

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Deuschl)
im Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel
an der Christian Albrechts Universität zu Kiel

BEEINFLUSSUNG DES ESSENTIELLEN TREMORS UND DES TREMORS
BEIM MORBUS PARKINSON DURCH TRANSKRANIELLE
GLEICHSTROMSTIMULATION

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürden
der Medizinischen Fakultät
der Christian Albrechts Universität zu Kiel

vorgelegt von
HELGE HELLRIEGEL
aus Kiel

Kiel 2010

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Raethjen
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Kultz- Buschbeck
Tag der mündlichen Prüfung: 02.12.2010
Zum Druck genehmigt, Kiel den: 02.12.2010

Gezeichnet: Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi
(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Material, Methoden und Probanden.....	4
2.1. Patienten und Probanden.....	4
2.1.1. Patienten mit Morbus Parkinson.....	4
2.1.2. Patienten mit Essentiellem Tremor.....	5
2.1.3. Kontrollprobanden.....	6
2.2. Tremormessungen	7
2.3. Auswertung der Tremordaten.....	7
2.4. Klinische Testung.....	8
2.5. Die Transkranielle Gleichstromstimulation (TDCS).....	9
2.6. Transkranielle Magnetstimulation (TMS) – Messung der motorisch evozierten Potenziale (MEP).....	10
2.7. Versuchsablauf.....	12
3. Ergebnisse.....	13
3.1. Klinische Testung.....	13
3.2. Baseline Experiment zur Variabilität der Tremor Totalpower bei Patienten mit Essentiellem Tremor.....	15
3.3. Effekt der Gleichstromstimulation auf die Tremor Totalpower.....	15
3.4. Kohärenz.....	20
3.5. Peakfrequenz.....	21
3.6. Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	22
4. Diskussion.....	24
4.1. Kritische Betrachtung der Methoden.....	24
4.2. Klinischer Effekt der Gleichstromstimulation bei Patienten mit Essentiellem Tremor.....	25
4.3. Die Reduktion der Tremor Total Power und die Veränderung der intermuskulären Kohärenz bei Patienten mit Essentiellem Tremor.....	27
4.4. Unterschiede zwischen Patienten mit Morbus Parkinson und Patienten mit Essentiellem Tremor.....	29

4.5. Einfluss der Gleichstromstimulation auf die Einzelimpuls- TMS in den untersuchten Gruppen.....	30
4.6. Ausblick.....	31
5. Zusammenfassung.....	33
6. Literaturverzeichnis.....	35
7. Danksagung.....	41
8. Lebenslauf.....	42

1. Einleitung

Der Essentielle Tremor ist ein Aktionstremor, der insbesondere bei der Durchführung von Willkürbewegungen auftritt. Insbesondere dieses Merkmal führt zu einer erheblichen Behinderung der Betroffenen. Demgegenüber tritt der Tremor bei M. Parkinson überwiegend in entspannter Ruheposition, aber häufig auch unter Aktivierung, beispielsweise bei ruhig nach vorne ausgestreckten Armen, auf (Deuschl et al. 1998). Beide Tremores sind zentralen Ursprungs. Das heißt sie entstehen aufgrund eines oszillatorisch arbeitenden pathologischen Tremorgenerators oder Tremornetzwerkes im zentralen Nervensystem. Die diesen Netzwerken zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht verstanden (Raethjen and Deuschl 2009).

Beim M. Parkinson wurde oszillatorische Aktivität im N. subthalamicus, Globus pallidus und Thalamus nachgewiesen (Elble 1996; Elble 2000). Darüberhinaus konnte eine Beteiligung kortikaler Areale an dem Tremornetzwerk durch Korrelation magnetenzephalographisch gemessener kortikal oszillatorischer Aktivität mit den peripher manifesten Tremoroszillationen gezeigt werden, was nahelegt, dass der Motorkortex auch hier zumindest ein wichtiger Bestandteil des Tremornetzwerkes ist (Volkman et al. 1996). Des weiteren konnte bei Patienten mit M. Parkinson gezeigt werden, dass die oszillatorische Aktivität des Kortex der kohärenten rhythmischen Muskelaktivität vorrausgeht, was die Rolle des Kortex als Tremorgenerator unterstreicht (Timmermann et al. 2003).

Bei Patienten mit Essentielltem Tremor ergaben elektrophysiologische Untersuchungen im Rahmen von stereotaktischen Operationen, dass Oszillationen als elektrophysiologisches Korrelat dieser Erkrankung in einer cerebello- thalamo- kortikalen Schleife entstehen (Pinto et al. 2003). Andere, mit dem Essentiellen Tremor assoziierte Symptome, wie Gangstörungen und Augenbewegungsstörungen (Stolze et al. 2001; Helmchen et al. 2003), legen eine funktionelle Störung im Kleinhirn nahe. Gegenstand der Diskussion ist auch, ob atypisch lokalisierte Lewy- Körperchen im Stammhirn möglicherweise hinweisend auf eine neurodegenerative Genese dieser Erkrankung sind (Louis et al. 2006). Ebenso wie bei den Patienten mit Morbus Parkinson konnte gezeigt werden, dass die oszillatorische Aktivität des Motorkortex mit den peripher manifesten Tremoroszillationen korreliert, was eine Beteiligung des Motorkortex an der Entstehung des Essentiellen Tremors nahelegt (Hellwig et al. 2001; Raethjen et al. 2007).

Nachdem also sowohl für den Tremor bei M. Parkinson, als auch den Essentiellen Tremor gezeigt wurde, dass der Tremorrhythmus auch im Kortex repräsentiert ist, stellt sich die Frage, ob es sich hier lediglich um eine unspezifische Mitaktivierung des Kortex durch weitergeleitete subkortikal generierte Oszillationen handelt, oder ob vom Kortex selbst eine eigenständig oszillatorische Aktivität ausgeht.

Um dieser Frage nachzugehen eignen sich Verfahren der nicht- invasiven kortikalen Stimulation, entweder die repetitive transkranielle Magnetstimulation oder die transkranielle Gleichstromstimulation, mit deren Hilfe die kortikale Erregbarkeit moduliert werden kann. Trägt die kortikale Oszillation tatsächlich zur Tremorentstehung entscheidend bei, so müsste eine Veränderung des peripheren Tremors aus der Modulation der kortikalen Erregbarkeit resultieren.

Bislang existieren nur sehr wenige Arbeiten zur kortikalen Stimulation beim Essentiellen Tremor, während kortikale Stimulationsprotokolle zur Beeinflussung des M. Parkinson, insbesondere die repetitive Magnetstimulation, bereits mehrfach untersucht wurden. Hier sind die vorliegenden Ergebnisse widersprüchlich. Zahlreiche Arbeiten konnten eine Verbesserung motorischer Symptome beim M. Parkinson nach repetitiver Magnetstimulation und transkranieller Gleichstromstimulation zeigen (Pötter et al. 2005; Fregni et al. 2006), während andere keine oder nur geringe Besserung der motorischen Symptome zeigen konnten (Filipovic et al.; Boylan et al. 2001; Okabe et al. 2003). In den Arbeiten, bei denen eine repetitive Magnetstimulation motorische Symptome des M. Parkinsons bessern konnten, ging es nicht speziell um eine Beeinflussung des Tremors sondern um die Besserung des gesamten klinischen Zustandes einschließlich des Rigors, der Akinese und der Bradykinese.

In der hier vorgelegten Arbeit soll nun speziell die Beeinflussung pathologischer Tremorformen über eine transkranielle Gleichstromstimulation (TDCS) untersucht werden. Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation wird ein schwacher Gleichstrom über dem primärmotorischen Kortex appliziert, dessen Wirkung, je nach Polarität, in einer gesteigerten oder supprimierten Erregbarkeit des Kortex besteht (Nitsche and Paulus 2000). Aufgrund der wahrscheinlichen Beteiligung des primären Motorkortex in der Entstehung oder Vermittlung pathologischer Tremores ergibt sich die Frage, ob eine Beeinflussung des Tremornetzwerkes und damit eine Reduktion der Tremoramplitude über die Veränderung der kortikalen Erregbarkeit mittels Gleichstromstimulation möglich sind. Diese Frage ist auch deshalb von

Bedeutung, weil solche nicht invasiven Stimulationsprotokolle therapeutisches Potenzial auch bei Tremorerkrankungen haben könnten.

2. Material, Methoden und Probanden

2.1 Patienten und Probanden:

In die Arbeit wurden 7 Patienten mit M. Parkinson, 10 Patienten mit essentiellen Tremor sowie 10 Kontrollprobanden eingeschlossen. In einem ausführlichen Gespräch wurden den Teilnehmenden die medizinischen Hintergründe, Risiken der Untersuchung, sowie die Ein- und Ausschlusskriterien erläutert. Alle Probanden unterzeichneten vor Versuchsbeginn eine Einverständniserklärung.

Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer waren:

- Vorhandensein eines Herzschrittmachers
- Metallimplantate im Kopfbereich (zum Beispiel in den Kopfbereich eingesetzte Metallclips nach Operation eines intrazerebralen Aneurysmas oder Implantation einer künstlichen Hörschnecke (Cochlea Implantat)
- Hinweise auf eine weitere neurologische Erkrankung (insbesondere das Vorliegen einer Epilepsie)
- zerebrale Insulte in der Vorgeschichte
- Schwangerschaft oder Stillperiode
- Drogen-,Medikamenten-, oder Alkoholabhängigkeit
- Tremor auslösende Substanzen, Sympathomimetika, Steroide, Schilddrüsenhormone sowie der vorrausgehende Genuss von Kaffee

2.1.1 Patienten mit M. Parkinson

Es wurden 2 weibliche und 5 männliche Patienten mit M. Parkinson im Alter zwischen 32 und 76 Jahren (Mittelwert 58,7, Standardabweichung 14,39) untersucht (Tab.1). Alle Probanden hatten einen klassischen Parkinson- Tremor (Ruhe- sowie Haltetremor). Die Probanden wurden vor Versuchsbeginn nach dem UPDRS Teil III (motorischer Teil) untersucht und zeigten hier alle Zeichen eines idiopathischen Parkinson- Syndroms. Probanden mit Hinweisen für ein atypisches Parkinson- Syndrom wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten wurden im Off- Zustand (12 Std. nach Einnahme der letzten dopaminergen bzw. anticholinergen Medikation) untersucht.

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Stärker betroffene Seite	Tremorstärke (klinisch) Auf der stärker betroffenen Seite		
					Ruhe	Halte	Intention
1	54	M	6	rechts	2	3	1
2	66	M	15	rechts	1	1	0
3	32	M	8	rechts	3	2	1
4	76	W	5	links	2	2	0
5	69	M	9	rechts	2	1	0
6	52	M	10	links	2	3	0
7	63	W	10	rechts	3	2	1

Tab. 1 *Klinische Daten der Parkinsonpatienten. Die Tremorstärke wurde nach der von Fahn et al. etablierten Tremorskala bestimmt (Fahn S 1993) (0=kein Tremor; 1=geringe Amplitude, intermittierendes Auftreten, Amplitude <0,5cm; 2=Mäßige Amplitude, Tremor ständig vorhanden; 3=Tremor deutlich ausgeprägt, Amplitude 1-2cm; 4=Tremor stark ausgeprägt, Amplitude >2cm). Abkürzungen: M=männlich, W= weiblich*

2.1.2 Patienten mit Essentiellem Tremor

Zehn männliche Probanden mit definitivem Essentiellem Tremor (Deuschl, Bain et al. 1998) im Alter zwischen 27 und 81 Jahren (Mittelwert 63,1, Standardabweichung 16,3) wurden untersucht. Alle Probanden zeigten einen bilateralen Halte- und Aktionstremor.

Das Vorliegen eines Essentiellen Tremors wurde bereits vor Studienbeginn ausführlich diagnostiziert. Klinische Zeichen für das Vorliegen anderer neurologischer Erkrankungen beispielsweise eines M. Parkinson oder einer Dystonie zeigten sich bei den eingeschlossenen Probanden dieser Gruppe nicht.

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Stärker betroffene Seite	Tremorstärke (klinisch) Auf der stärker betroffenen Seite		
					Ruhe	Halte	Intention
1	27	M	17	Links	0	1	1
2	48	M	15	Rechts	0	1	1
3	56	M	16	Links/Rechts	0	1	1
4	62	M	30	Links	1	2	2
5	67	M	32	Links	1	2	3
6	69	M	32	Links	1	4	2
7	71	M	30	Links/Rechts	0	2	3
8	74	M	59	Links	0	2	3
9	75	M	20	Links	1	1	1
10	82	M	63	Links/Rechts	0	2	3

Tab. 2 *Klinische Daten der Patienten mit Essentiellem Tremor. Die Tremorstärke wurde nach der von Fahn et al. etablierten Tremorskala bestimmt (Fahn S 1993) (0=kein Tremor; 1=geringe Amplitude, intermittierendes Auftreten, Amplitude <0,5cm; 2=Mäßige Amplitude, Tremor ständig vorhanden; 3=Tremor deutlich ausgeprägt, Amplitude 1-2cm; 4=Tremor stark ausgeprägt, Amplitude >2cm). Abkürzungen: M=männlich, W= weiblich*

2.1.3 Kontrollprobanden

Als Kontrollgruppe wurden 9 männliche Probanden und eine weibliche Probandin im Alter von 26 und 69 Jahren (Mittelwert 46,6, Standardabweichung 18,96) ausgewählt. Anamnestisch und mittels klinisch neurologischer Untersuchung stellten wir fest, dass keine schwerwiegende neurologische Erkrankung, insbesondere keine Bewegungsstörung vorlag. Bei sechs Probanden wurde der gleiche Versuchsablauf gewählt wie für die Probanden mit pathologischen Tremores. Da erwartungsgemäß gezeigt werden konnte, dass weder durch die anodale noch durch die kathodale Stimulationsmodalität ein Tremor induziert wurde beziehungsweise der ohnehin geringe physiologische Tremor durch die angewendeten Stimulationsmodi nicht weiter abgeschwächt werden konnte, wurde bei vier Normalprobanden ein reduziertes Versuchsprotokoll durchgeführt. Die Wirksamkeit der Erregbarkeitsveränderung wurde mit Einzelimpuls TMS gemessen.

Alle Probanden und Patienten wurden an zwei Tagen einbestellt. An einem Termin wurde die kathodale, am anderen die anodale Stimulation durchgeführt. Die Reihenfolge der Stimulationsbedingung (anodal, kathodal) wurde zufällig festgelegt. Beide Studientage lagen zur Wahrung eines Sicherheitsabstandes und um sicherzugehen, dass der Effekt der vorhergehenden Stimulation vollständig abgeklungen war mindestens eine Woche auseinander. Die Patienten hatten zu Zeitpunkt der Versuchsdurchführung keine Kenntnis von der Stimulationsmodalität.

2.2 Tremormessungen

Die Probanden saßen in einem bequemen Lehnstuhl, die Unterarme lagen bei den Messungen der Armlehne bis zum Handgelenk auf. Bei den Messungen wurde die Hand ausgestreckt und in horizontaler Position gehalten. Dabei war eine uneingeschränkte Bewegung der Hand in vertikale Richtung möglich. Die Aufzeichnung des Tremors erfolgte mit einem Akzelerometer zur Detektion der vertikalen Beschleunigung. Darüberhinaus führten wir elektromyografische Messungen (EMG) mittels Silberchlorid- Elektroden zur Registrierung der Muskelaktivität durch. Das Akzelerometer wurde auf den Handrücken platziert. Die EMG Elektroden wurden im Bereich des proximalen Extensor carpi ulnaris (ECU) sowie über dem M. interosseus dorsalis I (FDI) aufgebracht. Die Ableitung des ECU erfolgte bipolar, demnach wurden die Elektroden im Abstand von 3 – 4 cm im Bereich des Muskelbauchs fixiert. Für die Ableitung des EMG am M. interosseus wurde die differente Elektrode auf den Muskelbauch und die indifferente auf den Ansatz des Muskels im Bereich der 1. Phalanx des Zeigefingers aufgebracht. Zur Verbesserung der Leitfähigkeit wurde die Haut des Patienten mittels Ethanol entfettet und die Elektroden mit einem Leitgel versehen. Zur Erdung diente ein mit Elektrodenpaste versehenes Klettband.

2.3 Auswertung der Tremordaten

Die EMG Signale wurden geglättet und gleichgerichtet. Die Auswertung der Tremordaten erfolgte mit Hilfe einer von Lauk et al. konzipierten Analysesoftware (Lauk et al. 1999). Die erhobenen Daten wurden durch eine Spektralanalyse auf Basis der Fast Fourier Transformation in ihrem Frequenzspektrum dargestellt. Auf diesem Wege war es möglich die Haupt- Tremorfrequenz (Peakfrequenz) sowie die Tremortotalpower als Maß für die

Tremoramplitude zu bestimmen (Timmer et al. 1996). Das Frequenzspektrum der Akzelerometer und EMG- Messungen liefert wichtige Hinweise auf die Entstehung des Tremors. So findet sich beispielsweise bei pathologischen Tremorformen eine starke Synchronisation der Peakfrequenz in den Akzelerometer und EMG Spektren, bedingt durch eine zentral generierte Tremoroszillation, die unabhängig von der Masse des Armes oder der Hand eine Tremorfrequenz „vorgibt“.

Neben der Tremor Totalpower betrachteten wir die Veränderung der Peakfrequenz und der intermuskulären Kohärenz zwischen ECU und FDI. Die Kohärenz beschreibt die lineare Assoziation zweier Frequenzspektren. Sie entspricht einer linearen Korrelation zweier Zeitreihen im Frequenzraum. Die Kohärenz kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen wobei 1 für den maximal möglichen linearen Zusammenhang und 0 für die vollständige Unabhängigkeit zweier Zeitreihen steht. Mit Hilfe der Kohärenz ist es möglich eine Aussage über die Kopplung zwischen zwei periodischen Signalen an deren Frequenz zu treffen. In dieser Arbeit wurde die Kohärenz als Maß für die Kopplung zwischen den zwei antagonistischen Muskeln FDI und ECU berechnet. Hierzu wurden für die EMG Ableitungen des ECU und des FDI die Autokorrelationsfunktion, sowie die Kreuzkorrelationsfunktion für beide EMG- Ableitungen berechnet. Mittels der Fast- Fourier Transformation erfolgte die Umwandlung in die jeweiligen Spektren. Die Kohärenz wurde nun aus dem quadrierten Betrag des Kreuzspektrums dividiert durch die Wurzel des Produktes beider Autospektren berechnet.

2.4 Klinische Testung

Für die klinische Testung wurden aus der Tremor Beurteilungsskala (TRS) nach Fahn, Tolosa, Marin (Fahn S 1993) die Items A und B verwendet und mit Punkten zwischen 0 und 4 bewertet. Hierbei wurde im Item A der Ruhetremor sowie der Haltetremor bei ausgestreckten Armen sowie der Intentionstremor beim Finger- Nase- Versuch bewertet (0=kein Tremor vorhanden; 1=geringe Amplitude, intermittierendes Auftreten, Amplitude <0,5cm; 2=mäßige Amplitude, Tremor ständig vorhanden; 3=Tremor deutlich ausgeprägt, Amplitude 1-2cm; 4=Tremor stark ausgeprägt, Amplitude >2cm). In Item B mussten die Patienten Archimedesspiralen nachzeichnen sowie gerade Linien ziehen (0=Normalbefund; 1=leichtes Zittern, Linien kreuzen gelegentlich; 2=mäßiges Zittern, Linien kreuzen häufig; 3=große Schwierigkeiten beim Lösen der Aufgabe; 4=Aufgabe kann nicht durchgeführt werden). Da wir gleiche Bedingungen für alle Studienteilnehmer anstrebten und es vorrangig um die

Bewertung des Tremors ging, beurteilten wir die Änderung des klinischen Bildes der Parkinsonpatienten nicht nach der Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III (Fahn S 1987), der meist zur klinischen Beurteilung der Parkinson- Erkrankung herangezogen wird und in dem die gesamte motorische Beeinträchtigung einschließlich der Akinese und des Rigors beurteilt werden, sondern verwendeten hier ebenfalls die Tremor Beurteilungsskala. Die Aufgaben des Items A wurden gefilmt und zusammen mit Item B zu einem späteren Zeitpunkt verblindet ausgewertet.

2.3 Die transkranielle Gleichstromstimulation (TDCS)

Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation (TDCS) wird ein Strom über einem bestimmten Kortexareal appliziert. Hierbei ist die Stromstärke so schwach, dass kein Aktionspotenzial ausgelöst wird.

Erste Untersuchungen zur Wirkung eines kortikal applizierten Gleichstroms wurden 1963 von Bindman et al. publiziert (Bindman et al. 1964). In diesen Versuchen, die an Ratten durchgeführt wurden, zeigte sich, dass bereits eine etwa 20 Minuten andauernde kathodale (oberflächennegative) Gleichstromstimulation über dem Kortex die Erregbarkeit der Hirnrinde supprimiert und eine anodale (oberflächenpositive) Stimulation zu einer Erregbarkeitssteigerung führt, wobei dieser Effekt über eine Hyperpolarisation der Neurone nach kathodalem Stromfluss und einer Herabsetzung des Ruhemembranpotenzials nach anodaler Stimulation zu erklären ist (intrinsische Plastizität). Da die Effekte, je nach Stimulationslänge, noch lange nach der Stimulation messbar waren wurde eine Steigerung der synaptische Effizienz (synaptische Plastizität) durch den Einfluss der Gleichstromstimulation diskutiert (Gartside 1968). Als Grundlage der Steigerung synaptischer Effizienz wird von einer Rekrutierung inaktiver Synapsen ausgegangen. Zudem wurden, ebenfalls im Tierexperiment, die mit der erregbarkeitssteigernden anodalen Stimulation verbundenen Veränderungen auf zellulärer Ebene untersucht. Hier wurde zum einen eine abnorme Calciumanreicherung als Grundlage der Erregbarkeitssteigerung kortikaler Neurone angenommen, die über 3 Tage nach anodaler Stimulation nachweisbar war (Islam et al. 1995). Weitere pharmakologische Studien am Menschen konnten zeigen, dass die lang anhaltenden Nacheffekte der transkraniellen Gleichstromstimulation mit der Modifikation von NMDA Rezeptoren zusammenhängen, da durch eine medikamentöse Blockade von NMDA Rezeptoren mit Dextrometorphan die Nacheffekte weniger ausgeprägt waren während sie durch die Gabe des partiellen NMDA Rezeptor Agonisten D- Cycloserin verlängert wurden.

(Liebetanz et al. 2002; Nitsche et al. 2003). In den Untersuchungen am Menschen kommt zumeist die nichtinvasive transkranielle Gleichstromstimulation zur Anwendung. Zu bedenken ist hier, dass es durch die Schädelkalotte zu einer Abschwächung des wirksamen Stroms um etwa 50 % kommt (Rush and Driscoll 1968). Ebenso wie im Tierexperiment spielt in den humanexperimentellen Studien die Stromflussrichtung eine entscheidende Rolle für den Stimulationseffekt. Der oben beschriebene faszilitierende Effekt der anodalen und der supprimierende Effekt der kathodalen Stimulation über dem primärmotorischen Kortex konnte zum einen anhand der Veränderung der Amplituden motorisch evozierter Potenziale (Nitsche and Paulus 2000), zum anderen über die mittels PET gemessenen Veränderungen des zerebralen Blutflusses belegt werden (Lang et al. 2005). Die Wirksamkeit der transkraniellen Gleichstromstimulation über die oben genannten Prinzipien hängt, ebenfalls analog zum Tierexperiment, maßgeblich von der Stimulationsdauer ab. So verursacht eine Stimulation unter 5 Minuten keine über die Stimulationsdauer hinausgehenden Effekte während nach einer 10 bis 20 minütige Stimulation bis zu 60 Minuten nach Stimulationsende deutliche Nacheffekte messbar sind (Nitsche and Paulus 2000).

In der hier vorgelegten Arbeit wurde der primärmotorische Kortex (M1) stimuliert und zwar kontralateral zu der klinisch stärker betroffenen Seite. Zur Durchführung der transkraniellen Gleichstromstimulation (TDCS) wurde ein spezieller Gleichstromstimulator (Type CX-6650; Rolf Schneider Electronics, Gleichen) verwendet. Bei der kathodalen Stimulation war der Stromfluss zur differentiellen Elektrode hin- bei der anodalen Stimulation von der differentiellen Elektrode weg gerichtet. Die differente Versuchselektrode wurde dabei auf den Schädel über M1 aufgebracht. Die indifferente Elektrode wurde kontralateral frontopolar oberhalb der Augenbraue platziert. Zur Verbesserung der Leitfähigkeit wurden beide Elektroden von einem in Wasser getränkten Schwamm umhüllt. Die Stimulation wurde mit einer Stromstärke von 1mA über 15 Minuten durchgeführt. Die Größe der Elektroden zur Stimulation betrug in dieser Arbeit 10,5 cm² (3 x 3,5 cm). Daraus ergibt sich eine Stromdichte von 0,095 mA/cm².

2.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) – die Messung motorisch evozierter Potenziale (MEP)

Zur Durchführung der transkraniellen Magnetstimulation TMS verwendeten wir eine acht-förmige Spule. Als Stimulus- Generator diente ein Magstim Pro Magnetstimulator (The Magstim Company, Dyfield, Großbritannien). Zielmuskel für die Messungen motorisch evozierter Potenziale (MEP) war der rechte FDI. Die Ableitung des EMG Signals erfolgte mit

den gleichen Silberchloridelektroden, die für die Tremoranalyse verwendet wurden. Zunächst erfolgte die orientierende Spulenpositionierung über dem Handareal des primärmotorischen Kortex (M1) ca. 4 cm links der Mittellinie und in der Folge das systematische Aufsuchen des FDI Areals mittels Einzelimpulsen. Die Magnetspule wurde so über dem M1 Areal platziert, dass der Griff der Magnetspule mit der Mittellinie des Probandenkopfes einen 45°- Winkel bildete. Danach erfolgte die Einstellung der Stimulusintensität auf die gewünschte Amplitude des MEP. Gefordert wurde hierbei, dass mindestens 5 von 10 MEP- Amplituden bei 1 mV lagen. Zur Triggerung der Impulse sowie zur Aufzeichnung der EMG Antwort verwendeten wir die Software Signal 2.13. (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien). Zur Anwendung kamen biphasische Einzelimpulse, die etwa alle 5 Sekunden jedoch mit einer zeitlichen Varianz von 30% erfolgten, sodass eine rhythmische Stimulation ausgeschlossen wurde (Kiers et al. 1993; Kaelin-Lang 2007). Die Umwandlung der motorisch evozierten Potenziale erfolgte über einen A/D Wandler (Micro 1401, Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien). Die Signale wurden um den Faktor 1000 verstärkt, und gefiltert (Tiefpassfilter 2Hz, Hochpassfilter 2000Hz). Die Abtastrate betrug 5000 Hz. In jeder Messung wurden 40 motorisch evozierte Potenziale aufgezeichnet aus denen das arithmetische Mittel zur weiteren Berechnung verwendet wurde.

2.5 Versuchsablauf

Wir führten 2 Baseline Tremormessungen als Ausgangswert für die weitere Beurteilung des Stimulationseffektes durch. Im Anschluss daran erfolgte eine Baseline Messung motorisch evozierter Potenziale (MEP) mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS). Es folgte die Gleichstromstimulation (TDCS) über 15 Minuten. Direkt nach der Stimulation erfolgte aus Zeitgründen eine einzelne Tremormessung. Danach dokumentierten wir den Effekt der Gleichstromstimulation mittels einer erneuten Messung motorisch evozierter Potenziale. Im Anschluss erfolgten zwei weitere Tremormessungen 35 Minuten nach Stimulation. Im Anschluss an die Tremormessungen führten wir eine klinische Beurteilung des Tremors mittels Tremor Beurteilungsskala durch.

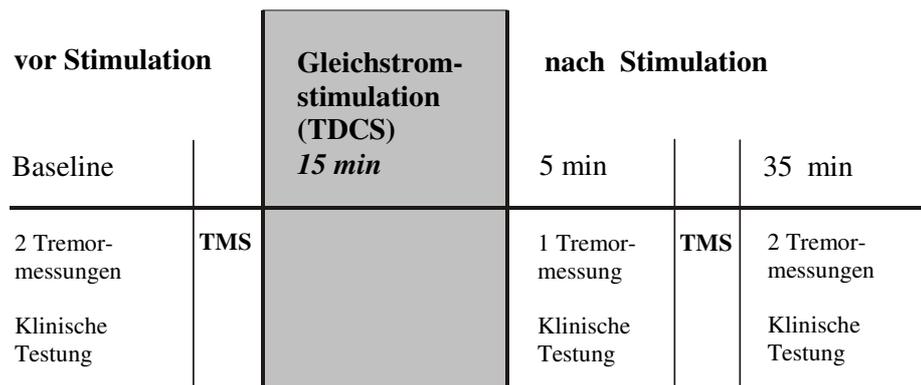


Abb. 1 Schematische Darstellung des Versuchsablaufes. Vor Stimulation und 35 Minuten nach Stimulation erfolgten zwei Tremormessungen, aus denen zur weiteren Berechnung das arithmetische Mittel gebildet wurde. Direkt nach der Stimulation erfolgte aus Zeitgründen nur eine Tremormessung. Jeweils nach den Tremormessungen erfolgte eine klinische Beurteilung des Tremors. Direkt vor der Gleichstromstimulation und etwa 15 Minuten danach erfolgte eine die Aufzeichnung von MEP mittels TMS.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Testung

In der klinischen Testung wurde in Item A der Ruhe - Halte- und Intentionstremor auf einer Skala 0 – 4 (0=kein Tremor, 4=starker dauerhaft vorhandener Tremor) gefilmt und in einer späteren Sitzung verblindet ausgewertet. In Item B wurden Archimedes- Spiralen gezeichnet und ebenfalls unabhängig vom Versuchsdurchlauf auf einer Skala von 0 – 4 ausgewertet (0=Zeichnen der Spiralen innerhalb der vorgegebenen Schablone möglich, 4= Aufgabe nicht durchführbar). Maximalpunktzahl waren in beiden Tests 12 Punkte (Abb. 2).

Dem subjektiven Empfinden der teilnehmenden Probanden nach ergaben sich keinerlei Änderungen des Tremors während beider Bedingungen. In den klinischen Tests zeigte sich bei den Patienten mit Essentiellem Tremor nach kathodaler Stimulation keine signifikante Verbesserung oder Verschlechterung der Tremorsymptomatik, und zwar weder in Item A (Friedmann Test $p=0,779$), noch in Item B (Friedmann Test $p=0,186$). Nach anodaler Stimulation zeigte diese Patientengruppe ebenfalls keine signifikante Änderung der klinischen Symptomatik (Item A: Friedmann Test $p=0,444$, Item B: Friedmann- Test $p=0,926$). Bei den Patienten mit M. Parkinson fand sich nach kathodaler Stimulation ebenfalls weder in Item A (Friedmann Test $p=0,076$) noch in Item B (Friedmann Test $p=0,589$) eine signifikante Änderung der klinischen Symptomatik. Auch nach anodaler Stimualtion ergab sich keine Besserung des Tremors im Item A (Friedmann Test $p=0,411$) und in Item B (Friedmann- Test $p=0,410$).

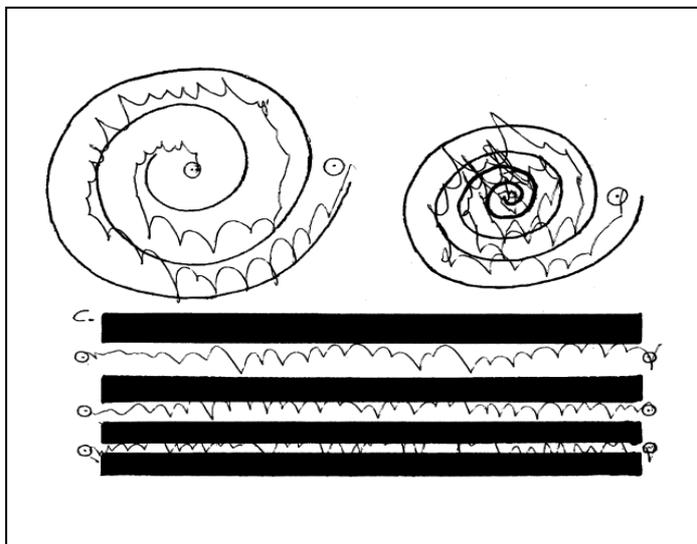


Abb. 2 Dargestellt sind die Archimedes Spiralen (Item B) am Beispiele eines Patienten mit einem starken Intentionstremor. In diesem Fall wurde die linksstehende Spirale mit 2/4 die rechts stehende Spirale mit 3/4 und die zwischen den schwarzen Balken zu zeichnende Linie mit 3/4 bewertet. Insgesamt wurden 8/12 Punkten vergeben.

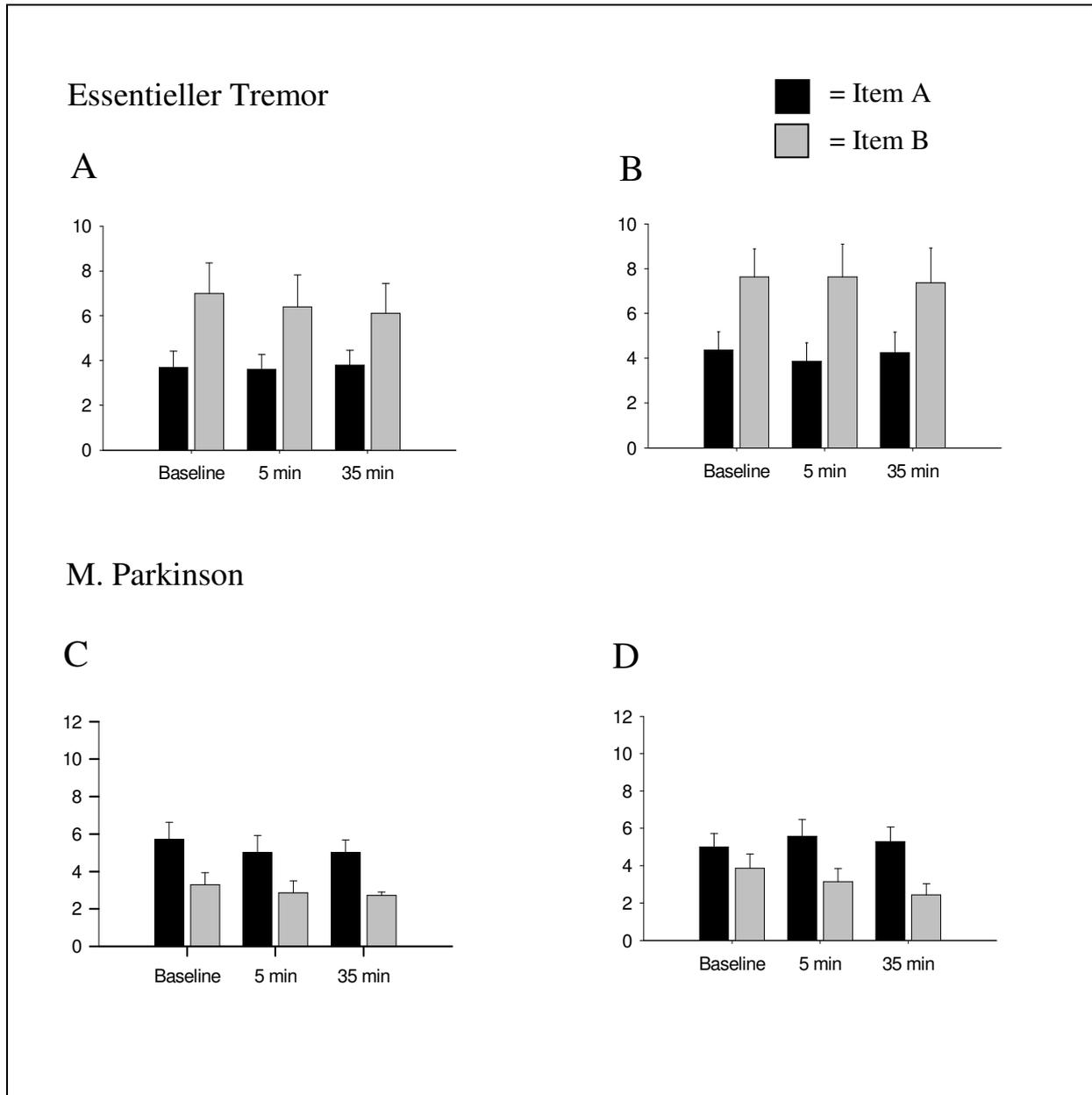


Abb. 3 Bei Patienten mit Essentiellem Tremor zeigte sich weder nach kathodaler TDCS (A) noch nach anodaler TDCS (B) eine signifikante Änderung der Tremor Totalpower. Es bestand eine tendenzielle, jedoch nicht signifikante Besserung des Tremors in Item B. Bei den Patienten mit M. Parkinson zeigt sich nach kathodaler TDCS in Item A und B (C) und nach anodaler Stimulation in Item B (D) ebenfalls eine leichte Reduktion des Tremors, die jedoch nicht signifikant ausfiel. Als Fehlerbalken ist der Standardfehler des Mittelwertes dargestellt.

3.2 Baseline Experiment zur Variabilität der Tremor Totalpower bei Patienten mit Essentiellem Tremor

Vor Stimulationsbeginn wurden in einem Baseline Experiment bei Patienten mit Essentiellem Tremor wiederholt Tremormessungen durchgeführt um einen Eindruck über die Variabilität des Tremors zu bekommen. Zudem sollte überprüft werden ob die Gewöhnung an das ungewohnte Umfeld und die Abnahme der inneren Anspannung während des Versuchsdurchlaufs zu einer Reduktion des Tremors führt. Wir führten bei 5 Probanden mit Essentiellem Tremor zu Beginn und nach 20 Minuten je 2 Tremormessungen durch und bildeten, analog zu den Messungen während der Versuche, das arithmetische Mittel. Hier zeigte sich im Falle einiger Probanden einen deutliche Variabilität der Tremormessungen. Jedoch konnten wir insgesamt keine Reduktion der Tremor Totalpower ausmachen (Wilcoxon- Test, $p=0,893$) (Abb. 4).

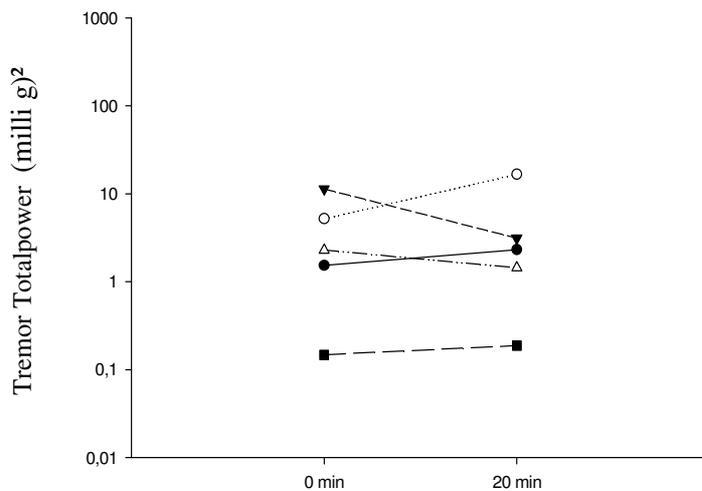


Abb. 4 Darstellung der im Abstand von 20 Minuten durchgeführten Tremormessungen. Zu jedem Messzeitpunkt wurden zwei Messungen durchgeführt und gemittelt. Es zeigt sich keine nennenswerte Reduktion der Tremor Totalpower. (Wilcoxon- Test, $p=0,893$)

3.3 Effekt der Gleichstromstimulation auf die Tremor Totalpower

Nach der Gleichstromstimulation berichtete keiner der Probanden von schweren unerwarteten Nebenwirkungen. In der Gruppe der Patienten mit Essentiellem Tremor brach ein Proband aus Zeitgründen die anodale Stimulation ab. Die Stimulation wurde von den meisten Teilnehmern als leichtes Kribbeln im Bereich der aufgebrauchten Elektrode wahrgenommen. In der direkt nach der Gleichstromstimulation (TDCS) durchgeführten Tremormessung zeigte sich bei 4 von 10 Patienten mit Essentiellem Tremor eine Reduktion der Tremor Totalpower in der

Messung 5 min nach kathodaler Stimulation gegenüber der Baseline- Messung. In den 35 min nach Stimulation durchgeführten Messungen fiel die Tremor Totalpower bei allen Patienten mit Essentiellem Tremor gegenüber Baseline signifikant ab. Statistisch ergab sich eine signifikante Reduktion der Tremor Totalpower über alle Messpunkte (Friedmann Test, $p=0,008$). Nach anodaler Stimulation zeigte sich ebenfalls ein Abfall der Tremortotalpower über alle Messpunkte, der sich jedoch weniger deutlich darstellte (Friedmann Test, $p=0,032$). (Abb. 5). Untersucht man nun die Veränderung der Tremor Totalpower der einzelnen Untersuchungszeitpunkte (5 Minuten, 35Minuten nach Stimulation) gegenüber Baseline, so fällt auf, dass nach kathodaler Stimulation die Reduktion des Tremors nach 35 Minuten deutlich signifikant ist (Wilcoxon- Test, $p= 0,005$) während sich nach 5 Minuten keine signifikante Reduktion der Tremor Totalpower feststellen lässt (Wilcoxon- Test, $0,959$). Analog dazu findet sich 35 Minuten nach anodaler Stimulation eine Reduktion der Tremor Totalpower (Wilcoxon- Test, $p=0,008$), während keine signifikante Änderung der Tremor Totalpower nach 5 Minuten nachweisbar ist (Wilcoxon- Test, $p=0,859$). In der Gruppe der Parkinson- Patienten konnten wir keine signifikante Reduktion der Tremor Totalpower über alle Messzeitpunkte feststellen (kathodale TDCS, Friedmann- Test 1,0. anodale TDCS, Friedmann 0,156) (Abb.5). Bei den Normalprobanden zeigte sich ebenfalls keine Veränderung der Totalpower. Insbesondere konnten wir hier weder mit der kathodalen noch mit der anodalen Stimulation einen Tremor induzieren (Abb. 6).

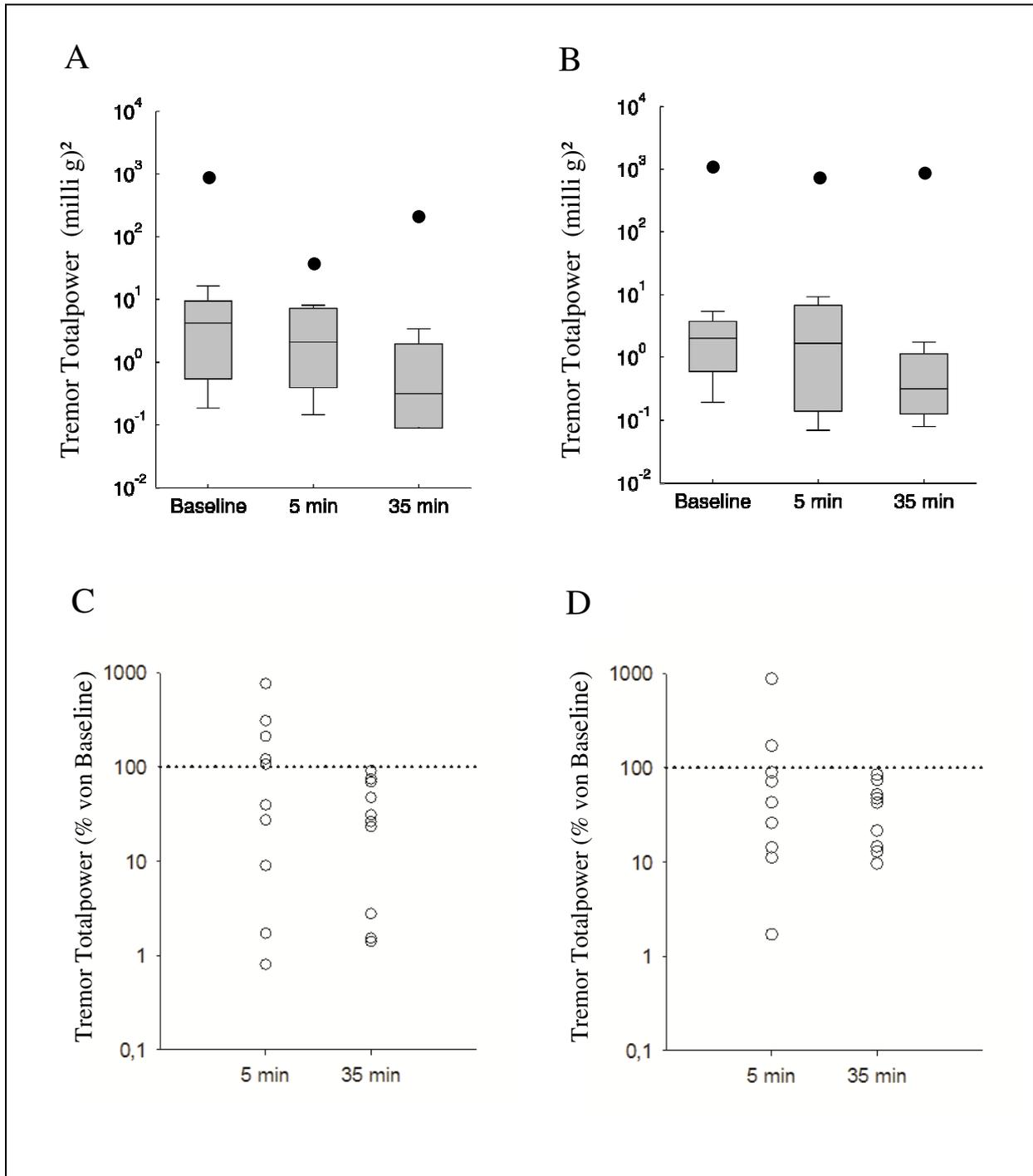


Abb. 5 Darstellung der Veränderung der Tremor Totalpower bei Patienten mit **Essentiellem Tremor** nach kathodaler TDCS (A) noch nach anodaler TDCS (B) als Boxplots (Box= 25.-75. Perzentile, Mittellinie=Median, Whisker= Daten innerhalb des 1,5 fachen Interquartilsabstand, ●= extreme Ausreißer) Nach kathodaler TDCS zeigt sich ein signifikanter Abfall in der Tremor Totalpower (Friedmann Test $p=0,008$. Nach anodaler TDCS findet ebenfalls eine leicht signifikante Änderung der Tremor Totalpower statt (Friedmann Test $p=0,03$). Die Darstellung als prozentuale Änderung der Tremor Totalpower gegenüber Baseline sowohl nach kathodaler TDCS (C) als auch nach anodaler TDCS (D) zeigt, dass nach 5 Minuten nur bei einem Teil der Probanden eine Reduktion des Tremors festzustellen ist, während nach 35 Minuten alle Probanden eine Reduktion der Tremortotalpower zeigen.

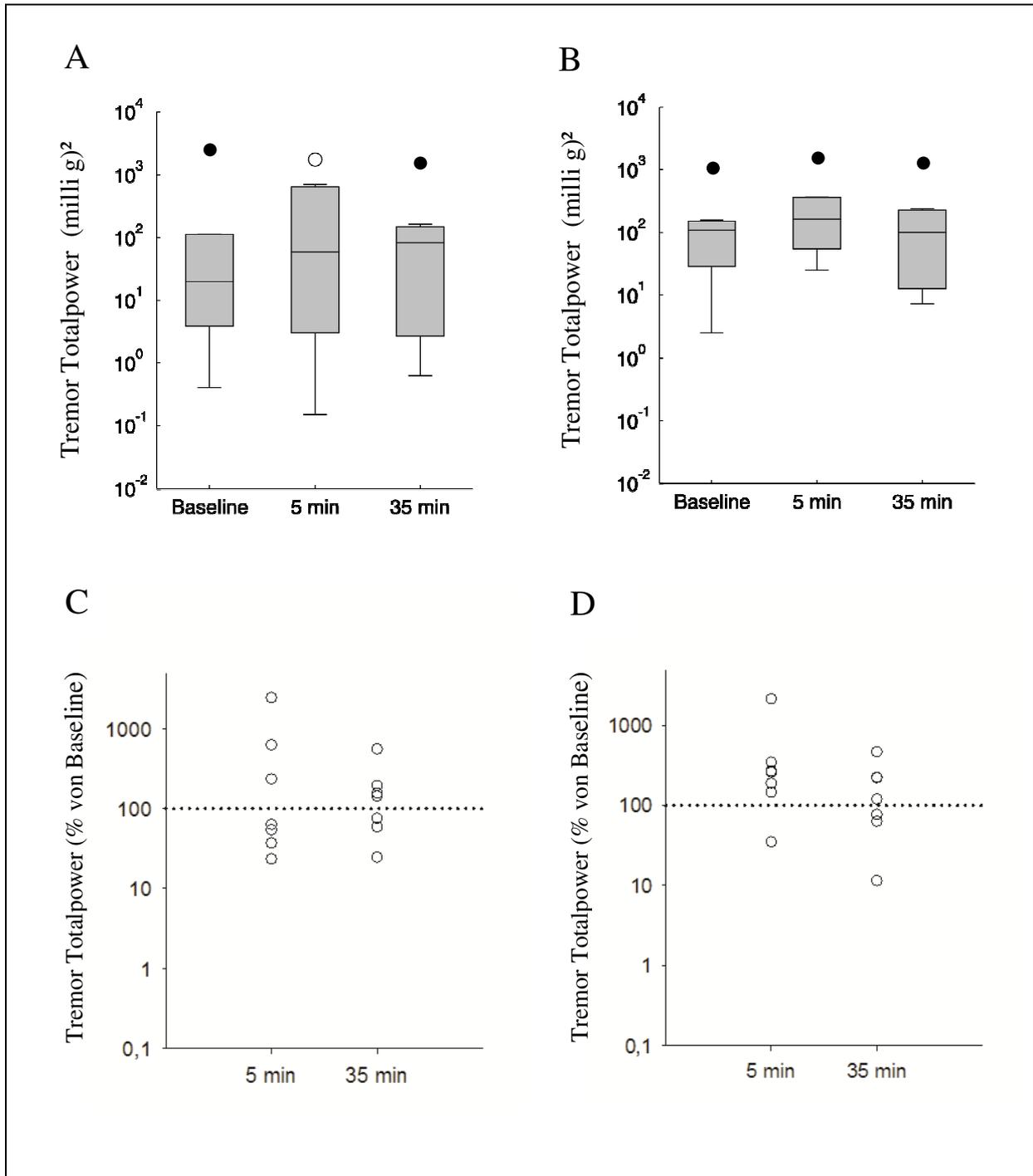


Abb. 6 Darstellung der Veränderung der Tremor Totalpower bei Patienten mit **M. Parkinson** nach kathodaler TDCS (A) noch nach anodaler TDCS (B) als Boxplots (Box= 25.-75. Perzentile, Mittellinie=Median, Whisker= Daten innerhalb des 1,5 Fachen Interquartilsabstand, ○= milde Ausreißer, ●= extreme Ausreißer) Nach kathodaler TDCS zeigt sich keine signifikante Reduktion der Tremor Totalpower (kathodale TDCS, Friedmann-Test 1,0. anodale TDCS, Friedmann 0,156). Durch die Darstellung als prozentulale Änderung der Tremor Totalpower gegenüber Baseline sowohl nach kathodaler TDCS (C) als auch nach anodaler TDCS (D) wird dies verdeutlicht.

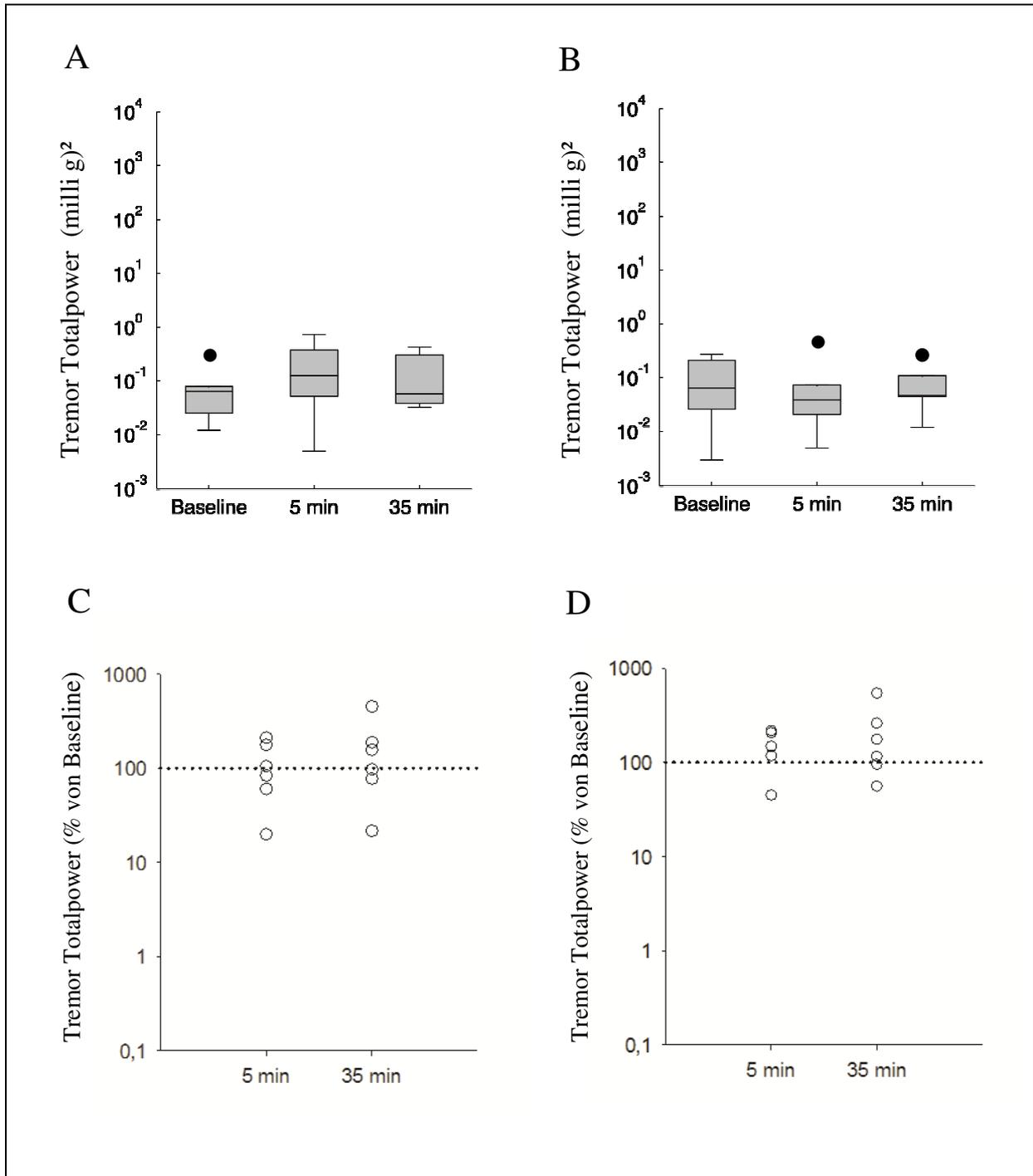


Abb. 7 Darstellung der Veränderung der Tremor Totalpower bei **6 Kontrollprobanden** nach transkranieller Gleichstromstimulation (TDCS) als Boxplots (Box= 25.-75. Perzentile, Mittellinie=Median, Whisker= Daten innerhalb des 1,5 Fachen Interquartilsabstand, ○= milde Ausreißer, ●= extreme Ausreißer. Es zeigt sich, dass keine signifikante Beeinflussung des ohnehin sehr schwachen und klinisch nicht fassbaren physiologischen Tremors stattfindet, weder nach kathodale TDCS (Friedmann Test $p=0,223$) noch nach anodaler TDCS (Friedmann- Test, $p=0,513$. Durch die Darstellung als prozentuale Änderung der Tremor Totalpower gegenüber Baseline sowohl nach kathodaler TDCS (C) als auch nach anodaler TDCS (D) wird dies verdeutlicht.

3.4 Kohärenz

In den hier untersuchten Patientengruppen fanden wir in über 90% der erhobenen EMG-Messungen in beiden Patientengruppen klar über dem Signifikanzniveau liegende intermuskuläre Kohärenzen für den Extensor carpi ulnaris (ECU) und den M. interosseus dorsalis I (FDI) an der Peakfrequenz. In vorausgehenden Studien konnte gezeigt werden, dass eine intermuskuläre Kohärenz Ausdruck des gemeinsamen zentralen oszillatorischen Antriebs dieser Muskeln an der Tremorfrequenz ist (Brown et al. 2001; Van Rootselaar et al. 2006).

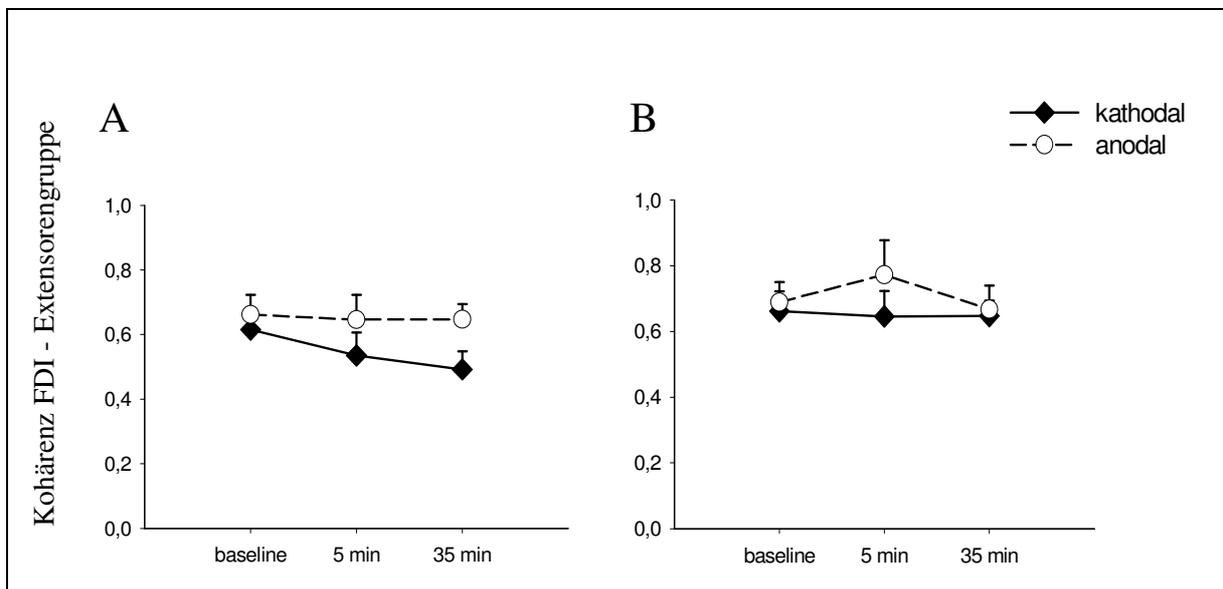


Abb. 8 Darstellung der Veränderung der Kohärenz beim Essentiellen Tremor (A) und bei M. Parkinson (B). Die Messungen bei Patienten mit Essentiellem Tremor erbrachten eine signifikante Abnahme der intermuskulären Kohärenz für die Extensorengruppe und den FDI 35 Minuten nach kathodaler Stimulation (Wilcoxon Test $p=0,017$, während 35 Minuten nach anodaler Stimulation keine signifikante Änderung der Peakfrequenz zu beobachten war (Wilcoxon Test $p=0,062$). Bei M. Parkinson war eine starke Streuung der Messwerte zu beobachten, eine signifikante Änderung der Kohärenz war weder nach kathodaler Stimulation (Wilcoxon-Test, $p=0,866$) noch nach anodaler Stimulation (Wilcoxon Test, $p=0,735$) festzustellen. Als Fehlerbalken ist der Standardfehler des Mittelwertes dargestellt

In der Gruppe der Patienten mit Essentiellem Tremor zeigte sich 5 Minuten nach kathodaler TDCS bei 6 Patienten eine Reduktion der Kohärenz. Nach 35 Minuten sank die Kohärenz bei 8 Patienten gegenüber Baseline ab. Dahingegen zeigte sich in derselben Patientengruppe 5 Minuten nach anodaler Stimulation nur bei 2 Patienten eine Abnahme der Kohärenz, nach 35 Minuten bei 4 Patienten (Abb 8). Nachdem sich in der Betrachtung der Tremor Totalpower in der Messung 35 Minuten nach Stimulationsende ein signifikanter Effekt gezeigt hatte, wurde hier gezielt die Veränderung der Kohärenz zu diesem Messzeitpunkt untersucht. Hier ergab sich nach kathodaler Stimulation ein signifikanter Abfall der Kohärenz (Wilcoxon Test $p=0,017$) während die Veränderung nach anodaler Stimulation nicht signifikant war (Wilcoxon Test $p=0,062$). Bei den Patienten mit M. Parkinson zeigte sich nach anodaler Stimulation tendenziell eine Zunahme der Kohärenz, die jedoch im Vergleich gegenüber Baseline keine signifikanten Änderungen erbrachte (kathodale Stimulation, Wilcoxon Test, $p=0,866$, anodale Stimulation Wilcoxon Test, $p=0,735$).

3.5 Peakfrequenz

Für die beiden untersuchten Patientengruppen wurde aus dem errechneten Power Spektrum die jeweilige Haupt- Tremorfrequenz (Peakfrequenz) ermittelt.

Im Vergleich der Peakfrequenzen zu den verschiedenen Messzeitpunkten konnten wir bei den Patienten mit Essentiellem Tremor eine leichte Änderung der Peakfrequenzen in Abhängigkeit von der jeweiligen Stimulationsmodalität feststellen. Nach kathodaler Stimulation fielen die Peakfrequenzen hier leicht, jedoch signifikant ab (Friedmann- Test $p=0,007$) und stiegen nach anodaler Stimualtion leicht, hier jedoch nicht signifikant an (Friedmann Test $p=0,062$) In der Gruppe der Parkinsonpatienten ließ sich keine signifikante Änderung der Peakfrequenzen feststellen (kathodale Stimulation, Friedmann Test $p=0,565$, anodale Stimulation Friedmann Test $p=0,653$).

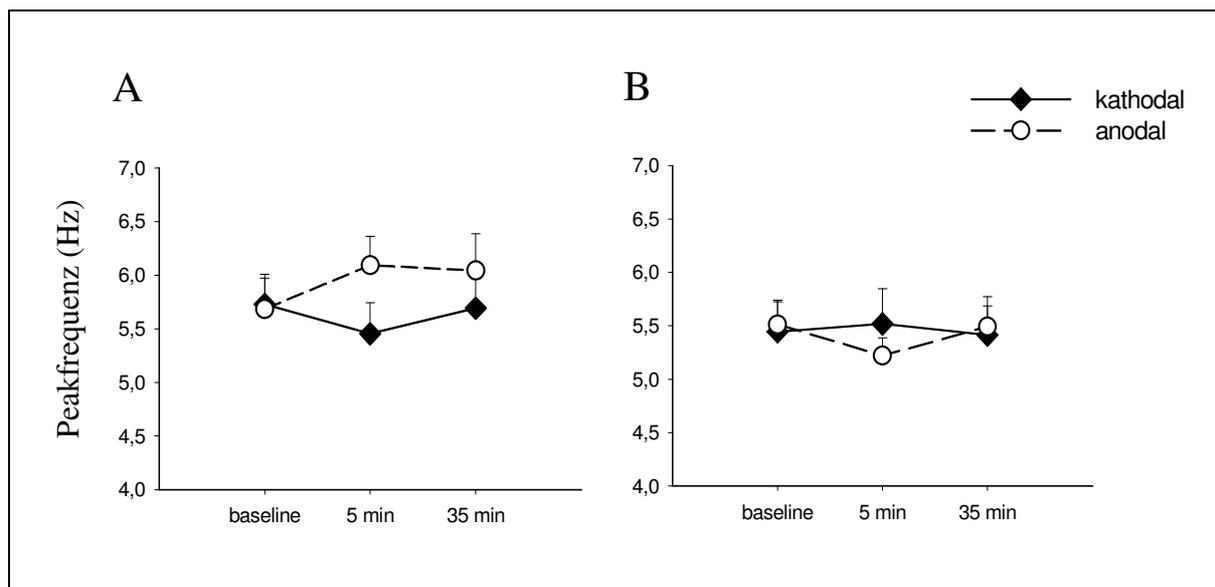


Abb. 9 Darstellung der Veränderung der Peakfrequenz beim Essentiellen Tremor (A) und bei M. Parkinson (B) nach der Gleichstromstimulation. Bei den Patienten mit Essentiellem Tremor resultiert eine signifikante Abnahme der Peakfrequenz nach kathodaler Stimulation (Friedmann Test $p=0,007$) sowie eine tendenzielle Zunahme der Peakfrequenzen nach anodaler Stimulation, die allerdings nicht das Signifikanzniveau erreicht (Friedmann Test 0,062). Bei den Patienten mit M. Parkinson zeigten sich in keiner der Stimulationsmodalitäten signifikante Änderungen der Peakfrequenzen. (kathodale Stimulation, Friedmann Test $p=0,565$, anodale Stimulation Friedmann Test $p=0,653$).

3.6 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

In den MEP-Messungen der Normalprobanden fanden wir nach kathodaler Stimulation eine deutliche Abnahme der MEP-Amplituden (Wilcoxon $p=0,005$) sowie deren Zunahme nach anodaler Stimulation (Wilcoxon $p=0,03$). Bei den Patienten mit Essentiellem Tremor konnten wir nach kathodaler Simulation im arithmetischen Mittel ebenfalls eine leichte Abnahme der MEP Amplituden feststellen, die jedoch nicht signifikant war (Wilcoxon Test $p=0,646$). Nach anodaler Stimulation stiegen die Amplituden im Mittel leicht, jedoch ebenfalls nicht signifikant an (Wilcoxon Test 0,263). Bei den Patienten mit M. Parkinson zeigte sich ebenfalls keine signifikante Änderung der MEP-Amplituden nach kathodaler (Wilcoxon Test $p=0,735$) und anodaler (Wilcoxon Test $p=0,612$) Stimulation (Abb. 10).

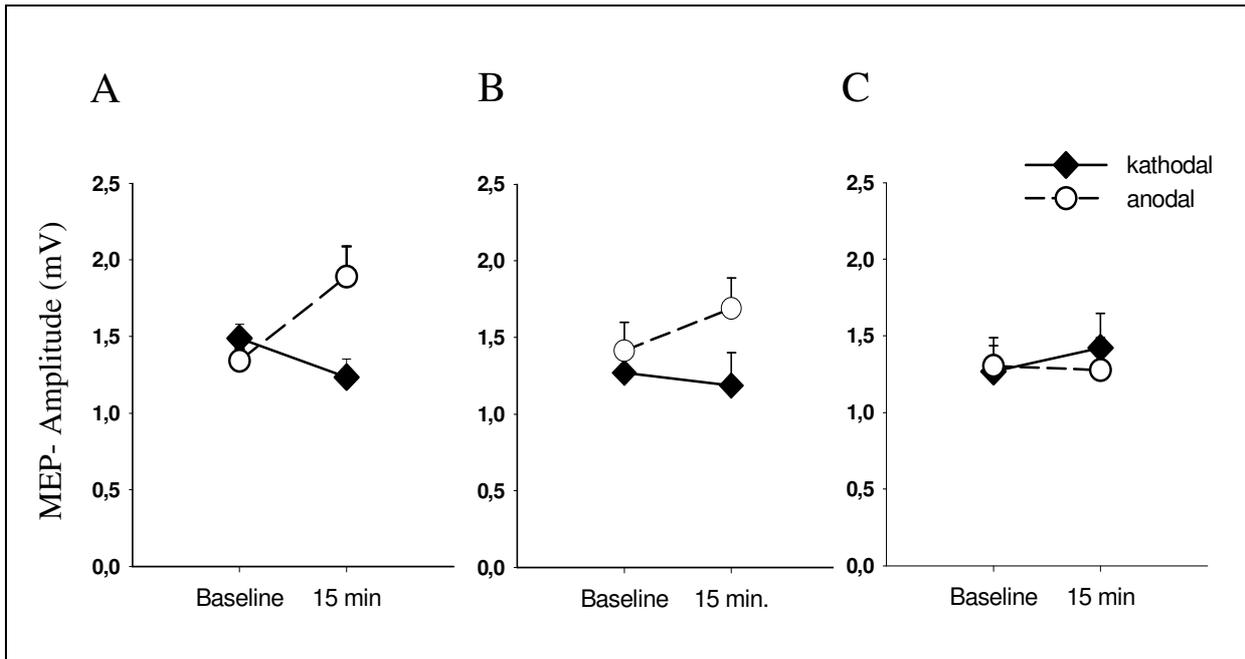


Abb. 10 Darstellung der MEP- Amplituden vor und 15 Minuten nach TDCS. Die Veränderungen der MEP Amplituden sind bei den Normalprobanden (A) signifikant sowohl für die kathodale Stimulation (Wilcoxon-Test $p=0,005$) als auch für die anodale Stimulation (Wilcoxon-Test $p=0,02$). Bei den Patienten mit Essentiellem Tremor (B) ließen sich zwar im arithmetischen Mittel Trends feststellen, die jedoch nicht signifikant ausfielen. Bei den Parkinsonpatienten (C) ließ sich kein Trend feststellen.

4. Diskussion

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit ergeben sich folgende Kernaussagen: Eine Beeinflussung des Essentiellen Tremors über die Veränderung der kortikalen Erregbarkeit mittels transkranieller Gleichstromstimulation scheint prinzipiell möglich. Darauf weisen die Messungen der Tremor Totalpower sowie die Berechnung der intermuskulären Kohärenz hin. Demgegenüber fanden wir keine Hinweise auf eine effektive Beeinflussung des Tremors bei M. Parkinson.

4.1 Kritische Betrachtung der Methoden

Die Studie wurde zunächst mit Parkinsonpatienten und Patienten mit essentiellen Tremor als Pilotstudie begonnen. Nachdem sich in einer Zwischenauswertung zeigte, dass sich bei Parkinsonpatienten weder klinische noch elektrophysiologische Veränderungen feststellen ließen, führten wir die Studie aufgrund des aufwändigen Protokolls und aus ethischen Gründen nur mit Patienten mit Essentiellem Tremor fort. Deshalb basiert die Auswertung auf den Daten von 7 Parkinsonpatienten. Eine solche Stichprobengröße ist im Hinblick auf eine statistische Auswertung grenzwertig, da sich jedoch aus den Daten dieser Gruppe keinerlei Trend ablesen ließ erschien uns diese Vorgehensweise sinnvoll.

Im Ergebnisteil wurde deutlich, dass bei Patienten mit Essentiellem Tremor sowohl nach anodaler als auch nach kathodaler Stimulation die Tremor- Totalpower absank. Hier stellt sich die Frage ob es sich um einen Stimulationseffekt oder um einen Placeboeffect handelt. Möglicherweise wäre eine zusätzliche „Placebo- Stimulation“ hilfreich gewesen. Insgesamt spielte hier ebenfalls das aufwendige Studienprotokoll eine Rolle bei der Entscheidung sich auf zwei Stimulationsmodi zu beschränken. Darüberhinaus wird in den vorausgehenden Arbeiten, in denen klinische Effekte nach beiden Stimulationsmodi untersucht wurden deutlich, dass entweder die kathodale oder die anodale Stimulation zu signifikanten Effekten führt (Fregni, Boggio et al. 2006; Liebetanz et al. 2006). Da in Bezug auf die hier untersuchte Fragestellung im Vorfeld offen war welches Stimulationsparadigma das Tremornetzwerk würde beeinflussen können, entschieden wir uns beide gegensätzlich wirkende Stimulationsmodi anzuwenden, anstatt uns auf einen Stimulationsmodus zu beschränken und anstelle des anderen Stimulationsmodus eine „Placebo- Stimulation“ durchzuführen.

Die Tremorstärke weist sowohl bei Patienten mit M. Parkinson als auch bei Patienten mit Essentiellem Tremor eine gewisse Variabilität auf. Dies spielt bei der klinischen Bewertung des Tremors aufgrund der recht „grob“ skalierten klinischen Bewertungsskala eine weitaus geringere Rolle als bei der akzelerometrisch gemessenen Tremorstärke, in der bereits kleine Änderungen der Tremorstärke erfasst werden. Unter diesem Gesichtspunkt könnte die hier verwendete Messeinheit von 30 Sekunden für die einzelne Tremormessung zu kurz sein um diese Variabilität „abzufangen“. In dieser Arbeit wurde diesem Problem begegnet, in dem vor der Gleichstromstimulation und 35 Minuten danach je zwei Tremormessungen durchgeführt wurden, aus denen der Mittelwert für die weiteren Berechnungen diente. In der ersten Messung nach der transkraniellen Gleichstromstimulation wurde aus Zeitgründen nur eine Messung durchgeführt. Möglicherweise liegt hierin begründet, warum direkt nach der Gleichstromstimulation noch keine deutlichere Reduktion der Tremorstärke und keine eindeutige Veränderung der Kohärenz erkennbar ist.

Die Wirkung der Gleichstromstimulation wurde mit Hilfe der Einzelimpuls- TMS überprüft. Dabei stellt sich die Frage, ob diese Einzelimpulse ebenfalls einen Einfluss auf das Tremornetzwerk ausüben und damit das Ergebnis der Gleichstromstimulation möglicherweise verfälschen. Um einen solchen Effekt möglichst gering zu halten erfolgten die Einzelimpulse nicht exakt alle 5 Sekunden sondern mit einer zeitlichen Varianz von 30% (Kaelin-Lang 2007).

4.2 Klinischer Effekt der Gleichstromstimulation bei Patienten mit Essentiellen Tremor

Dass durch eine transkranielle Gleichstromstimulation neben den elektrophysiologischen und durch bildgebende Verfahren messbaren Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit auch signifikante Effekte hinsichtlich klinischer Symptome zu erzielen sind, konnte in der Vergangenheit in Studien gezeigt werden. So konnte bei Patienten mit einer Major-Depression in einem bifrontalen Simulationsparadigma mit einer an 5 beziehungsweise 10 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführten Gleichstromstimulation mit 1 mA über jeweils 20 Minuten eine Reduktion der depressiven Symptomatik über standardisierte Fragebögen erhoben werden (Fregni et al. 2006; Boggio et al. 2008). Darüberhinaus konnte in einer Pilotstudie an Patienten mit unvollständigen Paresen nach Schlaganfall gezeigt werden, dass

eine anodale Stimulation der betroffenen Hemisphäre die motorischen Funktionen der paretischen Extremität verbessern kann (Hummel et al. 2005).

In den klinischen Tests der vorliegenden Arbeit zeigte sich lediglich eine leichte Tendenz zur Abnahme des Tremors im Item B nach kathodaler Stimulation. Insgesamt ließ sich jedoch keine signifikante Besserung des Tremors feststellen. Dies deckt sich mit dem subjektiven Empfinden der Patienten, die weder nach der kathodalen noch nach der anodalen Gleichstromstimulation von einer nennenswerten Änderung des Tremors berichten konnten. Dass eine Beeinflussung des Essentiellen Tremors durch kortikale Stimuli prinzipiell möglich ist, zeigt eine Arbeit von Pascual- Leone et al., in der durch Applikation eines überschwelligeren transkraniellen Magnetstimulus über dem primärmotorischen Kortex ein kurzes „Rücksetzen“ des Tremorrhythmus resultierte (Pascual-Leone et al. 1994). Darüber hinaus konnte die Ausprägung des Essenziellen Tremors positiv über eine repetitive Transkranielle Magnetstimulation des Cerebellums beeinflusst werden (Gironell et al. 2002). Hier wurde das Cerebellum mit einer Frequenz von 1 Hz und einer Applikation von insgesamt 300 Pulsen über 20 Minuten stimuliert. Diese Arbeit konnte eine über mehrere Minuten anhaltende und klinisch erfassbare Reduktion des Tremors zeigen, wobei die Messung des klinischen Effektes bei Gironell um 3 weitere Items der Tremor Beurteilungsskala (TRS) nach Fahn, Tolosa, Marin (Fahn S 1993) ergänzt wurde. Da bei Gironell sowohl das Stimulationsparadigma als auch der Stimulationsort anders sind als in der hier vorgelegten Arbeit, ist ein direkter Vergleich beider Arbeiten schwierig. Die Arbeit von Gironell spricht aber dafür, dass Interventionen im Bereich des Kleinhirns möglicherweise effektiver sind. Allerdings ist die Technik der nicht invasiven Beeinflussung subkortikaler Strukturen schwierig und das Risiko für das Auftreten von Stimulationsnebenwirkungen schwer einschätzbar. Zudem bleibt in der Arbeit von Gironell et al. der tatsächliche Ort der Beeinflussung unklar. Ein weiterer Aspekt ist die Abschwächung des Stroms durch die Schädelkalotte und die Frage, ob eine direkte kortikale Stimulation einen Anti- Tremor Effekt zeigen könnte. Hierzu wurden in einer Pilotstudie bei zwei Patienten mit Essentiellem Tremor über invasiv eingebrachte epidurale Elektroden der primärmotorische Kortex stimuliert (Lyons et al. 2006). Allerdings wurde hier kein kontinuierlicher Gleichstrom eingesetzt sondern ein gepulstes Stimulationsparadigma ähnlich wie bei der tiefen Hirnstimulation verwendet. Zum Vergleich: Im Rahmen der tiefen Hirnstimulation werden über Elektroden im N. subthalamicus (M. Parkinson) und im N. ventralis intermedius des Thalamus (Essentieller Tremor) Pulse von 60-210 μ s Länge (Phase) mit einer Amplitude von etwa 1-3,5 Volt und mit einer Frequenz von 130-185 Hz appliziert (Kuncel and Grill 2004). Die Einstellungen

erfolgen hier spannungskonstant, so dass aufgrund interindividueller und materialabhängiger Variabilität nicht exakt auf die Stromstärke rückgeschlossen werden kann. Im Mittel ist innerhalb des gesamten Elektroden- Schrittmachersystems mit Impedanzen von 1000Ω zu rechnen (Volkman et al. 2002; Butson et al. 2006). Daraus ergeben sich Stromstärken von 1-3,5 mA für oben angegebenen Spannungen pro Phase. Die Stromstärke ist somit höher als während der Gleichstromstimulation. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass mit steigender Frequenz bis 100 Hz immer niedrigere Stimulationsstärken zum Erreichen eines klinisch fassbaren Effekts erforderlich sind (Benabid et al. 1996), so dass hier nicht allein die Stromstärke, sondern die Art der Stimulation relevant zu sein scheint. In der Pilotstudie zur Motorkortexstimulation beim Essentiellen Tremor wurden Impulslängen von $250\mu\text{s}$ mit einer Frequenz von 30-71 Hz eingesetzt. Die Stromstärke betrug 3-4 mA. Damit war die Stimulationsintensität auch dort deutlich höher als bei der transkraniellen Gleichstromstimulation. In den beiden vorgestellten Fällen konnte eine allenfalls leichte jedoch nicht signifikante Reduktion des Tremors beobachtet werden. Zusammenfassend konnte weder über die transkortikale gepulste Stimulation noch über die in dieser Arbeit angewendete transkranielle Gleichstromstimulation ein relevanter klinischer Effekt auf den Tremor beobachtet werden, wobei zur invasiven kortikalen Stimulation bisher keine größeren Fallserien publiziert sind.

4.3 Die Reduktion der Tremor Total Power und die Veränderung der intermuskulären Kohärenz bei Patienten mit Essentiellem Tremor

In der Gruppe der Patienten mit Essentiellem Tremor konnte eine Reduktion der akzelerometrisch gemessenen Tremorstärke (Tremor Total Power) gezeigt werden. Diese fand sich sowohl nach anodaler als auch nach kathodaler Stimulation, so dass zu diskutieren ist ob es sich hier um einen durch die Stimulation bedingten oder um einen Placebo- Effekt handelt. Demgegenüber zeigte sich eine Abnahme der intermuskulären Kohärenz nach kathodaler, nicht jedoch nach anodaler Stimulation, sodass es sich dabei eindeutig um ein stimulationsabhängiges Phänomen handelt.

Der Effekt der Gleichstromstimulation auf die Tremor Totalpower bei Patienten mit Essentiellem Tremor zeigte sich zunächst nur bei 4 von 10 Patienten. Erst in der Messung 35 Minuten nach Stimulation konnten wir eine Abnahme bei allen Patienten feststellen. Nach anodaler Stimulation zeigte sich ein ähnliches Bild: Direkt nach der Intervention fiel die Tremor Totalpower bei zunächst 6 Patienten direkt nach der Stimulation und bei 8 Patienten

nach 35 Minuten unter die Werte der Baseline- Messung ab. Geht man hier von einem echten Stimulationseffekt aus ist anzunehmen, dass dieser unmittelbar nach der Stimulation noch nicht vollständig zur Ausprägung gekommen ist und erst im Verlauf wirksam wird. Als alternatives Erklärungsmodell kommt ein Placeboeffekt in Betracht, bei dem es durch die Erwartungshaltung der Patienten zu einer Verminderung des Tremors kommt. Zum anderen ist denkbar, dass durch die verminderte innere Anspannung der Patienten, die sich im Verlauf an das Versuchsprocedere gewöhnen, sich auch die Tremorintensität vermindert. Möglicherweise führte auch die Manipulation am Kopf bei Entfernung der Stimulationselektroden zur Verfälschung der ersten Messung nach der Stimulation. Um der Frage einer verminderten psychischen Anspannung als Ursache der Tremorreduktion nachzugehen führten wir bei 5 Probanden mit Essentiellen Tremor wiederholte Tremormessungen vor der Intervention über einen Zeitraum von 20 Minuten durch. Hier zeigte sich keine signifikante Reduktion der Tremor Totalpower, so dass nicht von einem unspezifischen Beruhigungseffekt auszugehen ist. Vergleichbare Arbeiten in denen die Tremor Totalpower nach einem kortikalen Stimulationsparadigma untersucht wurden existieren bislang nicht. In der oben bereits erwähnten Arbeit von Gironell zur transkraniellen Kleinhirnstimulation beim Essentiellen Tremor konnte neben der klinischen Besserung der Tremorsymptomatik auch eine akzelerometrisch gemessene Besserung der Tremortotalpower 5 Minuten nach Stimulation gezeigt werden, während nach 60 Minuten der Tremor wieder die ursprüngliche Stärke erreichte (Gironell et al. 2002). In dieser Studie wurde die Tremor Totalpower zu jedem Messzeitpunkt in 3 Einheiten zu je 1 Minute gemessen. Demgegenüber wurde in der hier vorgelegten Arbeit der Tremor 5 Minuten nach Beendigung der Stimulation nur in einer Einheit zu 30 Sekunden gemessen. Möglicherweise ist eine über mehrere Minuten andauernde Tremormessung notwendig um einer Verfälschung des ohnehin diskreten Stimulationseffektes entgegenzuwirken durch die Variabilität der Tremorstärke entgegenzuwirken.

Als weiteres Maß zur Beurteilung der Wirksamkeit betrachteten wir die intermuskuläre Kohärenz zwischen dem FDI und der Extensorengruppe. Durch Berechnung der Kohärenz zwischen Zeitreihen von EEG und EMG an der Tremorfrequenz konnte zunächst gezeigt werden, dass der Kortex Teil des Tremornetzwerkes ist (Hellwig et al. 2001). Am Beispiel von Patienten mit kortikalem Myoklonus wiederum konnte gezeigt werden, dass die intermuskulären Kohärenzen zweier Muskeln (FDI und ECU) die kortikomuskulären Kohärenzen widerspiegeln und somit Ausdruck des von zentral ausgehenden absteigenden Tremorsignals sind (Brown et al. 1999). Im Unterschied zu der gleichsinnigen Abnahme der

Tremor Totalpower, sowohl nach anodaler als auch nach kathodaler Stimulation, konnten wir bei den Patienten mit Essentiellem Tremor nur nach kathodaler Stimulation eine signifikante Abnahme der intermuskulären Kohärenz feststellen, während sie sich nach anodaler Stimulation kaum veränderte. Diese Veränderung verläuft analog zu der signifikanten Veränderung der Peakfrequenz nach kathodaler Stimulation. Hier wird der spezifische Stimulationseffekt deutlich, der zugleich nahelegt, dass der kathodale Stimulationmodus über den supprimierenden Effekt auf den Motorkortex das oszillatorische Netzwerk zu stören vermag.

4.4 Unterschiede zwischen Patienten mit Morbus Parkinson und Patienten mit Essentiellem Tremor

Gegenüber den oben beschriebenen Effekten der Gleichstromstimulation auf den Essentiellen Tremor konnte bei Patienten mit M. Parkinson keine signifikante Reduktion der Tremor Totalpower oder eine Veränderung der Kohärenz gezeigt werden. Die Peakfrequenz änderte sich ebenfalls nicht signifikant. Die positive Beeinflussung der Symptome bei M. Parkinson durch transkranielle Stimulationsparadigmen ist wesentlich besser untersucht als für den Essentiellen Tremor. In einer Arbeit zur Gleichstromstimulation beim M. Parkinson konnten Fregni et al. 2006 zeigen, dass insbesondere eine anodale transkranielle Gleichstromstimulation des primärmotorischen Kortex eine Verbesserung der motorischen Funktionen (gemessen über die Veränderungen im UPDRS Teil III) erzielen konnte (Fregni, Boggio et al. 2006). In dieser Arbeit wird eine leichte Besserung des Tremors beschrieben, wobei sich Rigor und Bradykinese in weitaus stärkerem Maße bessern. Im Tierexperiment konnte an Affen mit Hilfe invasiv eingebrachter epiduraler Elektroden über eine 30 Minuten andauernde kortikale Stimulation (monopolare Stimulation mit 2 kathodalen Kontakten, 160µs Impulslänge, 2,5 V Stimulationsamplitude, 130Hz Stimulationsfrequenz) ein MPTP induziertes Parkinson Syndrom gebessert werden. Im Vordergrund standen hier ebenfalls Rigor und Akinese (Drouot et al. 2004). Analog zu der Pilotstudie von Lyons et al. in der zwei Patienten mit Essentiellem Tremor über epidurale Elektroden kortikal stimuliert wurden, legten Canavero et al. eine Arbeit zur direkten Stimulation des Motorkortex bei M. Parkinson vor (Canavero et al. 2002), in der über operativ eingebrachte extradurale Elektroden die motorischen Symptome (wiederum gemessen im UPDRS Teil III) um etwa 50% gebessert werden konnten. In einer hierauf aufbauenden Arbeit konnte an 6 Patienten ebenfalls ein signifikantes Ansprechen der Parkinson Symptome nach extraduraler Stimulation beobachtet

werden (Pagni et al. 2005). Auch der Tremor konnte hier positiv beeinflusst werden. Zur Anwendung kam ebenfalls ein gepulstes Stimulationsparadigma mit Impulsamplituden von 3-6 Volt, Impulslängen von 90-180 μ s und Stimulationsfrequenzen von 25-50 Hz. Diese Arbeiten zeigen, dass eine positive Beeinflussung des Parkinson Syndroms insbesondere auch der motorischen Beeinträchtigungen über eine Beeinflussung des primärmotorischen Kortex möglich zu sein scheint. Es wird jedoch auch deutlich, dass über eine transkranielle kortikale Stimulation insbesondere Rigor und Akinese zu beeinflussen sind, während der Tremor allenfalls eine geringe Veränderung zeigt. Demgegenüber scheint eine extradurale Stimulation des Kortex auch einen deutlicheren Effekt auf den Tremor zu haben. Zu bedenken ist, dass sich, wie oben beschrieben, die gepulsten Stimulationsparadigmen der extraduralen Motorkortexstimulation und der Tiefenhirnstimulation wesentlich von einer über einen definierten Zeitraum kontinuierlich applizierten Gleichstromstimulation unterscheiden und deshalb nur bedingt vergleichbar sind. Auch wurde keine der genannten Vorarbeiten gezielt mit der Frage nach einer Veränderung des Tremors durchgeführt.

Insgesamt scheint der Tremor bei M. Parkinson nach den in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten zumindest durch eine kortikale Gleichstromstimulation weniger gut beeinflussbar zu sein als der Essentielle Tremor.

4.5 Einfluss der Gleichstromstimulation auf die Einzelimpuls- TMS in den untersuchten Gruppen

Anhand der 10 eingeschlossenen Kontrollprobanden konnten wir mittels Einzelimpuls- TMS zeigen, dass, wie in vorausgehenden Publikationen veröffentlicht, die kathodale Stimulation zu einer Abnahme der Amplituden des motorisch evozierten Potentials führt, als Beleg für deren supprimierenden Effekt auf den Motorkortex, sich nach anodaler Stimulation hingegen eine Zunahme der MEP Amplituden zeigt als Ausdruck des faszilitierenden Effektes dieses Stimulationsmodus'. Die Messung der Einzelimpuls TMS bei den Patienten mit Essentiellem Tremor und bei Patienten mit M. Parkinson konnte diese Effekte jedoch nicht bestätigen. Als Ursache dieses Gruppenunterschieds sind folgende Zusammenhänge denkbar: Alle TMS Messungen wurden in Ruhebedingung durchgeführt. Das heißt die Patienten legten den betreffenden Arm entspannt auf eine gepolsterte Lehne. Dennoch zeigten einige Patienten mit Essentiellem Tremor aufgrund einer leichten Rest- Anspannung oder bei fortgeschrittener Erkrankung einen leichten Ruhetremor (Cohen et al. 2003). In der Gruppe der Parkinsonpatienten wiesen alle Teilnehmenden einen deutlichen Ruhetremor auf. Zur

Bewertung der je nach durchgeführter Stimulation entsprechend modulierenden Effekte wurden insgesamt 40 Einzelpuls MEP aufgezeichnet und das arithmetische Mittel gebildet. Ein solches Vorgehen ist allgemein üblich (Kaelin-Lang 2007) und dient dem Ausgleich der ohnehin vorhandenen Variabilität der einzelnen MEP. Bei Betrachtung der einzelnen MEP der Patientengruppen fiel auf, dass die MEP Amplituden stark von der Ruhetremoraktivität beeinflusst wurden. Fiel ein kortikaler TMS Impuls in eine Phase erhöhter Tremoraktivität („Tremor- burst“), stieg die MEP- Amplitude der Muskelantwort entsprechend an. Auf diesem Wege wurden die Ergebnisse der Einzelimpuls TMS unabhängig vom Effekt der Gleichstromstimulation durch den Tremor selbst beeinflusst, so dass es sich bei der fehlenden Veränderung der MEP- Amplituden nach erfolgter Gleichstromstimulation wahrscheinlich um einen rein methodischen Effekt handelt. Alternativ könnte es sich um eine tatsächlich veränderte Beeinflussbarkeit des Motorkortex bei Erkrankungen wie dem Essentiellen Tremor und M. Parkinson handeln. Hier sind weitere Untersuchungen nötig, bei denen die Zeitpunkte der Stimulationspulse gezielt an den individuellen Tremorzyklus angepasst werden.

4.6 Ausblick

In der hier vorgelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Beeinflussung des Essentiellen Tremors über die Modulation der kortikalen Erregbarkeit möglich ist. Dies zeigen die elektrophysiologischen Veränderungen der intermuskulären Kohärenz und der Tremorfrequenz. Bei Patienten mit M. Parkinson scheint dies nicht ohne weiteres möglich zu sein. Die Tatsache, dass weder bei Patienten mit Essentiellem Tremor noch bei Patienten mit M. Parkinson klinisch sichtbare Effekte auf den Tremor gesehen werden konnten, wirft die Frage auf, ob durch Erhöhung der Stimulationsstärke eine Verbesserung des Stimulationseffektes erreicht werden kann. Nitsche et al zeigten, dass Stimulationseffekte nach transkranieller Gleichstromstimulation abhängig von den Stimulationsamplituden sind (Nitsche und Paulus 2000). Die Sicherheit und damit die ethische Vertretbarkeit der Durchführung einer transkraniellen Gleichstromstimulation zwingt zur Einhaltung von Sicherheitsrichtlinien (Nitsche et al. 2003). Dabei ist die entscheidende Frage, ab wann eine Gleichstromstimulation morphologische Schäden hinterlässt. Hierbei spielt sowohl die applizierte Stromdichte (A/m^2) als auch die Ladungsdichte (As/m^2) eine entscheidende Rolle. Tierexperimentelle Untersuchungen zur transkraniellen Gleichstromstimulation konnten zeigen, dass ein Stromflussdichte unter 25 mA/cm^2 keine Schäden am Hirngewebe verursachen, (Mccreery et al. 1990). In einer neueren Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine

Stromflußdichte von 142,9 und 287 A/m² keine Schäden verursacht, sofern eine Ladungsdichte von 52400 C/m² nicht überschritten wird (Liebetanz et al. 2009). In der hier vorliegenden Arbeit wurden bei einer Elektrodengröße von ca. 11cm² Stromflussdichten von 0,09mA/cm² und bei einer Stimulationsdauer von 15 Minuten Ladungsdichten von 810 C/m² erreicht, die also weit unter den kritischen Höchstgrenzen liegen. In den vorausgehenden Studien am Menschen kamen bislang Stimulationsintensitäten bis 2mA zum Einsatz. Höhere Stimulationsintensitäten werden von den Patienten und Probanden schnell als unangenehm empfunden. Es stellt sich damit die Frage, ob allein durch die Erhöhung der Stimulationsintensität eine klinisch sichtbare und damit für den Patienten relevante Reduktion des Tremors erreicht werden kann. Als weitere Möglichkeit zur Erhöhung der Stimulationseffekte wurde in einer jüngeren Arbeit gezeigt, dass durch Wiederholung der transkraniellen Gleichstromstimulation nach einem kurzen Interstimulusintervall von 20 Minuten die Effekte gegenüber der einfachen Stimulation verstärkt werden konnten (Monte-Silva et al.). Darüber hinaus wäre eine repetitive transkranielle Magnetstimulation, wie zum Beispiel die hochfrequente Theta- Burst Stimulation (Huang et al. 2005) als weiteres Verfahren geeignet die aufgezeigten Effekte zu bestätigen. Schließlich wäre der Frage nachzugehen, ob durch Kombination verschiedener Stimulationsloki und Modi in einer Sitzung, beispielsweise einer kortikalen und einer Kleinhirnstimulation oder der Kombination aus Gleichstromstimulation und repetitiver Magnetstimulation, additive Effekte auf die Ausprägung der Tremorgesamtstärke wirksam würden. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig, in denen sowohl stärkere als auch eine wiederholte transkranielle Gleichstromstimulation aber auch verschiedene Loki und eine Kombination mit Protokollen der repetitiven Magnetstimulation zur Anwendung kommen. Die Tatsache, dass bereits die in der vorliegenden Arbeit verwendete sehr schwache transkranielle Gleichstromstimulation zu einer nachweisbaren Beeinflussung des zentralen Tremorgenerators führt, lässt hoffen, dass die oben genannten Erweiterungen einen klinisch relevanten Effekt dieser Methoden zumindest beim Essentiellen Tremor ermöglichen.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Wirkung der Gleichstromstimulation auf den Tremor bei M. Parkinson und den Essentiellen Tremor untersucht

Es wurden 7 Patienten mit M. Parkinson, 10 Patienten mit Essentiellem Tremor und 10 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Die Gleichstromstimulation wurde über 15 Minuten mit einer Stromstärke von 1 mA über dem primärmotorischen Kortex kontralateral zur stärker durch den Tremor betroffenen Seite durchgeführt. Zur Anwendung kam ein auf die Erregbarkeit des Kortex faszilitierend wirkender anodaler sowie ein supprimierend wirkender kathodaler Stimulationsmodus. Vor Stimulation sowie 5 und 35 Minuten nach Stimulation wurde die Tremortotalpower mittels eines auf dem Handrücken aufgebrachten Akzelerometers gemessen. Zusätzlich wurden gleichzeitig Oberflächen- EMG- Messungen des M. dorsalis interosseus (FDI) und des M. extensor carpi ulnaris (ECU) durchgeführt, die später Grundlage der Berechnung der intermuskulären Kohärenz waren. Der Effekt der Stimulation auf die kortikale Erregbarkeit wurde über Einzelimpuls MEP- Messungen überprüft.

Während bei Parkinsonpatienten weder klinisch sichtbare noch elektrophysiologisch messbare Veränderungen festzustellen waren, konnte bei Patienten mit Essentiellem Tremor zum einen eine Reduktion der Tremortotalpower nach beiden Stimulationsbedingungen und zum anderen eine Reduktion der intermuskulären Kohärenz nach kathodaler Stimulation gezeigt werden. Aufgrund einer fehlenden „Placebo“- Stimulation lässt sich für die Abnahme der Tremor Totalpower nach beiden Stimulationsbedingungen das Argument eines unspezifischen, von der Stimulation unabhängigen Effektes nicht vollständig entkräften. Allerdings weist die Verminderung der intermuskulären Kohärenz, die sich nur nach der kathodalen Stimulationsbedingung manifestiert darauf hin, dass eine Beeinflussung des Tremornetzwerkes beim Essentiellen Tremor durch ein kortikales Stimulationsparadigma möglich ist.

Zur weiteren Überprüfung dieser These sollten in der Folge weitere Experimente durchgeführt werden, in denen eine wiederholte Anwendung der transkranielle Gleichstromstimulation oder aber alternative Stimulationsverfahren, wie beispielsweise Protokolle zur repetitiven Magnetstimulation zur Anwendung kommen. Schließlich könnte eine kombiniertes

Stimulationsparadigma (Kortexstimulation – Kleinhirnstimulation) weiteren Aufschluss über die Mechanismen des Tremornetzwerkes liefern.

6. Literaturverzeichnis

- Benabid, A. L., Pollak, P., Gao, D., Hoffmann, D., Limousin, P., Gay, E., Payen, I. and Benazzouz, A. (1996). "Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders." *J Neurosurg* 84(2): 203-14.
- Bindman, L. J., Lippold, O. C. and Redfearn, J. W. (1964). "The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) During Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects." *J Physiol* 172: 369-82.
- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A. and Fregni, F. (2008). "A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression." *Int J Neuropsychopharmacol* 11(2): 249-54.
- Boylan, L. S., Pullman, S. L., Lisanby, S. H., Spicknall, K. E. and Sackeim, H. A. (2001). "Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease." *Clin Neurophysiol* 112(2): 259-64.
- Brown, P., Farmer, S. F., Halliday, D. M., Marsden, J. and Rosenberg, J. R. (1999). "Coherent cortical and muscle discharge in cortical myoclonus." *Brain* 122 (Pt 3): 461-72.
- Brown, P., Marsden, J., Defebvre, L., Cassim, F., Mazzone, P., Oliviero, A., Altibrandi, M. G., Di Lazzaro, V., Limousin-Dowsey, P., Fraix, V., Odin, P. and Pollak, P. (2001). "Intermuscular coherence in Parkinson's disease: relationship to bradykinesia." *Neuroreport* 12(11): 2577-81.
- Butson, C. R., Maks, C. B. and McIntyre, C. C. (2006). "Sources and effects of electrode impedance during deep brain stimulation." *Clin Neurophysiol* 117(2): 447-54.
- Canavero, S., Paolotti, R., Bonicalzi, V., Castellano, G., Greco-Crasto, S., Rizzo, L., Davini, O., Zenga, F. and Ragazzi, P. (2002). "Extradural motor cortex stimulation for advanced Parkinson disease. Report of two cases." *J Neurosurg* 97(5): 1208-11.
- Cohen, O., Pullman, S., Jurewicz, E., Watner, D. and Louis, E. D. (2003). "Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics." *Arch Neurol* 60(3): 405-10.
- Deuschl, G., Bain, P. and Brin, M. (1998). "Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee." *Mov Disord* 13 Suppl 3: 2-23.
- Drouot, X., Oshino, S., Jarraya, B., Besret, L., Kishima, H., Remy, P., Dauguet, J., Lefaucheur, J. P., Dolle, F., Conde, F., Bottlaender, M., Peschanski, M., Keravel, Y.,

- Hantraye, P. and Palfi, S. (2004). "Functional recovery in a primate model of Parkinson's disease following motor cortex stimulation." *Neuron* 44(5): 769-78.
- Elble, R. J. (1996). "Central mechanisms of tremor." *J Clin Neurophysiol* 13(2): 133-44.
- Elble, R. J. (2000). "Origins of tremor." *Lancet* 355(9210): 1113-4.
- Fahn S, E. R., Members of the UPDRS Development Committee (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Recent Developments in Parkinson's Disease. M. C. Fahn S, Calne DB, Goldstein M, eds. Florham Park, NJ, Macmillan Health Care Information. Vol 2: 293-304.
- Fahn S, T. E., Marin C (1993). Clinical rating scale for tremor Parkinson's disease and movement disorders. . T. E. Jankovic J. Baltimore, Williams and Wilkins: 271-280.
- Filipovic, S. R., Rothwell, J. C. and Bhatia, K. "Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and off-phase motor symptoms in Parkinson's disease." *J Neurol Sci* 291(1-2): 1-4.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P. and Pascual-Leone, A. (2006). "Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation." *Bipolar Disord* 8(2): 203-4.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Santos, M. C., Lima, M., Vieira, A. L., Rigonatti, S. P., Silva, M. T., Barbosa, E. R., Nitsche, M. A. and Pascual-Leone, A. (2006). "Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease." *Mov Disord* 21(10): 1693-702.
- Gartside, I. B. (1968). "Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: reverberating circuits or modification of synaptic conductance?" *Nature* 220(5165): 382-3.
- Gironell, A., Kulisevsky, J., Lorenzo, J., Barbanj, M., Pascual-Sedano, B. and Otermin, P. (2002). "Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study." *Arch Neurol* 59(3): 413-7.
- Hellwig, B., Haussler, S., Schelter, B., Lauk, M., Guschlbauer, B., Timmer, J. and Lucking, C. H. (2001). "Tremor-correlated cortical activity in essential tremor." *Lancet* 357(9255): 519-23.
- Helmchen, C., Hagenow, A., Miesner, J., Sprenger, A., Rambold, H., Wenzelburger, R., Heide, W. and Deuschl, G. (2003). "Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction." *Brain* 126(Pt 6): 1319-32.

- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P. and Rothwell, J. C. (2005). "Theta burst stimulation of the human motor cortex." *Neuron* 45(2): 201-6.
- Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W. H., Gerloff, C. and Cohen, L. G. (2005). "Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke." *Brain* 128(Pt 3): 490-9.
- Islam, N., Aftabuddin, M., Moriwaki, A., Hattori, Y. and Hori, Y. (1995). "Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain." *Brain Res* 684(2): 206-8.
- Kaelin-Lang, A. (2007). *Motorisch evozierte Potenziale - Eine Einführung. Das TMS- Buch.* Z. U. Siebner HR. Heidelberg, Springer Medizin Verlag: 59-71.
- Kiers, L., Cros, D., Chiappa, K. H. and Fang, J. (1993). "Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89(6): 415-23.
- Kuncel, A. M. and Grill, W. M. (2004). "Selection of stimulus parameters for deep brain stimulation." *Clin Neurophysiol* 115(11): 2431-41.
- Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., Rothwell, J. C., Lemon, R. N. and Frackowiak, R. S. (2005). "How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?" *Eur J Neurosci* 22(2): 495-504.
- Lauk, M., Timmer, J., Lucking, C. H., Honerkamp, J. and Deuschl, G. (1999). "A software for recording and analysis of human tremor." *Comput Methods Programs Biomed* 60(1): 65-77.
- Liebetanz, D., Klinker, F., Hering, D., Koch, R., Nitsche, M. A., Pötschka, H., Loscher, W., Paulus, W. and Tergau, F. (2006). "Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy." *Epilepsia* 47(7): 1216-24.
- Liebetanz, D., Koch, R., Mayenfels, S., König, F., Paulus, W. and Nitsche, M. A. (2009). "Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats." *Clin Neurophysiol* 120(6): 1161-7.
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F. and Paulus, W. (2002). "Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability." *Brain* 125(Pt 10): 2238-47.
- Louis, E. D., Vonsattel, J. P., Honig, L. S., Ross, G. W., Lyons, K. E. and Pahwa, R. (2006). "Neuropathologic findings in essential tremor." *Neurology* 66(11): 1756-9.

- Lyons, K. E., Wilkinson, S. B. and Pahwa, R. (2006). "Stimulation of the motor cortex for disabling essential tremor." *Clin Neurol Neurosurg* 108(6): 564-7.
- McCreery, D. B., Agnew, W. F., Yuen, T. G. and Bullara, L. (1990). "Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation." *IEEE Trans Biomed Eng* 37(10): 996-1001.
- Monte-Silva, K. K., Kuo, M. F., Liebetanz, D., Paulus, W. and Nitsche, M. A. "Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS)." *J Neurophysiol*.
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F. and Paulus, W. (2003). "Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans." *J Physiol* 553(Pt 1): 293-301.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F. and Paulus, W. (2003). "Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects." *Suppl Clin Neurophysiol* 56: 255-76.
- Nitsche, M. A. and Paulus, W. (2000). "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation." *J Physiol* 527 Pt 3: 633-9.
- Okabe, S., Ugawa, Y. and Kanazawa, I. (2003). "0.2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease." *Mov Disord* 18(4): 382-8.
- Pagni, C. A., Altibrandi, M. G., Bentivoglio, A., Caruso, G., Cioni, B., Fiorella, C., Insola, A., Lavano, A., Maina, R., Mazzone, P., Signorelli, C. D., Sturiale, C., Valzania, F., Zeme, S. and Zenga, F. (2005). "Extradural motor cortex stimulation (EMCS) for Parkinson's disease. History and first results by the study group of the Italian neurosurgical society." *Acta Neurochir Suppl* 93: 113-9.
- Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Toro, C., Wassermann, E. M. and Hallett, M. (1994). "Resetting of essential tremor and postural tremor in Parkinson's disease with transcranial magnetic stimulation." *Muscle Nerve* 17(7): 800-7.
- Pinto, A. D., Lang, A. E. and Chen, R. (2003). "The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor." *Neurology* 60(12): 1985-7.
- Pötter, M., Peller, M. and Siebner, H. (2005). "Therapeutic Applications of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Neurological Disorders." *Klinische Neurophysiologie* 36: 186-201.
- Raethjen, J. and Deuschl, G. (2009). "Tremor." *Curr Opin Neurol* 22(4): 400-5.

- Raethjen, J., Govindan, R. B., Kopper, F., Muthuraman, M. and Deuschl, G. (2007). "Cortical involvement in the generation of essential tremor." *J Neurophysiol* 97(5): 3219-28.
- Rush, S. and Driscoll, D. A. (1968). "Current distribution in the brain from surface electrodes." *Anesth Analg* 47(6): 717-23.
- Stolze, H., Petersen, G., Raethjen, J., Wenzelburger, R. and Deuschl, G. (2001). "The gait disorder of advanced essential tremor." *Brain* 124(Pt 11): 2278-86.
- Timmer, J., Lauk, M. and Deuschl, G. (1996). "Quantitative analysis of tremor time series." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101(5): 461-8.
- Timmermann, L., Gross, J., Dirks, M., Volkmann, J., Freund, H. J. and Schnitzler, A. (2003). "The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor." *Brain* 126(Pt 1): 199-212.
- van Rootselaar, A. F., Maurits, N. M., Koelman, J. H., van der Hoeven, J. H., Bour, L. J., Leenders, K. L., Brown, P. and Tijssen, M. A. (2006). "Coherence analysis differentiates between cortical myoclonic tremor and essential tremor." *Mov Disord* 21(2): 215-22.
- Volkmann, J., Herzog, J., Kopper, F. and Deuschl, G. (2002). "Introduction to the programming of deep brain stimulators." *Mov Disord* 17 Suppl 3: S181-7.
- Volkmann, J., Joliot, M., Mogilner, A., Ioannides, A. A., Lado, F., Fazzini, E., Ribary, U. and Llinas, R. (1996). "Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography." *Neurology* 46(5): 1359-70.

7. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. med. Jan Raethjen, Oberarzt der Klinik für Neurologie für die geduldige und intensive Betreuung bei der Bearbeitung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. Günther Deuschl, Direktor der Klinik für Neurologie danke ich für die Vermittlung des Themas und die Möglichkeiten der Durchführung dieser Arbeit in der Klinik für Neurologie.

Frau Katrin Lange und Frau Dr. med. Pötter- Nerger danke ich ganz besonders für die Einarbeitung in die Durchführung der Tremoranalyse und der TMS.

Ich danke ferner allen Patienten und Probanden, die an dieser Studie bereitwillig teilgenommen haben.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Helge Hellriegel
 Geburtsdatum: 18.09.1978
 Geburtsort: Kiel
 Familienstand: ledig

Schulbildung

1985-1989 Besuch der FWS Flensburg
 1989-1998 Besuch der FWS Hannover Maschsee
 Juni 1998 Abitur

Zivildienst und Studienvorbereitung

1998-1999 Zivildienst im Diakonissenkrankenhaus in Flensburg
 2000 Teilnahme an einem „Vorsemester für Mediziner“ am Rheinischen Bildungszentrum in Köln

Studium

WS 2000 Beginn des Medizinstudiums an der Universität des Saarlandes
 2002 Ärztliche Vorprüfung
 WS2002 Fortsetzung des Medizinstudiums an der Christian-Albrechts-Universität Kiel
 2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 2006 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 2006/2007 Praktisches Jahr in den Segeberger Kliniken, Abteilung Innere Medizin, Bad Segeberg, in der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Kiel und in der Klinik für Chirurgie am Friedrich Ebert Krankenhaus in Neumünster
 2007 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und damit Abschluss des Studiums der Humanmedizin

Berufliche Tätigkeit

Seit 2007 Assistenzarzt in der Klinik Für Neurologie am UK-SH, Campus Kiel