

Aus der Klinik für Neurologie  
Der Universität zu Lübeck  
Leitung: Prof. Dr. med. Thomas Münte

**Modifikation von Klinik und f-MRT Aktivierungsmuster  
durch repetitive Transcranielle Magnetstimulation bei  
Patienten mit essentiellen Tremor**



**Inauguraldissertation**

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

**Victoria Sophia Pfeiffer**

aus Bad Homburg v.d.Höhe

Lübeck 2023

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Nitschke
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Julian Hägele

Tag der mündlichen Prüfung 25.1.2023  
zum Druck genehmigt. Lübeck, den 25.1.2023

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 Essentieller Tremor</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2 Repetitive Transcranielle Magnetstimulation</b> .....	<b>8</b>
<b>1.3 Repetitive Transcranielle Magnetstimulation und essentieller Tremor</b> .....	<b>10</b>
<b>1.4 Arbeitshypothesen und Studienziele</b> .....	<b>12</b>
<b>2. Methoden</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1 Patienten</b> .....	<b>13</b>
<b>2.2 Materialien</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3 Durchführung</b> .....	<b>16</b>
2.3.1 Tag A – rTMS .....	16
2.3.2 Tag B – Sham-rTMS .....	18
2.3.3 Probandenkommunikation .....	18
2.3.4 Statistische Tests und Berechnungen .....	18
<b>2.4 Ethikvotum</b> .....	<b>19</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1 Klinische Scores: Tag A – rTMS-Intervention</b> .....	<b>20</b>
3.1.1 TETRAS.....	20
3.1.2 SARA-Score.....	23
<b>3.2 Klinische Scores: Tag B – Sham-Stimulation</b> .....	<b>24</b>
3.2.1 TETRAS.....	24
3.2.2 SARA-Score.....	25
<b>3.3 MRT-Daten: Tag A – rTMS-Intervention</b> .....	<b>26</b>
3.3.1 Netzwerkaktivierungen Stimulation Rechts .....	26
3.3.2 Cerebelläre Aktivierung bei Stimulation Rechts.....	28
3.3.3 Stimulation Links.....	32
<b>3.4 MRT-Daten: Tag B – Sham-Stimulation</b> .....	<b>36</b>
3.4.1 Cerebelläre Aktivierung bei Sham-Stimulation Rechts .....	36
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>38</b>
<b>4.1 Klinische Resultate</b> .....	<b>38</b>
<b>4.2 MRT Resultate</b> .....	<b>40</b>
<b>4.3 Studienkritik</b> .....	<b>42</b>
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>43</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>44</b>
<b>7. Anhang</b> .....	<b>52</b>
<b>7.1. Tabellen</b> .....	<b>52</b>

<b>7.2 Scores und Tests .....</b>	<b>56</b>
<b>7.2.1 TETRAS.....</b>	<b>56</b>
<b>7.2.2 SARA-Score.....</b>	<b>63</b>
<b>7.2.3 Archimedesspirale .....</b>	<b>66</b>
<b>7.2.4 Schriftprobe .....</b>	<b>67</b>
<b>7.2.5 Punktannäherung .....</b>	<b>68</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>69</b>
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>71</b>

## 1. Einleitung

### 1.1 Essentieller Tremor

Nach der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist der essentielle Tremor (ET) definiert als eine „unwillkürliche rhythmische Oszillation eines oder mehrerer Körperabschnitte“ [44], die aus der reziproken Innervation antagonistischer Muskeln resultiert [44]. Die gegenwärtige Studienlage dokumentiert eine wechselnde Prävalenz: Eine Studie aus dem Jahr 2005 (Südtirol), die die Population der über 50-Jährigen untersuchte, zeigte ein Auftreten von 3,06% an ET-Patienten und repräsentierte damit die zweitgrößte Tremorgruppe nach dem verstärkten physiologischen Tremor mit 9,5% [111]. 2006 postulierte Elble eine Prävalenz von mindestens 5% bei den über 65-Jährigen [33]. Andere Studien von Louis et al. lassen sogar epidemiologische Daten mit einer Varianz von 0,008% bis 22% zu [77]. Zusammenfassend gehört der ET somit zu den häufigsten neurologischen Bewegungsstörungen.

Das klinische Bild des ET zeichnet sich durch einen Aktionstremor aus, der bei ungefähr 95% der Patient hauptsächlich die oberen Extremitäten betrifft, jedoch können auch die unteren Extremitäten (30%), der Kopf (34%), die Zunge (30%), die Stimme, sowie das Gesicht und der Rumpf involviert sein [32, 33, 53]. In einigen Fällen kann sich noch zusätzlich ein Intentions- (25%) und Ruhetremor etablieren, wobei der Intentionstremor die größeren Einschränkungen im Alltag des Patienten impliziert [25, 62, 98].

Therapeutisch stehen als Mittel der ersten Wahl Propanolol (30-320mg/d), Primidon (30-500mg/d), sowie die Kombination der beiden Wirkstoffe zur Verfügung [35, 61, 88]. Neurochirurgische Interventionen in Form der Tiefen Hirnstimulation im Thalamus, präziser im Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM), zeigen langfristig eine klinische Besserung des Handtremors, beim Kopftremor nur bei bilateraler Stimulation. Beim Stimmtremor bewirkt es jedoch keine signifikante Veränderung [68]. Diese Methode ist der Thalamotomie vorzuziehen, da die Tiefe Hirnstimulation ein besseres Outcome bedingt [102].

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der möglichen Ätiologie des ET, die jedoch weitestgehend unklar bleibt:

Im Rahmen der genetischen Grundlagenforschung konnten als Risikofaktoren bisher 3 Genlokalisierungen und die Ser9-Gly-Variante des DRD 3-Rezeptor-Gens ausgemacht werden [56].

Einige Ansätze zur sonstigen Grundlagenforschung des ET basieren auf bildgebenden Verfahren, in denen versucht wurde, morphologische Unterschiede im Vergleich zu Kontrollgruppen festzustellen. Studien, die vor allem mit Voxel-basierter Morphometrie (VBM) arbeiteten, waren in der Lage, bei allen ET-Patienten ubiquitär im Gehirn eine deutliche Veränderung der grauen sowie auch weißen Hirnmasse, die vor allem auf Atrophien beruhten, zu erfassen [4, 8, 69]. Besonders auffällig war jene Patientengruppe, die an einem Kopftremor leidet: Bei Bagepally et al. waren zwar keinerlei cerebelläre Reduktionen der grauen Masse, jedoch weitreichende im Telencephalon erkennbar [4].

# 1. Einleitung

Eine andere Arbeit stellte bei einigen der ET-Patienten mit einem Kopftremor eine Dezimierung der grauen Substanz im Vermis dar [16, 97]. Allerdings ergibt sich in diesem Kontext die berechnete Frage, inwiefern solche Beobachtungen als pathologisch zu werten sind, da sich gerade im Alter eine allgemeine und unspezifische Gehirn-Atrophie ergibt [103]. Anscheinend kommt es aber nicht nur zu atrophischen Veränderungen: Gemäß Daniels et al. (2006) kam es bei Tremorpatienten mit einer Prädominanz für einen Intentionstremor im Vergleich zu gesunden Kontrollen sogar zu einer Zunahme der grauen Substanz im temporoparietalen und mittleren Kortex sowie auch bei Regionen, die an der visuellen Verarbeitung teilnehmen [21].

Über diese Beobachtungen hinaus, wurden vielerlei Hypothesen zur Pathophysiologie des ET formuliert. Als eine der frühesten ist die „Oliven-Hypothese“ zu nennen.

Diese beruht einerseits auf der Erkenntnis, dass die Neurone des Nucleus olivaris inferior (NOI) eigene Schrittmacherpotentiale generieren [71, 72], andererseits auf den Tierexperimenten, die unter anderem Lamarre und Mercier 1971 durchführten:

Diese beobachteten in extrahierten Katzensgehirnen mit Harmalin-induziertem Tremor eine Frequenzsteigerung der rhythmischen Aktivität des NOI auf 10 Hz [65].

Um den möglichen Einfluss von Rückenmark, Kleinhirn und Großhirn auszuschließen, wurden diese Bereiche bei Reproduktion dieser Studie von Llinas und Volkind entfernt, woraufhin die NOI weiterhin die gesteigerte Oszillation aufwies und somit in den kausalen Fokus bei der theoretischen Tremorentstehung rückte [70].

Andere Studienansätze versuchten im Laufe der Jahre, diese Hypothese zu verifizieren, indem sie bewiesen, dass durch lokale Injektion von Harmalin in den NOI eine gesteigerte Aktivität induziert werden kann [22], nach einer Läsion des NOI wiederum kein Tremor mehr durch Harmalin induzierbar ist [107].

Nach Harmalin-Verabreichung werden der Metabolismus von C-Deoxyglucose [6, 7] und der Nachweis des immunhistochemischen Markers für neuronale Aktivität C-Fos im NOI gesteigert [83]. Die niederschweligen spannungsgesteuerten Ca-Kanäle ( $Ca_v3.1$ ), welche an der Generierung von Tremor mit 4-10Hz wesentlich beteiligt sind, werden durch Harmalin häufiger exprimiert [91].

Dementgegen steht eine Fallstudie von Ahmad Elkouzis et al. aus dem Jahr 2016:

Es handelte sich hierbei um einen 77-jährigen Patienten, welcher seit nun mehr als 30 Jahren an einem Handtremor mit der Hauptdiagnose ET litt und der eine hypertrophe Degeneration des NOI aufwies. Nach der „Oliven-Hypothese“ wäre nun ein Rückgang des Tremors mit der Progression der neuralen Degeneration zu erwarten, was jedoch ausblieb. Somit wurde hier postuliert, dass der ET nicht von dem NOI ausgehen kann [34].

Allerdings haben sich neben diesem Ansatz zwei andere Hypothesen besonders etabliert, die sich beide auf das Cerebellum fokussieren und miteinander interagieren. Zum einen existiert die (von der Verfasserin) im folgendem abkürzend bezeichnete „Purkinje-degenerative Hypothese“. Diese fußt auf der Erkenntnis von Louis et al., dass in Kleinhirnen von ET-Patienten verglichen mit altersentsprechenden Kontrollen die Axone der Purkinje-Zellen ein sieben Mal höheres Aufkommen an Torpedos aufwiesen [76, 80]. Torpedos sind Schwellungen des Axons, in denen sich phosphorylierte und unorganisierte Neurofilamente akkumulieren [75, 81], welche langfristig zur neuronalen Degeneration der betroffenen Neurone führen [74]. Es gilt zu erwähnen, dass solche Torpedos auch in

# 1. Einleitung

anderen cerebellären Krankheiten in Erscheinung treten [75], doch mit einer zum Teil höheren Dichte als es der ET aufweist.

Jedoch scheint einerseits die Entstehung der Torpedos im ET einem anderen Pathomechanismus zu folgen, andererseits kommt es bei anderen cerebellären Erkrankungen in Folge des Purkinjezell-Verlustes auch korrelierend zu einer Reduktion der Torpedos, wobei sich beim ET eine Minimierung der Purkinjezellen eine weitere Zunahme der Torpedos darstellt [78].

Des Weiteren konnten - vielleicht in Folge der Purkinjezell-Degeneration – eine Umstrukturierung der Synapsenanordnung und Generierung neuer cerebellärer Kreisläufe [29, 78], sowie vermehrte rekurrent, cortical-verlaufende Axone und deren Kollateralen von verbliebenen Purkinjezellen nachgewiesen werden, welche zusätzlich neue synaptische Verbindungen mit anderen Purkinje- oder cerebellären Neuronen ausbilden [2].

Auch die Position der Purkinje-Neurone ist teilweise verändert:

Einige Somata liegen nun im Stratum moleculare anstelle im Stratum ganglionare beziehungsweise können sie um 180 Grad gedreht mit ihren Dendriten Richtung Nuclei und mit ihren Axonen in Richtung des Kortex zeigen [64]. Zusätzlich treten hier nun auch torpedo-ähnliche Erscheinungen im Bereich der dendritischen Bäume auf [113], wobei die Dichte der dendritischen Spines abgenommen hat [79]. Abgesehen von den mikroskopischen Befunden bestärken Fallstudien, bei denen ein Tremor Kleinhirn- bzw. Thalamusläsionen geschuldet war, dass das Kleinhirn in der Genese und Propagation des Tremors involviert ist [27, 28].

Die dritte Theorie resultiert partiell aus der vorhergegangenen:

Die „GABA-Hypothese“ geht von einer Fehlfunktion des GABAergen Systems im Kleinhirn aus, die aus der degenerativen Dezimierung der Purkinjeurone resultiert, welche den ausschlaggebenden inhibitorischen Effekt auf die Kleinhirnerneurone ausüben. Durch den Mangel entsprechender Neurone und somit auch an GABA im Kleinhirn ergibt sich eine Disinhibition der Nuclei des Cerebellums und so eine unregulierte Aktivität der dortigen Schrittmachernerneurone sowie derer im Thalamus. Durch die erhöhte, ungehemmte allgemeine Aktivität im thalamo-kortikalen Kreislauf resultiert schlussendlich der Tremor [39].

Neben den pharmakotherapeutischen Studien, welche mit GABA-simulierenden Medikamenten arbeiteten und deren Wirksamkeit bei ET nachwiesen [41, 114], existieren weitaus mehr nicht-pharmakologische Publikationen, die diesen Ansatz unterstützen.

2012 gelang es, im Rahmen einer Post-Mortem-Studie von Paris-Robidas et al. eine Reduktion der ionotropen GABA<sub>A</sub>- sowie der metabotropen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren im Nucleus dentatus um 35% bzw. 22-31% bei 10 ET-Gehirnen in Korrelation zu gesunden und Parkinson-Exemplaren zu objektivieren. Zusätzlich postulierten sie eine inverse Korrelation der GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren mit der Ausprägungsintensität des Tremors [90].

Eine andere Forschergruppe bestimmte im identischen Jahr den Parvalbumin-Spiegel, einen biochemischen Marker für die GABAergen Interneurone, und stellte signifikant geringere Konzentrationen in dem Pons und dem Locus coeruleus, jedoch keinerlei Veränderung im Cerebellum fest [104].

# 1. Einleitung

Weder die Möglichkeit eines genetischen Polymorphismus der GABA-Rezeptoren, die 2011 Thier et al. untersuchte [108], noch die Suche Dengs et al. 2006 nach Missense, Nonsense und Splice-Cite-Mutationen in den kodierenden Regionen der GABA<sub>a1</sub>-Untereinheit, waren erfolgreich [23].

Dass jedoch eine Veränderung der GABA-Rezeptoren auf die eine oder andere Art bei ET vorliegen muss, zeigt eine Studie, die mit [<sup>11</sup>C]Flumazenil - ein Molekül, welches explizit an der Bindungsstelle der GABA-Rezeptoren für Benzodiazepine bindet – in vivo (unter zur Hilfenahme des PET) parametrische Messungen des Bindungspotentials bei ET-Patienten und entsprechenden Kontrollen untersuchte. Zum einen konnte sie eine erhöhte [<sup>11</sup>C]Flumazenilbindung an die GABA-Rezeptoren im Kleinhirn, dem ventrolateralen Thalamus und dem lateralen prämotorischen Kortex [9] messen, zum anderen konnten sie in einem ein Jahr später publizierten Artikel eine Beziehung zwischen dem Schweregrad des Tremors und der Abweichung der gemessenen Parameter von den Kontrollen darstellen [40]. Die Überexpression an Rezeptoren sei begründet in der Dysfunktion des GABAergen Systems [9].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass trotz einer umfangreichen Studienlage das Krankheitsbild des ET sowohl hinsichtlich eines gesicherten Pathomechanismus als auch resultierender pharmakologischer Therapieoptionen viele Fragen unbeantwortet lässt.

## 1.2 Repetitive Transcranielle Magnetstimulation

Die 1985 von Barker entwickelte Transcranielle Magnet Stimulation (TMS), ermöglicht die Stimulation der Großhirnrinde ausgehend von der Schädeloberfläche ohne vorher erfolgte Craniotomie [5].

Dies ist möglich durch die kurzzeitige Induktion eines magnetischen Feldes bis zu 2 Tesla innerhalb einer Drahtspule, welches ungefähr für 100µs aufrechterhalten wird [46]. Mittlerweile ist dieses Verfahren in der Forschung zur Kartierung von Hirnregionen und der Ergründung ihrer Konnektivität etabliert [84, 110], ferner eröffnet es ebenfalls innovative therapeutische Optionen in Form der repetitiven Transcraniellen Magnet Stimulation (rTMS) [46].

Durch die regelmäßig pulsatile Stimulation nimmt die rTMS Einfluss auf die Erregbarkeit des Kortex und kann eine temporäre Plastizität induzieren, die wie eine Langzeit-Potenzierung (engl. Long-term potentiation – LTP) oder Langzeit-Depression (engl. Long-term depression – LTD) wirken [52, 54].

Diese lassen sich frequenzabhängig erzielen:

Die niedrig-frequente Variante zwischen 0.2 bis 1 Hz wirkt inhibierend auf die Aktivität der stimulierten Hirnregion (entspricht einem LTD-Effekt) [17], wohingegen hohe Frequenzbereiche ab 5 Hz die Aktivität steigern (entspricht LTP-Effekt) [94].

Alternativ kann man neben der unisonen Frequenz auch das Stimulation-Schema „Theta-burst“ anwenden, welches alternierend Impuls-Salven von 50 bzw. 5 Hz abgibt und bei einer Stimulationslänge von 2s alle 10s eine exzitatorische und bei kontinuierlicher



# 1. Einleitung

Stimulation über 40s (continuous Theta-burst Stimulation – cTBS) eine inhibitorische Wirkung zeigt [26, 54].

Was anhand von reduzierten bzw. gesteigerten motorischen evozierten Potenzialen (MEP) abgeleitet wurde, wollte 2011 Gersner et al. nun mittels biochemischer Plastizitätsmarker kenntlich machen. Hierbei wurden Ratten 10 Tage lang hintereinander entweder ausschließlich mit hoch- oder niederfrequenten rTMS behandelt, jeweils zur Hälfte in wachem sowie narkotisiertem Zustand. Dem gegenübergestellt wurden Versuchstiere, welche eine Sham-Stimulation erhielten. 3 Tage nach der zuletzt erfolgten Sitzung wurden bei allen Ratten die Gehirne extrahiert und biochemisch die Spiegel von BDNF (neuronaler Wachstumsfaktor) als auch von GluR1/ pGluR1 (Untereinheit des AMPA-Rezeptors) bestimmt [38].

Festzustellen war, dass die hoch-frequente Variante bei wachen Versuchsobjekten eine Steigerung des BDNF sowie der AMPA-Untereinheiten sowohl im Hippocampus als auch im prälimbischen Kortex herbeiführte. Interessant war jedoch der Umstand, dass dieser Effekt umgekehrt mit den Ratten korrelierte, welche anästhesiert waren, denn hier war eine Reduktion der beiden Parameter bemerkbar, weshalb anzunehmen ist, dass der mentale bzw. vigilante Zustand beim rTMS eine Rolle zu spielen scheint. Bei den mit niedriger Frequenz behandelten Tieren waren weder bei den wachen noch somnolenten Tieren ein signifikanter Unterschied zu den Kontrollen erkennbar [38].

Als mögliche Erklärung wurde dies auf die klinische Beobachtung zurückgeführt, dass der Effekt eines LTD eine weitaus kürzere Latenz aufweist [36, 37] und deshalb nach einer Zeit von 3 Tagen bis zur histologischen Begutachtung der Gehirne, vermutlich die kurzfristigen plastischen Änderungen nicht mehr zu detektieren gewesen seien [38].

Auch wenn die induzierten Effekte nicht unbedingt eindeutig erklärbar sind, werden viele unterschiedliche therapeutische Optionen im Bereich der Neurologie in Betracht gezogen: beginnend bei Depressionen [50] und Schizophrenie [47], über Epilepsie [15], bis hin zu neurologischen Bewegungsstörungen wie Parkinson [58–60] Dystonie [11], Tourette [66, 112], Chorea Huntington [13, 106] und ET [42, 96]. Die Resultate variieren innerhalb der Versuchsreihen zum Teil sehr stark, jedoch gab es immer Teilnehmer, die von der Behandlung profitierten.

Als möglich Nebenwirkungen des rTMS sind Muskelschmerzen am Stimulationsort und Spannungskopfschmerzen postinterventionell beschrieben worden, welche sehr gut auf nicht-opioide Analgetika ansprechen [48]. Des Weiteren wurde von Sensitivierungen der Hörschwelle durch das intensitätsabhängige, klickende Geräusch, welches beim Entladen der Spule entsteht, berichtet. Jedoch ließen sich bislang keine längerfristigen Schädigungen des Gehörs nachweisen [19, 73, 92]. Dennoch wird stets ein Gehörschutz empfohlen.

In seltenen Einzelfällen konnten nach rTMS mit hoher Intensität und Frequenz epileptische Anfälle beobachtet werden [18, 20, 51, 92, 93].

Weitere neurologische oder neurophysiologische Beeinträchtigungen konnten nicht bestätigt werden [12, 55, 63, 73, 93].

# 1. Einleitung

Auch wenn das rTMS zur Zeit aufgrund der Variabilität innerhalb der klinischen Studien noch keine Therapieoption darstellt [67], ist die Hypothese formulierbar, dass es sich, einhergehend mit der Entdeckung optimaler Frequenzbereiche und zu stimulierenden Loci, alles in allem als eine angenehme, mit Ausnahmen gut verträgliche und effektive Alternative etablieren kann.

## 1.3 Repetitive Transcranielle Magnetstimulation und essentieller Tremor

Seit der Jahrtausendwende entschieden sich vermehrt Forschungsgruppen, sich mit der repetitiven Transcraniellen Magnet Stimulation (rTMS) bei ET auseinanderzusetzen.

Hierbei wählten sie unter Berücksichtigung der möglichen theoretischen Pathophysiologien unterschiedliche Stimulationsfoki und -intensitäten mit variablen Ergebnissen. Konsens herrscht in einem Aspekt: der Wahl der Spule. Bei jedem Versuchsansatz wurden Varianten der Acht-förmigen Spule verwendet.

Hellriegel et al. verwendete als Stimulationsart die cTBS oberhalb des primären Motorkortex. Den Versuch durchliefen 10 ET-Patienten und demgegenüber 10 gesunde Kontrollprobanden. Beide Gruppen erhielten sowohl die rTMS- mit 80% der ruhenden Motorschwelle (resting Motor Threshold – rMT) als auch die Sham-Sitzung mit 30% des rMT. Beschleunigungsmessungen des Tremors, die klinische Einschätzung des Tremors durch den Tremor Rating Scale (TRS) und motorisch evozierte Potenziale (MEP) als Maß für die Aktivität des primären Motorkortex wurden vor und nach den jeweiligen Sitzungen erfasst. Nach der echten rTMS war in den Beschleunigungsmessungen eine Reduktion der Tremoramplitude bei den ET-Patienten feststellbar, jedoch keinerlei Verbesserungen in der Tremor Rating Scale. Weiterhin auffällig war, dass die MEPs ausschließlich bei den gesunden Kontrollen nach erfolgter cTBS reduziert waren, jedoch nicht bei der ET-Gruppe [49].

Eine weitaus höhere Intensität verwendete Badran et al., indem er bei 5 von 10 Patienten mit ET über dem prä-motorischen Kortex Impulse mit einer 1Hz-Frequenz und 110% des rMT applizierte. Die verbliebenen 5 Probanden erhielten eine Sham-rTMS. Eine Sitzung dauerte 20 min mit insgesamt 1200 Impulsen und erfolgte 15 Tage kontinuierlich.

Wie erhofft zeigten sich hierbei der Interventionsgruppe eine Reduktion des TRS nach 15-tägiger Therapie um 26,11%. Was weniger zu erwarten war, war eine ebenso auftretende Verbesserung des TRS um 18,82% bei der Sham-Gruppe. Bei den Nachkontrollen 4 bzw. 8 Wochen später konnte nur noch ein Effekt bei den therapierten Patienten vermerkt werden (17,77% Reduktion im Vergleich zum Ausgangs-TRS) [3].

2015 wählte Bologna et al. die rechte Kleinhirnhemisphäre als Ziel seiner Stimulation. Teil nahmen sowohl ET-Patienten sowie alters- und geschlechtskorrelierte Kontrollen. Durch die 3cm lateral nach rechts und 1cm über der Protuberantia occipitalis externa angesetzte Spule wurde die Stimulation mit cTBS und einer Intensität von 80% der aktiven Motorschwelle durchgeführt. Zusätzlich durchliefen alle Teilnehmer eine Sham-Stimulation. In welcher Reihenfolge die Sitzungen erfolgten, wurde randomisiert und war gegenüber der Studienleiter sowie den Patienten doppelt verblindet. Hier zeigten sich 5 Minuten nach Beendigung der echten rTMS-Sitzung nur Reduktionen des MEP bei den Kontrollen. Der TRS blieb unverändert [10].

# 1. Einleitung

Ähnliche Signifikanz fehlt bei Shin et al. 2019. 5 Tage in Folge erhielten Patienten ein rTMS von 1 Hz, 90% des rMT, mit täglichen Gesamtimpulsen von 1200 bzw. eine Placebo-rTMS beider Kleinhirnhemisphären. Bei den Messungen postinterventionell wiesen beide Gruppen eine partielle Besserung im TRS, jedoch keine Veränderung der MEPs auf [105].

Weitaus bessere Resultate erzielten zwei Studien aus dem Jahr 2002 bzw. 2013: Gironell et al. war in der Lage, eine signifikante Amplitudenreduktion des Tremors als auch der subjektiven Wahrnehmung der Teilnehmer 5 Minuten nach erfolgter Stimulation im Vergleich zur Sham-rTMS herbeizuführen. Dies erreichte er durch die Positionierung der Spule 2cm unterhalb der Protuberantia occipitalis externa, einer 1Hz-Frequenz und maximaler Intensität. Innerhalb der 20-minütigen Sitzung wurden 30 Intervalle von je 10 Sekunden Stimulation und 30 Sekunden Pause dazwischen durchgeführt, sodass insgesamt 300 Impulse generiert wurden [42].

Durch eine MRT-gesteuerte Lokalisierung der zu stimulierenden Areale des Kleinhirns (Lobuli VIII beider Kleinhirnhemisphären), sowie der Untersuchung des Ruhezustands- (Default Mode Network) und cerebello-thalamo-corticalen-Netzwerkes (CTC) im fMRT nach 5 Tagen täglicher rTMS, gelang es Popa et al., die Aktivität des CTC zu steigern. Dieser Effekt korreliert mit dem klinisch verbesserten Outcome, festgestellt durch Reduktion des TRS (um 23%) und besonders der Tremoramplitude. Die positiven Nachwirkungen waren bei der Kontrolle an Tag 29 zwar reduziert, aber noch weiterhin nachweisbar. Im Default Mode Network konnten keine Veränderungen nachgewiesen werden. Anders als Gironell et al. wendete Popa et al. eine Intensität von 90% des rMT mit einer Gesamtanzahl von 900 Impulsen pro Hemisphäre von 1 Hz Frequenz (Sitzungsdauer von 15 Minuten) über 5 konsekutive Tage an [96].

In einer neuen fMRT-Studie von Rodax et al. 2022 konnte nun gezeigt werden, dass eben jenes von Popa et al. stimulierte Areal VIII bei ET-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein vermindertes Signal bei Ausführung gerichteter Handbewegungen aufwies [99].

Da besagtes Areal eine entscheidende Rolle in der Genese des ET zu haben scheint, stellt sich nun die Frage, inwiefern es nach dem heutigen Wissenstand an der Koordination von Bewegungen beteiligt ist: Das Cerebellum ist wie das Großhirn somatotopisch organisiert [43]. Es konnte im Rahmen von Forschungsarbeiten mit funktioneller Bildgebung von Nitschke et al. die ipsilateralen Lobuli IV-VI, der Vermis, Lobulus VII und VIII als Teil des cerebellären Netzwerkes der Arm- und Handkoordination identifiziert werden [85, 86].

Als Teil dieses Netzwerkes stellt somit der Lobulus VIII durch seine oberflächliche Lage ein vielversprechendes Interventionsziel für rTMS dar.

## 1.4 Arbeitshypothesen und Studienziele

Unter Berücksichtigung der oben genannten Literatur werden folgende Arbeitshypothesen aufgestellt:

1. Der ET begründet sich in einer Erkrankung des Kleinhirns, die eine verminderte Aktivität vor allem im Lobulus VIII u.a. zur Folge hat.
2. Durch gezielte Stimulation des Lobulus VIII mit einer 1Hz-rTMS wird die Aktivität der Kleinhirnrinde gesteigert.
3. Eine Verbesserung des klinischen Bildes nach Stimulation mit entsprechender Reduktion des TETRAS und SARA-Scores wird erwartet.

Als Ziel der Studie galt sowohl die Detektion möglicher Veränderungen der Kleinhirnaktivität vor bzw. nach stattgehabter Stimulation als auch die Erfassung klinischer Aktivitäten. Die Hoffnung lag dabei auf der weiterführenden Aufklärung der Krankheitshypothese des ET.

## 2. Methoden

### 2.1 Patienten

15 Patienten mit gesicherter Diagnose ET im Alter zwischen 18 und 65 Jahren wurden für die Studie eingeschlossen (3 Frauen und 12 Männer;  $36,5 \pm 16$  Jahre). Alle Probanden wiesen einen Handtremor, z.T. auch darüberhinausgehende Präsentationsvarianten auf (Kopf-, Stimm- und Beintremor).

Patienten, die nicht auf die Tremor-Medikation (Betablocker), aufgrund von Einschränkung der Alltagsaktivitäten und Ausübung des Berufs verzichten konnten, war erlaubt, diese beizubehalten unter der Bedingung, dass der Handtremor unter Medikation weiterhin präsent ist. Probanden, die einverstanden waren mit dem kurzzeitigen Absetzen der Medikation, stellten sicher, dass 48h vor der Messung keine Einnahme von Betablocker erfolgt ist.

Letztendlich haben 9 Probanden bereits im Vorfeld keine Medikamente gegen ET erhalten, 5 haben die Medikation 48h zuvor abgesetzt und ein Proband nahm am Messtag Betablocker ein.

Des Weiteren wurde die Einnahme von Antidepressiva, Antikonvulsiva, Gerinnungshemmern (ASS 100) und Cortisonsprays (Asthma) weiterhin gestattet.

Immunsuppression (Corona), anderweitige Erkrankungen des Nervensystems, Klaustrophobie, Herzschrittmacher, andere ferromagnetische Implantate, Tattoos im Hals-/Kopfbereich, Schwangerschaft, Alkoholabusus, unkorrigierte Beeinträchtigung der Sehkraft und Erkrankungen der Muskulatur und Gelenke der oberen Extremität stellten Ausschlusskriterien dar.

Alle Probanden stimmten der Teilnahme an der Studie durch Unterschreiben der Aufklärung und Einverständniserklärung zu.

Nach erfolgtem Ethikvotum erlaubte die Ethikkommission die Durchführung der Studie.

## 2. Methoden

Proband	Alter	Geschlecht	ED (J)	TM	Ttyp	Therapie mit Betablocker	Messung unter Medikation	Stim	Ht
1	20	W	12	oE	F	nein	nein	rechts	rechts
2	34	M	9	oE, uE, K	S	ja	nein	links	rechts
3	28	M	15	oE	S	nein	nein	rechts	rechts
4	32	M	17	oE, K	S	nein	nein	links	rechts
5	60	M	47	oE, K	F	ja	nein	rechts	rechts
6	60	M	10	oE, uE, K	S	nein	nein	links	rechts
7	34	M	4	oE, uE, K, S	F	ja	nein	links	rechts
8	48	M	21	oE	F	ja	nein	rechts	rechts
9	25	M	15	oE	F	nein	nein	rechts	rechts
10	25	W	13	oE, uE	S	nein	nein	rechts	rechts
11	22	W	8	oE, uE, K	F	ja	nein	rechts	rechts
12	19	M	6	oE, uE, K	F	nein	nein	rechts	rechts
13	53	M	4	oE, uE	S	nein	nein	rechts	rechts
14	23	M	5	oE, uE	F	nein	nein	rechts	rechts
15	64	M	20	oE, K	F	ja	ja	rechts	rechts

**Tab. 1 Übersicht Probanden**

ED: Erkrankungsdauer in Jahren (seit Erstmanifestation), TM: Tremormanifestation, Ttyp: Tremortyp, Stim: Stimulationsseite, Ht: Händigkeit

oE: obere Extremität, uE: untere Extremität, K: Kopf, S: Stimme

S: Sporadisch, F: Familiär

## 2.2 Materialien

	Gerät	Name	Firma
MRT	MRT T1-Aufnahme und funktionale Messungen	3T Siemens MAGNETOM Skyra	Magnetom TRIO, Siemens, Erlangen Deutschland
Stimulation	EMG-Ableitung und -Filter	Digitimer D360 amplifier	Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, Hertford shire, England
	EMG-Detektion	Signal Software, CED 1401	Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK
	Elektroden	Reusable Ag/AgCl EEG Cup Electrodes	Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, Hertford shire, England
	Elektrodengel	Elefix EEG-Klebeleitpaste	Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan
	Pflaster	Leukoplast Fixomull Stretch	BSN medical GmbH, Hamburg, Deutschland
	Erdungskabel	Snap Electrode Connection Cable	Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, Hertford shire, England
	Erdungsband	Velcro Straps	Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, Hertford shire, England
	Spulenhalterung	Magic Arm	Manfrotto, Cassola, Italien
	Stimulator rTMS	Booster-plus	Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK
	rTMS-Spule	AirFilm Coil – Rapid Version	Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK
Neuronavigation	Neuronavigation Kamera	Polaris	Northern Digital, Ontario, Kanada
	Neuronavigation Berechnung	Brainsight	Neurocare Group AG, Ilmenau, Deutschland
	Spulen-Kalibration	Brainsight Coil Calibration Adapter	Neurocare Group AG, Ilmenau, Deutschland
	Probanden-Brille	Brainsight Subject Glasses	Neurocare Group AG, Ilmenau, Deutschland
	Probanden-Tracker	Brainsight S-437	Neurocare Group AG, Ilmenau, Deutschland
	Spulen-Tracker	Brainsight CT-195	Neurocare Group AG, Ilmenau, Deutschland

## 2.3 Durchführung

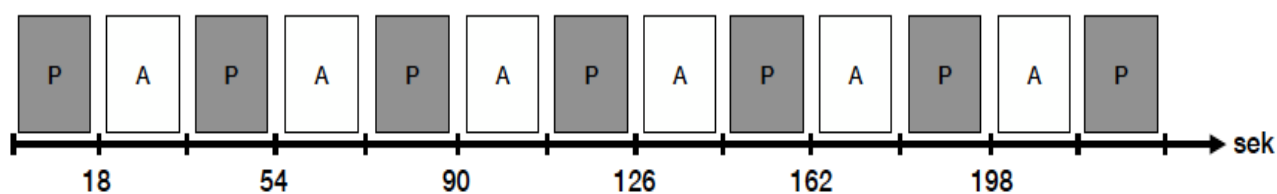
Die Messungen erfolgten an zwei Tagen (Tag A und Tag B) mit einem Mindestabstand von einer Woche.

### 2.3.1 Tag A – rTMS

**Klinik** Zu Beginn erfolgte die klinische Untersuchung mittels „The Essential Tremor Rating Assessment Scale“ (TETRAS) [30, 31] und der “Scale for the assessment and rating of ataxia” (SARA) [101], um die Ausprägung des Tremors und cerebellärer Symptome zu erfassen. Beide Scores dienen der Einschätzung des Schweregrades des essentiellen Tremors bzw. einer Ataxie während der Ausführung standardisierter Übungen durch den Probanden (Protokolle: siehe Anhang). Die Untersuchungen wurden Video-dokumentiert und nachträglich überprüfend ausgewertet. Hierbei wurde im Anschluss entschieden, auf welcher Seite der Tremor präsenter war und folglich, welche Kleinhirnhemisphäre stimuliert wurde.

**fMRT** Anschließend erfolgte eine MRT-Messung die zum einen ein T1-Bild erstellte, welches später im Rahmen des Brain-Mappings erforderlich wurde, und eine funktionelle MRT. Hierbei sollten die Aktivierungsmuster bei Ausführung von gehaltenen, zielgerichteten, koordinierten Auge-Handbewegungen erfasst werden. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wurden die Probanden mithilfe von Schaumstoffpolstern und Vakuumkissen weitgehend immobilisiert. Weiterhin wurde der Proband dazu angehalten, Bewegungen möglichst einzuschränken.

Um den Tremor zu provozieren, musste eine zielgerichtete Bewegung erfolgen. Hierzu wurde den Probanden über einen Bildschirm, welchen die Probanden über einen Spiegel einsehen konnten, ein Punkt präsentiert, welcher für eine Dauer von 18-Sekunden-Blöcken sinusoidal horizontal über den Bildschirm wandert. Stets wenn der Punkt seine Bewegung aufnahm, sollte der Proband im ersten Durchgang mit der nach vorne (zu den Füßen) ausgerichteten rechten Hand den Ausschlägen folgen. Auf 18 Sekunden Aktivität folgten Pausen derselben Länge, in denen der Patient dazu angehalten wurde, die Hand entspannt abzulegen. Insgesamt erfolgten 6 Durchläufe dieser Art (Blockdesign), bevor auf die linke Hand gewechselt wurde und das gleiche Prozedere erfolgte. Die MRT-Messung und das Ausmaß der Handbewegungen wurden Video-dokumentiert



**Abb. 1 Blockdesign der motorischen Aufgabe**

Dauer je Block: 18 Sekunden. Im ersten Durchgang rechte Hand, im zweiten die linke Hand.

P: Pause (Ruhens des gesamten Körpers), A: Aktivität (Ausführung der gezielten Handbewegung)



## 2. Methoden

rTMS – Ruheschwellenbestimmung (rMT) Der Proband wurde auf einem gepolsterten Laborstuhl gelagert, der es ermöglichte die Beine und Arme bequem abzulegen, um störende Muskelaktivitäten zu vermeiden.

Im Rahmen der Ruheschwellenbestimmung wurde der Proband an die Elektromyographie angeschlossen. Eine differente Oberflächenelektrode wurde oberhalb des Musculus interosseus dorsalis manus 1 und eine indifferente am Daumenmittelgelenk angebracht, sodass die magnetisch evozierten Potenziale (MEP) während der Stimulation nachverfolgt werden konnten.

Darauffolgend wurde das T1 Bild in die Neuronavigation eingelesen und dem System die Stellung des Patientenkopfes im Raum vermittelt. Im T1 wurde im Vorfeld das Areal der rechten Handmuskulatur (Hotspot) im motorischen Kortex (M1), sowie Lobulus VIII der zu stimulierenden Kleinhirnhemisphäre (Stimulationspunkt) markiert.

Es erfolgte die Hotspot-Suche orientierend an der Neuronavigation (M1). Hierbei wurde anfänglich in 1cm-Schritten und variierenden Spulenwinkeln die Region mit den höchsten und konstanten MEPs ausgemacht. Diese Position wurde mit einem Marker auf der Kopfhaut markiert.

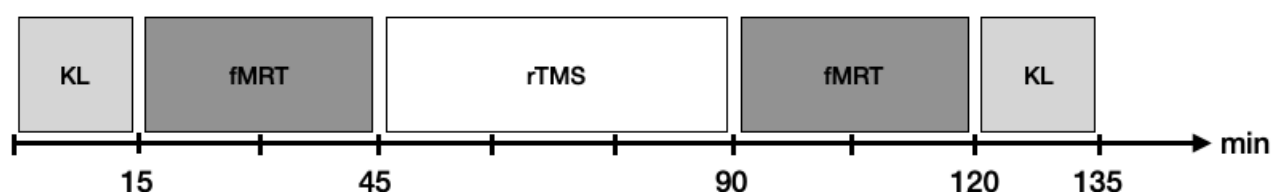
Die Ruheschwelle (rMT) beschreibt die niedrigste mögliche Intensität des Magnetstimulators, bei der während Entspannung des Zielmuskels und optimaler Positionierung der Magnetspule über dem Hotspot bei 50% der Impulse ein MEP von mindestens 50 $\mu$ V über dem Zielmuskel abgeleitet wird [1].

Orientierend an Popa et al. (2013) erfolgte rTMS-Intervention über dem Lobulus VIII der Kleinhirnhemisphäre, welche an der Steuerung der Tremor-dominanteren Hand beteiligt war [96]. Die Spule wurde durch Neuronavigation entsprechend ausgerichtet. Die Intensität der Stimulation betrug 90% der rMT mit einer Anzahl von 1200 Impulsen mit einer Frequenz von 1Hz (Dauer 20 Minuten).

Die Position der Spule wurde im Verlauf mittels Neuronavigation überprüft und ggf. korrigiert.

fMRT Bedacht auf die kurze Wirkung des rTMS bei einfacher 20-minütiger Stimulation, wurde der Proband anschließend zügig ins MRT verbracht, indem sich der oben genannte Ablauf wiederholt wurde.

Klinik Nach fMRT wurde erneut die Klinik erfasst, um mögliche Veränderungen zu detektieren (s.o.).



**Abb. 2 Tagesablauf Tag A**

KL: Klinische Testung, fMRT: fMRT-Messung, rTMS: repetitive Transcranielle Magnetstimulation

### 2.3.2 Tag B – Sham-rTMS

An Tag B wurde das gleiche Prozedere wie an Tag A durchgeführt, jedoch erhielten nur 5 randomisierte Probanden an diesem Tag zusätzlich ein fMRT (Ausschluss eines möglichen MR-Effektes auf Veränderungen des Tremors und der Gehirnaktivität). Die restlichen Probanden erhielten an diesem Tag keine fMRT.

Sham-rTMS Die Sham-Intervention erfolgt standardisiert orientierend an einer klinischen Studie von Gironell et al.:

Der Ablauf entsprach der rTMS-Intervention (siehe oben). Der Unterschied bestand in der finalen Positionierung der Spule am Hinterkopf. Hier wurde die Spule 90° nach lateral gekippt, sodass nur noch der Rand der Spule auflag, um somit eine vergleichbare Sensation auf der Kopfhaut des Probanden zu erzeugen, ohne dabei eine Stimulation des Kortex zu erreichen [100, 109]. Der Spulenrand wurde hierbei 2cm unterhalb des Inions positioniert [42].

### 2.3.3 Probandenkommunikation

Neben der Aufklärung über die angewandten Gerätschaften und Verfahren an beiden Messtagen wurde den Probanden mitgeteilt, dass bis zuletzt nicht aufgeklärt wird, an welchem Termin die richtige bzw. die Sham-Stimulation stattfindet (Proband verblindet). Angeblich sei ebenfalls randomisiert, an welchen Terminen mit MR gemessen wird. Diese fand jedoch stets an Tag A statt, abgesehen von den zufällig ausgewählten Kontrollmessungen an Tag B (s.o.).

### 2.3.4 Statistische Tests und Berechnungen

Aus den klinischen Scores (TETRAS und SARA) wurde die Differenz aus den Werten nach und vor der Stimulation berechnet. Diese als Ausgangswerte wurden anschließend die Mittelwerte, Standardabweichungen und das Konfidenzintervalle ermittelt. Zusätzlich erfuhren sie eine Signifikanztestung durch den Wilcoxon-Test (gepaarter Test; verbundene, nicht-normalverteilte Stichprobe), sowie die Berechnung der Konfidenzintervalle. Dies alles erfolgte unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS (IBM Corp., veröffentlicht 2021. IBM SPSS Statistics for Mac, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Für Tag A wurden darüber hinaus die Probanden in Gruppen zusammengefasst: In Probanden, deren rechte (11 Probanden) bzw. linke Kleinhirnhemisphäre stimuliert wurde (4 Probanden). Innerhalb der Gruppe wurde der TETRAS orientiert nach Körperpartien aufgeschlüsselt, um die Veränderung der Punktzahl erleichtert nachvollziehen zu können.

Jede MRT-Messung eines Probanden wurde in SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>) konvertiert, aufgearbeitet (Preprocessing) und eine Level-1-Analyse durchgeführt. Anschließend wurde

## 2. Methoden

mit den erhaltenen Bilddaten eine Gruppenanalyse im Rahmen einer Level-2-Analyse angefertigt.

Hierbei wurden die Probanden in Gruppen entsprechend des bereits genannten Schemas eingeteilt (siehe oben) und die Aktivitätsmuster bei Ausführung gezielter Handbewegungen mit der rechten sowie mit der linken Hand unter gezielter Betrachtung des Kleinhirns getrennt ausgewertet. Zuletzt wurden die Gruppenanalysen vor und nach der Stimulation verglichen, um mögliche Unterschiede auszumachen.

Statistische Berechnungen sind für jedes einzelne Aktivitätscluster automatisch in SPM12 enthalten [95].

Das Signifikanzniveau aller statistischen Test wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

### 2.4 Ethikvotum

Hiermit wird bestätigt, dass im Rahmen der Ethikkommissionsitzung der Universität zu Lübeck am 01. April 2021 keine Bedenken zur Durchführung der Studie geäußert wurden.

Aktenzeichen: 25.05.2021 IK

## 3. Ergebnisse

## 3.1 Klinische Scores: Tag A – rTMS-Intervention

## 3.1.1 TETRAS

Unter Berücksichtigung aller 15 Probanden konnte eine signifikante Reduktion des TETRAS von 5,83(±2,94) Punkten festgestellt werden (95%CI [-7,46; -4,2]; Z=-3,355; p<0,001). Dies entspricht einer durchschnittlichen Senkung von 36,12% (siehe Tabelle 2).

Patienten	Basiswert <sup>1)</sup>	Prä	Post	Differenz Post-Prä	Differenz in %
1	21	13	7	-6	-46,15
2	2	9	5,5	-3,5	-38,89
3	4	5	6,5	1,5	30
4	3	13,5	6	-7,5	-55,56
5	20	30	21	-9	-30
6	14	13,5	9,5	-4	-29,63
7	14,5	17	8,5	-8,5	-50
8	6	9	3	-6	-66,67
9	14	15,5	8,5	-7	-45,16
10	8	16	10	-6	-37,5
11	15	24	13	-11	-45,83
12	5	17	12,5	-4,5	-26,47
13	1,5	10,5	7	-3,5	-33,33
14	14,5	13,5	8,5	-5	-37,04
15	19,5	25,5	18	-7,5	-29,41
<b>Mittelwert</b>				-5,83	-36,12
<b>Standardabweichung</b>				2,94	21,36
<b>95% CI</b>				(-7,46; -4,2)	
<b>Z*</b>				-3,355	
<b>p</b>				<0,001	

**Tab. 2 Tag A: TETRAS Reduktion von prä- zu postinterventionell**

1) Teil 1 TETRAS: Alltägliche Einschränkung durch ET in den letzten 7 Tagen

\*) Standardisierte Teststatistik

## 3. Ergebnisse

### 3.1.1.1 Stimulation Rechts

Insgesamt erhielten 11 der Probanden eine Stimulation der rechten Kleinhirnhemisphäre. Alle Körperpartien zeigten eine Reduktion vom Ausgangswert an, jedoch war diese nur signifikant für die obere Extremität, die Spirale rechts sowie links, die Handschrift und die Punktannäherung links (siehe Abbildung 3).

Die stärkste Senkung erfuhr die rechte obere Extremität mit durchschnittlich  $-1,77(\pm 0,98)$  Punkten (95%CI [-2,43; -1,11];  $Z=-2,86$ ;  $p=0,004$ ).

Alle Werte können aus Tabelle 3 entnommen werden.

Patient	K, G, S	oE: rechts	oE: links	uE	Spirale: rechts	Spirale: links	HS	PA: rechts	PA: links	ST
1	0	-2,5	0	0	-1	-0,5	-1	-0,5	-0,5	0
3	0	0,5	0	0	0	0	0	1	0	0
5	-2	-3	-1,5	0	-1	-1	0	-0,5	0	0
8	0	-2,5	-1,5	0	0	0	-1	0	-1	0
9	0	-2	-1,5	0	-1	-1	0	-1	-0,5	0
10	0	-2	-0,5	0	-1	0	0	-0,5	0	-2
11	-3	-2	-0,5	0	-1	-1	-1	-1	-0,5	-1
12	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-0,5	0
13	0	-1	0	-2	0	0	0	0	-0,5	0
14	0	-2,5	0	-1	-0,5	0	0	-1	0	0
15	0	-1,5	-0,5	0	-1	-1	-1	-0,5	0	-1
<b>Mittelwert</b>	-0,55	-1,77	-0,64	-0,36	-0,59	-0,41	-0,36	-0,36	-0,32	-0,36
<b>Standardabweichung</b>	1,04	0,98	0,64	0,67	0,49	0,49	0,50	0,60	0,34	0,67
<b>95% CI</b>	(-1,24; 0,15)	(-2,43; -1,11)	(-1,06; -0,21)	(-0,82; 0,09)	(-0,92; -0,26)	(-0,74; -0,08)	(-0,70; -0,02)	(-0,76; 0,04)	(-0,54; -0,09)	(-0,82; 0,09)
<b>Z*</b>	-1,6	-2,86	-2,4	-1,63	-2,53	-2,12	-2,00	-1,65	-2,33	-1,63
<b>p</b>	0,109	0,004	0,016	0,102	0,011	0,034	0,046	0,099	0,020	0,102

**Tab. 3 Tag A: TETRAS Reduktion von prä- zu postinterventionell bei Stimulation rechts aufgeschlüsselt nach Körperpartien**

K,G,S: Kopf, Gesicht, Stimme; oE: obere Extremität; uE: untere Extremität; HS: Handschrift;

PA: Punktannäherung; ST: Standtremor

\*) Standardisierte Teststatistik

#### 3.1.1.2 Stimulation Links

4 weitere Probanden unterzogen sich eine Stimulation der linken Kleinhirnhemisphäre. Auch hier zeigte sich für den Großteil der einzelnen Körpersegmente eine Verringerung der einzelnen Werte, mit Ausnahme der Handschrift und des Standtremors, welche keinerlei Veränderungen zum Ausgangswert aufwiesen (siehe Abbildung 4).

Den stärksten Trend wies die obere Extremität links auf mit einer Reduktion von 1,625(±1,11) Punkten (95%CI [-3,39;0,14]; Z=-1,83; p=0,068).

Jedoch fehlen allen Werten dieser Untergruppe die nötige Signifikanz (siehe Tabelle 4).

Patient	K, G, S	oE: rechts	oE: links	uE	Spirale: rechts	Spirale: links	HS	PA: rechts	PA: links	ST
2	0	0	-1	-1	0	-0,5	0	0	-1	0
4	0	-0,5	-3	0	-1	-2	0	0	-1	0
6	-1	0	-0,5	0	0	-1	0	-0,5	-1	0
7	-3	-0,5	-2	-2	0	0	0	-0,5	-0,5	0
<b>Mittelwert</b>	-1	-0,25	-1,625	-0,75	-0,25	-0,875	0	-0,25	-0,875	0
<b>Standardabweichung</b>	1,41	0,29	1,11	0,96	0,50	0,85	0,00	0,29	0,25	0,00
<b>95% CI</b>	(-3,25; 1,25)	(-0,71; 0,21)	(-3,39; 0,14)	(-2,27; 0,77)	(-1,05; 0,55)	(-2,23; 0,48)	0	(-0,71; 0,21)	(-1,27; -0,48)	0
<b>Z*</b>	-1,34	-1,41	-1,83	-1,34	-1,00	-1,60	0	-1,41	-1,89	0
<b>p</b>	0,180	0,157	0,068	0,180	0,317	0,109	0	0,157	0,059	0

**Tab. 4 Tag A: TETRAS Reduktion von prä- zu postinterventionell bei Stimulation links aufgeschlüsselt nach Körperpartien**

K,G,S: Kopf, Gesicht, Stimme; oE: obere Extremität; uE: untere Extremität; HS: Handschrift; PA: Punktannäherung; ST: Standtremor

\*) Standardisierte Teststatistik

## 3.1.2 SARA-Score

Zusätzlich zum TETRAS erfolgte eine Bewertung durch den SARA-Score, welcher ebenfalls an Tag A eine signifikante, durchschnittliche Reduktion um  $1,3(\pm 0,95)$  Punkte festhielt (95%CI [-1,66; -0,61];  $Z=-3,21$ ;  $p=0,001$ ). Dies entspricht einer prozentualen Senkung von 39,18%.

Patienten	Prä	Post	Differenz Post - Prä	Differenz in %
1	2,5	1	-1,5	-60
2	1,5	0	-1,5	-100
3	1	1	0	0
4	3	2	-1	-33,33
5	6	2	-4	-66,67
6	4	2,5	-1,5	-37,5
7	3	1,5	-1,5	-50
8	2	1	-1	-50
9	2	1,5	-0,5	-25
10	2,5	1,5	-1	-40
11	3,5	2,5	-1	-28,57
12	2,5	2	-0,5	-20
13	2	2	0	0
14	2,5	1	-1,5	-60
15	3	2,5	-0,5	-16,67
<b>Mittelwert</b>			-1,3	-39,18
<b>Standardabweichung</b>			0,95	26,53
<b>95% CI</b>			(-1,66; -0,61)	
<b>Z*</b>			-3,21	
<b>p</b>			0,001	

Tab. 5 Tag A: SARA-Score Reduktion von prä- zu postinterventionell

\*) Standardisierte Teststatistik

## 3.2 Klinische Scores: Tag B – Sham-Stimulation

## 3.2.1 TETRAS

Alle 15 Probanden durchliefen die Sham-Stimulation ihrer jeweils zugeordneten Kleinhirnhemisphäre. Hierbei erfuhr der TETRAS eine allgemeine Senkung des Ausgangswertes von 1,8 ( $\pm 2,2$ ) Punkten, welche 7,86% entspricht. Diese fiel signifikant aus (95%CI [-3,02; -0,58];  $Z=-2,62$ ;  $p=0,009$ ).

ID	Baseline <sup>1)</sup>	Pre	Post	Difference Post-Pre	Difference [%]
1	21	23	16	-7	-30,43
2	7	18,5	15,5	-3	-16,21
3	14	9,5	8,5	-1	-12,52
4	3	13	11	-2	-15,38
5	18	30,5	27	-3,5	-11,48
6	7	12	13	1	8,33
7	7,5	16	15	-1	-6,25
8	8	5	7,5	2,5	50
9	18,5	15	12	-3	-20
10	11	14,5	13,5	-1	-6,9
11	17	18,5	15	-3,5	-18,92
12	9,5	18,5	16,5	-2	-10,81
13	9,5	8	7,5	-0,5	-6,25
14	11	13	10,5	-2,5	-19,23
15	27	26	25,5	-0,5	-1,92
<b>average</b>				-1,8	-7,86
<b>standard deviation</b>				2,2	18,37
<b>95% CI</b>				(-3,02; -0,58)	
<b>Z*</b>				-2,62	
<b>p</b>				0,009	

**Tab. 6 Tag B: TETRAS Reduktion von prä- zu postinterventionell**

1) Teil 1 TETRAS: Alltägliche Einschränkung durch ET in den letzten 7 Tagen

\*) Standardisierte Teststatistik



## 3.2.2 SARA-Score

Der ebenfalls befragte SARA-Score wies im Vergleich vor der Stimulation eine Verringerung von 0,57( $\pm$ 1) Punkten auf (entspricht 11,46%). Auch hier stellten sich die Ergebnisse als signifikant heraus (CI95% [-1,12; -0,01]; Z=-2,23; p=0,026).

Patienten	Prä	Post	Differenz Post - Prä	Differenz in %
1	3	1,5	-1,5	-50
2	1	1	0	0
3	0,5	1	0,5	50
4	2	1,5	-0,5	-25
5	6	5	-1	-16,67
6	2	2,5	0,5	25
7	3	2,5	-0,5	-16,67
8	0,5	0,5	0	0
9	2,5	2	-0,5	-20
10	5,5	2	-3,5	-70
11	5	4	-1	-20
12	3	3	0	0
13	3,5	2,5	-1	-28,57
14	4	4	0	0
15	3	3	0	0
<b>Mittelwert</b>			-0,57	-11,46
<b>Standardabweichung</b>			1	28,48
<b>95% CI</b>			(-1,12; -0,01)	
<b>Z*</b>			-2,23	
<b>p</b>			0,026	

**Tab. 7 Tag B: SARA-Score Reduktion von prä- zu postinterventionell**

\*) Standardisierte Teststatistik

3.3 MRT-Daten: Tag A – rTMS-Intervention

3.3.1 Netzwerkaktivierungen Stimulation Rechts

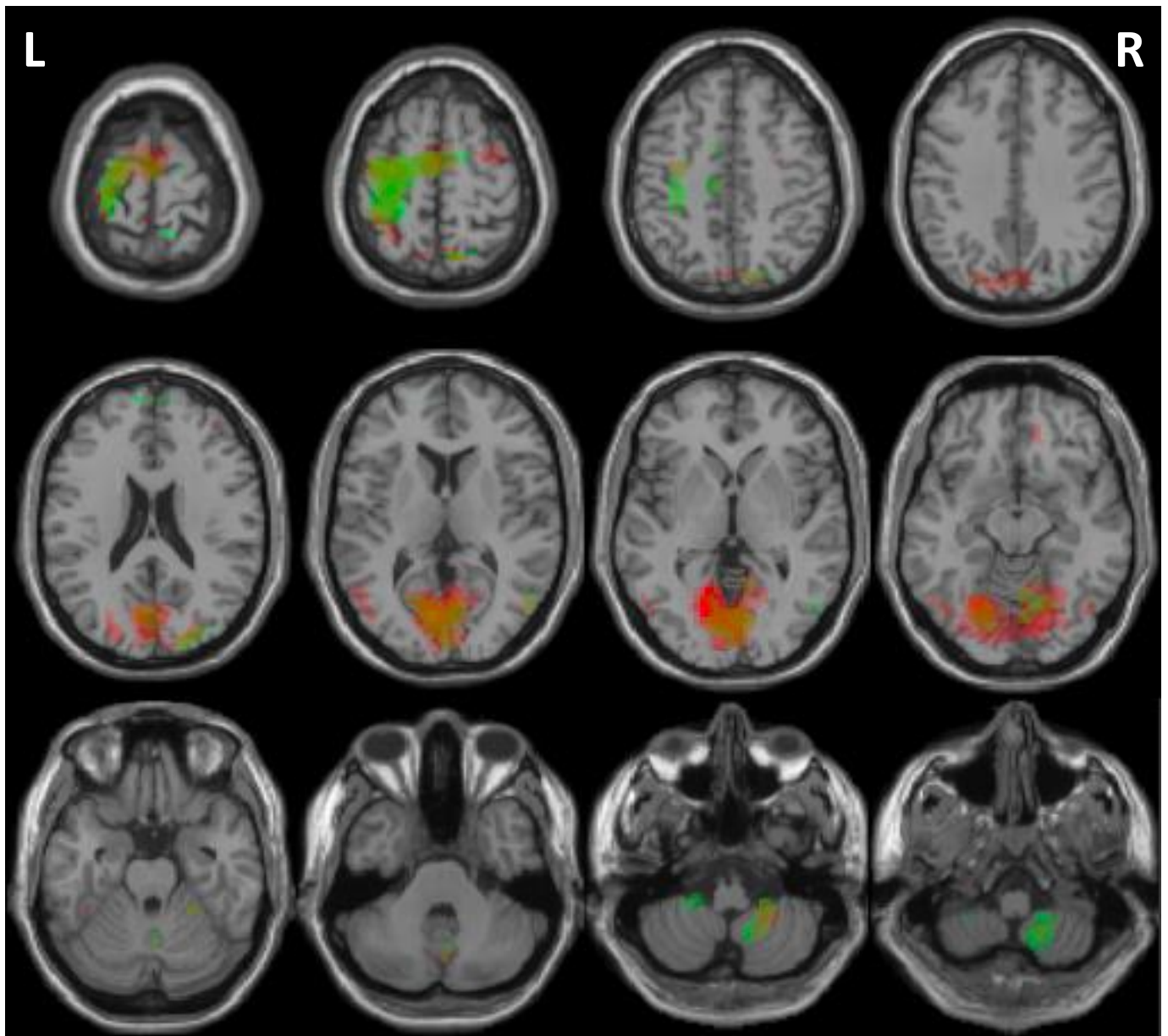


Abb. 3 Tag A Stimulation Rechts: Netzwerkaktivierung vor und nach rTMS-Intervention bei Handbewegung Rechts (Transversale Schnittführung) Rot = vor rTMS, Grün = nach rTMS

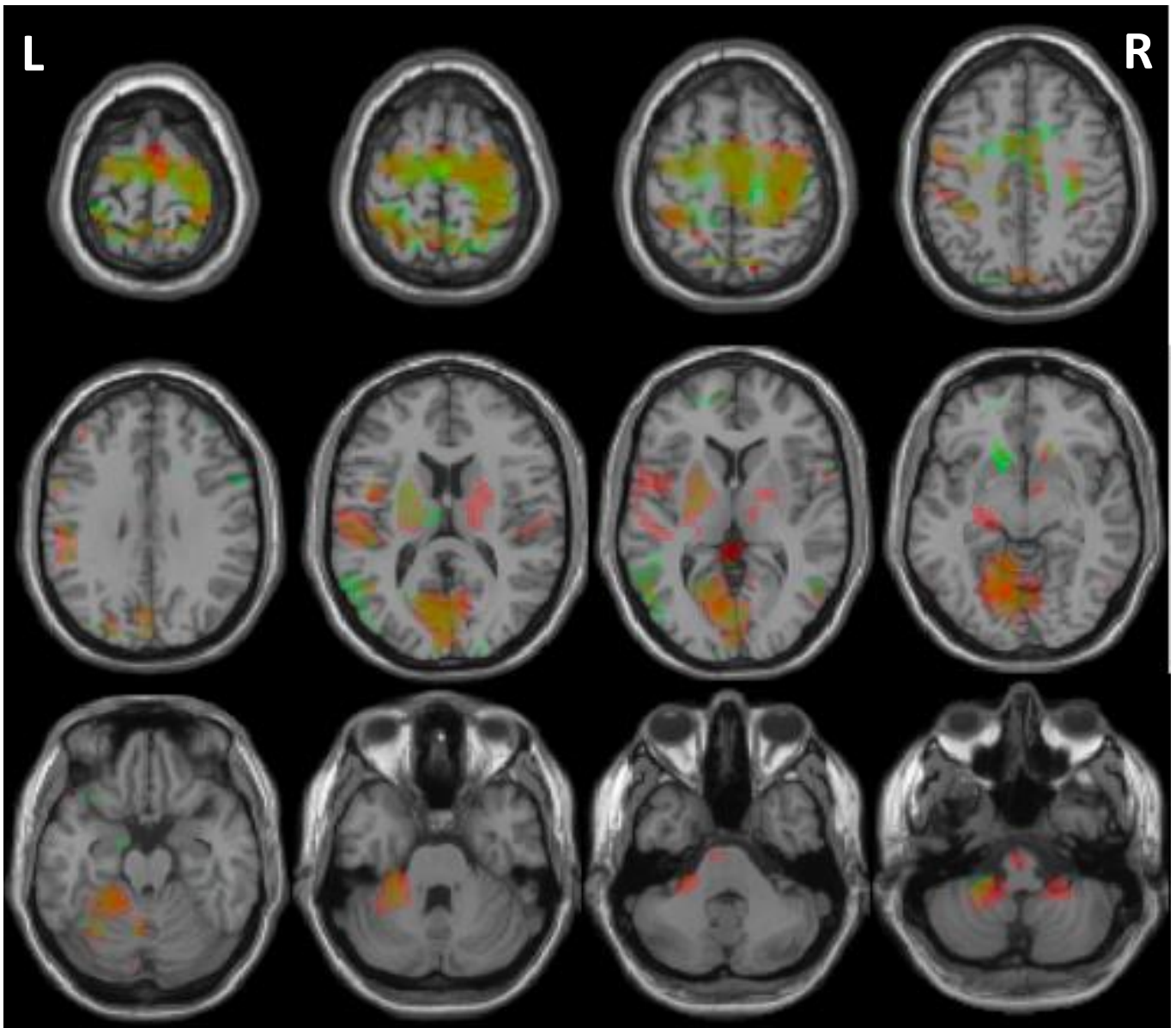


Abb. 4 Tag A Stimulation Rechts: Netzwerkaktivierung vor und nach rTMS-Intervention bei Handbewegung Links (Transversale Schnittführung) Rot = vor rTMS, Grün = nach rTMS

## 3.3.2 Cerebelläre Aktivierung bei Stimulation Rechts

11 Probanden durchliefen die Stimulation des rechten Lobulus VIII des Cerebellums. In der Gegenüberstellung der Gruppenanalysen vor und nach stattgehabter Intervention, zeigten sich neue aktive Herde im Kleinhirn.

Am auffälligsten war das neue Cluster im Bereich des Lobulus VIIIb [C] und dem benachbarten Lobulus IX [D] des Kleinhirns. Das lokale Maximum dieses Clusters wies dabei einen T-Wert von 4,37 ( $x=12$   $y=-58$   $z=-55$ ) auf. Vor Stimulation betrug dieser noch für dieses Voxel  $T=1,92$ .

Neben dem ipsilateralen Herd wurde zusätzlich eine Aktivierung des Lobulus IX der kontralateralen Seite festgestellt.

Ebenfalls aktiver präsentiert sich der Lobulus V [A] ( $T=2,81$ ;  $x=-4,3$   $y=-61,3$   $z=-25,6$ ) der rechten Kleinhirnhemisphäre.

Die genaue Lokalisation der Cluster und deren T-Werte lassen sich Tabelle 8 und Abbildung 5 entnehmen.

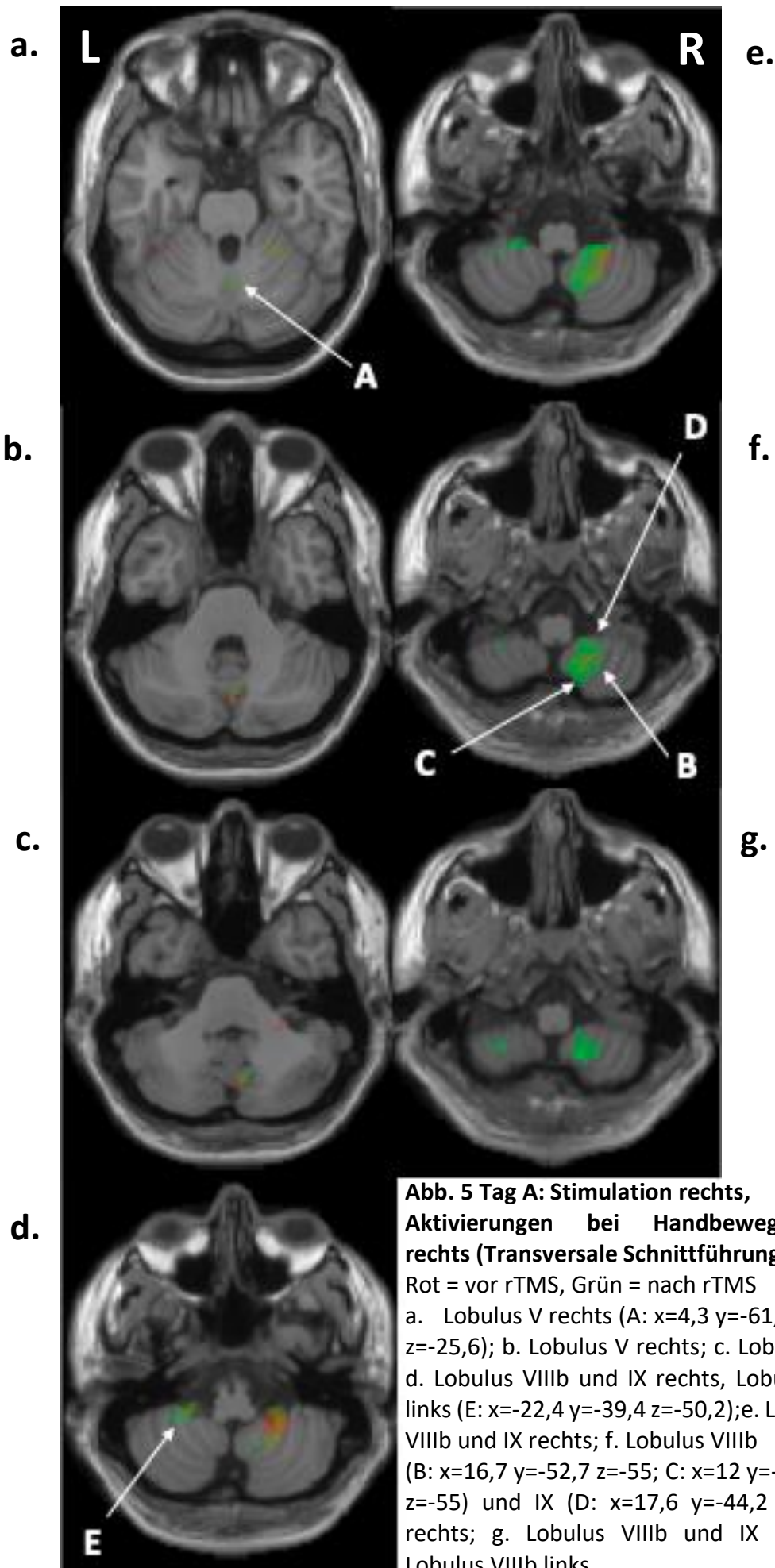
	vor rTMS	nach rTMS
<b>A: Lobulus V</b>	1,99	2,81
<b>B: Lobulus VIII B</b>	1,84	2,7
<b>C: Lobulus VIII B</b>	1,92	4,37
<b>D: Lobulus IX</b>	0	3,92
<b>E: Lobulus IX links</b>	0	2,54

**Tab. 8 Gegenüberstellung T-Werte der Aktivitätscluster bei Handbewegung rechts vor und nach Stimulation rechts**

rTMS: Repetitive Transcranielle Magnetstimulation

MR-Loci: A:  $x=4,3$   $y=-61,3$   $z=-25,6$ ; B:  $x=16,7$   $y=-52,7$   $z=-55$ ;

C:  $x=12$   $y=-58$   $z=-55$ ; D:  $x=17,6$   $y=-44,2$   $z=-55$ ; E:  $x=-22,4$   $y=-39,4$   $z=-50,2$



### 3. Ergebnisse

Dem kann nun die Aktivierung der nicht-stimulierten, kontralateralen Seite gegenübergestellt werden: Hier überschneiden sich größtenteils die Cluster der ersten und zweiten Messung. Insgesamt schien auf den ersten Blick die Aktivitäten vor Stimulation größer ausgefallen zu sein als nach Intervention. Dieser Eindruck bestätigte sich unter Zuhilfenahme der T-Werte. Hierbei verglichen wir vor allem die Loci, die sich auf der stimulierten Seite als auffällig erwiesen hatten.

Beachtenswert ist zum einen, dass bereits die Ausgangswerte der linken Kleinhirnhemisphäre höhere als auf der Gegenseite aufwiesen. Nach rTMS waren diese reduziert (Lobulus VIIIb [B'] und Lobulus IX [D']) oder zeigten keinerlei Signal mehr (Lobulus VIIIb [C']).

Anders als auf Stimulationsseite zeigte der Lobulus V und der kontralaterale Lobulus IX keine Aktivierung.

Alle Werte und Lokalisationen lassen sich aus Abbildung 6 und Tabelle 9 entnehmen.

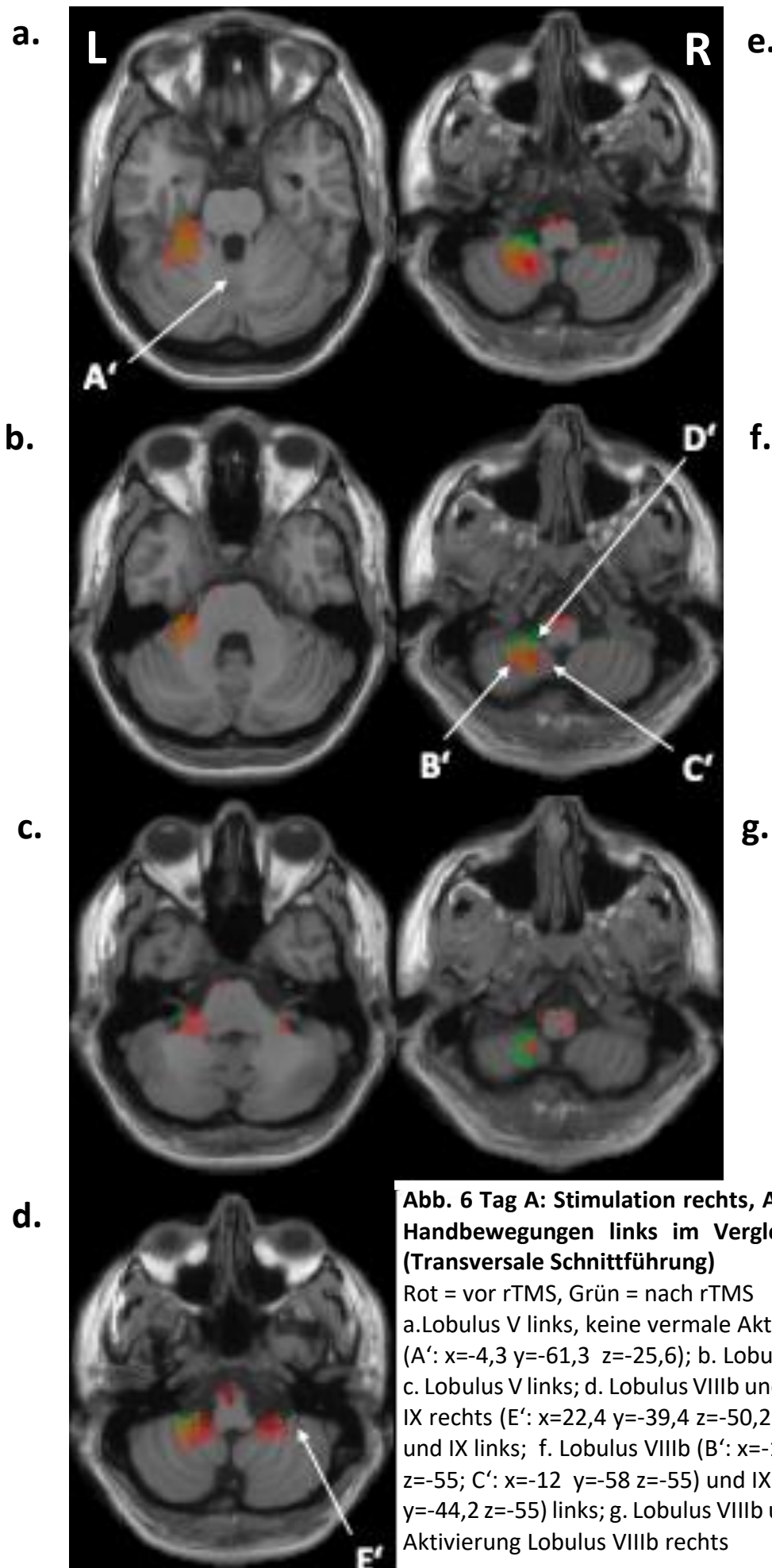
	<b>vor rTMS</b>	<b>nach rTMS</b>
<b>A': Lobulus V</b>	0	0
<b>B': Lobulus VIIIb</b>	4,51	1,98
<b>C': Lobulus VIIIb</b>	2,09	0
<b>D': Lobulus IX</b>	2,2	2,91
<b>E': Lobulus IX rechts</b>	0	0

**Tab. 9 Gegenüberstellung T-Werte der Aktivitätscluster bei Handbewegung links vor und nach Stimulation rechts**

rTMS: Repetitive Transcranielle Magnetstimulation

MR-Loci: A': x=-4,3 y=-61,3 z=-25,6; B': x=-16,7 y=-52,7 z=-55;

C': x=-12 y=-58 z=-55; D': x=-17,6 y=-44,2 z=-55; E': x=22,4 y=-39,4 z=-50,2



**Abb. 6 Tag A: Stimulation rechts, Aktivierungen bei Handbewegungen links im Vergleich zur Abb. 5 (Transversale Schnittführung)**  
 Rot = vor rTMS, Grün = nach rTMS  
 a. Lobulus V links, keine vermale Aktivierung (A': x=-4,3 y=-61,3 z=-25,6); b. Lobulus V links;  
 c. Lobulus V links; d. Lobulus VIIIb und IX links, Lobulus IX rechts (E': x=22,4 y=-39,4 z=-50,2); e. Lobulus VIIIb und IX links;  
 f. Lobulus VIIIb (B': x=-16,7 y=-52,7 z=-55; C': x=-12 y=-58 z=-55) und IX (D': x=-17,6 y=-44,2 z=-55) links;  
 g. Lobulus VIIIb und IX links, keine Aktivierung Lobulus VIIIb rechts

## 3.3.3 Stimulation Links

Die restlichen 4 Probanden erhielten aufgrund verstärkten Tremors ihrer linken oberen Extremität eine Stimulation des linken Lobulus VIII. Analog zur anderen Gruppe erfolgt nun zuerst eine Beurteilung der stimulierten Seite bei Aktivität:

Auch hier ist bei erster Betrachtung ein neuer Herd im Bereich des Lobulus VIIIb ( $x=-18$   $y=-57,5$   $z=-52$ ) aufgetreten. Es zeigte sich eine Signalsteigerung auf ein T-Wert von 5,1 (Ausgangswert  $T=0$ ). Auch der Lobulus IX ist subjektiv breiter involviert und zeigt eine leichte Steigerung seines T-Wertes (siehe Tabelle 10).

Der Lobulus V präsentiert sich ähnlich wie bei der rechts erteilten Stimulation mit einer Signalsteigerung ( $T=12,3$ ;  $x=-26,2$   $y=-38,5$   $z=-29,4$ ).

Gänzlich neu ist Lobulus VI, der einen kleinen aktiven Herd aufweist. Auf der kontralateralen Hemisphäre sind keine weiteren Signale auffällig.

	<b>vor rTMS</b>	<b>nach rTMS</b>
<b>a: Lobulus V</b>	3,87	12,3
<b>b: Lobulus VI</b>	4,42	5,5
<b>c: Lobulus IX</b>	4,28	4,44
<b>d: Lobulus VIII B</b>	0	5,1

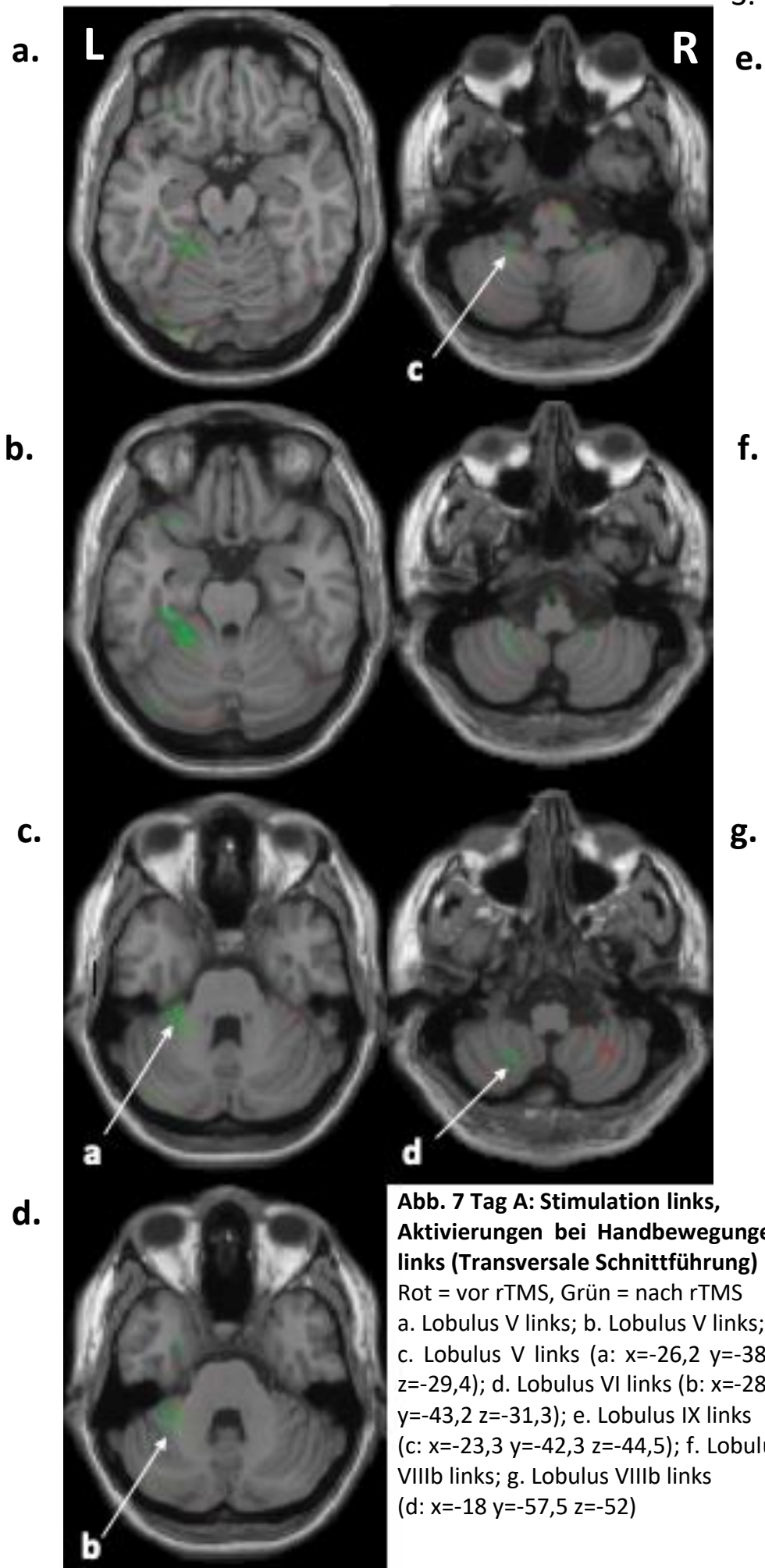
**Tab. 10** Gegenüberstellung T-Werte der Aktivitätscluster bei Handbewegung links vor und nach Stimulation links

rTMS: Repetitive Transcranielle Magnetstimulation

MR-Loci: a:  $x=-26,2$   $y=-38,5$   $z=-29,4$ ; b:  $x=-28,1$   $y=-43,2$   $z=-31,3$ ;

c:  $x=-23,3$   $y=-42,3$   $z=-44,5$ ; d:  $x=-18$   $y=-57,5$   $z=-52$





**Abb. 7 Tag A: Stimulation links, Aktivierungen bei Handbewegungen links (Transversale Schnittführung)**  
 Rot = vor rTMS, Grün = nach rTMS  
 a. Lobulus V links; b. Lobulus V links;  
 c. Lobulus V links (a:  $x=-26,2$   $y=-38,5$   $z=-29,4$ ); d. Lobulus VI links (b:  $x=-28,1$   $y=-43,2$   $z=-31,3$ ); e. Lobulus IX links (c:  $x=-23,3$   $y=-42,3$   $z=-44,5$ ); f. Lobulus VIIIb links; g. Lobulus VIIIb links (d:  $x=-18$   $y=-57,5$   $z=-52$ )

### 3. Ergebnisse

Eine inkonsistente Aktivierung beider Kleinhirnhemisphären der paravermalen Zonen von Lobuli VII und VIII zeigt sich bei Aktivität der rechten Hand, wobei subjektiv als auch objektiv die Signalstärke vor Intervention dominanter ausfiel als danach. Alles in allem sind postinterventionell keine neuen Cluster entstanden. Insgesamt zeigt sich die rechte Kleinhirnhemisphäre im Vergleich nur schwach aktiv, während die linke großflächig mit punctum maximum im Bereich des Lobulus VIII aktiv ist (T vor Intervention= 4,98;  $x=-9$   $y=-73$   $z=-40$ ).

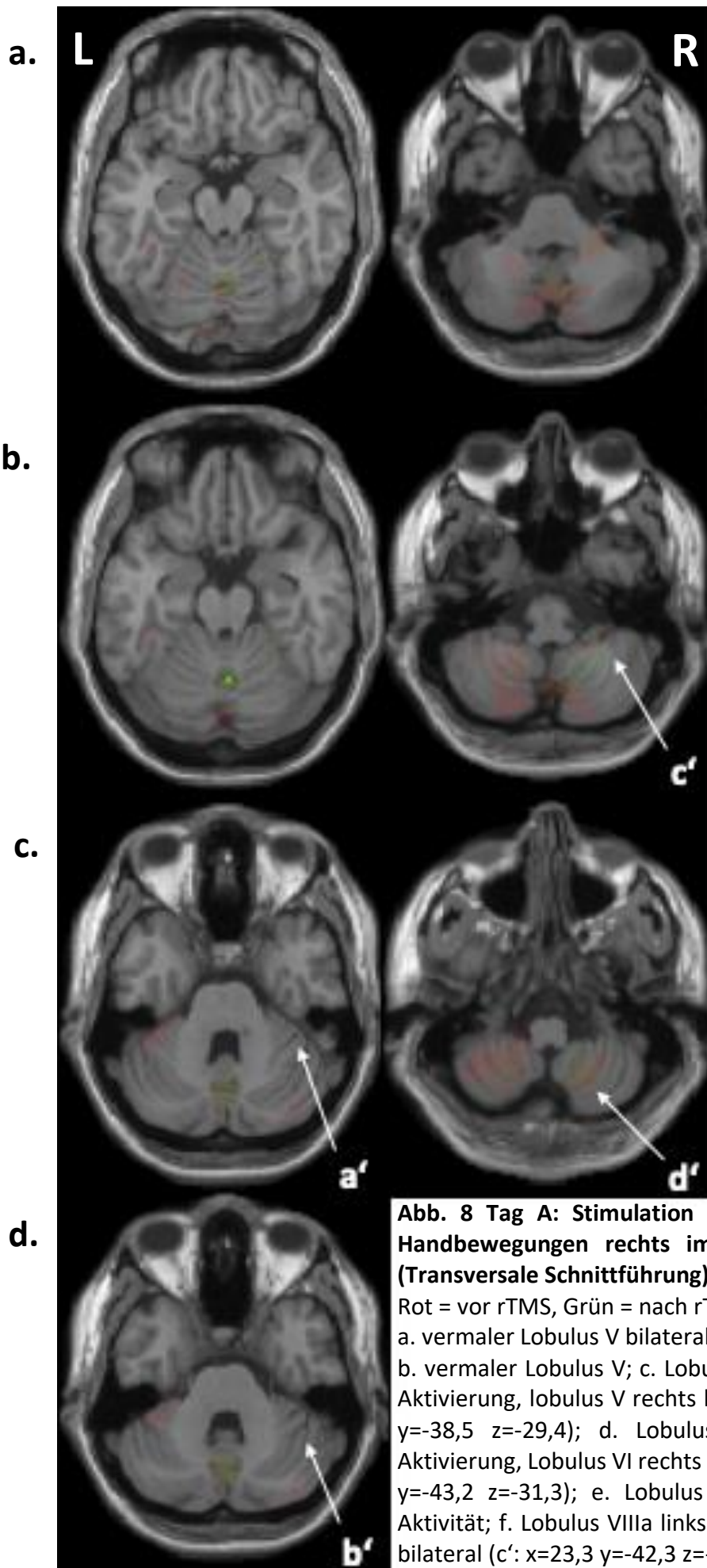
	<b>vor rTMS</b>	<b>nach rTMS</b>
<b>a': Lobulus V</b>	0	0
<b>b': Lobulus VI</b>	0	0
<b>c': Lobulus IX</b>	3,47	2,81
<b>d': Lobulus VIIIB</b>	6,24	4,08

**Tab. 11 Gegenüberstellung T-Werte der Aktivitätscluster bei Handbewegung rechts vor und nach Stimulation links**

rTMS: Repetitive Transcranielle Magnetstimulation

MR-Loci: a:  $x=26,2$   $y=-38,5$   $z=-29,4$ ; b:  $x=28,1$   $y=-43,2$   $z=-31,3$ ;

c:  $x=23,3$   $y=-42,3$   $z=-44,5$ ; d:  $x=18$   $y=-57,5$   $z=-52$



e.

f.

g.

**Abb. 8 Tag A: Stimulation links, Aktivierungen bei Handbewegungen rechts im Vergleich zur Abb. 7 (Transversale Schnittführung)**

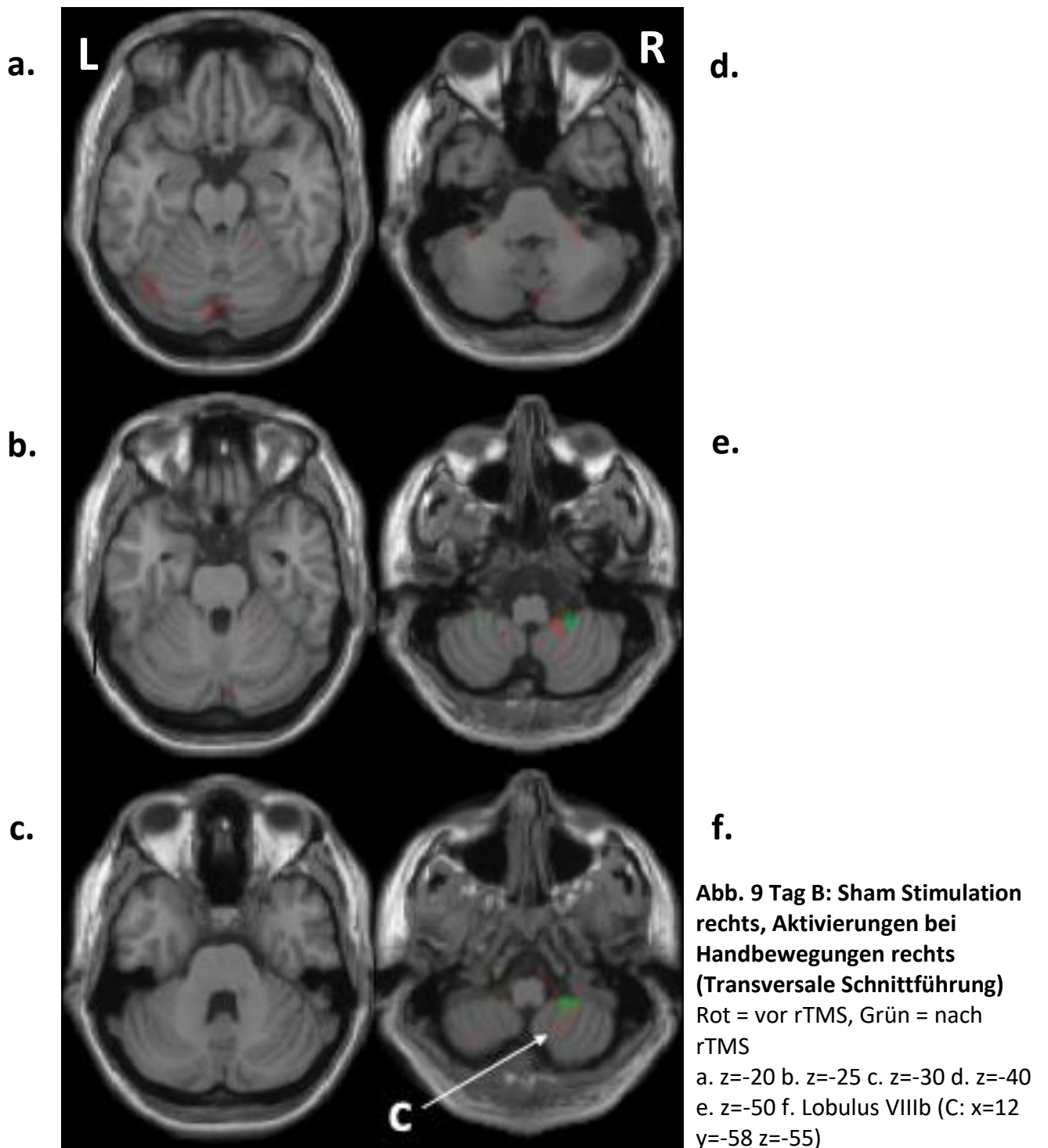
Rot = vor rTMS, Grün = nach rTMS

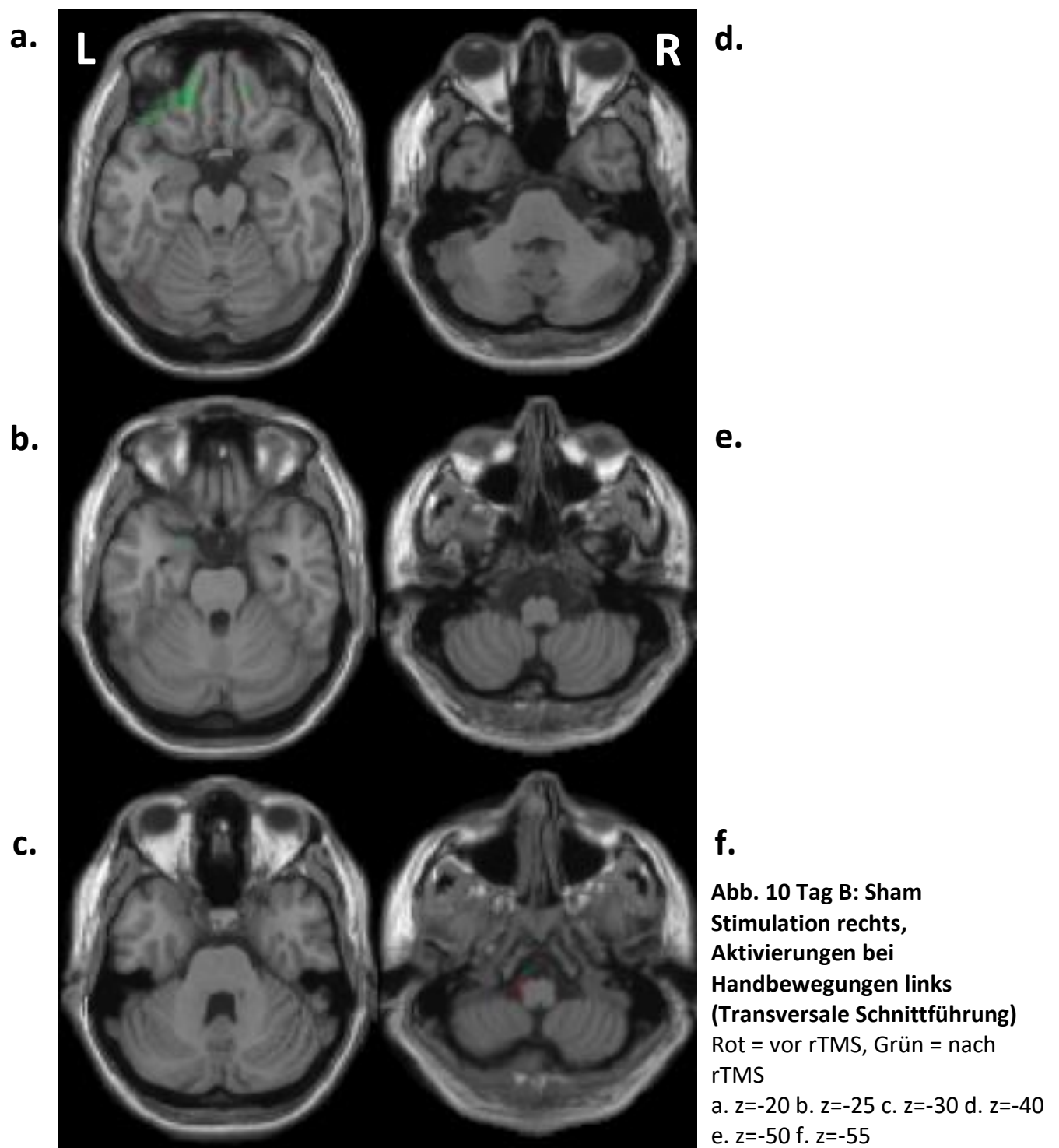
a. vermaler Lobulus V bilateral und hemisphärisch links;  
 b. vermaler Lobulus V; c. Lobulus VIII und VIIb vermale Aktivierung, lobulus V rechts keine Aktivität (a': x=26,2 y=-38,5 z=-29,4); d. Lobulus VI bilaterale vermale Aktivierung, Lobulus VI rechts keine Aktivität (b': x=28,1 y=-43,2 z=-31,3); e. Lobulus VIIb und VIIIa bilateral Aktivität; f. Lobulus VIIIa links und Lobulus VIIIb und IX bilateral (c': x=23,3 y=-42,3 z=-44,5); g. Lobulus VIIIb und IX bilateral (d': x=18 y=-57,5 z=-52)

### 3.4 MRT-Daten: Tag B – Sham-Stimulation

#### 3.4.1 Cerebelläre Aktivierung bei Sham-Stimulation Rechts

Insgesamt wurden 5 Probanden an Tag B ebenfalls einer MRT-Messung unterzogen. 4 davon wurden auf der rechten Kleinhirnhemisphäre stimuliert, einer auf der linken Seite. Der p-Wert wurde hierfür auf 0,1 angehoben. Es zeigt sich nach Sham im Vergleich zur Ausgangssituation keine neuen nennenswerten Signalanhebungen. Allein Lobulus VIIIb (C) weist bei Handbewegung rechts vorher einen T-Wert von 1,72 auf (nach Sham T=0).





### 4. Diskussion

#### 4.1 Klinische Resultate

Die gezielte Stimulation des Lobulus VIII des Kleinhirns scheint einen positiven Effekt auf die klinische Ausprägung des Tremors zu besitzen, da im Vergleich zu Tag B eine weitaus stärkere Reduktion des TETRAS nachzuweisen war.

Unter der weiterführenden Betrachtung des Scores nach Körperpartien wurde vor allem eine Reduktion in den Funktionen der oberen Extremität der jeweils stimulierten Kleinhirnhemisphäre erreicht. Dies impliziert vor allem eine Verbesserung der pathologischen Funktionen, jedoch war dies nur zum Teil im Rahmen der Punktannäherung zu bestätigen. Während die Gruppe der Rechtsstimulierten bei der Punktannäherung rechts wie links ähnliche Werte erzielten, zeigte die Gruppe der Linksstimulierten eine durchaus nennenswerte Reduktion von 0,875 Punkten. Auch bei der Archimedes-Spirale zeichnet sich ein Trend zur Besserung der stimulierten Hand ab. Natürlich muss gerade bei der geringen Anzahl an Probanden mit links erhaltener Stimulation auf die fehlende Signifikanz der Daten hingewiesen werden, jedoch nehme ich an, dass sich der Effekt bei entsprechender Gruppengröße weiter festigen würde. Andere Körperabschnitte zeigten sich von der erhaltenen Intervention nahezu unbeeindruckt. Somit erhärtet sich anhand der Scores weiterhin der Verdacht, dass der Lobulus VIII des Kleinhirns eine wichtige Komponente bei der Koordination der oberen Extremität darstellt [82].

Mit Blick auf vergleichbare Studien wie T. Popa et al. 2012 und A. Gironell et al. 2002 erzielte diese Studie vergleichbare Ergebnisse:

Zwar verwendeten beide Studien andere Scores - die Fahn-Tolosa-Marin Clinical Rating Scale (FTM) bzw. die Tremor Clinical Rating Scale (TCRS) - anstelle des TETRAS zur Objektivierung des Tremors, jedoch lassen sich erreichte Reduktionen auf den Skalen aufgrund ähnlicher Konzipierung durchaus vergleichen [87]. Unter gezielter Stimulation der Kleinhirnhemisphären - Popa unter Neuronavigation ebenfalls den Lobulus VIIIa aufsuchend; Gironell 2cm unterhalb des Inions durchaus in unmittelbarer Nähe des Lobulus VIIIa - erzielten sie durchschnittlich eine Reduktion von 6,2 bzw. 4,5 Punkten [42, 96].

Interessant ist außerdem, dass bei konsekutiver Stimulation und erstmaliger Erfassung des ET nach 5 Tagen (siehe T. Popa et al. 2012) keine weiterführende Reduktion des Tremorgrades zu resultieren scheint, sondern wahrscheinlich nur eine Verlängerung des Effektes erzielt werden kann [96].

Wie lassen sich aber nun die ebenfalls aufgetretenen - wenn auch sehr geringfügigen - Effekte von Messtag B erklären?

Es ist bekannt, dass der ET unter anderem abhängig von emotionalen Stress ist [45]. In Erwartung der unbekannteren rTMS-Intervention steigt mit der Anspannung ebenso die Stärke des Tremors. Der Abfall der inneren Anspannung nach Stimulation führt zu einer geringfügigen Amplitudenreduktion des ET.

Die Studie von Gironell et al. 2002 zeigte im Rahmen der Sham-Stimulation auch keinen nennenswerten Effekt auf den ET [42].

Die affektive Komponente des Tremors muss ebenfalls für Tag A berücksichtigt werden, jedoch spricht die starke Reduktion des TETRAS für einen Effekt darüber hinaus.

## 4. Diskussion

	Resultate Tag A	Popa et al. 2012	Gironell et al. 2002
<b>Methode</b>	-1Hz Stimulation einseitig über Lobulus VIIIa -1200 Impulse in 20min -90% rMT -einmalig Stimulation -direkte Erfassung nach Stimulation	-1Hz Stimulation beidseits über Lobulus VIIIa -900 Impulse in 15min -90% rMT -5 aufeinanderfolgende Tage -Erfassung an Tag 5 eine Stunde nach Stimulation	- 1Hz Stimulation 2cm unterhalb des Inions -300 Impulse in 15min mit Pausen (30sek.) -100% Geräteintensität -einmalig Stimulation -Erfassung 5min nach Stimulation
<b>Probandenanzahl</b>	15	11	10
<b>Score</b>	TETRAS	FTM	TCRS
<b>Basiswert</b>	15,47 (±6,68)	43,8 (±12,5)	25,2 (±11,8)
<b>Post-Stimulation</b>	9,63 (±4,79)	37,6 (±10,8)	20,7 (±11,8)
<b>Differenz</b>	5,83	6,2	4,5

**Tab. 12 Studienvergleich: Resultate von Tag A gegenüber Popa et al. 2012 [96] und Gironell et al. 2002 [42]**  
TETRAS: The Essential Tremor Rating Assessment Scale, FTM: Fahn-Tolosa-Marin Clinical Rating Scale,  
TCRS: Tremor Clinical Rating Scale, rMT: Resting Motor-Threshold

Entsprechend zum TETRAS zeigt auch der SARA-Score eine Verbesserungstendenz für Tag A an. Jedoch schlägt sich der Effekt der Intervention nicht im gleichen Maße nieder, da die Skalierung der einzelnen Items durchaus zu großräumig ausfallen. Die feinen Abstufungen des ET können somit nicht realitätsentsprechend abgebildet werden. Dies weist dessen Grenzen auf, sodass der SARA-Score nicht für die Erfassung des ET geeignet ist, sondern weiterhin -entsprechend seines Namens- vorrangig in der Bewertung von Ataxien Eingang finden sollte.

### 4.2 MRT Resultate

Allgemein zeigt sich auf den stimulierten Hemisphären eine Zunahme der Aktivität einzelner Cluster. Die Lokalisation dieser entspricht im Allgemeinen den in anderen Studien erhobenen Arealen, die somatotopisch die jeweilige Hand bzw. Arm im cerebellären Netzwerk repräsentieren (Lobulus V und VI des anterioren Lobus und Lobus VIII des posterioren Lobus) [24, 43, 85, 86]. Im Vergleich der Intensitätsdifferenzen erfuhr das Areal VIII (bezogen auf die Hand-kontrollierenden Bereiche) die größte Aktivitätssteigerung. Dieser Effekt scheint der durchgeführten rTMS über besagten Lobulus geschuldet zu sein. Jedoch zeigten auch die anderen an der Handbewegung teilnehmenden Lobuli des cerebellären Netzwerkes eine Zunahme der Aktivität. Da diese nicht im direkten Einflussradius der Stimulation liegen, lässt sich diese nur dadurch erklären, dass eine gesteigerte Aktivität von Lobulus VIII eine erhöhte Netzwerkaktivität zur Folge hat.

Des Weiteren zeigte sich eine starke bilaterale Aktivierung der Lobuli IX. Da diese nach derzeitiger Forschungslage vor allem an der Motorik der Rückenmuskulatur beteiligt ist, würde ich diese als Folge der muskulären Reizung nach rTMS werten. Da der Musculus trapezius u.a. oberhalb des zu stimulierenden Areals verläuft, kommt es unweigerlich zu einer Reizung desselben. Dies resultiert häufiger in Verspannungen der Muskulatur, welche sich vielleicht hier in Form der vermehrten Aktivität des Lobulus IX widerspiegeln.

Unter Berücksichtigung der klinischen Untersuchungen in Zusammenschau mit den funktionellen MRT-Resultaten scheint nun mehr ein reziproker Zusammenhang zwischen der Tremorintensität und der Aktivierung innerhalb des cerebellären Netzwerkes zu bestehen.

Wie ist das nun in die derzeitige Forschungslage einzuordnen?

Bei Planung dieser Studie bestand folgendes Vorwissen: Eine Vorstudie der Uni Lübeck von Rodax et al. 2022 verglich die Aktivierung des Kleinhirns von ET-Patienten mit der von geschlechts- und altersentsprechenden Gesunden. Hier wurde eine mangelnde Aktivierung des Lobulus VIII bei ET postuliert. Dementsprechend rückte dieser Teil des Cerebellums in den Fokus unserer weiteren Bemühungen [99].

Weitere Anhaltspunkte erbrachten rTMS-Studien, welche unter 1Hz-Stimulation oberhalb des Kleinhirns bzw. des Lobulus VIIIa eine Reduktion des Tremors erzielten [42, 96]. Daran orientierend planten wir das Studiendesign der rTMS-Intervention. Als Basis der weiteren Hypothesenbildung erwarteten wir, dass das rTMS vielleicht betroffene Areale der verminderten Aktivität begünstigt und somit die vermutete gestörte Homöostase der einzelnen Kleinhirnpfade annähernd wiederherzustellen.

Einzig unplausibel war das Wissen aus (r)TMS-Studien, dass eine 1Hz-Stimulation eher inhibitorisch auf Neurone wirken, was in eine Long-term Depression (LTD) resultiert [17]. Jedoch wie kommt es dann, wo wir uns in unserer ersten Hypothese bestätigt sehen, zu der Aktivitätssteigerung, obwohl eigentlich ein umgekehrter Effekt nicht unerklärlich gewesen wäre?

Basierend auf dem mikroskopischen Aufbau des Kleinhirns teilt sich der Kortex in drei Schichten von innen nach außen: Stratum granulosum, Stratum ganglionare und Stratum



## 4. Diskussion

moleculare. Die Hauptfunktion des Kleinhirns realisiert sich in den inhibitorischen Purkinje-Zellen (PZ) im Stratum ganglionare. Das Stratum moleculare besteht wiederum größtenteils aus den Fasern und vereinzelt Somata der auf die PZ-einflussnehmenden Neurone wie die exzitatorischen Kletterfasern (aus Nucleus olivares) und Parallelfasern der Körnerzellen und der inhibitorisch-wirksamen Korb- und Sternzellen [89].

Wir vermuten nun, dass bei rTMS vor allem die inhibitorischen Einflüsse auf die PZ herunterreguliert und diese somit begünstigt wurden.

Dies wäre insofern möglich, da die rTMS nur eine begrenzte Eindringtiefe von wenigen Zentimetern besitzt [100] und am ehesten das Stratum moleculare stimuliert wird.

Diesen Gedanken weiter folgend wäre auch eine alternative bzw. eine zusätzliche Komponente zu bedenken: Das fokale Magnetfeld fällt in seiner Stärke mit der Tiefe ab, sodass der größte Effekt direkt unter der Auflagefläche der Spule erreicht wird [100]. Dies würde bedeuten, dass ein großer Teil der Magnetfeldstärke an den Grenzflächen Haut, Muskulatur und Knochen verloren geht und nur ein gewisser Anteil an den Kortex gelangt. Zielpunkt der Stimulation war der Lobulus VIIIa, der im Vergleich zu VIIIb durchaus oberflächlicher liegt. Während wir nun eine verstärkte Aktivität des Lobulus VIIIb (und des ventral benachbarten L.IX) nachwiesen, zeigte sich im Bereich von VIIIa keinerlei Aktivität. Nun gilt es zu diskutieren, ob vielleicht der Effekt der rTMS eine LTD im Bereich des Lobulus VIIIa zur Folge hatte. Womöglich besteht -alleine durch die räumliche Nähe- ein Projektionsverhältnis zueinander, sodass der Lobulus VIIIb und die dort liegenden PZ eine Disinhibition erfahren.

Was hätte aber nun eine vermehrte Aktivität der PZ zur Folge? Wie erklärt sich dadurch die Tremorreduktion?

Die PZ sind Teil der cerebello-thalamo-cerebrale Schleife. Sie inhibieren die Kleinhirnkerne und -im Falle der motorischen Schleife- vor allem den Nucleus dentatus. Der Nucleus dentatus sendet unter fehlenden Einfluss von anderen Neuronen tonisch exzitatorische Impulse über den kontralateralen ventralen Thalamus an M1. Dieser tonische Grundrhythmus an Entladung wird durch Purkinjezellen modifiziert und bestimmt somit den Bewegungsablauf entscheidend mit.

Im ET ist dieser Ablauf zum einen gestört durch eine eingeschränkte oder fehlende Kommunikation zwischen M1 und den jeweiligen Kleinhirnarealen [14], zum anderen durch die veränderte kortikale Architektur:

Bei ET-Patienten zeigte sich eine Häufung von Torpedos-enthaltenden PZ, wodurch es auf lange Sicht zu einem Untergang entsprechender Neurone kommt [74, 76, 80]. Daraus resultieren eine Umstrukturierung der PZ mit aberranten Verläufen der Dendriten und Synapsen [2, 29, 78].

Diese Konstellation würde eine verminderte Aktivität der Kleinhirnlobuli erklären, wodurch die Einflussnahme der PZ auf den Nucleus dentatus entfallen würde. Dadurch wiederum ist durch ungehinderte Aktivität der Nuclei der Thalamus und der M1 in seiner Aktivität ungehemmt, was in den Oszillationen der Extremitäten resultieren könnte.

Angenommen, dass durch unsere rTMS-Intervention über unterschiedlichste Mechanismen die PZ in ihrer Funktion bekräftigt werden, würde der Nucleus dentatus vermehrt inhibiert und somit der Dominanz der motorischen Signale von M1 Einhalt geboten werden. Zusammenfassend würde in diesem Fall das rTMS die Homöostase der

unterschiedlichen Neuronengruppe im Kleinhirn zugunsten der fehlenden inhibitorischen Einflüsse wiederherstellen.

Jedoch wird wahrscheinlich nicht alleinig das stimulierte Areal als ausschlaggebender Inhibitor des Nucleus dentatus ausreichen, um einen klinisch sichtbaren Effekt zu erzielen, sondern die über Lobulus VIIIa bewirkte Disinhibition der beteiligten Kleinhirnlobuli im cerebellären Netzwerk scheint ein signifikantes Ergebnis zu erzielen.

Von diesen Ergebnissen ausgehend lässt sich leider nicht auf das Gesamtkonstrukt der motorischen Abläufe innerhalb des Kleinhirns schließen, da neben dem cerebello-thalamo-cerebralen Kreislauf natürlich noch weitere Kreisläufe an der Exekution von Bewegungen beteiligt sind und Einfluss nehmen [57], jedoch unterstützt die Datenlage die degenerative Hypothese der PZ und validiert Ergebnisse anderer Studien.

### 4.3 Studienkritik

Im Rahmen der Studienreflexion muss die niedrige Anzahl der Studienteilnehmer berücksichtigt werden. Bei weiterer Betrachtung der Kohorte fällt ein Ungleichgewicht in der Geschlechterverteilung auf, sowie die stark abweichende Gruppengröße zwischen den Links- und Rechtsstimulierten. Somit ist hier von einer nicht normalverteilten Kohorte auszugehen, sodass die Ergebnisse aus statistischer Sicht nicht eindeutig auf die Gesamtheit aller ET-Patienten übertragen werden können. Dies fand jedoch Berücksichtigung in der Wahl der Hypothesentestung, sodass für die Gruppe der rechts stimulierten Gruppe signifikante Ergebnisse erzielt werden konnten.

Des Weiteren wurden im Rahmen der Akquisition der Teilnehmer die Einschlusskriterien erweitert gestaltet: Zum einen wurde den Probanden die Möglichkeit gegeben, ihre Medikamente weiter einzunehmen unter der Bedingung, dass der Tremor weiterhin präsent ist (letztendlich hat nur ein Proband diese Möglichkeit wahrgenommen) und zum anderen waren nicht nur Rechtshänder, sondern auch Linkshänder vertreten.

Alle diese Punkte tragen zur Non-Konformität der Messbedingungen bei, jedoch sind sie den eingeschränkten Rekrutierungsbedingungen (wenige Betroffene sind diagnostiziert) geschuldet.

Bei der Auswahl der Interventionslokalität spielte die Händigkeit keine vorrangige Rolle. Die Entscheidung fiel mit der Ausgangstestung, welche Seite eine vermehrte Ausprägung der ETs zeigte. Somit kam es vereinzelt vor, dass von der dominanten Seite Abstand genommen wurde zu Gunsten der visuellen Objektivierung eines Befundes. In diesen Fällen ergab sich nur das Problem, dass die Testung der Handschrift keinen großen Einfluss auf den ermittelten Score hatte, sodass auch hier von einem Effektverlust auszugehen ist.

### 5. Zusammenfassung

Obwohl einige Studien zum ET existieren, ist die Pathophysiologie nicht geklärt. Die Therapiemöglichkeiten halten sich in Grenzen, sodass die Betroffenen Einschränkungen im Alltag als auch im gesellschaftlichen Umgang erfahren.

Die Studie soll Effekte des rTMS über dem Kleinhirn (Lobulus VIII) bei ET nachweisen und erstmals resultierende fMRT-Daten in der Hoffnung untersuchen, mögliche Aktivitätsänderungen im Kleinhirn und darüber hinaus die Pathophysiologie des ET und den rTMS-Effekt als therapeutisches Mittel weiter aufzuklären.

Insgesamt erfolgte bei 15 Probanden an zwei unabhängigen Messtagen eine rTMS-Intervention (Tag A) bzw. eine Sham-rTMS (Tag B). Die Probanden wurden je nach Seitendominanz des Tremors rechts- (n=11) oder linkshemisphärisch (n=4) stimuliert. Am Tag der Intervention wurde vor und nach Stimulation sowohl klinische Scores (TETRAS, SARA) als auch eine fMRT-Messung durchgeführt.

Es zeigte sich postinterventionell an Tag A im Vergleich zu Tag B eine stärkere Reduktion der klinischen Scores. Im fMRT zeigte sich eine Zunahme der Aktivierung vor allem im Bereich des Lobulus VIIIb der stimulierten Kleinhirnhemisphäre.

Die 1Hz-Stimulation scheint eine Enthemmung der Purkinjezellen zur Folge zu haben, wodurch die Lobuli VIII sowie V bzw. VI eine gesteigerte Aktivität aufweisen. Dies stützt die These, dass im Rahmen des ET das Kleinhirn auf neuronaler Ebene nicht in der Lage ist, seinen regulierenden, inhibitorischen Einfluss auf M1 geltend zu machen. Dieses Defizit scheint durch rTMS ausgeglichen zu werden.

Erstmals kann somit ein Effekt des rTMS auf cerebellärer Ebene bei ET nachgewiesen und in einen Kontext mit dessen klinischer Wirksamkeit gebracht werden.

### 6. Literaturverzeichnis

1. Ah Sen CB, Fassett HJ, El-Sayes J, Turco CV, Hameer MM, Nelson AJ (2017) Active and resting motor threshold are efficiently obtained with adaptive threshold hunting. *PLoS One* 12:e0186007–e0186007. doi: 10.1371/journal.pone.0186007
2. Babij R, Lee M, Cortés E, Vonsattel J-PG, Faust PL, Louis ED (2013) Purkinje cell axonal anatomy: quantifying morphometric changes in essential tremor versus control brains. *Brain* 136:3051–3061. doi: 10.1093/brain/awt238
3. Badran BW, Glusman CE, Austelle CW, Jenkins S, DeVries WH, Galbraith V, Thomas T, Adams TG, George MS, Revuelta GJ (2016) A Double-Blind, Sham-Controlled Pilot Trial of Pre-Supplementary Motor Area (Pre-SMA) 1 Hz rTMS to Treat Essential Tremor. *Brain Stimulation* 9:945–947. doi: 10.1016/j.brs.2016.08.003
4. Bagepally B, Bhatt M, Chandran V, Saini J, Bharath R, Vasudev M, Prasad C, Yadav R, Pal P (2012) Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3T MRI. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*:275–278
5. Barker A, Jalinous R, Freeston I (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet* Volume 325:1106–1107
6. Batini C, Biusseret-Delmas C, Conrath-Verrier (1979) Olivo-cerebellar activity during harmaline-induced tremor. A 2-[14C]deoxyglucose study. *Neurosci Lett*:241–246
7. Batini C, Biusseret-Delmas C, Conrath-Verrier M (1981) Harmaline-induced tremor. I. Regional metabolic activity as revealed by [14C]2-deoxyglucose in cat. *Exp Brain Res.*:371–382
8. Benito-Leon J, Alvarez-Linera J, Hernandez-Tamames J, Alonso-Navarro H, Jimenez-Jimenez F, Louis E (2009) Brain structural changes in essential tremor: voxel-based morphometry at 3-Tesla. *Journal of the Neurological Sciences*:138–142
9. Boecker H, Weindl A, Brooks D, Ceballos-Baumann A, Liedtke C, Miederer M, Sprenger T, Wagner K, Miederer I (2010) GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication Society of Nuclear Medicine*:1030–1035
10. Bologna M, Rocchi L, Leodori G, Paparella G, Conte A, Kahn N, Fabbrini G, Berardelli A (2015) Cerebellar Continuous Theta Burst Stimulation in Essential Tremor. *Cerebellum* 14:133–141. doi: 10.1007/s12311-014-0621-0
11. Bradnam L, McDonnell M, Ridding M (2016) Cerebellar Intermittent Theta-Burst Stimulation and Motor Control Training in Individuals with Cervical Dystonia. *Brain Sciences* 6:56. doi: 10.3390/brainsci6040056
12. Bridgers S (1991) The safety of transcranial magnetic stimulation reconsidered: evidence regarding cognitive and other cerebral effects. *Electroencephalography and clinical neurophysiology Supplement* 43:170–179
13. Brusa L, Versace V, Koch G, Bernardi G, Iani C, Stanzione P, Centonze D (2005) Improvement of choreic movements by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in Huntington's disease patients. *Annals of Neurology* 58:655
14. Buijink AWG, van der Stouwe AMM, Broersma M, Sharifi S, Groot PFC, Speelman JD, Maurits NM, van Rootselaar A-F (2015) Motor network disruption in essential tremor: a functional and effective connectivity study. *Brain* 138:2934–2947. doi: 10.1093/brain/awv225

## 6. Literaturverzeichnis

15. Cantello R, Rossi S, Varrasi C, Ulivelli M, Civardi C, Bartalini S, Vatti G, Cincotta M, Borgheresi A, Zaccara G, Quartarone A, Crupi D, Lagana A, Inghilleri M, Giallonardo A, Berardelli A, Pacifici L, Ferreri F, Tombini M, Gilio F, Quarato P, Conte A, Manganotti P, Bongiovanni L, Monaco F, Ferrante D, Rossini P (2007) Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia* 48:366–374
16. Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Novellino F, Lanza P, Condino F, Arabia G, Salsone M, Quattrone A (2009) Cerebellar Atrophy in Essential Tremor Using an Automated Segmentation Method. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:1240–1243. doi: 10.3174/ajnr.A1544
17. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997) Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48:1398. doi: 10.1212/WNL.48.5.1398
18. Classen J, Witte OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H, Benecke R (1995) Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94:19–25. doi: 10.1016/0013-4694(94)00249-k
19. Collado-Corona MA, Mora-Magaña I, Cordero GL, Toral-Martiñón R, Shkurovich-Zaslavsky M, Ruiz-Garcia M, González-Astiazarán A (2001) Transcranial magnetic stimulation and acoustic trauma or hearing loss in children. *Neurol Res* 23:343–346. doi: 10.1179/016164101101198532
20. Conca A, König P, Hausmann A (2000) Transcranial magnetic stimulation induces 'pseudoabsence seizure.' *Acta Psychiatrica Scandinavica* 101:246–249. doi: 10.1034/j.1600-0447.2000.101003246.x
21. Daniels C, Peller M, Wolff S, Alfke K, Witt K, Gaser C, Jansen O, Siebner H, Deuschl G (2006) Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor. *Neurology*:1452–1456
22. De Montigny C, Lamarrre Y (1975) Effects produced by local applications of harmaline in the inferior olive. *Can J Physiol Pharmacol*:845–849
23. Deng H, Xie W, Le W, Huang M, Jankovic J (2006) Genetic analysis of the GABRA1 gene in patients with essential tremor. *Neuroscience Letters* 401:16–19
24. Desmond JE, Gabrieli JD, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH (1997) Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci* 17:9675–9685. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-24-09675.1997
25. Deuschl G, Wenzelburger R, Löffler K, Raethjen J, Stolze H (2000) Essential tremor and cerebellar dysfunction Clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 123:1568–1580. doi: 10.1093/brain/123.8.1568
26. Di Lazzaro V, Pilato F, Saturno E, Oliviero A, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Ranieri F, Huang YZ, Rothwell JC (2005) Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex: Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Physiology* 565:945–950. doi: 10.1113/jphysiol.2005.087288
27. Duncan R, Bone I, Melville ID (1988) Essential tremor cured by infarction adjacent to the thalamus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 51:591–592. doi: 10.1136/jnnp.51.4.591

## 6. Literaturverzeichnis

28. Dupuis M, Delwaide P, Boucquey D, Gonsette R (1989) Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord* 183–187
29. Dusart I, Morel M, Wehrle R, Sotelo C (1999) Late axonal sprouting of injured Purkinje cells and its temporal correlation with permissive changes in the glial scar. *J Comp Neurol* 408:399–418
30. Elble R, Comella C, Fahn S (2008) The essential tremor rating assessment scale (TETRAS). *Movement Disorders* 23:S357–S357
31. Elble R, Comella C, Fahn S, Hallett M, Jankovic J, Juncos JL, Lewitt P, Lyons K, Ondo W, Pahwa R, Sethi K, Stover N, Tarsy D, Testa C, Tintner R, Watts R, Zesiewicz T (2012) Reliability of a new scale for essential tremor. *Mov Disord* 27:1567–1569. doi: 10.1002/mds.25162
32. Elble RJ (2000) Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 54:2–6
33. Elble RJ (2006) Report from a U.S. conference on essential tremor. *Movement Disorders* 21:2052–2061. doi: 10.1002/mds.21157
34. Elkouzi A, Kattah JC, Elble RJ (2016) Hypertrophic Olivary Degeneration Does Not Reduce Essential Tremor. *Mov Disord Clin Pract* 3:209–211. doi: 10.1002/mdc3.12275
35. Findley LJ, Cleeves L, Calzetti S (1985) Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled clinical study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 48:911–915. doi: 10.1136/jnnp.48.9.911
36. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ (2006) A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical Neurophysiology* 117:2584–2596. doi: 10.1016/j.clinph.2006.06.712
37. Gangitano M, Valero-Cabré A, Tormos JM, Mottaghy FM, Romero JR, Pascual-Leone Á (2002) Modulation of input–output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clinical Neurophysiology* 113:1249–1257. doi: 10.1016/S1388-2457(02)00109-8
38. Gersner R, Kravetz E, Feil J, Pell G, Zangen A (2011) Long-Term Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Markers for Neuroplasticity: Differential Outcomes in Anesthetized and Awake Animals. *Journal of Neuroscience* 31:7521–7526. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6751-10.2011
39. Gironell A (2014) The GABA Hypothesis in Essential Tremor: Lights and Shadows. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. doi: 10.7916/d8sf2t9c
40. Gironell A, Figueiras FP, Pagonabarraga J, Herance JR, Pascual-Sedano B, Trampal C, Gispert JD (2012) Gaba and serotonin molecular neuroimaging in essential tremor: A clinical correlation study. *Parkinsonism & Related Disorders* 18:876–880. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.04.024
41. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanoj M, López-Villegas D, Hernández G, Pascual-Sedano B (1999) A Randomized Placebo-Controlled Comparative Trial of Gabapentin and Propranolol in Essential Tremor. *JAMA Neurology* 56:475–480. doi: 10.1001/archneur.56.4.475
42. Gironell A, Kulisevsky J, Lorenzo J, Barbanoj M, Pascual-Sedano B, Otermin P (2002) Transcranial Magnetic Stimulation of the Cerebellum in Essential Tremor: A Controlled Study. *JAMA Neurology* 59:413–417. doi: 10.1001/archneur.59.3.413

## 6. Literaturverzeichnis

43. Grodd W, Hülsmann E, Lotze M, Wildgruber D, Erb M (2001) Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. *Hum Brain Mapp* 13:55–73. doi: 10.1002/hbm.1025
44. Günter Deuschl, Ghika J, Poewe W, Schulz JB, Spieker S, Schnitzler A (2008) Leitlinie Deutsche Gesellschaft für Neurologie
45. Hacke W (2015) Neurologie, 14. Springer
46. Hallett M (2007) Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron* 55:187–199. doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.026
47. Haraldsson HM, Ferrarelli F, Kalin NH, Tononi G (2004) Transcranial Magnetic Stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophrenia Research* 71:1–16. doi: 10.1016/j.schres.2003.10.006
48. Hasbroucq T, Kaneo H, Akamatsu M, Possamaï CA (1997) Preparatory inhibition of cortico-spinal excitability: a transcranial magnetic stimulation study in man. *Brain Res Cogn Brain Res* 5(3):185-192
49. Hellriegel H, Schulz EM, Siebner HR, Deuschl G, Raethjen JH (2012) Continuous theta-burst stimulation of the primary motor cortex in essential tremor. *Clinical Neurophysiology* 123:1010–1015. doi: 10.1016/j.clinph.2011.08.033
50. Herrmann L, Ebmeier K (2006) Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry* 67:1870–1876
51. Hömberg V, Netz J (1989) Generalised seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. *Lancet* 2:1223. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91835-7
52. Houdayer E, Degardin A, Cassim F, Bocquillon P, Derambure P, Devanne H (2008) The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 187:207
53. Hsu Y, Chang M, Sung S, Hsein H, Deng J (1990) Essential tremor: clinical, electromyographical and pharmacological studies in 146 Chinese patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 45:93–9
54. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005) Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron* 45:201–206. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.033
55. Jahanshahi M, Ridding MC, Limousin P (1997) Rapid rate transcranial magnetic stimulation--a safety study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105(6):422-429. doi:10.1016/s0924-980x(97)00057-x
56. Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, Deng H, Lagarde J-P, Lucotte G, Sokoloff P (2006) A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103:10753–10758. doi: 10.1073/pnas.0508189103
57. Kelly RM, Strick PL (2003) Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci* 23:8432–8444. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-23-08432.2003
58. Khedr E, Farweez H, Islam H (2003) Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 10:567–72
59. Khedr E, Rothwell J, Shawky O, Ahmed M, Foly N, Hamdy A (2007) Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Mov Disord* 22:1046–50

## 6. Literaturverzeichnis

60. Khedr E, Rothwell J, Shawky O, Ahmed M, Hamdy A (2006) Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21:2201–5
61. Koller W (1985) Long-acting propranolol in essential tremor. *Neurology* 35:108–10
62. Koller WC, Rubino FA (1985) Combined Resting-Postural Tremors. *JAMA Neurology* 42:683–684. doi: 10.1001/archneur.1985.04060070073019
63. Koren D, Shefer O, Chistyakov A, Kaplan B, Feinsod M, Klein E (2001) Neuropsychological effects of prefrontal slow rTMS in normal volunteers: a double-blind sham-controlled study. *J Clin Exp Neuropsychol* 23(4):424-430. doi:10.1076/jcen.23.4.424.1225
64. Kuo S-H, Erickson-Davis C, Gillman A, Faust PL, Vonsattel J-PG, Louis ED (2011) Increased number of heterotopic Purkinje cells in essential tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 82:1038–1040. doi: 10.1136/jnnp.2010.213330
65. Lamarre Y, Mercier L (1971) Neurophysiological studies of harmaline-induced tremor in the cat. *Can J Physiol Pharmacol*:1049–1058
66. Landeros-Weisenberger A, Mantovani A, Motlagh MG, de Alvarenga PG, Katsovich L, Leckman JF, Lisanby SH (2015) Randomized Sham Controlled Double-blind Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Adults With Severe Tourette Syndrome. *Brain Stimulation* 8:574–581. doi: 10.1016/j.brs.2014.11.015
67. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L (2014) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology* 125:2150–2206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021
68. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M, study collaborators (1999) Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 66:289–296. doi: 10.1136/jnnp.66.3.289
69. Lin C-H, Chen C-M, Lu M-K, Tsai C-H, Chiou J-C, Liao J-R, Duann J-R (2013) VBM Reveals Brain Volume Differences between Parkinson's Disease and Essential Tremor Patients. *Frontiers in Human Neuroscience*:247
70. Llinas R, Volkind R (1973) The olivo-cerebellar system: functional properties as revealed by harmaline-induced tremor. *Exp Brain Res.*:69–87
71. Llinás R, Yarom Y (1981) Electrophysiology of mammalian inferior olivary neurones in vitro. Different types of voltage-dependent ionic conductances. *The Journal of Physiology* 315:549–567. doi: 10.1113/jphysiol.1981.sp013763
72. Llinás R, Yarom Y (1986) Oscillatory properties of guinea-pig inferior olivary neurones and their pharmacological modulation: an in vitro study. *The Journal of Physiology* 376:163–182. doi: 10.1113/jphysiol.1986.sp016147
73. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, Parker G, Gandevia S (2001) Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning,



## 6. Literaturverzeichnis

- electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 49:615–623. doi: 10.1016/s0006-3223(00)00996-3
74. Louis ED (2014) Re-thinking the biology of essential tremor: from models to morphology. *Parkinsonism Related Disord* 20:88–93
  75. Louis ED, Faust PL, Vonsattel J-PG, Honig LS, Rajput A, Rajput A, Pahwa R, Lyons KE, Ross WG, Elble RJ, Erickson-Davis C, Moskowitz CB, Lawton A (2009) Torpedoes in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, essential tremor, and control brains. *Mov Disord* 24:1600–1605. doi: 10.1002/mds.22567
  76. Louis ED, Faust PL, Vonsattel J-PG, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Rajput A, Pahwa R, Lyons KE, Ross GW, Borden S, Moskowitz CB, Lawton A, Hernandez N (2007) Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 130:3297–3307. doi: 10.1093/brain/awm266
  77. Louis ED, Ford B, Pullman S, Baron K (1998) How normal is "normal"? Mild tremor in a multiethnic cohort of normal subjects.
  78. Louis ED, Kuo S-H, Vonsattel J-PG, Faust PL (2014) Torpedo Formation and Purkinje Cell Loss: Modeling their Relationship in Cerebellar Disease. *Cerebellum* 13:433–439. doi: 10.1007/s12311-014-0556-5
  79. Louis ED, Lee M, Babij R, Ma K, Cortés E, Vonsattel J-PG, Faust PL (2014) Reduced Purkinje cell dendritic arborization and loss of dendritic spines in essential tremor. *Brain* 137:3142–3148. doi: 10.1093/brain/awu314
  80. Louis ED, Vonsattel JPG, Honig LS, Ross GW, Lyons KE, Pahwa R (2006) Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 66:1756. doi: 10.1212/01.wnl.0000218162.80315.b9
  81. Mann D, Stamp J, Yates P, Bannister C (1980) The fine structure of the axonal torpedo in Purkinje cells of the human cerebellum. *Neurol Res* 1:369–78
  82. Manni E, Petrosini L (2004) A century of cerebellar somatotopy: a debated representation. *Nature Reviews Neuroscience* 5:241–249. doi: 10.1038/nrn1347
  83. Miwa H, Nishi K, Fuwa T, Mizuno Y (2000) Differential expression of c-fos following administration of two tremorigenic agents: harmaline and oxotremorine. *Neuroreport* 11:2385–90
  84. Mull BR, Seyal M (2001) Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. *Clinical Neurophysiology* 112:1672–1675. doi: 10.1016/S1388-2457(01)00606-X
  85. Nitschke M, Arp T, Stavrou G, Erdmann C, Heide W (2005) The cerebellum in the cerebro-cerebellar network for the control of eye and hand movements - An fMRI study. *Progress in brain research* 148:151–64. doi: 10.1016/S0079-6123(04)48013-3
  86. Nitschke MF, Stavrou G, Melchert UH, Erdmann C, Petersen D, Wessel K, Heide W (2003) Modulation of cerebellar activation by predictive and non-predictive sequential finger movements. *The Cerebellum* 2:233–240. doi: 10.1080/14734220310005701
  87. Ondo W, Hashem V, LeWitt PA, Pahwa R, Shih L, Tarsy D, Zesiewicz T, Elble R (2017) Comparison of the Fahn-Tolosa-Marin Clinical Rating Scale and the Essential Tremor Rating Assessment Scale. *Mov Disord Clin Pract* 5:60–65. doi: 10.1002/mdc3.12560
  88. O'Suilleabhain P, Dewey RJr (2002) Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord* 17:382–6

## 6. Literaturverzeichnis

89. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S (2014) *Physiologie*, 7th ed. Thieme, Stuttgart
90. Paris-Robidas S, Brochu E, Sintès M, Emond V, Bousquet M, Vandal M, Pilote M, Tremblay C, Di Paolo T, Rajput A, Calon F (2012) Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain: a Journal of Neurology*:105–116
91. Park Y-G, Park H-Y, Lee CJ, Choi S, Jo S, Choi H, Kim Y-H, Shin H-S, Llinas RR, Kim D (2010) CaV3.1 is a tremor rhythm pacemaker in the inferior olive. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107:10731–10736. doi: 10.1073/pnas.1002995107
92. Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, Dang N, Pikus A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Valls-Solé J, Hallett M (1992) No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 42:647–651. doi: 10.1212/wnl.42.3.647
93. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K (1993) Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89(2):120-130. doi:10.1016/0168-5597(93)90094-6
94. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M (1994) Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117:847–858. doi: 10.1093/brain/117.4.847
95. Penny WD, Friston KJ, Ashburner J, Kiebel SJ, Nichols TE (2007) *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*
96. Popa T, Russo M, Vidailhet M, Roze E, Lehericy S, Bonnet C, Apartis E, Legrand AP, Marais L, Meunier S, Gallea C (2013) Cerebellar rTMS stimulation may induce prolonged clinical benefits in essential tremor, and subjacent changes in functional connectivity: An open label trial. *Brain Stimulation* 6:175–179. doi: 10.1016/j.brs.2012.04.009
97. Quattrone A, Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Hagberg GE, Lemieux L, Novellino F, Lanza P, Arabia G, Salsone M (2008) Essential Head Tremor Is Associated with Cerebellar Vermis Atrophy: A Volumetric and Voxel-Based Morphometry MR Imaging Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1692–1697. doi: 10.3174/ajnr.A1190
98. Rajput A, Rozdilsky B, Ang L, Rajput A (1993) Significance of parkinsonian manifestations in essential tremor. *Can J Neurol Sci* 20:114–7
99. Rodax L, Pfeiffer V, Erdmann C, Münte TF, Nitschke MF (2022) P 14 Functional activation patterns in patients with essential tremor. *Clinical Neurophysiology* 137:e22–e23. doi: 10.1016/j.clinph.2022.01.045
100. Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG (1991) A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 81:47–56
101. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang J-S, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T (2006) Scale for the assessment and rating of ataxia. *Neurology* 66:1717. doi: 10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92
102. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PMM, Bonsel GJ, van Someren EJW, de Bie RMA, Merkus MP, Speelman JD (2000) A Comparison of Continuous Thalamic Stimulation and Thalamotomy for Suppression of Severe Tremor. *N Engl J Med* 342:461–468. doi: 10.1056/NEJM200002173420703

## 6. Literaturverzeichnis

103. Sharifi S, Nederveen AJ, Booij J, van Rootselaar A-F (2014) Neuroimaging essentials in essential tremor: A systematic review. *NeuroImage: Clinical* 5:217–231. doi: 10.1016/j.nicl.2014.05.003
104. Shill HA, Adler CH, Beach TG, Lue L-F, Caviness JN, Sabbagh MN, Sue LI, Walker DG (2012) Brain biochemistry in autopsied patients with essential tremor. *Mov Disord* 27:113–117. doi: 10.1002/mds.24004
105. Shin H-W, Hallett M, Sohn YH (2019) Cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with essential tremor. *Parkinsonism & Related Disorders* 64:304–307. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.03.019
106. Shukla A, Jayarajan R, Muralidharan K, Jain S (2013) Repetitive transcranial magnetic stimulation not beneficial in severe choreiform movements of Huntington disease. *The Journal of ECT* 29:e16–e17
107. Simantov R, Snyder SH, Oster-Granite M-L (1976) Harmaline-induced tremor in the rat: Abolition by 3-acetylpyridine destruction of cerebellar climbing fibers. *Brain Research* 114:144–151. doi: 10.1016/0006-8993(76)91016-7
108. Thier S, Kuhlenbäumer G, Lorenz D, Nothnagel M, Nebel A, Christensen K, Schreiber S, Deuschl G, Klebe S (2011) GABA(A) receptor- and GABA transporter polymorphisms and risk for essential tremor. *Eur J Neurol* 1098–1100
109. Tofts P (1990) The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Physics in Medicine & Biology* 35:1119
110. Wassermann E, McShane L, Hallett M, Cohen L (1992) Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:1–8
111. Wenning W, Kiechel S, Seppi K, Müller J, Högl B, Saletu M, Rungger G, Gasperi A, Willeit J, Poewe W (2005) Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol* 4:815–20
112. Wu SW, Maloney T, Gilbert DL, Dixon SG, Horn PS, Huddleston DA, Eaton K, Vannest J (2014) Functional MRI-navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Supplementary Motor Area in Chronic Tic Disorders. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 7:212–218. doi: 10.1016/j.brs.2013.10.005
113. Yu M, Ma K, Faust PL, Honig LS, Cortés E, Vonsattel J-PG, Louis ED (2012) Increased number of Purkinje cell dendritic swellings in essential tremor: Dendritic swellings in essential tremor. *European Journal of Neurology* 19:625–630. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03598.x
114. Zesiewicz T, Ward C, Hauser R, Salemi J, Siraj S, Wilson M, Sullivan K (2007) A pilot, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin (Lyrica) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 22:1660–3

## 7. Anhang

## 7.1. Tabellen

Tab. 13 Tag A: Probandenübersicht TETRAS vor rTMS aufgeschlüsselt nach Körperpartien

Patient	Basiswert <sup>1)</sup>	K, G, S	oE: rechts	oE: links	uE	Spirale: rechts	Spirale: links	Handschrift	Punktannäherung: rechts	Punktannäherung: links	Standtremor	Summe
1	21	0	5,5	1,5	0	1	0,5	1	2	1,5	0	13
2	2	0	0	4	1	0	1,5	0	0	2,5	0	9
3	4	0	3	1	0	0	0	0	0	1	0	5
4	3	1	3,5	3,5	0	1	2	0	1	1,5	0	13,5
5	20	3	7,5	6	0	3	3	3	2,5	2	0	30
6	14	1	3,5	4,5	0	0	1	0	1,5	2	0	13,5
7	14,5	4	3,5	4,5	2	0	0	0	1,5	1,5	0	17
8	6	0	3,5	1,5	0	0	0	2	1	1	0	9
9	14	0	5,5	4,5	0	1	1	0	2	1,5	0	15,5
10	8	0	4	4	1	1	1	0	1,5	1,5	2	16
11	15	5	5	5	0	1	2	1	2	2	1	24
12	5	1	5,5	4,5	1	1	1	0	1,5	1,5	0	17
13	1,5	0	4	1,5	2	0	0	0	1	2	0	10,5
14	14,5	0	4,5	4,5	2	0,5	0	0	1	1	0	13,5
15	19,5	4	6	4,5	2	2	1	1	1,5	1,5	2	25,5
<b>Mittelwert</b>	10,8	1,27	4,3	3,7	0,73	0,77	0,93	0,53	1,33	1,60	0,33	15,47
<b>Standardabweichung</b>	6,89	1,79	1,7	1,5	0,88	0,86	0,90	0,92	0,70	0,43	0,72	6,68

K,G,S: Kopf, Gesicht, Stimme; oE: obere Extremität; uE: untere Extremität

<sup>1)</sup> gemessen an den vergangenen 7 Tagen

Tab. 14 Tag A: Probandenübersicht TETRAS nach rTMS aufgeschlüsselt nach Körperpartien

Patient	K, G, S	oE: rechts	oE: links	uE	Spirale: rechts	Spirale: links	Handschrift	Punktannäherung: rechts	Punktannäherung: links	Standtremor	Summe
1	0	3	1,5	0	0	0	0	1,5	1	0	7
2	0	0	3	0	0	1	0	0	1,5	0	5,5
3	0	3,5	1	0	0	0	0	1	1	0	6,5
4	1	3	0,5	0	0	0	0	1	0,5	0	6
5	1	4,5	4,5	0	2	2	3	2	2	0	21
6	0	3,5	4	0	0	0	0	1	1	0	9,5
7	1	3	2,5	0	0	0	0	1	1	0	8,5
8	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3
9	0	3,5	3	0	0	0	0	1	1	0	8,5
10	0	2	3,5	1	0	1	0	1	1,5	0	10
11	2	3	4,5	0	0	1	0	1	1,5	0	13
12	0	4,5	3,5	0	1	1	0	1,5	1	0	12,5
13	0	3	1,5	0	0	0	0	1	1,5	0	7
14	0	2	4,5	1	0	0	0	0	1	0	8,5
15	4	4,5	4	2	1	0	0	1	1,5	1	18
<b>Mittelwert</b>	0,6	2,93	2,77	0,27	0,27	0,40	0,27	1,00	1,13	0,07	9,63
<b>Standardabweichung</b>	1,12	1,27	1,52	0,59	0,59	0,63	0,80	0,50	0,48	0,26	4,79

K,G,S: Kopf, Gesicht, Stimme; oE: obere Extremität; uE: untere Extremität

Tab. 15 Tag B: Probandenübersicht TETRAS vor rTMS aufgeschlüsselt nach Körperpartien

Patient	Basiswert <sup>1)</sup>	K, G, S	oE: rechts	oE: links	uE	Spirale: rechts	Spirale: links	Handschrift	Punktannäherung: rechts	Punktannäherung: links	Standtremor	Summe
1	21	1	6	6	1	2	2	1	2	2	0	23
2	7	0	4,5	6	1	1	2	1	1	2	0	18,5
3	14	0	4,5	3,5	0	0	0	0	1,5	0	0	9,5
4	3	2	3,5	4	0	0	1	0	1	1,5	0	13
5	18	3	6	5	1	4	3	3	2	2,5	1	30,5
6	7	1	3	2,5	1	1	1	0	1	1,5	0	12
7	7,5	2	4	4,5	1	0	1	0	1	1,5	1	16
8	8	0	3	0	0	0	0	2	0	0	0	5
9	18,5	0	5,5	3,5	1	1	1	1	1	1	0	15
10	11	1	4,5	3,5	2	0	1	0	1	1,5	0	14,5
11	17	4	3,5	5	2	0	1	0	1,5	1,5	0	18,5
12	9,5	1	5	4	2	1	1	1	1,5	2	0	18,5
13	9,5	0	5	1	0	0	0	1	0	1	0	8
14	11	0	4,5	4,5	2	0	0	0	1	1	0	13
15	27	4	6	5	2	2	1	1	2	2	1	26
<b>Mittelwert</b>	12,6	1,27	4,57	3,87	1,07	0,80	1,00	0,73	1,17	1,40	0,20	16,07
<b>Standardabweichung</b>	6,49	1,44	1,03	1,67	0,80	1,15	0,85	0,88	0,62	0,71	0,41	6,77

K, G, S: Kopf, Gesicht, Stimme; oE: obere Extremität; uE: untere Extremität

<sup>1)</sup>gemessen an den vergangenen 7 Tagen

Tab. 16 Tag B: Probandenübersicht TETRAS nach rTMS aufgeschlüsselt nach Körperpartien

Patient	K, G, S	oE: rechts	oE: links	uE	Spirale: rechts	Spirale: links	Handschrift	Punktannäherung: rechts	Punktannäherung: links	Standtremor	Summe
1	1	4,5	4,5	2	0	0	0	2	2	0	16
2	0	4	5,5	1	0	1	1	1	2	0	15,5
3	0	4	3	0	0	0	0	1,5	0	0	8,5
4	2	3	4	0	0	0	0	1	1	0	11
5	2	6,5	6	1	2	2	3	2,5	2	0	27
6	1	3	3,5	1	1	1	0	1	1,5	0	13
7	2	4	4,5	1	0	0	0	1	1,5	1	15
8	0	3,5	1	0	0	0	2	1	0	0	7,5
9	0	4,5	2,5	0	1	1	1	1	1	0	12
10	1	4	3,5	1	0	1	0	1,5	1,5	0	13,5
11	3	3	4,5	1	0	1	0	1	1,5	0	15
12	2	4,5	3,5	2	1	1	0	1	1,5	0	16,5
13	0	4	1,5	1	0	0	0	0	1	0	7,5
14	0	4	4,5	0	0	0	0	1	1	0	10,5
15	4	5,5	5	3	2	1	1	1,5	1,5	1	25,5
<b>Mittelwert</b>	1,20	4,13	3,80	0,93	0,47	0,60	0,53	1,20	1,27	0,13	14,27
<b>Standardabweichung</b>	1,26	0,93	1,39	0,88	0,74	0,63	0,92	0,56	0,62	0,35	5,71

K,G,S: Kopf, Gesicht, Stimme; oE: obere Extremität; uE: untere Extremität

## 7.2 Scores und Tests

### 7.2.1 TETRAS

#### Teil 1: Alltagsaktivitäten

1. Sprechen
  - 0 Normal
  - 1 leichter Stimmtremor, nur hörbar wenn Patient aufgeregt
  - 2 leichter Stimmtremor, alle Wörter sind einfach zu verstehen
  - 3 moderater Stimmtremor, manche Wörter schwer zu verstehen
  - 4 schwerer Stimmtremor, die meisten Wörter sind schwer verständlich
  
2. Mit dem Löffel essen
  - 0 normal (kein Tremor)
  - 1 Tremor ist sichtbar, jedoch beeinträchtigt er nicht das Essen
  - 2 leichte Beeinträchtigung, Patient verschüttet das Essen vom Löffel nur leicht
  - 3 moderate Beeinträchtigung, Patient verschüttet das Essen vom Löffel, Patient benutzt Kompensationsstrategien (z.B. nach vorne Lehnen, Benutzen beider Hände)
  - 4 schwere Beeinträchtigung, Essen mit Löffel nicht möglich
  
3. Trinken aus einem Glas
  - 0 normal (kein Tremor)
  - 1 Tremor sichtbar, keine Beeinträchtigung beim Trinken
  - 2 leichte Beeinträchtigung, Patient verschüttet ein wenig
  - 3 moderate Beeinträchtigung, Patient verschüttet Getränk beim Trinken, Patient benutzt Kompensationsstrategien (z.B. nach vorne Lehnen, Benutzen beider Hände, Benutzen der weniger betroffenen Hand)
  - 4 schwere Beeinträchtigung, Trinken aus einem Glas nicht möglich
  
4. Alltagshygiene
  - 0 normal
  - 1 Tremor präsent, keine Beeinträchtigung bei Hygieneaktivitäten
  - 2 leichte Beeinträchtigung, Patient hat Schwierigkeiten, ist aber in der Lage alle Hygieneaktivitäten selbst auszuführen
  - 3 milde Beeinträchtigung, Patient kann Hygieneaktivitäten mit feinmotorischen Komponenten nicht ausführen (z.B. Lippenstift auftragen, Rasieren), Patient benutzt Kompensationsstrategien
  - 4 schwere Beeinträchtigung, kann Hygieneaktivitäten nicht selbstständig durchführen



5. Anziehen
  - 0 normal
  - 1 Tremor präsent, keine Beeinträchtigungen beim Anziehen
  - 2 milde Beeinträchtigung, Patient kann sich vollständig selbstständig ankleiden, hat aber tremorbedingt Schwierigkeiten
  - 3 moderate Beeinträchtigung, Patient benutzt Kompensationsstrategien (z.B. Vermeiden von Schuhen mit Schnürsenkeln,
  - 4 schwere Beeinträchtigung, Patient kann sich nicht vollständig ankleiden
  
6. Eingießen von Getränken
  - 0 normal
  - 1 Tremor präsent, keine Beeinträchtigung beim Eingießen
  - 2 leichte Beeinträchtigung, Patient muss sich sehr anstrengen nichts zu verschütten, Patient verschüttet gelegentlich etwas
  - 3 moderate Beeinträchtigung, Patient benutzt Kompensationsstrategien
  - 4 schwere Beeinträchtigung, Patient nicht in der Lage etwas einzuschenken
  
7. Tragen eines Tablett/Teller/o.ä.
  - 0 normal
  - 1 Tremor präsent, aber keine Beeinträchtigung
  - 2 milde Beeinträchtigung, Patient muss sich sehr anstrengen, um auf dem Tablett nichts zu verschütten
  - 3 moderate Beeinträchtigung, Patient benutzt Kompensationsstrategien (z.B. drückt das Tablett an den Körper um nichts zu verkippen)
  - 4 schwere Beeinträchtigung, Patient ist nicht in der Lage ein Tablett/Teller selbstständig zu Tragen
  
8. Benutzen von Schlüsseln
  - 0 normal
  - 1 Tremor ist präsent, beeinträchtigt aber nicht das Aufschließen von Türen mit Schlüsseln (einhändig)
  - 2 leichte Beeinträchtigung, Patient verfehlt des Öffneren das Schlüsselloch, kann aber die Tür einhändig aufschließen
  - 3 moderate Beeinträchtigung, Patient benutzt Kompensationsstrategien (z.B. beide Hände)
  - 4 schwere Beeinträchtigung, Patient ist nicht in der Lage Türen mit Schlüsseln aufzuschließen
  
9. Schreiben
  - 0 normal
  - 1 Tremor präsent, beeinträchtigt aber kaum das Schreiben/Schriftbild (Wörter alle lesbar)
  - 2 milde Beeinträchtigung, Patient kann Schreiben, hat dabei aber Schwierigkeiten
  - 3 moderate Beeinträchtigung, Patient benutzt Kompensationsstrategien (Festhalten der Schreibhand mit der anderen Hand, benutzen besonders großer Stifte)
  - 4 schwere Beeinträchtigung, Patient ist nicht in der Lage zu schreiben

### 10. Arbeit/Beruf

0 normal

1 Tremor präsent, beeinträchtigt aber nicht das Arbeitsleben/Haushaltsaufgaben

2 milde Beeinträchtigung, Tremor beeinträchtigt die Arbeit, Patient ist aber in der Lage alle Aufgaben ohne Fehler auszuführen

3 moderate Beeinträchtigung, Patient ist auf Kompensationsstrategien angewiesen (z.B. Berufswechsel, Benutzen speziellen Equipments)

4 schwere Beeinträchtigung, kann keiner Arbeit/Hausarbeit nachgehen

### 11. Alltagsaufgabe bei der der Patient am meisten beeinträchtigt ist:

---

0 normal

1 Tremor präsent, beeinflusst aber nicht o.g. Aufgabe

2 milde Beeinträchtigung, Tremor beeinflusst die Aufgabe, Patient kann sie aber dennoch ausführen

3 Patient benutzt Kompensationsstrategien

4 Patient ist nicht in der Lage die o.g. Aufgabe auszuführen

### 12. Soziale Auswirkungen

0 keine

1 Patient ist sich des Tremors bewusst, aber nicht beeinträchtigt in Lifestyle/Hobby/Beruf

2 Patient schämt sich in einigen Situationen, z.B. beruflichen Meetings

3 Patient vermeidet aufgrund des Tremors manchmal Teilnahme an sozialen Aktivitäten oder berufliche Treffen

4 Patient vermeidet aufgrund des Tremors oft Teilnahme an sozialen Aktivitäten oder berufliche Treffen

**Gesamtpunktzahl: \_\_\_\_\_ (48 max.)**

### Teil 2: Tremorausprägung

Anleitung: Folgende Aufgaben werden mit dem Patienten in einer sitzenden, bequemen Position durchgeführt (Ausnahme – Evaluierung von Standtremor). Die Patienten sollen nicht versuchen den Tremor zu unterdrücken. Für jede Aufgabe wird die höchste Amplitude/die maximale Ausprägung gewertet, die während der Aufgabe beobachtet werden konnte. Der Score geht von 0 bis 4 wobei ganze Zahlen vergeben werden sollten. 0,5 Punkte Zuschlag/Abzug können gemacht werden, wenn der Untersucher der Meinung ist, dass die Performanceleistung genau zwischen zwei Zahlen liegt und nicht vereinbar mit einer ganzen Zahl ist. **Dies ist aber nur für die Aufgaben 4 und 8 möglich.**

1. Kopftremor: Patient rotiert den Kopf max. nach links, dann nach rechts. Anschließend wird die Tremoramplitude in Mittelposition bewertet. Patient schaut maximal zur linken Seite (Kopf dabei nicht geneigt) – Beurteilung der Tremoramplitude. Patient schaut maximal zur rechten Seite (Kopf nicht geneigt) – Beurteilung der Tremoramplitude. Die Position mit der maximalen Tremorausprägung wird gewertet!

0 kein Tremor

1 leichter Tremor (Amplitude < 0,5 cm)

2 milder Tremor (Amplitude 0,5 - < 2,5 cm)

3 moderater Tremor (Amplitude 2,5 - < 5 cm)

4 schwerer Tremor (Amplitude > 5 cm)

2. Gesichtstremor: Patient soll – lächeln, Augen schließen, Mund öffnen, Lippen schürzen. Die am meisten betroffene Aufgabe wird gewertet, unabhängig ob Tremor in Ruhe oder bei Aktivität aufgetreten ist. Wiederholtes Zwinkern wird nicht gewertet.

0 kein Tremor

1 kaum wahrnehmbarer Tremor

2 Tremor wahrnehmbar

3 Tremor offensichtlich und tritt bei den meisten Aktionen auf

4 grobes Zittern

3. Stimmtremor: Patient soll 5 Sekunden lang „aahh“ sagen – Bewertung des Stimmtremors. Anschließend wird der Stimmtremor in einer normalen Konversation bewertet (z.B. mit Hilfe der Frage: Wie sieht ein normaler Tag bei Ihnen aus?)

0 kein Tremor

1 Tremor hörbar bei „aahh“, aber nicht während der normalen Konversation

2 Tremor hörbar bei „aahh“, minimal hörbarer Tremor beim Sprechen

3 offensichtlicher Tremor beim Sprechen, Patient ist aber vollständig zu verstehen

4 einige Worte sind nur schwer verständlich

4. Obere Extremität: Der Patient führt drei Aufgaben aus. In jeder der drei Aufgaben wird die rechte und linke Extremität separat ausgewertet.

Rechts	Links	Aufgabe
		Patienten halten ihre Arme nach vorne ausgestreckt (Arme parallel zum Boden, gespreizte Finger, gestreckte Handgelenke). Halten für 5 Sekunden.
		Patienten abduzieren ihre Arme und beugen im Ellenbogengelenk. Die Arme werden auf Höhe der Nase gehalten. Hände berühren sich nicht, Finger gespreizt. Halten für 20 Sekunden.
		Finger-Nase-Versuch: Patienten berühren abwechselnd mit ihrem Zeigefinger ihre eigene Nase und den Finger des Untersuchers. Der Untersucher sollte dabei soweit vom Patienten entfernt stehen, dass er seinen Arm vollständig ausstrecken muss, um den Finger zu berühren. Der Finger des Untersuchers sollte ungefähr auf Höhe der Nase des Patienten sein. Wiederholung 3 mal. (bei schwerem Tremor kann alternativ statt der Nase das Kinn berührt werden)

0 - kein Tremor

1 - Tremor kaum wahrnehmbar

1,5 - Tremoramplitude sichtbar aber < 1 cm

2 - Tremoramplitude 1- < 3 cm

2,5 - Tremoramplitude 3 - < 5 cm

3 - Tremoramplitude 5 - < 10 cm

3,5 - Tremoramplitude 10 - < 20 cm

4 - Tremoramplitude > 20 cm

5. Untere Extremität: Bein von der Unterlage abheben und für 5 Sekunden halten, anschließend Knie-Hacke-Versuch (3 mal). Nur die Extremität und die Aufgabe mit jeweils der größten Tremorausprägung werden gezählt.

0 kein Tremor

1 Tremor kaum wahrnehmbar

2 milder Tremor, Amplitude < 1 cm

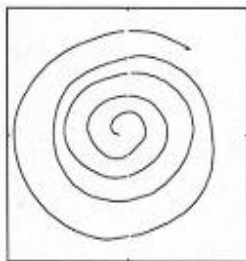
3 moderater Tremor, Amplitude < 5 cm

4 schwerer Tremor, Amplitude > 5 cm

## 7. Anhang

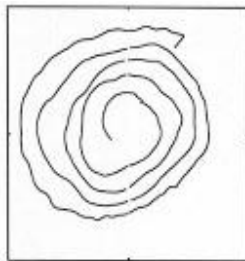
6. Archimedische Spirale: Der Untersucher zeichnet eine archimedische Spirale vor. Patient soll die Spirale **mit jeder Hand** einmal mit einem Kugelschreiber kopieren. Dabei die Arme nicht auf dem Tisch ablegen, sondern frei zeichnen. Der Tremor wird im Bild bewertet (nicht an der Extremität).

Rechts	Links	Score
		0 kein Tremor 1 Tremor kaum wahrnehmbar 2 Tremor offensichtlich 3 Teile der Figur nicht erkennbar 4 Figur nicht erkennbar



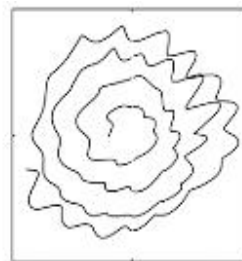
0 - 0.999

*Normal*



1 - 1.999

*Mild*



2 - 2.999

*Moderate*



3 - 3.999

*Severe*

7. Handschrift: Patient soll mit seiner dominanten Hand den Satz „Dies ist ein Beispiel für meine beste Handschrift.“ schreiben. Keine Druckschrift, sondern Handschrift. Patient darf die schreibende Hand nicht mit der anderen festhalten. Es soll ein Kugelschreiber verwendet werden. Der Tremor wird am Schriftbild bewertet nicht an der Extremität.

0 kein Tremor

1 etwas „unordentliche Schrift“, Tremor aber kaum erkennbar

2 vollständig lesbar, aber deutlicher Tremor

3 nur manche Wörter lesbar

4 nicht lesbar

„Dies ist ein Beispiel für meine beste Handschrift“

## 7. Anhang

8. Punktannäherung: Untersucher malt ein Kreuz auf ein Blatt Papier. Der Patient soll die Spitze eines Stiftes so nah wie möglich an das Zentrum des Kreuzes halten, ohne es dabei zu berühren. Halten für 10 Sekunden. Jede Hand wird separat bewertet.

Rechts	Links	Score
		0 kein Tremor 1 Tremor kaum wahrnehmbar 1,5 Tremor sichtbar, Amplitude < 1 cm 2 Tremoramplitude 1 - < 3 cm 2,5 Tremoramplitude 3 - < 5 cm 3 Tremoramplitude 5 - < 10 cm 3,5 Tremoramplitude 10 - < 20 cm 4 Tremoramplitude > 20 cm

9. Standtremor: Patienten stehen frei (ohne Hilfe). Knie ~ 10 bis 20 cm voneinander entfernt und 10-20° gebeugt. Die Arme hängen entspannt an den Seiten herunter. Größte Tremorausprägung an Beinen oder Rumpf wird gewertet.

- 0 kein Tremor
- 1 kaum wahrnehmbarer Tremor
- 2 wahrnehmbarer, aber leichter Tremor. Standstabilität ist nicht beeinträchtigt
- 3 moderater Tremor, Stabilität ist beeinträchtigt
- 4 Patient ist nicht in der Lage ohne Hilfe zu stehen

**Gesamtpunktzahl:** \_\_\_\_\_ (max. 64)

## 7.2.2 SARA-Score

### 1. Gang

a) Patient läuft auf einer bestimmten Distanz parallel zu einer Wand. Am Ende der Distanz macht er eine halbe Drehung, um die Richtung zu wechseln.

b) Auf dem Weg zurück läuft der Patient im Zehen-Hacken-Gang (ohne Hilfe).

**0 – normal, keine Auffälligkeiten bei normalem Gehen/Drehung/Zehen-Hacken-Gang**

**1 – Patient hat leichte Schwierigkeiten, die nur bei 10 aufeinanderfolgenden Schritten im**

**Zehen-Hacken-Gang auffallen**

**2 – eindeutige Schwierigkeiten, > 10 Schritte im Zehen-Hacken-Gang nicht möglich**

**3 – deutliches Schwanken, Schwierigkeiten bei der halben Drehung, aber keine Hilfe  
Notwendig**

**4 – deutliches Schwanken, Patient ist gelegentlich auf ein Abstützen an der Wand  
angewiesen**

**5 – Patient schwankt sehr und ist kontinuierlich auf ein Abstützen an der Wand  
angewiesen**

**6 – Gehstrecke > 10 m nur mit Hilfe möglich (Gehhilfen, Rollator, weitere Personen)**

**7 – Gehstrecke < 10 m trotz Hilfe (Gehhilfe, Rollator, weitere Personen)**

**8 – trotz Hilfe kein Gehen möglich**

### 2. Stand

Für jede der folgenden Aufgaben hat der Patient 3 Versuche. Der beste Versuch wird gewertet. Die Aufgaben werden mit offenen Augen und ohne Schuhe durchgeführt.

a) Patient wird aufgefordert sich normal hinzustellen

b) Patient steht mit den Füßen zusammen (Füße parallel, Großzehen berühren sich)

c) Patient steht mit den Füßen in einer Linie (Hacke berührt Zehe, sog. „Tandem-Stand“)

**0 – normal, keine Auffälligkeiten, Tandemstand für > 10 sec möglich**

**1 – Patient kann ohne zu schwanken mit parallelen Füßen stehen, jedoch nicht für >10  
sec**

**im Tandemstand**

**2 – Patient kann mit parallelen Füßen für > 10 sec stehen, jedoch nur mit Schwanken**

**3 – Patient kann ohne Hilfe in einer normalen Position für > 10 sec stehen, jedoch nicht  
mit parallelen Füßen oder im Tandem stand**

**4 – Patient kann > 10 sec in einer normalen Position stehen, ist dabei aber gelegentlich  
auf Hilfe angewiesen**

**5 – Patient kann > 10 sec in einer normalen Position stehen, ist dabei aber  
kontinuierlich auf Hilfe angewiesen**

**6 – auch mit Hilfe kein Stehen möglich**

### 3. Sitzen

Patient sitzt frei auf einer Untersuchungsliege. (Füße berühren nicht den Boden, Augen sind geöffnet, Arme sind nach vorn ausgestreckt)

- 0 – keine Auffälligkeiten, Patient kann > 10 sec Sitzen
- 1 – leichte Schwierigkeiten, gelegentliches Schwanken
- 2 – kontinuierliches Schwanken, aber Sitzen > 10 sec ohne Hilfe möglich
- 3 – Sitzen > 10 sec nur mit gelegentlicher Hilfe möglich
- 4 – kein Sitzen > 10 sec ohne kontinuierliche Hilfe möglich

### 4. Sprache

Die Sprachfähigkeiten des Patienten werden während des normalen Gespräches erfasst.

- 0 – normal, keine Sprachstörungen
- 1 – einzelne klinische Hinweise auf eine Sprachstörung
- 2 – Sprachstörung vorhanden, Patient ist aber einfach zu verstehen
- 3 – einzelne Wörter sind schwer zu verstehen
- 4 – viele Wörter sind schwer zu verstehen
- 5 – Untersucher versteht nur einzelne Wörter
- 6 – Patient ist nicht zu verstehen/Anarthrie

### 5. Fingerfolgeversuch

Versuch wird seitengesondert beurteilt.

Patient sitzt bequem auf einem Stuhl (ggf. mit Hilfe). Untersucher sitzt dem Patienten gegenüber und führt mit einem Finger 5 Bewegungen in zufällige Richtungen aus (etwa eine Bewegung/2 sec, Bewegungsabstände ca. 30 cm, etwa in halber Reichweite des Patienten). Patient wird aufgefordert mit dem Zeigefinger den Finger des Untersuchers so schnell und präzise wie möglich anzutippen. Nur die letzten 3 Bewegungen werden gewertet.

- 0 – keine Dysmetrie
- 1 – Patient verfehlt das Ziel um < 5 cm
- 2 – Patient verfehlt das Ziel um < 15 cm
- 3 – Patient verfehlt das Ziel um > 15 cm
- 4 – Patient ist nicht in der Lage die Übung 5x auszuführen

Score = (R+L)/2

Rechts:

Links:

Score:

### 6. Finger-Nase-Versuch

Versuch wird seitengesondert beurteilt.

Patient sitzt bequem. Untersucher sitzt dem Patienten gegenüber. Der Patient wird aufgefordert abwechselnd 5x seine Nase und den Finger des Untersuchers mit seinem Zeigefinger zu berühren. (Finger des Untersuchers etwa in 90% Reichweite des Patienten, moderates Tempo)

- 0 – kein Tremor
- 1 – Tremoramplitude < 2 cm
- 2 – Tremoramplitude < 5 cm
- 3 – Tremoramplitude > 5 cm
- 4 – Patient ist nicht in der Lage den Versuch 5x durchzuführen

Score = (R+L)/2

Rechts:

Links:

Score:



### 7. Prüfung von schnellen entgegengerichteten Handbewegungen

Versuch wird seitengetrennt beurteilt.

Der Patient sitzt bequem. Er wird aufgefordert so präzise wie möglich 10x (pro Seite) abwechselnd eine Pro- gefolgt von einer Supinationsbewegung der Hände auf seinem Oberschenkel durchzuführen. Die Übung wird vorher einmal durch den Untersucher gezeigt (in einer Geschwindigkeit von 10 Bewegungen/7 sec). Die benötigte Zeit wird durch den Untersucher möglichst genau erfasst.

**0 – Normalbefund, Zeit < 10 sec**

**1 – leichte Unregelmäßigkeiten in der Bewegung, Zeit < 10 sec**

**2 – deutliche Unregelmäßigkeiten, einzelne Bewegungen schwer zu unterscheiden, ggf. Unterbrechungen, Zeit < 10 sec**

**3 – deutliche Unregelmäßigkeiten, einzelne Bewegungen schwer zu unterscheiden, ggf. Unterbrechungen, Zeit > 10 sec**

**4 – Patient ist nicht in der Lage die Übung 10x auszuführen**

Score = (R+L)/2

Rechts:

Links:

Score:

### 8. Knie-Hacke-Versuch

Versuch wird seitengetrennt beurteilt.

Patient liegt auf einer Untersuchungsfläche. Er wird aufgefordert ein Bein anzuheben, mit der Ferse das gegenüberliegende Knie zu berühren und dann mit der Ferse entlang des Schienbeins zum Knöchel zu fahren. Am Ende wird das Bein wieder auf der Liege abgelegt. Der Versuch wird 3x durchgeführt. Der Patient sollte dafür nicht länger als 1 sec brauchen.

**0 – normal**

**1 – leichte Abweichung, wobei der Kontakt zwischen Ferse und Schienbein nicht unterbrochen wird**

**2 – deutliche Abweichungen, Kontakt zwischen Ferse und Schienbein wird max. 3x verloren**

**3 – deutliche Abweichungen, Kontakt zwischen Ferse und Schienbein wird > 3x verloren**

**4 – Patient ist nicht in der Lage die Übung auszuführen**

Score = (R+L)/2

Rechts:

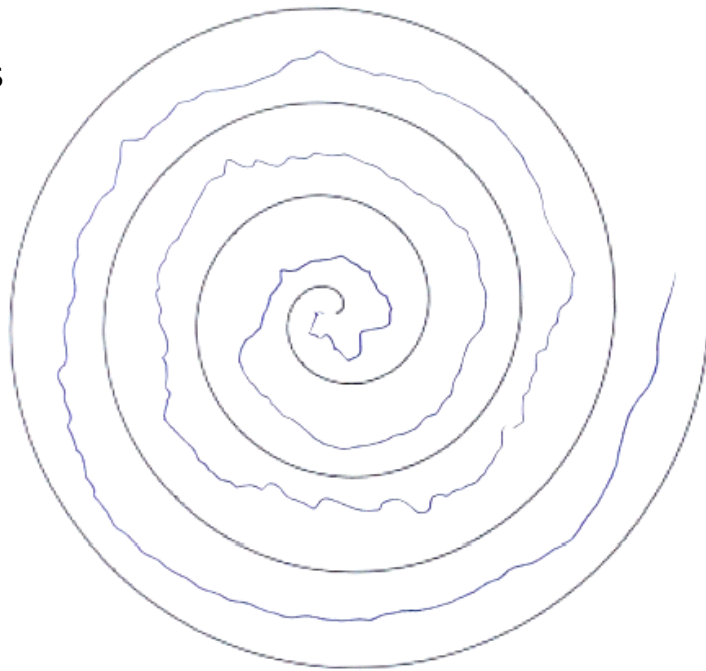
Links:

Score:

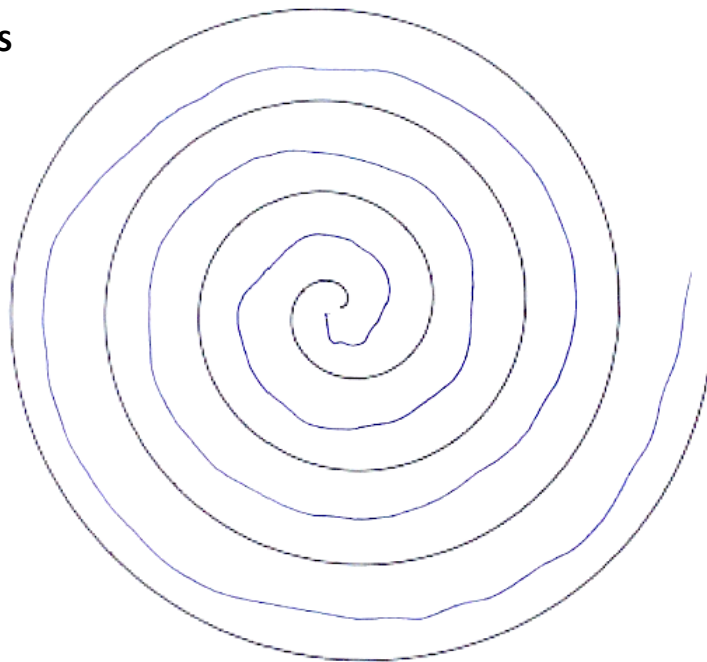
**Gesamtscore:** \_\_\_\_\_

7.2.3 Archimedesspirale

Vor rTMS



Nach rTMS



**Beispielhaft an Proband 4:** Ausgeführt mit der linken Hand vor und nach rTMS-Stimulation links

7.2.4 Schriftprobe

**Vor rTMS**

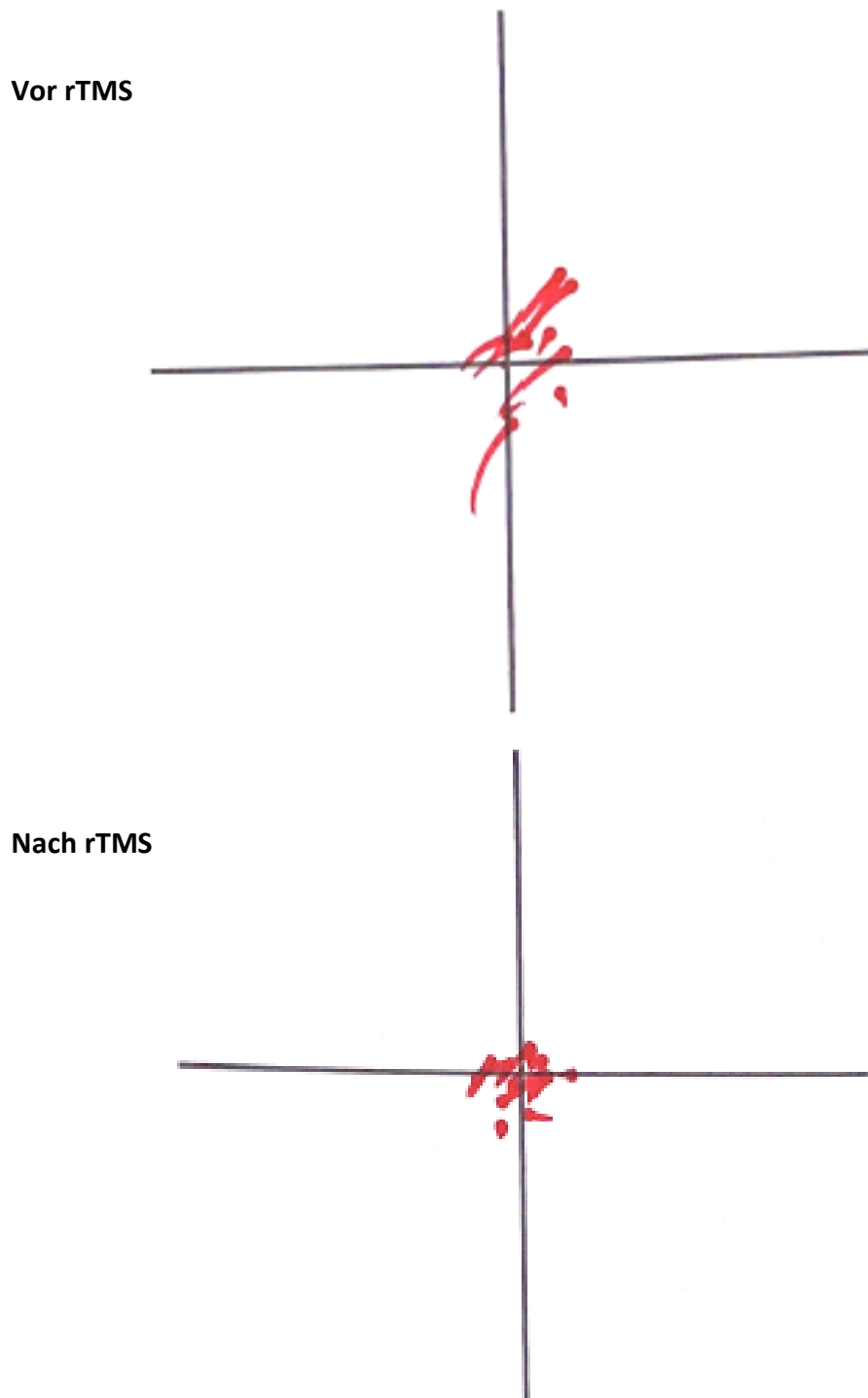
Dies ist ein Beispiel für meine beste  
Handschrift.

**Nach rTMS**

Dies ist ein Beispiel für meine beste Handschrift.

**Beispielhaft an Proband 8:** Schreiben mit der rechten Hand vor und nach rTMS-Stimulation rechts

7.2.5 Punktannäherung



**Beispielhaft an Proband 5:** Ausgeführt mit der rechten Hand vor und nach rTMS-Stimulation rechts

### 8. Danksagung

Die Geschichte dieser Promotion begann nicht im Rahmen eines Bewerbungsgesprächs oder auf einer Messe für Doktoranden. Nein, sie fand ihren Anfang 2018 im 5. Semester meines Studiums im Rahmen eines Seminars der Notfallmedizin.

Nach einem kläglichen Versuch der Konstruktion eines Papierfliegers (zu meiner Verteidigung: das Seminar hatte aufgrund verspäteter Kommilitonen noch nicht begonnen) demonstrierte unser Dozent, PD Dr. Matthias Nitschke, wie sich ein Flieger aerodynamisch am ehesten in der Luft hält. Nach erfolgreicher und beeindruckender Demonstration seines Konzeptes wurde mir klar, dass ein solcher Doktorvater, der nicht nur in seinem Fach entsprechende Expertise vorzuweisen hat, sondern auch im Bereich der Ingenieurwissenschaften (und des Humors) bewandert ist, von großer Seltenheit ist, sodass ich nach dem genannten Seminar, ihn um eine mögliche Promotion bat.

Seither war die Zusammenarbeit stets geprägt durch eine angenehme Atmosphäre und gegenseitige Wertschätzung. Vor allem habe ich sehr von der inneren Ruhe und Kompetenz Dr. Nitschkes profitiert. Was mich jedoch am meisten gefreut hat, war die gelebte Kollegialität, was mir eine gewisse Freiheit und Individualität bei der Planung des Messkonzeptes und auch beim Schreiben der Promotion erlaubte.

Ich möchte herzlich für Ihre Unterstützung, Geduld und Freundlichkeit danken. Rückblickend war die Zusammenarbeit mit Ihnen das Beste, was mir passieren konnte. Ich hoffe, dass noch einige Kommilitonen in Zukunft das Privileg haben dürfen, bei Ihnen zu promovieren (Empfehlung geht raus).

Der zweite Mann der Stunde ist Christian Erdmann - der Fels in der Brandung am MRT. Was hätte ich ohne Dich gemacht? Richtig – selbst den MRT-Führerschein gemacht, aber dann hätte ich mich ja Deiner Gesellschaft beraubt und was für eine Torheit wäre das gewesen?! Vielen Dank für Deine flexible Planung bezüglich der Messtermine und deine unerschütterliche Art, wenn sich doch mal Probleme auftaten. Es war mir stets eine Freude, mit Dir zu arbeiten!

Der dritte Herr im Team war mein „Doktorbruder“ (Patent beantragt) Lukas Rodax: Ich war sehr froh, jemanden zu haben, der im selben Boot saß, sodass man stets jemanden zum Austauschen und als Unterstützung bei den Messungen hatte. Auch Dir möchte ich für deinen zeitweiligen Einsatz als rTMS-Hiwi danken.

Bis jedoch an Messungen zu denken war, war ein steiniger Weg zu gehen:

Begonnen beim Ethikantrag, der plötzlichen Involvierung der Uniklinikum Leipzig, bis hin zur Einarbeitung am rTMS-Gerät. Hier habe ich sehr viel Unterstützung von Elinor Tzvi-Minker (Uni Leipzig) erhalten, die unser Team mit ihrer Expertise und wissenschaftlichen Kompetenz mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Des Weiteren sind Anne Weißbach und Tobias Bäumer zu nennen, die mir die Arbeit im rTMS-Labor und die Einarbeitung ermöglicht haben.

## 8. Danksagung

Ebenfalls danken möchte ich den Hiwis des rTMS-Labors (gesondert zu nennen sind Vivien Kunst und Christina Bolte), die mit ihrem Know-how mir alle Tipps und Tricks beigebracht haben.

Ein häufiges Opfer meiner Übungsbemühungen war meine Kommilitonin jüngerer Semesters und zu dem Zeitpunkt ebenfalls angehende Doktorandin Kathinka. Zwar waren wir uns gegenseitig das Übungsobjekt, jedoch muss man auch einfach mal Glück im Leben haben, so eine geduldige und angenehme Übungsprobandin zu finden.

Allen möchte ich nun meinen herzlichen Dank aussprechen, da Sie/ Ihr alle auf individuelle Art und Weise zum Gelingen dieser Promotion beigetragen haben/ habt.

Dem Ende zugehenden möchte ich nun meinen Kommilitonen und sogleich engsten Freunden danken, die nicht nur meine Klagen jeglichen Leids erduldet, sondern auch meinen Ausgleich dargestellt haben. Jedoch mussten diese nicht nur dafür herhalten; nein, sie mussten ebenfalls als meine Übungsobjekte und rTMS-Hiwis fungieren. Hierfür möchte ich Jana Röwer, Julia Folkers und Paul Kunth danken.

Besonders hervorheben möchte ich Henrike Faesser. Henrike (alias Hecke) war unerschütterlich in ihrer Unterstützung und Engagement, obwohl sie sich zu der Zeit selbst vollkommen im Würgegriff ihrer Promotion befand. Sie allein hat mir bei über der Hälfte der Messungen ausgeholfen, sodass ich ohne sie einfach nur aufgeschmissen gewesen wäre. Vielen, vielen Dank für Alles (nicht nur für Deine Hilfe, sondern auch für Dein offenes Ohr und Deine Ratschläge zu jedem Zeitpunkt). Mit solchen Freunden an seiner Seite kann das Leben einem nichts mehr anhaben.

Zu guter Letzt möchte ich nun meine Familie nennen, die mir seit Anbeginn der Zeit den Rücken gestärkt, mich in meinem Wunsch des Medizinstudiums unterstützt und mir ein unbeschwertes Studium an der Universität Lübeck und der uneingeschränkten Arbeit an meiner Promotion ermöglicht haben. Wir sind schon durch tiefe Täler zusammen gewandert und haben sie gemeinsam bewältigt. Ich weiß, dass ich auf euch immer werde bauen können. Ohne Euch wäre ich heute nicht da, wo ich nun bin und mein Erfolg soll auch gleichsam Eurer sein.

Ich liebe Euch und ich werde für das, was wir haben, auf ewig dankbar sein.

### 9. Lebenslauf

#### Persönliche Daten

Name Victoria Sophia Pfeiffer  
Geburtsdatum 20.05.1997  
Geburtsort Bad Homburg v.d.Höhe



**Abitur** 7/2015, St. Angela-Schule, Königstein

#### **Hochschulausbildung**

2016-2022 Humanmedizin, Universität zu Lübeck

#### **Praktika und Famulaturen**

2015-2016 Freiwilliges Soziales Jahr in der Pflege, Nordwest Krankenhaus (Frankfurt/ Main)

02-03/2019 Hausarztfamulatur, Praxis Dr. Lee/ Dr. Mieke (Frankfurt/ Main)

07-08/2019 Pädiatrie-Famulatur, Klinikum Frankfurt Höchst (Frankfurt/ Main)

02-03/2020 ZNA-Famulatur, Nordwest Krankenhaus (Frankfurt/ Main)

07-08/2020 Intensivstation-Famulatur, Nordwest Krankenhaus (Frankfurt/ Main)

#### **Anstellungen im universitären Bereich**

04-09/2018 Histologie-Tutorin

11/2018-02/2022 Innere Medizin-Tutorin (Tüftl), Universität zu Lübeck

10/2019 Umweltmedizin-Tutorin, Universität zu Lübeck

10/2020 Umweltmedizin-Tutorin, Universität zu Lübeck