Aus dem

Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie

Institut für Neuromodulation und Neurotechnologie

# Klinisch effektives Konnektivitätsprofil der thalamischen Tiefen Hirnstimulation bei essentiellem Tremor

**Inaugural-Dissertation**
**zur Erlangung des Doktorgrades**
**der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät**
**der Eberhard Karls Universität**
**zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Walcker, Michaela Marisa**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Gharabaghi

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Ethofer

Tag der Disputation: 27.02.2023

*Für meine Eltern in Liebe und Dankbarkeit*

# INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis ..... III
1. Einleitung ..... - 1 -
Essentieller Tremor ..... - 4 -
Definition und Epidemiologie ..... - 4 -
Klinik und Diagnosestellung ..... - 4 -
Ätiologie ..... - 7 -
Pathophysiologie ..... - 8 -
Therapie ..... - 12 -
Nucleus ventralis intermedius ..... - 15 -
Anatomie ..... - 15 -
VIM als möglicher Stimulationsort bei essentiellem Tremor ..... - 18 -
Tiefe Hirnstimulation ..... - 19 -
Historische Entwicklung ..... - 19 -
Funktionsprinzip ..... - 20 -
Anwendungsgebiete ..... - 21 -
Nebenwirkungen bei VIM-Stimulation ..... - 23 -
Diffusions-Tensor-Bildgebung ..... - 24 -
Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie ..... - 24 -
Diffusions-Tensor-Bildgebung ..... - 25 -
DTI-Traktographie ..... - 28 -
DTI-Traktographie bei THS ..... - 31 -
2. Ziele und Fragestellung ..... - 34 -
3. Material und Methoden ..... - 36 -
Patienten ..... - 36 -
Bildgebung ..... - 38 -
Operative Prozedur der DBS ..... - 38 -
Postoperatives klinisches Follow-up ..... - 39 -
Datenanalyse ..... - 39 -
Vorbereitung der Ursprungs- und Zielmasken ..... - 40 -
Prozessierung der DTI-Bildgebung ..... - 43 -
Statistische Analyse ..... - 46 -
Postoperative Lokalisierung der aktiven Elektrodenkontakte ..... - 48 -

4. Ergebnisse ..... - 49 -
Klinische Befunde ..... - 49 -
Konnektivitätsverteilung der Elektrodenkontakte zu allen kortikalen/zerebellären Arealen ..... - 51 -
Gruppenvergleich der Konnektivitätsprofile ..... - 53 -
Lokalisierung der Elektrodenkontakte ..... - 56 -
Stimulationsspannung, klinische Effektivität und Nebenwirkungen ..... - 57 -
5. Diskussion ..... - 58 -
6. Limitationen ..... - 66 -
7. Perspektive ..... - 69 -
8. Zusammenfassung ..... - 70 -
9. Literaturverzeichnis ..... - 72 -
10. Abbildungsverzeichnis ..... - 83 -
11. Tabellenverzeichnis ..... - 84 -
12. Erklärung zum Eigenanteil ..... - 85 -
13. Danksagung ..... - 87 -

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|---|
| BET | BRAIN EXTRACTION TOOL |
| CT | COMPUTERTOMOGRAPHIE |
| DN | NUCLEUS DENTATUS |
| DRT | DENTATO-RUBRO-THALAMISCHER TRAKT |
| DTI | DIFFUSIONS-TENSOR-BILDGEBUNG |
| DWI | DIFFUSIONSGEWICHTETE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE |
| ET | ESSENTIELLER TREMOR |
| FA | FRAKTIONELLE ANISOTROPIE |
| FAST | FMRIB'S AUTOMATED SEGMENTATION TOOL |
| FSL | FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BRAIN SOFTWARE LIBRARY |
| M | MITTELWERT |
| M1 | PRIMÄR MOTORISCHER KORTEX |
| MRT | MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE |
| KD | KONNEKTIVITÄTSDICHTE |
| PMC | PRÄMOTORISCHER KORTEX |
| S1 | PRIMÄR SENSIBLER KORTEX |
| SD | STANDARDABWEICHUNG |
| SMA | SUPPLEMENTÄR-MOTORISCHER KORTEX |
| THS | TIEFE HIRNSTIMULATION |
| VIM | NUCLEUS VENTRALIS INTERMEDIUS |
| VTA | AREAL DES AKTIVIERTEN GEWEBES (ENGLISCH: VOLUME OF TISSUE ACTIVATED) |

# 1. EINLEITUNG

Der essentielle Tremor (ET) ist die häufigste Tremorerkrankung im Erwachsenenalter und eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen (Louis and Ferreira, 2010). Er wird als Tremorsyndrom mit im Vordergrund stehendem monosymptomatischen Aktionstremor beider Hände definiert (Deuschl and Berg, 2018). Die Erkrankung verläuft in der Regel langsam progredient und führt häufig zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität. Bis heute gibt es keine konsolidierte Vorstellung zur Pathogenese der Erkrankung. Das traditionelle Modell eines zentralen Generators auf olivo-zeberello-thalamo-kortiko-spinaler Ebene (Llinas and Volkind, 1973) wird aktuell in Frage gestellt. Zunehmende Evidenz spricht dafür, dass das Zerebellum eine relevante Rolle in einem neurodegenerativen Prozess beim ET spielt (Louis, 2009, Louis, 2014c, Louis and Lenka, 2017).

Die Therapie der hyperkinetischen Erkrankung ist weiterhin rein symptomatisch und effektive Medikamente in der Behandlung sind begrenzt (Deuschl et al., 2011). Daher hat sich die Tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus ventralis intermedius (VIM) und der ventral angrenzenden weißen Substanz (z.B. die posteriore subthalamische Region) inzwischen zu einer Standardtherapie in der chirurgischen Behandlung des medikamentös therapierefraktären ET etabliert und als effektiv erwiesen (Dallapiazza et al., 2019, Deuschl et al., 2011, Baizabal-Carvallo et al., 2014, Benabid et al., 1991).

Der VIM ist ungefähr 4 x 4 x 6 $mm^3$ groß (Nowinski et al., 2008, Sammartino et al., 2016) und hat auf koventionellen strukturellen Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildern einen niedrigen intrinsischen Kontrast gegenüber den ihn umgebenden thalamischen Strukturen (Tourdias et al., 2014). Er wird anatomisch als das Areal des Thalamus beschrieben, welches Afferenzen aus dem Zerebellum erhält, um danach vorrangig zu den Motorkortizes zu projezieren. Trotz bestehender Einigkeit darüber, dass eine möglichst präzise Festlegung des Stimulationsortes für den klinischen Erfolg dieser operativen Therapieoption entscheidend ist (Papavassiliou et al., 2004, Papavassiliou et

al., 2008), basiert weiterhin die konventionelle präoperative stereotaktische Planung auf indirekten, Atlas-basierten Targeting-Methoden, welche sich wichtiger inter- und intrainidividueller anatomischer und funktioneller Unterschiede entziehen (Akram et al., 2018, Middlebrooks et al., 2018a, Morel et al., 1997, Johansen-Berg et al., 2005, Anderson et al., 2011). Die Diffusions-Tensor-Bildgebung (engl.: diffusion tensor imaging, DTI) ist bislang die einzige nicht-invasive Methode zur Darstellung von Trakten der weißen Substanz im menschlichen Gehirn. Probabilistische Traktographie berücksichtigt innerhalb eines Voxels kreuzende Fasern (Behrens et al., 2003b), schätzt die Pfade, die von jedem angegebenen Voxel ausgehen und liefert quantitative Information über die Wahrscheinlichkeit einer strukturellen Konnektivität zu einer definierten Zielregion. Die erstmalige Konnektivitäts-basierte „in vivo-Segmentierung“ des Thalamus von Behrens et al. (Behrens et al., 2003a) bildete die Grundlage für zahlreiche folgende Konnektivitätsstudien, die probabilistische Traktographie nutzen, um das Konnektivitätsprofil zwischen VIM und kortikalen und zerebellären Strukturen zu analysieren (Hyam et al., 2012, Klein et al., 2012, Groppa et al., 2014) oder um den Thalamus basierend auf entsprechenden thalamokortikalen Konnektivitäten zu segmentieren (Pouratian et al., 2011, Akram et al., 2018, Middlebrooks et al., 2018b). Grundlegende Idee für den Einsatz der DTI-Traktographie beim THS-Targeting ist dabei, dass die anatomische Netzwerk-Konnektivität einer Zielregion einen besseren und individualisierten Prädiktor für die Effektivität darstellen könnte als eine rein atlasbasierte Planung. Die Atlanten basieren auf histochemischen Eigenschaften, welche für die Einteilung der thalamischen Kerne (Hassler, 1950, Hirai and Jones, 1989, Morel et al., 1997) herangezogen werden. Die indirekten Targeting–Methoden entziehen sich wichtiger inter- und intraindividueller anatomischer und funktioneller Unterschiede (Akram et al., 2018, Anderson et al., 2011, Anthofer et al., 2014, Middlebrooks et al., 2018a).

Welche kortikalen Areale beim thalamo-kortikalen Fibertracking für das klinische Outcome bei der THS des VIM entscheidend sind, wird aktuell in der Literatur kontrovers diskutiert (Akram et al., 2019, Middlebrooks et al., 2019). Mehrheitlich kamen bisherige DTI-basierte Konnektivitätsstudien (Akram et al.,

2018, Hyam et al., 2012, Klein et al., 2012, Tian et al., 2018, Wintermark et al., 2014, Anderson et al., 2011, Groppa et al., 2014) zu dem Ergebnis, dass das thalamische Areal mit der höchsten Konnektivität zum primär motorischen Kortex (M1) den klinisch effektivsten Stimulationsort bei der THS des VIM darstellt. Primaten-Studien (Sakai et al., 2000, Strick, 1976), zahlreiche neuroanatomische und -physiologische Studien (Hellriegel et al., 2012, Raethjen and Deuschl, 2012) sowie zuletzt auch eine MEG-Studie (Hartmann et al., 2018) unterstützen diese Annahme. Demgegenüber stehen einige wenige Konnektivitäts-Studien, welche postulieren, dass der modulierte thalamische „sweet spot“ am stärksten mit dem prämotorischen/supplementär motorischen Kortex (SMA) verbunden ist (Middlebrooks et al., 2018b, Pouratian et al., 2011).

In dieser Arbeit wurden DTI-basierte, probabilistische Konnektivitätsprofile innerhalb des kortikalen und zerebellären Tremornetzwerkes erstellt und anhand ihres klinischen Anpsrechens miteinander verglichen. Insbesondere ging es hierbei - vor dem Hintergrund der oben beschriebenen konträren Studienergebnisse - um die Frage, welche kortikalen (und zerebellären) Areale die höchste Konnektivität mit dem klinisch effektiven thalamischen Stimulationsort aufweisen.

## ESSENTIELLER TREMOR

### DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE

Der essentielle Tremor ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen und die häufigste Tremorerkrankung. Die Prävalenz schwankt in der Literatur stark zwischen 0,014 und 20,5 % (Louis and Ferreira, 2010). So wird die Gesamtprävalenz in einer der größten Metaanalysen in den letzten Jahren mit 0,9 % angegeben. Die Prävalenz und Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu. Bei über 60-Jährigen ist eine Prävalenz von 4,6 % anzunehmen. Die zwei Erkrankungsgipfel des ET liegen im zweiten und sechsten Jahrzehnt. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Das Verhältnis der Prävalenz liegt bei 1,08 : 1.

Häufig als “gutartiges” Zittern beschrieben, verursacht ET häufig schwerwiegende Schamgefühle und soziale Einschränkungen, die bei bis zu 25 % der Betroffenen zur Frühberentung oder Modifizierung der Karrierewege führen. Damit ist der ET eine Erkrankung, die die Lebensqualität deutlich einschränken kann (Busenbark et al., 1991).

### KLINIK UND DIAGNOSESTELLUNG

Der ET ist eine langsam progredient verlaufende Erkrankung. Die lang feststehende Annahme, dass es sich beim ET um eine monosymptomatische Erkrankung handelt, wird aktuell von der Wissenschaft in Frage gestellt (Louis, 2014a, Louis, 2018c).

Das Kardinalsymptom des ET ist ein kinetischer Tremor, der bei Willkürbewegungen mit einer Frequenz von 4 - 12 Hz und in der Regel symmetrisch auftritt und zu Beginn Hände und Arme betrifft. (Clark and Louis, 2018, Louis, 2014b). Etwa 5 - 6 % der Patienten haben einen unilateralen Tremor. Schreitet die Erkrankung voran, kann der Tremor sich auf den Kopf

(z.B. den Nacken), die Stimme, das Gesicht und andere Körperregionen ausbreiten. Weibliches Geschlecht und Tremorstärke sind mit Kopf- und Stimmtremor assoziiert. In etwa 50 % der Fälle hat der Tremor eine Intentionskomponente. Auch ein posturaler Tremor kann bei essentiellem Tremor auftreten. Dieser hat dann typischerweise an den Handgelenken eine größere Amplitude als an den weiter proximal (Schultern, Ellenbogen) oder distal (metacarpophalangeal und phalangeal) gelegenen Gelenken. Generell ist die Amplitude des kinetischen Tremors höher als die des posturalen Tremors. In 20 % der Fälle kann zudem als Spätsymptom ein Ruhetremor auftreten, welcher dann eher nur die Arme betrifft und sich vom Parkinson-Ruhetremor unterscheidet, da er beim Bewegungsbeginn nicht supprimiert wird. Neben dem Auftreten von Tremor kann als motorisches Symptom häufig auch eine milde Gangataxie beschrieben werden (Rao and Louis, 2019). Charakteristisch für den essentiellen Tremor ist zudem die Besserung des Tremors auf Ethanolkonsum (Mostile and Jankovic, 2010).

In den letzten Jahren wurde das Augenmerk zunehmend auf nicht-motorische Symptome (Sengul et al., 2015, Louis, 2016) beim essentiellen Tremor gelegt. Diese beinhalten kognitive Einschränkungen (Sengul et al., 2015, Benito-Leon et al., 2006b, Benito-Leon et al., 2006a, Cersonsky et al., 2018, Collins et al., 2017, Louis et al., 2019), depressive Symptome (Louis et al., 2007a), Persönlichkeitsveränderungen (Thenganatt and Louis, 2012), Angststörungen, Veränderungen in Schlafmustern (Benito-Leon et al., 2013), Veränderungen in der visuellen Reaktionszeit (Jimenez-Jimenez et al., 2010) und sensorische Beeinträchtigungen (Benito-Leon et al., 2007, Ondo et al., 2003, Applegate and Louis, 2005). Unklar bleibt weiterhin, ob diese Symptome eine ursächliche Beziehung mit dem Krankheitsprozess haben.

Initial mag der Tremor leicht ausgeprägt und asymptomatisch sein, aber in der Mehrheit der Fälle verschlechtert sich die Symptomatik zunehmend. Unterschiedliche Muster des Krankheitsverlaufes wurden beschrieben. Generell ist die Progredienz bei spät beginnendem Tremor (> 45 Jahre) deutlich schneller als beim früh beginnenden.

Bis heute gibt es keine validierten serologischen, radiologischen oder pathologischen Marker, weswegen die Diagnosestellung im Sinne einer Ausschlussdiagnose weiterhin nach klinischen Kriterien erfolgt: Es fehlen einheitliche Diagnosekriterien, was zu großen Problemen bei epidemiologischen Studien zum ET führt. Eingesetzte Klassifikationsschemata sind die Konsensuskriterien der „Tremor Investigation Group“ (TRIG) (Findley & Koller, 1995) oder der „Movement Disorder Society“ (MDS) (Deuschl et al., 1998). Meist werden zuletzt genannte Konsensuskriterien der MDS benutzt. Danach sind notwendige Kriterien für die Diagnose des Essenziellen Tremors ein bilateraler Tremor der Hände mit oder ohne zusätzliche Tremorlokalisationen seit mindestens 3 Jahren in Abwesenheit anderer neurologischer Zeichen (wie z.B. Dystonie, Ataxie oder Parkinsonismus) (Haubenberger and Hallett, 2018). Unterstützend für die Diagnose eines ET sind ein langer Verlauf, eine positive Familienanamnese und eine Besserung der Tremorstärke nach Alkoholgenuss. Ausschlusskriterien sind das Vorhandensein anderer neurologischer Symptome, ein isolierter Kopf- oder Stimmtremor, ein orthostatischer Tremor, aufgaben- und positionsspezifische Tremores und ein plötzlicher Beginn bzw. eine schrittweise Verschlechterung. Da viele Patienten diese Definition nich im strikten Sinne treffen, wurde zuletzt die Kategorie des „essentiellen Tremor plus“ eingeführt. Diese Patienten können zusätzliche neurologische Symptome (Dystonie, Ataxie, leichte Gedächtnisstörungen etc. oder einen begleitenden Ruhetremor) haben. Hintergrund dieser Einteilung ist auch die Idee, zukünftig betroffene Patienten anhand dieser Symptome trennen und eventuell einer Ätiologie zuordnen zu können (Deuschl and Berg, 2018). Nach der aktuellen Revision der MDS-Klassifikation des Tremors werden die klinisch einheitlichen Tremorsyndrome abhängig von den Ätiologien auf zwei Achsen aufgetrennt (Bhatia et al., 2018). Die quantitativ bedeutsamste ätiologische Untergruppe ist vermutlich der altersassoziierte Tremor, der mit einer verkürzten Lebenserwartung einhergeht (Deuschl et al., 2015, Haubenberger and Hallett, 2018).

Als wichtigste Differentialdiagnosen sind der physiologische Tremor, der dystone Tremor, der beginnende Tremor bei Parkinsonsyndromen und der

psychogene Tremor zu nennen.Während einige Unterschiede in der klinischen Phänomenologie bzw. im Krankheitsverlauf und der Manifestation von Krankheitssymptomen klar auf die unterschiedliche Krankheitsdauer zurückgeführt werden können, gibt es andere Unterschiede, die aktuell noch nicht zu erklären sind und die dazu geführt haben, dass aktuell eine Einteilung in klinische Subtypen diskutiert wird. Hierbei würden der Erkrankungsbeginn, die Familienanamnese, das Vorhandenseins eines Kopftremors und das Vorhandensein/die Schwere zerebellärer Zeichen vermutlich eine Rolle spielen.

## ÄTIOLOGIE

Sowohl genetische als auch Umweltfaktoren scheinen ätiologisch relevant zu sein. Zwillingsstudien weisen auf einen großen Einfluss genetischer Faktoren hin: Lorenz et al. beschreiben Konkordanzraten bezüglich des Auftretens ET von 60 - 93 % bei monozygoten und 27 - 29 % bei dizygoten Zwillingen (Lorenz et al., 2004). Mögliche Erklärungen dafür wären einerseits eine unvollständige Penetranz, andererseits eine etwaige zusätzliche Relevanz von Umweltfaktoren an der Genese der Erkrankung. (Tanner et al., 2001). Eine autosomal-dominante Vererbung ist anzunehmen(Bain et al., 1994). In einer Studie zur familiären Aggregation konnte gezeigt werden, dass Verwandte in erster Linie von Patienten mit ET 5 Mal häufiger die Erkrankung entwickeln als die allgemeine Bevölkerung und die Entwicklung der Erkrankung 10 Mal wahrscheinlicher ist, wenn der Tremor im jungen Alter begann (Louis et al., 2001).

In 30 - 80 % der Fälle von ET liegt eine positive Familienanamnese vor. In Kopplungsanalysen konnten mittels parametrischer Methoden mehrere mögliche Genloci auf den Chromosomen 2pp22-p25 (Higgings et al., 1997), 3q13 (Gulcher et al., 1997) und 6p23 (Shatunov et al., 2006) identifiziert werden. Weiterhin fehlt jedoch der Nachweis der Krankheits-verursachenden Gene innerhalb dieser Genloci. Eine genetische Heterogenität muss angenommen werden. Eine Variante in der Sequenz des LINGO1- Gens(leucin-

rich repeat and Ig domain containing NOGO receptor gene) konnte bereits als Risikofaktor für die Entwicklung eines ET identifiziert werden. LINGO1 hat einen negativ regulierenden Einfluss auf neuronales Überleben und ist in der Regulierung axonaler Regeneration und der Oligodendrozytenreifung im zentralen Nervensystem relevant (Stefansson et al., 2009).

Das Vorkommen sporadischer Krankheitsfälle, die Variabilität des Erkrankungsalters in Familienstudien und das Fehlen einer vollständigen Krankheitskonkordanz in monozygotischen Zwillingen weisen auf zudem relevante, nicht genetische Faktoren hin. Eine große Bandbreite von Neurotoxinen wurde bereits untersucht, hierunter Blei, Alkohol und Harman-Alkaloide. Studien deuten darauf hin, dass einige der Toxine bei der familiären Form relevanter sind als bei der sporadischen Form, weswegen entweder eine Gen-Umwelt-Interaktion oder ein „two-hit"-Modell (höhere genetische Anfälligkeit gefolgt von der Exposition gegenüber Umweltfaktoren) ätiologisch anzunehmen ist. Die ätiologische Heterogenität deutet an, dass eher von einer Mehrheit von Krankheitsentitäten als von einer einzigen Krankheit auszugehen ist.

## PATHOPHYSIOLOGIE

Die Pathogenese des ET ist bis heute nur teilweise verstanden (Louis, 2014c, Louis and Lenka, 2017). Bezüglich des Ursprungs des Tremors werden mehrere theoretische Ansätze diskutiert. Im Tiermodell sowie in chirurgischen, post-mortem und neurophysiologischen Studien konnten das Kleinhirn, die untere Olive, der Nucleus ruber, der Thalamus, der Nucleus dentatus, der Kortex und deren Neurotransmittersysteme als in der Pathogenese relevante Hirnregionen identifiziert werden. Oliväre Afferenzen ziehen durch den inferoren Kleinhirnschenkel, um in zerebellären Nuclei zu enden oder Synapsen mit GABAergen, inhibitorischen Purkinje-Zellen im zerebellären Kortex zu bilden. Purkinje-Zellen senden inhibitorische Projektionen zu tiefliegenden

Kleinhirnkernen einschließlich des Nucleus dentatus. Zerebelläre Nuclei wiederum projezieren durch den Thalamus zum zerebralen Kortex, andere Projektionen enden im Nucleus ruber.

Weiterhin wird diskutiert, ob der ET primär 1) eine neurodegenerative Erkankung mit tatsächlichem progressivem Zelluntergang, 2) eine Erkrankung mit lokalisierter GABAerger Dysfunktion oder 3) eine Erkrankung, welche durch abnorme Oszillationen im Tremor-Netzwerk entsteht, ist.

Das traditionelle Modell des essentiellen Tremors geht von einem **zentralen Oszillator auf olivo-zerebello-thalamo-kortiko-spinaler Ebene** aus (siehe Abbildung 1), der den primären Generator des ET darstellt und durch periphere Komponenten moduliert wird. (Llinas and Volkind, 1973) (Colebatch et al., 1990). Ursache des ET wäre demnach eine Störung der Kommunikation in einem komplexen Schaltkreis des Gehirns. Zahlreiche Strukturen im Gehirn enthalten Neurone mit intrinischer oszillierender Aktivität: die inferiore Olive, der Locus ceruleus, der Nucleus ruber, der Thalamus, die zerebellären Nuclei, die Purkinje-Zellen, der Globus pallidus sowie der sensomotorische Kortex. Der inferioren Olive im Bereich der Medulla oblongata, die ins Kleinhirn projeziert, wird bei diesem Konzept bereits seit Anfang der 70er Jahre eine zentrale Bedeutung beigemessen (Lamarre and Mercier, 1971). Der Thalamus stellt dabei - unter anderen - eine wichtige Schaltstelle zwischen den kortikalen und subkortikalen Verbindungen dar (Raethjen and Deuschl 2012). Welche Komponente oder Komponenten die oszillatorische Aktivität hervorrufen, ist weiterhin unklar. Das traditionelle Modell eines zentralen Oszillators auf olivo-zerebello-thalamo-kortiko-spinaler Ebene konnte darüber hinaus nie empirisch belegt werden.

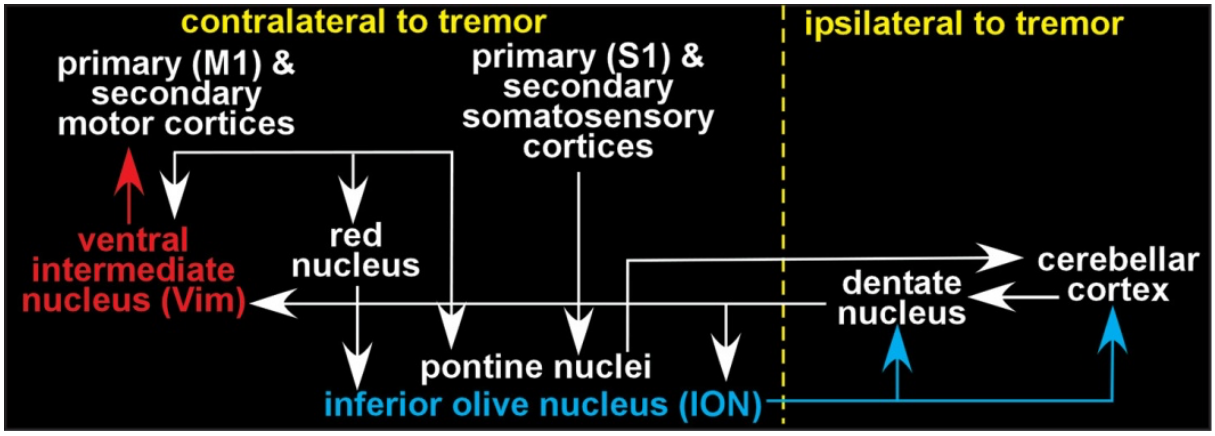


**ABBILDUNG 1: PATHOPHYSIOLOGIE DES ET: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER RELEVANTEN KOMPONENTEN (AUF ENGLISCH) DES OLIVO-ZEREBELLO-THALAMO-KORTIKO-SPINALEN NETZWERKES; AUS (SHURA ET AL.).**

Ein zweites Erklärungsmodell geht davon aus, dass eine **GABAerge Dysfunktion** das pathophysiologische Korrelat des ET ist (Zhang and Santaniello, 2019). Im Tiermodell ließen sich Harmalin-induziert rhythmische, tremorsynchrone Oszillationen aufzeichnen. Gap junctions, die die Neurone der inferioren Olive verbinden und reduziert GABAerg-inhibiert werden, entladen sich dabei hypersynchron und rhythmisch. Die generierten rhythmischen Signale werden über Zerebellum und Thalamus nach kortikal fortgeleitet. So lässt sich auch die therapeutische Wirkung von Alkohol und Topiramat erklären, welche an einer bestimmten Form des GABA-A-Rezezptors angreifen. Dieser ist vor allem im Zerebellum lokalisiert. Die Aktivierung des Rezeptors kann die Oszillationen im Netzwerk gut supprimieren. Unter pathologischen Bedingungen werden diese Rezeptoren nicht ausreichend aktiviert. Die zugrundeliegende Pathologie könnte daher die GABA-A-Rezeptoren betreffen. Post-mortem Studien haben niedrigere Level von GABA-A und GABA-B Rezeptoren im Nucleus dentatus von Patienten mit ET nachweisen können (Paris-Robidas et al., 2012). Der eingeschränkte inhibitorische Einfluss der Purkinje-Zellen könnte zu einer verstärkten Inhibierung der tief liegenden Kleinhirnkerne und nachfolgender Überaktivität führen, welche sich über das zerebello-thalamo-kortikale Netzwerk ausbreiten könnte.

Aus vielerlei Gründen gerät das traditionelle Erklärungsmodell als weitestgehend physiologisches Konstrukt immer mehr in die Kritik (Louis,

2014c, Louis and Lenka, 2017). Aktuell richtet sich die Aufmerksamkeit der Forschung zunehmend auf die Rolle des Zerebellums in der Pathogenese des ET (Louis, 2018a). Neben den Ergebnissen bildgebender Studien (Coenen et al., 2014, Sharifi et al., 2014) deuten die Ergebnisse klinischer Studien auf die Relevanz des Kleinhirns in der Pathogenese des ET hin (Louis, 2014c, Benito-Leon and Labiano-Fontcuberta, 2016, Filip et al., 2016, Marin-Lahoz and Gironell, 2016). Des Weiteren zeigte sich bespielsweise eine Reduktion bzw. ein Verschwinden des ispilateralen posturalen Tremors nach einer zerebellären Hämorraghie (Rajput et al., 2008). Neuropathologische Erkenntnisse deuten auf einen ursächlichen **neurodegenerativen Prozess** hin. In neueren, kontrollierten postmortem Studien ließen sich mehrere strukturelle Veränderungen im zerebellären Kortex nachweisen: So beschrieben Louis et al. 2007 bei drei Viertel der untersuchten ET-Patienten degenerative zerebelläre Auffälligkeiten wie Purkinje-Zell-Verluste mit Torpedo-Zellen (Anschwellung bzw. Verdickung der proximalen Axonabschnitte der zerebellären Purkinjezellen), Anschwellen von Dendriten und Purkinje-Zell-Heterotopien. Das restliche Viertel zeigte Lewy-Körperchen im Bereich des Hirnstamms, insbesondere des Locus coeruleus. In Nachfolgeuntersuchungen, u.a. von Shill et al., konnten die zerebellären Auffälligkeiten bestätigt werden, nicht jedoch die im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei ET Patienten erhöhten Rate an Lewy-Körperchen (Louis et al., 2007b, Shill et al., 2008, Yu et al., 2012, Shill et al., 2016). Kontrovers wird weiter diskutiert, ob all diese neuropathologischen Veränderungen Ursache oder funktionelle Folge des ET sind. Weiterhin ist ungeklärt, ob der ET als neurodegenerative Erkrankung zu verstehen ist (Louis, 2009).

Zusätzliche Evidenz phänotypischer und pathologischer Heterogenität deutet darauf hin, dass der ET nicht als eine einzige Krankheitsentität zu verstehen und ein einziges pathophysiologisches Modell als unwahrscheinlich anzunehmen ist, um die Gesamtheit dessen, was aktuell als „essentieller Tremor“ definiert wird, einzuschließen (Louis, 2018b).

## THERAPIE

Im Gegensatz zu den zunehmenden Erkenntnissen bezüglich der Pathogenese des ET bleibt die Therapie dieser Erkrankung weiterhin rein sympomatisch (Hedera et al., 2013). Abhängig von der Schwere des Tremors, den durch Tremor bedingten Einschränkungen und dem persönlichen Leidensdruck des Patienten stehen verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsansätze zur Verfügung.

Für leichte Formen des ET ist ein nicht-medikamentöser Therapieversuch mit Entspannungsübungen und Verhaltenstherapie sowie die Vermeidung tremorverstärkender Einflussfaktoren wie zum Beispiel Lithium, diversen Antipsychotika, Coffein oder Kortikosteroiden in Erwägung zu ziehen.

Sind krankheitsbedingt alltägliche Aktivitäten subjektiv stark eingeschränkt, so ist eine medikamentöse Behandlung angezeigt. Alle zur Behandlung des ET eingesetzten tremorreduzierenden Medikamente wurden zufällig entdeckt und ursprünglich für andere Indikationen entwickelt und zugelassen. Dies wird sich erst mit Etablierung eines geeigneten Tiermodells beim ET ändern können. Insgesamt sprechen leider etwa die Hälfte der Patienten mit ET nicht auf die medikamentöse Therapie an (Louis, 2001).

Entsprechend der gültigen internationalen Therapierichtlinien gelten aktuell zwei Substanzen als erste Wahl für die Therapie des essentiellen Tremors: Primidon und Propranolol bzw. deren Kombination in maximal tolerierbarer Dosis.

Propranolol ist ein kombinierter beta1-beta2-Rezeptorblocker und die einzige von der FDA zugelassene Medikation in der Behandlung des essentiellen Tremors. Auch wenn generell davon auszugehen ist, dass der ET innerhalb des zentralen Nervensystems generiert wird, ist vermutlich eine Blockade der peripheren, nichtkardialen beta-2-Rezeptoren, die in den Mukskelspindeln lokalisiert sind, für die Wirksamkeit von Propanolol bei der Behandlung des ET verantwortlich (Abila et al., 1985). Der tremorreduzierende Effekt konnte erstmals 1965 nachgewiesen werden (Owen and Marsden, 1965). Seither

haben zahlreiche kontrollierte Studien die Wirksamkeit bestätigt. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt eine Tagesdosis von 30 bis 320 mg. Oft stellt das Nebenwirkungsprofil von Propranolol mit Hypotonie, Bradykardie, Sedierung, Impotenz, Hautveränderungen, Verstärkung von Diabetes, Depression etc., besonders bei alten Menschen, einen therapielimitierenden Faktor dar. Als Kontraindikationen sind vor allem obstruktive Atemwegserkrankungen und bradykarde Herzrhythmusstörungen zu nennen.

Das Antikonvulsivum Primidon, was chemisch zur Wirkstoffgruppe der Barbiturate zu zählen ist, wird zu Phenobarbital und Phenylethylmalonamid (PEMA) metabolisiert. Für die antikonvulsive Wirkung werden sowohl Primidon selbst als auch seine aktiven Metabolite verantwortlich gemacht. Im Gegensatz dazu ist die Tremor-supprimierende Wirkung von Primidon wesentlich effektiver als die seiner Metabolite alleine, weswegen man aktuell Primidon die gewünschte Tremor-supprimierende Wirkung zuschreibt. Erstmals wurde die Wirksamkeit von Primidonin der Behandlung des ET 1981 gezeigt (O'Brien et al., 1981). Vor allem zu Beginn der Therapie zeigt Primidon oft ausgeprägte Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Verlangsamung, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Verschwommensehen oder Gleichgewichtsstörungen, bei bis zu drei Viertel der Patienten im Sinne einer akuten toxischen Reaktion, die charakteristischerweise innerhalb weniger Tage selbstlimitierend ist. Es wird daher empfohlen, die Therapie niedrig dosiert zu beginnen und dann langsam aufzusättigen. Bei einer Maximaldosis des Medikamentes von 1000 mg betragen die für ET empfohlene Tagesdosierungen 30-500 mg.

Wenn Propranolol und Primidon nach einer ausreichenden Aufdosierung aufgrund von limitierenden Nebenwirkungen oder insuffizienter Symptomkontrolle keinen zufriedenstellenden Therapieeffekt bewirken konnten, wird die Kombination beider Substanzen in einer maximalen tolerierten Dosis empfohlen.

Sollte auch dies kein befriedigendes Ergebnis liefern, so stehen eine Reihe von möglichen medikamentösen Therapiealternativen zur Verfügung, für den Nachweis deren Wirksamkeit es jedoch nur eine begrenzte Anzahl randomisiert

kontrollierter Studien gibt. Hier sind Topiramat, Alprazolam, Gabapentin und andere beta-Blocker zu nennen (Deuschl et al., 2011, Zesiewicz et al., 2011). Nachgewiesen ineffektive Medikamente, die nicht empfohlen werden, sind Levetiracetam, Amifampridin, Funarizin, Trazodon, Pindolol, Acetazolamid, Mirtazapin, Nifedipin und Verapamil (Zesiewicz et al., 2011).

Die medikamentöse Behandlung des Kopf- und Stimmtremors ist weniger effektiv als die des klassichen Handtremors. Auch wenn Propranolol und Primidon für die Therapie des essentiellen Kopftremors empfohlen wurden, so spielt hier vor allem die lokale Injektion von Botulinumtoxin in die betroffenen Muskeln therapeutisch eine große Rolle (Pahwa et al., 1995).

Erweist sich ein im Alltag zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen führender ET als medikamentös therapierefraktär, was etwa 55 % der medikamentös behandelten Patienten betrifft (Louis, 2001), so besteht die Option einer chirurgischen Behandlung. Die zur Verfügung stehenden chirurgischen Modalitäten lassen sich generell in drei Kategorien einteilen: 1) Ablation (Thalamotomie), 2) Tiefe Hirnstimulation und 3) nicht invasive (z.B. transkranielle Magnetstimulation) und oberflächliche Hirnstimulation (z.B. extradurale oder subdurale Stimulation des Motorkortex), welche aktuell noch experimenteller Art sind und hier nicht weiter dargestellt werden (Picillo et al., 2015).

Die ablativen Verfahren lassen sich weiter in Radiofrequenzablation, Gamma-knife-Thalamotomie (Campbell et al., 2015) und MRT-geführte, fokussierte Ultraschall-Thalamotomie unterteilen, wobei die Radiofrequenzablation als invasives Verfahren von der Gamma-knife-Thalamotomie und der MRT-geführten, fokussierten Ultraschall-Thalamotomie als nicht invasive Techniken abgegrenzt werden muss.

Die Tiefe Hirnstimulation des VIM hat sich inzwischen zur Behandlung des medikamentös therapierefraktären Tremors als stereotaktische, neurochirurgische Bahandlungsoption der Wahl etabliert. Seit der FDA-

Zulassung im Jahr 1997 konnte in vielen Studien die Wirksamkeit nachgewiesen werden.

Zunehmend gerät aktuell die oben genannte MRT-geführte, fokussierte Ultraschall-Thalamotomie als nicht invasives ablatives Verfahren in den Fokus der Wissenschaft: Die Kombination eines hochintensiven fokussierten Ultraschalls mit einer Magnetresonanztomographie-Bildgebung („magnetic Resonance imaging-guided High Intensity Focused Ultrasound“, MRgFUS) ermöglicht hierbei die Platzierung einer inzisionsfreien Läsion im thalamischen VIM. Die Resultate einer randomisierten Studie zur Wirksamkeit dieses Verfahrens wurden kürzlich publiziert (Elias et al., 2016): Patienten, die mit Thalamotomie behandelt wurden, erfuhren (auch über eine 12-monatige Follow-up Phase) eine 50 %-ige Verbesserung des Tremors. Nebenwirkungen beinhalteten Gangstörungen in 36 % der Fälle und Parästhesien in 38 % der Fälle. Die Methode kann aufgrund der aus der läsionellen Thalamotomie bekannten Dysarthrie bei bilateralen Thalamusläsionen nur einseitig eingesetzt werden und ist daher für Stimm- und Kopftremores nicht geeignet. In den USA hat die MRT-geführte, fokussierte Ultraschall-Thalamotomie 2016 eine FDA-Zulassung für die Behandlung des therapieresistenten essentiellen Tremors erhalten. In Deutschland ist diese nicht-invasive Technik noch relativ neu und noch nicht etabliert.

## NUCLEUS VENTRALIS INTERMEDIUS

### ANATOMIE

Der Nucleus ventralis intermedius (VIM) ist Teil des ventrolateralen Thalamus, etwa 4 x 6 x 6 mm³ groß (Nowinski et al., 2008) und ein etabliertes Zielgebiet in der funktionellen Neurochirurgie des Tremors (Tsolaki et al., 2018). Genaue Kenntnisse über die anatomischen Verhältnisse spielen eine große Rolle für den therapeutischen Erfolg. Diverse auf Histologie oder Zytochemie basierende

Methoden der Nomenklatur wurden bereits bei der Klassifizierung der Anatomie des Thalamus angewandt und über 120 thalamische Kerne konnten identifiziert werden (Mai and Majtanik, 2019). Der für die präoperative Planung der Tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit essentiellem Tremor am häufigsten genutzte stereotaktische Atlas des Gehirns ist weiterhin der von Schaltenbrand und Wahren (Schaltenbrand G, Wahren W: Atlas for Stereotaxy of the Human Brain. Stuttgart, Thieme, 1977, Schaltenbrand G, Wahren W: Atlas for Stereotaxy of the Human Brain. Stuttgart, Thieme, 1997), der sich der Terminologie für die Anatomie des Thalamus von Hassler bedient.

Der Begriff „VIM“ stammt ursprünglich aus der Nomenklatur der Thalamuskerne von Hassler (Hassler, 1950). Anatomisch wird der motorische Thalamus nach Hassler in Nucleus lateralis polaris (nigrale Afferenzen), Nucleus ventralis oralis anterior (Voa; pallidale Afferenzen), Nucleus ventralis oralis posterior (Vop; zerebelläre Afferenzen), VIM (propriozeptive Afferenzen kontralateraler Gelenke) und Nucleus ventrocaudalis (Afferenzen des medialen und trigeminalen Lemniskus) unterteilt (Parras et al., 2021). Klinisch sind als Zielgebiete für stereotaktische Eingriffe bei Bewegungsstörungen die ventralen Anteile des motorischen Thalamus, die zerebelläre Afferenzen erhalten, relevant. Nach Hassler beinhalten diese den VIM und Vop (Ilinsky and Kultas-Ilinsky, 2002). Hirai und Jones (Hirai and Jones, 1989) unterteilen den ventralen Thalamus in ventrolateral anteriore (VLa; pallidale Afferenzen) und ventrolateral posteriore (VLp; zerebelläre Afferenzen) Nuclei. Der nach Hassler definierte VIM entspricht hier dem inferioren Anteil des VLp. Elektrophysiologische Untersuchungen bestätigen, dass die für Tremorgenerierung und –behandlung relevanten Tremorneurone in den thalamischen Arealen mit zerebellären Afferenzen lokalisiert sind, sprich im VIM und Vop nach Hassler bzw. im VLp nach Hirai und Jones (Brodkey et al., 2004).

Unmittelbar posterior des VIM befindet sich der Nucleus ventralis caudalis (Vc), der sensorische Afferenzen vom medialen Lemniskus erhält. Der Vc reicht weiter nach lateral als der VIM, was bei der Interpretation von elektrophysiologischen und Stimulationsdaten während einer THS

berücksichtigt werden sollte. Auch innerhalb des Vc befinden sich Tremorzellen, in der Regel nahe der Grenze zwischen dem Vc und dem VIM. Die anteriore Grenze des VIM stellt der Nucleus ventralis oralis posterior dar, in dem Tremorzellen und „voluntary"- Zellen lokalisiert sind. Medial des VIM liegt der Nucleus centralis, lateral des VIM findet sich die Capsula interna. Dorsal liegt der Nucleus centrolateralis und die dorsale Gruppe der thalamischen Kerne. Ventral sind die Faserstrahlung des medialen Lemniskus und die Zona incerta gelegen. Die anatomische Nähe zu funktionell relevanten Strukturen spielt hinsichtlich des Auftretens von stimulationsinduzierten Nebenwirkungen eine Rolle. Die Neurone im VIM sind somatographisch – im Sinne eines Homunkulus – organisiert (siehe Abbildung 4). So liegen die Beine repräsentierende Zellen lateral, an die Capsula interna angrenzend. Die Arme repräsentierende kinesthetische Zellen befinden sich medial und das Gesicht repräsentierende Zellen liegen medial, an den zentralen Thalamuskern angrenzend (Hamani et al., 2006, Tani et al., 2014).

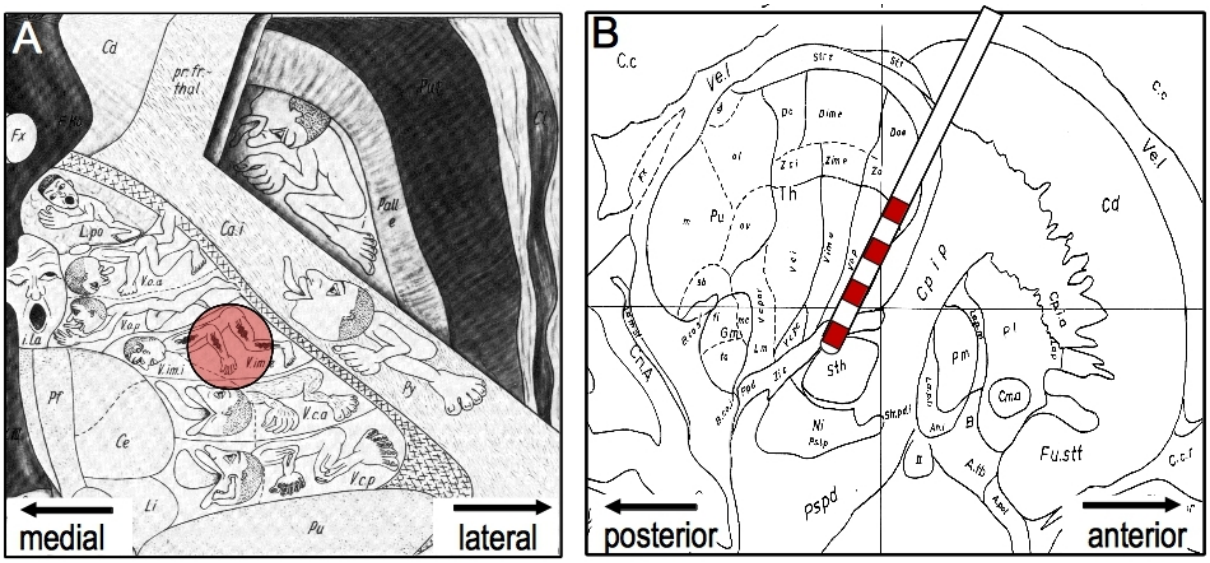


**ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER STEREOTAKTISCHEN ZIELSTRUKTUREN FÜR DIE VIM-THS, AXIAL (A) UND SAGITTAL (B). B ZEIGT DIE IMPLANTIERTE ELEKTRODE IM VIM; AUS (TANI ET AL., 2014).**

Im VIM können kinesthetische, Tremor- und „voluntary"- Zellen gefunden werden. Kinesthetische Zellen haben eine erhöhte Aktivität bei passiver Bewegung kontralateraler Gelenke, wohingegen „voluntary"- Zellen eine

erhöhte Aktivität kurz bevor oder während einer Bewegung aufweisen. Tremorzellen feuern charakteristischerweise rhythmisch mit zunehmender Rate und Intensität bei kontralateralem Bewegungs- und Haltetremor.

Der VIM ist zentral im zerebello-thalamo-kortikalen Netzwerk lokalisiert, in dem - nach dem traditionellen pathophysiologischen Modell zur Entstehung des ET - pathologische Oszillationen generiert werden, die vermutlich den Tremor hervorrufen. Den kortikalen Fokus in diesem Tremornetzwerk stellt der primäre Motorkortex dar, der durch den dentato-rubro-thalamischen Trakt via des VIM mit dem Nucleus dentatus des kontralateralen Zerebellums verbunden ist. Dies konnte sowohl in zahlreichen Diffusionskonnektivitäts-basierten Studien (Akram et al., 2018, Hyam et al., 2012, Klein et al., 2012, Tian et al., 2018, Wintermark et al., 2014) als auch in vorherigen nicht-humanen Primaten-Studien (Baker et al., 2010, Sakai et al., 2000, Hirai and Jones, 1989, Ilinsky and Kultas-Ilinsky, 2002) gezeigt werden. Man geht davon aus, dass der VIM die primäre thalamische Struktur für zerebelläre Afferenzen ist, um danach zu vorrangig motorischen kortikalen Arealen zu projezieren, die Bedeutung für die Initiierung und Kontrolle von Bewegungen spielen.

### VIM als möglicher Stimulationsort bei essentiellem Tremor

Der VIM des Thalamus ist eine etablierte Zielstruktur für stereotaktische Ablationen und Tiefe Hirnstimulation in der Behandlung des Tremors bei Parkinson und ET. Die Tiefe Hirnstimulation im VIM des Thalamus ist in Deutschland seit Mitte der Neunzigerjahre zur Behandlung eines pharmakotherapeutisch nicht beherrschbaren ET zugelassen (Benabid et al., 1991, Deuschl et al., 2011). Die Wirksamkeit der Stimulation auf den Handtremor ist erwiesen und wird mit einer Verbesserung von über 90 % angegeben (Baizabal-Carvallo et al., 2014). Kopf- und Stimmtremores können auch durch unilaterale Stimulation positiv beeinflusst werden, sprechen jedoch besser auf eine bilaterale Stimulation an, wobei hier die Gefahr von

unerwünschten Wirkungen, insbesondere einer Dysarthrophonie, steigt (Lyons and Pahwa, 2004).

Neben dem VIM werden der thalamische Nucleus ventralis oralis anterior und posterior, die posteriore subthalamische Areal, der Nucleus subthalamicus und zuletzt vermehrt der dentato-rubro-thalamische Trakt als mögliche alternative Stimulationsorte diskutiert (Coenen et al., 2014, Holslag et al., 2018, Xie et al., 2012).

## Tiefe Hirnstimulation

### Historische Entwicklung

Die Geschichte der Stereotaxie begann mit ihrem Einsatz zur Behandlung von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen sowie Schmerz. Die Einführung der stereotaktischen Technik durch Spiegel et al. 1947 verbesserte hierbei – gemeinsam mit der folgenden Entwicklung detaillierter stereotaktischer Atlanten - die Möglichkeit einer präziseren Zielpunktbestimmung enorm. 1948 führte Lawrence Pool die erste chronische THS Intervention im Nucleus dentatus bei einer Patientin mit Depression und Anorexie, durch (Krauss et al., 2021). In den 50er Jahren wurden dann mittels stereotaktischer Techniken Läsionen in ventrolateralen oder ventroanterioren thalamischen Kernen zur Behandlung von Tremor gesetzt (Pycroft et al., 2018). Kurzfristig verlor die Stereotaxie-Forschung auf dem Gebiet der Tremorbehandlung durch die Entwickung der L-DOPA-Therapie zur Behandlung des Morbus Parkinson in den späten 60er Jahren an Bedeutung. So wurde in den 70er Jahren die THS vor allem zur Behandlung von Schmerz eingesetzt. Mitte der 70er brachte Medtronic das erste konventionell erhältliche, voll implantierbaren THS-System auf den Markt. 1987 berichteten Benabid et al. über die erste erfolgreiche Tremor-Behandlung durch eine thalamische THS (Benabid et al., 1987). Im

Jahr 1993 führten Pollak et al. erstmals eine THS des Nucleus subthalamicus bei einem Patienten mit Morbus Parkinson durch (Krack et al., 1997).

Im Jahr 1995 wurde die THS zur Behandlung des Tremors in Europa zugelassen. Es folgten 1998 die CE-Zertifizierung der zweiseitigen Stimulation des Nucleus subthalamicus und des Globus pallidum internus und 2002 die FDA (Food and Drug Administration)-Zulassung der THS im Nucleus subthalamicus für dei Behandlung der Parkinson-Erkrankung. Die Zulassung der Tiefen Hirnstimulation für Dystonien erfolgte 2003 in Europa. In den USA wurde das therapeutische Verfahren der Tiefen Hirnstimulation 2003 zur Behandlung von Dystonien und 2009 für Zwangsstörungen im Sinne einer HDE (Humanitarian Device Exemption: Ausnahmegenehmigung für die Zulassung von Medizinprodukten) eingeführt.

Des Weiteren konnte die Tiefe Hirnstimulation bereits erfolgreich zur Behandlung von Tourette-Syndromen, Depressionen, Epilepsie und anderen Krankheiten außerhalb des Formenkreises der Bewegungsstörungen eingesetzt werden. Für diese Erkrankungen ist die Behandlung bisher jedoch nicht zugelassen.

### FUNKTIONSPRINZIP

Trotz des unverkennbar hohen klinischen Stellenwerts der Tiefen Hirnstimulation bleibt der zugrundeliegende therapeutische Mechanismus der Hochfrequenzstimulation weiter ungeklärt. Verschiedene Erklärungsansätze wurden aufgestellt und werden weiter kontrovers diskutiert (Lozano and Lipsman, 2013). Nach den frühen Hypothesen über den zugrundeliegenden Mechanismus setzt die THS eine reversible Läsion, wobei Neuronen nahe der Stimulationselektrode inhibiert werden. Diese basiert auf den beobachteten Gemeinsamkeiten der klinischen Effektivität von Ablation und Hochfrequenzstimulation. Mehrere Theorien wurden etabliert, um die Reduktion neuronaler Aktivität innerhalb des Zielgebietes durch THS zu erklären:

Depolarsationsblock, Neurotransmitterdepletion oder auch die Stimulation präsynaptischer Terminalen mit folgender Neurotransmitterfreisetzung (Montgomery and Gale, 2008). Zunehmende Evidenz steht dieser Inhibitionstheorie gegenüber und deutet darauf hin, dass Axone und Dendriten im Stimulationsgebiet aktiviert werden und es somit zu einer Zunahme des Outputs kommt (Herrington et al., 2016). Auf den ersten Blick scheinen eine Zunahme im Output des stimulierten Nucleus und eine lokale Inhibierung des stimulierten Areals unvereinbar. Ein mögliches Erklärungsmodell hierfür stellt jedoch das Konzept der „informational lesion“ dar, wonach die extrinsische Stimulation oberhalb einer kritischen Frequenz die intrinsische Aktivität maskiert und so die pathologische Aktivität innerhalb des thalamo-basalo-ganglio-kortikalen Netzwerkes reguliert wird (Grill et al., 2004). So ließe sich auch erklären, warum die Symptombesserung von einer ausreichend hohen Stimulationsfrequenz abhängt und warum THS und Ablation analoge klinische Effekte hervorrufen.

Neuerliche Theorien wie die von McIntyre et al. gründen auf Netzwerk-basierten Ideen, wobei die Stimulations-induzierte Unterbrechung pathologischer Netzwerk–Oszillationsmuster zu einer Regulierung neuronaler Signalmuster innerhalb des kortiko-basalo-thalamo-kortikalen Netzwerkes führen könnte (McIntyre and Hahn, 2010).

### ANWENDUNGSGEBIETE

Das Verfahren der Tiefen Hirnstimulation hat sich inzwischen in der Behandlung von neurologischen Bewegungsstörungen wie dem idiopathischen Parkinson-Syndrom, der Dystonie und dem ET zu einem Behandlungsstandard etabliert. Zunehmend wird die THS auch erforscht für weitere Anwendungsbereiche, zuletzt insbesonders für psychiatrische Erkrankungen wie den Zwangserkrankungen und der schweren Depression (Lozano et al., 2019). Tabelle 1 gibt einen Überblick über etablierte und mögliche Indikationen für die THS und die entsprechende Zielstrukturen.

**TABELLE 1: AKTUELL FÜR DIE THS ETABLIERTE UND UNTERSUCHTE INDIKATIONEN UND MÖGLICHE ZIELSTRUKTUREN, MODIFIZIERT NACH (LOZANO ET AL., 2019). ABKÜRZUNGEN AUF ENGLISCH: ALIC, ANTERIOR LIMB OF THE CAPSULA INTERNA; BNST, BED NUCLEUS OF STRIA TERMINALIS; CM, CENTROMEDIAN; CM-PF, CM–PARAFASCICULAR; GPE, GLOBUS PALLIDUS EXTERNUS; GPI, GLOBUS PALLIDUS INTERNUS; ITP, INFERIOR THALAMIC PEDUNCLE; NACC, NUCLEUS ACCUMBENS; OFC, ORBITOFRONTAL CORTEX; PPN, PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS; SCC, SUBGENUAL CINGULATE CORTEX; STN, SUBTHALAMIC NUCLEUS; VL, VENTRAL LATERAL; VS, VENTRAL STRIATUM; VTA, VENTRAL TEGMENTAL AREA.**

| Erkrankung | Mögliche Zielstrukturen für THS | Studienphase |
|---|---|---|
| Idiopathisches Parkinson Syndrom, Dystonie, essentieller Tremor | STN, GPi, GPe, VL Thalamus, PPN und Rückenmark | Behandlungsstandard |
| Schwere Depression | SCC, NAcc, Habenula und mediales Vorderhirnbündel | Phase III |
| Zwangserkrankungen | NAcc, BNST, ITP, ALIC und STN | Phase II/III |
| Tinnitus | Hörbahn und Nucleus caudatus | Phase I |
| Tourette-Syndrom | GPi und CM-Pf | Phase I |
| Schizophrenie-Positivsymptome | Temporaler Kortex und NAcc | Präklinisch |
| Schizophrenie-Negativsymptome | NAcc, VTA und SCC | Präklinisch |
| Schmerz | Sensorische Nervenbahnen, periventrikuläre und periaquäduktale Areale, Gyrus cinguli und Insula | Phase I/II |
| Suchterkrankungen | NAcc | Phase I/II |
| Anorexia nervosa | SCC und NAcc | Phase II |
| Alzheimer Erkrankung | Fornix, entorhinaler Kortex, Hippocampus, Gyrus cinguli, Precuneus, frontaler Kortex und Nucleus basalis | Phase II/III |
| Epilepsie | Zentromedialer Thalamus, Nucleus ant. thalami und Anfallsherd | Phase II/III |

## NEBENWIRKUNGEN BEI VIM-STIMULATION

Wie bei allen chirurgischen Verfahren müssen auch bei einer Tiefen Hirnstimulation die Risiken in Betracht gezogen werden. Prinzipiell können diese in neurochirurgische Risiken, stimulationsinduzierte Nebenwirkungen und gerätebedingte Komplikationen eingeteilt werden.

Die stimulationsinduzierten Nebenwirkungen der THS sind reversibel und meist milder Ausprägung. Am häufigsten werden hierbei Parästhesien, Dysarthrie und Ataxie beobachtet. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die bilaterale Stimulation mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen assoziiert ist als die unilaterale (Pahwa et al., 2006, Baizabal-Carvallo et al., 2014). Das Auftreten einer Dysarthrie ist insgesamt die häufigste beobachtete Nebenwirkung. Sie tritt bei unilateraler Stimulation in 11 - 38,5 % der Fälle verglichen mit 22 - 75 % bei bilateraler Stimulation auf. Gleichgewichtsstörungen bis hin zu leichter Ataxie können auftreten, wenn sich der Effekt der Stimulation auf die untere Grenze des VIM bis in die subthalamische Region, den dento-thalamischen Trakt betreffend, ausbreitet (Groppa et al., 2014). Eine Ataxie tritt bei 56 - 85,7 % bei bilateraler bzw. 9,1 - 16,7 % bei unilateraler Stimulation auf. Parästhesien kommen auch häufig vor und lassen sich auf eine Mitstimulation des Nucleus ventralis caudalis zurückführen. Darüber hinaus werden als weniger häufig auftretende stimulations-bedingte Nebenwirkungen unter anderem eine transiente Hemiparese oder Dystonien beschrieben (Dallapiazza et al., 2019). Durch eine Anpassung der Stimulationsparameter kann diesen Nebenwirkungen häufig entgegengewirkt werden.

Zu den häufigsten chirurgischen Komplikationen bei der thalamischen THS zählen intrazerebrale Hämorrhagien in 0,5 - 1,5 % der Fälle und Wundinfektionen bei 1,7 - 5,4 %. Hardware-bezogene Komplikationen beinhalten zum Beispiel Verlagerung oder Bruch einer Elektrode sowie Fehlfunktionen von Systemkomponenten oder des Impulsgenerators (1,4 - 3,8 %) (Dallapiazza et al., 2019).

Insgesamt scheint diese invasive Therapiealternative eine ausgesprochen sichere Behandlung mit nur wenigen schwerwiegenden Nebenwirkungen darzustellen.

## Diffusions-Tensor-Bildgebung

### Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

Die Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (abgekürzt DW-MRI oder DWI) basiert auf der nichtinvasiven Messung und räumlichen Darstellung der Diffusion von Wassermolekülen in biologischen Geweben und kann so deren Mikrostruktur viel genauer wiedergeben, als dies bildlich aufgelöst möglich ist. Der Einfluss der Diffusion auf kernspintomographische Signale konnte bereits 1950 von Bloch beschrieben werden. LeBihan hatte 1986 nach jahrelanger Weiterentwicklung des Verfahrens erstmals die DWI am menschlichen Gehirn angewandt (Le Bihan et al., 1986).

Die DWI hat sich in der akuten Schlaganfalldiagnostik inzwischen zum Goldstandard etabliert (Schellinger et al., 2010, Simonsen et al., 2015) und findet zunehmend auch in der Diagnostik von ZNS-Tumoren, Erkrankungen der weißen Substanz und Detektion von Malignomen und Metastasen Anwendung (Baliyan et al., 2016).

Molekulare Grundlage der diffusionsgewichteten MRT ist die sogenannte Brownsche Molekularbewegung. 1827 entdeckte der schottische Botaniker Robert Brown unter dem Mikroskop, wie Pollen in einem Wassertropfen unregelmäßig zuckende Bewegungen machten. Damals als "essence of life" fehlgedeutet, konnte erst 1905 Einstein die thermische Energie der Teilchen als Ursache des beobachteten Phänomens identifizieren.

Abhängig von der lokalen Mikrostruktur kann man isotrope von anisotroper Diffusion unterscheiden. Bei isotroper Diffusion ist die Diffusion

uneingeschränkt und in alle Richtungen gleich groß (beispielsweise im Liquor cerebrospinalis), während bei anisotroper Diffusion die Bewegung der Wassermoleküle durch gewisse Barrieren eingeschränkt wird (beispielsweiße in der weißen Substanz durch Myelinscheiden oder axonale Membranen). Je größer die Anisotropie, umso gerichteter und linearer ist die Diffusion der Wassermoleküle. Zur Charakterisierung anisotroper Diffusion wurde das Tensormodell entwickelt, wonach die Diffusion von Wassermolekülen in drei Dimensionen beschrieben wird (siehe unten) (Nucifora et al., 2007).

Kurz zusammengefasst werden bei der DWI gemäß der Stejskal-Tanner-Sequenz (Stejskal and Tanner, 1965) in sehr kurzem zeitlichen Abstand zwei Pulse magnetischer Feldgradienten entgegengesetzter Richtung eingesetzt, um so etwaige Diffusionsbewegungen von Wassermolekülen in der Zeit zwischen erstem dephasierendem Gradientenpuls und zweiten rephasierenden Gradientenpuls detektieren zu können (Rodrigues et al., 2018). Typischerweise werden 3 orthogonale dreidimensionale Gradienten geschaltet, jeweils für die x-, y- und z-Achse. So kann der „scheinbare“ Diffusionskoeffizient ADC („Apparent Diffusion Coefficient“) berechnet werden, welcher das Ausmaß der Wasserdiffusion wiedergibt.

### Diffusions-Tensor-Bildgebung

Das oben dargestellte Verfahren der DWI hat die Limitation, dass die Diffusion lediglich in einer Gradientenrichtung und damit nur in einer Raumrichtung gemessen werden kann. Durch Inkorporation der Richtungsabhängigkeit in eine DWI-Messung erhält man die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI). Mit ihr lässt sich nicht nur isotrope Diffusion, bei der die Diffusion entlang der 3 Hauptachsen gleich ist, sondern auch anisotrope Diffusion erfassen. 1995 wurde diese Methode erstmals durch Basser et al. beschrieben (Basser et al., 1994). Misst man die ADCs entlang mindestens 6 verschiedener Gradientenrichtungen, lässt sich das dreisimensionale Diffusionsverhalten jeder Volumeneinheit (Voxel) im entsprechenden Schnittbild berechnen. Das

zugundeliegende Modell ist eine symmetrische 3 x 3-Matrix, welche Diffusionstensor genannt wird und die Diffusion in alle drei Raumrichtungen darstellt. Durch eine mathematische Operation („eigendecomposition“) lassen sich die Eigenvektoren, welche die Diffusionsrichtung repräsentieren, und die Eigenwerte, welche das Ausmaß der Diffusion in jeder dieser Richtungen wiedergeben, erhalten (Lope-Piedrafita, 2018).

Die in einem Diffusionstensor enthaltene Information lässt sich mathematisch durch sogenannte Tensor-Glyphen beschreiben. Die verbreitesten Tensor-Glyphen sind Ellipsoide, deren Hauptachse durch den Wert und die Richtung der jeweils größten Diffusion im dazugehörigen Voxel definiert ist. Ist der Diffusionskoeffizient in allen Raumrichtungen etwa gleich groß, wie dies zum Beispiel bei der nahezu freien Diffusion in den Liqourräumen der Fall ist, so ähnelt das Diffusions-Ellipsoid einer Kugel. In Medien mit streng ausgerichteten Strukturen, wie beispielsweise in den myelinisierten Nervenfasern der weißen Hirnsubstanz, entspricht die Faserrichtung der Richtung mit dem höchsten Diffusionskoeffizienten. Hier ergibt sich demnach das Bild eines Diffusions-Ellipsoids (siehe Abbildung 3) (Rodrigues et al., 2018). Die Form des Ellipsoids stellt den Grad der Anisotropie dar. Der Anteil der anisotropen Diffusion zur gesamten Diffusion wird fraktionelle Anisotropie (FA) genannt. FA-Werte reichen von 1 (maximal isotrope Diffusion) bis 0 (maximal anisotrope Diffusion). Die FA im Corpus callosum, welches aus dicht gepackten und kohärent verlaufenden Nervenfortsätzen und ihren Hüllen besteht, bewegt sich beispielsweise um 0,75, im Liquor ist eine FA zwischen 0 – 0,15 anzunehmen.

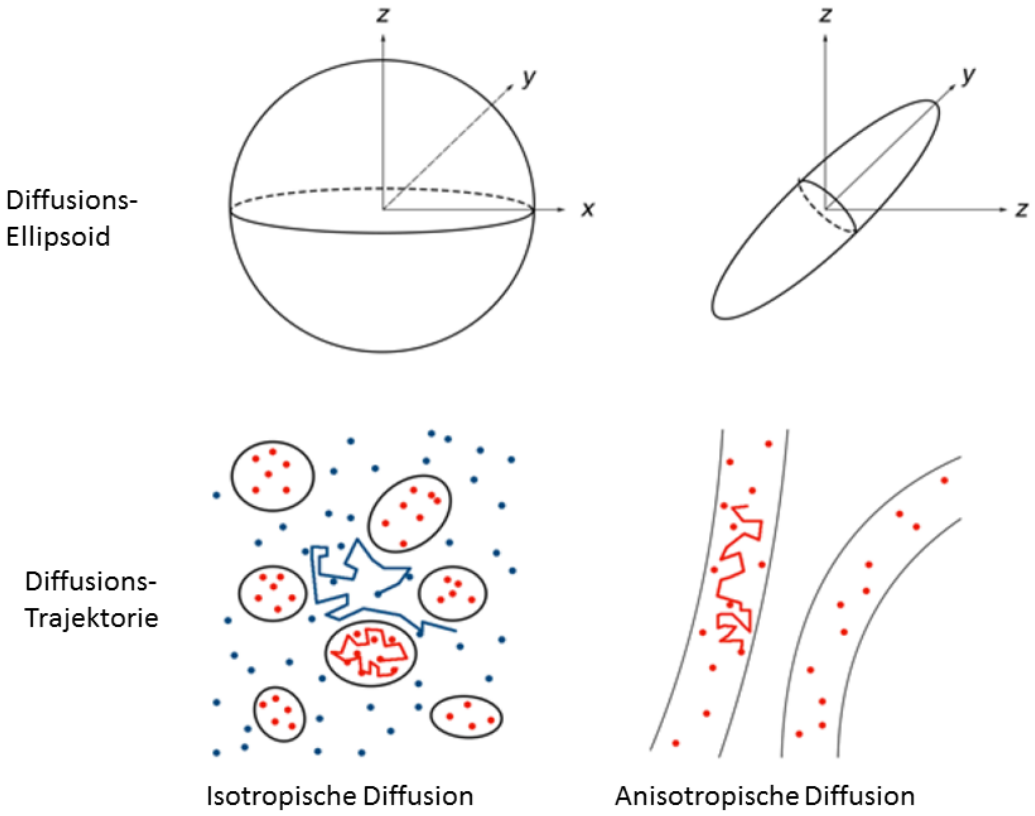


**ABBILDUNG 3: BEISPIEL EINES ELLIPSOIDALEN DIFFUSIONSTENSORS, ABHÄNGIG VOM VERHALTEN VON WASSERMOLEKÜLEN IN VERSCHIEDENEN MIKROSTRUKTURELLEN GEWEBEN; AUS DEM ENGLISCHEN NACH (RODRIGUES ET AL., 2018).**

Zur visuellen Darstellung können farb- oder grauwertkodierte Karten erstellt werden. Grauwerte werden dabei aus den Eigenwerten des Diffusionstensors wie Diffusionskoeffizient oder Fraktionale Anisotropie berechnet. Die Richtung des größten Diffusionskoeffizienten kann auch als Farbwert kodiert werden. Mittlerweile hat sich hier ein Farbschema etabliert, bei dem per Definition eine kranio-kaudale Vorzugsrichtung blau, eine rechts-links Vorzugsrichtung grün und eine anterior-posteriore Vorzugsrichtung rot dargestellt wird. Abweichungen von den Hauptachsen werden entsprechend als Mischfarben dargestellt.

Zusammenfassend ermöglicht die DTI die einzigartige, nicht invasive „in vivo“-Darstellung des Verlaufs und der Integrität von Nervenfasern im menschlichen Gehirn und hat damit das Gebiet der "White Matter Mapping"' (Kartierung der weißen Hirnsubstanz) in den letzten Jahren revolutioniert. Die Visualisierung und Segmentation der weißen Substanz hat Implikationen in unterschiedlichen

Aspekten der klinischen Neurowissenschaften, wovon einer das für diese Arbeit relevante neurochirurgische Targeting ist (Le Bihan et al., 2001).

Limitationen der DTI sind einerseits die begrenzte Ortsauflösung. Gängige DTI-Protokolle arbeiten mit einer Ortsauflösung von 2 mm, was bedeutet, dass ein Voxel etwa $10^5$ Axone enthält. Andererseits ist mittels DTI keine Trennung heterogener Faserverläufe möglich. 60 - 90 % der Voxel der weißen Hirnsubstanz enthalten jedoch Anteile verschiedener, sich teilweise kreuzender Fasern (Jeurissen et al., 2013). Da bei der DTI jedes Voxel durch nur jeweils eine Hauptdiffusionsrichtung beschrieben wird, ergibt sich eine nicht quantifizierbare Unischerheit über den tatsächlichen Verlauf der Fasern und die tatsächliche Anzahl der Fasern innerhalb eines Voxels.

### DTI-TRAKTOGRAPHIE

Bei der DTI-Traktographie (auch DTI-basiertes Fibertracking genannt) wird die voxelbasierte Information des Diffusionstensors in einen übergeordneten dreidimensionalen Zusammenhang gestellt. Die einzelnen Diffusionsrichtungen werden zusammengesetzt, die durch DTI oder weiter entwickelte Rekonstruktions-Algorithmen zur Berechnung bei multiplen Faserverläufen generiert worden sind, um daraus auf weitreichendere Konnektivitätsmuster zwischen entfernten Hirnregionen rückschließen zu können.

Generell lassen sich die in vivo-Traktographie-Algorithmen in deterministische (Mori et al., 1999) und probabilistische Algorithmen (Behrens et al., 2007, Morris et al., 2008) unterteilen.

Bei der **deterministischen** (oder streamline) Traktographie werden Fasertrakte berechnet basierend auf einem Benutzer-definierten Startpunkt (seed point), dem Haupteigenvektor und Benutzer-definierten Abbruchkriterien (Rodrigues et al., 2018). Voxel-weise, immer der Richtung des Haupteigenvektors zum nächsten angrenzenden Voxel folgend, wird die Orientierung des Faserbahnverlaufs bestimmt. Die so generierten Linien werden so lange

verfolgt, bis initial definierte Abbruchkriterien erfüllt werden. Ein Abruchkriterium ist hierbei das Unterschreiten eines bestimmten Anisotropiewertes innerhalb eines Voxels. Die fraktionelle Anisotropie steht dabei in einem reziproken Verhältnis zur Unsicherheit über den tatsächlichen Faserverlauf. Voxel mit einer niedrigen FA besitzen eine höhere Unsicherheit in ihrer Hauptdiffusionsrichtung als Voxel mit einer hohen FA. Traktographie-Verfahren werden in Regionen mit niedriger Anisotropie (wie zum Beispiel die graue Substanz) anfällig für Rauschartefakte. Daher werden Fasern nur in Voxeln mit einer fraktionellen Anisotropie größer einem bestimmten Schwellenwert (meist > 0,2) gestartet und in Voxeln mit FA kleiner dieses Schwellenwertes beendet. Ein zweites Abbruchkriterium ist ein zu großer Krümmungswinkel des Fasertraktes (meist zwischen 30 und 70 Grad). Spitzwinklige Faserknicke sind unter pyhsiologischen Bedingungen als eher unwahrscheinlich anzunehmen, weswegen bei Überschreiten eines definierten Grenzwertes für den Krümmungswinkel die Traktographie abgebrochen wird (Basser et al., 2000).

Wie bereits oben erwähnt, ergibt sich durch die begrenzte Ortsauflösung der DWI für den deterministischen Ansatz der DTI-Traktographie, welcher lediglich auf der Orientierung des Haupteigenvektors basiert, eine Messunsicherheit des tatsächlichen Verlaufs und der tatsächlichen Anzahl von Fasern innerhalb eines Voxels.

Bei der **probabilistischen** Traktographie wird die Gesamtheit möglicher Diffusionsrichtungen in allen Voxeln ausgehend von einem definierten Startpunkt berücksichtigt und deren Wahrscheinlichkeit quantifiziert (Behrens et al., 2007, Rodrigues et al., 2018). Der Wert jedes Voxels gibt die Wahrscheinlichkeit, dass das Voxel im Diffusionspfad zwischen zwei Seed-Punkten enthalten ist, wieder. Trifft der Algorithmus auf ein Voxel mit starkem Signalrauschen, so wird automatisch die Faserrichtung geändert. Abbruchkriterien sind ebenso ein zu scharfer Kurvenwinkel oder eine Schleifenbildung. Die so errechneten Wahrscheinlichkeitskarten spezifizieren den Grad der Sicherheit, dass tatsächlich eine Verbindung zwischen einem definierten Saatpunkt und Voxel existiert. Im Gegensatz zu deterministischen

Traktographie-Agorithmen, bei denen die errechneten Bahnen entlang des Diffusionstensors verlaufen, werden die Bahnen bei probabilistischen Tracking-Algorithmen durch eine Zufallsberechnung bestimmt. Über sogenannte Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen (engl.: probability density functions) lassen sich lokale Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Hauptdiffusionsrichtung berechnen. Für jedes Startvoxel wird diese Zufallsberechnung x-Mal wiederholt und so eine Vielzahl von potentiell möglichen Pfaden generiert. Nach diesem sogenannten "sampling" wird die Anzahl der Pfade in jedem einzelnen Voxel bestimmt und durch die Summe der Pfade geteilt. Für jedes Voxel erhält man einen Wert, der der relativen Häufigkeit der Anzahl der Verbindungen zweier Voxel bzw. Seed-Punkte entspricht. Visualisiert erhält man so Wahrscheinlichkeitskarten, welche für jedes einzelne Voxel auf Basis der Datenlage eine Wahrscheinlichkeit über die Verbindung zu einer definierten Ursprungsregion angeben.

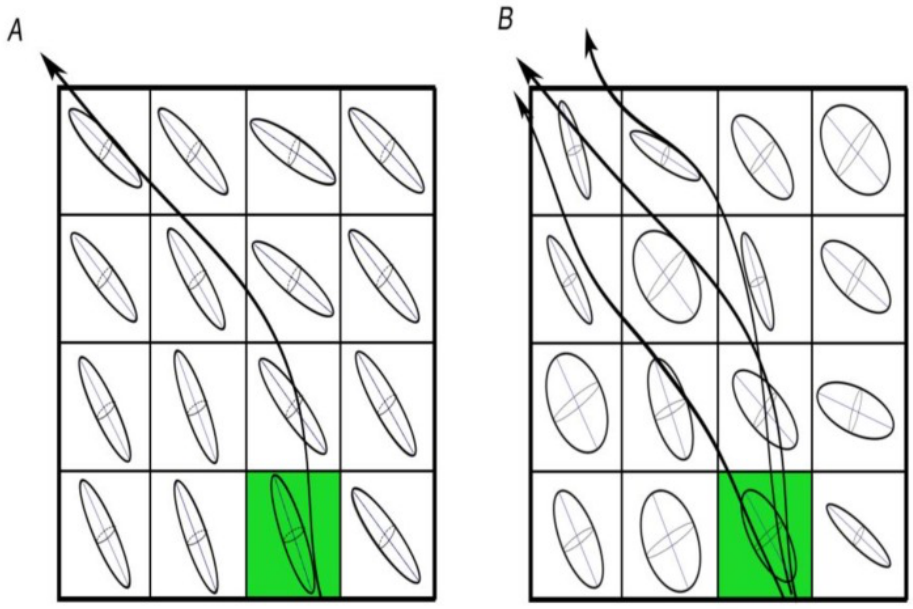


**ABBILDUNG 4: VISUELLE REPRÄSENTATION DER UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DETERMINISTISCHEM (A) UND PROBABILISTISCHEM (B) ANSATZ. GRÜN: URSPRUNGSVOXEL; AUS (RODRIGUES ET AL., 2018)**

Vergleicht man die beiden Methoden miteinander (siehe Abbildung 3), so ist ein klarer Vorteil der probabilistischen Traktographie die Möglichkeit, explizit Unischerheiten in den Daten repräsentieren zu können (Behrens et al., 2003b).

Algorithmen von Streamline-Traktographien werden typischerweise nur fortgeführt, wenn eine hohe Gewissheit der Fasergerichtetheit besteht (also wenn die lokale Diffusionsanisotropie einen festgelegten Schwellenwert übersteigt), weswegen deren Nutzen bei der Definition von Faserverläufen in der Nähe der grauen Substanz (wo sich diese an kortikale oder subkortikale Zielregionen annähern) limitiert ist. Wahrscheinlichkeitstheoretische Ansätze hingegen schätzen die relativen Wahrscheinlichkeiten der Diffusionsrichtung. So kann ein Trakt auch weiterverfolgt werden, wenn die Wahrscheinlichkeit für eine einzelne Richtung gering ist. Probabilistische Algorithmen sind weniger anfällig für Rauschen. Zusätzlich dazu können probabilistische Methoden zuverlässiger sich kreuzende Fasern rekonstruieren (Behrens et al., 2007), wenngleich eine Unterscheidung von tatsächlich kreuzenden und sich nur „küssenden“ Fasern weiterhin nicht möglich ist.

Ein Nachteil der probabilistischen Methode ist, dass es Tausende von Wiederholungen benötigt, was es rechnerisch sehr aufwändig macht. Wie auch bei der deterministischen Traktographie ist vorheriges Wissen über die Anatomie der Faserverläufe unerlässlich, um zwischen relevanten und irrelevanten Faserverläufen, die unwahrscheinlichen Verläufen folgen oder gar nicht-existierende Verbindungen suggerieren, unterscheiden zu können. Falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse sind bedingt durch Limitationen der Scan-Zeit, der Hardware oder der Prozessierungsmethoden bei beiden Ansätzen gleich wahrscheinlich. Weiterhin ebenso ungelöst ist das Problem der Fehlerakkumulation, welches vor allem bei der Rekonstruktion langer Faserbahnen zum Ausdruck kommt. Die Festlegung der Polarität einer vermuteten Verbindung ist durch DTI nicht möglich.

### DTI-Traktographie bei THS

Klinische Relevanz findet die Diffusions-Traktographie bereits seit Jahren im präoperativen Kartographieren der weißen Substanz bei der Resektion von Hirntumoren (Nimsky et al., 2005). Ein weiteres klinisch relevantes

Anwendungsgebiet könnte zukünftig die Tiefe Hirnstimulation sein: Diffusions-Traktographie hat hier nicht nur das Potential der direkten Darstellung der jeweiligen Zielstrukturen bei etablierten Indikationen (z.B. Parkinson Erkrankung, essentieller Tremor, Dystonie), welche sich mit konventionellen bildgebenden Verfahren nicht darstellen lassen, sondern könnte zusätzlich dazu beitragen, neue therapeutische Zielstrukturen für eine Vielzahl anderer neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen zu identifizieren.

Konventionell basiert die Festlegung des Stimulationsortes bei der THS auf indirekten Methoden mittels 2-D Atlanten-basierter Koordinaten, welche über die individuellen MRT-Sequenzen gelegt werden. Die stereotaktischen Koordinaten werden dann abhängig von einem Punkt auf der AC-PC-Linie (anteriore-posteriore Kommisur) festgelegt. Aufgrund der Limitationen der direkten Visualisierung der für THS relevanten Zielstrukturen der grauen Substanz mittels konventioneller, stereotaktischer MR-Sequenzen muss die Positionierung der Elektroden intraoperativ durch neurophysiologische Ableitungen bestätigt werden. Darüber hinaus entbehrt sich dieses präoperative Verfahren offensichtlich wichtiger interindividueller anatomischer und funktioneller Variationen (Middlebrooks et al., 2018a, Akram et al., 2018, Johansen-Berg et al., 2005), welche für den Erfolg des neurochirurgischen Eingriffes oder das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen verantwortlich sein könnten (Nowinski et al., 2004). Die DT gewinnt aktuell eine zunehmende Bedeutung in der THS mit der grundlegenden Idee, durch eine detaillierte, dreidimensionale Darstellung der Fasertrakte eine präzisere Festlegung der Zielstrukturen für die THS und damit ggf. ein besseres klinisches Outcome erreichen zu können. Dies scheint aktuell einerseits vor dem Hintergrund interessant, dass zunehmend die MRT-geführte, fokussierte Ultraschall-Thalamotomie an Bedeutung gewinnt, bei der eine intraoperative Repositionierung durch Microrecordings nicht möglich ist. Andererseits wird auch bei der klassichen THS angestrebt, die Elektroden intraoperativ möglichst wenig nachzujustieren, um hierdurch Behandlungszeit und das Risiko möglicher Nebenwirkungen zu reduzieren.

Erstmals wurde 2003 von Behrens et al. eine Studie publiziert, in der konnektivitätsbasiert durch probabilistische Traktographie Strukturen der grauen Substanz segmentiert wurden, die gut mit vorherigen histologischen Erkenntnissen und Tracer-Studien in nicht-humanen Primaten korrelieren. Trotz ihrer Limitationen (s.o.) stellt die Traktographie-basierte Zielpunktfindung eine vielversprechende und möglicherweise präzisere Option neben dem traditionellen, auf indirekten Methoden basierten Targeting bei der THS dar. Für eine Etablierung dieses bislang einzigartigen nicht invasiven Verfahrens zur Visualisierung von Gehirnverbindungen fehlen jedoch weiterhin randomisiert kontrollierte Studien. Darüber hinaus limitieren fehlende Validierung und Standarisierung das Potential des DTI-basierten Targeting in der THS (Calabrese, 2016).

# 2. ZIELE UND FRAGESTELLUNG

Ziel dieser Studie war es, mittels probabilistischer DTI die optimalen thalamo-kortikalen/-zerebellären Konnektivitätsprofile, welche mit einem guten therapeutischen Ansprechen korrelieren (vollständige Tremorsuppression) zu identifizieren. Wir stellten die Hypothese auf, dass inkomplette Tremorsuppression trotz optimaler Einstellung der Stimulationsparameter auf eine relevante Entfernung zum besten therapeutischen Ort innerhalb des Tremornetzwerkes hinweist. Dementsprechend gingen wir von einem signifikanten Unterschied in den jeweiligen DTI-Konnektivitätsprofilen zwischen den beiden Gruppen (vollständige bzw. unvollständige Tremorsuppression) aus. Dies könnte zukünftig zu einer Optimierung des präoperativen Targetings und damit einer Verbesserung des klinischen Outcomes von Patienten, die aufgrund eines ET mit einer thalamischen THS behandelt wurden, beitragen.

Die Prüfung unserer Fragestellung basiert dabei auf folgenden Konzepten:

1) Nebenwirkungen und binäre Einteilung basieren auf klinischem Ansprechen: das postoperative Follow-up fand nach einer durchschnittlich 9-wöchigen Konsolidierungsphase statt. Nachfolgend wurden die Elektrodenkontakte monopolar überprüft und die Stimulationsparameter optimiert, um unerwünschte Stimulationseffekte zu verbessern/zu entfernen und gleichzeitig den Effekt der Tremorsuppression zu erhalten/zu verbessern. Der aktive Elektrodenkontakt wurde als derjenige mit der besten Tremorsuppression und ohne bzw. mit tolerierbaren Nebenwirkungen nach diesem Optimierungsprozess festgelegt. Danach wurde jedem Patienten ein ordinalskalierter Wert je Hemisphäre (n = 40 Werte) zugeordnet: 1 für vollständige und 0 für unvollständige Tremorsuppression der oberen Extremität. Diese Klassifizierung basierte auf der Selbsteinschätzung des Patienten und der klinischen Beurteilung eines spezialisierten Neurologen.

2) Die binäre Klassifikation der aktiven Elektrodenkontakte kompensiert die Habituationseffekte: Bekannterweise treten Habituationseffekte nach einiger

Zeit auf und führen zu einer Abnahme der Responsivität (Anthofer et al., 2017, Eisinger et al., 2018). Aufgrund der multifaktoriellen Natur des Tremors nimmt gleichzeitig die Variabilität des Ansprechens einer identischen Stimulation über die Zeit zu, wodurch das Struktur-Antwort-Verhältnis zunehmend undeutlicher wird. Wir entschieden uns daher für die oben genannte binäre Klassifikation (vollständige bzw. unvollständige Tremorsuppression) zu einem relativ frühen Zeitpunkt (d.h. 9 Wochen) nach der Operation im Sinne einer Vereinfachung dieser Komplexität und gehen davon aus, dass dieser Ansatz einen direkten Vergleich von Studien und eine Translation zum klinischen Alltag ermöglichen kann.

3) Die Festlegung der Ausgangsregion für die Traktographie als Sphäre stellt eine Vereinfachung dar und macht unseren Ansatz praktikabler: Auch wenn das Stimulationsvolumen präziser durch unterschiedliche Modelle berechnet werden kann, ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse mittels dieser Modelle nicht aussagekräftiger sind und deren Variabilität in der Festlegung der Ausgangsregion die DTI-Analyse signifkant beeinflusst. Daher entschieden wir uns für einen konservativen, vordefinierten Ansatz (für standarisierte, klinisch verwendete Stimulationsparameter), d.h. einen Würfel mit 2 mm Kantenlänge, der den Vergleich zwischen Studien vereinfachen kann.

# 3. Material und Methoden

## Patienten

Die Studie wurde durch das lokale Ethik-Komitee der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen gemäß der Deklaration von Helsinki genehmigt (Projektnummer: 437/2015B02). Ein schriftliches Einverständnis wurde von allen Patienten eingeholt.

Die prä- und postoperativ durchgeführte Bildgebung (s.u.) von 20 Patienten (initial wurden 24 Patienten eingeschlossen, hiervon war bei 4 Patienten das Bildmaterial unvollständig, weswegen sie ausgeschlossen werden mussten), welche sich zwischen dem 15.01.2010 und dem 28.09.2018 an der Universitätsklinik Tübingen einer bilateralen Tiefen Hirnstimulation des VIM bei therapierefraktärem essentiellem Tremor unterzogen, wurde in dieser Studie analysiert. Die klinischen Daten wurden anhand der vorliegenden Patientenakten gewonnen (s.u.).

Die geschlechtliche Verteilung war 6 (30%) weibliche und 14 (70%) männliche Patienten. Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt lag bei 70 ± 8,87 Jahren (M ± SD, Mittelwert ± Standardabweichung). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die demographischen und klinischen Daten der einzelnen Patienten.

Im Vorfeld war nach einer stationären Abklärung auf einer neurologischen Station mit dem Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen in der interdisziplinären Stimulatorkonferenz (Neurologie, Neurochirurgie, Psychiatrie und Kardiologie) die gemeinsame Indikation zur stereotaktischen Elektrodenimplantation gestellt worden.

**TABELLE 2: DETAILLIERTE DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN DER EINZELNEN PATIENTEN. M = MÄNNLICH, W = WEIBLICH, M = MITTELWERT, SD = STANDARDABWEICHUNG, AMP = AMPLITUDE, PW = PULSE WIDTH (IMPULSBREITE), FRQ = FREQUENZ, HZ = HERTZ, KLIN. BENEFIT = KLINISCHER BENEFIT (0 = UNVOLLSTÄNDIGE TREMORSUPPRESSION, 1 = VOLLSTÄNDIGE TREMORSUPPRESSION).**

| **Gruppe** | | **Gruppe 1: vollständige Tremorsuppression in einer Hemisphäre** | | | | | **Gruppe 2: vollständige Tremorsuppression in beiden Hemispähren** | | | | | | | | | | **Gruppe 3: vollständige Tremorsuppression in keiner Hemisphäre** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Patient** | | **ET1** | **ET7** | **ET8** | **ET 12** | **ET 14** | **ET2** | **ET4** | **ET5** | **ET6** | **ET9** | **ET10** | **ET 17** | **ET 18** | **ET 19** | **ET 20** | **ET3** | **ET 11** | **ET 13** | **ET 15** | **ET 16** | **M±SD** |
| **Alter (Jahre)** | | 62 | 79 | 72 | 56 | 74 | 53 | 65 | 51 | 60 | 82 | 74 | 77 | 75 | 71 | 72 | 73 | 78 | 71 | 78 | 71 | 70±8,87 |
| **Geschlecht** | | m | m | m | w | w | m | m | m | m | m | w | m | m | w | m | w | m | m | m | w | |
| **Krankheits-dauer (Jahre)** | | 20 | 8 | 5 | 44 | 24 | 8 | 50 | 6 | 2 | 10 | 7 | 14 | 15 | 20 | 15 | 22 | 8 | 56 | 36 | 5 | 18.75±15,85 |
| **Follow up (Wochen)** | | 8 | 7 | 8 | 12 | 9 | 13 | 10 | 6 | 9 | 5 | 10 | 7 | 8 | 20 | 9 | 9 | 8 | 8 | 8 | 9 | 9±3,07 |
| **Klin. Benefit** | links | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.65±0,49 |
| | rechts | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.6±0,5 |
| **Neben-wirkungen** | | Dysarthrie, depressive Symptome | Milde Dysarthrie | keine | keine | keine | Dysarthrie, Gangataxie | Milde Dysarthrie | Milde Dysarthrie | keine | Milde Dysarthrie | Exazerbation einer vorbestehenden Depression | Parästhesie Gesicht | Parästhesie Gesicht | keine | keine | Dystonie (vor allem des linken Beines) | keine | Milde Dysarthrie | keine | keine | |
| **Aktive Kontakte** | links | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1.35±0,59 |
| | rechts | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1.25±0,44 |
| | AMP (Volt) links | 3.6 | 2.8 | 3.5 | 2 | 3 | 2.8 | 1.8 | 3.8 | 1.7 | 2.3 | 3.5 | 3 | 3.3 | 2.8 | 1.5 | 2 | 2.5 | 2.2 | 2 | 1.6 | 2.585±0,72 |
| | AMP (Volt) rechts | 3.6 | 1.4 | 2 | 2.1 | 3.4 | 4.4 | 1.8 | 3.3 | 1.7 | 3.2 | 5 | 1.5 | 2.9 | 3 | 1 | 1.8 | 1.6 | 2.2 | 2.5 | 1.6 | 2.5±1,07 |
| | PW (µS) links | 90 | 60 | 210 | 60 | 60 | 120 | 120 | 60 | 60 | 60 | 120 | 60 | 90 | 90 | 90 | 60 | 60 | 60 | 90 | 60 | 84±37,19 |
| | PW (µS) rechts | 90 | 60 | 120 | 60 | 40 | 120 | 120 | 60 | 90 | 90 | 120 | 60 | 90 | 90 | 90 | 60 | 60 | 60 | 90 | 60 | 81.5±24,98 |
| | FRQ (Hz) links | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 150 | 140 | 130 | 90 | 130 | 130 | 130 | 150 | 130 | 150 | 130 | 130 | 130 | 131.5±12,26 |
| | FRQ (Hz) rechts | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 150 | 140 | 130 | 90 | 130 | 130 | 130 | 150 | 130 | 150 | 130 | 130 | 130 | 131.5±12,26 |

## BILDGEBUNG

Präoperativ wurde in einem 1,5 Tesla Kernspintomograph (Aera/Avanto, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) nach unserem Stimulationsprotokoll eine hochauflösende MR des Schädels durchgeführt. Diese beinhaltete eine Kontrastmittel-gestützte, sagittale T1-gewichtete Fast Low-Angle Shot 3D (FLASH 3D) Sequenz (176 Schichten, repetition time: 1400 ms, echo time: 2.52 ms, flip angle: 15°, matrix size: 256x256, voxel size: 1x1x1 $mm^3$). Die DWI erfolgte als single-shot spin-echo echo planar imaging (SS SE-EPI) (repetition time: 4700 ms, echo time: 79 ms, matrix size: 256x256, voxel size: 2x2x2 $mm^3$, 30 diffusion directions, gradient direction b: 1000 $s/mm^2$).

Postoperativ wurden native CT-Aufnahme (220 Schichten, matrix size: 512x512) des Kraniums in einem Somatom Definition AS+ Scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) durchgeführt und für die Festlegung der Koordinaten der Elektrodenkontakte herangezogen.

## OPERATIVE PROZEDUR DER DBS

Die stereotaktische Elektrodenimplantation erfolgte als Wachoperation. In Lokalbetäubung wurde ein stereotaktischer Ring angebracht und dann eine kontrastmittelunterstützte CT-Aufnahme des Kraniums durchgeführt, welche mit den bereits zuvor akquirierten MRT-Aufnahmen zur multimodalen Zielpunktbestimmung sowie Festlegung sicherer Zugangstrajektorien fusioniert wurde. Für die präoperativ durchgeführte Planung der Trajektorien dienten die Standard AC-PC (anteriore Kommissur – posteriore Kommissur) Koordinaten basierend auf dem T1-gewichteten 3D-Datenset (5 mm anterior pc; superior 0 mm; lateral 12-14 mm). Die entsprechend berechneten Koordinaten wurden am Rahmen und dieser am Ring angebracht. Nach Hautschnitt und Durainzision wurde eine zentrale Elektrode (Medtronic DBS Lead 3389 n=36, Boston Scientific Vercise Cartesia n=4) eingeführt und am funktionell definierten

Zielpunkt (intraoperatives Röntgenbild, Aufnahme lokaler Feldpotentiale und Teststimulation) fixiert. Auf der anderen Seite erfolgte ein identisches Vorgehen. In einem nächsten Schritt wurde in Vollnarkose ein Generator (Aktiva-PC) infraklavikulär implantiert, welcher mit den intrakraniellen Elektroden über Verlängerungskabel und einen retroaurikulären Schnitt verbunden wurde. Nach erfolgter Operation erfolgte eine native CT-Untersuchung zur Kontrolle der Elekotrodenposition und Ausschluss einer relevanten Einblutung.

### Postoperatives klinisches Follow-up

Nach komplikationsloser stereotaktischer Elektrodenimplantation wurden die Patienten zur weiteren Generatoreinstellung und Anpassung der medikamentösen Therapie nach wenigen Tagen in die neurologische Abteilung verlegt. Die erste postoperative stationäre Wiedervorstellung zur klinischen Verlausfsevaluation und Feinjustierung der Stimulationsparameter fand nach einer Konsolidierungsphase von 9 Wochen (Mittelwert) statt. Basierend auf der klinischen Evaluation wurde jedem Patienten ein ordinalskalierter Wert je Hemisphäre zugeordnet (0: unvollständige Tremorsuppression, 1: vollständige Tremorsuppression der oberen Extremität), welcher im Weiteren für die statistische Analyse im klinischen Gruppenvergleich herangezogen wurde. Grundlage für diese Klassifizierung stellte die Selbsteinschätzung des Patienten und die klinische Beurteilung eines spezialisierten Neurologen (prä- und postoperative Arztberichte) dar.

### Datenanalyse

Zur Analyse der Bilddaten kamen unterschiedliche methodisch validierte Softwarepakete zum Einsatz, auf die in den nächsten Abschnitten näher eingegangen wird.

Die Daten sowohl der anatomischen MRT, der Diffusionstensorbildgebung und der CT-Bildgebung wurden im Digital Imaging and Communications in Medicine Format (DICOM-Format) exportiert.

### VORBEREITUNG DER URSPRUNGS- UND ZIELMASKEN

Mit dem Softwarepaket ***iPlan Stereotaxy 3.0*** (BrainLAB, Feldkirchen, Germany) wurden zunächst die T1-gewichteten Sequenzen der präoperativen MRT des Schädels einschließlich der DTI und die postoperativen nativen CT-Aufnahmen (axial ossär) über die Funktion „import“ importiert. Danach wurden axiales CT und sagittales MRT des Neurokraniums fusioniert („image fusion“, „automatic fusion“). Dieser Schritt wurde visuell auf korrekte Durchführung überprüft. Über die Funktion „Sterotactic Planing“ konnten in einem nächsten Schritt unter Verwendung aller drei Ansichten (axial, koronar und transversal) in den postoperativen CT-Aufnahme manuell der Eintritts- und Endpunkt (xyz) der Elektrodenartefakte identifiziert werden. Aus den CT-Koordinaten erfolgte die Berechnung der MR-Koordinaten mittels der vorher durchgeführten Bildfusion.

Die Patientenbilder im Digital DICOM-Format wurden nach Export aus PACS mit dem Programm „MRIconvert“ vom nativen DICOM- in das FSL-lesbare Neuroimaging Informatics Technology Initiative Fileformat (NIFTI-Format) umgerechnet.

Die weiteren Analysen erfolgten mit dem Softwarepaket *FMRIB* ***Software Library v6.0*** (***FSL)***. (Jenkinson et al., 2012, Woolrich et al., 2009). Die im Folgenden erläuterten Arbeitsschritte basieren auf den initial von Behrens et al. (Behrens et al., 2003a, Behrens et al., 2007) beschriebenen und sind in Abbildung 5 schematisch dargestellt.

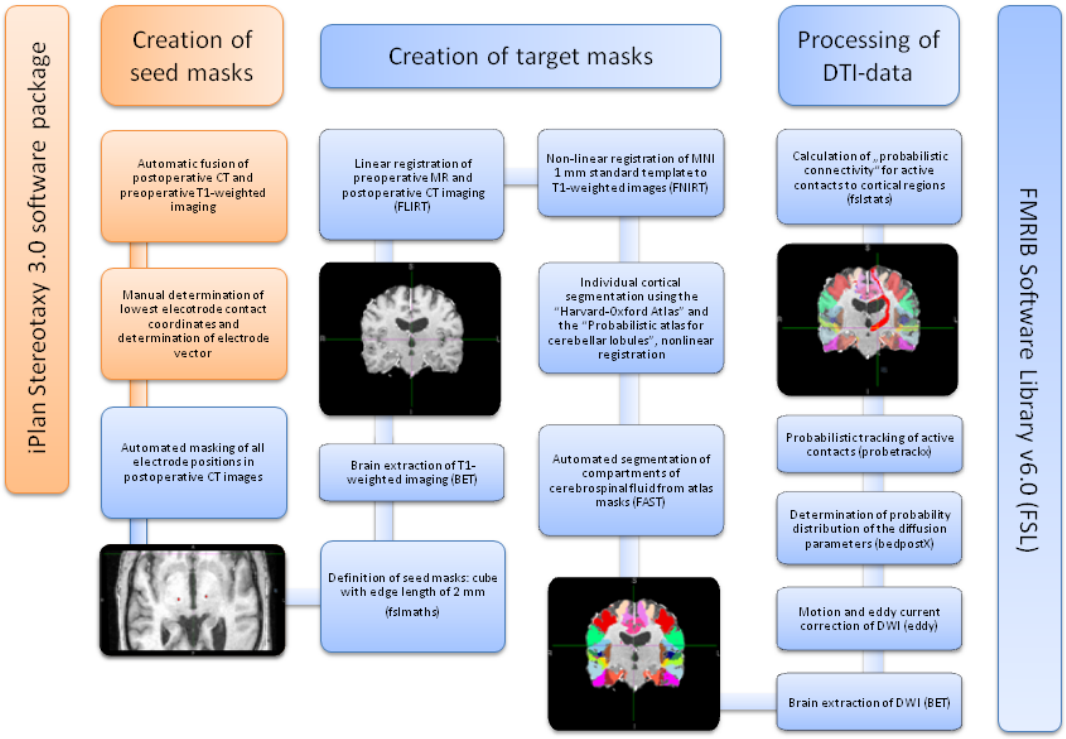


**ABBILDUNG 5: FLOWCHART DER EINZELNEN PROZESSIERUNGSSCHRITTE.**

**Maskierung der Kontakte der DBS-Elektroden und Festlegung der Ausgangssregion:** Mittels eines Matlab-basierten Algorithmus wurden trigonometrisch, ausgehend von dem manuell (s.o.) im individuellen postoperativen cCT festgelegten Ausgangspunkt der Elektrodenartefakte, alle Koordinaten der Kontakte der DBS-Elektroden maskiert (4 Kontakte je Elektrode, 1,5 mm Kontaktlänge, 0,5 mm Abstand zwischen den Kontakten). Hierzu wurde Anfangs- und End- bzw. Verlaufspunkt der Artefakte durch einen Vektor verbunden und auf diesem die einzelnen Kontakte mit jeweils 2 mm Abstand ermittelt. Um jede Voxelkoordinate wurde ein Würfel mit einer Kantenlänge von 2 mm konstruiert, welcher im Weiteren als Ausgangsregion für die Traktographie diente.

**BET:** Mit dem Brain extraction tool *BET* wurde Gehirngewebe in den T1-gewichteten Sequenzen extrahiert, indem Strukturen wie Schädelkalotte,

Muskeln und Fettschichten, die nicht dem Gehirn zuzurechnen sind, entfernt wurden (Smith, 2002).

**Koregistrierung:** Die T1-gewichteten Planungsdaten wurden mit Hilfe des FMRIB Linear Registration Tool *FLIRT* (FMRIB's Diffusion Toolbox), basierend auf einer affinen Transformation, mit jedem einzelnen Diffusionsscan fusioniert. Koregistrierung bezeichnet demnach die anatomisch plausible Überlagerung von zwei Bildern, sodass sich nach Abschluss des Vorganges Orte anatomischer Landmarken bzw. einzelner Voxel exakt entsprechen (Jenkinson et al., 2002).

**Normalisierung**: Anschließend wurden die T1-gewichteten Rohdatensätze mit Hilfe des FMRIB Non-Linear Registration Tool *FNIRT* (FMRIB's Diffusion Toolbox) auf ein gemitteltes Referenzgehirn (MNI 152 Brain, FMRIB Software Library) übertragen und genormt. In diesem Schritt findet eine affine Transformation der Daten in einen standardisierten, stereotaktischen Raum (MNI-Raum mit einer Voxelgröße von 1,5 $mm^3$) statt, was als räumliche Normalisierung (spatial normalisation) bezeichnet wird. So ist im Weiteren ein rechenbasierter Vergleich weitestgehend unabhängig von Kopfgröße und –form möglich (Andersson et al., 2007).

**Festlegung der Zielregionen/ Kortikale/zerebelläre Maskierung**: In dieser Arbeit wurde für die anatomische Analyse der FSL-Atlas „Harvard-Oxford cortical and subcortical structural atlas" (Desikan et al., 2006, Makris et al., 2006) und der „Probabilistic cerebellar atlas" (Diedrichsen et al., 2009) einschließlich der tiefen zerebellären Kerne (Diedrichsen et al., 2011) herangezogen und mittels des Bildbearbeitungs-Tools *fslmaths* auf die individuellen T1-Bilder rücktransformiert. So ließen sich 96 kortikale (48 je Hemisphäre) und 40 zerebelläre (20 je Hemisphäre) Zielregionen generieren.

**Subtraktion der Liquorräume von den Masken**: Die zuvor mit dem FMRIB's Automated Segmentation Tool *FAST* festlegelegten Liquorräume wurden von den Atlanten-basierten Masken subtrahiert (Zhang et al., 2001).

Nach jedem dieser oben beschriebenen Arbeitsschritte wurden die bearbeiteten Bilddaten visuell auf Fehler überprüft.

### PROZESSIERUNG DER DTI-BILDGEBUNG

**Bewegungs- und Eddy Current Korrektur**: Im diffusionsgewichteten Bildmaterial wurden mit dem Programm FMRIB *eddy* (FMRIB's Diffusion Toolbox) simultan Wirbelstrom- und Bewegungsartefakte korrigiert. Dabei werden die DTI-Daten bezüglich Bewegungs- und Strömungsartefakte mit Hilfe des nicht diffusionsgewichteten B0- Referenzbildes als Referenz über eine 3D affine Bildregistrierung korrigiert. Wirbelstromartefakte (englisch: Eddy Currents) entstehen besonders beim schnellen An- und Abschalten starker Gradientenfelder. Deshalb kommen auch sie gerade in der DTI häufig vor und werden durch EPI-Sequenzen zusätzlich verstärkt. Wirbelstromartefakte verursachen Signalabfälle am Bildrand und Verzerrungen. Auch Bewegungsartefakte spielen in der DTI eine bedeutende Rolle. In den typischen angewendeten Messzeiten von 50 bis 100ms diffundiert ein Wassermolekül im Gehirn zwischen 10 und 20µm (Le Bihan et al. 2001). Diese kleinen Molekülbewegungen werden leicht von Körperbewegungen (z.B. Herzschlag, Kopfbewegungen und Atmung) überdeckt. (Andersson and Sotiropoulos, 2016)

**BET:** Mit dem Brain extraction tool *BET* wurde Gehirngewebe in den diffusionsgewichteten Sequenzen extrahiert (Smith, 2002).

**BedpostX**: In Vorbereitung auf die probabilistische Traktographie wurde die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Diffusionsparameter und damit der zugrundeliegenden Faserrichtungen durch Anwendung des *bedpostx*-Algorithmus (engl. Bayesian Estimation of Diffusion Parameters Obtained using Sampling Techniques) bestimmt, der hierzu das Markov-Chain-MonteCarlo-Stichprobenverfahren durchführt (Behrens et al., 2007, Behrens et al., 2003b). Das X steht hierbei für das Modellieren sich kreuzender Fasern.

**Probabilistische Traktographie:** Mit Hilfe des Programmes *probtrackx* (for tractography and connectivity-based segmentation) der FMRIB Diffusion toolbox erfolgte eine probablisitische Traktographie analog zu den von Behrens et al. (Behrens et al., 2007) verwendeten Parametern (steplenght 0,5 mm, number of samples: 5000, 0.2 curvature threshold, loop-check termination, maximal number of steps: 2000, subsidiary fiber volume fraction threshold: 0,01, waypoint options: Apply waypoint independently in both directions), wobei der oben definierte Würfel als Ausgangsstruktur (mode=seedmask) gewählt wurde. Hierbei wird repetetiv für jedes Startvoxel eine lokale Wahrscheinlichkeitsverteilung der Hauptdiffusionsrichtung berechnet. Nach diesem “sampling” wird die Anzahl der so generierten Pfade in jedem einzelnen Voxel bestimmt und durch die Summe der Pfade geteilt. So erhalten alle Voxel einen Wert, welcher die Anzahl der Pfade, die dieses Voxel ausgehend von der seed Region durchlaufen, repräsentiert (Behrens et al., 2007, Behrens et al., 2003b).

**Berechnung der Konnektivität jedes Elektrodenkontaktes zu jedem kortikalen Areal:** In einem nächsten Schritt wurden mittels *fslstats* analog zu Johansen-Berg (Johansen-Berg et al., 2005) für jede der 48 kortikalen bzw. 20 zerebellären Zielregionen (je Hemisphäre) der Mittelwert des oben genannten Wertes (Anzahl streamlines/ Anzahl samplings) der Voxel ungleich Null bestimmt, welcher am ehesten als eine Art „Konnektivitätsdichte“ (im Weiteren abgekürzt als KD) zu verstehen ist und Grundlage für die weitere statistische Auswertung bildet.

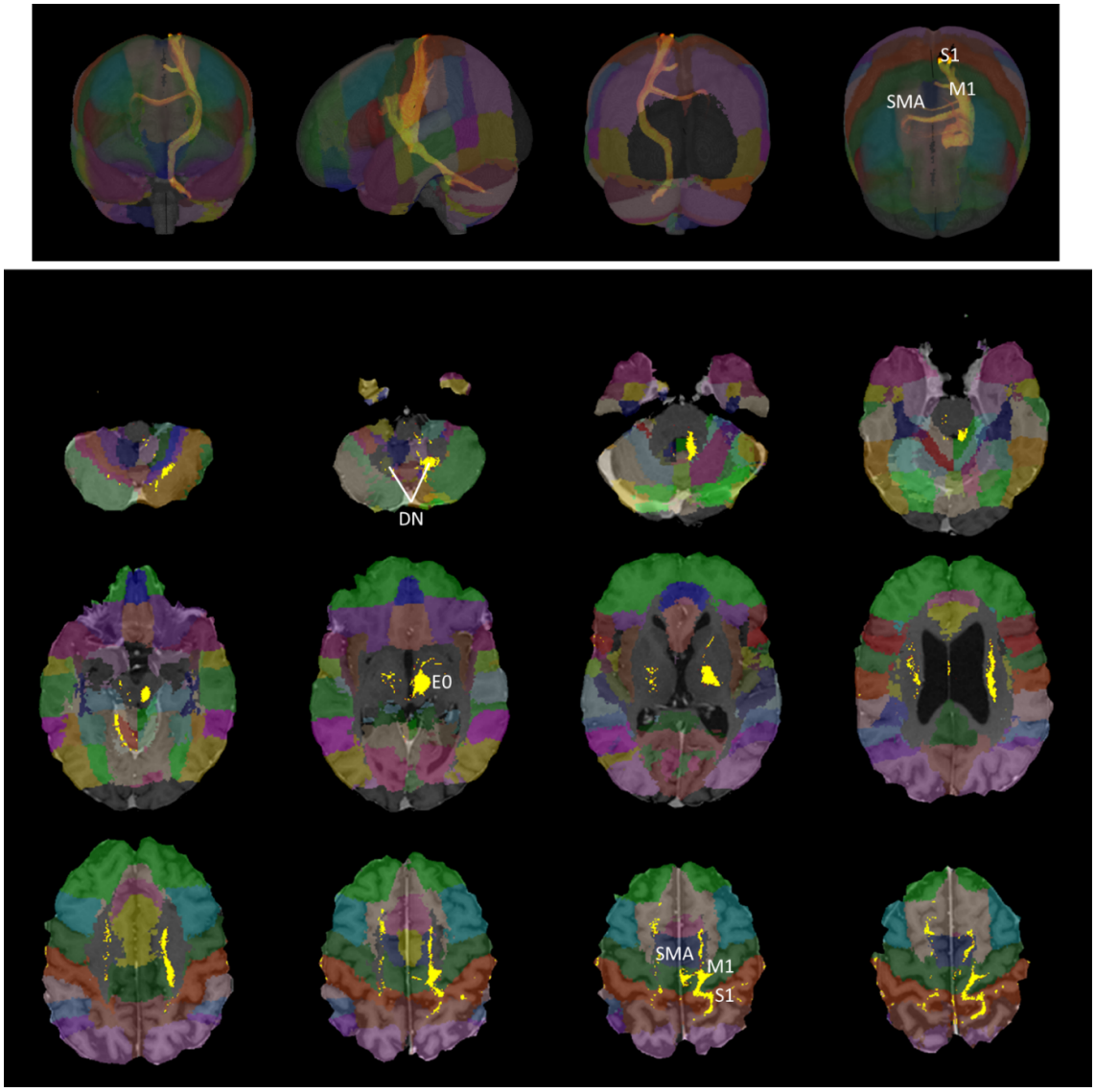


**ABBILDUNG 6: EXEMPLARISCHE DREIDIMENSIONALE DARSTELLUNG DER KONNEKTIVITÄTEN (TRAKTE IN GELB) VON ELEKTRODE E0 ZUM KORTEX (PATIENT ET1). OBEN: EXEMPLARISCHE, ÜBERLAGERTE 3D DARSTELLUNG ALLER PROBABILISTISCHEN TRAKTE AUSGEHEND VON E0. VON LINKS NACH RECHTS: BLICK VON FRONTAL, LATERAL, DORSAL UND SUPERIOR. UNTEN: AXIALE SCHICHTEN VON KAUDAL NACH KRANIAL DESSELBEN TRAKTES IN DER INDIVIDUELLEN BILDGEBUNG DES PATIENTEN. DN = NULCEUS DENTATUS, SMA = SUPPLEMENTÄR-MOTORISCHER KORTEX, M1 = PRIMÄR MOTORISCHER KORTEX, S1 = PRIMÄR SENSIBLER KORTEX.**

## STATISTISCHE ANALYSE

Sämtliche Ergebnisse wurden mit dem Statistikprogramm „Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) analysiert (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Die Daten wurden zuvor tabellarisch mit Microsoft Office Excel 2007 vorbearbeitet. Zur Textverarbeitung wurde Microsoft Office Word 2007 verwendet.

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte deskriptiv, wobei arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung (Alter, Geschlecht) ermittelt wurden. Für die Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5 % angenommen ($\alpha = 0{,}05$).

Zunächst wurden die Daten auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests und Shapiro-Wilk-Tests untersucht.

Die nicht normalverteilten Daten wurden über den nichtparametrischen Mann-Whitney-*U*-Test darauf getestet, ob sich Unterschiede in den Konnektivitäten der Elektrodenkontakte zu den ausgewählten kortikalen Arealen M1, S1 und SMA, dem Nucleus dentatus sowie dem Zerebellum (Kleinhirnlappen I-IV) zeigten. Diese Areale wurden basierend auf der aktuellen Literatur bezüglich des Tremor-Netzwerkes und vorheriger Konnektivitätsanalysen bei ET Patienten mit THS (Raethjen and Deuschl, 2012, Sharifi et al., 2014, Wong et al., 2020) ausgewählt und stimmten größtenteils mit unseren Ergebnissen der globalen Konnektivitätsanalyse überein, in der sich diese Areale mit hohen Konnektivitätsleveln darstellten (siehe Abbildung 7). Neben diesen Arealen mit bekannter Relevanz ihrer Konnektivitäten wurden die Areale mit ähnlich hohen Konnektivitätsleveln zu den Elektrodenkontakten zusätzlich in eine sekundäre Analyse aufgenommen (Precuneus und Cingulate Gyrus posterior division). Zur Beurteilung der Größe des Effektes d diente die Einteilung von Cohen (d, > 0.2 gering, > 0.5 mittel, > 0.8 stark). Das Signifikanzniveau für die 7 Vergleiche wurde mittels Bonferroni-Korrektur entsprechend angepasst ($\alpha = 0{,}0071$).

Angesichts der fehlenden Berücksichtigung möglicher wechselseitiger Beeinflussung der beiden Hemisphären in oben beschriebenem Vergleich auf Elektrodenebene schlossen wir in einem nächsten Schritt einen Vergleich auf Patientenebene an. Hierfür wurden 3 Patientengruppen gebildet (Patienten mit vollständiger Tremorsuppression in beiden, keiner oder einer Hemisphäre). Für die 7 kortikalen/zerebellären Zielgebiete wurden jeweils Kruskal-Wallis-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt (mit entsprechender Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche). Für die kortikalen/zerebellären Areale mit signifikanten Unterschieden bezüglich der zentralen Tendenzen der Gruppen folgte in einem post-hoc-Test (Dunn-Bonferroni-Test) ein paarweiser Vergleich der einzelnen Gruppen. Weiterhin führten wir für diese drei Gruppen für die relevanten klinischen Daten (Patientenalter zum Operationszeitpunkt, Krankheitsdauer bis zur Implantation, Abstand des klinischen follow-ups vom Operationszeitpunkt) Kruskal-Wallis-Tests durch, um zu beurteilen, ob es signifikante Unterschiede bezüglich der zentralen Tendenzen der Gruppen gab. Da dies nicht der Fall war, entfielen hier die post-hoc-Tests.

Die Stimulationsspannung (engl.: stimulation voltage) hatte keine Outliers in den Daten, was durch Inspektion des Boxplots beurteilt wurde. Sie war normalverteilt, untersucht durch den Shapiro-Wilk-Test ($p > 0,05$). Der Levene-Test ergab, dass sich die Varianzen nicht signifikant voneinander unterscheiden ($p > 0,05$). Um festzulegen, ob die Stimulationsspannung einen Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen oder die Stimulationseffektivität hat, wurden nonparametrische t-Tests durchgeführt.

Mit einem Chi-Quadrat- Homogenitätstest wurde untersucht, ob sich die Anteile von Stimulationseffektivität und dem Auftreten von Nebenwirkungen unterscheiden.

### POSTOPERATIVE LOKALISIERUNG DER AKTIVEN ELEKTRODENKONTAKTE

Die Koordinaten der aktiven Elektrodenkontakte wurden in Bezug auf die ac/pc–Linie festgelegt, welche auf eine Länge von 26 mm standarisiert wurde (Commisura anterior (0/0/0); Commisura posterior (0/-26/0). Die Standarisierung der Lage der Elektrodenkontakte erfolgte durch Rücktransformation der Koordinaten vom nativen zum MNI-Raum. Zwischen den zwei Gruppen (1: vollständige Tremorsuppression; 0: unvollständige Tremorsuppression) wurde die absolute laterale Entfernung von der Mittellinie, die anterior-posteriore Lage und die Tiefe jedes aktiven Kontaktes miteinander verglichen. Jeder der drei Datensätze wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft. Da alle Daten normalverteilt waren, wurden die Gruppen durch einen zweiseitigen t-Test miteinander verglichen.

# 4. ERGEBNISSE

## KLINISCHE BEFUNDE

Die klinischen Befunde für die einzelnen Patienten finden sich in Tabelle 2. Im Gruppenvergleich auf Elektrodenebene zeigten von den 40 evaluierten Körperseiten/Hemisphären 15 eine unvollständige Tremorsuppression und 25 eine vollständige Tremorsuppression der oberen Extremität.

Tabelle 3 stellt die Mittelwerte und Standardabweichungen relevanter klinischer Parameter für die drei Patientengruppen dar. In Tabelle 4 finden sich die p-Werte für die einzelnen Kruskal-Wallis-Tests.

**TABELLE 3: GEGENÜBERSTELLUNG RELEVANTER KLINISCHER PARAMETER FÜR DIE DREI PATIENTENGRUPPEN (VOLLSTÄNDIGE TREMORSUPPRESSION IN EINER, BEIDEN ODER KEINER HEMISPHÄRE). M = MITTELWERT, SD = STANDARDABWEICHUNG.**

| **Patientengruppe** | **Patienten mit vollständiger Tremorsuppression in einer Hemisphäre, M ± SD** | **Patienten mit vollständiger Tremorsuppression in beiden Hemisphären, M ± SD** | **Patienten mit vollständiger Tremorsuppression in keiner Hemisphäre, M ± SD** |
|---|---|---|---|
| Alter (Jahre) | 68 ± 9,31 | 68 ± 10,35 | 74 ± 3,51 |
| Krankheitsdauer (Jahre) | 20 ± 15,5 | 14,7 ± 13,49 | 25,4 ± 21,09 |
| Follow-up (Wochen) | 9 ± 1,9 | 10 ± 4,18 | 8 ± 0,46 |

**TABELLE 4: GRUPPENVERGLEICH (3 GRUPPEN: VOLLSTÄNDIGE TREMORSUPPRESSION IN EINER, BEIDEN ODER KEINER HEMISPHÄRE) FÜR RELEVANTE KLINISCHE PARAMETER.**

| **Klinisches Kriterium** | **Kruskal-Wallis-Test** |
|---|---|
| Patientenalter | p=0.701 |
| Krankheitsdauer | p=0.575 |
| Follow-up | p=0.888 |

Es konnte ein durchschnittlich höheres Patientenalter zum Operationszeitpunkt in der Gruppe der Patienten mit unvollständiger Tremorsuppression im Vergleich zu der Gruppe der Patienten mit vollständiger Tremorsuppression nachgewiesen werden. Ebenso fand sich für die Patienten mit unvollständiger Tremorsuppression beider Körperseiten eine längere Krankheitsdauer bis zum Zeitpunkt der Implantation. Das klinische follow-up erfolgte in der Gruppe der Patienten mit vollständiger Tremorsuppression später. Signifikante Unterschiede für die einzelnen klinischen Charakteristika bezüglich der zentralen Tendenzen der drei Gruppen fanden sich nicht ($p = 0,701$ für Patientenalter, $p = 0,575$ für Krankheitsdauer, $p = 0,888$ für follow-up).

## KONNEKTIVITÄTSVERTEILUNG DER ELEKTRODENKONTAKTE ZU ALLEN KORTIKALEN/ZEREBELLÄREN AREALEN

Die KD-Werte (Median) aller Elektrodenkontakte zu allen kortikalen und zerebellären Arealen sind als Übersicht in Abbildung 7 und 8 dargestellt.

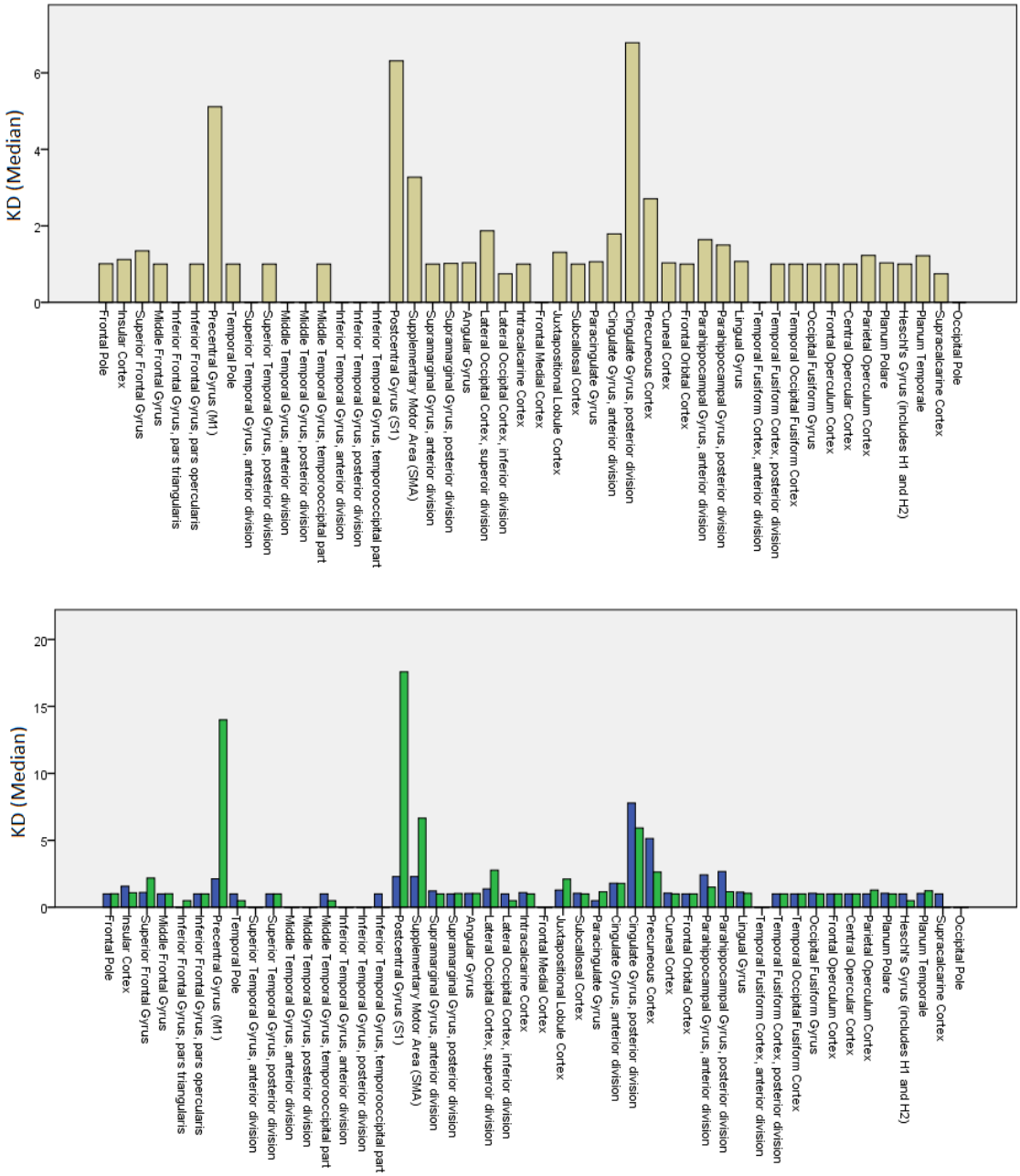


**ABBILDUNG 7: BALKENDIAGRAMM DER KONNEKTIVITÄTSDICHTE (MEDIAN) (Y-ACHSE) ZU DEN 48 KORTIKALEN AREALEN (X-ACHSE). OBEN: ALLE KONTAKTE. UNTEN: KONTAKTE MIT VOLLSTÄNDIGER (GRÜN) UND UNVOLLSTÄNDIGER (BLAU) TREMORSUPPRESSION.**

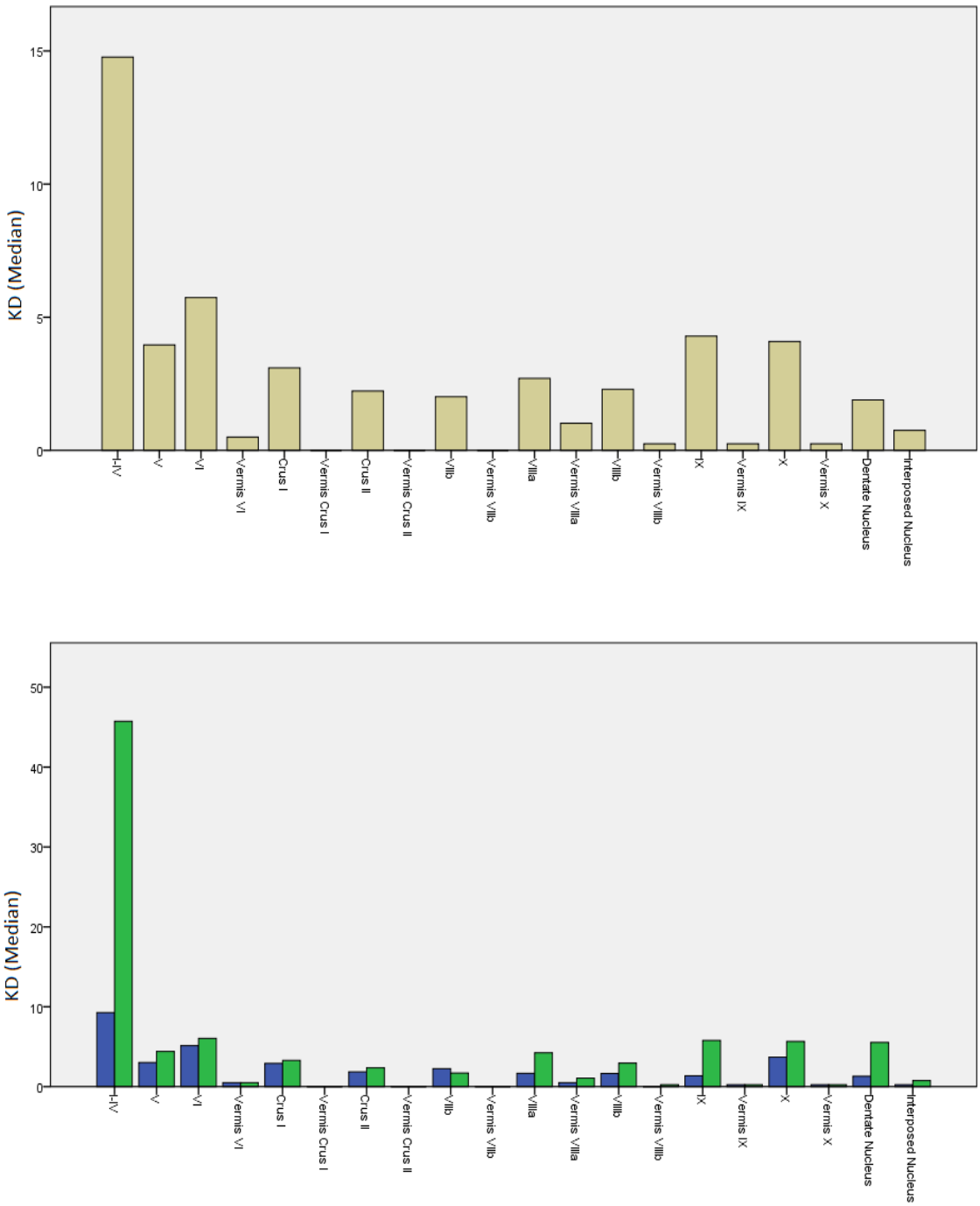


**ABBILDUNG 8: BALKENDIAGRAMM DER KONNEKTIVITÄTSDICHTEN (MEDIAN) (Y-ACHSE) ZU DEN 20 ZEREBELLÄREN AREALEN (X-ACHSE). OBEN: ALLE KONTAKTE. UNTEN: KONTAKTE MIT VOLLSTÄNDIGER (GRÜN) UND UNVOLLSTÄNDIGER (BLAU) TREMORSUPPRESSION.**

### GRUPPENVERGLEICH DER KONNEKTIVITÄTSPROFILE

Im Gruppenvergleich wurde untersucht, ob sich für die Konnektivitäten zwischen den aktiven Elektrodenkontakten zu M1, S1, SMA, dem Nucleus dentatus sowie dem Kleinhirn (Lobus anterior cerebelli, Kleinhirnlappen I-IV) Unterschiede ergaben. Diese Areale wurden basierend auf Literatur bezüglich des Tremornetzwerkes sowie bisherigen Konnektivitätsstudien von mit THS behandelten ET Patienten ausgewählt (Raethjen and Deuschl, 2012, Sharifi et al., 2014, Wong et al., 2020). Darüber hinaus wurden die Areale mit ähnlich hohen Konnektivitätswerten wie der posteriore Gyrus cinguli und der Precuneus in eine sekundäre Analyse aufgenommen (siehe Abbildung 7). Die Werte der Konnektivitätsdichten (Median) der aktiven Elektrodenkontakte zu den kortikalen und zerebellären Arealen sind in Abbildung 7 und 8 dargestellt. Für die weitere statistische Auswertung wurden die Daten auf Normalverteilung untersucht. Die Daten waren nicht normalverteilt.

Die Daten wurden über den nichtparametrischen Mann-Whitney-*U*-Test für unabhängige Stichproben darauf getestet, ob sich abhängig vom klinischen Ansprechen Unterschiede in den KD der Elektrodenkontakte zu den ausgewählten kortikalen Arealen M1, S1 und SMA bzw. zum Gyrus cinguli (Pars posterior), Precuneus, Nucleus dentatus und den zerebellären Lobuli I-IV zeigten. Zur Beurteilung der Größe des Effektes diente die Einteilung von Cohen. Tabelle 5 zeigt den statistischen Gruppenvergleich für die 15 Körperseiten bzw. Hemisphären mit unvollständiger und die 25 Körperseiten bzw. Hemisphären mit vollständiger Tremorsuppression.

**TABELLE 5: KONNEKTIVITÄTSLEVEL UND GRUPPENVERGLEICH DER KONNEKTIVITÄTSDICHTEN (KD) AUF ELEKTRODENEBENE (HEMISPHÄREN MIT UNVOLLSTÄNDIGER VERSUS HEMISPHÄREN MIT VOLLSTÄNDIGER TREMORSUPPRESSION). FETTDRUCK KENNZEICHNET SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE VOR UND NACH BONFERRONI-KORREKTUR ZWISCHEN VOLLSTÄNDIGER UND UNVOLLSTÄNDIGER TREMORSUPPRESSION. "*" KENNZEICHNET MITTLERE UND GERINGE EFFEKTSTÄRKEN MIT EINER GRÖßE DES EFFEKTES D NACH COHEN VON > 0,5 BZW. > 0,2. M1 = PRIMÄR MOTORISCHER KORTEX, S1 = PRIMÄR SENSIBLER KORTEX, SMA = SUPPLEMENTÄR-MOTORISCHER KORTEX.**

| **Zielgebiet** | **Gesamt KD (Median)** | **Gruppenmedian KD unvollständige Tremorsuppression** | **Gruppenmedian KD vollständige Tremorsuppression** | **Exakter Mann-Whitney-U-Test** | **Effektstärke nach Cohen (d)** |
|---|---|---|---|---|---|
| M1 | 5.1 | 2.1 | 14 | U=308, **p<0.001** | 0.53* |
| S1 | 6.3 | 2.2 | 17.6 | U=282, p=0.008 | 0.42* |
| Zerebelläre Lobuli I-IV | 14.8 | 9.2 | 45 | U=267, p=0.026 | 0.25* |
| SMA | 3.2 | 2.2 | 6.6 | U=258, p=0.05 | 0.10 |
| Nucleus dentatus | 1.8 | 1.3 | 5.5 | U=243, p=0.13 | 0.05 |
| Precuneus | 2.7 | 5.1 | 2.6 | U=201, p=0.7 | 0.11 |
| Gyrus cinguli, Pars post. | 6.7 | 7.7 | 5.9 | U=198, p=0.7 | 0.04 |

Für M1 ergab sich in der Gruppe der Elektrodenkontakte mit vollständiger Tremorsuppression eine signifikant höhere KD (Median = 14,0 in der Gruppe mit vollständiger Tremorsuppression bzw. Median = 2,1 in der Gruppe mit inkompletter Tremorsuppression), exakter Mann-Whitney-U-Test: U = 308, p < 0.001. Die Effektstärke nach Cohen lag bei d = 0,53 und entspricht einem mittleren Effekt.

Auch für S1 lag die KD in der Gruppe mit vollständiger Tremorsuppression höher (Median = 17,6 in der Gruppe mit vollständiger bzw. Median = 2,2 in der Gruppe mit inkompletter Tremorsuppression), exakter Mann-Whitney-U-Test: U = 282, p = 0.008. Nach Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus ließ sich jedoch keine signifikante Korrelation beschreiben.

Für die zerebellären Lobuli I-IV ergab sich in der Gruppe der Elektrodenkontakte mit vollständiger Tremorsuppression eine höhere KD (Median = 45 in der Gruppe mit vollständiger bzw. Median = 9,2 in der Gruppe mit inkompletter Tremorsuppression), exakter Mann-Whitney-U-Test: U = 267, p < 0.026. Bonferroni-korrigiert fand sich keine signifikante Korrelation.

Für SMA war die KD in der Gruppe mit vollständiger Tremorsuppression höher als in der Gruppe mit unvollständiger Tremorsuppression (Median = 6,6 in der Gruppe mit vollständiger bzw. Median = 2,2 in der Gruppe mit inkompletter Tremorsuppression), exakter Mann-Whitney-U-Test: U = 258, p = 0.05. Nach Bonferroni-Korrektur ergab sich keine Signifikanz.

Die Ergebnisse für den Nucleus dentatus waren nicht signifikant (p = 0,13).

Hohe Konnektivitäten mit einem inversen Verhältnis zum klinischen Ansprechen zeigten sich für den Precuneus und den Gyrus cinguli (Pars posterior). Ein signifikanter Effekt wurde nicht nachgewiesen (Precuneus cortex: p = 0,7; Gyrus cinguli posterior divison: p = 0,7).

Zusammengefasst konnte eine signifikante Korrelation für M1 gezeigt werden. Für S1, die zerebellären Lobuli I-IV, SMA und den Nucleus dentatus ergaben sich rechnerisch erhöhte Konnektivitäten in der Gruppe mit vollständiger Tremorsuppression (in absteigender Reihenfolge anhand der p-Werte) ohne signifikante Korrelation nach Bonferroni-Korrektur. Für den Precuneus und die Pars posterior des Gyrus cinguli konnten hohe Konnektivitäten ohne Signifikanz mit einem inversen Verhältnis zum klinischen Ansprechen beschrieben werden.

Für einen weiteren Vergleich auf Patientenebene wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt (vollständige Tremorsuppression in beiden Hemisphären mit n = 10, unvollständige Tremorsuppression in beiden Hemisphären mit n = 5 und unvollständige Tremorsuppression in einer und vollständige Tremorsuppression in der anderen Hemisphäre mit n = 5) und mittels Kruskal-Wallis-Tests auf Unterschiede in den zentralen Tendenzen untersucht, was zusammengefasst in Tabelle 6 dargestellt ist.

**TABELLE 6: GRUPPENVERGLEICH DER KONNEKTIVITÄTSDICHTEN AUF PATIENTENEBENE (3 GRUPPEN: VOLLSTÄNDIGE TREMORSUPPRESSON IN EINER, KEINER ODER BEIDEN HEMISPHÄREN). FETTDRUCK KENNZEICHNET SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE VOR UND NACH BONFERRONI-KORREKTUR. M1 = PRIMÄR MOTORISCHER KORTEX, S1 = PRIMÄR SENSIBLER KORTEX, SMA = SUPPLEMENTÄR-MOTORISCHER KORTEX.**

| **Zielgebiet** | **Kruskal-Wallis-Test** |
|---|---|
| M1 | **p=0.002** |
| S1 | p=0.023 |
| Zerebelläre Lobuli I-IV | p=0.026 |
| SMA | p=0.112 |
| Nucleus dentatus | p=0.056 |
| Precuneus | p=0.127 |
| Gyrus cinguli, Pars post. | p=0.184 |

Nach Anpassung des Signifikanzniveaus mittels Bonferroni-Korrektur (α = 0,0071) ergaben sich lediglich für M1 signifikante Unterschiede in den drei Gruppen. Die sich anschließenden post-hoc-Tests für M1 zeigten, dass sich die Gruppen mit beidseits vollständiger und beidseits unvollständiger Tremorsuppression signifikant unterscheiden (z = 3.445, p = 0.002).

### LOKALISIERUNG DER ELEKTRODENKONTAKTE

Die durchschnittliche laterale Entfernung von der Mittellinie betrug 13,5 ± 2.0 mm und 14.1 ± 2.6 mm (p = 0.4887). Die durchschnittliche Entfernungen zur Commissura anterior waren -16.9 ± 1.5 mm und -17.1 ± 2.6 mm (p = 0.6763) und die mittlere Tiefe in Bezug auf die AC-PC-Linie war -1.81 ± 2.5 mm für die Gruppe mit vollständiger bzw. 0.50 ± 2.7 mm (p = 0.1367) für die Gruppe mit unvollständiger Tremorsuppression (Durchschnitt ± Standardabweichung). Während die Lage der aktiven Elektrodenkontakte sich zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied, ergab sich für die Elektrodentiefe aller Kontakte ein signifikanter Unterschied (p = 0.0286): beispielsweise war die mittlere Lage des am ventralsten gelegenen Kontaktes in Bezug auf die AC-PC-Linie -3.12 ± 2.1 mm für die Gruppe mit vollständiger bzw. -1.17 ± 2.8 mm für die Gruppe mit unvollständiger Tremorsuppression.

## STIMULATIONSSPANNUNG, KLINISCHE EFFEKTIVITÄT UND NEBENWIRKUNGEN

Die durchschnittliche Stimuationsspannung war bei den Patienten mit Nebenwirkungen um 0.63 ± 0.27 V höher als in der Gruppe ohne Nebenwirkungen (2,19 ± 0.71 V). Der Unterschied war statistisch signifikant ($t(38) = 2.33$, $p = 0.025$). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im Verhältnis der Patienten mit vollständiger Tremorsuppression zu den Patienten mit Nebenwirkungen ($p = 0,125$).

Die durchschnittliche Stimulationsspannung war in der Gruppe mit vollständiger Tremorsuppression um 0.29 ± 0.29 V höher als in der Gruppe mit unvollständiger Tremorsuppression. Hierfür wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen ($t(38) = 0.99$, $p = 0.328$).

# 5. Diskussion

In dieser Arbeit wurden mittels probabilistischer DTI-basierter Traktographie Patienten-spezifische Konnektivitätsprofile zwischen aktiven Elektrodenkontakten im VIM und zuvor definierten kortikalen und zerebellären Arealen bei bilateraler THS bei 20 Patienten mit ET erstellt. Die Konnektivitätsprofile zwischen klinisch effektiven thalamischen Elektrodenkontakten zu M1, S1, SMA, Nucleus dentatus und Zerebellum (Lobuli I-IV) wurden dabei miteinander verglichen. Darüber hinaus wurden der Gyrus cinguli (Pars posterior) sowie der Precuneus als Areale mit ähnlichen Konnektivitätsleveln sekundär in die statistische Analyse eingeschlossen.

Wir kamen zu dem Ergebnis, dass sich für die aktiven Elektrodenkontakte in der Gruppe mit vollständiger Tremorsuppression (im Vergleich zu der Gruppe mit unvollständiger Tremorsuppression) rechnerisch erhöhte Konnektivitäten zu M1, S1, Lobus zerebellaris anterior, SMA und Nucleus dentatus ergaben (absteigende Reihenfolge anhand der p-Werte), welche nach Bonferroni-Korrektur lediglich für M1 signifikant waren. Der sich anschließende Gruppenvergleich auf Patientenebene konnte dieses Ergebnis von signifikant unterschiedlichen Konnektivitäten zu M1 zwischen der Gruppe mit beidseits vollständiger und beidseits unvollständiger Tremorsuppression bestätigen. Die Stimulationsspannung war bei Patienten mit Nebenwirkungen signifikant höher, wohingegen die Stimulationsspannung in der Gruppe mit vollständiger Tremorsuppression nicht signifikant höher war als in der Gruppe mit unvollständiger Tremorsuppression. Dies deutet darauf hin, dass der Effekt der vollständigen Tremorsuppression nicht zu Lasten von Nebenwirkungen erreicht wurde und zeigt somit ein klinisch effektives THS-Konnektivitätsmuster an. Die aktiven Kontakte, die zu vollständiger Tremorsuppression führten, lagen numerisch, jedoch nicht signifikant weiter medial, anterior und inferior als diejenigen mit unvollständiger Tremorsuppression. Bemerkenswert ist, dass die entsprechenden Elekrodenkontakte signifikant tiefer lokalisiert waren. Dieses Ergebnis sollte vor dem Hintergrund der Identifikation der für eine effektive THS

relevanten (sub)thalamischen Struktur weiter untersucht werden (Al-Fatly et al., 2019, Bot et al., 2018, Middlebrooks et al., 2019).

Die meisten Studien auf diesem Gebiet nutzten zur Beurteilung des klinischen Ansprechens der THS eine Tremor–Beurteilungs-Skala (engl.: Tremor rating scale, TRS) wie die von Fahn, Tolosa und Marin (Fahn et al., 1993). Wenngleich entsprechende Beurteilungs-Skalen für die Quantifizierung des klinischen Outcomes relevant sind, führen sie zu einer zusätzlichen Komplexität in Bezug auf die Beurteilung des Konnektivität-Struktur-Verhältnisses und den Vergleich von Studienergebnissen, da die Korrelationsanalysen unterschiedlicher Studien auf unterschiedlicher klinischer Verbesserung basieren. Konkret setzen einige Studien eine Tremorreduktion nach thalamischer THS von 34, 41 oder 63 Prozent auf Gruppenebene voraus, was teilweise durch unterschiedliche Follow-up Zeitpunkte nach erfolgter THS bedingt sein kann (Akram et al., 2018, Al-Fatly et al., 2019, Middlebrooks et al., 2018a, Pouratian et al., 2011). Diese Variabilität der Antwortraten weist darauf hin, dass relative klinische Effektivität in einer Studie als relativ ineffektiv in einer anderen Studie gewertet werden könnte. Die Korrelationsanalyse von DTI-Konnektivitäten kann hierdurch entsprechend verzerrt sein. Aus diesem Grund entschieden wir uns in dieser Arbeit für eine binäre Klassifikation des klinischen Ansprechens (vollständige bzw. unvollständige Tremorsuppression), welche auch auf bereits publizierte Datensätze einfach anwendbar und eindeutig zuordenbar ist; dies kann den direkten Vergleich verschiedener Studien ermöglichen.

In den letzten Jahren wurden im Zusammenhang mit der THS zahlreiche Traktographie-basierte Studien durchgeführt. Sie basieren auf dem pathophysiologischen Konzept, dass das zerebello-thalamo-kortikale Tremornetzwerk eine entscheidende Rolle in der Vermittlung abnormer oszillatorischer Tremoraktivität spielt; die Modulation des Netzwerkes anhand dieser Bahnen – indiziert durch eine starke Konnektivtät zwischen aktiven THS-Kontakten und Netzwerk-Knoten - scheint dabei ausschlaggebend für den therapeutischen Effekt der THS zu sein (Al-Fatly et al., 2019, Gibson et al.,

2016, Schnitzler et al., 2009). Während in einigen Studien die Konnektivitäten spezifischer Knoten dieses Netzwerkes untersucht wurden (Anthofer et al., 2017, Coenen et al., 2011a, Coenen et al., 2014, Coenen et al., 2011b, Nowacki et al., 2018, Schlaier et al., 2015), ging es in anderen um Konnektivitätsmuster des gesamten Gehirns, welche auf Patienten-spezifischen (Akram et al., 2018, Middlebrooks et al., 2018b, Pouratian et al., 2011) oder normativen Konnektom-Daten (Al-Fatly et al., 2019) basieren.

Oben genannte Studien kamen in der Festlegung der für ein gutes klinisches Outcome nach THS relevantesten Areale in der Analyse der thalamo-kortikalen Konnektivitätsprofile zu unterschiedlichen Ergebnissen. Diese Variabilität verdeutlicht einerseits die Komplexität des intra- und perithalamischen Targeting (Wong et al., 2020). Andererseits nutzen die Studien sehr variable technologische (Daten unterschiedlicher Winkelauflösung und unterschiedlicher räumlicher Auflösung) und methodologische Anätze (VTA, Stimulationseinstellungen, Zeitpunkt des klinischen Follow-up, Zielvariablen) (Wong et al., 2020). Auch wenn uns bewusst ist, dass unterschiedliche Stimulationsparameter zu einer unterschiedlichen Ausbreitung der elektrischen Stimulation im Gewebe führen, gehen wir dennoch davon aus, dass unser konservativer Ansatz (welcher ein fixes Volumen mit einer binären klinischen Klassifikation kombiniert) den Einsatz unseres Ansatzes erleichtert.

Mehrheitlich wurde der primär motorische Kortex in bisherigen Konnektivitätsstudien als das kortikale Areal identifiziert, mit dem die klinisch effektiven thalamischen Elektrodenkontakte die höchsten Konnektivitäten aufweisen (Groppa et al., 2014, Hyam et al., 2012, Klein et al., 2012, Middlebrooks et al., 2018b, Anderson et al., 2011). Dies lässt sich gut mit anatomischem Wissen (Morel et al., 1997), Daten aus nichthumanen Primaten-Studien (Sakai et al., 2000, Strick, 1976), zahlreiche anatomische und neurophysiologische Studien und schließlich auch einer MEG-Studie vereinbaren (Raethjen and Deuschl, 2012, Hellriegel et al., 2012, Hartmann et al., 2018). Dementgegen stehen jedoch einige wenige Konnektivitätsstudien (Kim et al., 2018, Middlebrooks et al., 2018b, Pouratian et al., 2011), welche die

besten klinischen Ergebnisse in der stimulierten thalamischen Region mit der höchsten Konnektivität zum PMC/SMA sahen.

Die funktionellen, auf normativen DTI-Daten basierenden Konnektivitätskarten (Al-Fatly et al., 2019) zeigten unterschiedliche Regionen (M1 und S1, visuelle Kortizes V1 und V2, superiorer temporaler Gyrus, superiore und inferiore Kleinhirnlappen und zu einem gewissen Grad prämotorischer Kortex und SMA), die mit den aktiven Elektrodenkontakten in Verbindung stehen. Auch in unserer Analyse wurde die klinische Relevanz der Konnektivität zu M1, S1, dem Zerebellum und weniger ausgeprägt zum SMA deutlich; wir fanden jedoch keine relevante Konnektivität zu visuellen kortikalen Arealen oder dem superioren temporalen Gyrus. Die strukturellen Konnektivitätsprofile (Al-Fatly et al., 2019) hoben zudem den superioren parietalen Lappen (welcher in unserer Studie nicht explizit untersucht wurde) und den Precuneus (bestätigt durch unsere Ergebnisse, jedoch nicht signifikant) hervor. Weiterhin konnte durch die normativen Konnektom-Daten eine positive Korrelation zwischen dem gesamten funktionellen “multi-site“ Konnektivitätsprofil und dem klinischen Ansprechen nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu unseren „seed-ROI“-basierten Ergebnissen wurde hierbei eine Voxel-weise Analyse mittels einer linearen Regression genutzt, um die Relevanz der Voxel bezüglich ihrer klinischen Effektivität zu skalieren.

Patienten-spezifische DTI-Daten (Akram et al., 2018) zeigten, dass probabilistische Traktographie genutzt werden kann, um den Thalamus basierend auf kortikalen und zerebellären Konnektivitäten zu segmentieren. So wurden unterschiedliche M1-, S1- und SMA/PMC-thalamische Segmente abgebildet. Des Weiteren konnten die Autoren darstellen, dass die Fasern des kontralateralen Nucleus dentatus erst durch den ipsilateralen Nucleus ruber, danach durch die den VIM am besten repräsentierende thalamische Region (welche mit einem Teil des Areals mit Konnektivität zu M1 überlappt) ziehen, um schließlich im ipsilateralen M1 zu enden. Deren post-hoc-Analyse der effektiven Elektrodenkontakte konnte zeigen, dass gutes klinisches Ansprechen dann erreicht wurde, wenn das Areal des aktivierten Gewebes innerhalb dieses

segmentierten Areals des VIM mit der höchsten Konnektivität zum Zerebellum und zu M1 lag, wohingegen Patienten, deren aktive Elektrodenkontakte außerhalb dieses Areals lagen, nicht optimal profitierten. Passend zu diesen Ergebnissen wurde in einer intraoperativen Mikrostimulations-Studie (Milosevic et al., 2018) gezeigt, dass die weiter ventroposterior gelegenen Stimulationsorte innerhalb des VIM bessere tremorsupprimmierende Effekte haben. Diese Region des VIM, welche nahe an der ventrocaudalen Grenze liegt, entspricht den Arealen mit der höchsten Konnektivität zu M1 und dem zerebellären Nucleus dentatus und möglicherweise sekundär zu S1 (Akram et al., 2018).

Konträr zu den oben beschriebenen Ergebnissen konnte in einer weiteren Patienten-spezifischen DTI-Studie (Middlebrooks et al., 2018b) eine signifikant positive Korrelation zwischen der Stimulation des SMA/PMC-thalamischen VTA und der Tremorverbesserung nachgewiesen werden, wohingegen die Aktivierung innerhalb der M1-Segmente nicht signifikant war. Anzumerken ist hierbei, dass die Mehrheit der Patienten in dieser Studie keinerlei Konnektivität zu M1 zeigten, während keiner außer ein Patienten Konnektivität zu SMA/PMC aufwies. Daher ist es möglich, dass die Korrelationsanalyse „underpowered“ bzw. verzerrt ist, was die Fähigkeit angeht, eine Signifikanz der Konnektivität zu M1 nachzuweisen. Auch wenn in dieser Studie die Beteiligung der zerebellären Konnektivität nicht explizit untersucht wurde, postulierten die Autoren, dass das Areal des optimalen SMA/prämotorischen-thalamischen Segmentes am ehesten den ventral oralen anterioren/posterioren Nuclei entspricht, welche wiederum die thalamischen Substrukturen sind, die mehr pallidale als zerebelläre Afferenzen erhalten (Rouiller et al., 1994, Ilinsky and Kultas-Ilinsky, 2002, Kuramoto et al., 2011). Diese Ergebnisse sind - wenngleich widersprüchlich - sehr interessant und zeigen die mögliche Relevanz des basalganglionären-thalamo-kortikalen Netzwerkes in der Tremorsuppression auf. Zwei weitere kleine Konnektivitäts-basierte Kohortenstudien (Kim et al., 2018, Middlebrooks et al., 2018b, Pouratian et al., 2011) fanden heraus, dass gute klinische Ergebnisse durch eine Stimulation der thalamischen Region erzielt wurden, welche die höchste Wahrscheinlichkeit einer Konnektivität mit SMA/PMC aufweist. In unserer Studie waren zwar die Konnektivitäten zu SMA

bei allen Patienten akzentuiert, jedoch sekundär zu den Konnektivitäten zu M1 und S1. Im Gruppenvergleich zeigte sich – vergleichbar mit den zuvor erwähnten Studien – eine höhere Konnektivität zu SMA bei den Patienten mit besserem klinischen Ansprechen. Insgesamt ist erwähnenswert, dass die Konnektvität zum gesamten sensomotorischen Netzwerk, welches hauptsächlich M1 und S1 beeinhaltet, bei den Patienten mit dem besten klinischen Ansprechen hervorgehoben war. Diese Verbindungen könnten durch Projektionen über dorsale thalamische Anteile erklärt werden (Behrens et al., 2007).

Die verbleibenden Konnektivitäten, welche mit unserer Methode sekundär analysiert wurden, waren erwartungsgemäß weitgehend homogen und größtenteils unterrepräsentiert. Die Werte wurden nicht in den Gruppenvergleich aufgenommen und könnten das Ergebnis multiplen Testens sein, weswegen sie nicht überschätzt werden sollten. Eine klare Ausnahme stellt hierbei jedoch die erhöhte globale Konnektivität zum Precuneus und dem limbischen System, d.h. dem Gyrus cinguli und weniger ausgeprägt dem parahippocampalen Gyrus, dar. Patienten mit inkompletter Tremorsuppression wiesen eine leicht erhöhte Konnektivität zu limbischen Strukturen auf, wenngleich sich kein statistisch signifikanter Effekt nachweisen ließ. Diese Konnektivitäten wurden bislang in Patienten-spezifischen DTI-Studien im Zusammenhang mit der THS noch nicht untersucht. Die Projektionen zum limbischen System erfolgen über angrenzende Strukturen, wie zum Beispiel die thalamischen Nuclei mediani und den Nucleus centralis medialis, welche direkt zu limbischen kortikalen Strukturen projezieren, insbesondere zum Hippocampus und dem medialen präfrontalen Kortex (Vertes et al., 2015). Besonders für limbisch-assoziierte Regionen wurden die Funktionen des Thalamus lange unterschätzt, da dieser oft nur als Schnittstelle angesehen wurde, welche Signale zu höheren kortikalen Regionen integriert. Zuletzt wurde eine zunehmende thalamische Signalintegration beschrieben, welche auch das limbische System einschließt.

Sowohl der Precuneus als auch der posteriore Cortex cinguli sind Teil des „default mode networks“ (DMN) und spielen eine zentrale Rolle in grundlegenden kognitiven Funktionen (Cavanna and Trimble, 2006, Leech and Sharp, 2014). Vor Kurzem konnten in einer Voxel-weisen Metaanalyse der Auffälligkeiten der grauen Substanz von Patienten mit ET strukturelle Defekte im linken Precuneus und bis zum linken posterioren Gyrus cinguli reichend nachgewiesen werden (Han et al., 2018). Die pathophysiologische Beteiligung des Precuneus beim ET wurde bereits zuvor von zwei F-18-FDG-PET-Studien postuliert, welche einen verminderten Glukosemetabolismus im Precuneus bei Patienten mit ET im Vergleich zu gesunden Probanden fanden (Ha et al., 2015, Song et al., 2015). Auf funktioneller MRT basierende Studien zeigten bei ET Patienten mit niedrigen kognitiven Scores erhöhte Konnektivitäten im DMN (Passamonti et al., 2011) (Benito-Leon et al., 2015). Die nachgewiesenen Alterationen im Precuneus bzw. bis in den posterioren Gyrus cinguli reichend könnten mit den kognitiven Einschränkungen und depressiven Symptomen bei Patienten mit ET, welche häufige nicht-motorische Symptome bei ET sind, in Verbindung stehen (Benito-Leon et al., 2006b, Benito-Leon et al., 2006a, Collins et al., 2017, Louis, 2016, Louis et al., 2007a, Sengul et al., 2015).

Auf Netzwerk-Ebene scheint das zerebello-thalamo-kortikale Netzwerk am stärksten mit der Tremorgenerierung beim ET in Verbindung zu stehen, wobei angenommen wird, dass der DRT vom Zerebellum (Nucleus dentatus) ausgeht und über den Nucleus ruber zum kontralateralen Thalamus zieht (Gallay et al., 2008, Kwon et al., 2011, Mollink et al., 2016). Auch durch DTI-basierte Methoden konnte dargstellt werden, dass die klassischen Zielstrukturen der THS bei ET entlang dieses zerebello-thalamo-kortikalen Netzwerkes bzw. des DRT liegen. Einige Autoren schlagen daher den DRT als effektive Zielstruktur in der chirurgischen Behandlung des ET vor (Coenen et al., 2014, Sajonz et al., 2016). In den letzten Jahren ergibt sich zunehmende Evidenz dafür, dass ET mit einer Dysfunktion und wahrscheinlichen Degeneration des zerebellären Systems in Verbindung steht (Louis, 2018a). Die klinische und bildgebende Literatur deutet darauf hin, dass das Kleinhirn selbst möglicherweise in der Generierung des ET involviert ist (Benito-Leon and Labiano-Fontcuberta, 2016,

Sharifi et al., 2014, Louis, 2014c, Filip et al., 2016, Marin-Lahoz and Gironell, 2016, Lenka et al., 2017). Passend hierzu konnten in zahlreichen postmortem Studien pathologische Veränderungen im Zerebellum von Patienten mit ET nachgewiesen werden, wie zum Beispiel eine Zunahme an Torpedo-Zellen, assoziierte axonale Pathologien der Purkinjezellen oder eine Zunahme an heterotropen Purkinjezellen (Babij et al., 2013, Kuo et al., 2011, Louis et al., 2007b, Shill et al., 2016, Shill et al., 2008, Yu et al., 2012). Diese Ergebnisse verstärken die Annahme, dass das Zerebellum eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des ET spielt oder dass der ET sogar als eine strukturelle, degenerative Gehirnerkrankung einer zerebellären Enthemmung zu verstehen ist. Übereinstimmend hiermit kamen wir zu dem Ergebnis, dass die klinisch effektiven Elektrodenkontakte eine höhere KD mit zerebellären Strukturen aufweisen. Mit unserer Methode konnte jedoch lediglich eine allgemeine und hauptsächlich ipsilaterale Zunahme der Konnektivität zum Kleinhirn, insbesondere zum Lobus anterior (Lobuli I-IV), gezeigt werden. Während der DRT klassischerweise als eine sich kreuzende Leitungsbahn beschrieben wird, zeigten aktuelle Studien mittels deterministischer Traktographie und mikrochirurgischen post-mortem Dissektionen menschlicher Gehirne, dass auch eine ipsilaterale und sich nicht kreuzende Verbindung zwischen tiefen zerebellären Strukturen und dem Thalamus besteht (Meola et al., 2016, Petersen et al., 2018). Die genaue funktionelle Bedeutung des sich nicht kreuzenden DRT ist weiterhin unbekannt. Der Lobus anterior des Kleinhirns ist Teil des Spinozerebellums, welches über den Nucleus emboliformis mit Efferenzen über den oberen zerebellären Anteil mit dem Nucleus ruber der Gegenseite verbunden ist. Die hohe Konnektivität in dieser Studie ist eher als eine allgemein erhöhte Konnektivität zum Zerebellum anzusehen, da der Pedunculus cerebelli direkt anliegend ist und durch die probabilistische Methodik eingeschlossen wird. Der DRT lässt sich durch unsere Methode höchstwahrscheinlich nicht direkt abbilden. In der von Akram et al. durchgeführten Studie (Akram et al., 2018) wurden Landmarken vom kontralateralen Nucleus dentatus durch den kompletten ipsilateralen Thalamus bis zum Motorkortex festgelegt, um diese Faserbahn darzustellen. Die

thalamischen Verbindungspunkte wurden dabei generell sehr tief gesetzt, teilweise unterhalb der AC-PC-Linie. Daher befanden sich diese meist unterhalb der Kontakte und wurden durch eine Feld-Modulation der stimulierten Kontakte lediglich in deren Peripherie abgedeckt.

# 6. LIMITATIONEN

Möchte man die Studienergebnisse miteinander vergleichen, so sollte man sich zuvor die methodologisch unterschiedlichen Herangehensweisen der einzelnen Studien vor Augen führen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass es bislang keinerlei kontrolliert-randomisierte Studien zu diesem Thema gibt.

Generell fällt bei der Literaturrecherche bisheriger Studien zum probabilistischen Fibertracking bei THS auf, dass eine sehr hohe Variabilität bei der Akquirierung der Bildgebung besteht, mitbedingt durch den retrospektiven Charakter der Studien. In dieser Arbeit ist die räumliche und die Winkelauflösung der zugrundeliegenden Bildgebung (30 Richtungen, Schichtdicke 2 mm, b-Wert 1000 sec/m3) im Vergleich zu einigen Studien zu Konnektivitäts-basiertem Targeting in der THS (z.B. Akram et al. (Akram et al., 2018): 128 Richtungen, Schichtdicke 1,5 mm, b-Wert 1500 sec/mm3) relativ niedrig, jedoch vergleichbar mit anderen (z.B. Pouratian et al. (Pouratian et al., 2011): 20 Richtungen, Schichtdicke 2 mm, b-Wert 1000 sec/mm3). Generell führt eine größere Zahl an Diffusionsrichtungen zu mehr Präzision in den Tracking-Ergebnissen und zu einer Reduktion der Streubreite der Ergebnisse. Dies könnte auch der Grund dafür sein, dass die Konnektivität zu kontralateralen zerebellären Strukturen in unserer Studie nicht erkennbar ist.

Bekannterweise sind Bildregistrierungsschritte anfällig für geometrische Distortionen, welche die räumliche Lokalisierung beeinflussen können. Indem alle Akquirierungen mit einer Umkehrphasenkodierung wiederholt werden, können mögliche Verzerrungen korrigiert werden (Akram et al., 2019). Eine Methode zur Mehrfachvalidierung bei der Etablierung einer auf einem

Rechenmodell basierenden Targeting-Methode scheint darüber hinaus sinnvoll, um eine höhere Präzision erreichen zu können, beispielsweise durch Überlappung des M1-thalamischen Segments mit dem zerebellär-thalamischen Segment (Akram et al., 2019).

Betrachtet man die Methodik der Datenprozessierung so liegt eines der Hauptprobleme der Vergleichbarkeit der Studien in der unterschiedlichen Herangehensweise in der Festlegung der „seed“-Regionen. In den meisten Studien wird hierzu basierend auf den Stimulationsparametern und den elektrischen Eigenschaften der umgebenden Strukturen ein VTA modelliert, wozu wiederum verschiedene Algorithmen angewandt werden (hierdurch mögliche Über- oder Unterschätzung der eigentlichen „seed“-Region) (Astrom et al., 2015, Horn et al., 2017, McIntyre and Foutz, 2013). In dieser Arbeit wurde die Ursprungsregion als ein Würfel um die einzelnen Elektrodenkontakte festgelegt, was einer Vereinfachung der tatsächlichen lokalen Aktivierungsmuster entspricht. Alleine durch Anwendung des Verfahrens einer probabilistischen DTI werden jedoch auch benachbarte Voxel in die Analyse miteingeschlossen. Erweitert sich die Ursprungsregion durch die entsprechende Übernahme des aktivierten Gewebes, vergößern sich die umgebenden Regionen exponentiell. Die eher grobe Voxel-Auflösung der DTI resultiert in einer weiteren Überrepräsentation des Ursprungsvolumens und Unsicherheit in der Analyse. Zusätzlich werden die kortikalen Areale teilweise manuell korrigiert. Die Variabilität in der Festlegung der Ausgangsregion beeinflusst die DTI-Analyse relevant, weswegen unser konservativer, vordefinierter Ansatz möglicherweise den Vergleich zwischen Studien vereinfachen könnte. Darüber hinaus ist eine inhärente Limitation der Traktographie bedingt durch die Lateralität der individuell festgelegten kortikalen Zielregion, was eine fälschlich große thalamische Repräsentation derselbigen zum Ergebnis haben kann (Akram et al., 2019). Weiterhin kommt es durch die Variation der operativen Methodik und durch die Tatsache, dass intraoperativ die endgültige Elektrodenplatzierung durch elektrophysiologische Ableitungen festgelegt wird (Lenz et al., 1988, Milosevic et al., 2019, Milosevic et al., 2018), zu einer eher

homogenen positionalen Stimulationsbias, welche die Vergleichbarkeit des klinischen Ansprechens der Behandlung der einzelnen Zielregionen limitiert.

Eine weitere Schwäche dieser Arbeit ergibt sich durch die bilaterale Implantation bzw. beidseitige Stimulation während der klinischen Evaluation. Der Gruppenvergleich auf Elektrodenebene entzieht sich hierbei einer etwaigen wechselseitigen Beeinflussung der beiden Hemisphären. Es wurde daher ein zusätzlicher Vergleich auf Patientenebene angeschlossen, welcher letztlich die Ergebnisse auf Elektrodenebene bestätigen konnte.

Generell sollte die Analyse von Daten von Patienten mit unilateraler Stimulation bevorzugt werden, um einen möglichen Einfluss durch den Effekt der THS auf den ipsilateralen Tremor und die Verletzung statistischer Annahmen von seitenspezifischen Messgrößen bei Patienten mit bilateraler THS zu vermeiden. Weiterhin erschließt sich, dass eine geringe Patientenanzahl mit einer niedrigen Power einhergeht, wodurch beispielsweise Fehler 2. Art entstehen können.

Zuletzt ist anzuführen, dass auch Unterschiede der klinischen Charakteristika der Patienten einen Einfluss auf das klinische Outcome haben könnten. So konnten beispielsweise in dieser Arbeit Gruppenunterschiede bezüglich des Patientenalters, der Krankheitsdauer und der Zeit zwischen Operation und klinischem follow-up (ohne Signifikanz) gezeigt werden. Die Tatsache, dass die Patienten mit beidseits unvollständiger Tremorsuppression im Vergleich zu den Patienten mit beidseits vollständiger Tremorsuppression älter waren, eine längere Krankheitsdauer aufwiesen und der Abstand zum klinischen follow-up kürzer war, könnte deren schlechteres klinisches Ansprechen mitbedingen. Kritisch zu berücksichtigen sind hierbei jedoch die unterschiedlichen Gruppengrößen bei insgesamt geringer Patientenanzahl. Letztlich ist der Einschluss von Patienten mit möglichst homogenen klinischen Charakteristika anzustreben.

# 7. PERSPEKTIVE

Die Traktographie-basierte Zielpunktfindung stellt eine vielversprechende und möglicherweise präzisere Option neben dem traditionellen, auf indirekten Methoden basierten Targeting bei der THS dar. Für eine Etablierung dieses bislang einzigartigen nicht invasiven Verfahrens zur Visualisierung von Gehirnverbindungen werden standardisierte, längerfristige Follow-up Studien größerer Kohorten benötigt, welche die längerfristige Robustheit der Tremorsuppression in Bezug auf Konnektivitätsprofile beurteilen können (Anthofer et al., 2017, Eisinger et al., 2018). Darüber hinaus sind weitere Studien von mit THS behandelten ET Patienten, die ihre Ergebnisse mit Beispieldaten kreuzvalidieren (Al-Fatly et al., 2019), notwendig. Letztlich müssen prospektive Studien den möglichen Nutzen der DTI-basierten Zielpunktfindung gegenüber dem traditionellen, Atlanten-basierten Targeting validieren, um eine klinische Translation zu ermöglichen. Das DTI-basierte Konnektivitäts-Mapping könnte so in Zukunft die präoperative Zielpunktbestimmung optimieren und zu einem unabhängigen Prädiktor für Tremorverbesserung nach thalamischer THS werden.

# 8. ZUSAMMENFASSUNG

Der thalamische VIM ist eine etablierte Zielstruktur in der chirurgischen Behandlung des essentiellen Tremors. Das traditionelle, Atlanten-basierte Targeting führt zu großen Schwankungen im klinischen Outcome. Neuerliche Ansätze vergleichen den Effekt der THS-induzierten Tremorsuppression mit einer Konnektivitäts-basierten Segmentation des Zielareals. Entsprechende Studien führen zu widersprüchlichen Ergebnissen, wobei einerseits die Konnektivität zum primär motorischen Kortex und andererseits zum prämotorischen/supplementär motorischen Kortex als therapeutisch relevant angesehen wird. Ziel dieser Arbeit war es, mittels probabilistischer DTI die kortikalen bzw. zerebellären Areale mit der höchsten Konnektivität zum klinisch effektiven thalamischen Stimulationsort zu identifizieren. Hierzu wurden Patienten-spezifische probabilistische DTI-Sequenzen von 20 mit bilateraler thalamischer THS behandelten ET Patienten erstellt. Durchschnittlich 9 Wochen postoperativ erfolgte eine monopolare Überprüfung und optimierte Stimulationsprogrammierung der Elektrodenkontakte. Die aktiven Elektrodenkontakte jeder Hemisphäre wurden mittels einer binären Klassifikation des klinischen Ansprechens (vollständige bzw. unvollständige Tremorsuppression) aufgeteilt. Schließlich wurden Konnektivitätsprofile dieser Kontakte innerhalb des kortikalen und zerebellären Tremornetzwerkes erstellt und zwischen den Gruppen (sowohl auf Patienten- als auch auf Elektrodenebene) verglichen. Wir kamen zu dem Ergebnis, dass die aktiven Elektrodenkontakte in der Gruppe mit vollständiger Tremorsuppression erhöhte Konnektivitäten zu M1, S1, dem Lobus anterior des Zerebellums, SMA und dem Nucleus dentatus aufwiesen. Die Konnektivität zu M1 stellte sich als signifikant höher für die Elektroden/Patienten mit vollständiger Tremorsuppression und als die relevanteste dar. Wichtig ist, dass die klinischen Vorteile nicht mit höheren Stimulationsintensitäten oder auf Kosten von Nebenwirkungen erreicht wurden, was auf ein klinisch wirksames THS-Konnektivitätsmuster hinweist. Bemerkenswert ist, dass die jeweiligen Elektroden der effektiven Stimulation signifikant tiefer gelegen waren.

Vollständige Tremorsuppression nach thalamischer THS entsprach einem Konnektivitätsmuster mit abgestufter Relevanz der einzelnen Knoten innerhalb des Tremornetzwerkes. Die Konnektivität zum sensomotorischen Kortex konnte hierbei als die relevanteste identifiziert werden.

# 9. LITERATURVERZEICHNIS


ABILA, B., WILSON, J. F., MARSHALL, R. W. & RICHENS, A. 1985. The tremorolytic action of beta-adrenoceptor blockers in essential, physiological and isoprenaline-induced tremor is mediated by beta-adrenoceptors located in a deep peripheral compartment. *Br J Clin Pharmacol,* 20**,** 369-76.

AKRAM, H., DAYAL, V., MAHLKNECHT, P., GEORGIEV, D., HYAM, J., FOLTYNIE, T., LIMOUSIN, P., DE VITA, E., JAHANSHAHI, M., ASHBURNER, J., BEHRENS, T., HARIZ, M. & ZRINZO, L. 2018. Connectivity derived thalamic segmentation in deep brain stimulation for tremor. *Neuroimage Clin,* 18**,** 130-142.

AKRAM, H., HARIZ, M. & ZRINZO, L. 2019. Connectivity derived thalamic segmentation: Separating myth from reality. *Neuroimage Clin,* 22**,** 101758.

AL-FATLY, B., EWERT, S., KUBLER, D., KRONEBERG, D., HORN, A. & KUHN, A. A. 2019. Connectivity profile of thalamic deep brain stimulation to effectively treat essential tremor. *Brain,* 142**,** 3086-3098.

ANDERSON, J. S., DHATT, H. S., FERGUSON, M. A., LOPEZ-LARSON, M., SCHROCK, L. E., HOUSE, P. A. & YURGELUN-TODD, D. 2011. Functional connectivity targeting for deep brain stimulation in essential tremor. *AJNR Am J Neuroradiol,* 32**,** 1963-8.

ANDERSSON, J. L., JENKINSON, M. & SMITH, S. J. F. A. G. O. T. U. O. O. 2007. Non-linear registration aka Spatial normalisation FMRIB Technial Report TR07JA2.

ANDERSSON, J. L. R. & SOTIROPOULOS, S. N. 2016. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage,* 125**,** 1063-1078.

ANTHOFER, J., STEIB, K., FELLNER, C., LANGE, M., BRAWANSKI, A. & SCHLAIER, J. 2014. The variability of atlas-based targets in relation to surrounding major fibre tracts in thalamic deep brain stimulation. *Acta Neurochir (Wien),* 156**,** 1497-504; discussion 1504.

ANTHOFER, J. M., STEIB, K., LANGE, M., ROTHENFUSSER, E., FELLNER, C., BRAWANSKI, A. & SCHLAIER, J. 2017. Distance between Active Electrode Contacts and Dentatorubrothalamic Tract in Patients with Habituation of Stimulation Effect of Deep Brain Stimulation in Essential Tremor. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg,* 78**,** 350-357.

APPLEGATE, L. M. & LOUIS, E. D. 2005. Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism Relat Disord,* 11**,** 399-402.

ASTROM, M., DICZFALUSY, E., MARTENS, H. & WARDELL, K. 2015. Relationship between neural activation and electric field distribution during deep brain stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng,* 62**,** 664-672.

BABIJ, R., LEE, M., CORTES, E., VONSATTEL, J. P., FAUST, P. L. & LOUIS, E. D. 2013. Purkinje cell axonal anatomy: quantifying morphometric changes in essential tremor versus control brains. *Brain,* 136**,** 3051-61.

BAIN, P. G., FINDLEY, L. J., THOMPSON, P. D., GRESTY, M. A., ROTHWELL, J. C., HARDING, A. E. & MARSDEN, C. D. 1994. A study of hereditary essential tremor. *Brain,* 117 ( Pt 4)**,** 805-24.

BAIZABAL-CARVALLO, J. F., KAGNOFF, M. N., JIMENEZ-SHAHED, J., FEKETE, R. & JANKOVIC, J. 2014. The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 85**,** 567-72.

BAKER, K. B., SCHUSTER, D., COOPERRIDER, J. & MACHADO, A. G. 2010. Deep brain stimulation of the lateral cerebellar nucleus produces frequency-specific alterations in motor evoked potentials in the rat in vivo. *Exp Neurol,* 226**,** 259-64.

BALIYAN, V., DAS, C. J., SHARMA, R. & GUPTA, A. K. 2016. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World J Radiol,* 8**,** 785-798.

BASSER, P. J., MATTIELLO, J. & LEBIHAN, D. 1994. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J,* 66**,** 259-67.

BASSER, P. J., PAJEVIC, S., PIERPAOLI, C., DUDA, J. & ALDROUBI, A. 2000. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med,* 44**,** 625-32.

BEHRENS, T. E., BERG, H. J., JBABDI, S., RUSHWORTH, M. F. & WOOLRICH, M. W. 2007. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage,* 34**,** 144-55.

BEHRENS, T. E., JOHANSEN-BERG, H., WOOLRICH, M. W., SMITH, S. M., WHEELER-KINGSHOTT, C. A., BOULBY, P. A., BARKER, G. J., SILLERY, E. L., SHEEHAN, K., CICCARELLI, O., THOMPSON, A. J., BRADY, J. M. & MATTHEWS, P. M. 2003a. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci,* 6**,** 750-7.

BEHRENS, T. E., WOOLRICH, M. W., JENKINSON, M., JOHANSEN-BERG, H., NUNES, R. G., CLARE, S., MATTHEWS, P. M., BRADY, J. M. & SMITH, S. M. 2003b. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med,* 50**,** 1077-88.

BENABID, A. L., POLLAK, P., GERVASON, C., HOFFMANN, D., GAO, D. M., HOMMEL, M., PERRET, J. E. & DE ROUGEMONT, J. 1991. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet,* 337**,** 403-6.

BENABID, A. L., POLLAK, P., LOUVEAU, A., HENRY, S. & DE ROUGEMONT, J. 1987. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol,* 50**,** 344-6.

BENITO-LEON, J. & LABIANO-FONTCUBERTA, A. 2016. Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Clinical Evidence. *Cerebellum,* 15**,** 253-62.

BENITO-LEON, J., LOUIS, E. D. & BERMEJO-PAREJA, F. 2006a. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology,* 66**,** 1500-5.

BENITO-LEON, J., LOUIS, E. D. & BERMEJO-PAREJA, F. 2006b. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology,* 66**,** 69-74.

BENITO-LEON, J., LOUIS, E. D. & BERMEJO-PAREJA, F. 2007. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology,* 29**,** 213-7.

BENITO-LEON, J., LOUIS, E. D. & BERMEJO-PAREJA, F. 2013. Short sleep duration heralds essential tremor: a prospective, population-based study. *Mov Disord,* 28**,** 1700-7.

BENITO-LEON, J., LOUIS, E. D., ROMERO, J. P., HERNANDEZ-TAMAMES, J. A., MANZANEDO, E., ALVAREZ-LINERA, J., BERMEJO-PAREJA, F., POSADA, I. & ROCON, E. 2015. Altered Functional Connectivity in Essential Tremor: A Resting-State fMRI Study. *Medicine (Baltimore),* 94**,** e1936.

BHATIA, K. P., BAIN, P., BAJAJ, N., ELBLE, R. J., HALLETT, M., LOUIS, E. D., RAETHJEN, J., STAMELOU, M., TESTA, C. M. & DEUSCHL, G. 2018. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord,* 33**,** 75-87.

BOT, M., VAN ROOTSELAAR, F., CONTARINO, M. F., ODEKERKEN, V., DIJK, J., DE BIE, R., SCHUURMAN, R. & VAN DEN MUNCKHOF, P. 2018. Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: Aligning Thalamic and Posterior Subthalamic Targets in 1 Surgical Trajectory. *Oper Neurosurg (Hagerstown),* 15**,** 144-152.

BRODKEY, J. A., TASKER, R. R., HAMANI, C., MCANDREWS, M. P., DOSTROVSKY, J. O. & LOZANO, A. M. 2004. Tremor cells in the human thalamus: differences among neurological disorders. *J Neurosurg,* 101**,** 43-7.

BUSENBARK, K. L., NASH, J., NASH, S., HUBBLE, J. P. & KOLLER, W. C. 1991. Is essential tremor benign? *Neurology,* 41**,** 1982-3.

CALABRESE, E. 2016. Diffusion Tractography in Deep Brain Stimulation Surgery: A Review. 10.
CAMPBELL, A. M., GLOVER, J., CHIANG, V. L., GERRARD, J. & YU, J. B. 2015. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol,* 114**,** 296-301.
CAVANNA, A. E. & TRIMBLE, M. R. 2006. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain,* 129**,** 564-83.
CERSONSKY, T. E. K., MORGAN, S., KELLNER, S., ROBAKIS, D., LIU, X., HUEY, E. D., LOUIS, E. D. & COSENTINO, S. 2018. Evaluating Mild Cognitive Impairment in Essential Tremor: How Many and Which Neuropsychological Tests? *J Int Neuropsychol Soc,* 24**,** 1084-1098.
CLARK, L. N. & LOUIS, E. D. 2018. Essential tremor. *Handb Clin Neurol,* 147**,** 229-239.
COENEN, V. A., ALLERT, N. & MÄDLER, B. 2011a. A role of diffusion tensor imaging fiber tracking in deep brain stimulation surgery: DBS of the dentato-rubro-thalamic tract (drt) for the treatment of therapy-refractory tremor. *Acta Neurochir (Wien),* 153**,** 1579-85; discussion 1585.
COENEN, V. A., ALLERT, N., PAUS, S., KRONENBURGER, M., URBACH, H. & MADLER, B. 2014. Modulation of the cerebello-thalamo-cortical network in thalamic deep brain stimulation for tremor: a diffusion tensor imaging study. *Neurosurgery,* 75**,** 657-69; discussion 669-70.
COENEN, V. A., MÄDLER, B., SCHIFFBAUER, H., URBACH, H. & ALLERT, N. 2011b. Individual fiber anatomy of the subthalamic region revealed with diffusion tensor imaging: a concept to identify the deep brain stimulation target for tremor suppression. *Neurosurgery,* 68**,** 1069-75; discussion 1075-6.
COLEBATCH, J. G., FINDLEY, L. J., FRACKOWIAK, R. S., MARSDEN, C. D. & BROOKS, D. J. 1990. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet,* 336**,** 1028-30.
COLLINS, K., ROHL, B., MORGAN, S., HUEY, E. D., LOUIS, E. D. & COSENTINO, S. 2017. Mild Cognitive Impairment Subtypes in a Cohort of Elderly Essential Tremor Cases. *J Int Neuropsychol Soc,* 23**,** 390-399.
DALLAPIAZZA, R. F., LEE, D. J., DE VLOO, P., FOMENKO, A., HAMANI, C., HODAIE, M., KALIA, S. K., FASANO, A. & LOZANO, A. M. 2019. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 90**,** 474-482.
DESIKAN, R. S., SEGONNE, F., FISCHL, B., QUINN, B. T., DICKERSON, B. C., BLACKER, D., BUCKNER, R. L., DALE, A. M., MAGUIRE, R. P., HYMAN, B. T., ALBERT, M. S. & KILLIANY, R. J. 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage,* 31**,** 968-80.
DEUSCHL, G., BAIN, P. & BRIN, M. 1998. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord,* 13 Suppl 3**,** 2-23.
DEUSCHL, G. & BERG, D. 2018. Essentieller Tremor: State of the Art. *Der Nervenarzt,* 89.
DEUSCHL, G., PETERSEN, I., LORENZ, D. & CHRISTENSEN, K. 2015. Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Mov Disord,* 30**,** 1327-34.
DEUSCHL, G., RAETHJEN, J., HELLRIEGEL, H. & ELBLE, R. 2011. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol,* 10**,** 148-61.
DIEDRICHSEN, J., BALSTERS, J. H., FLAVELL, J., CUSSANS, E. & RAMNANI, N. 2009. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *Neuroimage,* 46**,** 39-46.
DIEDRICHSEN, J., MADERWALD, S., KUPER, M., THURLING, M., RABE, K., GIZEWSKI, E. R., LADD, M. E. & TIMMANN, D. 2011. Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure. *Neuroimage,* 54**,** 1786-94.
EISINGER, R. S., WONG, J., ALMEIDA, L., RAMIREZ-ZAMORA, A., CAGLE, J. N., GIUGNI, J. C., AHMED, B., BONA, A. R., MONARI, E., WAGLE SHUKLA, A., HESS, C. W., HILLIARD, J. D., FOOTE, K. D., GUNDUZ, A., OKUN, M. S. & MARTINEZ-RAMIREZ, D. 2018. Ventral

Intermediate Nucleus Versus Zona Incerta Region Deep Brain Stimulation in Essential Tremor. *Mov Disord Clin Pract,* 5**,** 75-82.

ELIAS, W. J., LIPSMAN, N., ONDO, W. G., GHANOUNI, P., KIM, Y. G., LEE, W., SCHWARTZ, M., HYNYNEN, K., LOZANO, A. M., SHAH, B. B., HUSS, D., DALLAPIAZZA, R. F., GWINN, R., WITT, J., RO, S., EISENBERG, H. M., FISHMAN, P. S., GANDHI, D., HALPERN, C. H., CHUANG, R., BUTTS PAULY, K., TIERNEY, T. S., HAYES, M. T., COSGROVE, G. R., YAMAGUCHI, T., ABE, K., TAIRA, T. & CHANG, J. W. 2016. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med,* 375**,** 730-9.

FAHN, S., TOLOSA, E., MARIN, C., JANKOVIC, J. J. C. R. S. F. T., 2ND ED. WILLIAMS & WILKINS, N. Y. 1993. Parkinson's disease and movement disorders. 271-280.

FILIP, P., LUNGU, O. V., MANTO, M. U. & BARES, M. 2016. Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Physiological Evidence. *Cerebellum,* 15**,** 774-780.

GALLAY, M. N., JEANMONOD, D., LIU, J. & MOREL, A. 2008. Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. *Brain Struct Funct,* 212**,** 443-63.

GIBSON, W. S., JO, H. J., TESTINI, P., CHO, S., FELMLEE, J. P., WELKER, K. M., KLASSEN, B. T., MIN, H. K. & LEE, K. H. 2016. Functional correlates of the therapeutic and adverse effects evoked by thalamic stimulation for essential tremor. *Brain,* 139**,** 2198-210.

GRILL, W. M., SNYDER, A. N. & MIOCINOVIC, S. 2004. Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. *Neuroreport,* 15**,** 1137-40.

GROPPA, S., HERZOG, J., FALK, D., RIEDEL, C., DEUSCHL, G. & VOLKMANN, J. 2014. Physiological and anatomical decomposition of subthalamic neurostimulation effects in essential tremor. *Brain,* 137**,** 109-21.

HA, S. W., YANG, Y. S., SONG, I. U., CHUNG, Y. A., OH, J. K. & CHUNG, S. W. 2015. Changes in regional brain glucose metabolism measured with F-18-FDG-PET in essential tremor. *Acta Radiol,* 56**,** 482-6.

HAMANI, C., DOSTROVSKY, J. O. & LOZANO, A. M. 2006. The motor thalamus in neurosurgery. *Neurosurgery,* 58**,** 146-58; discussion 146-58.

HAN, Q., HOU, Y. & SHANG, H. 2018. A Voxel-Wise Meta-Analysis of Gray Matter Abnormalities in Essential Tremor. *Front Neurol,* 9**,** 495.

HARTMANN, C. J., HIRSCHMANN, J., VESPER, J., WOJTECKI, L., BUTZ, M. & SCHNITZLER, A. 2018. Distinct cortical responses evoked by electrical stimulation of the thalamic ventral intermediate nucleus and of the subthalamic nucleus. *Neuroimage Clin,* 20**,** 1246-1254.

HASSLER, R. 1950. [Anatomy of the thalamus]. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr,* 184**,** 249-56.

HAUBENBERGER, D. & HALLETT, M. 2018. Essential Tremor. *N Engl J Med,* 379**,** 596-597.

HEDERA, P., CIBULCIK, F. & DAVIS, T. L. 2013. Pharmacotherapy of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis,* 5**,** 43-55.

HELLRIEGEL, H., SCHULZ, E. M., SIEBNER, H. R., DEUSCHL, G. & RAETHJEN, J. H. 2012. Continuous theta-burst stimulation of the primary motor cortex in essential tremor. *Clin Neurophysiol,* 123**,** 1010-5.

HERRINGTON, T. M., CHENG, J. J. & ESKANDAR, E. N. 2016. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol,* 115**,** 19-38.

HIRAI, T. & JONES, E. G. 1989. A new parcellation of the human thalamus on the basis of histochemical staining. *Brain Res Brain Res Rev,* 14**,** 1-34.

HOLSLAG, J. A. H., NEEF, N., BEUDEL, M., DROST, G., OTERDOOM, D. L. M., KREMER, N. I., VAN LAAR, T. & VAN DIJK, J. M. C. 2018. Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: A Comparison of Targets. *World Neurosurg,* 110**,** e580-e584.

HORN, A., REICH, M., VORWERK, J., LI, N., WENZEL, G., FANG, Q., SCHMITZ-HÜBSCH, T., NICKL, R., KUPSCH, A., VOLKMANN, J., KÜHN, A. A. & FOX, M. D. 2017. Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Ann Neurol,* 82**,** 67-78.

HYAM, J. A., OWEN, S. L., KRINGELBACH, M. L., JENKINSON, N., STEIN, J. F., GREEN, A. L. & AZIZ, T. Z. 2012. Contrasting connectivity of the ventralis intermedius and ventralis oralis posterior nuclei of the motor thalamus demonstrated by probabilistic tractography. *Neurosurgery,* 70**,** 162-9; discussion 169.

ILINSKY, I. A. & KULTAS-ILINSKY, K. 2002. Motor thalamic circuits in primates with emphasis on the area targeted in treatment of movement disorders. *Mov Disord,* 17 Suppl 3**,** S9-14.

JENKINSON, M., BANNISTER, P., BRADY, M. & SMITH, S. 2002. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage,* 17**,** 825-41.

JENKINSON, M., BECKMANN, C. F., BEHRENS, T. E., WOOLRICH, M. W. & SMITH, S. M. 2012. FSL. *Neuroimage,* 62**,** 782-90.

JEURISSEN, B., LEEMANS, A., TOURNIER, J. D., JONES, D. K. & SIJBERS, J. 2013. Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp,* 34**,** 2747-66.

JIMENEZ-JIMENEZ, F. J., RUBIO, L., ALONSO-NAVARRO, H., CALLEJA, M., PILO-DE-LA-FUENTE, B., PLAZA-NIETO, J. F., BENITO-LEON, J., GARCIA-RUIZ, P. J. & AGUNDEZ, J. A. 2010. Impairment of rapid repetitive finger movements and visual reaction time in patients with essential tremor. *Eur J Neurol,* 17**,** 152-9.

JOHANSEN-BERG, H., BEHRENS, T. E., SILLERY, E., CICCARELLI, O., THOMPSON, A. J., SMITH, S. M. & MATTHEWS, P. M. 2005. Functional-anatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus. *Cereb Cortex,* 15**,** 31-9.

KIM, W., SHARIM, J., TENN, S., KAPREALIAN, T., BORDELON, Y., AGAZARYAN, N. & POURATIAN, N. 2018. Diffusion tractography imaging-guided frameless linear accelerator stereotactic radiosurgical thalamotomy for tremor: case report. *J Neurosurg,* 128**,** 215-221.

KLEIN, J. C., BARBE, M. T., SEIFRIED, C., BAUDREXEL, S., RUNGE, M., MAAROUF, M., GASSER, T., HATTINGEN, E., LIEBIG, T., DEICHMANN, R., TIMMERMANN, L., WEISE, L. & HILKER, R. 2012. The tremor network targeted by successful VIM deep brain stimulation in humans. *Neurology,* 78**,** 787-95.

KRACK, P., LIMOUSIN, P., BENABID, A. L. & POLLAK, P. 1997. Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet,* 350**,** 1676.

KRAUSS, J. K., LIPSMAN, N., AZIZ, T., BOUTET, A., BROWN, P., CHANG, J. W., DAVIDSON, B., GRILL, W. M., HARIZ, M. I., HORN, A., SCHULDER, M., MAMMIS, A., TASS, P. A., VOLKMANN, J. & LOZANO, A. M. 2021. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nat Rev Neurol,* 17**,** 75-87.

KUO, S. H., ERICKSON-DAVIS, C., GILLMAN, A., FAUST, P. L., VONSATTEL, J. P. & LOUIS, E. D. 2011. Increased number of heterotopic Purkinje cells in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 82**,** 1038-40.

KURAMOTO, E., FUJIYAMA, F., NAKAMURA, K. C., TANAKA, Y., HIOKI, H. & KANEKO, T. 2011. Complementary distribution of glutamatergic cerebellar and GABAergic basal ganglia afferents to the rat motor thalamic nuclei. *Eur J Neurosci,* 33**,** 95-109.

KWON, H. G., HONG, J. H., HONG, C. P., LEE, D. H., AHN, S. H. & JANG, S. H. 2011. Dentatorubrothalamic tract in human brain: diffusion tensor tractography study. *Neuroradiology,* 53**,** 787-91.

LAMARRE, Y. & MERCIER, L. A. 1971. Neurophysiological studies of harmaline-induced tremor in the cat. *Can J Physiol Pharmacol,* 49**,** 1049-58.

LE BIHAN, D., BRETON, E., LALLEMAND, D., GRENIER, P., CABANIS, E. & LAVAL-JEANTET, M. 1986. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology,* 161**,** 401-7.

LE BIHAN, D., MANGIN, J. F., POUPON, C., CLARK, C. A., PAPPATA, S., MOLKO, N. & CHABRIAT, H. 2001. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging,* 13**,** 534-46.

LEECH, R. & SHARP, D. J. 2014. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain,* 137**,** 12-32.

LENKA, A., BHALSING, K. S., PANDA, R., JHUNJHUNWALA, K., NADUTHOTA, R. M., SAINI, J., BHARATH, R. D., YADAV, R. & PAL, P. K. 2017. Role of altered cerebello-thalamo-cortical network in the neurobiology of essential tremor. *Neuroradiology,* 59**,** 157-168.

LENZ, F. A., DOSTROVSKY, J. O., KWAN, H. C., TASKER, R. R., YAMASHIRO, K. & MURPHY, J. T. 1988. Methods for microstimulation and recording of single neurons and evoked potentials in the human central nervous system. *J Neurosurg,* 68**,** 630-4.

LLINAS, R. & VOLKIND, R. A. 1973. The olivo-cerebellar system: functional properties as revealed by harmaline-induced tremor. *Exp Brain Res,* 18**,** 69-87.

LOPE-PIEDRAFITA, S. 2018. Diffusion Tensor Imaging (DTI). *Methods Mol Biol,* 1718**,** 103-116.

LORENZ, D., FREDERIKSEN, H., MOISES, H., KOPPER, F., DEUSCHL, G. & CHRISTENSEN, K. 2004. High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology,* 62**,** 208-11.

LOUIS, E. D. 2001. Clinical practice. Essential tremor. *N Engl J Med,* 345**,** 887-91.

LOUIS, E. D. 2009. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol,* 66**,** 1202-8.

LOUIS, E. D. 2014a. 'Essential tremor' or 'the essential tremors': is this one disease or a family of diseases? *Neuroepidemiology,* 42**,** 81-9.

LOUIS, E. D. 2014b. Essential tremor: from bedside to bench and back to bedside. *Curr Opin Neurol,* 27**,** 461-7.

LOUIS, E. D. 2014c. From neurons to neuron neighborhoods: the rewiring of the cerebellar cortex in essential tremor. *Cerebellum,* 13**,** 501-12.

LOUIS, E. D. 2016. Non-motor symptoms in essential tremor: A review of the current data and state of the field. *Parkinsonism Relat Disord,* 22 Suppl 1**,** S115-8.

LOUIS, E. D. 2018a. Essential tremor and the cerebellum. *Handb Clin Neurol,* 155**,** 245-258.

LOUIS, E. D. 2018b. Essential tremor then and now: How views of the most common tremor diathesis have changed over time. *Parkinsonism Relat Disord,* 46 Suppl 1**,** S70-s74.

LOUIS, E. D. 2018c. The evolving definition of essential tremor: What are we dealing with? *Parkinsonism Relat Disord,* 46 Suppl 1**,** S87-s91.

LOUIS, E. D., BENITO-LEON, J. & BERMEJO-PAREJA, F. 2007a. Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol,* 14**,** 1138-46.

LOUIS, E. D., FAUST, P. L., VONSATTEL, J. P., HONIG, L. S., RAJPUT, A., ROBINSON, C. A., RAJPUT, A., PAHWA, R., LYONS, K. E., ROSS, G. W., BORDEN, S., MOSKOWITZ, C. B., LAWTON, A. & HERNANDEZ, N. 2007b. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain,* 130**,** 3297-307.

LOUIS, E. D. & FERREIRA, J. J. 2010. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord,* 25**,** 534-41.

LOUIS, E. D., FORD, B., FRUCHT, S., BARNES, L. F., M, X. T. & OTTMAN, R. 2001. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann Neurol,* 49**,** 761-9.

LOUIS, E. D., JOYCE, J. L. & COSENTINO, S. 2019. Mind the gaps: What we don't know about cognitive impairment in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord,* 63**,** 10-19.

LOUIS, E. D. & LENKA, A. 2017. The Olivary Hypothesis of Essential Tremor: Time to Lay this Model to Rest? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y),* 7**,** 473.

LOZANO, A. M. & LIPSMAN, N. 2013. Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron,* 77**,** 406-24.

LOZANO, A. M., LIPSMAN, N., BERGMAN, H., BROWN, P., CHABARDES, S., CHANG, J. W., MATTHEWS, K., MCINTYRE, C. C., SCHLAEPFER, T. E., SCHULDER, M., TEMEL, Y., VOLKMANN, J. & KRAUSS, J. K. 2019. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol,* 15**,** 148-160.

LYONS, K. E. & PAHWA, R. 2004. Deep brain stimulation and essential tremor. *J Clin Neurophysiol,* 21**,** 2-5.

MAI, J. K. & MAJTANIK, M. 2019. Toward a Common Terminology for the Thalamus. 12.

MAKRIS, N., GOLDSTEIN, J. M., KENNEDY, D., HODGE, S. M., CAVINESS, V. S., FARAONE, S. V., TSUANG, M. T. & SEIDMAN, L. J. 2006. Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. *Schizophr Res,* 83**,** 155-71.

MARIN-LAHOZ, J. & GIRONELL, A. 2016. Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Neurochemical Evidence. *Cerebellum,* 15**,** 243-52.

MCINTYRE, C. C. & FOUTZ, T. J. 2013. Computational modeling of deep brain stimulation. *Handb Clin Neurol,* 116**,** 55-61.

MCINTYRE, C. C. & HAHN, P. J. 2010. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiol Dis,* 38**,** 329-37.

MEOLA, A., COMERT, A., YEH, F. C., SIVAKANTHAN, S. & FERNANDEZ-MIRANDA, J. C. 2016. The nondecussating pathway of the dentatorubrothalamic tract in humans: human connectome-based tractographic study and microdissection validation. *J Neurosurg,* 124**,** 1406-12.

MIDDLEBROOKS, E. H., GREWAL, S. S. & HOLANDA, V. M. 2019. Complexities of connectivity-based DBS targeting: Rebirth of the debate on thalamic and subthalamic treatment of tremor. *Neuroimage Clin,* 22**,** 101761.

MIDDLEBROOKS, E. H., HOLANDA, V. M., TUNA, I. S., DESHPANDE, H. D., BREDEL, M., ALMEIDA, L., WALKER, H. C., GUTHRIE, B. L., FOOTE, K. D. & OKUN, M. S. 2018a. A method for pre-operative single-subject thalamic segmentation based on probabilistic tractography for essential tremor deep brain stimulation. *Neuroradiology,* 60**,** 303-309.

MIDDLEBROOKS, E. H., TUNA, I. S., ALMEIDA, L., GREWAL, S. S., WONG, J., HECKMAN, M. G., LESSER, E. R., BREDEL, M., FOOTE, K. D., OKUN, M. S. & HOLANDA, V. M. 2018b. Structural connectivity-based segmentation of the thalamus and prediction of tremor improvement following thalamic deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus. *Neuroimage Clin,* 20**,** 1266-1273.

MILOSEVIC, L., DALLAPIAZZA, R. F., MUNHOZ, R. P., KALIA, S. K., POPOVIC, M. R. & HUTCHISON, W. D. 2019. Case Studies in Neuroscience: Lack of inhibitory synaptic plasticity in the substantia nigra pars reticulata of a patient with lithium-induced tremor. *J Neurophysiol,* 122**,** 1367-1372.

MILOSEVIC, L., KALIA, S. K., HODAIE, M., LOZANO, A. M., POPOVIC, M. R. & HUTCHISON, W. D. 2018. Physiological mechanisms of thalamic ventral intermediate nucleus stimulation for tremor suppression. *Brain,* 141**,** 2142-2155.

MOLLINK, J., VAN BAARSEN, K. M., DEDEREN, P. J., FOXLEY, S., MILLER, K. L., JBABDI, S., SLUMP, C. H., GROTENHUIS, J. A., KLEINNIJENHUIS, M. & VAN CAPPELLEN VAN WALSUM, A. M.

2016. Dentatorubrothalamic tract localization with postmortem MR diffusion tractography compared to histological 3D reconstruction. *Brain Struct Funct,* 221**,** 3487-501.

MONTGOMERY, E. B., JR. & GALE, J. T. 2008. Mechanisms of action of deep brain stimulation(DBS). *Neurosci Biobehav Rev,* 32**,** 388-407.

MOREL, A., MAGNIN, M. & JEANMONOD, D. 1997. Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *J Comp Neurol,* 387**,** 588-630.

MORI, S., CRAIN, B. J., CHACKO, V. P. & VAN ZIJL, P. C. 1999. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol,* 45**,** 265-9.

MORRIS, D. M., EMBLETON, K. V. & PARKER, G. J. 2008. Probabilistic fibre tracking: differentiation of connections from chance events. *Neuroimage,* 42**,** 1329-39.

MOSTILE, G. & JANKOVIC, J. 2010. Alcohol in essential tremor and other movement disorders. *Mov Disord,* 25**,** 2274-84.

NIMSKY, C., GANSLANDT, O., HASTREITER, P., WANG, R., BENNER, T., SORENSEN, A. G. & FAHLBUSCH, R. 2005. Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. *Neurosurgery,* 56**,** 130-7; discussion 138.

NOWACKI, A., SCHLAIER, J., DEBOVE, I. & POLLO, C. 2018. Validation of diffusion tensor imaging tractography to visualize the dentatorubrothalamic tract for surgical planning. *J Neurosurg,* 130**,** 99-108.

NOWINSKI, W. L., BELOV, D., POLLAK, P. & BENABID, A. L. 2004. A probabilistic functional atlas of the human subthalamic nucleus. *Neuroinformatics,* 2**,** 381-98.

NOWINSKI, W. L., LIU, J. & THIRUNAVUUKARASUU, A. 2008. Quantification and visualization of three-dimensional inconsistency of the ventrointermediate nucleus of the thalamus in the Schaltenbrand-Wahren brain atlas. *Acta Neurochir (Wien),* 150**,** 647-53; discussion 653.

NUCIFORA, P. G., VERMA, R., LEE, S. K. & MELHEM, E. R. 2007. Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology,* 245**,** 367-84.

O'BRIEN, M. D., UPTON, A. R. & TOSELAND, P. A. 1981. Benign familial tremor treated with primidone. *Br Med J (Clin Res Ed),* 282**,** 178-80.

ONDO, W. G., SUTTON, L., DAT VUONG, K., LAI, D. & JANKOVIC, J. 2003. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology,* 61**,** 1093-7.

OWEN, D. A. & MARSDEN, C. D. 1965. Effect of adrenergic beta-blockade on parkinsonian tremor. *Lancet,* 2**,** 1259-62.

PAHWA, R., BUSENBARK, K., SWANSON-HYLAND, E. F., DUBINSKY, R. M., HUBBLE, J. P., GRAY, C. & KOLLER, W. C. 1995. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. *Neurology,* 45**,** 822-4.

PAHWA, R., LYONS, K. E., WILKINSON, S. B., SIMPSON, R. K., JR., ONDO, W. G., TARSY, D., NORREGAARD, T., HUBBLE, J. P., SMITH, D. A., HAUSER, R. A. & JANKOVIC, J. 2006. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg,* 104**,** 506-12.

PAPAVASSILIOU, E., RAU, G., HEATH, S., ABOSCH, A., BARBARO, N. M., LARSON, P. S., LAMBORN, K. & STARR, P. A. 2004. Thalamic deep brain stimulation for essential tremor: relation of lead location to outcome. *Neurosurgery,* 54**,** 1120-29; discussion 1129-30.

PAPAVASSILIOU, E., RAU, G., HEATH, S., ABOSCH, A., BARBARO, N. M., LARSON, P. S., LAMBORN, K. & STARR, P. A. 2008. Thalamic deep brain stimulation for essential tremor: relation of lead location to outcome. *Neurosurgery,* 62 Suppl 2**,** 884-94.

PARIS-ROBIDAS, S., BROCHU, E., SINTES, M., EMOND, V., BOUSQUET, M., VANDAL, M., PILOTE, M., TREMBLAY, C., DI PAOLO, T., RAJPUT, A. H., RAJPUT, A. & CALON, F. 2012. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain,* 135**,** 105-16.

PARRAS, O., DOMÍNGUEZ, P., TOMÁS-BIOSCA, A. & GURIDI, J. 2021. The role of tractography in the localisation of the Vim nucleus of the thalamus and the dentatorubrothalamic tract for the treatment of tremor. *Neurologia (Engl Ed)*.

PASSAMONTI, L., NOVELLINO, F., CERASA, A., CHIRIACO, C., ROCCA, F., MATINA, M. S., FERA, F. & QUATTRONE, A. 2011. Altered cortical-cerebellar circuits during verbal working memory in essential tremor. *Brain,* 134**,** 2274-86.

PETERSEN, K. J., REID, J. A., CHAKRAVORTI, S., JUTTUKONDA, M. R., FRANCO, G., TRUJILLO, P., STARK, A. J., DAWANT, B. M., DONAHUE, M. J. & CLAASSEN, D. O. 2018. Structural and functional connectivity of the nondecussating dentato-rubro-thalamic tract. *Neuroimage,* 176**,** 364-371.

PICILLO, M., MORO, E., EDWARDS, M., DI LAZZARO, V., LOZANO, A. M. & FASANO, A. 2015. Subdural Continuous Theta Burst Stimulation of the Motor Cortex in Essential Tremor. *Brain Stimul,* 8**,** 840-2.

POURATIAN, N., ZHENG, Z., BARI, A. A., BEHNKE, E., ELIAS, W. J. & DESALLES, A. A. 2011. Multi-institutional evaluation of deep brain stimulation targeting using probabilistic connectivity-based thalamic segmentation. *J Neurosurg,* 115**,** 995-1004.

PYCROFT, L., STEIN, J. & AZIZ, T. 2018. Deep brain stimulation: An overview of history, methods, and future developments. *Brain Neurosci Adv,* 2**,** 2398212818816017.

RAETHJEN, J. & DEUSCHL, G. 2012. The oscillating central network of Essential tremor. *Clin Neurophysiol,* 123**,** 61-4.

RAJPUT, A. H., MAXOOD, K. & RAJPUT, A. 2008. Classic essential tremor changes following cerebellar hemorrhage. *Neurology,* 71**,** 1739-40.

RAO, A. K. & LOUIS, E. D. 2019. Ataxic Gait in Essential Tremor: A Disease-Associated Feature? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y),* 9.

RODRIGUES, N. B., MITHANI, K., MENG, Y., LIPSMAN, N. & HAMANI, C. 2018. The Emerging Role of Tractography in Deep Brain Stimulation: Basic Principles and Current Applications. *Brain Sci,* 8.

ROUILLER, E. M., LIANG, F., BABALIAN, A., MORET, V. & WIESENDANGER, M. 1994. Cerebellothalamocortical and pallidothalamocortical projections to the primary and supplementary motor cortical areas: a multiple tracing study in macaque monkeys. *J Comp Neurol,* 345**,** 185-213.

SAJONZ, B. E., AMTAGE, F., REINACHER, P. C., JENKNER, C., PIROTH, T., KATZLER, J., URBACH, H. & COENEN, V. A. 2016. Deep Brain Stimulation for Tremor Tractographic Versus Traditional (DISTINCT): Study Protocol of a Randomized Controlled Feasibility Trial. *JMIR Res Protoc,* 5**,** e244.

SAKAI, S. T., STEPNIEWSKA, I., QI, H. X. & KAAS, J. H. 2000. Pallidal and cerebellar afferents to pre-supplementary motor area thalamocortical neurons in the owl monkey: a multiple labeling study. *J Comp Neurol,* 417**,** 164-80.

SAMMARTINO, F., KRISHNA, V., KING, N. K., LOZANO, A. M., SCHWARTZ, M. L., HUANG, Y. & HODAIE, M. 2016. Tractography-Based Ventral Intermediate Nucleus Targeting: Novel Methodology and Intraoperative Validation. *Mov Disord,* 31**,** 1217-25.

SCHELLINGER, P. D., BRYAN, R. N., CAPLAN, L. R., DETRE, J. A., EDELMAN, R. R., JAIGOBIN, C., KIDWELL, C. S., MOHR, J. P., SLOAN, M., SORENSEN, A. G. & WARACH, S. 2010. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology,* 75**,** 177-85.

SCHLAIER, J., ANTHOFER, J., STEIB, K., FELLNER, C., ROTHENFUSSER, E., BRAWANSKI, A. & LANGE, M. 2015. Deep brain stimulation for essential tremor: targeting the dentato-rubro-thalamic tract? *Neuromodulation,* 18**,** 105-12.

SCHNITZLER, A., MÜNKS, C., BUTZ, M., TIMMERMANN, L. & GROSS, J. 2009. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov Disord,* 24**,** 1629-35.

SENGUL, Y., SENGUL, H. S., YUCEKAYA, S. K., YUCEL, S., BAKIM, B., PAZARCI, N. K. & OZDEMIR, G. 2015. Cognitive functions, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances: assessment of nonmotor features in young patients with essential tremor. *Acta Neurol Belg,* 115**,** 281-7.

SHARIFI, S., NEDERVEEN, A. J., BOOIJ, J. & VAN ROOTSELAAR, A. F. 2014. Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review. *Neuroimage Clin,* 5**,** 217-31.

SHILL, H. A., ADLER, C. H. & BEACH, T. G. 2016. Lewy bodies in essential tremor are no different than in controls. *Parkinsonism Relat Disord,* 23**,** 106-7.

SHILL, H. A., ADLER, C. H., SABBAGH, M. N., CONNOR, D. J., CAVINESS, J. N., HENTZ, J. G. & BEACH, T. G. 2008. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology,* 70**,** 1452-5.

SHURA, R. D., HURLEY, R. A. & TABER, K. H. Essential Tremor: More Than a Motor Disorder? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci,* 30**,** A4-90.

SIMONSEN, C. Z., MADSEN, M. H., SCHMITZ, M. L., MIKKELSEN, I. K., FISHER, M. & ANDERSEN, G. 2015. Sensitivity of diffusion- and perfusion-weighted imaging for diagnosing acute ischemic stroke is 97.5%. *Stroke,* 46**,** 98-101.

SMITH, S. M. 2002. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp,* 17**,** 143-55.

SONG, I. U., HA, S. W., YANG, Y. S. & CHUNG, Y. A. 2015. Differences in Regional Glucose Metabolism of the Brain Measured with F-18-FDG-PET in Patients with Essential Tremor According to Their Response to Beta-Blockers. *Korean J Radiol,* 16**,** 967-72.

STEFANSSON, H., STEINBERG, S., PETURSSON, H., GUSTAFSSON, O., GUDJONSDOTTIR, I. H., JONSDOTTIR, G. A., PALSSON, S. T., JONSSON, T., SAEMUNDSDOTTIR, J., BJORNSDOTTIR, G., BOTTCHER, Y., THORLACIUS, T., HAUBENBERGER, D., ZIMPRICH, A., AUFF, E., HOTZY, C., TESTA, C. M., MIYATAKE, L. A., ROSEN, A. R., KRISTLEIFSSON, K., RYE, D., ASMUS, F., SCHOLS, L., DICHGANS, M., JAKOBSSON, F., BENEDIKZ, J., THORSTEINSDOTTIR, U., GULCHER, J., KONG, A. & STEFANSSON, K. 2009. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet,* 41**,** 277-9.

STEJSKAL, E. O. & TANNER, J. E. 1965. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. 42**,** 288-292.

STRICK, P. L. 1976. Anatomical analysis of ventrolateral thalamic input to primate motor cortex. *J Neurophysiol,* 39**,** 1020-31.

TANI, N., MORIGAKI, R., KAJI, R. & GOTO, S. 2014. Current Use of Thalamic Vim Stimulation in Treating Parkinson's Disease. *A Synopsis of Parkinson's Disease.*

TANNER, C. M., GOLDMAN, S. M., LYONS, K. E., ASTON, D. A., TETRUD, J. W., WELSH, M. D., LANGSTON, J. W. & KOLLER, W. C. 2001. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology,* 57**,** 1389-91.

THENGANATT, M. A. & LOUIS, E. D. 2012. Personality profile in essential tremor: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord,* 18**,** 1042-4.

TIAN, Q., WINTERMARK, M., JEFFREY ELIAS, W., GHANOUNI, P., HALPERN, C. H., HENDERSON, J. M., HUSS, D. S., GOUBRAN, M., THALER, C., AIRAN, R., ZEINEH, M., PAULY, K. B. & MCNAB, J. A. 2018. Diffusion MRI tractography for improved transcranial MRI-guided focused ultrasound thalamotomy targeting for essential tremor. *Neuroimage Clin,* 19**,** 572-580.

TOURDIAS, T., SARANATHAN, M., LEVESQUE, I. R., SU, J. & RUTT, B. K. 2014. Visualization of intra-thalamic nuclei with optimized white-matter-nulled MPRAGE at 7T. *Neuroimage,* 84**,** 534-45.

TSOLAKI, E., DOWNES, A., SPEIER, W., ELIAS, W. J. & POURATIAN, N. 2018. The potential value of probabilistic tractography-based for MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neuroimage Clin,* 17**,** 1019-1027.

VERTES, R. P., LINLEY, S. B. & HOOVER, W. B. 2015. Limbic circuitry of the midline thalamus. *Neurosci Biobehav Rev,* 54**,** 89-107.

WINTERMARK, M., HUSS, D. S., SHAH, B. B., TUSTISON, N., DRUZGAL, T. J., KASSELL, N. & ELIAS, W. J. 2014. Thalamic Connectivity in Patients with Essential Tremor Treated with MR Imaging–guided Focused Ultrasound: In Vivo Fiber Tracking by Using Diffusion-Tensor MR Imaging. 272**,** 202-209.

WONG, J. K., MIDDLEBROOKS, E. H., GREWAL, S. S., ALMEIDA, L., HESS, C. W. & OKUN, M. S. 2020. A Comprehensive Review of Brain Connectomics and Imaging to Improve Deep Brain Stimulation Outcomes. *Mov Disord,* 35**,** 741-751.

WOOLRICH, M. W., JBABDI, S., PATENAUDE, B., CHAPPELL, M., MAKNI, S., BEHRENS, T., BECKMANN, C., JENKINSON, M. & SMITH, S. M. 2009. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage,* 45**,** S173-86.

XIE, T., BERNARD, J. & WARNKE, P. 2012. Post subthalamic area deep brain stimulation for tremors: a mini-review. *Transl Neurodegener,* 1**,** 20.

YU, M., MA, K., FAUST, P. L., HONIG, L. S., CORTES, E., VONSATTEL, J. P. & LOUIS, E. D. 2012. Increased number of Purkinje cell dendritic swellings in essential tremor. *Eur J Neurol,* 19**,** 625-30.

ZESIEWICZ, T. A., ELBLE, R. J., LOUIS, E. D., GRONSETH, G. S., ONDO, W. G., DEWEY, R. B., JR., OKUN, M. S., SULLIVAN, K. L. & WEINER, W. J. 2011. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology,* 77**,** 1752-5.

ZHANG, X. & SANTANIELLO, S. 2019. Role of cerebellar GABAergic dysfunctions in the origins of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 116**,** 13592-13601.

ZHANG, Y., BRADY, M. & SMITH, S. 2001. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging,* 20**,** 45-57.

# 10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Pathophysiologie des ET: schematische Darstellung der relevanten Komponenten (auf englisch) des olivo-zerebello-thalamo-kortiko-spinalen Netzwerkes; aus (Shura et al.). ..... - 10 -

Abbildung 2: Schematische Darstellung der stereotaktischen Zielstrukturen für die VIM-THS, axial (A) und sagittal (B). B zeigt die implantierte Elektrode im VIM; aus (Tani et al., 2014). ..... - 17 -

Abbildung 3: Beispiel eines ellipsoidalen Diffusionstensors, abhängig vom Verhalten von Wassermolekülen in verschiedenen mikrostrukturellen Geweben; aus dem Englischen nach (Rodrigues et al., 2018). ..... - 27 -

Abbildung 4: Visuelle Repräsentation der Unterschiede zwischen deterministischem (A) und probabilistischem (B) Ansatz. Grün: Ursprungsvoxel; aus (Rodrigues et al., 2018) ..... - 30 -

Abbildung 5: Flowchart der einzelnen Prozessierungsschritte. ..... - 41 -

Abbildung 6: Exemplarische dreidimensionale Darstellung der Konnektivitäten (Trakte in gelb) von Elektrode E0 zum Kortex (Patient ET1). Oben: Exemplarische, überlagerte 3D Darstellung aller probabilistischen Trakte ausgehend von E0. Von links nach rechts: Blick von frontal, lateral, dorsal und superior. Unten: axiale Schichten von kaudal nach kranial desselben Traktes in der individuellen Bildgebung des Patienten. DN = Nulceus dentatus, SMA = supplementär-motorischer Kortex, M1 = primär motorischer Kortex, S1 = primär sensibler Kortex. ..... - 45 -

Abbildung 7: Balkendiagramm der Konnektivitätsdichte (Median) (Y-Achse) zu den 48 kortikalen Arealen (X-Achse). Oben: alle Kontakte. Unten: Kontakte mit vollständiger (grün) und unvollständiger (blau) Tremorsuppression. ..... - 51 -

Abbildung 8: Balkendiagramm der Konnektivitätsdichten (Median) (Y-Achse) zu den 20 zerebellären Arealen (X-Achse). Oben: alle Kontakte. Unten: Kontakte mit vollständiger (grün) und unvollständiger (blau) Tremorsuppression. ..... - 52 -

# 11. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Aktuell für die THS etablierte und untersuchte Indikationen und mögliche Zielstrukturen, modifiziert nach (Lozano et al., 2019). Abkürzungen auf englisch: ALIC, anterior limb of the capsula interna; BNST, bed nucleus of stria terminalis; CM, centromedian; CM-Pf, CM–parafascicular; GPe, globus pallidus externus; GPi, globus pallidus internus; ITP, inferior thalamic peduncle; NAcc, nucleus accumbens; OFC, orbitofrontal cortex; PPN, pedunculopontine nucleus; SCC, subgenual cingulate cortex; STN, subthalamic nucleus; VL, ventral lateral; VS, ventral striatum; VTA, ventral tegmental area. ..... - 22 -

Tabelle 2: Detaillierte demographische und klinische Daten der einzelnen Patienten. M = männlich, W = weiblich, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, AMP = Amplitude, PW = pulse width (Impulsbreite), FRQ = Frequenz, Hz = Hertz, Klin. Benefit = klinischer Benefit (0 = unvollständige Tremorsuppression, 1 = vollständige Tremorsuppression). ..... - 37 -

Tabelle 3: Gegenüberstellung relevanter klinischer Parameter für die drei Patientengruppen (vollständige Tremorsuppression in einer, beiden oder keiner Hemisphäre). M = Mittelwert, SD = Standardabweichung. ..... - 49 -

Tabelle 4: Gruppenvergleich (3 Gruppen: vollständige Tremorsuppression in einer, beiden oder keiner Hemisphäre) für relevante klinische Parameter. ..... - 49 -

Tabelle 5: Konnektivitätslevel und Gruppenvergleich der Konnektivitätsdichten (KD) auf Elektrodenebene (Hemisphären mit unvollständiger versus Hemisphären mit vollständiger Tremorsuppression). Fettdruck kennzeichnet signifikante Unterschiede vor und nach Bonferroni-Korrektur zwischen vollständiger und unvollständiger Tremorsuppression. "*" kennzeichnet mittlere und geringe Effektstärken mit einer Größe des Effektes d nach Cohen von > 0,5 bzw. > 0,2. M1 = primär motorischer Kortex, S1 = primär sensibler Kortex, SMA = supplementär-motorischer Kortex. ..... - 54 -

Tabelle 6: Gruppenvergleich der Konnektivitätsdichten auf Patientenebene (3 Gruppen: vollständige Tremorsuppresson in einer, keiner oder beiden Hemisphären). Fettdruck kennzeichnet signifikante Unterschiede vor und nach Bonferroni-Korrektur. M1 = primär motorischer Kortex, S1 = primär sensibler Kortex, SMA = supplementär-motorischer Kortex. ..... - 56 -

# 12. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die Arbeit wurde am Institut für Neuromodulation und Neurotechnologie, Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie, des Universitätsklinikums Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Alireza Gharabaghi durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Alireza Gharabaghi und Herrn Privatdozent Dr. Florian Grimm. Nach ausführlicher Literaturrecherche war die Promovendin an der Ausarbeitung der Fragestellung beteiligt.

Die Programmierung des Analyse-Skriptes mit dem Softwarepaket FMRIB Software Library v6.0 (FSL) erfolgte durch Herrn Dr. Florian Grimm. Gemeinsam mit ihm wurde von der Promovendin das Konzept zur Datenanalyse entwickelt.

Die sonstige Datenanalyse und –auswertung, die strukturierte Dateneinpflege mit den Softwareprogrammen FSL und iPlan Stereotaxy 3.0 sowie die statistische Auswertung einschließlich der Interpretation wurden nach Einarbeitung von der Promovendin eigenständig durchgeführt.

Darüber hinaus wirkte die Promovendin an der Verfassung folgender wissenschaftlichen Publikation mit, welche sich aktuell „under review“ befindet: Sensorimotor connectivity profile of thalamic deep brain stimulation indicates complete tremor suppression

F. Grimm[#], M. Walcker[#], L. Milosevic, G. Naros, B. Bender, D. Weiss, A. Gharabaghi

[#] Contributed equally to this work

Ich versichere, dass ich die vorgelegte Dissertation selbständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet habe.

Tübingen, 10.07.2022

| | |
|---|---|
| Ort, Datum | Unterschrift |

# 13. DANKSAGUNG

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Alireza Gharabaghi für die freundliche Überlassung dieses Promotionsthemas. Die Gelegenheit, an oben genannter wissenschaftlicher Veröffentlichung mitwirken zu können, war sehr wertvoll und lehrreich für mich.

Ein herzlicher Dank gilt meinem Betreuer Herrn Privatdozent Dr. Florian Grimm. Lieber Florian, vielen lieben Dank für deine stets hilfreiche, kompetente und geduldige Unterstützung während dieser „langen Reise“. Ich habe die angenehm freundliche und zugleich mich fordernde Zusammenarbeit mit dir immer sehr geschätzt und insbesondere den persönlichen Austausch sehr genossen.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Ehemann bedanken. Danke, dass ihr immer ein offenes Ohr für mich hattet und an mich geglaubt habt! Ohne eure stetige Motivation, euren Zuspruch und eure bedingungslose Liebe wäre der Abschluss dieser Arbeit nicht möglich gewesen.