VK für Aufstriche	0,10	0,20	0,12	0,13	0,13	0,04	0,07					
VK für Abstriche	0,07	0,22	0,19	0,12	0,11	0,04	0,06					
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)												
MW Aufstriche	4,6	6,5	5,9	3,6	4,1	4,4	5,1					
MW Abstriche	-4,3	-7,4	-6,1	-3,8	-4,1	-4,2	-4,6					
VK für Aufstriche	0,15	0,42	0,25	0,16	0,12	0,15	0,10					
VK für Abstriche	-0,25	-0,43	-0,35	-0,08	-0,21	-0,16	-0,11					
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich												
MW Aufstriche	21,8	16,3	16,4	16,1	12,8	12,0	10,0					
MW Abstriche	19,4	11,9	14,9	14,1	13,9	12,5	11,0					

MW: Mittelwert; VK: Variationskoeffizient; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 2,0 mV, Frequenz 160 Hz.

Tabelle 31: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 13 (Übereinanderzeichnen von Kreisen)

Frequenzvariable (Hz)	5	10	30	50	70	90	100	130	145	160	185
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)											
MW Aufstriche	14,4	19,6	16,9	11,2	10,8	5,5	3,8	3,9	4,2	3,5	4,1
MW Abstriche	12,1	19,7	15,9	11,4	10,6	5,3	3,7	3,9	4,2	3,6	4,1
VK für Aufstriche	0,13	0,27	0,10	0,19	0,30	0,22	0,20	0,08	0,06	0,13	0,14
VK für Abstriche	0,28	0,27	0,06	0,10	0,30	0,18	0,07	0,10	0,05	0,14	0,12
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)											
MW Aufstriche	16,7	14,8	13,0	14,5	13,9	13,8	9,6	8,3	8,5	8,4	7,9
MW Abstriche	-13,3	-13,0	-12,5	-13,0	-12,6	-12,6	-10,9	-9,1	-9,2	-9,1	-8,1
VK für Aufstriche	0,09	0,02	0,08	0,06	0,08	0,07	0,24	0,03	0,04	0,06	0,05
VK für Abstriche	-0,09	-0,08	-0,07	-0,10	-0,06	-0,03	-0,17	-0,07	-0,07	-0,09	-0,05
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich											
MW Aufstriche	1,0	1,1	1,2	1,5	1,2	1,2	6,1	3,8	3,2	3,8	3,7
MW Abstriche	1,3	1,1	1,2	1,2	1,0	1,2	4,6	3,1	3,2	3,5	4,0
Amplitudenvariable (mV)											
	0,9	1,3	1,7	2,1	2,6	3,0					
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)											
MW Aufstriche	10,4	6,6	3,7	3,1	4,3	3,9					
MW Abstriche	10,0	6,8	3,7	3,4	4,3	4,0					
VK für Aufstriche	0,41	0,15	0,13	0,20	0,22	0,08					
VK für Abstriche	0,34	0,13	0,13	0,20	0,13	0,70					
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)											
MW Aufstriche	14,6	15,7	15,8	10,9	9,6	8,2					
MW Abstriche	-12,9	-13,1	-12,2	-10,4	-9,4	-9,6					
VK für Aufstriche	0,15	0,05	0,10	0,20	0,17	0,07					
VK für Abstriche	-0,15	-0,07	-0,10	-0,21	-0,16	-0,08					
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich											
MW Aufstriche	1,6	1,2	2,2	4,1	3,7	4,5					
W Abstriche	1,8	1,5	2,3	4,1	3,6	3,5					

MW: Mittelwert; VK: Variationskoeffizient; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 2,6 mV, Frequenz 130 Hz.

Tabelle 32: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 14 (Übereinanderzeichnen von Kreisen)

Frequenzvariable (Hz)	0	2	5	10	30	50	80	100	130	145	160	
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)												
MW Aufstriche	6,0	5,9	5,0	6,1	6,0	6,1	7,0	4,3	6,4	4,9	4,8	
MW Abstriche	6,0	5,8	4,9	6,0	6,2	6,2	7,0	4,3	6,3	4,8	4,7	
VK für Aufstriche	0,11	0,28	0,17	0,08	0,13	0,08	0,04	0,06	0,20	0,10	0,14	
VK für Abstriche	0,10	0,34	0,27	0,12	0,13	0,08	0,04	0,05	0,20	0,09	0,13	
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)												
MW Aufstriche	7,5	9,6	10,2	7,5	7,6	7,6	7,9	7,2	7,3	8,4	7,2	
MW Abstriche	-7,0	-10,4	-8,1	-7,3	-6,5	-6,5	-7,1	-7,1	-9,3	-8,4	-8,3	
VK für Aufstriche	0,17	0,36	0,24	0,11	0,21	0,12	0,12	0,06	0,08	0,20	0,03	
VK für Abstriche	-0,11	-0,54	-0,38	-0,31	-0,12	-0,08	-0,01	-0,12	-0,10	-0,12	-0,05	
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich												
MW Aufstriche	5,7	3,9	4,3	6,5	5,3	5,6	4,0	4,9	3,7	4,0	4,5	
MW Abstriche	6,6	4,4	6,0	6,6	7,0	6,5	4,5	4,9	2,3	3,4	3,9	
Amplitudenvariable (mV)												
	0,0	0,2	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)												
MW Aufstriche	4,6	4,6	4,9	6,0	6,2	4,4	5,0	5,5	5,1	4,9	4,7	3,5
mw Abstriche	4,7	4,6	5,0	6,0	6,2	4,4	5,0	5,5	5,0	4,8	4,8	3,5
VK für Aufstriche	0,15	0,09	0,12	0,11	0,10	0,10	0,07	0,13	0,11	0,07	0,04	0,27
VK für Abstriche	0,12	0,08	0,10	0,12	0,10	0,10	0,06	0,12	0,11	0,07	0,04	0,25
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)												
MW Aufstriche	6,8	6,7	8,2	8,6	7,2	8,4	8,7	8,6	7,7	8,0	7,2	8,1
MW Abstriche	-7,3	-6,4	-7,2	-7,6	-7,3	-8,6	-8,8	-8,1	-8,9	-8,3	-8,3	-7,8
VK für Aufstriche	0,12	0,11	0,11	0,10	0,05	0,06	0,07	0,12	0,16	0,11	0,17	0,11
VK für Abstriche	-0,10	-0,09	-0,09	-0,17	-0,12	-0,07	-0,09	-0,08	-0,19	-0,07	-0,16	-0,08
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich												
MW Aufstriche	5,8	6,9	5,6	4,4	4,9	4,7	3,7	3,7	4,3	4,3	4,7	4,1
W Abstriche	6,8	7,5	6,3	5,2	5,2	4,2	3,5	3,5	3,5	4,1	4,4	4,5

MW: Mittelwert; VK: Variationskoeffizient; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 3,5 mV, Frequenz 145 Hz.

Tabelle 33: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 15 (Übereinanderzeichnen von Kreisen)

Frequenzvariable (Hz)	0	2	5	10	25	50	70	90	130	160	185
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)											
MW Aufstriche	5,3	5,4	5,8	6,3	5,9	5,3	5,8	6,1	5,5	5,9	5,7
MW Abstriche	5,9	5,4	5,6	6,0	5,7	5,1	5,6	5,9	5,5	5,7	5,7
VK für Aufstriche	0,21	0,04	0,09	0,04	0,14	0,05	0,05	0,15	0,05	0,03	0,05
VK für Abstriche	0,10	0,04	0,11	0,07	0,12	0,08	0,02	0,14	0,05	0,04	0,03
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)											
MW Aufstriche	10,6	6,7	6,7	5,4	7,0	6,1	5,1	5,8	5,9	5,2	5,1
MW Abstriche	-9,4	-4,6	-6,0	-4,3	-5,5	-5,4	-4,0	-5,2	-4,4	-4,1	-4,3
VK für Aufstriche	0,16	0,17	0,21	0,20	0,26	0,13	0,17	0,30	0,32	0,07	0,10
VK für Abstriche	-0,26	-0,19	-0,35	-0,10	-0,20	-0,16	-0,16	-0,37	-0,16	-0,12	-0,10
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich											
MW Aufstriche	5,6	9,5	8,7	9,2	10,1	10,3	11,4	9,4	9,9	10,8	11,8
MW Abstriche	6,5	14,9	9,5	11,9	10,9	11,4	12,3	11,2	13,3	11,8	12,3
Amplitudenvariable (mV)											
	0,0	0,3	0,6	0,9	1,3	1,6	2,0				
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)											
MW Aufstriche	5,3	7,4	3,8	6,0	6,2	6,2	6,3				
mw Abstriche	5,9	7,5	3,7	5,7	6,2	5,8	6,1				
VK für Aufstriche	0,22	0,15	0,32	0,08	0,07	0,14	0,08				
VK für Abstriche	0,10	0,15	0,27	0,12	0,07	0,16	0,06				
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)											
MW Aufstriche	10,6	9,3	10,4	6,9	5,2	7,1	6,3				
MW Abstriche	-9,4	-7,6	-10,1	-5,7	-4,9	-6,8	-5,5				
VK für Aufstriche	0,16	0,32	0,50	0,28	0,11	0,24	0,15				
VK für Abstriche	-0,27	-0,30	-0,54	-0,32	-0,19	-0,29	-0,16				
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich											
MW Aufstriche	5,6	5,7	5,5	7,9	9,3	4,9	6,9				
W Abstriche	6,5	9,0	8,4	9,0	10,0	6,5	8,6				

MW: Mittelwert; VK: Variationskoeffizient; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 1,6 mV, Frequenz 185 Hz.

Tabelle 34: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftenkennwerte bei Patient Nr. 16 (Übereinanderzeichnen von Kreisen)

Frequenzvariable (Hz)	0	5	10	30	50	70	90	100	130	145	160	185				
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)																
MW Aufstriche	6,2	5,6	4,6	6,9	6,2	5,5	5,9	5,4	5,7	6,2	4,7	5,5				
MW Abstriche	6,7	5,6	4,5	6,9	6,1	5,5	5,9	5,4	5,7	6,2	4,7	5,5				
VK für Aufstriche	0,24	0,06	0,35	0,09	0,04	0,05	0,05	0,02	0,07	0,05	0,03	0,10				
VK für Abstriche	0,11	0,05	0,25	0,09	0,04	0,05	0,06	0,02	0,07	0,06	0,03	0,09				
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)																
MW Aufstriche	9,2	6,8	11,9	6,2	6,3	6,9	6,3	5,8	6,4	5,6	6,1	6,8				
MW Abstriche	-8,3	-5,0	-11,3	-5,8	-5,2	-5,2	-4,9	-5,9	-6,1	-5,4	-5,6	-5,7				
VK für Aufstriche	0,09	0,05	0,40	0,15	0,06	0,08	0,11	0,12	0,07	0,06	0,08	0,22				
VK für Abstriche	-0,11	-0,04	-0,33	-0,22	-0,06	-0,04	-0,16	-0,16	-0,08	-0,10	-0,10	-0,15				
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich																
MW Aufstriche	5,1	5,8	3,2	4,8	4,9	4,0	4,8	6,4	4,1	5,4	6,2	6,1				
MW Abstriche	4,8	7,1	3,5	6,7	7,4	5,7	8,3	7,5	6,3	6,2	5,6	7,6				
Amplitudenvariable (mV)																
	0,0	0,3	0,6	0,9	1,3	1,5	1,8	2,1	2,4	2,8	3,0	3,3	3,6	3,9	4,3	4,7
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)																
MW Aufstriche	8,1	4,6	4,7	5,8	6,1	6,0	5,4	5,9	5,7	5,9	6,2	5,9	6,1	6,0	5,7	6,5
MW Abstriche	8,2	5,5	4,9	5,8	6,1	6,0	5,5	5,9	5,7	5,8	6,2	5,9	6,1	5,8	5,7	6,4
VK für Aufstriche	0,23	0,57	0,30	0,05	0,04	0,04	0,04	0,08	0,07	0,10	0,06	0,07	0,05	0,07	0,06	0,11
VK für Abstriche	0,24	0,31	0,25	0,06	0,03	0,04	0,03	0,08	0,07	0,10	0,07	0,08	0,60	0,06	0,07	0,12
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)																
MW Aufstriche	8,6	13,2	9,1	6,9	7,1	6,3	6,3	6,5	6,4	6,4	7,3	6,0	6,1	6,5	6,9	6,3
MW Abstriche	-7,5	-11,0	-7,4	-5,8	-6,9	-6,0	-5,4	-6,2	-6,1	-6,1	-7,1	-5,5	-5,3	-5,8	-6,5	-5,9
VK für Aufstriche	0,31	0,44	0,47	0,03	0,04	0,09	0,05	0,02	0,07	0,12	0,07	0,13	0,03	0,05	0,13	0,08
VK für Abstriche	-0,48	-0,36	-0,57	-0,10	-0,06	-0,10	-0,10	-0,08	-0,08	-0,06	-0,07	-0,17	-0,06	-0,08	-0,05	-0,13
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich																
MW Aufstriche	3,3	3,1	4,4	4,3	3,3	4,5	5,1	3,9	4,1	4,6	3,2	6,3	4,8	4,2	4,3	4,4
MW Abstriche	4,3	2,5	5,2	6,1	4,8	6,5	6,2	5,2	6,3	5,6	3,6	7,7	6,2	6,0	5,0	6,2

MW: Mittelwert; VK: Variationskoeffizient; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.

Dauerstimulation: Amplitude 2,4 mV, Frequenz 130 Hz.

Tabelle 35: Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte bei Patient Nr. 17 (Übereinanderzeichnen von Kreisen)

Frequenzvariable (Hz)	5	30	70	100	130	160
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)						
MW Aufstriche	7,1	8,7	6,5	9,0	5,9	8,5
MW Abstriche	7,1	8,7	6,5	8,9	5,9	8,5
VK für Aufstriche	0,20	0,04	0,14	0,08	0,09	0,05
VK für Abstriche	0,21	0,05	0,14	0,09	0,08	0,05
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)						
MW Aufstriche	12,2	11,1	11,8	10,7	12,9	11,5
MW Abstriche	-13,2	-11,6	-13,4	-11,8	-13,3	-12,3
VK für Aufstriche	0,23	0,06	0,11	0,06	0,08	0,06
VK für Abstriche	-0,23	-0,06	-0,07	-0,03	-0,02	-0,03
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich						
MW Aufstriche	2,3	1,6	1,7	1,4	1,5	1,5
MW Abstriche	2,1	1,7	1,9	1,3	1,5	1,4
Amplitudenvariable (mV)	0,8	1,1	1,5	2,0	2,4	
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)						
MW Aufstriche	8,3	8,4	11,2	8,0	8,9	
MW Abstriche	8,4	8,3	11,2	8,0	8,9	
VK für Aufstriche	0,15	0,15	0,09	0,15	0,09	
VK für Abstriche	0,13	0,14	0,09	0,15	0,09	
Normierte Geschwindigkeitsgipfel* (1/s)						
MW Aufstriche	12,0	12,1	12,5	11,5	11,6	
MW Abstriche	-12,3	-12,2	-12,6	-12,6	-11,7	
VK für Aufstriche	0,14	0,09	0,08	0,07	0,05	
VK für Abstriche	-0,10	-0,06	-0,06	-0,04	-0,04	
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich						
MW Aufstriche	1,6	1,4	1,3	1,4	1,3	
MW Abstriche	1,7	1,6	1,5	1,3	1,3	

MW: Mittelwert; VK: Variationskoeffizient; *Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel.
Dauerstimulation: Amplitude 2,0 mV, Frequenz 130 Hz.

8 Literaturverzeichnis

1. Aiyesimoju, A.B., Osuntokun, B.O., Bademosi, O., Adeuja, A.O.
Hereditary neurodegenerative disorders in Nigerian Africans.
Neurology 34 (1984) 361-362
2. Alesch, F., Pinter, M.M., Hellscher, 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
3. Allum, J.H., Dietz, V., Freund, H.J.
Neuronal mechanism underlying physiological tremor.
J. Neurophysiol. 41 (1978) 557-571
4. Bain, P.G., Brin, M., Deuschl, G., Elble, R.J., Jankovic, J., Findley, L.J., Koller, W.C., Pahwa, R.
Criteria for the diagnosis of essential tremor.
Neurology 54 (2000) 7
5. Bain, P.G., Findley, L.J., Atchison, P., Behari, M., Vidailhet, M., Gresty, M., Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Marsden, C.D.
Assessing tremor severity.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 56 (1993) 868-873
6. Bain, P.G., Mally, J., Gresty, M., Findley, L.J.
Assessing the impact of essential tremor on upper limb function.
J. Neurol. 241 (1993) 54-61
7. Bain, P.G.
Tremor assessment and quality of life measurements.
Neurology 54 (2000) 26-29
8. 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
9. 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.
J. Neurosurg. 84 (1996) 203-214
10. Benabid, A.L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Limousin, P., Gay, E., Payen, I., Benazzouz, A.
Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus.
Lancet 337 (1991) 403-406
11. Benabid, A.L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., de Rougement, J.
Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease.
Appl. Neurophysiol. 50 (1987) 344-346

12. 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
13. 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.
Arch. Neurol. 45 (1988) 907-908
14. Boecker, H., Wills, A.J., Ceballos-Baumann, A.O., 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.
Ann. Neurol. 39 (1996) 650-658
15. Burchiel, K.J.
Thalamotomy for movement disorders.
Neurosurg. Clin. North. Am. 6 (1995) 55-71
16. 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 65 (2001) 1347-1354
17. Deuschl, G., Bain, P., Brin, M., et al., and the Ad Hoc Scientific Committee.
Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor.
Mov. Disord. 13 (1998) 2-23
18. Deuschl, G., Elble, R.
The pathophysiology of essential tremor.
Neurology 54 (2000) 14-20
19. Deuschl, G., Koester, B.
Diagnose und Behandlung des Tremors.
In: „Bewegungsstörungen in der Neurologie“,
Conrad, B., Ceballos-Baumann, A.O. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag,
Stuttgart-New York 1996, 222-253
20. Deuschl, G., Raethjen, J., Lindemann, M., Krack, P.
The pathophysiology of tremor.
Muscle Nerve 24 (2001) 716-35
21. Deuschl, G., Wenzelburger, R., Loffler, K., Raethjen, J., Stolze, H.
Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor.
Brain 123 (2000) 1568-1580
22. Deuschl, G., Wenzelburger, R., Raethjen, J.
Tremor.
Curr. Opin. Neurol. 13 (2000) 437-443
23. Deuschl, G.
Therapie des Tremors.
In: „Aktuelle Neurologie (Sonderband), DGN, Neurologie 2002“,
Hacke, W., Hennerici, M., Diener, H.C., Felgenhauer, K., Wallech, C.W., Busch, E. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, 2002, 419-429

24. Eichhorn, T.E., Gasser, T., Mai, N., Marquardt, C., Arnold, G., Schwarz, J., Oertel, W.M.
Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopamimetic effects.
Mov. Disord. 11 (1996) 289-287
25. Elble, R., Koller, W.C.
The diagnosis and pathophysiology of essential tremor.
In: „Tremor“, Elble, R., Koller, W.C. /Hrsg.),
John Hopkins University Press, Baltimore, 1990, 1-204
26. Elble, R.
Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis.
Neurology 54 (2000) 2-6
27. Elble, R.J., Brilliant, M., Leffler, K., Higgins, C.
Quantification of essential tremor in writing and drawing.
Mov. Disord. 11 (1996) 70-78
28. Elble, R.J., Sinha, R., Higgins, C.
Quantification of tremor with a digitizing tablet.
J. Neurosci. Methods 32 (1990) 193-198
29. Fahn, S., Tolosa, E., Martin, C.
Clinical rating scale for tremor.
In: “Parkinson's disease and Movement Disorders”,
Jankovic, J. and Tolosa, E. (Hrsg.), Urban und Schwarzenberg,
Baltimore, 1993, 2. Auflage, 271-280
30. Findley, L.J., Cleaves, L., Calzetti, S.
Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled clinical study.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 48 (1985) 911-915
31. Findley, L.J.
Classification of tremors.
J. Clin. Neurophysiol. 13 (1996) 122-132
32. Findley, L.J.
Epidemiology and genetics of essential tremor.
Neurology 54 (2000) 8-13
33. Flash, T., Hogan, N.
The coordination of arm movements: an experimentally confirmed mathematical model.
J. Neuroscience 5 (1985) 1688-1703
34. Freund, H.J., Büttner, U., Cohen, B., Noth, J.
Time control of hand movements.
Progr. Brain Res. 64 (1986) 287-294
35. Freund, H.J.
Motor unit and muscle activity in voluntary motor control.
Physiol. Rev. 63 (1983) 387-436
36. Gantert, C., Honerkamp, J., Timmer, J.
Analysing the dynamics of hand tremor time series.
Biol. Cybern. 66 (1992) 479-484

37. Gulcher, J.R., Jonsson, P., Kong, A., Kristjansson, K., Frigge, M.L., Karason, A., Einarsdottir, A.S., Sigurthorardottir, S., Baldursson, S., Bjornsdottir, S., Hrafnkelsdottir, J., Stefansson, K.
Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13.
Nat. Genet. 17 (1997) 84-87
38. 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
39. Hallett, M., Massaquoi, S.G.
Physiologic studies of dysmetria in patients with cerebellar deficits.
Can. J. Neurol. Sci. 20 (1993) 83-92
40. Hariz, G.M., Lindberg, M., Bergenheim, A.T.
Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health-related quality of life in patients with essential tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 72 (2002) 47-52
41. Hariz, M.I., Shamsgovara, P., Johansson, F., Hariz, G., Fodstad, H.
Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor.
Stereotact. Funct. Neurosurg. 72 (1999) 208-218
42. Hassler, R., Riechert, T., Mundinger, F.
Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances.
Brain 83 (1960) 337-350
43. Hassler, R., Riechert, T.
Indikationen und Lokalisationsmethode der gezielten Hirnoperationen.
Nervenarzt 25 (1954) 441-447
44. Higgins, J.J., Pho, L.T., Nee, L.E.
A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25.
Mov. Disord. 12 (1997) 859-864
45. Hollerbach, J.A.
An oscillation theory of handwriting.
Biol. Cybern. 39 (1981) 139-156
46. Hornabrook, R.W., Nagurney, J.T.
Essential tremor in Papua, New Guinea.
Brain 99 (1976) 659-672
47. 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
48. 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
49. Jankovic, J.
Essential tremor: clinical characteristics.
Neurology 54 (2000) 21-25

50. 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 emissions tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections.
Ann. Neurol. 34 (1993) 82-90
51. Koller, W.C., Hristova, A., Brin, M.
Pharmacologic treatment of essential tremor.
Neurology 54 (2000) 30-38
52. Koller, W.C., Lyons, K.E., Wilkinson, S.B., Troster, A.I., Pahwa, R.
Long-term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor.
Mov. Disord. 16 (2001) 464-468
53. Koller, W.C., Lyons, K.E., Wilkinson, S.B., Pahwa, R.
Efficacy of unilateral deep brain stimulation of the VIM nucleus of the thalamus for essential head tremor.
Mov. Disord. 14 (1999) 847-850
54. Koller, W.C., Pahwa, R., Busenbark, K., Hubble, J., Wilkinson, S., Lang, A., Tuite, P., Sime, E., Lazano, A., Hauser, R., 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
55. Koller, W.C., Royse, L.V.
Efficacy of primidone in essential tremor.
Neurology 36 (1986) 121-124
56. Larson, T., Sjögren, T.
Essential tremor: a clinical and genetic population study.
Acta Psych. Neurol. Scand. 144 (1960) 36
57. 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
58. Llinas, R.
Rebound excitation as the physiological basis for tremor: a biophysical study of the oscillatory properties of mammalian central neurons in vitro.
In: "Movement Disorders, Tremor", Findley, L.J., Capildeo, R. (Hrsg.),
Macmillan, London, 1984, 339-351
59. Louis, E.D., Marder, K., Cote, L., Pullmann, S., Ford, B., Wilder, D., Tang, M.X., Lantigua, R., Gurland, B., Mayeux, R.
Differences in prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY.
Arch. Neurol. 52 (1995) 1201-1205
60. Mai, N., Marquardt, C.
Analyse und Therapie motorischer Schreibstörungen.
Physiol. Beiträge 37 (1995) 538-582

61. Mai, N., Marquardt, C.
CS – Computerunterstützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben.
Bedienungshandbuch. München 1992.
62. Mai, N.
Differentielle Ansätze zur Behandlung zerebraler Schreibstörungen.
Praxis Ergotherapie 2 (1992) 84-95
63. Marquardt, C., Gentz, W., Mai, N.
On the role of vision in skilled handwriting.
In: „Handwriting and drawing research“, Simner, M.L., Leedham, G., Thomaassen, A.J.W.M. (Hrsg.),
IOS Press, Amsterdam, 1996, 87-97
64. Marquardt, C., Gentz, W., Mai, N.
Visual control of automated handwriting movements.
Exp. Brain Res. 128 (1999) 224-228
65. Marquardt, C., Mai, N.
A computational procedure for movement analysis in Handwriting.
J. Neurosci. Methods 52 (1994) 39-45
66. Mergl, R., Tigges, P., Schroter, A., Moller, H.J., Hegerl, U.
Digitized analysis of handwriting and drawing movements in healthy subjects: methods, results and perspectives.
J. Neurosci. Methods 90 (1999) 157-169
67. Mobin, F., De Salles, A.A., Behnke, E.J., Frysinger, R.
Correlation between MRI-based stereotactic thalamic deep brain stimulation electrode placement, macroelectrode stimulation and clinical response to tremor control.
Stereotact. Funct. Neurosurg. 72 (1999) 225-232
68. Ohye, C., Kubota, K., Hooper, H.E.
Ventrolateral and subventrolateral thalamic stimulation.
Arch. Neurol. 11 (1964) 427-434
69. Ohye, C.
Stereotactic Surgery in Movement Disorders: Choice of Patient, Localization with Microelectrodes and Long-term Results.
Philadelphia: Hanley and Belfus, 1987, 421.
70. Ondo, W., Dat vuong, K., Almaguer, M., Jankovic, J., Simpson, R.K.
Thalamic deep brain stimulation: effects on the nontarget limbs.
Mov. Disord. 16 (2001) 1137-1142
71. Pahwa, R., Lyons, K., Koller, W.C.
Surgical treatment of essential tremor.
Neurology 54 (2000) 39-44
72. Pinter, M.M., Murg, M., Alesch, F., Freundl, B., Hellscher, R.J., Binder, H.
Does deep brain stimulation of the nucleus ventralis intermedialis affect postural control and locomotion in Parkinson`s disease?
Mov. Disord. 14 (1999) 958-963
73. Pozos, R.S., Laizzo, P.A.
Effects of topical anesthesia on essential tremor. Electromyography.
Clin. Neurophysiol. 32 (1992) 369-372

74. Pullmann, S.L.
Spiral analysis: a new technique for measuring tremor with a digitizing tablet.
Mov. Disord. 13 (1998) 85-89
75. Rajput, A.H., Offord, K.P., Beard, C.M., Kurland, L.T.
Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 47 (1984) 466-470
76. 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
77. Salemi, G., Savettieri, G., Rocca, W.A., Meneghini, F., Saporito, V., Morgaute, 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
78. Sasso, E., Perucca, E., Fava, R., Calzetti, S.
Primidone in the long-term treatment of essential tremor: a prospective study with computerized quantitative analysis.
Clin. Neuropharmacol. 13 (1990) 67-76
79. Sasso, E., Perucca, E., Fava, R., Calzetti, S.
Quantitative comparison of barbiturates in essential hand and head tremor.
Mov. Disord. 6 (1991) 65-68
80. Schomaker, L.R.B., Plamondon, R.
The relation between pen force and pen-point kinematics in handwriting.
Biol. Cybernetics 63 (1990) 277-289
81. Schrag, A., Munchau, A., Bhatia, K.P., Quinn, N.P., Marsden, C.D.
Essential tremor: an overdiagnosed condition?
J. Neurol. 247 (2000) 955-959
82. Schrag, A., Munchau, A., Bhatia, K.P., Quinn, N.P., Marsden, C.D.
Overdiagnosis of essential tremor.
Lancet 353 (1999) 1498-1499
83. Shade, H., Fahn, S.
Response of essential tremor to treatment with primidone.
Neurology 37 (1987) 123
84. Siebner, H.R., Ceballos-Baumann, A.O., Standhardt, H., Auer, C., Conrad, B., Alesch, F.
Changes in handwriting resulting from bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in parkinson's disease.
Mov. Disord. 14 (1999) 964-971
85. Siebner, H.R., Linner, C., Peinemann, A., Bartenstein, P., Drzezga, A., Conrad, B.
Brain correlates of fast and slow handwriting in humans: a PET-performance correlation analysis.
Eur. J. Neurosci. 14 (2001) 726-736
86. Speelman, J.D., Schuurman, R., de Bie, R.M.A., Esselink, R.A.J., Bosch, A.
Stereotactic Neurosurgery for Tremor.
Mov. Disord. 17 (2002) 84-88

87. Stolze, H., Petersen, G., Raethjen, J., Wenzelburger, R., Deuschl, G.
The gait disorder of advanced essential tremor.
Brain 124 (2001) 2278-2286
88. Teulings, H.L., Maarse, F.J.
Digital recording and processing of handwriting movements.
Human Mov. Sci. 3 (1984) 193-217
89. Thomassen, A.J., Teulings, H.L.
Computer-aided analyses of handwriting movements.
Visible Language 13 (1979) 299-313
90. Valls-Sole, J., Tolosa, E.S., Nobbe, F., Dieguez, E., Munoz, E., Sanz, P., Valldeoriola, F.
Neurophysiological investigations in patients with head tremor.
Mov. Disord. 12 (1997) 576-584

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Versuchsaufbau (Seite 18)

Abbildung 2: Schreibproben eines Patienten mit ET und einer Kontrollperson (Seite 24)

Abbildung 3: Box plot Präsentationen Auf- bzw. Abstrich-basierter Geschwindigkeitswechsel in Aufgabe 1 („Die Wellen schlagen hoch“) bei Patienten mit ET und Kontrollpersonen (Seite 25)

Abbildung 4: Box plot Präsentationen allgemeiner Schriftkennwerte in Aufgabe 1 („Die Wellen schlagen hoch“) bei Patienten mit ET und Kontrollpersonen (Seite 25)

Abbildung 5: Beispiel für das Zeichnen einer horizontalen Linie bei einem Patienten mit ET und einer Kontrollperson (Seite 29)

Abbildung 6: Box plot Präsentationen der Auf- bzw. Abstrich-basierten mittleren vertikalen Strokellänge in Aufgabe 3 (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie) bei Patienten mit ET und Kontrollpersonen (Seite 30)

Abbildung 7: Box plot Präsentationen der Auf- bzw. Abstrich-basierten normierten Geschwindigkeitsgipfel in Aufgabe 3 (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie) bei Patienten mit ET und Kontrollpersonen (Seite 31)

Abbildung 8: Box plot Präsentationen allgemeiner Schriftkennwerte in Aufgabe 2 (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie) bei Patienten mit ET und Kontrollpersonen (Seite 31)

Abbildung 9: Beispiel für das Zeichnen von übereinanderliegenden Kreisen bei einem Patient mit ET und einer Kontrollpersonen (Seite 35)

Abbildung 10: Box plot Präsentationen der Auf- bzw. Abstrich-basierten Geschwindigkeitswechsel in Aufgabe 4 (Übereinanderzeichnen von Kreisen) bei Patienten mit ET und Kontrollpersonen (Seite 36)

Abbildung 11: Klinische Beobachtung bei Patienten mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation (Seite 39)

Abbildung 12: Schreibproben von Patienten mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation (Seite 41)

Abbildung 13: Schreibproben bei einem Patient mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation (Seite 42)

Abbildung 14: Beispiel für das Zeichnen einer horizontalen Linie bei einem Patienten mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation (Seite 45)

Abbildung 15: Box plot Präsentationen Auf- bzw. Abstrich-basierter Schriftkennwerte in Aufgabe 3 (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie) bei zehn Patienten mit ET (Seite 46)

Abbildung 16: Box plot Präsentationen allgemeiner Schriftkennwerte in Aufgabe 3 (Freihandzeichnen einer horizontalen Linie) bei zehn Patienten mit ET (Seite 46)

Abbildung 17: Beispiel für das Zeichnen von übereinanderliegenden Kreisen bei einem Patient mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation (Seite 49)

Abbildung 18: Box plot Präsentationen Auf- bzw. Abstrich-basierter Schriftkennwerte in Aufgabe 4 (Übereinanderzeichnen von Kreisen) bei 15 Patienten mit ET (Seite 50)

Abbildung 19: Geschwindigkeitswechsel pro Stroke unter Änderung der Stimulationsfrequenz beim Schreiben des Wortes „Wellen“ (Seite 54)

Abbildung 20: Normierte Geschwindigkeitsgipfel unter Änderung der Stimulationsfrequenz beim Schreiben des Wortes „Wellen“ (Seite 55)

Abbildung 21: Linienzeichnen eines Patienten (Nr. 10) unter schrittweiser Erhöhung der Stimulationsfrequenz (Seite 56)

Abbildung 22: Mittlere vertikale Stroke-Länge unter Änderung der Stimulationsfrequenz beim Freihandzeichnen einer horizontalen Linie (Seite 57)

Abbildung 23: Geschwindigkeitswechsel pro Stroke unter Änderung der Stimulationsfrequenz beim Kreisezeichnen (Seite 59)

Abbildung 24: Normierte Geschwindigkeitsgipfel pro Stroke unter Änderung der Stimulationsfrequenz beim Kreisezeichnen (Seite 60)

Abbildung 25: Geschwindigkeitswechsel pro Stroke unter Änderung der Stimulationsamplitude beim Schreiben des Wortes „Wellen“ (Seite 62)

Abbildung 26: Normierte Geschwindigkeitsgipfel unter Änderung der Stimulationsamplitude beim Schreiben des Wortes „Wellen“ (Seite 63)

Abbildung 27: Mittlere vertikale Stroke-Länge unter Änderung der Stimulationsamplitude beim Freihandzeichnen einer horizontalen Linie (Seite 65)

Abbildung 28: Geschwindigkeitswechsel pro Stroke unter Änderung der Stimulationsamplitude beim Kreisezeichnen (Seite 66)

Abbildung 29: Normierte Geschwindigkeitsgipfel pro Stroke unter Änderung der Stimulationsamplitude beim Kreisezeichnen (Seite 67)

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Daten der Patienten mit ET (Seite 14)

Tabelle 2: Klinische Daten der Patienten mit implantiertem VIM-Stimulator (Seite 16)

Tabelle 3: VIM-Stimulationsvariablen bei Patienten mit ET (Seite 17)

Tabelle 4: Schriftkennwerte in Aufgabe 1 bei Kontrollpersonen und Patienten mit ET (Seite 26)

Tabelle 5: Schriftkennwerte in Aufgabe 3 bei Kontrollpersonen und Patienten mit ET (Seite 32)

Tabelle 6: Post-hoc unterteilte Schriftkennwerte in Aufgabe 3 (Seite 33)

Tabelle 7: Schriftkennwerte in Aufgabe 4 bei Kontrollpersonen und Patienten mit ET (Seite 37)

Tabelle 8: Post-hoc unterteilte Schriftkennwerte in Aufgabe 4 (Seite 38)

Tabelle 9: Schriftkennwerte in Aufgabe 1 bei Patienten mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation (Seite 43)

Tabelle 10: Schriftkennwerte in Aufgabe 3 bei Patienten mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation (Seite 47)

Tabelle 11: Schriftkennwerte in Aufgabe 4 bei Patienten mit ET vor und während der kontralateralen VIM-Stimulation (Seite 51)

11 Abkürzungsverzeichnis

DBS	Deep Brain Stimulation
EMG	Elektromyogramm
ET	Essentieller Tremor
Hz	Herz
mV	Millivolt
NIV	Anzahl der Richtungsinversionen
TRIG	Tremor Investigation Group
VIM	Nucleus intermedius ventralis