

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu
Köln

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

**Tiefe Hirnstimulation im Ncl. Ventralis intermedius thalami (VIM) bei
tremordominantem Morbus Parkinson und Essentiellem Tremor:
Vergleich der Wirkungen und Nebenwirkungen bipolar direktonaler
Stimulation**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Fiona Katharina Mennicken
aus Leverkusen

promoviert am 14. November 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. M. Barbe
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Th. van Eimeren

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Dr. Julia K. Steffen, Dr. Till A. Dembek, Dr. Paul Reker, Universitätsprofessor Dr. Michael T. Barbe.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zum eigenen Anteil an der Dissertation:

Die Erstellung des Studienplans der hier berichteten Studie erfolgte durch Dr. Julia K. Steffen, Dr. Paul Reker und Universitätsprofessor Dr. Michael T. Barbe.

Die in dieser Arbeit angegebenen Untersuchungen an den Studienpatienten wurden in der neurologischen Uniklinik Köln von Dr. Julia K. Steffen, Elfriede Stubbs und mir durchgeführt.

Die technische Realisation der Datenerhebung erfolgte durch mich. Die Auswertung der Datensätze wurde von Dr. Julia K. Steffen, Dr. Paul Reker, Dr. Till A. Dembek und mir durchgeführt.

Die verblindete Videoauswertung der Tremor Rating Scale erfolgte durch Dr. Paul Reker.

Die Studienleitung übernahm Universitätsprofessor Dr. Michael T. Barbe.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 16.12.2022

Unterschrift: 

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zum einen meinem Doktorvater Universitätsprofessor Dr. med. Michael T. Barbe und zum anderen meiner Betreuerin Dr. Julia Steffen. Beide haben mich für das Thema der Arbeit begeistern können und auch fachlich stets unterstützt.

Darüber hinaus möchte ich mich bei der AG Bewegungsstörungen und Tiefe Hirnstimulation der Neurologie der Uniklinik Köln bedanken. Dank der freundlichen Arbeitsatmosphäre hat mir die Datenerhebung und -verarbeitung viel Freude bereitet. Zudem konnte ich von zahlreichen wertvollen Ratschlägen hinsichtlich der Konzeption und Auswertung meiner Arbeit profitieren.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner Familie, die mir während meiner Dissertation immer zur Seite stand und mich durchgehend über die Jahre hinweg ermutigt hat.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 Was ist Tremor?	9
2.2 Essentieller Tremor	10
2.3 Tremordominanter Morbus Parkinson	11
2.4 Was ist die Tiefe Hirnstimulation?	12
2.4.1 Aufbau und Stimulationsmodi des THS-Systems.....	13
2.4.2 Wirkprinzip der THS	16
2.4.3 Nucleus ventralis intermedius (VIM) als traditionelles Zielgebiet.....	16
2.5 Klinischer Einsatz von Tiefer Hirnstimulation bei Tremor	18
2.5.1 Stimulationsinduzierte Nebenwirkungen.....	19
2.5.2 Strategien zur Verhinderung von stimulations-induzierten Nebenwirkungen	21
2.6 Direktionale Elektroden	22
2.7 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	26
3. MATERIAL UND METHODEN	27
3.1 Patientenkollektiv	27
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
3.1.2 Fallzahl.....	28
3.2 Registrierung und Annahme der Studie.....	28
3.3 Chirurgisches Vorgehen und Lokalisation der Elektroden.....	29
3.3.1 Chirurgisches Vorgehen.....	29
3.3.2 Lokalisation und Orientierung der direktionalen Elektroden	30
3.4 Überblick der Studiendurchführung	31
3.4.1 Patientenspezifische Datenerhebung	31
3.4.2 Austestung	31
3.5 Monopolare Austestung zur Bestimmung des klinisch effektivsten Kontaktes.....	32

3.6 Stimulationsskonditionen	35
3.7 Nebenwirkungsschwellen der Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT	37
3.8 Tremorsuppression in den Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT.....	37
3.8.1 Tremor Rating Scale (TRS).....	37
3.8.2 Tremorsuppression der verschiedenen Konditionen anhand der TRS.....	38
3.9 Statistische Analyse	39
3.9.1 Auswertung der monopolar direktionalen THS.....	39
3.9.2 Auswertung der bipolar direktionalen THS	39
4. ERGEBNISSE	41
4.1 Datenbeständigkeit und Protokollabweichungen	41
4.1.1 Patienten.....	41
4.2 Lokalisation und Orientierung der Elektroden	42
4.3 Vergleich der Nebenwirkungsschwellen in monopolarer Austestung	43
4.4 Vergleich der Nebenwirkungsschwellen in den Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT	46
4.4.1 Nebenwirkungen bei den Studienpatienten	48
4.5 Tremorsuppression in den Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT.....	50
5. DISKUSSION.....	53
5.1 Übersicht.....	53
5.2 Direktionale Stimulation verglichen mit zirkulärer Stimulation	54
5.3 Nebenwirkungsschwellen in den Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT	55
5.4 Therapieeffekt in den Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT	57
5.5 Limitationen des Studiendesigns	58
5.6 Schlussfolgerungen	59
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	62
7. ANHANG.....	71
7.1. Abbildungsverzeichnis.....	71

7.2. Tabellenverzeichnis	72
8. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	73

Abkürzungsverzeichnis

ET	Essentieller Tremor
MP	Morbus Parkinson
IPS	idiopathisches Parkinson Syndrom
THS	Tiefe Hirnstimulation
IPG	Impulsgenerator
VIM	Nucleus ventralis intermedius
STN	Nucleus subthalamicus
GPI	Globus pallidus internus
VTA	volume of tissue activated
NW	Nebenwirkung
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
TRS	Tremor Rating Scale
mA	Milliampere
Hz	Hertz
OFF	Kondition Stimulator ausgeschaltet
DIREKT	Kondition monopolar- direktional
BIPOLAR	Kondition bipolar- konventionell
BIDIREKT	Kondition bipolar- direktional

1. Zusammenfassung

Schon seit den 1990er Jahren wird die Tiefe Hirnstimulation als sichere als auch effektive Therapiemethode für verschiedene neurologische Bewegungsstörungen eingesetzt. Wenn medikamentöse Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind, wird die THS in verschiedenen Kerngebieten des Thalamus bei therapierefraktärem Tremor vor allem bei Patienten mit Essentiellem Tremor und tremordominantem Parkinson angewendet. Hierbei werden Elektroden uni- oder bilateral in den Thalamus implantiert. Im Bereich der Elektrodenspitze werden Stromsignale abgegeben, die dort pathologisch veränderte Netzwerkaktivität beeinflussen und damit den Tremor reduzieren. In unserer prospektiv doppelblind angelegten Studie untersuchten wir anhand von 14 Patienten (7 MP und 7 ET) als neue Programmierstrategie die Kombination direktonaler und bipolarer Stimulation im Bereich des VIM, um sie als Mittel gegen stimulationsbedingte Nebenwirkungen einzusetzen¹. Dabei wurde monopolar direktonale Stimulation zum einen mit zirkulärer Stimulation und zum anderen mit zwei verschiedenen bipolaren Stimationsmodifizierungen in einer randomisierten Austestung verglichen. Darüber hinaus wurde der Therapieeffekt in Form von Tremorsuppression direkt unterhalb der Nebenwirkungsschwelle bewertet. Wir fanden heraus, dass direktonale THS in der individuell bestimmten besten Richtung höhere NW-Schwellen als zirkuläre THS aufwies. Insgesamt fiel die Nebenwirkungsschwelle bei beiden bipolaren Stimationssettings im Gegensatz zu konventionell monopolarer Stimulation im VIM höher aus. Während die NW- Schwellen zwischen den beiden bipolaren Einstellungen keinen signifikanten Unterschied aufwiesen, so zeigten dennoch weniger Studienpatienten unter bipolar- direktonaler Stimulation unerwünschte Effekte. Zwischen dem Therapieeffekt direkt unterhalb der NW- Schwellen wurde kein signifikanter Unterschied verzeichnet. Angesichts unserer Ergebnisse sollte die direktonal bipolare Stimulation vor allem bei Patienten mit nicht kontrollierbaren Nebenwirkungen unter monopolarer Stimulation im Thalamus als zusätzliche Therapieoption herangezogen werden. In Zukunft werden aufwendige Studien mit größeren Patientenkohorten benötigt, um den Einsatz verschiedener bipolarer Stimationsmodifikationen im klinischen Alltag hinsichtlich eines optimalen Therapieeffekts möglichst ohne Auftreten von Nebenwirkungen zu evaluieren.

2. Einleitung

2.1 Was ist Tremor?

Grundsätzlich definiert Tremor das unwillkürliche, rhythmische und oszillatorische Zittern eines oder mehrerer Körperteile². Dabei beschreibt Tremor an sich ein Symptom, das sowohl durch physiologische als auch pathologische Muskelzuckungen entstehen kann und sichtbar oder nicht-sichtbar sein kann^{3,4}.

Generell lässt sich Tremor hinsichtlich seiner Aktivierungsbedingungen, Frequenz, Amplitude und der Lokalisation unterscheiden³. So wird er in Ruhe- und Aktionstremor eingeteilt, wobei der Aktionstremor weiter in den kinetischen Tremor (Tremor bei Bewegung eines Körperteils) und den posturalen Tremor (Haltetremor) unterteilt wird. Vom klassischen posturalen Tremor wird der isometrische Tremor abgegrenzt, der unter Kraftaufwendung ohne Bewegungseffekt des Körperteils auftritt. Der posturale Tremor kann sowohl positions-abhängig als auch positions-unabhängig auftreten. Beim kinetischen Tremor wird weiter zwischen einem einfachen kinetischen Tremor, einem Aufgaben- spezifischen und einem Intentionstremor unterschieden⁵. In Bezug auf die Frequenz des Tremors wird in einen niederfrequenten (2-4 Hz), mittelfrequenten (4-7 Hz) und hochfrequenten (>7Hz) Tremor eingeteilt.

Anhand der Tremor- Charakteristika können Rückschlüsse auf die Pathogenese und damit die potentiell zugrunde liegende Erkrankung gezogen werden.

Die Pathogenese von Tremor ist komplex und je nach verursachender Erkrankung noch nicht vollständig erforscht. Zu den zugrunde liegenden Ursachen gehören übergeordnet idiopathisch isolierte Tremores ohne strukturelle Läsion, zentrale und periphere Affektionen des Nervensystems, endokrine und metabolische Störungen sowie Nebenwirkungen von Medikamenten und toxische Einflüsse. Die häufigsten Tremores, auf Grund derer ein Arzt aufgesucht wird, sind der verstärkt physiologische Tremor, Essentieller Tremor und Parkinson-Tremor⁵.

In unserer Studie konzentrierten wir uns auf die Tiefe Hirnstimulation als Therapieoption für Patienten mit Essentiellem Tremor und tremordominantem Morbus Parkinson. Auf diesem Hintergrund werden beide von Tremor dominierte Krankheitsbilder im Folgenden erst einmal genauer vorgestellt.

2.2 Essentieller Tremor

Beim Essentiellen Tremor (ET) handelt es sich um ein weit verbreitetes Krankheitsbild, dessen Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt. Die Erkrankung betrifft circa 0,9% der Gesamtbevölkerung und ungefähr 4% der Population der über 65-jährigen⁶, wodurch ET die häufigste Bewegungsstörung überhaupt darstellt⁷.

Aufgrund der hohen Variabilität des Krankheitsbildes gab es bereits verschiedene Definitionen und Klassifikationsansätze. Nach der aktuellen Tremorklassifikation, die 2018 von der Tremor-Task-Force der internationalen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörung (*International Parkinson and Movement Disorder Society, IPMDS*) herausgebracht wurde, wird ET durch einen seit mindestens drei Jahren bestehenden bilateralen Aktionstremor der oberen Extremitäten definiert, der optional mit anderen Lokalisationen einhergehen kann. Fakultativ können weitere Symptome vorliegen, dürfen den Tremor in ihrer Ausprägung jedoch nicht überwiegen². Auf Grund des heterogenen Patientenkollektivs durch neurologische Zusatzsymptome wurde die Bezeichnung Essentieller Tremor Plus (ET+) eingeführt. Zu den möglichen diskreten motorischen und sensorischen neurologischen Symptomen (soft signs) gehören der leicht gestörte Seiltänzerengang, diskrete Gedächtnisstörungen, Ruhetremor und andere leichte neurologische Auffälligkeiten⁸.

In älteren Studien wurde ET grundsätzlich durch ein unkontrollierbares bilaterales, symmetrisches Zittern mit einer Frequenz von 6-12 Hz⁹ definiert. In der Regel galt der Haltetremor als dominierendes Symptom, circa 20 % der Patienten wiesen jedoch auch einen Zielbewegungstremor und sehr selten auch Ruhetremor auf¹⁰. Allem voran waren Hände und Unterarme mit ungefähr 90% der Patienten betroffen, danach folgten in absteigender Reihenfolge der Kopf mit 30-50% der Patienten, die Stimme, die Beine und der Rumpf¹¹.

Die genaue Pathogenese des ET ist nicht bekannt. Der Tremor entsteht in einem komplexen Motornetzwerk, das dem Motorzentrum, das physiologisch für die Steuerung der Willkürmotorik zuständig ist, sehr ähnlich ist. Wichtige Strukturen sind hierbei das Kleinhirn, die damit verbundenen Hirnstammzentren, kortikale Netzwerkkomponenten und der Thalamus. Man geht davon aus, dass es zu pathologischer oszillatorischer Aktivität dieser cerebello-thalamo-kortikalen Bahnen kommt^{12,13}.

Die Erstlinientherapie der Erkrankung umfasst orale Medikation unterschiedlicher Substanzklassen und basiert vor allem auf dem Einsatz des Beta-Blockers Propranolol und den Antikonvulsiva Primidon und Topiramate, allein oder in Kombination¹⁴. Die Zweitlinientherapie beinhaltet ein Spektrum von weiteren Medikamenten wie Neuroleptika und Botulinumtoxin^{8,15}.

Durch die beiden Erstlinienmedikamente wird eine durchschnittliche Tremorreduktion von ungefähr 50% erreicht¹⁶. Nebenwirkungen und ein im Verlauf der Therapie abnehmender Effekt der Medikamente limitieren die pharmakologischen Möglichkeiten¹⁷.

Der Leidensdruck von ET Patienten ist hoch, da die Betroffenen durch den Aktionstremor in ihrem Alltag einschränkt werden und infolgedessen ihre Lebensqualität deutlich beeinflusst werden kann¹⁸. Laut der durch Traub et al. entwickelten Beurteilung der Scham bei ET (*Essential Tremor embarrassment assessment*) werden 75% der Erkrankten durch ihre Symptomatik zumindest gelegentlich in Verlegenheit gebracht und ungefähr ein Drittel der Patienten leidet unter täglicher Beschämung¹⁹. Nicht selten kommt es zu Stigmatisierung und damit zum Rückzug aus dem öffentlichen Leben²⁰.

2.3 Tremordominanter Morbus Parkinson

Auch der Morbus Parkinson (MP) ist ein häufig mit Tremor einhergehendes Krankheitsbild und tritt mit einer Prävalenz von ungefähr 1-2 pro 1000 Einwohnern auf. Die Prävalenz steigt mit dem Alter und liegt bei den über 60-jährigen bei circa 1%²¹.

Kardinalsymptome des Morbus Parkinson sind Akinese (Bewegungsarmut), Rigor (Muskelsteife), Ruhetremor und posturale Instabilität (Haltungsinstabilität). MP lässt sich in einen Tremor-dominanten, einen akinetisch-rigiden und einen Äquivalenztyp einteilen, abhängig von der vordergründigen Symptomatik. Beim Äquivalenztyp sind Akinese, Rigor und Tremor in etwa gleich stark vorhanden²². Im Verlauf der Erkrankung können sich die Symptome grundsätzlich wandeln und die drei Typen (akinetisch-rigide, Tremor-dominant und Äquivalenztyp) können ineinander übergehen²³.

Beim Tremor-dominanten Typ sind Akinese und Rigor initial oft kaum ausgeprägt, mit zunehmender Krankheitsdauer entwickeln sie sich in der Regel jedoch zunehmend²⁴. Die große Mehrheit der Patienten mit MP zeigt bereits bei Erstdiagnostik der Bewegungsstörung Tremorsymptomatik, insgesamt entwickeln circa 70% der Patienten im Laufe ihrer Erkrankung einen Tremor²⁵. Parkinson-Tremor wird hauptsächlich durch einen asymmetrischen Ruhetremor von 3-6 Hz charakterisiert²³. Der niedrigfrequente Tremor wird auch als Pillendreher-tremor bezeichnet, da er klassischerweise mit Fingerbewegungen, die an das Drehen von Pillen erinnert, einhergeht. Gleichzeitig kommt es zu einer Pronations-/Supinationsbewegung des Unterarms und einer Flexions-/Extensionsbewegung des Ellbogens. Zusätzlich dazu kann Aktionstremor

vorliegen, dieser allein ist jedoch nicht charakteristisch für den M. Parkinson²⁶. Meist betrifft der Tremor die Hände, seltener die untere Extremität oder andere Körperregionen, wie zum Beispiel das Kinn.

Morbus Parkinson ist eine neurodegenerative Erkrankung der Basalganglien, die einen wesentlichen Bestandteil des extrapyramidal- motorischen Systems darstellen. Für jede Reizweiterleitung in diesem System werden die Neurotransmitter Glutamat, GABA, Dopamin und Acetylcholin benötigt. Aus bisher unbekanntem Gründen degenerieren vereinfacht gesagt vor allem dopaminerge Neurone der *Substantia nigra*²⁴. Dieser Prozess resultiert aus sich ausbreitenden intraneuralen Einschlusskörpern in Form von Lewy-Körpern mit enthaltenem alpha-Synuclein im olfaktorischen, autonomen, limbischen und somatomotorischen Nervensystem^{27,28}. Durch den Dopaminmangel kommt es im Regelkreis der oben genannten Neurotransmitter zu einem Ungleichgewicht, welches wiederum zu Funktionsstörungen in Form von oben genannten motorischen und nicht- motorischen Symptomen führt²⁷.

Therapeutisch stehen zur Behandlung der motorischen Symptome viele verschiedene Medikamente zur Verfügung. Zu den wichtigsten zählen Levodopa in Kombination mit einem peripheren Decarboxylaseinhibitor, Dopaminagonisten, Monoaminoxidase-Inhibitoren, Catechol-O-Methyltransferasehemmer, Anticholinergika und Amantadin²⁹. Wie auch beim Essentiellen Tremor kann es trotz optimaler Medikamenteneinstellung weiterhin zu großen Funktionseinschränkungen und einem deutlichen Leidensdruck durch den Tremor kommen³⁰. Durch ihren ständigen Tremor werden die Patienten physisch als auch psychosozial in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. So treten bei über einem Drittel der Patienten deutliche Behinderungen bei der Ausführung alltäglicher Aufgaben auf³¹.

2.4 Was ist die Tiefe Hirnstimulation?

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) ist eine invasive Therapiemöglichkeit zur symptomatischen Behandlung neurologischer als auch psychiatrischer Krankheitsbilder unterschiedlicher Genese. Hierbei werden Elektroden in bestimmte Hirnareale implantiert, an deren Spitze dann Strom appliziert wird, um die Aktivität umliegender Neurone zu modulieren. Das vom Strom erreichte Gewebe wird *Volume of Tissue Activated* (VTA) genannt. Durch die Modulation des Gewebes bestimmter Areale können Symptome supprimiert werden, die eventuell durch medikamentöse Therapieverfahren nicht mehr ausreichend therapierbar sind. Je nach Krankheitsbild und zu

therapierender Symptomatik werden bei der THS unterschiedliche Zielgebiete angesteuert. Klassische anatomische Stimulationslokalisationen für neurologische Erkrankungsbilder sind die Kerngebiete der Basalganglienschleife, wie der *Nucleus ventralis intermedius* (VIM), der *Nucleus subthalamicus* (STN) und der *Globus pallidus internus* (GPI).

Schon seit vielen Jahren wird die THS als sichere und effektive Therapiemethode eingesetzt; weltweit wurden bereits über 160.000 Patienten mit THS therapiert (Stand 2019)³².

2.4.1 Aufbau und Stimulationsmodi des THS-Systems

Das THS-System besteht in der Regel aus ein bis zwei Elektroden, die über ein subkutan liegendes Kabel mit einem Impulsgenerator (IPG) verbunden werden (vgl. Abbildung 1). Dieser IPG wird meist infraklavikulär implantiert und stellt Speicherort für die Stimulationsparameter und den Strom selbst dar³³. Die Wirkung der THS ist jeweils kontralateral zur implantierten Hemisphäre zu sehen. Die Elektroden werden je nach Klinik uni- oder bilateral implantiert. Sie verfügen an ihrem distalen Ende über vier bis acht Kontakte, die in einer bestimmten Frequenz regelmäßig Stimulationsimpulse an das umliegende Gewebe abgeben.

Die über die Elektroden abgegebene Strommenge wird insgesamt durch die Stromstärke (Milliampere, mA) oder Spannung (Volt, V), die Impulsbreite (Mikrosekunden, μ s) und die Frequenz (Hertz, Hz) definiert. Standardmäßige Stimulationsparameter sind eine Impulsbreite von 60 μ s und eine Frequenz von 130 HZ bei einer an die Symptomatik des Patienten angepassten Stromstärke.

Generell wird zwischen kathodaler und anodaler Stimulation und weiterhin zwischen monopolarer und bipolarer Stimulation unterschieden. Normalerweise wird die monopolare Stimulation eingesetzt, bei der die Kathode (Minus-Pol) auf einen der Elektrodenkontakte und die Anode (Plus-Pol) auf den IPG gesetzt wird³⁴.

Im Gegensatz dazu wird die Anode bei der bipolaren Stimulation von dem IPG auf einen anderen Elektrodenkontakt gelegt und befindet sich damit näher an der Kathode³⁵ (vgl. Abbildung 2).

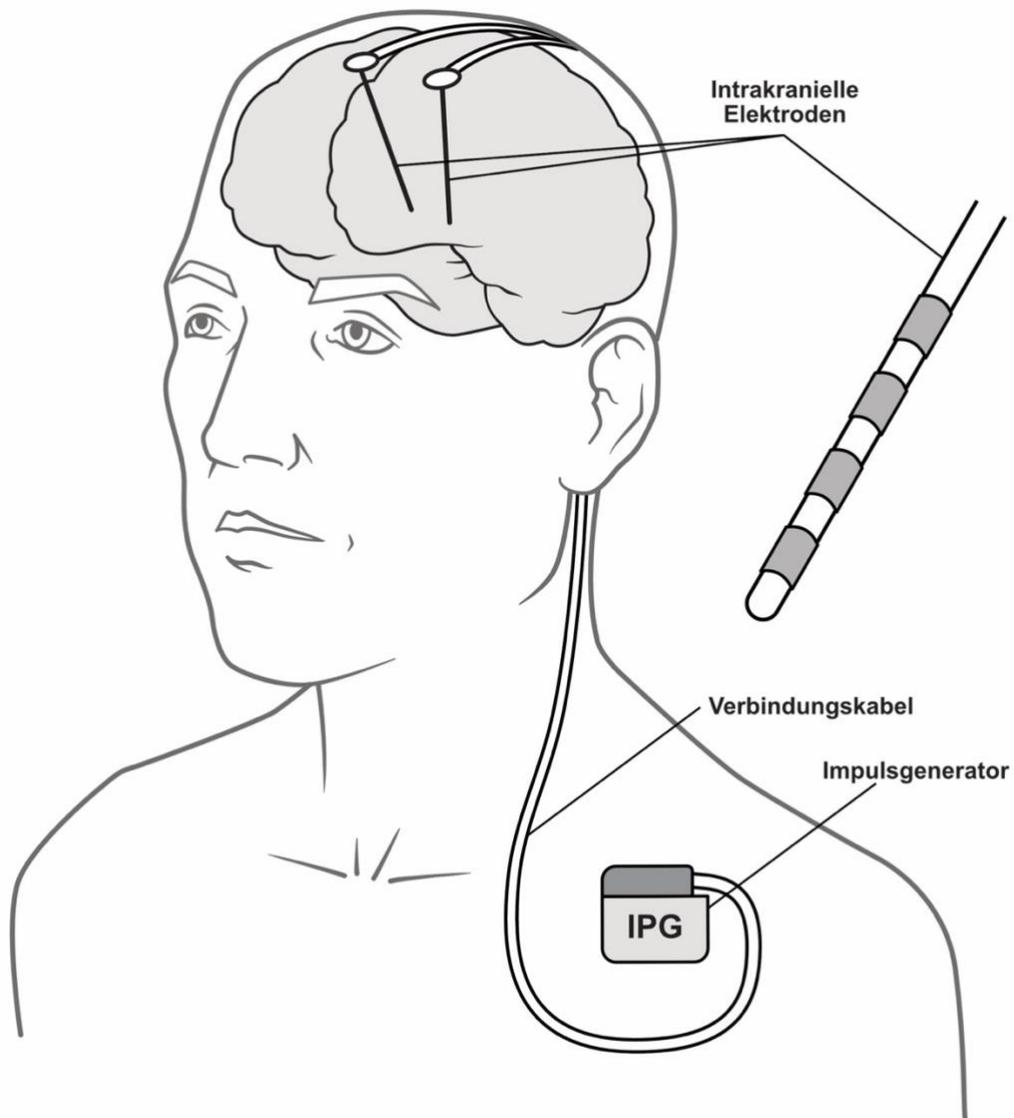


Abbildung 1: Schematische Abbildung des THS-Systems mit zwei Elektroden, die über ein Verbindungskabel mit dem IPG verbunden sind. Eigene Darstellung, adaptiert nach Volker A. Coenen³⁶

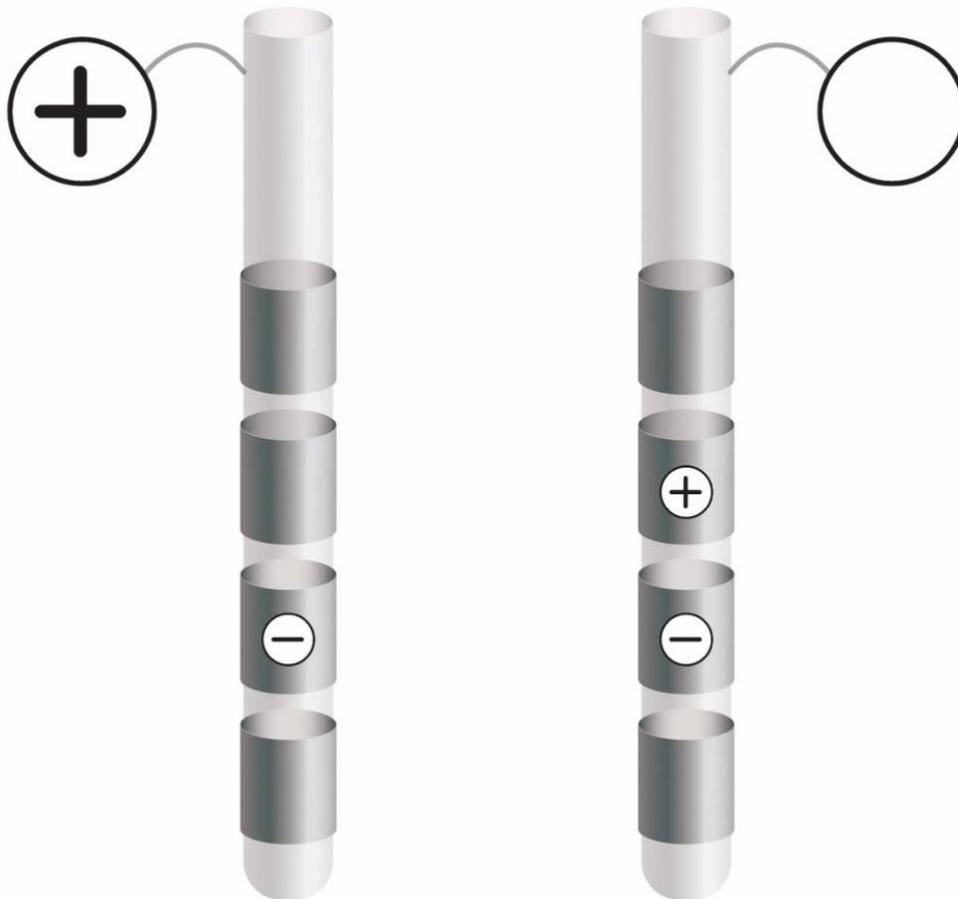


Abbildung 2: Schematische Abbildung der THS Elektroden

Links: monopolare Stimulation mit der Kathode auf der Elektrode und der Anode extern auf dem IPG

Rechts: bipolare Stimulation mit Kathode und Anode auf der Elektrode

Eigene Darstellung, adaptiert nach Dr. Till A Dembek

2.4.2 Wirkprinzip der THS

Es existieren verschiedene Erklärungsansätze zur Wirkungsweise der THS, bei denen sich jedoch bislang kein einzelner Mechanismus durchgesetzt hat.

Generell anerkannt ist, dass die THS ein elektrisches Feld generiert, welches in komplexer Weise die Hirnaktivität, genauer gesagt die Aktivität der dort vorhandenen Neurone, moduliert³⁷. Vermutlich wird durch die permanente elektrische Reizung mittels THS die hirneigene oszillatorische Aktivität verändert. Folglich kommt es im Zielareal zu Inhibition, Exzitation oder auch zu einer Kombination beider Wirkmechanismen³⁸. Hinsichtlich der Behandlung von Tremor wird eine Blockade pathologisch oszillatorischer Aktivität im cerebello-thalamo-kortikalen Netzwerk postuliert^{39,40}. Dies führt zu der Annahme, dass die Tiefe Hirnstimulation ähnlich wie bei einer Thalamotomie durch eine funktionelle Läsion wirkt⁴¹.

2.4.3 Nucleus ventralis intermedius (VIM) als traditionelles Zielgebiet

Basierend auf Erfahrungen in stereotaktischen Operationen wurde bereits um 1960 der *Nucleus Ventralis Intermedius*, ein Kerngebiet des Thalamus, als Schlüsselstruktur zur Behandlung von Tremor beschrieben. Diese Vermutung stützte sich auf Nachlassen des Tremors infolge von chirurgischer Läsion dieses Kerngebietes^{42,43}. 1996 stellte sich der VIM dann als das Hauptstimulationsziel für die Behandlung von Tremor heraus⁴⁴.

Der VIM bildet zusammen mit dem *Ventralis Oralis Posterior* (VOP) den *ventrolateralen Nucleus* (VL) des Thalamus. Wichtige Nachbarstrukturen des VIMS sind auf der lateralen Seite die *capsula interna* und auf der medialen Seite der *zentromediane-*, *parafaszikuläre-* und der *Kommisuralkern* des Thalamus. Ventral grenzen die *Zona Incerta* (ZI) und das *H1/H2 Feld* an den VIM, von dorsal der *Ventroanteriore* (VA), *ventrolaterale anteriore* (VLA) und *posteriore* (VLP) Kern des Thalamus. Von anterior und posterior wird er durch den *ventromedianen Thalamuskern* (VM) begrenzt⁴⁵ (vgl. Abbildungen 3 und 4). Er wird aus einer Gruppe von Neuronen mit einer lateralen und superoinferioren Dicke von circa 10mm und einer anteroposterioren Breite von circa 3-4mm gebildet und verbindet den kontralateralen *nucleus dentatus* des Zerebellum mit der Area 4 des motorischen Kortex (cerebello-thalamo-kortikale Schleife)⁴⁶. Als Teil des Tremornetzwerks empfängt der VIM Netzwerkaktivität aus dem Zerebellum über den dentato-thalamischen Trakt und leitet diese an den Motor- Cortex weiter. Diese motorische Kontrollschleife dient vor allem der Bewegungsinitiierung und -kontrolle. Die Elektrostimulation führt vor Ort zu einer funktionellen Läsion und unterbricht infolgedessen unter aktiver Stimulation die Weiterleitung der Aktivität^{47,48}.

Somit entspricht der VIM mit seiner zusammenhängenden Kontrollschleife der anatomischen Basis der Effizienz der Elektrostimulation zur Tremorbehandlung unterschiedlicher Pathologien⁴⁹.

Neuere Studien sind zu dem Ergebnis gekommen, dass zusätzlich zum VIM auch das *posteriore subthalamische Areal* (PSA) als Zielpunkt zur Tremorsuppression besonders geeignet ist^{50,51}. Mittlerweile wird sogar eine mindestens genauso gute bis bessere Effektivität der Tremorsuppression im PSA postuliert. Insgesamt führt Tiefe Hirnstimulation im PSA bereits unter niedrigeren Stimulationsamplituden zu klinischem Benefit, während hinsichtlich der Nebenwirkungen kein relevanter Unterschied zwischen der THS im PSA und VIM besteht⁵².

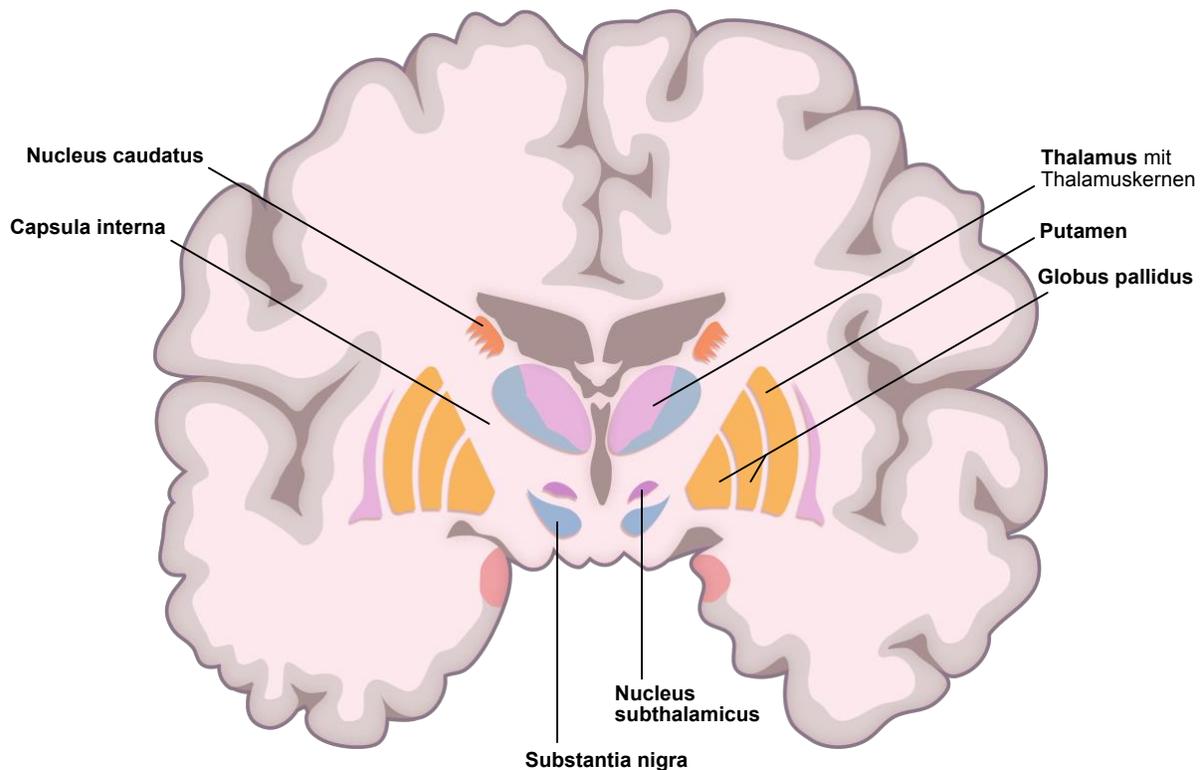


Abbildung 3: Schematischer Querschnitt des Gehirns mit dem Thalamus und wichtigen umliegenden Strukturen. Eigene Darstellung, adaptiert nach Bear et al.⁵³

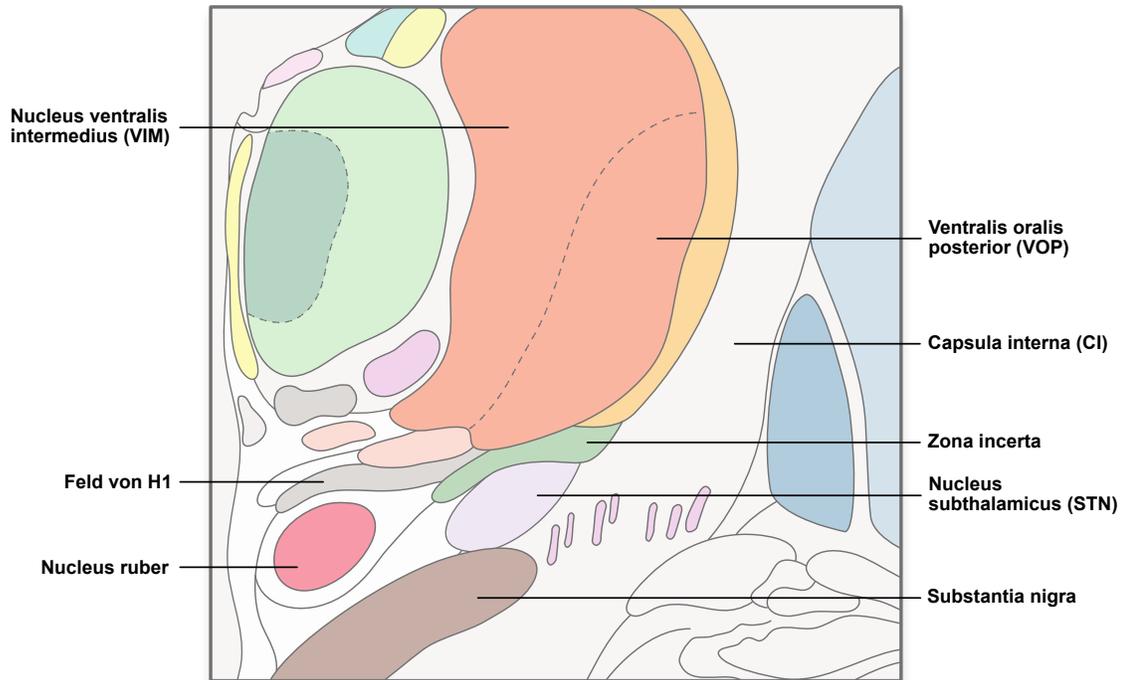


Abbildung 4: Schematische Darstellung des VIMs als traditionellem Zielgebiet umgeben von relevanten Nachbarstrukturen. Eigene Darstellung, adaptiert nach Mai et al. ⁵⁴

2.5 Klinischer Einsatz von Tiefer Hirnstimulation bei Tremor

Die Tiefe Hirnstimulation im Thalamus stellt bei Patienten mit Essentiellm Tremor, die durch ihre Erkrankung stark eingeschränkt werden, eine durchaus erfolgreiche Therapieoption dar. Viele Studien bewiesen bereits, dass sie vor allem hinsichtlich des Handtremors, jedoch auch bei Stimm- und Kopftremor deutliche Verbesserung mit sich bringt^{55,56}.

Mehrere Langzeitstudien berichten bei der THS im *nucleus ventralis intermedius* von einem Therapieerfolg von durchschnittlich 80%^{30,56-58}. Trotz dieser eindeutigen Ergebnisse ist letztendlich nicht geklärt, ob andere Gehirngebiete, wie das posterior- subthalamische Areal noch bessere Effekte hinsichtlich der Tremorsuppression erzielen^{50,59}.

Auch für den tremordominanten Morbus Parkinson, bei dem der Tremor medikamentös nicht zufriedenstellend unterdrückt werden kann, stellt sich die THS als effektivste Methode heraus^{30,60,61}. Mehrere randomisiert- kontrollierte Studien zeigten hier einen besseren Therapieeffekt als Medikamente allein^{30,60-62}.

Bei einer großen retrospektiven Studie mit medikationsrefraktärem tremordominantem Parkinson konnte durch die THS im VIM eine ungefähr 90%ige Verbesserung in Hinsicht auf den Ruhetremor erzielt werden. Der bei MP weniger verbreitete Aktions- und Haltetremor konnte wenigstens um 70% verbessert werden⁶³.

Trotz der eindeutigen Studienlage zur Tiefen Hirnstimulation als erfolgreiche Therapieoption zur Tremorsuppression, wird der Einsatz durch generelle Komplikationen des Verfahrens limitiert.

Zu den generellen Komplikationen gehören die Operationsrisiken, die beim neurochirurgischen Einsetzen der THS- Elektroden, wie auch bei jeder anderen Operation, auftreten können. Zu den häufigsten gehören hierbei die intrakraniellen Blutungen, die mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 1,3% auftreten^{34,62,64-67}. Seltener treten operationsbedingte Komplikationen wie Infektionen, Elektrodendefekte, sowie Elektrodenfehlagen auf⁶⁸.

Weiterhin kann es bei der Technik beziehungsweise den für die THS benutzten Geräten zu Störungen kommen. Studien zeigen hier jedoch vernachlässigbar niedrige Prozentzahlen von unter 0.44%⁶⁸.

Relevanter als die operationsbedingten und technischen Komplikationen sowie Therapielimitationen der THS gelten die Einschränkungen des Therapieeffektes auf Grund von Nebenwirkungen unter aktiver Stimulation.

2.5.1 Stimulationsinduzierte Nebenwirkungen

Grundsätzlich handelt es sich bei den Nebenwirkungen der THS um lokalisationspezifische Nebenwirkungen. Ursache der Nebenwirkungen ist in der Regel eine ungewollte Stimulation benachbarter Hirnregionen, wenn sich das Stromfeld bei höheren Stimulationsamplituden über das Zielgebiet hinaus ausbreitet (*current spread*)⁶⁹. Diese Nebenwirkungen variieren zwischen den verschiedenen Stimulationslokalisationen bzw. Ziel-Kerngebieten, je nach benachbarter Struktur, die akzidentell von der Stromwolke miterfasst und somit mit im volume of tissue activated (VTA) eingeschlossen werden.

Hierbei werden unter anderem kognitive und psychiatrische Auffälligkeiten, Parästhesien, Sprachdefizite, Augenabweichung und Ataxie beobachtet. Abhängig vom betroffenen Kerngebiet

und Stimulationsparametern zeigen sich manche Nebeneffekte nur vorübergehend nach Stimulationsbeginn, und verschwinden innerhalb von Minuten bis Tagen, während andere durchgehend auftreten⁶⁸.

Am Beispiel von im VIM implantierten Patienten gilt als häufigster unerwünschter Effekt die kontralaterale Parästhesie⁷⁰, eine abnorme Körperempfindlichkeit, wie beispielsweise Kribbeln der Extremitäten. Diese tritt vor allem bei vom VIM aus zu weit nach posterior gelagerter Stimulation, also in Richtung des Lemniscus medialis und posterioren Thalamuskern, auf. In der Regel werden die dadurch resultierenden Parästhesien von den meisten Patienten als vorübergehend und damit harmlos beschrieben. Dahingegen kommt es vor allem bei höheren Stimulationsamplituden sowie bei zu weit posterior implantierten Elektroden zu unter Stimulation anhaltenden und den ganzen Körper betreffende Parästhesien, die für die Patienten ziemlich unangenehm sind⁷¹.

Eine weitere therapielimitierende Nebenwirkung ist die stimulations- induzierte Dysarthrie, eine Artikulationsstörung bei intaktem Sprachverständnis⁷². Mehr als die Hälfte der bilateral implantierten ET Patienten klagt über diese Sprachstörung⁷³. Die Pathogenese der stimulations- induzierten Dysarthrie ist nicht eindeutig geklärt und kann somit vielfältige Ursachen aufweisen. Einerseits kann diese Nebenwirkung direkt durch die lateral des VIM liegende *capsula interna* induziert werden, andererseits spielen die cerebello-thalamischen Fasern eine große Rolle. So wird eine Modulation dieser cerebellären Fasern und Verbindungen vom motorischen Kortex ausgehend postuliert, die zu einer Funktionsstörung des sprachmotorischen Systems führt⁷⁴.

Als weitere Nebenwirkung unter Stimulation im VIM wird Ataxie beschrieben. Diese wird in der Regel bei *current spread* in die dentato- thalamischen Afferenzen lateral und ventral des VIMs, also in Richtung des nucleus ruber, ausgelöst⁷⁵. Da Ataxie auch als Symptom des Essentiellen Tremors auftreten kann, muss hier beurteilt werden, ob diese NW auch wirklich durch die THS ausgelöst wurde.

Breitet sich das Stromfeld zu sehr nach lateral vom VIM in Richtung der capsula interna aus, kann es zum Auftreten von Muskelkontraktionen kommen. Diese werden meist in den Gesichtsmuskeln kontralateral der stimulierten Seite beobachtet^{35 45}.

Darüber hinaus werden okulomotorische Nebenwirkungen wie die uni- als auch bilaterale Augenabweichung unter Tiefer Hirnstimulation im VIM/STN beschrieben. Die Gründe dafür sind noch nicht vollkommen geklärt. Verschiedene Studien postulieren allem voran die Aktivierung von Fasern innerhalb der capsula interna, die vom frontalen Augenfeld stammen^{45,76}. Dies spräche für ein sich zu weit nach lateral ausbreitendes VTA. Eine andere Theorie ist die Aktivierung des dritten

Hirnnerven (nervus oculomotorius), der inferomedial des STN und auch innerhalb des *nucleus ruber* verläuft⁴⁵.

2.5.2 Strategien zur Verhinderung von stimulations-induzierten Nebenwirkungen

Stimulations- induzierte Nebenwirkungen können teilweise durch Änderung der Stimulationseinstellungen bewältigt werden⁵⁵. Das Prinzip hierbei ist grundsätzlich, das Stromfeld zu verkleinern, bzw. so zu steuern, dass die Stromwolke von der Struktur, die die Nebenwirkung induziert, weggelenkt wird. Zu den wichtigsten Strategien gehören unter anderen die Reduktion der Impulsweite⁷⁷, die Lenkung des Stroms (*current steering*)⁶⁵, rasch alternierende Stimulationseinstellungen (*interleaving stimulation*)⁷⁸ und die bipolare Stimulation⁷⁹⁻⁸¹.

Der Reduktion der Impulsweite liegt die Theorie zugrunde, dass es zu einer Fokussierung des neurostimulierenden Affekts auf Axone in einem kleineren Durchmesser nahe der Elektrode kommt und somit weiter weg liegende Bereiche nicht mitstimuliert werden⁷⁷.

Beim *Current Steering* kann, im Gegensatz zur herkömmlichen THS mit einer Stromquelle, eine genau definierte Stromverteilung durch diverse Stromquellen ermöglicht werden⁶⁵. Genauer können hierbei Impulse unterschiedlicher Konfigurationen an den verschiedenen Kontakten der Elektrode abgegeben werden, sodass spezifische Wirkungsbereiche gezielter angesteuert werden.

Bei der *intervealing stimulation* handelt es sich um rasch wechselnde Stimulationsprogramme auf derselben THS Elektrode an mehreren Kontakten. Infolgedessen können die Stromamplituden an unterschiedlichen Kontakten individuell angepasst werden, wodurch eine möglichst gute Wirksamkeit unterhalb der jeweiligen Nebenwirkungsschwelle erreicht werden soll⁷⁸.

Eine weitere Methodik zur Verhinderung stimulations- induzierter Nebenwirkungen ist die bipolare Stimulation, bei der die Anode statt auf dem IPG wie bei monopolarer Stimulation, auf einen Kontakt der Elektrode verlagert wird⁸². Während es bei der monopolarer Stimulation, bei der Kathode und Anode räumlich weit voneinander entfernt sind, zu einer annähernd radialen Ausbreitung des therapeutisch wirksamen kathodalen Feldes ohne Beeinflussung der Anode kommt, führt die räumliche Annäherung der beiden Pole zu einer Verkleinerung des Stromfeldes zwischen ihnen⁸³. Genauer kommt es durch den Stimulationsstrom in unmittelbarer Nähe der Kathode zu einer Depolarisation des Transmembranpotentials, während es nahe der Anode zu einem hyperpolarisierenden Ausstrom kommt⁸⁴. Die Begrenzung des kathodalen Feldes durch die räumlich nahe Hyperpolarisation von der Anode ausgehend wird anodaler Block⁸⁵ genannt und lässt letztendlich die Fokussierung des Stroms auf das gewünschte Areal zu. Infolgedessen kann

die Nebenwirkungsschwelle häufig erhöht und damit das therapeutische Fenster potentiell vergrößert werden.

Außer den hier aufgeführten modulierbaren Strategien zur Verhinderung stimulations- induzierter Nebenwirkungen, gibt es sogar technische Mittel, die auf das Prinzip der Verkleinerung des Stromfeldes und damit einer Vermeidung von NW abzielen.

2.6 Direktionale Elektroden

Eine Entwicklung der letzten Jahre auf dem Gebiet der Tiefen Hirnstimulation stellen die sogenannten direktionalen Elektroden dar. Im Gegensatz zu den bereits beschriebenen herkömmlichen Elektroden verfügen diese Elektroden neben herkömmlichen zirkulären auch über segmentierte Stimulationskontakte. Genauer enthält eine Elektrode insgesamt vier Stimulationsebenen, von denen der oberste und unterste Kontakt entlang der Elektrode ein regulärer Ringkontakt und die beiden mittleren Stimulationsebenen segmentierte Kontakte sind und aus drei einzelnen Elektroden (anteriores Segment, posteromediales Segment, posterolaterales Segment) bestehen (vgl. Abbildung 5). Proximal weist die Elektrode eine stereotaktische Markierung auf, mit Hilfe derer im Röntgen oder CT die Rotation der Elektrode bestimmt werden kann⁸⁶.

Die acht Elektrodenkontakte können über den IPG alle einzeln angesteuert werden. Folglich kann für jede einzelne der acht (unilaterale Implantation) bzw. 16 (bilaterale Implantation) Elektroden individuell die Stromstärke und damit prinzipiell auch die Größe des zu modulierenden Gewebes (volume of tissue activated) bestimmt werden. Werden auf einem segmentierten Level alle drei Elektrodenkontakte mit derselben Stromstärke aktiviert, so wird wie bei den herkömmlichen Elektroden ein symmetrisches, annähernd kugelförmiges Stromfeld erzeugt (zirkuläre Stimulation). Durch Aktivierung von nur einem oder zwei der drei Segmente einer Ebene, kann die Konfiguration des Stromfeldes in der axialen Ebene moduliert werden und es entsteht eine sogenannte direktionale Stimulation. Hierdurch soll der Strom von bestimmten Strukturen, die Nebenwirkungen erzeugen, weggelenkt bzw. das Stromfeld in Richtung dieser Strukturen klein gehalten werden (vgl. Abbildung 6).

In verschiedenen Studien zu direktonaler Stimulation im STN konnte eine Überlegenheit der direktonalen THS Elektroden hinsichtlich der Nebenwirkungsschwelle gegenüber den herkömmlichen Elektroden sowohl intraoperativ⁸⁷ als auch postoperativ^{88,89} demonstriert werden. Eine weitere Studie konnte dies ebenfalls belegen, die sowohl STN- als auch VIM-implantierte

Patienten einschloss⁹⁰. Während dies sicherlich einen wichtigen Fortschritt der THS darstellt, ist der Effekt für manche Patienten mit suboptimalem Therapieergebnis durch stimulations-induzierte Nebenwirkungen weiterhin nicht ausreichend. Trotz dieser technischen Fortschritte gibt es weiterhin Patienten, bei denen die Nebenwirkungen hierdurch nur begrenzt reduziert werden können und der therapeutische Effekt der Stimulation durch die Nebenwirkungsgrenze bestimmt wird.

In einem Fallbericht wurde direktionale Stimulation bereits erfolgreich zusammen mit bipolarer Stimulation zur Vermeidung von Nebenwirkungen kombiniert. Einem 56-jährigen Patienten mit tremordominantem MP wurden bilateral THS Elektroden implantiert, da der Tremor medikamentös nicht zufriedenstellend zu unterdrücken war. Postoperativ zeigte sich die Tremorsuppression zwar deutlich besser, jedoch kam es zu stimulations-induzierter Dysarthrie. Durch die Verlagerung der Anode vom IPG auf die lateral segmentierte Elektrode und die dadurch resultierende Reduktion der Ausbreitung des kathodalen Stromflusses in diese Richtung konnte die Dysarthrie erfolgreich therapiert werden⁹¹.

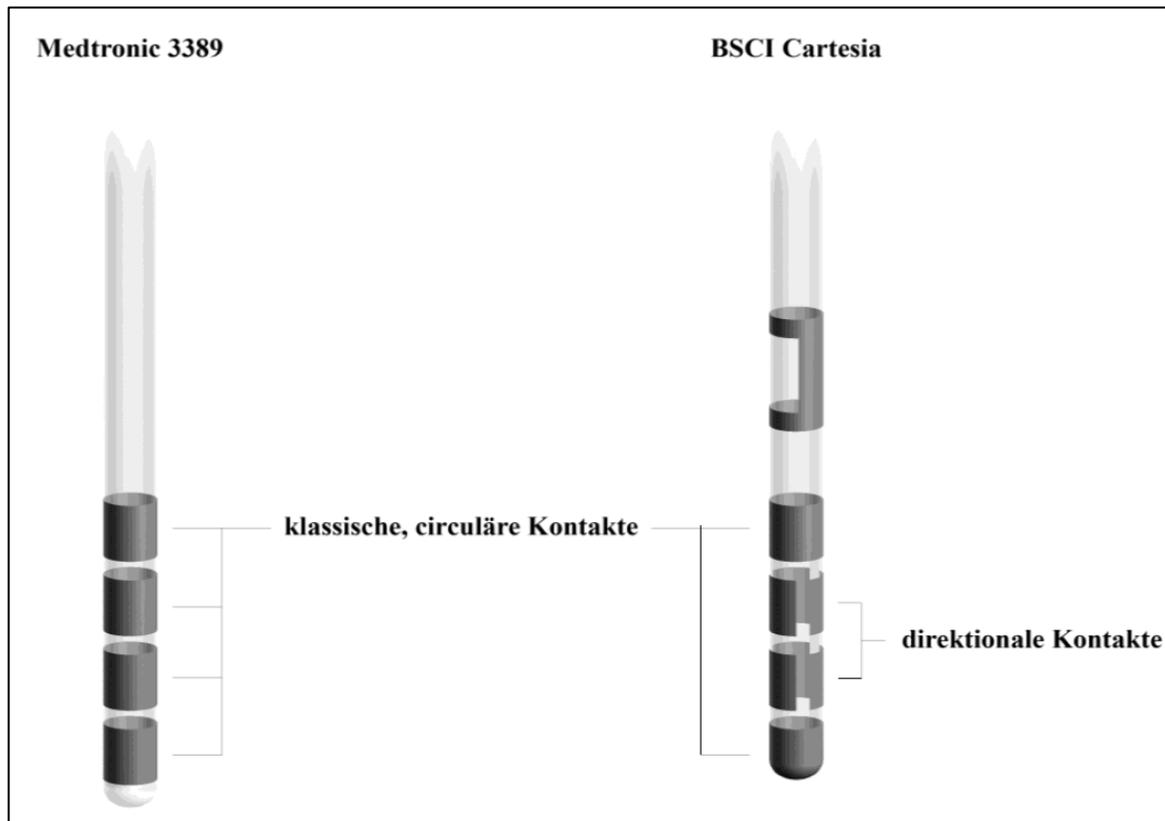


Abbildung 5: Links ist eine herkömmliche Elektrode mit vier klassischen, zirkulären Kontakten zu sehen, rechts eine directionale Elektrode mit zwei äußeren zirkulären Kontakten und zwei mittleren in drei Segmente eingeteilten directionalen Kontakten. Abbildung erstellt von Dr. Till A. Dembek

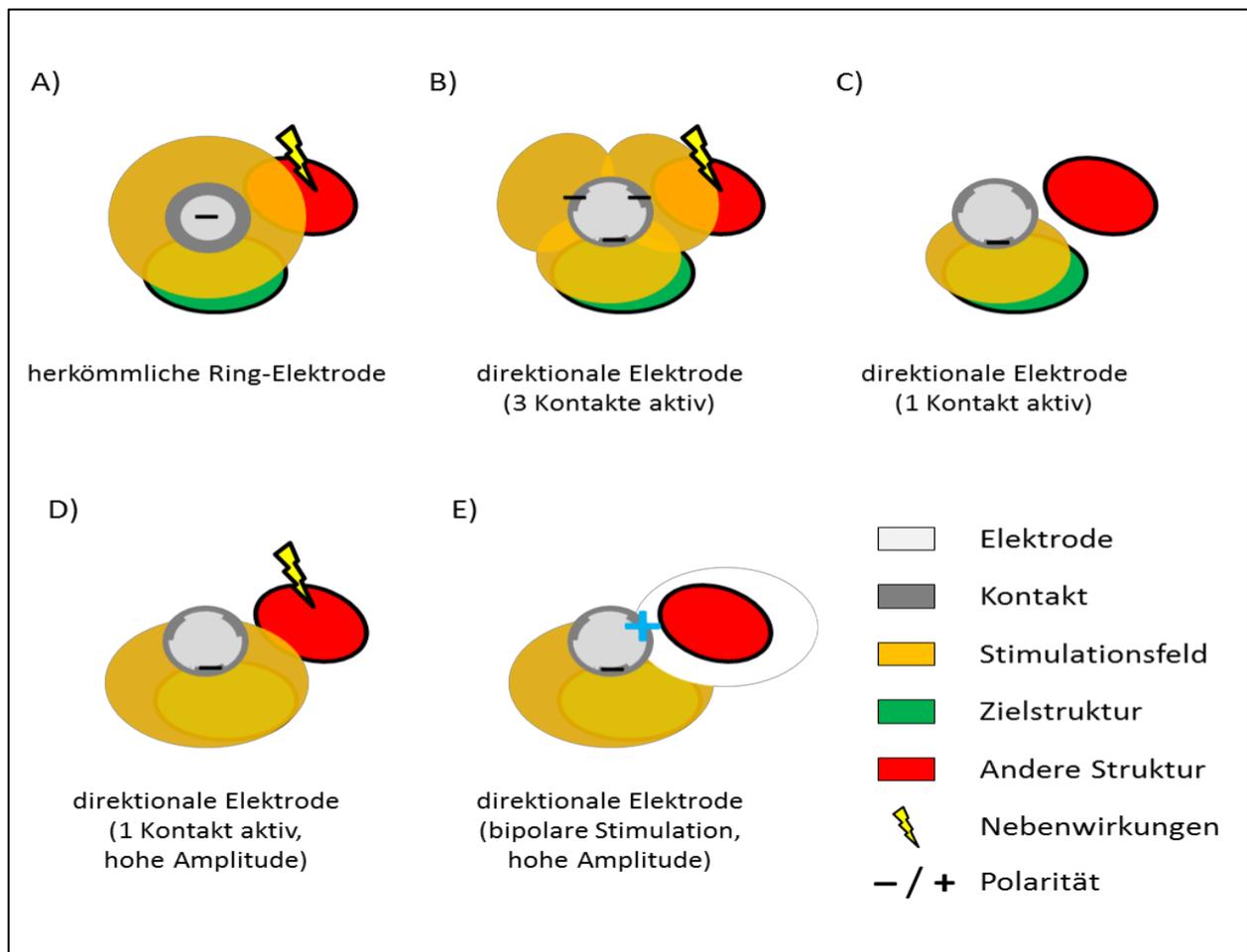


Abbildung 6: Schematische Darstellung des möglichen Stromfeldes bei herkömmlicher Stimulation (A), richtungaler Stimulation (B, C, D) und bipolarer richtungaler Stimulation (E), Abbildung erstellt von Dr. Till A. Dembek

2.7 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Trotz des Einsatzes von direktionalen Elektroden und der Steuerung des Stromfeldes in eine bestimmte Richtung zur Vermeidung von Nebenwirkungen, ist eine komplette Vermeidung von Nebenwirkungen nicht immer möglich. Teilweise muss weiterhin ein Kompromiss zwischen therapeutischem Effekt und tolerierbaren Nebenwirkungen geschaffen werden, wenn das therapeutische Fenster nicht ausreichend groß ist.

Vor dem Hintergrund bereits vorliegender Ergebnisse zu direktonaler Stimulation im STN und im VIM sowie mit der Kenntnis des Effekts bipolarer Stimulation^{82,87,90,91}, sollte die Kombination beider Verfahren hinsichtlich der Nebenwirkungsschwellen überprüft werden.

Für die vorliegende Arbeit wurden folgende Hypothesen generiert:

1. Direktionale Stimulation im VIM führt zu einer Erhöhung der Nebenwirkungsschwelle verglichen mit zirkulärer Stimulation.
2. Bipolare Stimulation im VIM führt zur Erhöhung der Nebenwirkungsschwelle verglichen mit monopolarer Stimulation.
3. Bipolare direktionale Stimulation im VIM führt zu einer weiteren Erhöhung der Nebenwirkungsschwelle verglichen mit direktonaler und bipolarer Stimulation.
4. Der tremorsuppressive Effekt unter maximaler (bis zur Nebenwirkungsschwelle) bipolarer direktonaler Stimulation ist vergleichbar mit dem unter maximaler zirkulärer Stimulation.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Gescreent wurden alle Patienten (gemeint sind männliche und weibliche Patienten, zur Vereinfachung werden in dieser Arbeit stets beide Geschlechter eingeschlossen und von *den Patienten* bzw. *dem Patienten* gesprochen), denen aufgrund der Diagnose ET oder tremordominanter MP direktionale THS- Elektroden der Firma Boston Scientific an der Uniklinik Köln zwischen Juli 2016 und August 2017 im VIM implantiert wurden. Hierbei wurden sowohl unilateral als auch bilateral implantierte Patienten berücksichtigt. Die Diagnosestellung lief bei den Patienten präoperativ nach den Richtlinien der *MDS (movement disorder society)* ab⁹², die Indikationsstellung für die THS bei den Patienten war zuvor unabhängig von der Studie nach üblichen Kriterien im Rahmen der klinischen Versorgung erfolgt.¹

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für den Einschluss der Patienten in die Studie wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Einschlusskriterien:

- Patienten, die auf Grund der gesicherten Diagnose Essentieller Tremor oder tremordominanter Morbus Parkinson an der Uniklinik Köln eine Tiefe Hirnstimulation zur symptomatischen Behandlung des Tremors erhalten haben
- Implantation unilateraler oder bilateraler direktonaler THS- Elektrode(n) im VIM vor mindestens drei Monaten
- Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts im Alter über 18 Jahre
- Inhaltliches und sprachliches Verständnis der Studienmaßnahmen
- Zustimmung und Unterzeichnung der Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien:

- Klinisch relevante kognitive Einschränkungen wie bspw. Demenz
- Psychiatrische und neurologische Komorbiditäten neben der jeweiligen Hauptdiagnose ET bzw. MP
- Bei MP Patienten: Absetzen der Parkinson- Medikation über Nacht nicht möglich, um die Studienaustestung im medikamentösen OFF durchzuführen

3.1.2 Fallzahl

Auf Grund des explorativen Charakters der Studie wurde sich an einer anderen Studie orientiert, die Effekt und Nebenwirkungen bei bipolarer vs. monopolarer Stimulation an 13 Patienten untersucht hat⁷⁹. Alle einwilligungsfähigen Personen, die oben genannte Kriterien erfüllten, wurden zunächst einmal telefonisch oder ggf. persönlich über die Studie informiert und bei Interesse in die Studie eingeschlossen.

3.2 Registrierung und Annahme der Studie

Die von der Arbeitsgruppe Bewegungsstörungen und Tiefe Hirnstimulation der Uniklinik Köln initiierte Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln befürwortet (Studien-Nummer: 17-044) und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Vor Studienteilnahme wurden die Patienten ausführlich mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und die schriftliche Einwilligung der Patienten wurde eingeholt. Der Abbruch der Testungen und Austritt aus der Studie war auf Wunsch jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich. Die Studie wurde ins deutsche Register klinischer Studien aufgenommen (Registrierungs- Nummer: DRKS00012667).¹

3.3 Chirurgisches Vorgehen und Lokalisation der Elektroden

In die Studie wurden sowohl unilateral als auch bilateral implantierte Patienten mit direktionalen THS-Elektroden (*Cartesia™ directional lead and Vercise™ PC, Boston Scientific, Marlborough, USA*) eingeschlossen¹.

3.3.1 Chirurgisches Vorgehen

Die Implantation der Elektroden unserer Studienpatienten erfolgte im Zentrum für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie der Uniklinik Köln nach einem standardisierten stereotaktischen Verfahren. Der Eingriff erfolgt standardmäßig unter Lokalanästhesie und zeitweise in leichter Sedierung mit kurzer Halbwertszeit, um eine intraoperative Interaktion mit dem Patienten zu ermöglichen.

Präoperativ werden auf Basis eines 3D-Bilddatensatzes in Form einer kraniellen Magnetresonanztomographie (MRT) der optimale Zielpunkt und Implantationsweg der THS-Elektroden bestimmt und mit Hilfe eines stereotaktischen Koordinatensystems die Eintritts- und Zielkoordinaten festgelegt⁹³⁻⁹⁵. Daraufhin wird das stereotaktische Koordinatensystem auf einen Rahmen (in der Uniklinik Köln entweder *CRW® frame, Integra Life Sciences, USA* oder *RM® frame, Inomed, Germany*) übertragen, der am Operationstag am Schädel fixiert wird. Intraoperativ erfolgt dann eine kranielle Computertomographie (CT), die mit der präoperativen MRT überlagert wird und so die exakte Lokalisation der Elektrode und den Winkel des Implantationsweges definiert. Über den stereotaktischen Rahmen werden zunächst Mikroelektroden über ein ca. 8 mm großes Loch der Schädelkalotten (Bohrlochtrepantation) eingesetzt und bis zum berechneten Zielpunkt vorgeschoben. Anhand dieser Mikroelektroden wird die neuronale Aktivität des angesteuerten Nervengewebes, sogenannte lokale Feldpotentiale (LFP), abgeleitet, welche je nach zerebraler Struktur unterschiedliche Muster aufweisen und somit Hinweise über die Lokalisation der Elektrodenspitze geben⁹⁶. Zusätzlich wird unter Stromabgabe bereits intraoperativ eine ausführliche neurologische Austestung durchgeführt, um sowohl Effekt als auch gegebenenfalls Nebenwirkungen im angesteuerten Gebiet zu untersuchen. Dafür wird die Stromabgabe in 0.5 mA Schritten sukzessiv erhöht und die Reduktion des Halte-, Ruhe- und Aktionstremors bestimmt. Außerdem werden charakteristische Nebenwirkungen wie Dysarthrie, Parästhesien oder Sehstörungen (vgl. Kapitel 2.5.1) systematisch abgefragt. Treten schon bei geringer Stromabgabe Nebenwirkungen auf, so kann bei suboptimal platzierter Elektrode ein weiterer Zugangsweg ausgetestet werden. Ziel dieses aufwendigen Vorgehens zum Auffinden der endgültigen Elektrodenlage ist es, optimale Voraussetzungen sowohl hinsichtlich der

Tremorsuppression als auch hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen durch benachbarte Strukturen vor endgültiger Implantation der Elektroden zu schaffen.

Nach erfolgreicher Implantation der Elektroden erfolgt ein zweiter, kürzerer Eingriff von ungefähr einer Stunde, in der der Impulsgenerator unter Vollnarkose meist infraklavikulär eingesetzt wird. Abschließend wird dieser über subkutan liegende Kabel mit den bereits implantierten Elektroden verbunden.

3.3.2 Lokalisation und Orientierung der direktionalen Elektroden

Grundsätzlich unterscheidet sich die Planung und das chirurgische Vorgehen bei der Implantation direktonaler Elektroden nicht von dem Prozedere der nicht- direktonalen Elektroden.

Für optimale Vergleichsbedingungen gilt jedoch zu beachten, dass die Rotation der Elektroden aufgrund der einzeln ansteuerbaren segmentierten Kontakte für alle Studienpatienten gleichermaßen bestimmt wird. Hierfür wird die Elektrodenlage über die Koordinaten der Elektrodenspitze mit Hilfe der präoperativ angefertigten stereotaktischen Bildgebung definiert. Bei unseren Studienpatienten wurden alle direktonalen Elektroden von der Planung her mit dem stereotaktischen Marker nach anterior weisend eingesetzt. Lagekontrollen erfolgten sowohl während des operativen Vorgangs anhand eines stereotaktischen Röntgens als auch nach der OP mittels einer kraniellen CT.

Bei unseren Studienpatienten wurde die genaue Lage der Elektroden anhand der LEAD- DBS Toolbox⁹⁷, einem Programm zur Elektrodenrekonstruktion basierend auf der präoperativen MRT- Bildgebung und der postoperativen CT- Bildgebung, überprüft¹. Die prä- und postoperativen Aufnahmen wurden überlagert und in einen stereotaktischen Referenzraum für die räumliche Normalisierung von individuellen Gehirnen eingefügt. Als stereotaktischer Referenzraum dienten die MNI (*Montreal Neurological Institute*) Tafeln⁹⁸, die die dreidimensionale probabilistische Neuroanatomie auf Basis vieler MRT- Datensätze verschiedener Gehirne darstellen^{99,100}. Mit Hilfe des PACer Algorithmus¹⁰¹, einer präzisen Methode zur Lagebestimmung der Elektroden, wurden dann automatisch die Elektrodenpositionen aus der postoperativen CT ermittelt. Im letzten Schritt wurden aus den durch die Elektroden und stereotaktischen Markern entstehenden Artefakten die Orientierung der direktonalen Elektroden mittels des in Köln entwickelten DiODe-Algorithmus bestimmt^{1,86}. Dieser Algorithmus ist benutzerunabhängig und liefert präzise Ergebnisse für die Ausrichtung der segmentierten Elektroden für sämtliche typischerweise auftretenden Winkelkonstellationen¹⁰².

3.4 Überblick der Studiendurchführung

3.4.1 Patientenspezifische Datenerhebung

Vor Studienbeginn wurde eine kurze Anamnese der Patienten erhoben und jeder Patient erhielt ein Pseudonym. Dabei wurden krankheitsbezogene Daten wie Erstdiagnose, Erstsymptomatik, aktuelle Medikation, Familienanamnese hinsichtlich der jeweiligen Diagnose (ET und PD) und Tremor generell, Seitendominanz der Symptomatik, Händigkeit und die Alkoholresponsivität (nur bei ET- Patienten) erfragt. Vor jeder Testung wurden außerdem die aktuellen Stimulationsparameter der THS des jeweiligen Patienten erhoben und die Impedanzen der Elektrodenkontakte geprüft.

3.4.2 Austestung

Zur Überprüfung unserer Hypothesen wurden unterschiedliche Stimulationskonditionen (ZIRKULÄR, DIREKT, BIPOLAR, BIDIREKT) miteinander verglichen.

Bei der konventionell monopolen Einstellung (ZIRKULÄR) lag die Kathode omnidirektional auf der Elektrode und die Anode auf dem Gehäuse des Schrittmachers. Für die monopolar direktionale Einstellung (DIREKT) wurde die Kathode, die zuvor in einer Austestung ausgewählt wurde, auf einen spezifischen Elektrodenkontakt und die Anode auf das Gehäuse des Schrittmachers gelegt.

Die beiden anderen Einstellungen waren beides bipolare Settings, bei denen die Anode von dem Gehäuse unter Beibehaltung des aktiven Kathodenkontaktes auf die Elektrode verschoben wurde. Für BIPOLAR lag die Anode zirkulär auf dem anderen, nicht dem des aktiven Kathodenkontaktes, direktionalen Level. Für BIDIREKT wurde die Anode auf dieselbe direktionale Ebene des aktiven Kathodenkontaktes gelegt.

Genauer sollte gezeigt werden, dass die direktionale Stimulation der zirkulären Stimulation überlegen ist und inwiefern sich DIREKT als monopolare Einstellung von den beiden bipolaren Einstellungen unterscheidet. Untersucht wurden die verschiedenen Konditionen hinsichtlich ihrer Nebenwirkungsschwellen und ihres tremorsuppressiven Effekts direkt unterhalb der Nebenwirkungsschwelle.

Vor Austestung der einzelnen Konditionen wurden für jeden Patienten stets ein oder zwei individuelle Elektrodenkontakte innerhalb eines der direktionalen Levels der stärker betroffenen

Seite (Hemisphäre kontralateral zur der klinisch stärker vom Tremor betroffenen Körperseite) als stimulationsaktive Kathode definiert. Hierfür wurde anhand einer klinischen Austestung von beiden direktionalen Ebenen der Elektrode der stärker betroffenen Seite die klinisch bessere, also die mit dem stärkeren tremorsuppressiven Effekt definiert. Anschließend wurden die einzelnen direktionalen Kontakte innerhalb des besseren klinischen Levels hinsichtlich ihrer individuellen Nebenwirkungsschwellen untersucht und der/die Kontakt/e mit der höchsten Nebenwirkungsschwelle für die weitere Austestung als aktiver kathodaler Stimulationskontakt bestimmt. Das heißt, diese/r wurde/n im anschließend durchgeführten Vergleich der drei Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT als therapeutisch wirksame Kathode eingestellt (vgl. Kapitel 3.5 und Abbildung 7).

Während der gesamten Studiendurchführung wussten weder Studienärztin (JKS), noch Patient, welcher Kontakt beziehungsweise welches Setting geprüft wurde, sodass die Studiendurchführung durchgehend doppel-blind erfolgte. Lediglich die Studienassistentin (FKM oder ES) war zwecks Einstellung des THS-Systems entblindet. Die einzelnen Konditionen DIREKT, BIDIREKT und BIPOLAR wurden in randomisierter Reihenfolge eingestellt und ausgetestet.

3.5 Monopolare Austestung zur Bestimmung des klinisch effektivsten Kontaktes

Um die verschiedenen Konditionen systematisch miteinander vergleichen zu können, musste zunächst ein direktonaler Kontakt definiert werden, auf den sich später alle Einstellungen beziehen.

Hierfür sollte der klinisch effektivste Kontakt der stärker betroffenen Hemisphäre (Hemisphäre kontralateral zu der tremordominanten Körperseite) dienen. Für die Evaluation der tremordominanten Seite saßen die Patienten entspannt in derjenigen Position (bei Ruhetremor) bzw. hielten die tremordominante Extremität in einer Position (bei Aktionstremor), die bei dem jeweiligen Patienten individuell zu einer maximalen Tremorprovokation führte.

Zur Definition des oder der individuell aktiven kathodalen Stimulationskontakte/s wurde eine monopolare Austestung der stärker betroffenen Seite durchgeführt. Vor dieser Austestung wurde die Stimulation für mindestens 15 Minuten ausgeschaltet. Diese Pause sollte sicherstellen, dass keine Restmodulation der Neuronen durch den zuvor einwirkenden Strom bestand. Für die folgende Austestung war die Elektrode der kontralateralen Seite (bei bilateral implantierten Patienten) ausgeschaltet.

Zunächst wurde das direktionale Elektroden-Level mit der früheren, beziehungsweise besseren Tremorsuppression definiert. Die beiden nicht-direktionalen Level wurden für die Studie vernachlässigt. Um zwischen beiden direktionalen Ebenen diejenige mit dem besseren Effekt auszuwählen, wurden beide Level nacheinander in omnidirektionaler Einstellung ausgetestet (ZIRKULÄR). Für die omnidirektionale Einstellung wurden die drei Segmente eines direktionalen Levels gleichzeitig mit jeweils der gleichen Stromstärke aktiviert, das posteromediale und das posterolaterale Segment mit jeweils 33% und das anteriore Segment mit 34% der Stromstärke. Anschließend wurde die Stromstärke bei einer Standardeinstellung der Impulsbreite von 60 μ s und der Impulsfrequenz von 130 Hz sukzessiv in 0,5 mA Schritten bis zu maximal 6 mA hochgefahren und jeweils der tremorsuppressive Effekt bewertet.

Für die einzelnen 0,5 mA-Stimulationsstufen wurde die Tremorreduktion in Prozent stets abhängig von der individuell maximalen Tremorstärke von 100% bewertet. Die Stimulation wurde soweit hochgefahren, bis der Tremor sich nicht mehr bessern ließ, bis also die individuelle maximale Tremorreduktion durch omnidirektionale Stimulation auf einem direktionalen Level erreicht war, maximal jedoch bis zu 6 mA. Während der Austestung wurden außerdem stets die Nebenwirkungen unter der Stimulation notiert. Nebenwirkungen waren definiert als unerwünschte Symptome jeglicher Art, wie zum Beispiel Dysarthrie, Ataxie, Kapsel-Nebenwirkungen in Form von Muskelkontraktionen oder bleibende Parästhesien. Da transiente Parästhesien ein häufiges Phänomen unter Erhöhung der Stromstärke sind und keine relevante Nebenwirkung darstellen, wurden bleibende Parästhesien als Missempfindungen über zwei Minuten nach Erhöhung der Stimulation definiert.

Die Austestung erfolgte in randomisierter Reihenfolge nacheinander auf beiden direktionalen Leveln. Als klinisch besseres Level und somit für die Studie gewählt, wurde das effektivere (bessere Tremorreduktion in %) bzw. effizientere Level bei gleicher Effektivität (gleiche Tremorreduktion wird durch geringere Stromstärke erreicht). Bei gleicher Effektivität bzw. Effizienz beider Level wurde das Level mit der niedrigeren Nebenwirkungsschwelle, also mit dem früheren Auftreten von Nebenwirkungen, gewählt.

Anschließend wurde innerhalb dieses besseren klinischen Levels unter den drei Segmenten der Elektrodenkontakt mit der höchsten, also spätesten Nebenwirkungsschwelle gesucht. Dafür wurden nach demselben Schema wie zuvor, in einer randomisierten und doppel-blinden Austestung die drei Elektrodenkontakte jeweils einzeln nacheinander hinsichtlich ihrer Nebenwirkungsschwelle untersucht. Hierfür wurde nun jeder der drei Elektrodenkontakte hintereinander unter derselben Standardeinstellung in 0,5mA-Schritten bis zu maximal 6 mA

stimuliert und das Auftreten von Nebenwirkungen abgefragt, während die anderen beiden Kontakte im Stimulations-OFF waren.

Wenn die individuelle Nebenwirkungsschwelle des einzelnen Kontaktes erreicht war, wurde der Strom nicht weiter erhöht. Traten bis 6 mA keine Nebenwirkungen auf, wurde standardmäßig eine Nebenwirkungsschwelle von 6,5 mA definiert. Der somit bestimmte Elektrodenkontakt mit der höchsten NW- Schwelle wurde als *best* definiert. Lagen bei zwei Elektrodenkontakten eine gleich hohe Nebenwirkungsschwelle vor, wurden beide im Folgenden als Kathode eingestellt. Das Vorgehen ist zum besseren Verständnis vereinfacht in Abbildung 7 dargestellt.

Insgesamt konnten durch die hier beschriebene monopolare Austestung des klinisch effektivsten Kontaktes vier mögliche Einstellungen (zirkulär; direktional in anteriorer, posteromedialer und posterolateraler Richtung) miteinander verglichen werden. Weiter konnten hier die Anzahl der niedrigsten und höchsten Nebenwirkungsschwelle zwischen den einzelnen Kontakten zirkulär, anterior, posteromedial und posterolateral evaluiert werden. Darüber hinaus konnten sechs Vergleiche (zirkulär vs anterior, zirkulär vs posterolateral, zirkulär vs posteromedial, anterior vs posterolateral, anterior vs posteromedial und posterolateral vs posteromedial) aufgestellt werden, um die Überlegenheit direktonaler Stimulation gegenüber zirkulärer THS hinsichtlich ihrer Nebenwirkungsschwellen zu prüfen. Genauer sollte herausgefunden werden, ob die direktonale Stimulation mittels individuell besten Kontaktes die Nebenwirkungsschwelle im Vergleich zur zirkulären Stimulation erhöht.¹

Unilaterale Austestung der tremordominanten Seite (monopolar Review bis 6mA)



Definition des besseren direktionalen Levels
(bessere segmentierte Ebene: frühere bzw. bessere Tremorsuppression);
Wenn gleicher Effekt

Ebene mit der niedrigeren NW-Schwelle wird gewählt

Definition des Kontaktes innerhalb des besseren direktionalen Levels mit der höchsten
NW-Schwelle (monopolar Review bis 6mA)

Kontakt *best* als Kathode in nachfolgenden
Austestungen

Abbildung 7: Schematische Darstellung des Prozesses zur Definition des Studienkontaktes ‚best‘ durch monopolare Austestung

3.6 Stimulationskonditionen

Für die drei Stimulationskonditionen (DIREKT, BIPOLAR, BIDIREKT) wurde der in der vorherigen monopolaren Austestung als *best* definierte Kontakt mit der höchsten Nebenwirkungsschwelle innerhalb des besseren direktionalen Levels als therapeutisch wirksame Kathode (Studienkontakt) eingestellt. Gab es einen zweiten Kontakt mit einer genauso hohen Nebenwirkungsschwelle, wurden beide für die kathodale Stimulation (Studienkontakt) ausgewählt. Genauer war die Entscheidung zu ein oder zwei Kathoden abhängig von den absoluten Nebenwirkungsschwellen der drei Kontakte des direktionalen Levels. Der Kontakt mit der höchsten Nebenwirkungsschwelle wurde als *best*, der mit der niedrigsten als *worst* bezeichnet. Die Nebenwirkungsschwelle des dritten Kontaktes wird zur Vereinfachung im Folgenden als *mid* bezeichnet. Lag *mid* nun näher an *best*, wurde sich für zwei Kathoden

entschieden, lag *mid* jedoch näher an *worst*, wurde nur eine Kathode gewählt. Die Kathode war so für die nachfolgenden Untersuchungen festgelegt und für alle drei Stimulationskonditionen gleich definiert. Folglich unterschieden sich die Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT nur hinsichtlich der Lage der Anoden. Während diese in der monopolaren Kondition DIREKT auf dem IPG lokalisiert war, war sie in den beiden bipolaren Konditionen auf der Elektrode lokalisiert. Genauer wurden in der Einstellung BIPOLAR die drei Segmente der benachbarten Ebene als Anode eingestellt. In der Kondition BIDIREKT war sie innerhalb derselben Ebene auf denen der Kathode benachbarten Ringkontakten zu finden.

Zum besseren Verständnis ist das Studienvorgehen mit den drei Stimulationskonditionen noch einmal in Abbildung 8 dargestellt.

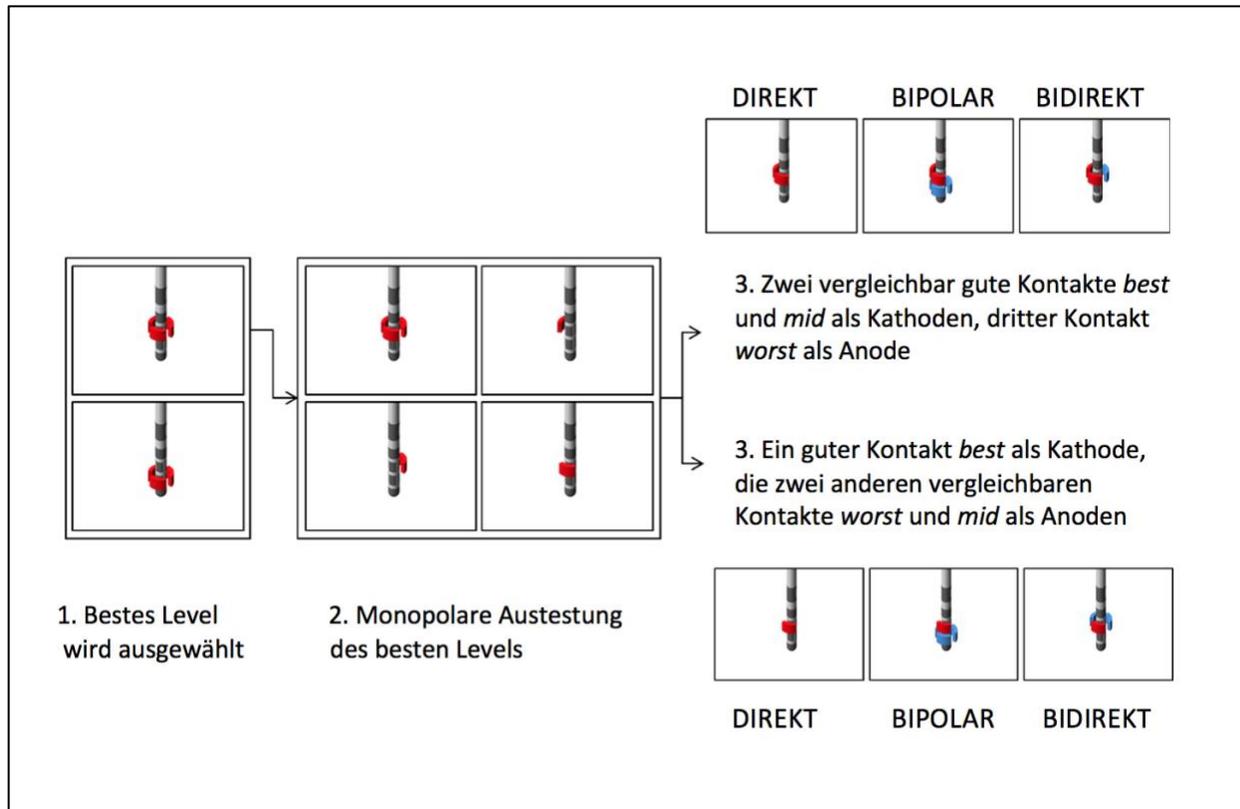


Abbildung 8: Von links nach rechts schematische Übersicht über das Studienvorgehen. (1) und (2) beschreiben hierbei die monopolare Austestung, während (3) die Auswahl der Stimulationskonditionen wiedergibt. Rot= Kathode, Blau= Anode

Eigene Darstellung, adaptiert nach Steffen et al'

3.7 Nebenwirkungsschwellen der Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT

Nach erfolgter monopolarer Austestung, wie auch zwischen dem Einstellen und Untersuchen der drei Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT, wurde der Stimulator für jeweils mindestens 15 Minuten ausgeschaltet. Die Reihenfolge der Austestung der drei Konditionen war händisch (zufällige Ziehung der Reihenfolge der Konditionen) randomisiert.

Für die Bestimmung der Nebenwirkungsschwelle wurde die Stimulationsamplitude in jeder einzelnen Kondition analog zur Findung des Studienkontaktes unter den Standardeinstellungen 60µs und 130Hz in 0,5 mA-Schritten sukzessiv erhöht. Die maximale Stimulationsamplitude wurde zu Beginn der Studie bei 6,0 mA festgelegt. Da jedoch bei drei der ersten vier Patienten bis zur Stimulation von 6,0 mA in den bipolaren Einstellungen keine Nebenwirkungen auftraten, wurde die maximale Stromstärke in diesen beiden Konditionen ab dem fünften Patienten auf 10,0 mA erhöht.

Mit dem Austesten der Nebenwirkungsschwellen der drei hier aufgezählten Konditionen sollten diese hinsichtlich ihrer Nebenwirkungsschwellen verglichen werden (DIREKT vs. BIPOLAR, DIREKT vs. BIDIREKT, BIPOLAR vs. BIDIREKT).¹

3.8 Tremorsuppression in den Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT

3.8.1 Tremor Rating Scale (TRS)

Zur Beurteilung des Therapieeffekts der drei Konditionen wurde der Tremor unter maximal möglicher Stimulation in der jeweiligen Kondition anhand der Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (TRS)¹⁰³ ermittelt und mit dem Tremor im Stimulations-OFF verglichen. Der TRS dient der Quantifizierung von Halte-, Ruhe- und Aktionstremor unterschiedlicher Körperregionen. Die Skala ist weit verbreitet und in der Literatur und Studien zu Tremor gut etabliert.

Diese 1993 veröffentlichte klinische Bewertungsskala wird in drei Teile (A, B und C) eingeteilt, die jeweils eine Punktzahl erhalten und zusammengezählt werden können.

In Teil A wird der Tremor in neun verschiedene Körperregionen aufgeteilt bewertet, worunter Gesichtstremor, Zungentremor, Stimmtremor, Kopftremor, Rumpftremor und Tremor der vier Extremitäten fallen. Es werden sowohl der Ruhe- als auch der Halte- und der kinetische Tremor separat bewertet. Der Tremor wird in einem Punktesystem von 0 bis 4 bewertet, welches folgendermaßen definiert ist: 0=kein sichtbarer Tremor, 1=milder Tremor, möglicherweise

intermittierend, 2=moderater Tremor (Amplitude <2cm), 3=deutlicher Tremor (Amplitude 2-4 cm), 4=schwerer Tremor (Amplitude >4cm).

Teil B dient vor allem der Erfassung des Aktionstremors bei der Durchführung von bestimmten Tätigkeiten. Es werden die Schreibfähigkeit der dominanten Hand, das Nachfahren von Spiralen, das Zeichnen gerader Linien und das Schütten von Wasser von einem in ein anderes Glas bewertet. Auch hier erfolgt die Bewertung im Punktesystem von 0 bis 4: 0= normales Schreiben/Zeichnen/Wasserschütten, 1=leicht tremorüberlagert (Schrift leicht unordentlich, selten Überschreiten der Linien, kein Verschütten des Wassers bei vorsichtiger Durchführung), 2=moderater Tremor (Schrift lesbar, aber unordentlich, regelmäßiges Überschreiten der Linien, Patient verschüttet eine kleine Menge des Wassers), 3=deutlicher Tremor (Schrift unleserlich, viele Fehler, deutlich abnormales Nachzeichnen der Linien, Patient verschüttet eine moderate Menge an Wasser), 4=schwerer Tremor (unfähig, die Aufgaben auszuführen).

Teil C beinhaltet einen Fragebogen hinsichtlich Alltagsaktivitäten, die durch den Tremor beeinflusst werden können. Dazu zählen Sprechen, Essen, Trinken, Hygiene, Anziehen, Schreiben und Arbeiten. Die Patienten bewerten ihre Einschränkungen durch den Tremor in den verschiedenen Kategorien in den Schweregraden 0=keine Behinderung, 1=milde Behinderung (bis 25%), 2=moderate Behinderung (25-50%), 3=deutliche Behinderung (50-75%) und 4=schwere Behinderung (75-100%).

Aus den drei TRS- Teilen folgt eine Gesamtpunktzahl von 144, die sich aus Teil A mit 80 Punkten, Teil B mit 36 Punkten und Teil C mit 28 Punkten zusammensetzt.

3.8.2 Tremorsuppression der verschiedenen Konditionen anhand der TRS

Gleich zu Beginn der Austestung wurde die TRS nach mindestens 15-minütiger Pause im Stimulations-OFF als Baseline erhoben. Nach Festlegung der Nebenwirkungsschwelle in den drei Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT, wurde die TRS jeweils 0,5 mA unterhalb der Schwelle erhoben. Traten bis 10 mA keine Nebenwirkungen auf, so wurde die TRS bei der Maximalstimulation von 10 mA bestimmt. Vor der jeweiligen Prüfung des Therapieeffekts blieb die THS-Kondition mindestens 15 Minuten lang auf derselben Stromstärke eingeschaltet. Zur Erhebung der TRS wurden die Patienten dann gefilmt und später von einem sonst nicht in den Studienablauf eingebundenen verblindeten ärztlichen Rater anhand des TRS A und TRS B bewertet.

Für die unmittelbare Bewertung des Therapieeffektes der drei Stimulationskonditionen wurden lediglich Teil A und B in den jeweiligen Stimulationsparametern und im Stimulations-OFF erhoben

und ausgewertet. Der Therapieeffekt wurde dann nach absoluter Differenz der errechneten Punktzahl in den verschiedenen Settings bewertet.

Da sich unsere Studie nur auf die tremordominante Seite des Patienten bezieht, wurde die jeweils andere Seite des Patienten in der TRS-Erhebung vernachlässigt. Das heißt, es wurden für die Evaluation der Tremorsuppression die sogenannten TRS-Hemiscotes mit den Teilen A und B bewertet.¹ Infolgedessen lag die maximale Punktzahl, die in diesem Rahmen erreicht werden konnte, bei 40 Punkten.

Grundsätzlich beabsichtigten wir mit diesem Vorgehen in erster Linie, den tremorsuppressiven Effekt unter maximaler (bis zur Nebenwirkungsschwelle) bipolar direktonaler Stimulation mit dem unter maximaler zirkulärer Stimulation zu vergleichen.

3.9 Statistische Analyse

3.9.1 Auswertung der monopolar direktonalen THS

Zunächst galt es, direktonale Stimulation im VIM mit zirkulärer Stimulation gegenüberzustellen. Vor diesem Hintergrund wurden erst einmal die Nebenwirkungsschwellen während der vier verschiedenen monopolen Austestungen (zirkulär; direktonal in anteriorer, posterolateraler und posteromedialer Richtung) statistisch anhand des nichtparametrischen Friedman Tests mit einer Signifikanzschwelle von $p < 0,05$ verglichen. Bei einem p-Wert kleiner 0,01 wird von einem statistisch hochsignifikanten Ergebnis ausgegangen. Für die sechs post-hoc paarweise Analysen, die aus den oben genannten vier möglichen Einstellungen entstehen (zirkulär vs anterior, zirkulär vs posterolateral, zirkulär vs posteromedial, anterior vs posterolateral, anterior vs posteromedial und posterolateral vs posteromedial), wurde der nichtparametrische Wilcoxon- Vorzeichen- Rang-Test angewendet und mit Hilfe der Bonferroni Methode korrigiert.

Um herauszufinden, ob die direktonale Stimulation im VIM mittels individuell besten Kontaktes die Nebenwirkungsschwelle im Vergleich zur zirkulären Stimulation erhöhte, wurden außerdem die entsprechenden Nebenwirkungsschwellen erneut mit Hilfe des Wilcoxon- Vorzeichen- Rang-Tests verglichen.¹

3.9.2 Auswertung der bipolar direktonalen THS

Die Endpunkte beim Austesten der drei verschiedenen Konditionen (DIREKT, BIPOLAR, BIDIREKT) und ausgestellttem Stimulator stellten einerseits die Nebenwirkungsschwellen und

andererseits die TRS-Halbseitenevaluation dar. Genauer sollte überprüft werden, ob die bipolare Stimulation im VIM zu einer Erhöhung der NW- Schwellen verglichen mit monopolarer Stimulation führt und ob bipolar direktionale Stimulation im VIM die NW- Schwelle noch weiter erhöht als die direktionale und bipolare Stimulation. Hinsichtlich des tremorsuppressiven Effekts galt es zu evaluieren, ob dieser unter bipolar direktonaler Stimulation mit dem unter zirkulärer Stimulation vergleichbar ist.

Beide Endpunkte wurden unabhängig voneinander in Form von drei Vergleichen für die Nebenwirkungsschwellen (DIREKT vs. BIPOLAR, DIREKT vs. BIDIREKT, BIPOLAR vs. BIDIREKT) und sechs Vergleichen für die TRS (DIREKT vs. BIPOLAR, DIREKT vs. BIDIREKT, DIREKT vs. OFF, BIPOLAR vs. BIDIREKT, BIPOLAR vs. OFF, BIDIREKT vs. OFF) mit Hilfe des Friedman Tests mit einer Signifikanzschwelle von $p < 0.05$ analysiert. Bei einem p-Wert kleiner 0,01 wird von einem statistisch hochsignifikanten Ergebnis ausgegangen. Auch hier wurde post-hoc der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für die paarweise Analyse angewendet und mit der Bonferroni- Methode für mehrere Vergleiche korrigiert.

In dem Fall, dass innerhalb der zuvor definierten maximalen Simulationsamplitude (bis 6 bzw. 10 mA) keine Nebenwirkungen beobachtet wurden, wurde von der konservativen Annahme von Nebenwirkungen bei 0,5 mA über dem Amplitudenhöchstwert, d.h. bei 6,5 bzw. 10,5 mA, ausgegangen.

Alle Ergebnisse werden als Median mit korrigierten p-Werten präsentiert. ¹

4. Ergebnisse

4.1 Datenbeständigkeit und Protokollabweichungen

4.1.1 Patienten

Insgesamt erfüllten in dem Zeitraum von März 2017 bis Dezember 2017 15 Patienten formal die Ein- und Ausschlusskriterien und kamen somit für die Studienteilnahme in Frage. Von den 15 gescreenten Patienten lehnte einer die Teilnahme der Studie zum Zeitpunkt der Durchführung ab. Die übrigen 14 Patienten stimmten der Studienteilnahme nach ausführlicher Aufklärung in schriftlicher und mündlicher Form zu.

Mit einem Median von 71,5 (Standardabweichung 9,1 Jahre) lag die Altersspanne der elf männlichen und drei weiblichen Patienten zwischen 52 und 81 Jahren. Die beiden Krankheitsbilder (ET und PD) waren mit je sieben Patienten und somit zu jeweils 50% vertreten. Auch die Verteilung der tremordominanten Seite und damit der untersuchten Körperhälfte war mit sieben Patienten, deren rechte, und sieben Patienten, deren linke Seite Tremordominanz aufwies, gleich. Bis auf einen der Studienteilnehmer mit MP, der nur unilateral implantiert wurde, waren die restlichen 13 bilateral mit implantiert.

Im Median lag der Operationszeitpunkt 7,5 Monate (Standardabweichung 4,6 Monate) zurück, die Spannweite zwischen dem Einsetzen der Elektroden und dem Zeitpunkt der Untersuchungen lag zwischen drei und 18 Monaten.

Während bei zwölf der 14 Studienteilnehmer das komplette Studienprotokoll vollendet wurde, mussten eine Patientin mit ET und ein Patient mit MP auf Grund von Erschöpfung nach Analyse der Nebenwirkungsschwellen frühzeitig abbrechen. Auf Grund dessen konnte bei diesen Patienten nach Analyse der Nebenwirkungsschwellen keine Testung hinsichtlich des tremorsuppressiven Effektes erfolgen.

Folglich lag für den primären Endpunkt, die Untersuchung der NW- Schwellen, ein vollständiger Datensatz aller 14 Patienten vor, wohingegen für den zweiten Endpunkt, die Untersuchung des Therapieeffekts nur zwölf Patienten analysiert werden konnten. ¹

Eine detaillierte Ansicht der Patienteneigenschaften findet sich in Tabelle 1.

Patient	Geschlecht	Alter in Jahren	Diagnose	Tremordominante Seite	Zeitraum seit Implantation (in Monaten)
1	M	81	MP	Rechts	7
2	M	52	MP	Rechts	7
3	W	65	ET	Links	4
4	M	68	MP	Links	11
5	M	80	ET	Links	12
6	W	77	ET	Rechts	4
7	W	80	ET	Links	12
8	M	64	ET	Links	14
9	M	72	MP	Rechts	8
10	M	54	ET	Rechts	12
11	M	71	MP	Rechts	18
12	M	76	MP	Rechts	3
13	M	75	ET	Links	3
14	M	71	MP	Links	5
Median	11 M, 3 W	71,5	7 MP, 7 ET	7 Rechts, 7 Links	7,5 Monate

Tabelle 1: Auflistung der Patienteneigenschaften; M=männlich, W=weiblich, MP=M. Parkinson, ET=Essentieller Tremor

4.2 Lokalisation und Orientierung der Elektroden

Alle Elektroden wurden nach routinemäßigem Vorgehen in der Stereotaxie der Uniklinik Köln mit ihrer Spitze ventral des Thalamus in das posteriore subthalamische Areal (PSA) implantiert.

Die Orientierung der Elektroden konnte anhand von CT- Artefakten in 13 von 14 Fällen bestimmt werden. Bei einer Elektrode war dies auf Grund eines zu großen Polarwinkels nicht möglich¹⁰².

Die rotatorische Abweichung betrug im Mittelwert 33,42° von der Körperachse.

Zwei Elektroden wiesen Abweichungen von mehr als 60° auf, sodass die direktionalen Kontakte der jeweiligen entsprechenden Richtung anterior, posterolateral und posteromedial neu zugewiesen wurden.

In der folgenden Abbildung werden 13 der 14 ausgetesteten Elektroden zusammen abgebildet, die 14. Elektrode kann wegen ihrer Lage unmittelbar hinter einer anderen Elektrode nicht abgebildet werden (vgl. Abbildung 9).¹

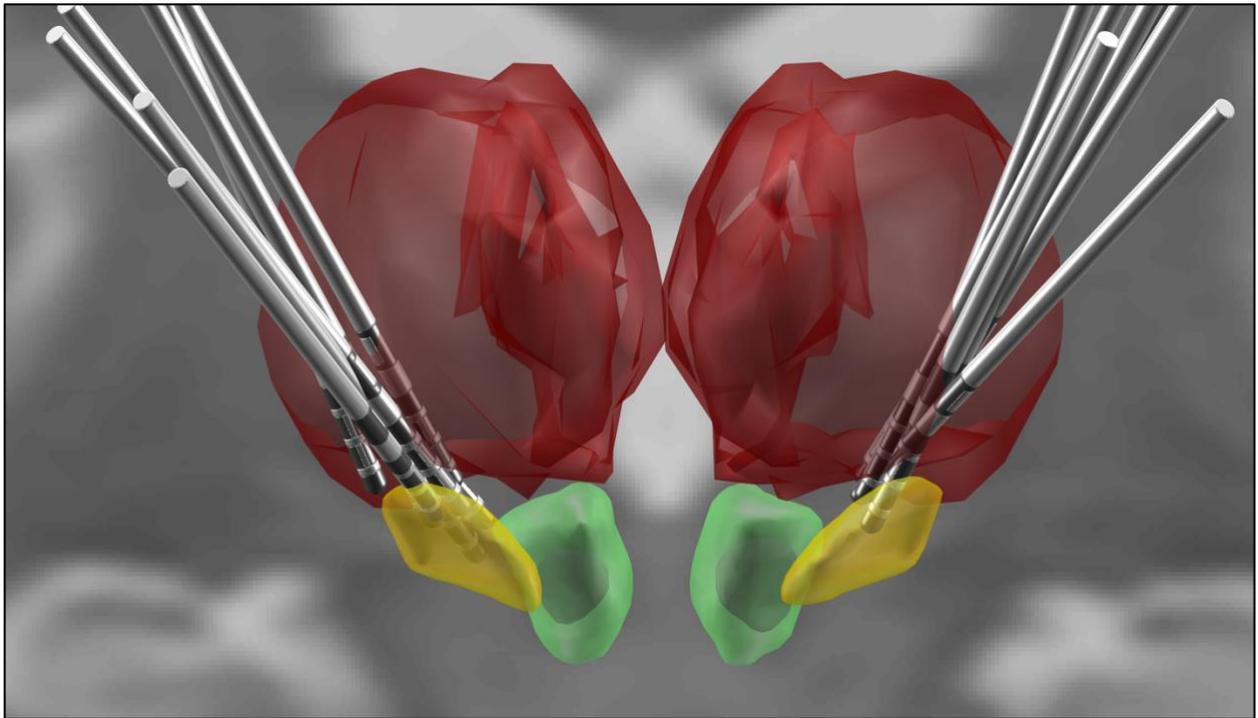


Abbildung 9: Die untersuchten THS- Elektroden werden zusammen mit dem Thalamus (rot), dem nucleus subthalamicus (gelb) und dem nucleus ruber (grün) hinsichtlich ihrer genauen Lage und Rotation dargestellt. Ansicht von frontal. Abbildung erstellt von Dr. Till A. Dembek

4.3 Vergleich der Nebenwirkungsschwellen in monopolarer Austestung

Bis zu der getesteten Stromstärke von 6 mA in 0,5 mA Schritten gab es hinsichtlich der Nebenwirkungsschwellen keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Elektrodenkontakten (zirkulär vs anterior, zirkulär vs posterolateral, zirkulär vs posteromedial, anterior vs posterolateral, anterior vs posteromedial und posterolateral vs posteromedial). Auch

war keine der Stimulationsrichtungen (anterior, posterolateral, posteromedial) statistisch der zirkulären Stimulation überlegen ($p=0,6882$) (vgl. Abb. 10).

Im Gegensatz hierzu zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Nebenwirkungsschwelle im direkten Vergleich des individuell besten direktionalen Elektrodenkontaktes mit der zirkulären Stimulation ($p= 0,0063$). Während es bei dem jeweiligen *best* Kontakt bei einem Median von 5 mA (Standardabweichung von 1,18 mA) zu Nebenwirkungen kam, traten diese bei zirkulärer Stimulation im Median bei 4 mA (Standardabweichung von 1,29 mA) auf. Der Interquartilsabstand beträgt sowohl beim jeweils besten Kontakt als auch bei zirkulärer Stimulation 2 mA (vgl. Abbildung 11).

Im direkten Vergleich der Anzahl der Nebenwirkungsschwellen, die am höchsten oder am niedrigsten ausfielen, war der Anteil bei anterior, posteromedial und posterolateral in etwa gleich. Bei zirkulärer Stimulation hingegen trat deutlich häufiger die niedrigste Nebenwirkungsschwelle auf und die höchste Nebenwirkungsschwelle wurde selten erreicht (vgl. Abbildung 12).¹

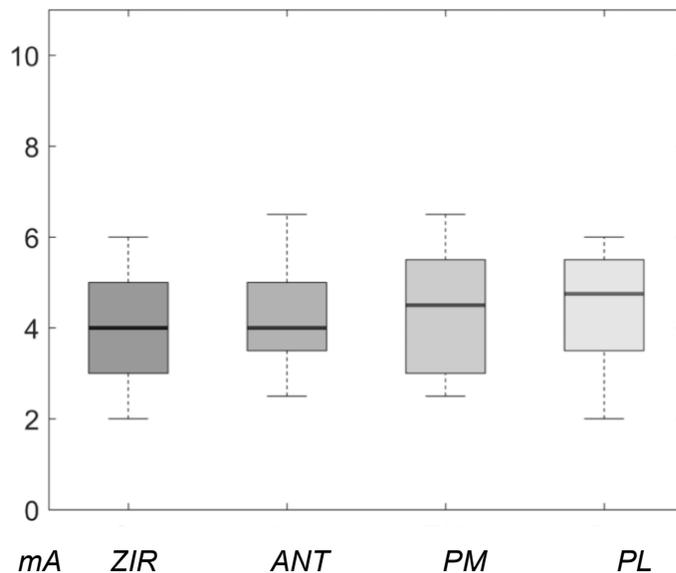


Abbildung 10: Boxplot der Nebenwirkungsschwellen (in mA) zwischen zirkulärer (ZIR), anteriorer (ANT), posteromedialer (PM) und posterolateraler (PL) Stimulation

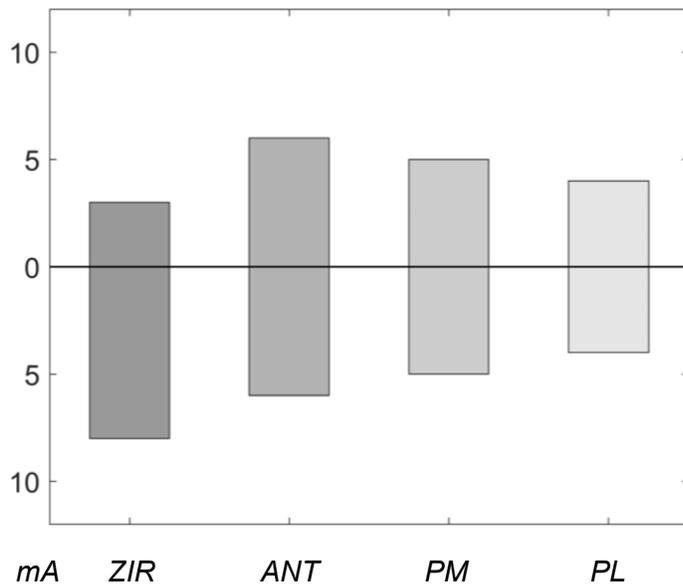


Abbildung 11: Anzahl der niedrigsten und höchsten Nebenwirkungsschwellen (in mA) zwischen den einzelnen Kontakten zirkulär, anterior, posteromedial und posterolateral

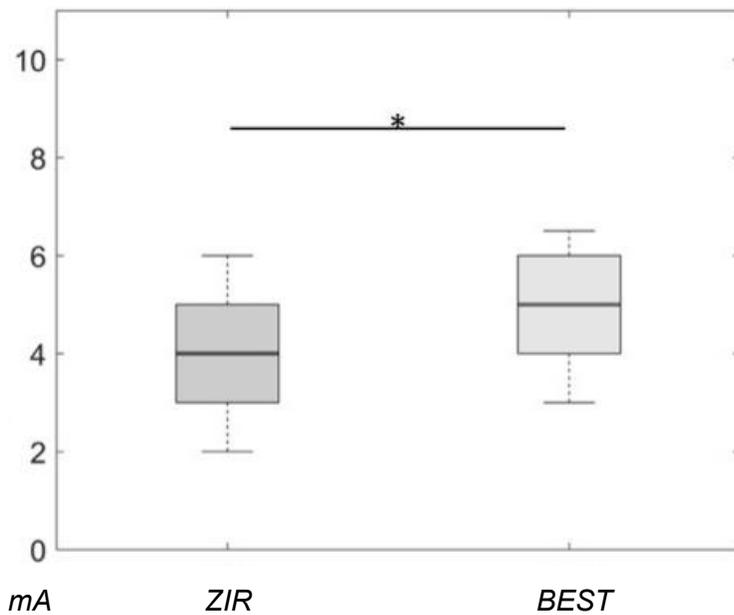


Abbildung 12: Boxplot der Nebenwirkungsschwellen (in mA) zwischen zirkulärer Stimulation (ZIR) und monopolarer Stimulation des klinisch besten Kontakts (BEST). Das Sternchen (*) steht für Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur (ZIR vs. BEST = 0,0063)

4.4 Vergleich der Nebenwirkungsschwellen in den Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT

Für den Vergleich der drei Konditionen wurden die Nebenwirkungsschwellen durch Erhöhen der Stromstärke in 0,5 mA Schritten erhoben. Wie zuvor bereits erwähnt, wurden die ersten vier Patienten höchstens bis 6 mA stimuliert, während die darauffolgenden zehn Patienten auf Grund fehlender Nebenwirkungen bis 6 mA gegebenenfalls bis 10 mA stimuliert wurden.

Zwölf der 14 Patienten zeigten bis 6 mA unerwünschte Effekte in der Kondition DIREKT (85,71%), fünf in der Kondition BIPOLAR (35,71%) und zwei in der Kondition BIDIREKT (14, 28%) (vgl. Abbildung 13). Unter Erhöhung der Stromstärke bis 10 mA zeigten sieben von 14 Patienten Nebenwirkungen in der Kondition BIPOLAR (50%) und vier Patienten in der Kondition BIDIREKT (28,57%) (vgl. Abbildung 14).

Der Friedman Test ergab signifikante Unterschiede der Nebenwirkungsschwellen zwischen den drei verschiedenen Stimulationseinstellungen ($p= 0,0003$) mit signifikant höheren Nebenwirkungsschwellen in den beiden bipolaren Konditionen gegenüber der monopolaren Stimulation (BIPOLAR vs. DIREKT: $p=0,0029$, BIDIREKT vs. DIREKT: $p=0,0022$). Der direkte statistische Vergleich der beiden bipolaren Konditionen ergab keinen signifikanten Unterschied (BIPOLAR vs. BIDIREKT: $p= 1,03$).

Im Median lag die Nebenwirkungsschwelle für die Kondition DIREKT bei 5,5 mA (Standardabweichung 0,92 mA), für BIPOLAR bei 7,75 mA (Standardabweichung 2,36 mA), für BIDIREKT bei 8,75 mA (Standardabweichung 2,50 mA) (vgl. Abbildung 15).¹

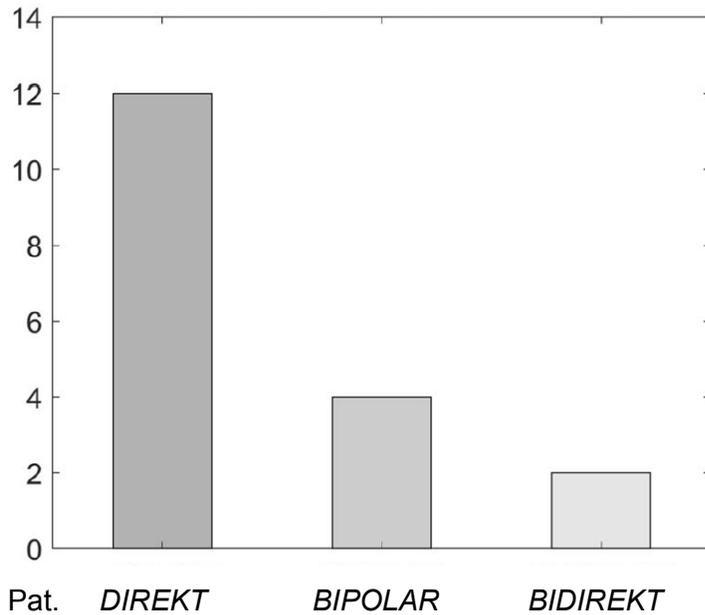


Abbildung 13: Anzahl des Auftretens von Nebenwirkungen innerhalb der untersuchten Amplitudenspannweite bis 6mA bei 14 Studienpatienten (Pat.) in den drei Konditionen DIREKT, BIPOLAR UND BIDIREKT

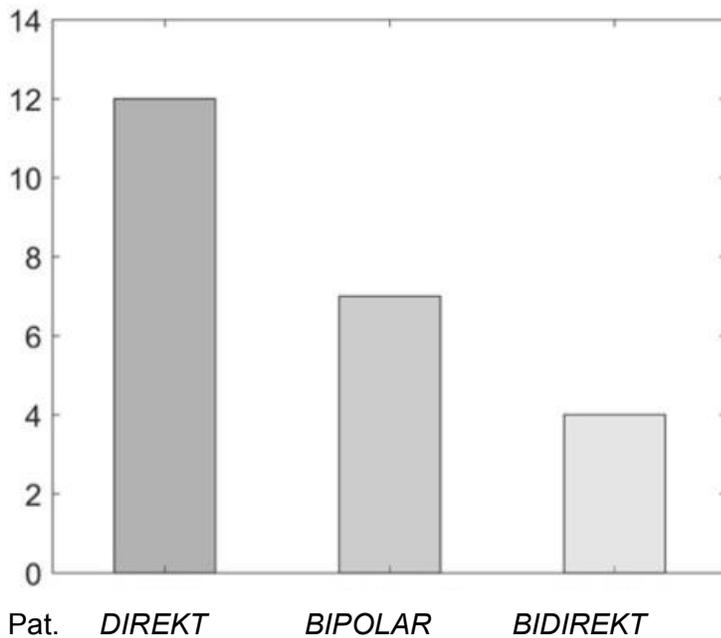


Abbildung 14: Anzahl des Auftretens von Nebenwirkungen innerhalb der untersuchten Amplitudenspannweite bis 10mA bei 14 Studienpatienten (Pat.) in den drei Konditionen DIREKT, BIPOLAR UND BIDIREKT

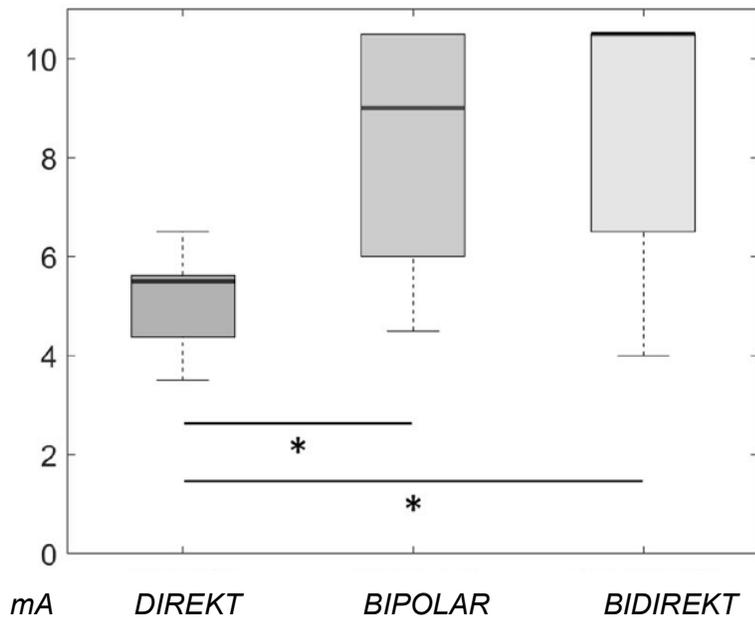


Abbildung 15: Boxplot der Nebenwirkungsschwellen (in mA) in den Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT. Die Sternchen (*) stehen für Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur (BIPOLAR vs. DIREKT: $p=0,0029$, BIDIREKT vs. DIREKT: $p=0,0022$)

4.4.1 Nebenwirkungen bei den Studienpatienten

Insgesamt traten als Nebenwirkungen Dysarthrie, Parästhesien, Augendeviation, Erschöpfung, Unbehagen und Muskelziehen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren hierbei die Dysarthrie, die bei fünf Patienten auftrat, die Augendeviation bei drei Patienten und Parästhesien bei zwei Patienten. In der Regel blieb die Art der Nebenwirkungen bei den einzelnen Patienten zwischen den verschiedenen Stimulationseinstellungen und den verschiedenen Austestungen gleich. Nur bei zwei der 14 Patienten traten nicht jedes Mal genau dieselben NW auf. Für einen detaillierten Überblick der Nebenwirkungsschwellen und Art der Nebenwirkungen siehe Tabelle 2 und Abbildung 16.

Patient	DIREKT		BIPOLAR		BIDIREKT	
	NW-Schwelle	Nebenwirkung	NW-Schwelle	Nebenwirkung	NW-Schwelle	Nebenwirkung
1	4,0 mA	Augenabweichung	6,0 mA	Augenabweichung	6,0 mA	-
2	6,0 mA	-	6,0 mA	-	6,0 mA	-
3	4,0 mA	Müdigkeit	6,0 mA	-	6,0 mA	-
4	5,5 mA	Schwindel	4,5 mA	Unbehagen	4,5 mA	Unbehagen
5	6,0 mA	-	10 mA	-	10 mA	-
6	4,5 mA	Dysarthrie	10 mA	-	10 mA	-
7	5,5 mA	Parästhesie	10 mA	-	10 mA	-
8	6,0 mA	Augenabweichung	9,0 mA	Augenabweichung	10 mA	-
9	5,0 mA	Augenabweichung	10 mA	-	6,5 mA	Augenabweichung
10	5,5 mA	Dysarthrie	10 mA	-	10 mA	-
11	5,5 mA	Dysarthrie	9,0 mA	Dysarthrie	10 mA	-
12	5,5 mA	Dysarthrie	6,0 mA	Dysarthrie	10 mA	-
13	3,5 mA	Muskelziehen	4,5 mA	Muskelziehen	4,0 mA	Muskelziehen
14	4,0 mA	Parästhesie, Dysarthrie	6,0 mA	Parästhesie	7,0 mA	Dysarthrie

Tabelle 2: Individuelle Nebenwirkungsschwellen und Art der Nebenwirkungen in den drei Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT, NW-Schwelle=Nebenwirkungsschwelle

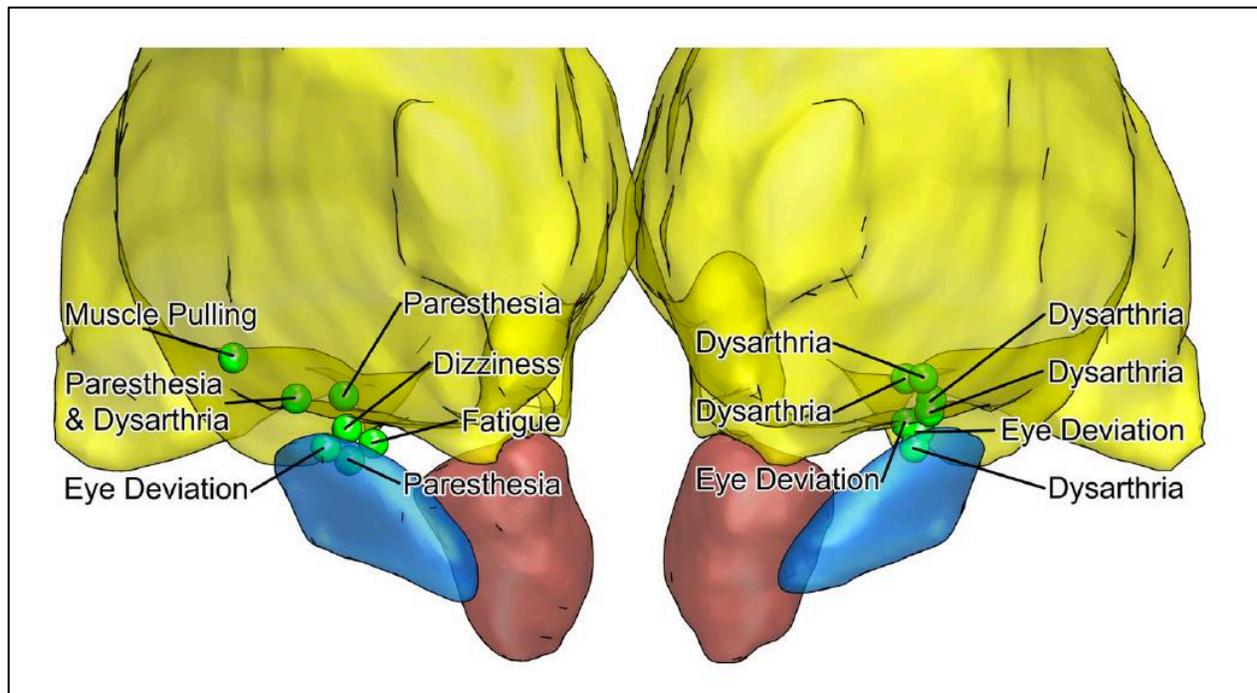


Abbildung 16: Lokalisation der Elektroden und der Art der dort aufgetretenen Nebenwirkungen bei den Studienpatienten. Gelb= Thalamus, Blau= Subthalamischer Kern, Rot= Roter Kern. Abbildung erstellt von Dr. Till A. Dembek ¹

4.5 Tremorsuppression in den Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT

Der Therapieeffekt der drei getesteten Konditionen wurde anhand der TRS direkt unterhalb der Nebenwirkungsschwelle bewertet (vgl. Abschnitt 3.9.2).

Von den in der Studie im Rahmen der TRS A und B insgesamt möglichen 82 Punkten, lag der Median im OFF bei 45 Punkten. Mit angeschalteter Stimulation erreichten die Patienten in der Kondition DIREKT im Median 21,5 Punkte, in der Kondition BIPOLAR 20 Punkte und in der Kondition BIDIREKT 18 Punkte.

Werden nur die TRS-Hemi-Scores A und B berücksichtigt, bei denen 40 Punkte schwerste motorische Behinderungen implizieren, so lag der Median bei den Studienteilnehmern im OFF bei 23 Punkten (Standardabweichung 10,4 Punkte). In Kondition DIREKT lag der Median bei neun Punkten (Standardabweichung 6,2 Punkte). Während die Patienten in der Kondition BIPOLAR im Median 9,5 Punkte (Standardabweichung 5,1 Punkte) erreichten, so lag die Punktzahl des Hemi-TRS in der Kondition BIDIREKT bei sieben Punkten (Standardabweichung 9,5 Punkte).

Der Friedman Test zeigte bei den TRS- Hemiscores hoch signifikante Unterschiede zwischen den vier Konditionen ($p < 0,0001$).

Bei der Post- Hoc Analyse ergaben sich im Vergleich zum Stimulations- OFF signifikant niedrigere TRS bei allen drei untersuchten Stimulationskonditionen (OFF vs. DIREKT $p = 0,0029$, OFF vs. BIPOLAR $p = 0,0059$, OFF vs BIDIREKT $p = 0,0029$).

Die TRS-Hemiscores waren zwischen den drei Stimulationskonditionen vergleichbar, sodass sich kein Unterschied hinsichtlich des Therapieeffekts bei Stimulation unmittelbar unterhalb der Nebenwirkungsschwelle fand (DIREKT vs. BIPOLAR $p = 5,3555$, DIREKT vs. BIDIREKT $p = 2,4375$, BIPOLAR vs. BIDIREKT $p = 5,5781$). ¹

Detaillierte Angaben der individuellen TRS- Hemiscores finden sich in Tabelle 3.

Pat.	Geschlecht	Alter	Diagnose	Tremordominante Seite	Monate seit OP	hemi-TRS OFF	hemi-TRS DIREKT	hemi-TRS BIPOLAR	hemi-TRS BIDIREKT
1	M	81	PD	Rechts	7	-	-	-	-
2	M	52	PD	Rechts	7	36	19	14	33
3	W	65	ET	Links	4	20	6	5	4
4	M	68	PD	Links	11	32	15	10	15
5	M	80	ET	Links	12	29	10	13	13
6	W	77	ET	Rechts	4	9	3	7	6
7	W	80	ET	Links	12	-	-	-	-
8	M	64	ET	Links	14	25	20	19	24
9	M	72	PD	Rechts	8	9	9	10	8
10	M	54	ET	Rechts	12	9	3	5	5
11	M	71	PD	Rechts	18	28	6	4	4
12	M	76	PD	Rechts	3	35	18	18	18
13	M	75	ET	Links	3	11	5	6	5
14	M	71	PD	Links	5	21	9	9	3
Med.	11 M, 3 W	71,5	7 PD, 7 ET	7 rechts, 7 links	7,5	23	9	9.5	7

Tabelle 3: Übersicht der Patienteneigenschaften und der TRS-Hemiscores in den Konditionen OFF, DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT; M=männlich, W=weiblich

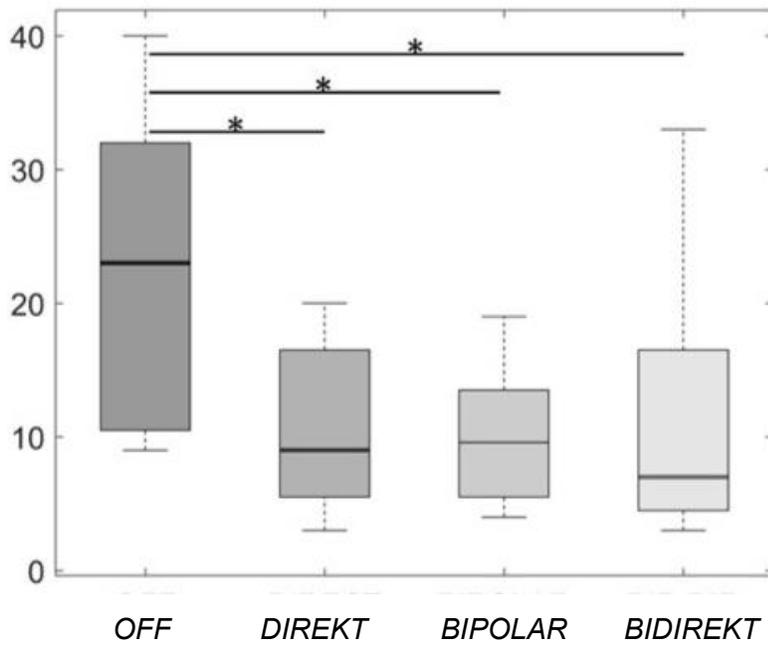


Abbildung 16: Boxplot der TRS-Hemiscoring (Punktzahl) in den Konditionen OFF, DIREKT, BIPOLAR UND BIDIREKT. Das Sternchen (*) steht für Signifikanz nach Bonferroni- Korrektur (OFF vs. DIREKT $p=0,0029$, OFF vs. BIPOLAR $p=0,0059$, OFF vs BIDIREKT $p=0,0029$).

5. Diskussion

5.1 Übersicht

Die Tiefe Hirnstimulation im Nucleus ventralis intermedius stellt eine effektive Therapiemethode zur Tremorsuppression bei Essentiellm Tremor und tremordominantem Morbus Parkinson dar. Nicht selten kommt es jedoch vor Erreichen des gewünschten Effektes zu stimulationsinduzierten Nebenwirkungen.

In der Regel handelt es hierbei um lokalisationspezifische Nebenwirkungen, das heißt eine ungewollte Stimulation benachbarter Hirnregionen über das Zielgebiet hinaus⁶⁹. Um das VTA und damit das Ausmaß der NW präziser steuern zu können, gibt es bereits verschiedene Methoden wie die Reduktion der Impulsweite⁷⁷, das current steering⁶⁵, die interleaving stimulation⁷⁸ und die bipolare Stimulation⁷⁹⁻⁸¹. Vor wenigen Jahren wurden darüber hinaus die direktionalen Elektroden vorgestellt, die jeweils über acht einzeln ansteuerbare Elektrodenkontakte verfügen. Dies ermöglicht eine individuelle Aktivierung einzelner Segmente, wodurch das Stromfeld moduliert werden und letztendlich die Größe des VTAs spezifischer bestimmt werden kann.

In unserer prospektiv doppelblind angelegten Studie untersuchten wir als neue Programmierstrategie die Kombination der direktionalen Stimulation mit bipolarer Stimulation bei ET und PD im VIM in Hinblick auf stimulationsinduzierte Nebenwirkungen.

Die Analyse der vorliegenden Arbeit haben folgende Ergebnisse ergeben:

1. Direktionale Stimulation im VIM führt zu einer Erhöhung der Nebenwirkungsschwelle verglichen mit zirkulärer Stimulation.
2. Bipolare Stimulation im VIM führt zur Erhöhung der Nebenwirkungsschwelle verglichen mit monopolarer Stimulation.
3. Bipolare direktionale Stimulation im VIM führt seltener zu Nebenwirkungen verglichen mit direktonaler und bipolarer Stimulation.
4. Der tremorsuppressive Effekt unter maximaler (bis zur Nebenwirkungsschwelle) bipolarer direktonaler Stimulation ist vergleichbar mit dem unter maximaler zirkulärer Stimulation.

5.2 Direktionale Stimulation verglichen mit zirkulärer Stimulation

Der Anstieg der Nebenwirkungsschwelle bei individuell ausgetestetem bestem Segment im Vergleich zur Nebenwirkungsschwelle bei zirkulärer Tiefer Hirnstimulation ist im Einklang mit bereits durchgeführten Studien hinsichtlich der THS im Thalamus⁸⁷⁻⁸⁹.

So zeigten Contarino et al. bereits 2014 in einer intraoperativ durchgeführten Studie, dass bei 13 von 15 Patienten die Nebenwirkungsschwelle durch Stimulation ausgewählter Segmente im Vergleich mit zirkulärer Stimulation um mehr als 1 mA angehoben werden konnte⁸⁷. Auch Dembek et al. konnten an einem Patientenkollektiv von 10 MP Patienten mit direktionalen Elektroden ein größeres therapeutisches Fenster bei höherer Nebenwirkungsschwelle feststellen⁸⁹.

Darüber hinaus konnten unsere Ergebnisse in einer kürzlich retrospektiv durchgeführten Studie, die den Vorteil direktonaler gegenüber zirkulärer Stimulation beschreibt, bestätigt werden⁸². Rebelo et. al wiesen bei einem Patientenkollektiv von acht Tremorpatienten sogar eine 91%ige Vergrößerung des therapeutischen Fensters als auch eine 31%ige Verminderung der therapeutischen Stromstärke bei Stimulation des individuell besten Segments im Vergleich mit zirkulärer Stimulation nach⁸².

Innerhalb derselben Stimulationsebene war in unseren Analysen keine der Stimulationsrichtungen (*anterior*, *posteromedial* und *posterolateral*) generell den anderen Richtungen überlegen. Dies spricht dafür, dass es bei der Lage der Elektroden nicht zu einer systematischen Abweichung kam, sondern die Elektroden erfolgreich in ihr zuvor berechnetes Zielgebiet implantiert wurden. Insgesamt legen unsere Ergebnisse nahe, dass eine geringe Abweichung der Elektrodenposition mithilfe der direktonalen Elektroden ausgeglichen werden können. Während es in einem solchen Falle bei zirkulärer Stimulation weniger Spielraum zur Beeinflussung des VTAs gibt, kann mit Hilfe der direktonalen Elektroden nur das individuell beste Segment stimuliert werden und das VTA demzufolge präziser gesteuert werden¹. Diese Erkenntnisse gehen in Einklang mit einer von Steigerwald et. al durchgeführten monopolaren Austestung an sieben MP Patienten im STN⁸⁸. Während wir uns mit dem Fokus auf das Vermeiden von Nebenwirkungen auf das jeweils beste klinische Level der Elektroden fokussierten, fanden Steigerwald et. al. ein größeres therapeutisches Fenster direktonaler THS auf dem weniger effektiven Elektrodenlevel. Dies verleiht dem individuellen Nutzen direktonaler THS- Elektroden bei suboptimaler Elektrodenposition Ausdruck. Kommt es zu kleineren Abweichungen vom optimal funktionellen Zielgebiet, so kann dieses durch Austestung verschiedener Elektrodenlevel- und Segmente kompensiert werden.

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass das Finden des individuell besten Segments bei einer solchen suboptimalen Platzierung der Elektrode zeitaufwendig ist und für die Patienten vor allem im Medikations- OFF sehr anstrengend sein kann. Dies wurde auch bei unseren klinischen Analysen insofern deutlich, dass zwei unserer Studienteilnehmer die Teilnahme auf Grund von Erschöpfung vorzeitig unterbrachen. Wichtig ist demnach, dass die Verfügbarkeit eines direktionalen THS- Systems keine Entschuldigung für eine Verringerung des chirurgischen Standards und Präzision sein darf ⁸⁸.

5.3 Nebenwirkungsschwellen in den Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass bipolare Stimulation sowohl mit einer konventionell zirkulären Anode (BIPOLAR), als auch mit einer direktionalen Anode (BIDIREKT) höhere Stimulationsamplituden als die monopolare Einstellung (DIREKT) zuließ¹. Stellt man die Nebenwirkungen unter konventionell bipolarer Stimulation (35,71%) und unter direktionaler monopolarer Stimulation (85,71%) gegenüber, so zeigt sich, dass das therapeutische Fenster unter bipolarer Stimulation insgesamt größer wird und dementsprechend mehr Spielraum im klinischen Alltag zulässt.

Die meisten Autoren stimmen sogar überein, dass unter bipolarer Stimulation höhere Stimulationsamplituden für das Erzielen eines therapeutischen Nutzens erforderlich sind^{1,104,105}, auch wenn der genaue Mechanismus der bipolaren Stimulation noch unklar bleibt.

Dies basiert auf der Theorie, dass die monopolare Stimulation ein größeres VTA erzeugt als die bipolare Stimulation und infolgedessen bereits bei niedrigeren Stimulationsamplituden zu Wirkung als auch Nebenwirkung führt¹. Dahingegen ist die bipolare Stimulation mit einem kleineren VTA verbunden, wodurch der Strom begrenzt wird und somit gezielter Axone stimuliert werden können. Im Einklang mit diesen Resultaten wird bipolare THS bereits verbreitet eingesetzt, um Nebenwirkungen zu reduzieren oder auch zu vermeiden^{80,104,105}.

Wie erwartet, schnitt die von uns erstmals systematisch untersuchte Programmierstrategie, die Kombination bipolarer mit direktonaler Stimulation, hinsichtlich der Nebenwirkungsschwelle am besten ab.

Dass unter bipolar direktonaler Stimulation nur bei 14,28% der Studienteilnehmer überhaupt Nebenwirkungen auftraten, bekräftigt die Hypothese, dass diese ProgrammierEinstellung mit ihrem System voneinander unabhängig steuerbarer Stromquellen die Ausrichtung des Stroms am spezifischsten lenken lässt. Um zu evaluieren, inwieweit verschiedene THS Elektroden das

elektrische Feld lenken und somit eine orientierungsselektive Aktivierung von Faserwegen im Gehirn ermöglichen, wurden verschiedene Modellierungsstudien durchgeführt^{83,106}.

Diese legen eine Orientierungsselektivität für Axone je nach räumlicher Anordnung und Polarität des aktiven Kontaktes als wichtigen Faktor für die selektive Stimulation bestimmter Faserrichtungen nahe¹. So aktiviere anodale THS bevorzugt Axone senkrecht zur Elektrode bei gleichzeitiger Reduzierung der Axonaktivierung parallel zur Elektrode¹⁰⁶. Diesen Erkenntnissen zufolge ließe sich das elektrische Feld resultierend aus bipolar direktonaler Stimulation auf einer Ebene maximal dem beabsichtigten Zielgebiet anpassen und vermeide so Nebenwirkungen verursacht durch Überschneidung umliegender Strukturen.

Auch wenn der Unterschied zwischen den beiden bipolaren Konditionen statistisch nicht signifikant ist, konnten Nebenwirkungen durch die Kombination bipolarer mit direktonaler Stimulation bei drei Patienten mehr als durch konventionelle Stimulation vollständig vermieden werden. Diese Diskrepanz der Ergebnisse könnte daher stammen, dass für die statistische Analyse im Fall keiner unerwünschten Effekte bis 10 mA, ab 10,5 mA Nebenwirkungen angenommen werden mussten¹.

Insgesamt sollte bei der Interpretation unserer Ergebnisse berücksichtigt werden, dass die meisten der 14 Studienpatienten unter ihrer bereits klinisch ausgetesteten Stimulationseinstellung im Alltag nicht über Nebenwirkungen klagten und die Nebenwirkungsschwellen in unserer Austestung generell sehr hoch ausfielen. Demzufolge könnten Unterschiede zwischen den beiden bipolaren Einstellungen unterschätzt werden. Bei Patienten mit suboptimal lokalisierten Elektroden und dadurch relevanten Nebenwirkungen könnte somit vermutlich bereits bei niedrigeren Amplituden ein größerer Unterschied durch gezieltere Stromabgabe beobachtet werden. Tatsächlich existieren im Gegensatz zu unserer Studie andere Austestungen, bei denen die Studienpatienten vermehrt von direktonaler Stimulation profitierten. So wurden bei der von Steigerwald et. al. bereits erwähnten Studie nach Abschluss der Austestungen alle Patienten im direktonalen Modus programmiert und auch nach mehrmonatiger Kontrolle in diesem Setting belassen, da unter optimalem Therapieeffekt keiner der Studienpatienten über NW klagte⁸⁸.

5.4 Therapieeffekt in den Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT

Die Einbeziehung des Therapieeffekts ist äußerst wichtig, da eine hohe Nebenwirkungsschwelle ohne ausreichende Reduktion der Symptome, in unserem Fall untersucht anhand der Tremorreduktion, keinen klinischen Vorteil birgt.

Generell muss der Therapieeffekt aber vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass die Tremorsuppression nicht systematisch untersucht wurde, wodurch die Studie zur Aussage über den Therapieeffekt in sonst üblichen Amplitudenwerten Limitationen aufzeigt.

Zunächst einmal lässt sich sagen, dass der positive Effekt der THS im VIM auf Tremor bei Parkinson- und ET- Patienten im Einklang mit bestehender Literatur^{58,107,108} auch in dieser Studie eindeutig nachgewiesen werden konnte. Auch wenn die bisher durchgeführten Austestungen anstelle des TRS- Hemiscores in der Regel die TRS insgesamt ausgewertet haben, ist der Effekt vergleichbar. Je nach Ausmaß des Tremors auf der Körperseite im Stimulationen- OFF, kann dieser auf die stimulierte Körperhälfte übergreifen und diese somit beeinflussen. Trotz dieses gegebenenfalls einschränkenden Faktors ließ sich bei allen Patienten eine deutliche Verbesserung des TRS- Hemiscores im Vergleich zum Stimulationen- Off beobachten. Wäre auch die nicht untersuchte Seite während der Austestung stimuliert worden, wäre der Therapieeffekt der getesteten Körperhälfte, wenn überhaupt, besser ausgefallen.

So weist der TRS- Hemiscore in allen drei Konditionen im Vergleich mit dem Stimulationen- OFF im Median eine Verbesserung des Tremors von mindestens 59% (DIREKT) bis 70% (BIDIREKT) auf, übereinstimmend mit einer von Cury et. al 2017 in einem größeren Patientenkollektiv nachgewiesenen durchschnittlichen Tremorreduktion von 66-70% ein Jahr nach Einsetzen der Elektroden¹⁰⁸.

Einhergehend mit bereits erhobener Evidenz für die therapeutische Effektivität unter bipolarer Stimulation^{82,87,90,91,104} konnten die Resultate zeigen, dass bipolare Konditionen hinsichtlich der Tremorreduktion, auch unter Hinzunahme der direktionalen Dimension, mindestens genauso effektiv sind wie monopolare Stimulation.

Nichtsdestotrotz sollte in Betracht gezogen werden, dass die TRS jeweils 0,5 mA unterhalb der Nebenwirkungsschwelle erhoben wurden. Folglich wurde der Therapieeffekt in den verschiedenen Konditionen nicht in derselben Stimulationsamplitude, sondern in den bipolaren Konditionen in der Regel unter vermehrtem Stromfluss gemessen.

An dieser Stelle ist wichtig hervorzuheben, dass bipolare Stimulation generell die Energieeffizienz reduziert, wie kürzlich in einer Studie ebenfalls mit THS der Firma Boston Scientific nachgewiesen

wurde¹⁰⁹. Infolgedessen müssten die Patienten in bipolaren Stimulationseinstellungen ihren Impulsgenerator häufiger aufladen beziehungsweise austauschen lassen, wenn diese zu den nicht wieder aufladbaren IPGs gehören¹. Dies kann wiederum für die Patienten mit einer verminderten Lebensqualität einhergehen, weswegen die Stimulationseinstellungen im klinischen Alltag stets individuell abgewogen werden müssen.

5.5 Limitationen des Studiendesigns

Alle in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund einiger Einschränkungen vorsichtig interpretiert werden.

Einen der limitierenden Faktoren stellt die relativ geringe Teilnehmerzahl dar¹. Angesichts strenger Einschluss- und Ausschlusskriterien und vor allem zum Zeitpunkt der Datenerhebung insgesamt noch nicht vielen im VIM operierten Patienten mit direktionalen Elektroden bei tremordominantem Morbus Parkinson oder Essentiellem Tremor, wurde die Zahl untersuchter Patienten auf 14 begrenzt.

Hinzu kommt, dass der Studienablauf zeitaufwendig war und für die Patienten durch immer wieder einzuhaltende OFF- Phasen, beziehungsweise Pausen in für die Patienten individuell suboptimalen Stimulationskonditionen, teilweise anstrengend war. Auf Grund von Erschöpfung wurde bei zwei der 14 Patienten entschieden, keinen TRS zu erheben, sondern nur die Nebenwirkungsschwellen auszutesten. Somit liegen für den sekundären Endpunkt, den Therapieeffekt, nur von zwölf Patienten vollständige Datensätze vor.

Nichtsdestotrotz sind die Fallzahlen anderer Studien, die die Einstellungen Tiefer Hirnstimulation untersucht haben, auf Grund ähnlicher Einschränkungen vergleichbar^{79,82,89}. Zudem ist zu beachten, dass unsere Ergebnisse entweder hoch-signifikant, auch nach alpha- Korrektur für multiple Parameter, oder gar nicht signifikant, auch ohne alpha- Korrektur für multiple Parameter, ausfielen¹.

Nachdem bei drei der ersten vier Studienteilnehmern in der Kondition BIDIREKT und bei zwei in der Kondition BIPOLAR bis 6mA keine Nebenwirkungen auftraten, wurde das Design der Studie im Hinblick auf die Höchststromstärke noch einmal überarbeitet.

Hier stellt sich die Frage nach der klinischen Relevanz, da die Stimulationsamplitude im klinischen Alltag in der Regel deutlich geringer liegt und höhere Stromstärken zudem die Batterielaufzeit verringern^{35,110}. Da wir allerdings größtenteils bereits gut eingestellte Patienten ohne stimulationsinduzierte Nebenwirkungen im klinischen Alltag untersuchten, ist die Überarbeitung

des Studiendesigns in Hinsicht auf die Anhebung der Höchststromstärke nicht weiter verwunderlich. Hätten wir ein größeres Patientenkollektiv mit Nebenwirkungen verursacht durch suboptimal implantierte Elektroden evaluiert, so ist anzunehmen, dass bereits unter geringeren Stimulationsamplituden Nebenwirkungen aufgetreten wären.¹

Insgesamt beabsichtigten wir mit unserer Studie jedoch eine prinzipielle Evaluation der bipolar direktionalen Stimulation als neue Programmierstrategie insbesondere im Hinblick auf die Vermeidung stimulationsinduzierter Nebenwirkungen (*proof of principle*) anstelle der Frage nach der klinischen Relevanz.

Als weitere Einschränkung unseres Protokolls wurde anstelle einer systematischen Austestung der Effizienz stets nur der Therapieeffekt unter maximaler Stimulation getestet. Zudem haben wir nicht speziell therapeutische anodale Stimulation, sondern Anoden in ihrer traditionellen Rolle als nichttherapeutische Elektrode während der bipolaren Stimulation untersucht.

Angesichts der Vielzahl der hier getesteten Stimulationsbedingungen hätte das Hinzufügen weiterer Bedingungen oder Bestimmen des besten Therapieeffekts, der für die Berechnung des therapeutischen Fensters benötigt wird, einen vernünftigen Zeitplan überschritten. Darüber hinaus hätte dies möglicherweise eine zuverlässige Symptombewertung gefährdet, wie durch die zwei Patienten, bei denen auf Grund von Erschöpfung ein Abbruch des Studienverfahrens erfolgte, hervorgehoben wird.

Alles in allem lag unsere Absicht nicht darin, für die verschiedenen Einstellungen ein therapeutisches Fenster zu etablieren, sondern die Nebenwirkungsschwellen zu vergleichen und ihre Wirksamkeit knapp darunter zu prüfen.¹

5.6 Schlussfolgerungen

Studien wie diese spielen eine wichtige Rolle in der Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten der Tiefen Hirnstimulation.

Unsere Studie demonstriert wie auch einige zuvor durchgeführte Studien^{45,111,112} einmal mehr, wie wichtig die Evaluation und Anpassung der THS Stimulationsparameter im klinischen Verlauf ist. Darüber hinaus wird deutlich, dass neue Techniken und Stimulationsoptionen in Zukunft wünschenswert sind, um jedem Patienten einen bestmöglichen Therapieerfolg möglichst ohne unerwünschte Effekte zu ermöglichen.

Bisher wurden mit Ausnahme von Empfehlungen durch Expertengruppen noch kaum Programmierleitfäden der Stimulatoren entworfen¹¹³. Daraus folgen häufig zeit- als auch kostenaufwendige Sitzungen mit dem Ziel, optimale Stimulationsparameter individuell auf den einzelnen Patienten angepasst zu finden. Während bereits einige Algorithmen zur automatischen Berechnung patientenspezifischer Stimulationskonfigurationen entworfen und untersucht wurden¹¹⁴, so ersetzen diese zum momentanen Zeitpunkt in der Regel nicht die aufwendigen manuellen Programmiersitzungen⁴⁵.

Zwar existieren für die initiale erste Programmierung klare Empfehlungen¹¹⁵ und es gibt bereits einige Methoden zur Vermeidung von stimulations-induzierten Nebenwirkungen wie die Reduktion der Impulsbreite⁷⁷, *current steering*⁶⁵ und *intervealing stimulation*⁷⁸ und die von uns untersuchte bipolar direktionale Programmierstrategie. Generell wären jedoch zusätzlich zu einem festgelegten Schema auch technische Neuerungen zur noch präziseren Steuerung des elektrischen Feldes, insbesondere nach Jahren der Implantation, erstrebenswert.

Solange die Wirkungsweise der Tiefen Hirnstimulation noch nicht vollständig verstanden ist³⁸, verhindert diese Wissenslücke natürlich in gewissem Maße das Gewinnen neuer Erkenntnisse hinsichtlich der Stimulationsoptimierung. Die Forschung der Tiefen Hirnstimulation unterliegt jedoch einem dynamischen Prozess und mit Fortschreiten technischer Möglichkeiten gibt es auch bei der THS immer wieder neue Erkenntnisse zu Stimulationsmodifizierungen. So wird beispielsweise vermehrt Bildgebung und Simulation von Stimulationsfeldern eingesetzt, um, verknüpft mit neuroanatomischen Erkenntnissen, die Therapie der Tiefen Hirnstimulation weiter zu optimieren^{116,117}.

In Bezug auf unsere Studienpatienten lässt sich sagen, dass der Großteil der untersuchten Patienten vor Studienantritt nicht an Nebenwirkungen litt, weshalb die Stimulationseinstellungen der Patienten nach der Austestung wieder auf die vorherigen Parameter zurückgesetzt wurden. Einer der 14 Patienten profitierte nach stimulations-induzierter Dysarthrie bereits seit einigen Wochen vor Studienteilnahme von bipolar direktonaler Stimulation, sodass die Stimulationsparameter auch bei diesem Patienten wieder auf die vorherigen zurückgesetzt wurden⁹¹. Es scheinen insgesamt mehr systematische Untersuchungen größerer Patientenkohorten über einen langen Zeitraum nötig, um einen Vorteil bipolar direktonaler THS zu prüfen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl monopolar direktonale als auch bipolar direktonale Stimulation mit zirkulärer als auch mit direktonaler Anode als wirksame

Stimulationstechnik bei Patienten mit THS im VIM eingesetzt werden kann, um stimulationsinduzierte Nebenwirkungen zu minimieren oder zu vermeiden¹.

Obwohl unsere Ergebnisse keinen Nachweis für eine generelle Überlegenheit der direktionalen Konditionen im klinischen Alltag liefern, schlagen wir eine weitere Evaluation mit einem größeren Patientenkollektiv vor.

Letztendlich sollte zum momentanen Zeitpunkt bipolar direktionale Tiefe Hirnstimulation nicht als Routineeinstellung, sondern eher als fortgeschrittene Programmierungsstrategie bei Patienten mit stimulationsinduzierten Nebenwirkungen verwendet werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Steffen JK, Reker P, Mennicken FK, et al. Bipolar Directional Deep Brain Stimulation in Essential and Parkinsonian Tremor. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 2020; 23(4): 543-9.
2. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018; 33(1): 75-87.
3. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3: 2-23.
4. Elias WJ, Shah BB. Tremor. *JAMA* 2014; 311(9): 948-54.
5. Crawford P, Zimmerman EE. Tremor: Sorting Through the Differential Diagnosis. *Am Fam Physician* 2018; 97(3): 180-6.
6. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Essential tremor-the most common movement disorder in older people. *Age Ageing* 2006; 35(4): 344-9.
7. Chopra A, Klassen BT, Stead M. Current clinical application of deep-brain stimulation for essential tremor. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2013; 9: 1859-65.
8. Deuschl G. SPea. Tremor, S2k- Leitlinie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* 2022.
9. Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Current opinion in neurology* 2007; 20(4): 447-52.
10. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol* 2003; 60(3): 405-10.
11. Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Annals of neurology* 1994; 35(6): 717-23.
12. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Current neurology and neuroscience reports* 2013; 13(9): 378.
13. Schnitzler A, Münks C, Butz M, Timmermann L, Gross J. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Movement Disorders* 2009; 24(11): 1629-35.

14. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Movement Disorders* 2019; 34(7): 950-8.
15. Deuschl G, Koller WC. Introduction. Essential tremor. *Neurology* 2000; 54(11 Suppl 4): S1.
16. Schneider SA, Deuschl G. The Treatment of Tremor. *Neurotherapeutics* 2014; 11(1): 128-38.
17. Zappia M, Albanese A, Bruno E, et al. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J Neurol* 2013; 260(3): 714-40.
18. Lorenz D, Schwieger D, Moises H, Deuschl G. Quality of life and personality in essential tremor patients. *Mov Disord* 2006; 21(8): 1114-8.
19. Traub RE, Gerbin M, Mullaney MM, Louis ED. Development of an essential tremor embarrassment assessment. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16(10): 661-5.
20. Chandran V, Pal PK. Essential tremor: beyond the motor features. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(5): 407-13.
21. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 2017; 124(8): 901-5.
22. Ben-Shlomo Y, Sieradzan K. Idiopathic Parkinson's disease: epidemiology, diagnosis and management. *The British Journal of General Practice* 1995; 45(394): 261-8.
23. Hess CW, Pullman SL. Tremor: clinical phenomenology and assessment techniques. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2012; 2.
24. Moustafa AA, Chakravarthy S, Phillips JR, et al. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2016; 68: 727-40.
25. Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, Toni I, Bloem BR. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain* 2012; 135(Pt 11): 3206-26.
26. Crawford P, Zimmerman EE. Differentiation and diagnosis of tremor. *American family physician* 2011; 83(6): 697-702.
27. Braak H, Del Tredici K. Pathophysiologie des sporadischen morbus parkinson. *Fortschr Neurol Psychiat* 2010; 78(Suppl 1): 2-4.
28. Machado FA, Reppold CT. The effect of deep brain stimulation on motor and cognitive symptoms of Parkinson's disease: A literature review. *Dementia & Neuropsychologia* 2015; 9(1): 24-31.

29. Massano J, Bhatia KP. Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2012; 2(6): a008870.
30. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, Almaguer M, Simpson RK. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology* 1998; 51(4): 1063.
31. Louis ED, Machado DG. Tremor-related quality of life: A comparison of essential tremor vs. Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21(7): 729-35.
32. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(3): 148-60.
33. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *Journal of Neurophysiology* 2016; 115(1): 19-38.
34. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2006; 355(9): 896-908.
35. Montgomery EB. Deep Brain Stimulation Programming Principles and Practice. *Oxford University Press* 2010.
36. Switala C, Gippert S, Kayser S, Bewernick B, Schlaepfer T. Neuromodulative Treatments for Bipolar Disorder. 2015: 377-90.
37. Rosa M, Giannicola G, Marceglia S, Fumagalli M, Barbieri S, Priori A. Neurophysiology of deep brain stimulation. *International review of neurobiology* 2012; 107: 23-55.
38. Montgomery EB, Gale JT. Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2008; 32(3): 388-407.
39. Schnitzler A, Munks C, Butz M, Timmermann L, Gross J. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov Disord* 2009; 24(11): 1629-35.
40. Fasano A, Herzog J, Raethjen J, et al. Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation. *Brain* 2010; 133(Pt 12): 3635-48.
41. Dembek T. Individualized current-shaping reduces DBS-induced dysarthria in patients with essential tremor. 2017.
42. Hassler R, Riechert T, Munding F, Umbach W, Ganglberger JA. Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain : a journal of neurology* 1960; 83: 337-50.

43. Ohye C, Kubota K, Hongo T, Nagao T, Narabayashi H. ventrolateral and subventrolateral thalamus stimulation. Motor effects. *Arch Neurol* 1964; 11: 427-34.
44. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet (London, England)* 1991; 337(8738): 403-6.
45. Koeglsperger T, Palleis C, Hell F, Mehrkens JH, Bötzel K. Deep Brain Stimulation Programming for Movement Disorders: Current Concepts and Evidence-Based Strategies. *Frontiers in Neurology* 2019; 10(410).
46. Ohye C. Stereotactic Surgery in Movement Disorders: Choice of Patient, Localization with Microelectrodes and Long-term Results. . *Philadelphia: Hanley und Belfus* 1987.
47. Zheng F, Lammert K, Nixdorf-Bergweiler BE, Steigerwald F, Volkmann J, Alzheimer C. Axonal failure during high frequency stimulation of rat subthalamic nucleus. *J Physiol* 2011; 589(Pt 11): 2781-93.
48. Klein JC BM, Seifried C, et al. The tremor network targeted by successful VIM deep brain stimulation in humans. *Neurology*. 2012;78(11):787-795. doi:10.1212/WNL.0b013e318249f702
49. Pahwa R, Lyons, K., Koller, W.C. Surgical treatment of essential tremor. . *Neurology* 54 2000: 39-44.
50. Barbe MT, Liebhart L, Runge M, et al. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus in patients with essential tremor: stimulation below intercommissural line is more efficient but equally effective as stimulation above. *Exp Neurol* 2011; 230(1): 131-7.
51. Blomstedt P, Sandvik U, Tisch S. Deep brain stimulation in the posterior subthalamic area in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25(10): 1350-6.
52. Barbe MT, Reker P, Hamacher S, et al. DBS of the PSA and the VIM in essential tremor. *A randomized, double-blind, crossover trial* 2018; 91(6): e543-e50.
53. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Bewegungskontrolle durch das Gehirn. In: Bear MF, Connors BW, Paradiso MA, Engel AK, eds. *Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018: 517-55.
54. Jürgen K. Mai GP, Thomas Voss. Atlas of the human brain. *Academic Press; 3 Edition (12 Dezember 2007)*.
55. Lyons KE, Pahwa R. Deep brain stimulation and essential tremor. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 2004; 21(1): 2-5.

56. Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Tornqvist AL, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord* 2003; 18(2): 163-70.
57. Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, Pahwa R. Efficacy of unilateral deep brain stimulation of the VIM nucleus of the thalamus for essential head tremor. *Mov Disord* 1999; 14(5): 847-50.
58. Zhang K, Bhatia S, Oh MY, Cohen D, Angle C, Whiting D. Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *Journal of neurosurgery* 2010; 112(6): 1271-6.
59. Sandvik U, Koskinen LO, Lundquist A, Blomstedt P. Thalamic and subthalamic deep brain stimulation for essential tremor: where is the optimal target? *Neurosurgery* 2012; 70(4): 840-5; discussion 5-6.
60. Anderson D, Beecher G, Ba F. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: New and Emerging Targets for Refractory Motor and Nonmotor Symptoms. *Parkinson's Disease* 2017; 2017: 5124328.
61. Lozano AM. Vim Thalamic Stimulation for Tremor. *Archives of Medical Research* 2000; 31(3): 266-9.
62. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama* 2009; 301(1): 63-73.
63. Parihar R, Alterman R, Papavassiliou E, Tarsy D, Shih LC. Comparison of VIM and STN DBS for Parkinsonian Resting and Postural/Action Tremor. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 2015; 5: 321.
64. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *New England Journal of Medicine* 2013; 368(7): 610-22.
65. Timmermann L, Jain R, Chen L, et al. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol* 2015; 14(7): 693-701.
66. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(6): 581-91.
67. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12(1): 37-44.
68. Pouratian N, Thakkar S, Kim W, Bronstein JM. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: efficacy and safety. *Degenerative neurological and neuromuscular disease* 2012; 2012(2): 10.2147/DNND.S25750.

69. Guehl D, Tison F, Cuny E, et al. Complications and adverse effects of deep brain stimulation in Parkinson's patients. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2003; 3(6): 811-9.
70. Dowsey-Limousin P. Postoperative management of Vim DBS for tremor. *Movement Disorders* 2002; 17(S3): S208-S11.
71. Dowsey - Limousin P. Postoperative management of Vim DBS for tremor. *Movement Disorders* 2002; 17(3): S208-S11.
72. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord* 2010; 25(11): 1550-9.
73. Baizabal-Carvallo JF, Kagnoff MN, Jimenez-Shahed J, Fekete R, Jankovic J. The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(5): 567-72.
74. Petry-Schmelzer JN, Jergas H, Thies T, et al. Network Fingerprint of Stimulation-Induced Speech Impairment in Essential Tremor. *Annals of Neurology* 2021; 89(2): 315-26.
75. Groppa S, Herzog J, Falk D, Riedel C, Deuschl G, Volkmann J. Physiological and anatomical decomposition of subthalamic neurostimulation effects in essential tremor. *Brain* 2014; 137(Pt 1): 109-21.
76. Shields DC, Gorgulho A, Behnke E, Malkasian D, DeSalles AA. Contralateral conjugate eye deviation during deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosurg* 2007; 107(1): 37-42.
77. Reich MM, Steigerwald F, Sawalhe AD, et al. Short pulse width widens the therapeutic window of subthalamic neurostimulation. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2015; 2(4): 427-32.
78. Barbe MT, Dembek TA, Becker J, et al. Individualized current-shaping reduces DBS-induced dysarthria in patients with essential tremor. *Neurology* 2014; 82(7): 614-9.
79. O'Suilleabhain PE, Frawley W, Giller C, Dewey RB. Tremor response to polarity, voltage, pulsewidth and frequency of thalamic stimulation. *Neurology* 2003; 60(5): 786-90.
80. Yousif N, Pavese N, Naushahi MJ, Nandi D, Bain PG. Reversing the polarity of bipolar stimulation in deep brain stimulation for essential tremor: a theoretical explanation for a useful clinical intervention. *Neurocase* 2014; 20(1): 10-7.
81. Chaturvedi A, Lujan JL, McIntyre CC. Artificial neural network based characterization of the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Journal of neural engineering* 2013; 10(5): 056023.

82. Rebelo P, Green AL, Aziz TZ, et al. Thalamic Directional Deep Brain Stimulation for tremor: Spend less, get more. *Brain stimulation* 2018.
83. Slopsema JP, Peña E, Patriat R, et al. Clinical deep brain stimulation strategies for orientation-selective pathway activation. *J Neural Eng* 2018; 15(5): 056029.
84. Ranck JB, Jr. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res* 1975; 98(3): 417-40.
85. Basser PJ, Roth BJ. New currents in electrical stimulation of excitable tissues. *Annu Rev Biomed Eng* 2000; 2: 377-97.
86. Sitz A, Hoevels M, Hellerbach A, et al. Determining the orientation angle of directional leads for deep brain stimulation using computed tomography and digital x - ray imaging: A phantom study. *Medical Physics* 2017; 44(9): 4463-73.
87. Contarino MF, Bour LJ, Verhagen R, et al. Directional steering: A novel approach to deep brain stimulation. *Neurology* 2014; 83(13): 1163-9.
88. Steigerwald F, Müller L, Johannes S, Matthies C, Volkmann J. Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A pilot study using a novel neurostimulation device. *Movement Disorders* 2016; 31(8): 1240-3.
89. Dembek TA, Reker P, Visser-Vandewalle V, et al. Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial. *Mov Disord* 2017; 32(10): 1380-8.
90. Pollo C, Kaelin-Lang A, Oertel MF, et al. Directional deep brain stimulation: an intraoperative double-blind pilot study. *Brain* 2014; 137(7): 2015-26.
91. Reker P, Dembek TA, Becker J, Visser-Vandewalle V, Timmermann L. Directional deep brain stimulation: A case of avoiding dysarthria with bipolar directional current steering. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 31: 156-8.
92. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1591-601.
93. Maciunas RJ, Galloway RL, Jr., Latimer JW. The application accuracy of stereotactic frames. *Neurosurgery* 1994; 35(4): 682-94; discussion 94-5.
94. Henderson JM, Holloway KL, Gaede SE, Rosenow JM. The application accuracy of a skull-mounted trajectory guide system for image-guided functional neurosurgery. *Computer aided surgery : official journal of the International Society for Computer Aided Surgery* 2004; 9(4): 155-60.

95. Balachandran R, Mitchell JE, Dawant BM, Fitzpatrick JM. Accuracy evaluation of microTargeting Platforms for deep-brain stimulation using virtual targets. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 2009; 56(1): 37-44.
96. Khan FR, Henderson JM. Chapter 3 - Deep brain stimulation surgical techniques. In: Lozano AM, Hallett M, eds. *Handbook of Clinical Neurology*: Elsevier; 2013: 27-37.
97. Horn A, Kuhn AA. Lead-DBS: a toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations. *NeuroImage* 2015; 107: 127-35.
98. Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18(2): 192-205.
99. B. Avants B, Tustison N, Song G. *Advanced normalization tools (ANTs)*; 2008.
100. Schönecker T, Kupsch A, Kühn AA, Schneider GH, Hoffmann KT. Automated Optimization of Subcortical Cerebral MR Imaging–Atlas Coregistration for Improved Postoperative Electrode Localization in Deep Brain Stimulation. *American Journal of Neuroradiology* 2009; 30(10): 1914.
101. Husch A, V. Petersen M, Gemmar P, Goncalves J, Hertel F. PaCER - A fully automated method for electrode trajectory and contact reconstruction in deep brain stimulation. *NeuroImage: Clinical* 2018; 17: 80-9.
102. Hellerbach A, Dembek T, Hoevels M, et al. DiODe: Directional Orientation Detection of Segmented Deep Brain Stimulation Leads: A Sequential Algorithm Based on CT Imaging. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 2018; 96.
103. Fahn S TE, Marin C. *Parkinson's disease and movement disorders. Clinical rating scale for tremor.* Baltimore: *Williams & Wilkins* 1993.
104. Cheung T, Mamelak A, Tagliati M. Bipolar Versus Monopolar Electrode Configuration in Thalamic DBS for Essential Tremor (P05.033). *Neurology* 2013; 80(7 Supplement): P05.033-P05.
105. O'Suilleabhain PE, Frawley W, Giller C, Dewey RB, Jr. Tremor response to polarity, voltage, pulsewidth and frequency of thalamic stimulation. *Neurology* 2003; 60(5): 786-90.
106. Anderson DN, Duffley G, Vorwerk J, Dorval AD, Butson CR. Anodic stimulation misunderstood: preferential activation of fiber orientations with anodic waveforms in deep brain stimulation. *J Neural Eng* 2019; 16(1): 016026.
107. Vaillancourt DE, Sturman MM, Verhagen Metman L, Bakay RA, Corcos DM. Deep brain stimulation of the VIM thalamic nucleus modifies several features of essential tremor. *Neurology* 2003; 61(7): 919-25.
108. Cury RG, Fraix V, Castrioto A, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology* 2017; 89(13): 1416-23.

109. Soh D, ten Brinke, T.R., Lozano, A.M. and Fasano, A. (2019), Therapeutic Window of Deep Brain Stimulation Using Cathodic Monopolar, Bipolar, Semi - Bipolar, and Anodic Stimulation. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 22: 451-455. <https://doi.org/10.1111/ner.12957>. (zuletzt aufgerufen am 17.10.2020)
110. Volkmann J, Moro E, Pahwa R. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14: S284-9.
111. Shih LC, LaFaver, K., Lim, C., Papavassiliou, E., & Tarsy, D. (2013). Loss of benefit in VIM thalamic deep brain stimulation (DBS) for essential tremor(ET): How prevalent is it? *Parkinsonism and Related Disorders*, 19(7), 676-679. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.03.006>. (zuletzt aufgerufen am 17.10.2020)
112. Moro E, Poon Y-YW, Lozano AM, Saint-Cyr JA, Lang AE. Subthalamic Nucleus Stimulation: Improvements in Outcome With Reprogramming. *Archives of Neurology* 2006; 63(9): 1266-72.
113. Picillo M, Lozano AM, Kou N, Munhoz RP, Fasano A. Programming Deep Brain Stimulation for Tremor and Dystonia: The Toronto Western Hospital Algorithms. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 2016; 9(3): 438-52.
114. Vorwerk J, Brock AA, Anderson DN, Rolston JD, Butson CR. A retrospective evaluation of automated optimization of deep brain stimulation parameters. *J Neural Eng* 2019; 16(6): 064002.
115. Volkmann J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Movement Disorders* 2002; 17(S3): S181-S7.
116. Phibbs FT, Pallavaram S, Tolleson C, D'Haese P-F, Dawant BM. Use of efficacy probability maps for the post-operative programming of deep brain stimulation in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(12): 1341-4.
117. Dembek TA, Barbe MT, Åström M, et al. Probabilistic mapping of deep brain stimulation effects in essential tremor. *Neuroimage Clin* 2016; 13: 164-73.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Schematische Abbildung des THS-Systems mit zwei Elektroden, die über ein Verbindungskabel mit dem IPG verbunden sind

Abb.2: Schematische Abbildung der THS Elektroden

Abb.3: Schematischer Querschnitt des Gehirns mit dem Thalamus und wichtigen umliegenden Strukturen

Abb.4: Schematische Darstellung des VIMs als traditionellem Zielgebiet umgeben von relevanten Nachbarstrukturen

Abb.5: Schematische Darstellung einer herkömmlichen Elektrode mit vier klassischen, zirkulären Kontakten und einer direktionalen Elektrode mit zwei äußeren zirkulären Kontakten und zwei mittleren in drei Segmente eingeteilten direktionalen Kontakten

Abb.6: Schematische Darstellung des möglichen Stromfeldes bei herkömmlicher Stimulation, direktonaler Stimulation und bipolarer direktonaler Stimulation

Abb.7: Schematische Darstellung des Prozesses zur Definition des Studienkontaktes ‚best‘ durch monopolare Austestung

Abb.8: Schematische Übersicht über das Studienvorgehen

Abb.9: Darstellung der untersuchten THS- Elektroden hinsichtlich ihrer genauen Lage und Rotation

Abb.10: Boxplot der Nebenwirkungsschwellen (in mA) zwischen zirkulärer (ZIR), anteriorer (ANT), posteromedialer (PM) und posterolateraler (PL) Stimulation

Abb.11: Anzahl der niedrigsten und höchsten Nebenwirkungsschwellen (in mA) zwischen den einzelnen Kontakten zirkulär, anterior, posteromedial und posterolateral

Abb.12: Boxplot der Nebenwirkungsschwellen (in mA) zwischen zirkulärer Stimulation (ZIR) und monopolarer Stimulation des klinisch besten Kontaktes (BEST)

Abb.13: Anzahl des Auftretens von Nebenwirkungen innerhalb der untersuchten Amplitudenspannweite bis 6mA bei 14 Studienpatienten

Abb.14: Anzahl des Auftretens von Nebenwirkungen innerhalb der untersuchten Amplitudenspannweite bis 10mA bei 14 Studienpatienten

Abb. 15: Boxplot der Nebenwirkungsschwellen (in mA) in den Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT

Abb.16: Lokalisation der Elektroden und Art der dort aufgetretenen Nebenwirkungen bei den Studienpatienten

7.2. Tabellenverzeichnis

Tab.1: Auflistung der Patienteneigenschaften

Tab.2: Individuelle Nebenwirkungsschwellen und Art der Nebenwirkungen in den drei Konditionen DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT

Tab.3: Übersicht der Patienteneigenschaften und der TRS-Hemiscotes in den Konditionen OFF, DIREKT, BIPOLAR und BIDIREKT

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

(1) Steffen JK, Reker P, Mennicken FK, Dembek TA, Dafsari HS, Fink GR, Visser- Vandewalle V, Barbe MT. Bipolar Directional Deep Brain Stimulation in Essential and Parkinsonian Tremor. *Neuromodulation*. 2020;23(4):543-9.