

MR - gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung bei Essentiellem Tremor

Untersuchung der Effekte auf das Tremornetzwerk

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Emily Dorothee Rita Pohl

aus Bielefeld

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Henning Boecker
2. Gutachter: Prof. Dr. Valentin Stein

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.02.25

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2.	Material und Methoden	11
1.3	Ergebnisse	23
1.4	Diskussion	28
1.5	Zusammenfassung	36
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	37
2.	Veröffentlichung	44
	Abstract	44
	Patients and Methods	45
	Results	45
	Discussion	46
	References	48
	Supplement	50
3.	Danksagung	74

Abkürzungsverzeichnis

AC	Commissura anterior
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of variance)
BOLD	Blood oxygen level dependency
CRST	Klinische Tremor Rating Skala (Clinical Rating Scale for Tremor)
CT	Computertomographie
DCM	Dynamic causal modelling
DRTT	Dentato-rubro-thalamischer Trakt
DTC	Dentato-thalamo-kortikaler Trakt
DTI	Diffusions-Tensor Bildgebung (Diffusion tensor imaging)
ET	Essentieller Tremor
FA	Fraktionale Anisotropie
FD	Rahmenbezogene Verschiebung (Framewise Displacement)
FDA	Food and Drug Administration
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Irrtumswahrscheinlichkeit (Family-wise Error)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
MDS	Internationale Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen
MRgFUS	Magnetresonanztomographie-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie
PC	Commissura posterior
ROI	Region of Interest
THS	Tiefe Hirnstimulation
SDR	Schädel-Dichte-Verhältnis (Skull Density Ratio)
VIM	Nucleus ventralis intermedius

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

1.1.1 Essentieller Tremor – Epidemiologie und Definition

Der Essentielle Tremor (ET) ist eine der häufigsten Bewegungsstörungen weltweit. Ungefähr 60 Millionen Menschen sind von der Erkrankung betroffen (Welton et al., 2021). Die Konfrontation mit ET in der klinischen Praxis ist somit häufig und die Relevanz des Krankheitsbildes gewiss. Bewegungsstörungen bilden eine heterogene Erkrankungsgruppe, die häufig mit erheblichen Einschränkungen im Alltag und somit Minderung der Lebensqualität der Betroffenen einhergeht.

Der ET wird nach den aktuellen Konsensuskriterien der Internationalen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen (MDS) als bilateraler Aktionstremor der oberen Extremitäten mit oder ohne weitere Tremormanifestationen definiert. Die Mindestdauer des Tremors beträgt 3 Jahre und es dürfen keine weiteren neurologischen Symptome wie Dystonie, Ataxie oder Parkinsonismus vorliegen (Bhatia et al., 2018). Typische Charakteristika des ET sind eine positive Familienanamnese und die Reduktion des Tremors nach Alkoholkonsum. Diese Charakteristika sind nicht obligat, repräsentieren jedoch Überlegungen zur Pathophysiologie. Die häufig positive Familienanamnese legt eine genetische Komponente nahe. Es wird ein autosomal-dominanter Erbgang angenommen. Es wurden einige Genloci identifiziert, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen, jedoch konnte bisher sicher keine kausale Mutation nachgewiesen werden (Tio und Tan, 2016). Das Merkmal der Alkoholsensitivität der Erkrankung unterstützt Hypothesen zum Transmitterungleichgewicht im Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Stoffwechsel (Boecker et al., 1996; Handforth et al., 2023).

Obgleich unterschiedliche Angaben zur Krankheitshäufigkeit vorliegen, so ist doch sicher, dass mit einer geschätzten Gesamtprävalenz von etwa 1,3 bis 5,1 % (Louis und Ferreira, 2010), die Erforschung von Therapien der Erkrankung einen hohen Stellenwert hat. Die Prävalenz der Erkrankung nimmt mit dem Lebensalter deutlich zu (Deuschl et al., 2015). Die Erkrankung beeinträchtigt die Lebensqualität, da sie die Betroffenen in ihren täglichen Aktivitäten wie Essen, Schreiben, Ankleiden, Körperhygiene und in der Kommunikation oder Teilhabe an gesellschaftlichem Leben stark einschränkt (Lorenz et al., 2011).

Durch den Tremor entstehen häufig Schamgefühle, die mit einer erhöhten psychosozialen Belastung und Komorbidität von Depressionen und Angststörungen einhergehen (Gerbasi et al., 2022). Der demografische Wandel trägt dazu bei, dass die Erkrankung eine wachsende Belastung für Ressourcen und Kosten im Gesundheitssystem darstellt (Kapi nos und Louis, 2022). Eine erfolgreiche Therapie für den ET zu finden, bringt somit potenziell individuelle als auch gesamtgesellschaftliche Vorteile mit sich, da Klinikaufenthalte reduziert, Alltagsfunktionen wiederhergestellt und Pflegebedürftigkeit verringert werden könnten.

1.1.2 Hypothesen zur Pathophysiologie

Die ET-Erkrankung wird seit vielen Jahren intensiv erforscht, dennoch ist die zugrunde liegende Pathophysiologie nach wie vor nicht abschließend geklärt, was diese weiterhin zum Gegenstand der aktuellen Forschung macht. Die bisherigen Hypothesen zur Ätiologie des ET sind für die vorliegende Arbeit relevant, um die nachfolgende Diskussion zu den Mechanismen der Wirkweise der Magnetresonanztomographie-gesteuerten fokussierten Ultraschalltherapie (MRgFUS) und die Auswahl des Therapieziels nachvollziehen zu können: Es gibt unterschiedliche Ansätze zur Ätiologie des ET, die sich gegenseitig nicht ausschließen und verschiedene Aspekte der Krankheitsentität zu erklären suchen: Zum einen wird vermutet, dass eine **genetische Veranlagung (I)** eine Rolle bei der Entwicklung spielen könnte. In einigen Studien wurden Genmutationen identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für die Erkrankung in Verbindung gebracht werden (Shatunov et al., 2006). Weiterhin gibt es Studien, die ein Ungleichgewicht von Neurotransmittern in Form einer **GABAergen Dysfunktion (II)** postulieren. Boecker et al. haben in einer PET-Bildgebungsstudie 2010 gezeigt, dass ET-Patient*innen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine erhöhte ¹¹C-Flumazenil-Bindung in Bereichen des Kleinhirns, Thalamus und motorischen Hirnarealen aufweisen. Somit ergibt sich der Hinweis auf eine verminderte GABAerge Funktion mit einer erhöhten Verfügbarkeit von Benzodiazepinrezeptoren bei ET. Als Folge der GABAergen Dysfunktion wird eine cerebellothalamische Überaktivität angenommen (Boecker et al., 2010). Die Hypothese der **veränderten neuronalen Aktivität (III)** bei ET-Patient*innen vermutet die Entstehung von Tremor-Oszillationen durch Dysregulation neuronaler Schaltkreise.

Insbesondere der cerebello-thalamo-kortikalen Schleife wird eine zentrale Rolle der Ätiologie des Tremors zugeschrieben (Haubenberger und Hallett, 2018). Berg und Helmich vermuten das Kleinhirn als Oszillator bei der Entstehung des Tremors und postulieren einen möglichen Verlust von GABAergen Hemmungsmechanismen oder cerebelläre Atrophie als Ursache hierfür. In einer Metaanalyse zur Rolle des Kleinhirns bei verschiedenen Tremorformen beschrieben sie eine mittels funktioneller Bildgebung festgestellte tremorbezogene Kleinhirnüberfunktion beim essentiellen Tremor. Weiterhin fanden sich eine Atrophie und eine Veränderung der funktionellen Konnektivität des Kleinhirns (Berg und Helmich, 2021). Der Nucleus ventralis intermedius (VIM) ist hierbei Ziel der cerebellären Projektionen (Haubenberger und Hallett, 2018). Es wird angenommen, dass es über den Thalamus zur Ausbreitung der im Kleinhirn entstehenden Tremoroszillationen im gesamten Gehirn kommt (Berg und Helmich, 2021). Zuletzt gibt es auch einige Studien, die **neuropathologische Veränderungen (IV)** nachgewiesen haben. Insbesondere neurodegenerative Veränderungen im Kleinhirn der Betroffenen (Yang et al., 2023), wie ein Verlust von Purkinje-Zellen (Axelrad et al., 2008), wurde beschrieben. Es bleibt aktuell jedoch umstritten, ob der ET mit einer Neurodegeneration einhergeht und welche Bedeutung die beschriebenen Veränderungen bei der Entstehung der Erkrankung haben (Benito-León, 2014).

1.1.3 Etablierte Therapieansätze bei ET

Die Effekte von medikamentöser Therapie bei ET und der Grad der Erforschung ihrer Wirkweise sind unterschiedlich. Etabliert ist der Einsatz von Propanolol, Primidon (off-label) und Topiramate (off-label). Laut aktueller DGN-Leitlinie zu Tremores liegt die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie zwischen 35% und 60% (Deuschl et al., 2022). Die Medikamente bringen teilweise unerwünschte Nebenwirkungen mit sich, die ihren Einsatz einschränken. In einer großen Kohortenstudie zeigte sich, dass 30% der Patient*innen die medikamentöse Therapie des Tremors abbrechen (Louis et al., 2010). Interventionelle und operative Verfahren bei ET sind deswegen insbesondere relevant für die Patient*innen, die medikamentöse Therapien aufgrund von Nebenwirkungen beenden müssen oder deren Tremor medikamentenresistent ist.

Die interventionellen und operativen Verfahren haben dieselben anatomischen therapeutischen Zielpunkte gemein.

Der tremorlytische Effekt wird zumeist über eine Stimulation oder thermische Ablation im Bereich des Thalamus erzielt. Die operativen Verfahren umfassen die Radiofrequenz-Thalamotomie, die Gamma-Knife-Radiochirurgie und die Tiefe Hirnstimulation (THS). Als interventionelles Verfahren wurde die MRgFUS eingeführt.

Die Ursprünge und Zielpunkte der MRgFUS liegen in den bereits langjährig angewendeten Verfahren begründet: Die THS ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung des ET und anderer Bewegungsstörungen wie z.B. Morbus Parkinson und Dystonien. Bei der THS werden elektrische Impulse mittels implantierter Elektroden in spezifische Regionen des Gehirns abgegeben. Es wird angenommen, dass die elektrischen Impulse die neuronale Aktivität in diesen Hirnregionen normalisieren und somit die Symptome der Erkrankung reduzieren können (Wong et al., 2020). Die Auswahl der spezifischen Zielstrukturen hängt von der zu behandelnden Erkrankung ab. Beim ET ist der VIM im Thalamus das Hauptziel der Stimulation (Dallapiazza et al., 2018). Die Implantation der Elektroden für die THS erfolgt mittels einer Eröffnung der Schädelkalotte. Die Bestimmung des Stimulationspunktes erfolgt über ein stereotaktisches Verfahren. Elektroden werden unter örtlicher Betäubung oder Vollnarkose implantiert und mit einem Impulsgeber außerhalb des Körpers verbunden.

Die meisten unerwünschten Ereignisse im Rahmen des Verfahrens entstehen im Zusammenhang mit der Operation oder der implantierten Fremdmaterialien. Darunter fallen insbesondere intrakranielle Blutungen durch das Einbringen der Elektroden und infektiöse Ereignisse im Rahmen der Implantation von Fremdmaterial (Engel et al., 2018).

1.1.4 MRgFUS als Innovation in der ET-Therapie

Die MRgFUS ist das jüngste Verfahren zur Tremorbehandlung. Sie stellt eine inzisionslose Behandlungsoption für medikamentenresistenten Tremor dar (Kapadia et al., 2020). Entstanden ist das Verfahren auf Basis von langjährigen Erfahrungen mit Thalamotomien. Die Zulassung zur Behandlung des ET erfolgte im Juli 2016 durch die Food and Drug Administration (FDA). In Europa ist die Therapie mittlerweile CE-zertifiziert. Das Universitätsklinikum Bonn ist das erste von zwei Zentren in Deutschland, welche die VIM-MRgFUS bei ET anbieten.

Das Spektrum für die Einsatzgebiete der MRgFUS umfasst mittlerweile auch die unilaterale Therapie des VIM bei schwerem Parkinsontremor und eine weitere Ausweitung der Indikationen ist wahrscheinlich (Agrawal et al., 2021; Alshaikh und Fishman, 2017).

Der Vergleich der beiden Verfahren erfolgt vor allem anhand der Unterschiede in Bezug auf ihre Invasivität, den damit einhergehenden Nebenwirkungen und der unterschiedlichen Wirkweisen. Während es sich bei der THS um ein operatives Verfahren mit Stimulationselektroden handelt, ist die MRgFUS ein inzisionsloses ablatives Verfahren. Die Intensität der Stimulation bei der THS kann im Verlauf angepasst werden, bei der MRgFUS handelt es sich um eine einzeitige Behandlung, deren Effekt nach der Intervention nicht mehr angepasst werden kann.

1.1.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit den Mechanismen und Einflüssen der VIM-MRgFUS auf das Tremornetzwerk auseinander. Es wurden unterschiedliche bildgebende Methoden und Analyseansätze genutzt, um Veränderungen nach Durchführung der Therapie in Hirnregionen, die an der Tremor-Entstehung beteiligt sind, aufzudecken. Hierfür wurden Messungen einer Patientenkohorte sowohl vor als auch nach der Intervention durchgeführt. Dabei wurden sowohl Veränderungen auf (1) funktioneller Ebene mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) - im Sinne von Aktivierungsunterschieden - sowie auf (2) mikrostruktureller Ebene durch Diffusions-Tensor Bildgebung (DTI) beleuchtet. Hierbei wurde der Fokus auf die Untersuchung der Hirnstrukturen gelegt, die nach aktuellem Stand der Wissenschaft Teil des Tremornetzwerkes bei ET sind.

Um der Frage nach Veränderungen im Tremornetzwerk nachzugehen, wurde die funktionelle Bildgebung zusätzlich mittels (3) Dynamic causal modelling (DCM) ausgewertet. Mit dieser Methode lassen sich Verbindungen zwischen den Hirnarealen, die am Tremornetzwerk beteiligt sind, genauer charakterisieren. Parallel wurden die tremorlytischen Effekte anhand einer (4) klinischen Tremorskala ausgewertet. Es ging bei der Studie nicht primär um die Frage, ob eine Wirksamkeit der MRgFUS bezüglich einer Tremorreduktion vorliegt, da die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung bereits durch vorangegangene Studien belegt wurde (Chang et al., 2018; Elias et al., 2016).

Vielmehr beschäftigt sich die vorliegende Publikation mit den Mechanismen, die zur Tremorlyse führen könnten, da die Wirkweise der Therapie bisher nicht ergründet worden ist. Der Fokus der Publikation liegt in der Integration der Ergebnisse der verschiedenen Analysen. Hierbei wird die Hypothese von dynamischen Effekten durch die Ablation des VIM auf ein pathophysiologisch tremorgenerierendes Netzwerk zugrunde gelegt. Eben diese Einflüsse durch die Behandlung genauer zu charakterisieren war das Ziel der Nutzung der unterschiedlichen Analyseansätze.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Effekte von MRgFUS mittels funktioneller und struktureller Bildgebung sowie klinischer Testungen. Der Fokus liegt dabei auf der Analyse der Auswirkungen auf die Konnektivität innerhalb des Tremornetzwerkes. In der Diskussion der Ergebnisse werden Hypothesen zu den Wirkmechanismen von MRgFUS formuliert, die aus den Ergebnissen der Studie und dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung zu dieser Behandlungsmethode abgeleitet werden können.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Einschlusskriterien, Ethik und Studienregister

Die prospektive Datenerhebung für die vorliegende Studie ist im Rahmen der fortlaufenden MRgFUS-Behandlungen im Zeitraum von September 2018 bis Dezember 2020 am Universitätsklinikum Bonn erfolgt. Es wurden demographische Daten der Patient*innen in Form von Fragebögen und der Schweregrad des Tremors anhand von klinischen Skalen erhoben. Folgende Daten wurden erfasst: Alter, Händigkeit, Dauer des Tremors, Alkoholsensitivität des Tremors, Familienanamnese und Medikamentenanamnese. Die Bildgebung erfolgte mittels struktureller MRT, DTI und fMRT-Bildgebung. Für die Bildgebung mittels fMRT wurden Patient*innen mit Tätowierungen mit einem Durchmesser von mehr als 20 cm, möglicher oder bestätigter Schwangerschaft oder mit metallischen Implantaten ausgeschlossen. Auch Patient*innen mit deutlichem Kopftremor mussten aufgrund von zu erwartenden Bewegungsartefakten ausgeschlossen werden. Alle Patient*innen wurden über den Zweck und die möglichen Risiken der Studie aufgeklärt, bevor sie ihre schriftliche Einwilligung gaben.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn genehmigt (Nr. 207/06) und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Einschlusskriterien für MRgFUS finden sich im deutschen Register für klinische Studien (DRKS00016695).

Die Rekrutierung der Patient*innen erfolgte primär durch die Veröffentlichung von Informationen über die MRgFUS-Behandlung auf der offiziellen Website der Uniklinik Bonn (neurologie.uni-bonn.de/sektionen/bewegungsstoerungen/essentiellertremor.htm; Abruf am 16.03.24 um 12:25) sowie durch die Spezialambulanz für Bewegungsstörungen der Universitätsklinik Bonn. Nachdem Patient*innen Kontakt aufgenommen und Informationsmaterial erhalten hatten, fand ein initiales Telefonat und eine Sichtung der Vorbefunde statt. Ergab sich aus der Prüfung der Vorbefunde keine Kontraindikation, wurde ein Termin zur prästationären Untersuchung vereinbart. In diesem Rahmen erfolgte eine Überprüfung gemäß den Einschlusskriterien in Tabelle 1. Vor der MRgFUS-Intervention wurde eine Computertomographie (CT) des Schädels angefertigt, um die Eignung der Schädel-dichte für die MRgFUS zu bestimmen.

Hierbei war ein Schädel-Dichte-Verhältnis (SDR) von $\geq 0,3$ die Voraussetzung für eine Therapieeignung. Die SDR ist hierbei das mittlere Verhältnis der Schäfeldichte zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen. Niedrigere SDR-Werte korrelieren mit einem höheren Bedarf an Energie, um Ablationen zu erreichen (Pineda-Pardo et al., 2020).

Tab. 1 | Kriterien für den Studieneinschluss und Voraussetzungen vor Behandlung (linke Tabellenspalte); Kontraindikationen der MRgFUS Therapie (rechte Tabellenspalte)

Einschlusskriterien	Kontraindikationen	
<ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 18 Jahre - definitive ET-Diagnose - medikamentenrefraktärer ET - beidseitiger Haltetremor der OE - kein Ruhetremor - kein ausgeprägter Kopftremor - keine andere Bewegungsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> - Z.n. schweren Kopfverletzungen - strukturelle Hirnanomalien - MRT Kontraindikationen <ul style="list-style-type: none"> ○ MR-inkompatible Implantate ○ Schwere Klaustrophobie ○ Schwangerschaft - Implantate Gehirn / Schädel (z. B. Shunts, Elektroden, Dura-Patch) - starke Vernarbung der Kopfhaut - erhöhtes Blutungsrisiko - Einnahme ZNS-Stimulanzien < 6M - Zerebrovaskuläres Ereignis < 6M - Alkohol/Drogenabusus - Kommunikationsdefizit - Schwere Hypertension - Kontrastmittelgabe < 24h - Hirnblutung oder epileptischer Anfall < 1 Jahr - Instabile KHK 	
Voraussetzungen vor MRgFUS		
<ul style="list-style-type: none"> - Absetzen von Medikation, die mit erhöhten Blutungsrisiko einhergeht - Rasur des Schädels - SDR $\geq 0,3$ 		

Legende: ET = Essentieller Tremor; KHK = koronare Herzkrankheit; MRgFUS = Magnetresonanztomographie-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie; OE = obere Extremität; 6M = sechs Monate; SDR = skull density ratio.

Am Tag vor der MRgFUS unterzogen sich die Patient*innen einer präinterventionellen fMRT-Untersuchung. Am darauffolgenden Tag wurde die MRgFUS-Behandlung des VIM in der zu behandelnden Hemisphäre durchgeführt.

Der zu behandelnde VIM befindet sich kontralateral zur oberen Extremität, auf die der tremorlytische Effekt abzielt. Die Seite der Läsion wurde basierend auf der Schwere des Tremors, dessen Asymmetrie und der Händigkeit der Patient*innen ausgewählt.

Abbildung 1 zeigt eine Übersicht des Studienablaufs und der Zeitpunkte der fMRT-Datenerhebungen:

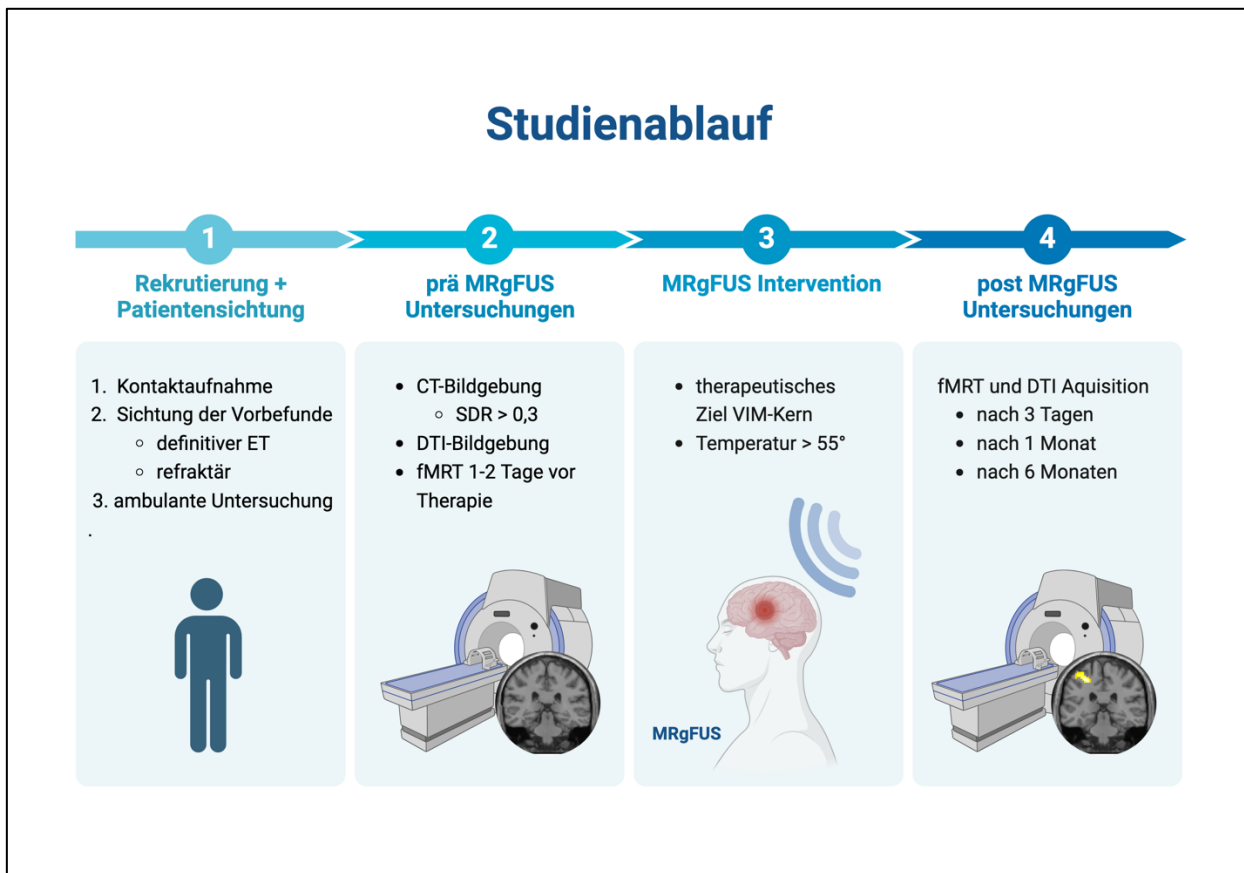


Abb.1 | Studienablauf der präinterventionellen Untersuchungen und Follow-ups
 Legende: CT = Computertomographie, DTI = Diffusions-Tensor Bildgebung, fMRT = funktionelles MRT, MRgFUS = Magnetresonanztomographie-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie, refraktär = Medikamentenresistenter ET, SDR = Skull density ratio, VIM = Nucleus ventralis intermedius. Erstellt mit BioRender.com.

1.2.2 MRgFUS Intervention

Im Zuge der MRgFUS werden Ultraschallwellen gebündelt, um distinkt Gewebe zu erhitzen. Die Patient*innen befinden sich während der Behandlung in einem MRT-Gerät und tragen während der Behandlung eine helmförmige Ultraschallquelle (ExAblate Neuro 4000, Insightec), die bis zu 1024 Ultraschallwellen erzeugen kann. Zwischen Schädelkappe und Ultraschallquelle befindet sich speziell aufbereitetes Kühlwasser, welches während der Behandlung zirkuliert.

Der Schädel der Patient*innen wird für eine möglichst ablenkungsfreie Passage der Ultraschallwellen in Vorbereitung auf die Behandlung rasiert. Hierdurch wird die präzise Erhitzung des Ablationsziels ermöglicht. Dies verhindert unerwünschte Nebenwirkungen wie

eine akzidentelle Erwärmung des umliegenden Gewebes. Die endgültig applizierte Menge an Ultraschallwellen reduziert sich durch Luftblasen zwischen Ultraschallquelle und Ablationsziel sowie durch Verkalkungen im Gehirn (Ghanouni et al., 2015). Der Kopf der Patient*innen wird während der Behandlung in einem stereotaktischen Rahmen mittels Schrauben fixiert, die in die Schädelkalotte gebohrt werden. Die Applikation des Rahmens ist der invasivste Aspekt an dem sonst inzisionslosen Verfahren. Diese Maßnahme erfolgt ebenfalls, um die Präzision der Behandlung zu gewährleisten. Das millimetergenau geplante Ziel der Hitzeentwicklung kann so nicht durch Bewegungen der Patient*innen im MRT-Gerät abweichen.

Am Ablationspunkt erfolgt durch die Bündelung der Ultraschallwellen die Umwandlung von mechanischer in thermische Energie. Zielort im Fall der ET-Behandlung ist der Vim. Zur Bestimmung des Startpunktes der Behandlung wird ein standardisiertes atlasbasiertes Verfahren verwendet. Hierbei wird eine Hilfslinie durch die Commissura anterior (AC) und Commissura posterior (PC) gezogen, die AC-PC Linie. Der Startpunkt wird 14mm lateral vom Übergangspunkt zum hinteren Viertel der AC-PC Linie in der zu behandelnden Hemisphäre festgelegt (Keil et al., 2020). Zur genauen Identifikation des Zielgebietes werden zunächst probeweise Erwärmungen mit nicht-ablativen Temperaturen $< 45^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Diese zeigen nur einen kurzzeitigen Effekt und erzeugen keine Läsionen. Um Nebenwirkungen in Form von Paresen durch eine Erwärmung des Tractus corticospinalis abzuwenden, wird dieser vor der Intervention mittels MR-Traktographie aufgesucht und eine Ablation in diesen Bereichen während der Intervention vermieden.

Die Patient*innen werden während der Testbeschallungen im Behandlungsraum engmaschig mithilfe von Tremor evozierenden Manövern untersucht. Zu diesem Zweck findet die Behandlung am wachen und kommunikationsfähigen Patienten statt. Bei Bedarf wird die Ziellokalisierung für die bestmögliche Tremorreduktion und geringste Nebenwirkungsrate angepasst. Dadurch soll ein optimaler Therapieeffekt erreicht werden.

Nach Aufsuchen eines geeigneten Zielpunktes für die Behandlung, findet die Induktion der Vim-Läsion durch thermische Ablation mit Zieltemperatur $> 55^{\circ}\text{C}$ statt.

Die Intensität der therapeutischen Beschallungen ist individuell und variiert in Anzahl und Energiezufuhr. Leistung und Dauer der Beschallung können angepasst werden.

Vitalparameter wie Herzfrequenz, Blutdruck und periphere Sauerstoffsättigung werden während der Behandlung dauerhaft überwacht. Am Tag der MRgFUS Behandlung erhalten die Patient*innen 40 mg Dexamethason intravenös, um eine Ödementwicklung zu vermindern. Im Anschluss erfolgt eine orale Abdosierung im ambulanten Rahmen.

1.2.3 Klinische Tremorskala

Im Kontext unserer fMRT-Untersuchungen erfolgte zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine Erfassung des Tremors anhand der klinischen Tremor Rating Skala (CRST) nach Fahn Tolosa und Marin (Fahn et al., 1993): In Teil A findet ein Untersucherrating der Ausprägung des Ruhe-, Halte- und Intentionstremors in verschiedenen Körperregionen statt. Im praktischen Teil der Skala, Teil B, wird der Patient gebeten, Linien und Archimedes-Spiralen zu zeichnen, eine Probe seiner Handschrift abzugeben und Wasser in ein Glas zu gießen. In Teil C wird der Patient zu Einschränkungen in Alltagsfunktionen durch die Tremorerkrankung befragt. Der Gesamtwert setzt sich aus 36 Items zusammen, die jeweils mit 0 bis 4 Punkten bewertet werden, sodass sich eine maximal mögliche Punktzahl von 144 Punkten ergibt. Je höher der Gesamtwert, desto ausgeprägter ist der Tremor. Im Rahmen der Untersuchungen wurden anhand von Fragebögen neben den demographischen Daten auch Nebenwirkungen der Intervention, die subjektive Tremorreduktion sowie Veränderungen der Lebensqualität (Tröster et al., 2005) erfasst.

1.2.4 fMRT-Untersuchungen

Die fMRT-Untersuchungen wurden ein bis zwei Tage vor und an drei Nachuntersuchungsterminen durchgeführt: Diese fanden drei Tage (post-3d), einen Monat (post-1M) und sechs Monate (post-6M) nach der Behandlung statt. Die fMRT-Untersuchungen sowie auch die Erhebung der DTI-Daten fanden alle am Uniklinikum Bonn, Klinik für Neuroradiologie, an einem 3 Tesla MRT System (Philips Healthcare, Best, Niederlande) statt. Die Parameter zur Akquisition der fMRT-Daten finden sich auf Seite 5 im Anhang der Publikation.

In der Veröffentlichung werden die Daten der Ausgangsuntersuchung (Baseline) sowie der Nachuntersuchungen nach einem Monat und nach sechs Monaten berichtet. Drei

Tage nach MRgFUS zeigte sich noch ein deutliches Ödem, sodass sich annehmen lässt, dass die beobachteten Behandlungseffekte (Nebenwirkungen und Tremorreduktion) noch nicht stabilisiert waren (Keil et al., 2020). Verfälschungen der Auswertungen durch Einbezug dieser Daten sollten vermieden werden.

Ziel der fMRT-Untersuchungen war es, mögliche Veränderungen in Aktivierungsmustern zu detektieren. Die Aktivierung wurde hierbei basierend auf der Blutoxygenierung (blood oxygen level dependency = BOLD) gemessen. Um eine Aktivierung in tremorgenerierenden Hirnregionen zu messen, wurde ein Haltetremor-evozierendes Manöver während der Untersuchungen durchgeführt: Die Patient*innen wurden über einen im Untersuchungsraum platzierten Monitor (NordicNeuroLab Inc., Milwaukee, USA) mit Hilfe der Software Presentation (Presentation Software®, Version 16.5, 2004, Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA, USA) angewiesen, zehn Haltemanöver von 20 s Dauer durchzuführen. Der Unterarm wurde dabei in einem Winkel von 30 - 45° angehoben. Entsprechend einem Blockdesign erfolgten die Haltemanöver alternierend mit Ruhephasen von 30 s, in denen der Arm abgelegt wurde (siehe Abbildung 2). Die korrekte Durchführung des Manövers wurde außerhalb und innerhalb des MRT-Gerätes vor der Untersuchung eingeübt. Die korrekte Durchführung wurde mittels videographischer Aufzeichnung sichergestellt.

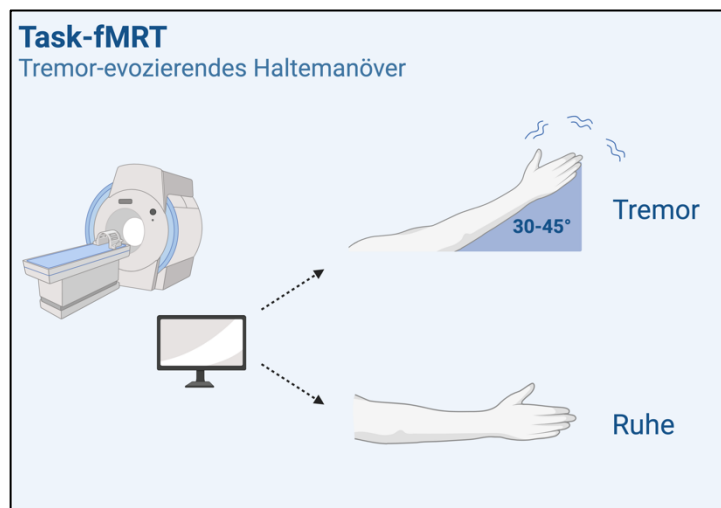


Abb. 2 | Schematische Darstellung des Haltetremor-evozierenden fMRT-Paradigmas. Erstellt mit BioRender.com.

1.2.5 Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die DTI ermöglicht einen nichtinvasiven Informationsgewinn über die weiße Substanz. Es lassen sich Aussagen über die strukturelle Integrität und Faserverbindungen ableiten. Über die Messung der Diffusion und Ausrichtung von Wassermolekülen erfolgt die Bestimmung der quantitativen Parameter, der Faserverbindungen (Streamlines) und der fraktionalen Anisotropie (FA) (Meoded et al., 2016). Die FA ist Maß für die Gerichtetheit der Diffusion. Diese ist der bestimmende Parameter für das sogenannte „Fiber tracking“, welches Auskunft über den Verlauf von Trakten gibt. Es handelt sich somit um ein geeignetes Verfahren für die Suche nach strukturellen Netzwerkveränderungen zwischen Interessensregionen. Über die DTI wurde die Position der Läsion und ihre Auswirkungen im Trakt zwischen Thalamus und primär motorischem Kortex nach MRgFUS im Bereich des VIM bestimmt. Mit Hilfe der probabilistischen Traktographie können Wahrscheinlichkeiten für eine Nervenverbindung zwischen Hirnarealen berechnet werden. Dadurch ist es möglich, die anatomischen Verbindungen zwischen den BOLD-Veränderungen zu untersuchen. Die zugrundeliegende Hypothese für die Anwendung der DTI war, dass durch die Läsion strukturelle Veränderungen im Tremornetzwerk stattfinden, die zur klinischen Tremorreduktion führen. Diesen strukturellen Veränderungen und ihrer Dynamik nachzugehen, war das Ziel der Nachuntersuchungen. Die MRT-Parameter für die DTI-Bildgebung sind auf Seite 5 im Anhang der Publikation zu finden.

1.2.6 Analyse der demographischen Daten und Tremorskala-Auswertung

Die Auswertungen der demographischen Daten und der CRST-Erhebungen erfolgten mit SPSS 28 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Die Normalverteilung der Daten wurde zuvor mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Bei der Auswertung der Tremorskala wurden zusätzlich zur Standardunterteilung der Tremorskala (A, B und C) Subskalen aus Skalenteil A und B berechnet, um einen zusätzlichen Score ausschließlich für die obere Extremität abzuleiten. Außerdem wurden die Subskalen B und AB unabhängig voneinander für die behandelte und die unbehandelte Seite berechnet. Die Berechnung dieses Teilscores erfolgte, um über einen Vergleich der behandelten gegenüber der unbehandelten Extremität den klinischen Effekt der unilateralen Intervention zu beurteilen.

Für die Auswertung der klinischen Tremorquantifizierung mittels CRST wurden analog zu der Auswertung der fMRT-Daten zweifaktorielle Varianzanalysen (analysis of variance = ANOVA) für beide Nachuntersuchungszeitpunkte gegen die Baseline berechnet. Anschließend wurden Post-hoc gepaarte t-Tests durchgeführt. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Die Effektgrößen werden als partielles Eta-Quadrat (η^2) für ANOVAs und Cohens d für Post-hoc-Tests angegeben. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Für ANOVAs wurde der zusammengesetzte AB-Score genutzt, da dieser die obere Extremität abbildet, welche Ziel des Therapieeffektes ist.

1.2.7 ROI-Definition

Für jeden Patienten wurden zwei anatomische Regionen (Regions of Interest = ROIs) definiert, in welchen die Auswirkungen der MRgFUS von besonderem Interesse waren. Dies geschah unter der Annahme des pathophysiologisch bedeutsamen cerebello-thalamo-kortikalen Tremornetzwerkes. Mithilfe einer atlasbasierten Methode (Diedrichsen et al., 2009) wurden im Kleinhirn die Lobuli V & VIII (Nicoletti et al., 2020) als ROI definiert. Die ROI-Definition des primär motorischen Kortex erfolgte auf der Grundlage der Cluster aus den fMRT-Analysen, welche die Aktivierungsdifferenz im Bereich des primär motorischen Kortex während der Durchführung des Haltemanövers widerspiegeln. Diese ROIs im (I.) Kleinhirn und im (II.) primär motorischen Kortex wurden zu Zwecken der Vergleichbarkeit einheitlich für alle Analysen und für die Extraktion von quantitativen Parametern genutzt.

1.2.8 fMRT ANOVA

Die Analyse der fMRT-Daten erfolgte mit dem Bildverarbeitungsprogramm Statistical Parametric Mapping Version 12 (SPM12; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK), das in MATLAB (The Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA) implementiert ist. Vor Beginn der Analyse wurde eine standardisierte Präprozessierung der Daten vorgenommen. Die Präprozessierung umfasste eine longitudinale Registrierung (Ashburner und Ridgway, 2012) der anatomischen T1-gewichteten Bilder und anschließende Normalisierung auf eine Vorlage eines standardisierten Gehirns des Montreal Neurological Institutes (MNI). Es erfolgte eine Neuausrichtung aller funktionellen Bilddaten unter

Verwendung des ersten Bildes einer Sitzung als Referenz. In diesem Schritt war eine Bewegungskorrektur in Translations- und Rotationsrichtung möglich. Patient*innen mit zu starken Bewegungsartefakten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Hierfür wurden folgende Kriterien angewandt: fMRT-Daten mit Bewegungen von mehr als einer Voxelgröße ($3,59 \times 3,59 \times 3,59$ mm) über den gesamten Untersuchungszeitraum wurden ausgeschlossen. Wir führten eine Überprüfung der Daten nach einer Veröffentlichung von Power et. al durch, um die Zuverlässigkeit der fMRT-Daten sicherzustellen. In der Veröffentlichung wurde der Parameter der rahmenbezogenen Verschiebung als Gesamteinschätzung der Bewegung (Frame-wise Displacement = FD) eingeführt. Dieser errechnet sich durch Erfassung und Umrechnung von sechs Bewegungsparametern über den Zeitraum der Untersuchung. Da bei Tremor- Patient*innen ein erhöhtes Auftreten von Bewegungsartefakten zu erwarten ist, haben wir eine FD-Schwelle von 0,5 mm verwendet (Power et al.,2012). Durch die Implementation dieser Kontrolle der Bilddaten sollte sichergestellt werden, dass in der fMRT-Analyse gefundene Effekte nicht durch Bewegungsartefakte des Kopfes bei Durchführung des Tremor-evozierenden Manövers getrieben werden. Im Anschluss erfolgte eine Koregistrierung der funktionellen und der anatomischen Bilder.

Als letzter Schritt der Präprozessierung erfolgte die Glättung der Daten, um den Einfluss residueller Varianz auf die Analyse zu vermindern. Es erfolgte hierfür die Anwendung einer Gauß-Filtermaske von $6 \times 6 \times 6$ mm.

Das Allgemeine Lineare Modell für den ersten Teil der Analyse wurde entsprechend der Durchführung des Task-fMRTs als Blockdesign aufgesetzt. Es erfolgte zunächst die Definition einer Designmatrix auf Probandenebene, die als Regressoren den motorischen Task, die Ruhephasen und 24 Bewegungsparameter enthielt: sechs Standard-Bewegungsparameter, deren erste zeitliche Ableitung und deren Quadrat. Zusätzlich wurden die Mittelwerte der weißen Substanz und des Liquorsignals als Kovariate miteinbezogen. Im ersten Teil der Analyse wurden verschiedene Modelle für jeden Zeitpunkt der Nachuntersuchung erstellt: Kontraste zwischen dem Zeitpunkt (post-1 Monat / post-6 Monate) und der Seite der Aufgabendurchführung (gehobener Arm) für den „behandelten / unbehandelten“ Arm gegenüber der Baseline wurden gebildet.

Im Anschluss wurde einem ANOVA zur Lokalisation von Aktivierungsunterschieden auf Gruppenebene durchgeführt. Zur Detektion von Therapieeffekten wurden jeweils die behandelte und die unbehandelte Hemisphäre vergleichend betrachtet.

Weiterhin wurden Kontraste auf Gruppenebene zwischen den Untersuchungszeitpunkten gebildet, um Aktivierungsunterschiede in den Nachuntersuchungen gegenüber der Untersuchung vor Intervention darzustellen. Es wurden zwei separate zweifaktorielle Varianzanalysen für jeden Zeitpunkt der Nachuntersuchung durchgeführt, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen und möglichst viele Patient*innen einzubeziehen.

Der Aufbau der ANOVAs zu den beiden Zeitpunkten erfolgte für (I.) post-1 Monat für N = 15 Patient*innen und für (II.) post-6 Monate für N = 10 Patient*innen und war wie folgt:

2	x	2
Zeit		Seite
I. prä / post 1 Monat		behandelt / unbehandelt
II. prä / post 6 Monate		

Analog erfolgte für alle Zeitpunkte eine 2x3 ANOVA mit Messwiederholung für N = 10 Patient*innen nach dem unten stehenden Modell:

3	x	2
Zeit		Seite
prä / post 1 Monat / post 6 Monate		behandelt / unbehandelt

Post-hoc-Vergleiche wurden als t - Kontraste berechnet. Die Signifikanz wurde bei einem Schwellenwert für die Clusterdefinition von $p < 0,001$ (unkorrigiert) und Family-wise Error (FWE)-korrigiert von $p < 0,05$ definiert. Die anatomische Zuordnung der Aktivierungscluster zu den entsprechenden Hirnregionen erfolgte mit der SPM Toolbox AAL-3-Atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Mit der Behandlung unterschiedlicher Hemisphären wurde wie folgt verfahren: Die Daten wurden vor der Präprozessierung gespiegelt, sodass die Behandlungsseite in der resultierenden Analyse auf Gruppenebene bei allen Patient*innen übereinstimmte. Daher erfolgt die Terminologie bei der Angabe der Hemisphäre nicht in der Unterscheidung rechts/links, sondern behandelt/unbehandelt.

Weiterhin wurden als quantifizierbare Parameter für die Aktivierung eines Voxels über die Zeit beta-weights mithilfe der SPM-Toolbox MarsBaR (Brett et al., 2002) aus den beiden definierten ROIs extrahiert.

1.2.9 DCM-Analyse

Im Rahmen der DCM-Analyse werden Modelle berechnet, die unter Angabe von Wahrscheinlichkeiten Veränderungen in der neuronalen Konnektivität beschreiben. Diese werden durch Stimuli (in vorliegendem Fall durch das Tremor-evozierende Haltemanöver) induziert (Friston et al., 2003). Das Verfahren ermöglicht, auf die gerichtete Konnektivität zwischen Gehirnregionen zu schließen (Sadeghi et al., 2020). Im Zuge der DCM-Analyse erfolgt die Berechnung der effektiven Konnektivität, welche die Interaktionen von Gehirnregionen in einem Modell mit festgelegten Interessensregionen quantifiziert. Hierbei wurde die Stärke des Einflusses in Form einer A-posteriori Wahrscheinlichkeit mit einem Konfidenzintervall $> 95\%$ berichtet. Die Ausprägung (hemmend / erregend) wurde durch statistische Bayes'sche Methoden geschätzt (Wei et al., 2020). Für die Definition des Modells der vorliegenden Analyse wurden die beiden ROIs in Kleinhirn und primär motorischen Kortex verwendet, um eine Aussage über Veränderungen in der neuronalen Konnektivität zwischen beiden Regionen infolge der Ablation zu ermöglichen.

1.2.10 DTI-Analyse

Bei der DTI-Analyse erfolgte unter Annahme des cerebello-thalamo-kortikalen Tremor-netzwerkes die Betrachtung der Verbindungen zwischen Kleinhirn und Thalamus. Der Thalamus ist die Schaltstelle, über welche die Projektion der aus dem Kleinhirn ziehenden Bahnen in den Kortex erfolgt. Zur Bestimmung der Traktverbindungen von Kleinhirn über Thalamus zum Kortex wurde der dentato-thalamo-kortikale (DTC) Trakt definiert. Die Veränderungen im DTC nach VIM Ablation wurde über die probabilistische Berechnung der Faserverbindungen (Streamlines) mittels Bayes'scher Schätzung untersucht. Hierfür wurden Verbindungspunkte des Traktes festgelegt: Der Startpunkt für den Trakt wurde im ipsilateralen Nucleus dentatus gesetzt. Als Zielregion für den aufsteigenden Trakt wurde der kontralaterale primär motorische Kortex festgelegt. Der Verlauf des Traktes wurde über den ipsilateralen superiores Kleinhirnstiel und den kontralateralen Thalamus definiert. Das Vorgehen war hierbei analog zu anderen Arbeitsgruppen, die den dentato-

rubro-thalamischen Trakt (DRTT), der zwischen Kleinhirn und Thalamus verläuft, mittels DTI als Zielregion für die MRgFUS Behandlung definierten (Miller et al., 2019). Der Zielpunkt des Traktes definierte sich im Sinne einer ROI, die als Cluster der Aktivitätsminderung im primär motorischen Kortex aus den funktionellen Analysen hervorging.

Intention hierbei war es, den Unterschied in den Faserverbindungen (Streamlines) zu erhalten, die an der Tremorerzeugung beteiligt sind. Die FA wurde als quantitativer Parameter für jeden Patienten aus dem Trakt extrahiert und erlaubt eine Aussage über die mikrostrukturelle Integrität. Zunächst wurden präprozessierte FA-Karten auf Ebene des gesamten Gehirns mit Hilfe einer voxelbasierten Analyse für alle drei Messzeitpunkte erstellt. Eine ANOVA mit Messwiederholung wurde analog zu den anderen Analysen zwischen den drei FA-Karten durchgeführt. Der Cluster-Schwellenwert war $p < 0,001$ (unkorrigiert), Ergebnisse werden FWE korrigiert für $p < 0,05$ angegeben.

1.3. Ergebnisse

1.3.1 Demographische Daten der Patientenkohorte

Für die fMRT-Datenerhebung wurden im Erhebungszeitraum 21 Patient*innen eingeschlossen. Studienabbrüche zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten resultierten in einer Stichprobengröße von $N = 15$ für die Nachuntersuchung nach einem Monat und $N = 10$ für die Nachuntersuchung nach sechs Monaten. Die Gründe für die Studienabbrüche zu den unterschiedlichen Zeitpunkten sind in der unten stehenden Tabelle 2 zu finden:

Tab. 2: | Gründe für Studienabbrüche an beiden Nachuntersuchungszeitpunkten

post-1 Monat	<ul style="list-style-type: none"> - $N = 5$ Bildgebungsartefakte - $N = 1$ Datenverlust
post-6 Monate	<ul style="list-style-type: none"> - $N = 2$ erschienen ohne Angabe von Gründen nicht zur Nachuntersuchung - $N = 2$ Covid-Pandemie Einschränkungen - $N = 1$ Kontraindikation Implantation von Metall

Die Patientenkohorte der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen gestaltete sich wie folgt: 12/3 Männer/Frauen; Läsion links/rechts: 14/1; mittleres Alter $66,2 \pm 15,4$ Jahre; mittlere SDR $0,45 \pm 0,1$; Krankheitsdauer $31,7 \pm 11,0$ Jahre; Erkrankungsalter $34,5 \pm 16,5$ Jahre; Familienanamnese: positiv in 80,0%. Detaillierte demografische Informationen finden sich im Anhang der Publikation in Tabelle 1.

1.3.2 Ergebnisse Klinische Tremorskala

Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des Gesamtscores in der klinischen Untersuchung zu beiden Nachuntersuchungszeitpunkten. Nach einem Monat verringerte sich der Gesamtscore im Vergleich zur Untersuchung vor Intervention um $52,1 \pm 12,9$ % ($t(14) = 10,2$, $p < 0,001$; $d = 2,63$), nach sechs Monaten um $48,4 \pm 10,4$ % ($t(9) = 13,6$, $p < 0,001$; $d = 4,30$). Die analoge statistische Auswertung erfolgte für die Teilscore A, B und C - diese sind im Anhang der Publikation auf Seite 11-13 zu finden. Auch eine Visualisierung der Reduktion des Teilscores AB für die behandelte Hand für beide Nachuntersuchungszeitpunkten im Vergleich zur Baseline ist im Anhang der Publikation als Abbildung 2 zu finden. Der Teilscore AB zeigte für beide Nachuntersuchungszeitpunkte nur für die behandelte Seite eine signifikante Reduktion im Tremorscore (post-1 Monat Reduktion von $78,7 \pm$

11,5 % ($t(14) = 11,1$, $p < 0,001$, $d = 2,87$, post-6 Monate Reduktion von $71,6\% \pm 14,4\%$ ($t(9) = 19,3$; $p < 0,001$; $d = 6,10$). Die unbehandelte Seite zeigte keinen signifikanten Effekt. Der kombinierte Score aus Untersucherrating (Teil A) und dem praktischen Teil (B) für die obere Extremität zeigt ebenfalls eine signifikante Abnahme für die behandelte Seite an beiden Zeitpunkten und jeweils keine signifikante Änderung für die unbehandelte Seite. Analoges gilt für die Ergebnisse von Teilscore B.

Die Ergebnisse der ANOVA des für die obere Extremität zusammengesetzten AB Score für $N = 15$ zum post1-Monat Zeitpunkt zeigten einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ($F(1,14) = 48,3$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,775$) und der Seite ($F(1,14) = 71,3$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,836$), sowie eine signifikante Interaktion beider Faktoren ($F(1,14) = 142,9$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,911$). Analoge Ergebnisse zeigten sich für den post-6 Monate Zeitpunkt für $N = 10$ mit signifikantem Haupteffekt für die Faktoren Zeit $F(1,9) = 65,2$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,879$) und Seite ($F(1,9) = 43,2$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,828$) sowie eine signifikante Zeit-Seiten-Interaktion ($F(1,9) = 49,1$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,845$).

1.3.3 Ergebnisse fMRT

Während des Tremor-evozierenden Haltemanövers zeigten sich zu allen Zeitpunkten (Baseline / post-1 Monat / post-6 Monate) und für beide Seiten (behandelt / unbehandelt) typische Aktivierungscluster in Hirnarealen, die mit der Ausführung einer Bewegung der oberen Extremität zu erwarten sind. Signifikante Effekte in den ANOVAs im Sinne einer Änderung der Aktivierung zeigten sich nur für die Durchführung des Haltemanövers mit der behandelten oberen Extremität. Für die unbehandelte Seite zeigten sich keine signifikanten Effekte. Die 2x2 ANOVA für die Nachuntersuchung nach einem Monat zeigte signifikante Haupteffekte der Faktoren Zeit und Seite, aber keinen Interaktionseffekt für die behandelte Seite. Eine signifikante Reduktion der Aktivierung in der Nachuntersuchung nach einem Monat gegenüber der Baseline zeigte sich ausschließlich für die behandelte Hand im kontralateralen primären motorischen und primären sensorischen Kortex (im Gyrus prä- und postcentralis) sowie im ipsilateralen Kleinhirn in den Lobuli IV/V, VI und Vermis ($p < 0,001$, FWE-korrigiert für den Cluster-Schwellenwert $k=105$).

Die Reduktionen in der BOLD-Aktivierung sind in Abbildung 3 schematisch gelb markiert. Auch die beta-weights (Abbildung 1C der Publikation), die aus den ROIs des primär motorischen Kortex und des Kleinhirns extrahiert wurden, gaben eine Reduktion wieder.

Nach sechs Monaten zeigten sich diese distinkten und spezifischen Reduktionen in der Aktivierung robust reproduzierbar. Die Visualisierung dieser Deaktivierungscluster und die Abnahme der individuellen beta-weights ist in Abbildung 1B und 1D der Publikation zu finden. Eine Zunahme der Aktivierung konnte einen Monat nach MRgFUS im posterioren cingulären Kortex, im Precuneus und im angulären/parietalen inferioren Gyrus festgestellt werden ($p < 0,001$, korrigiert für FWE mit Clusterschwelle $k=61$). Für die Nachuntersuchung nach sechs Monaten zeigte sich zusätzlich ein signifikanter Interaktionseffekt Seite x Zeit. Die Interaktion zeigte Effekte im bilateralen Precuneus und Gyrus cinguli.

In der 2 x 3 ANOVA, die alle Zeitpunkte im Sinne einer Messwiederholungs-ANOVA umfasste, ließen sich die Ergebnisse reproduzieren: Beide Zeitpunkte zeigten signifikante Reduktionen der Aktivierung gegenüber der Baseline kontralateral im primären motorischen und primären sensorischen Kortex sowie in den ipsilateralen cerebellären Lobuli IV/V, VI und dem Vermis. Eine signifikante Zunahme der Aktivierung wurde in den 2 x 2 ANOVAs zu beiden Zeitpunkten in der und in der 2 x 3 ANOVA in Hirnregionen des Default Mode Network (Gyrus cinguli, Precuneus und Gyrus angularis) gefunden. Die mittels AAL-Atlas zugeordneten Hirnareale sind in Tabelle 4 bis 7 im Anhang der Publikation zu finden.

1.3.4 Ergebnisse DCM

Nach der MRgFUS ließen sich mittels DCM-Analyse Veränderungen in der Konnektivität zwischen Kleinhirn und primär motorischem Kortex detektieren. Alle Ergebnisse wurden mit einer A-posteriori-Wahrscheinlichkeit ($Pr > 95\%$) berichtet: Die exzitatorischen Verbindungen vom Kleinhirn zum primär motorischen Kortex zeigten sich sowohl nach einem Monat ($Pr = 0,65$), als auch nach sechs Monaten ($Pr = 0,66$) reduziert. Diese konsistente Reduktion der Konnektivität ist in der Abbildung 3 blau markiert dargestellt. Einen Monat nach der Intervention zeigte sich zusätzlich eine signifikante Erhöhung ($Pr = 1,20$) der exzitatorischen Verbindungen vom primär motorischen Kortex zum Kleinhirn. Die Ergebnisse der DCM sind in der Abb. 9 im Anhang der Publikation (S.22) visualisiert.

1.3.5 Ergebnisse DTI

Die Berechnung der Faserverbindungen von Kleinhirn bis Kortex (entsprechend dem DTC-Trakt) erfolgte für N = 13 Patient*innen zum Nachuntersuchungszeitpunkt nach einem Monat und für N = 9 Patient*innen nach sechs Monaten. Die probabilistische Traktographie zeigte nach der Ablation des VIM auf Höhe des Thalamus eine signifikante ($p_{\text{zweiseitig}} = 0,002$) Reduktion der Faserverbindungen (visualisiert in Abbildung 3 in grün).

Weiterhin zeigte sich eine signifikante lokale Reduktion ($p < 0.001$, FWE korrigiert) der mikrostrukturellen Integrität im Sinne einer Reduktion der FA innerhalb des DTC-Traktes in der Umgebung der Läsion zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach einem Monat (in Abbildung 3 rot visualisiert). Die FA-Werte auf Probandenebene sind in Tabelle 8 im Anhang der Publikation aufgeführt.

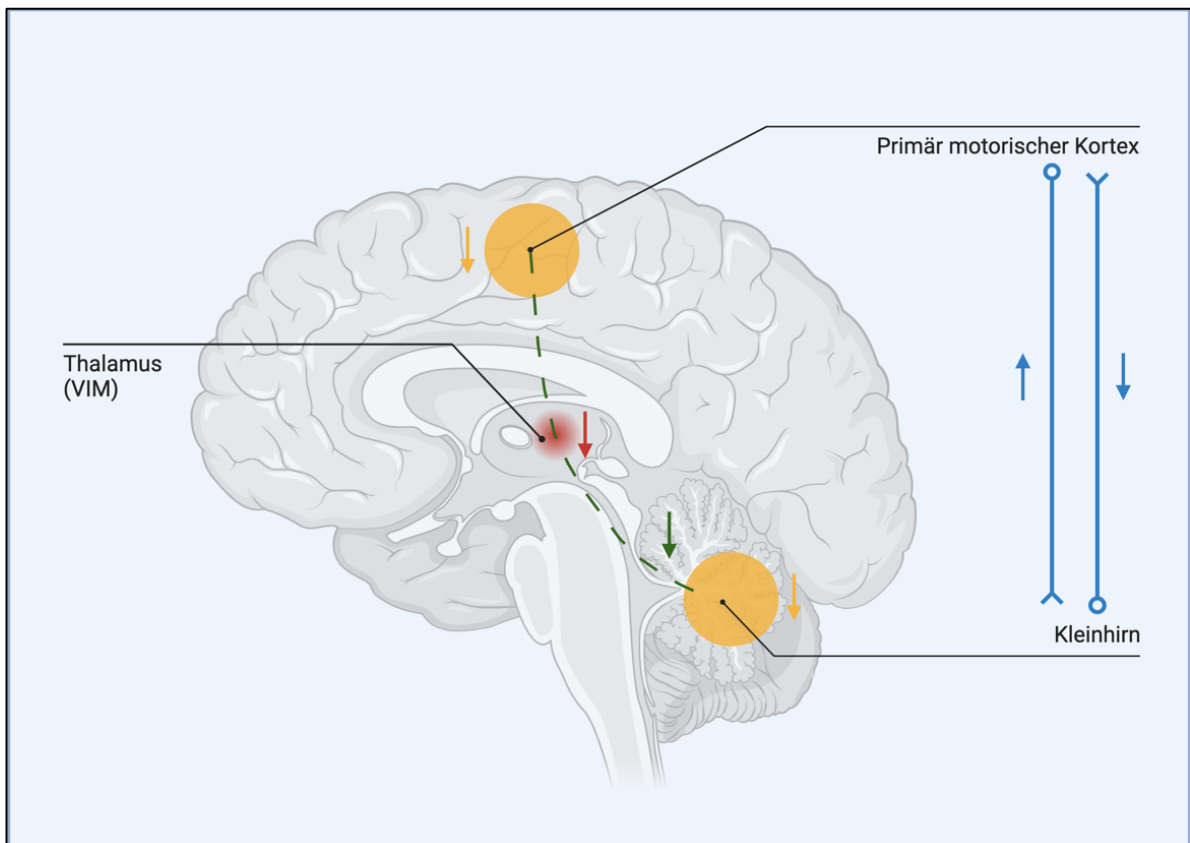


Abb. 3 | Effekte der MRgFUS auf das cerebello-thalamo-kortikale Netzwerk: Dargestellt sind die Veränderungen in den unterschiedlichen Modalitäten in beiden Nachuntersuchungen: Reduktionen der BOLD-Aktivität (gelb) im primär motorischen Kortex sowie im Kleinhirn; Reduktion der FA im Bereich der Läsion (rot); Reduktion der DTC-Streamlines (grün) und die Veränderungen der effektiven Konnektivität zwischen Kleinhirn und Motorkortex (blau). Alle gekennzeichneten Regionen werden als Teil des Tremornetzwerkes, das pathophysiologisch an der ET-Entstehung beteiligt ist, angesehen (Haubenberger und Hallett, 2018). Erstellt mit BioRender.com.

1.3.6 Unerwünschte Effekte der Behandlung

Zu den unerwünschten Effekten der MRgFUS-Behandlung innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von sechs Monaten gehörten in der beobachteten Kohorte unwillkürliche Bewegungen, Geschmacksstörungen, Dysmetrie, subjektive Unruhe, objektive Ataxie und Parästhesien.

In Tabelle 2 im Anhang der Publikation sind die unerwünschten Effekte patientenweise dargestellt. Nur eine Person aus der Patientenkohorte gab über sechs Monate hinaus persistierende unerwünschte Effekte im Sinne von mild ausgeprägten unwillkürlichen Bewegungen an, die jedoch zum Erhebungszeitpunkt schon teilweise rückläufig waren. Bei allen anderen Patient*innen waren die unerwünschten Effekte nach sechs Monaten vollständig regredient.

1.4 Diskussion

Der innovative Aspekt der Studie und ihr Alleinstellungsmerkmal liegen in der Anwendung und Vernetzung multimodaler Methoden, um der Frage nach den Effekten der MRgFUS auf das Tremornetzwerk nachzugehen. Die Auswirkungen auf neuronale Netzwerke nach thermischer Ablation im Bereich der VIM-Region werden hierbei auf unterschiedlichen Ebenen der strukturellen und funktionellen Konnektivität exploriert. Diese Studie ist die erste, die funktionelles Task-fMRT einsetzt, um die Effekte von MRgFUS bei Patient*innen mit ET zu untersuchen. Mit der Einführung der MRgFUS als minimal invasive Behandlung besteht die Möglichkeit der Nachbeobachtung des Langzeiteffektes unabhängig von einer kontinuierlichen Stimulation mittels funktioneller MRT. Darin unterscheidet sie sich von der bis dahin überwiegend etablierten Methode der THS: Bei dieser besteht die potentielle Gefahr der Erwärmung der Stimulationselektroden durch eine postoperative MRT-Bildgebung. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit die zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen der Behandlungen über einen längeren Zeitraum zu erforschen.

Die Untersuchung funktioneller Effekte nach Tremortherapie im Bereich des Thalamus ist seit langem ein Anliegen der funktionellen Hirnforschung. Bereits 1997 untersuchten Boecker et al. Patient*innen mit Parkinson-Tremor nach stereotaktischer Thalamotomie des VIM mittels PET-CT und fanden Veränderungen des regionalen Blutflusses in motorischen kortikalen Arealen als Ausdruck der Tremorreduktion. Während sich die MRgFUS als gleichwertige Behandlungsalternative zur THS etabliert, entstehen Forschungsansätze, um die Auswirkungen der Behandlung auf funktionelle Netzwerke, die an der Tremorentstehung beteiligt sind, zu untersuchen.

Nach aktuellem Stand der Literatur, ist die vorliegende Studie die einzige, die die Effekte der MRgFUS mittels funktionellem Task-fMRT untersucht hat.

Jang et al. (2016) untersuchten die Auswirkungen der MRgFUS auf neuronale Netzwerke mittels Resting-State fMRT. Sie zeigten vorübergehende Veränderungen der globalen Konnektivität. Sie konnten keine signifikanten Veränderungen der direkten Konnektivität zwischen dem Thalamus und den motorischen Kortexarealen feststellen und schlugen in der Diskussion eine Analyse mittels DCM vor, um diese möglichen Veränderungen nachzuweisen. Diese Art der Analyse wurde in der vorliegenden Studie durchgeführt und

zeigte neben einer konsistenten Reduktion der Konnektivität in Richtung Kortex eine vorübergehende Zunahme der Konnektivität vom Kortex in Richtung Kleinhirn. Zusätzlich zeigen die Ergebnisse von Jang et al. jedoch, dass nach Ablation im Bereich des Thalamus nicht nur in nachgeschalteten Kortex-Bereichen Veränderungen zu erwarten sind. Sie postulieren, dass funktionelle Konnektivität auch ohne direkte anatomische Projektionen bestehen kann.

Eine weitere aktuelle Studie, die funktionelle Effekte von MRgFUS ebenfalls mittels fMRT untersucht hat, ist eine Resting-State fMRT Studie, welche 2024 von Lin et al. veröffentlicht wurde. Hier wurden Veränderungen in der Konnektivität des motorischen Tremornetzwerkes festgestellt. Es fanden sich sowohl transiente Effekte für bis zu 3 Monate nach Behandlung als auch lang anhaltende Veränderungen. Als transiente Effekte zeigten sich eine global reduzierte Konnektivität. Als Langzeiteffekt zeigte sich eine Stabilisierung im kortikostriatalen Tremornetzwerk. Die Beobachtung von transienten und langfristigen Veränderungen im Tremornetzwerk wird durch die Ergebnisse der in dieser Zusammenfassung berichteten Studie bestätigt. Auch hier zeigten sich nach einem Monat transiente Effekte: In der DCM-Analyse zeigte sich eine vorübergehende signifikante Erhöhung der Konnektivität vom primär motorischen Kortex zum Kleinhirn, in der strukturellen Analyse eine lokale Reduktion der mikrostrukturellen Integrität. Nach Ablauf von sechs Monaten kehrten die FA-Werte wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Eine mögliche Erklärung dieser transienten und langanhaltenden Effekte sind Netzwerkmodulationen und Regenerationsmechanismen auf struktureller und funktioneller Ebene im Anschluss an die Behandlung.

Auch Park et al. (2017) gingen der Frage nach wie eine fokale Läsion zu dynamischen Veränderungen in der Konnektivität führt. Hierfür beobachteten diese acht Patient*innen mit ET nach VIM-MRgFUS mittels longitudinalem Resting-State fMRT. Die Studie postulierte Veränderungen der Konnektivität in den motorischen Schaltkreisen durch die Ablation des VIM und es erfolgte eine spektrale DCM-Analyse longitudinaler Resting-State fMRT Daten zu unterschiedlichen Nachbeobachtungszeitpunkten. Es fanden sich lang anhaltende symptombezogene Veränderungen in der effektiven Konnektivität des Nucleus dentatus mit dem ventrolateralen Thalamus und motorischen Hirnarealen. Es konnten im Gegensatz zu den Ergebnissen der in dieser Zusammenfassung berichteten Studie

keine Veränderungen der Konnektivität von Thalamus zu motorischem Kortex gefunden werden, was durch Park. et al. auf eine Veränderung der intrinsischen Konnektivität zurückgeführt wurde, die diesen Effekt maskiere.

Die Arbeitsgruppe von Park et. al erwähnt in der Diskussion der Ergebnisse, dass eine Untersuchung von Task-fMRT-Daten womöglich die Auswirkungen einer Thalamotomie und die zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen erklären könnte.

Langfristige Ergebnisse der in dieser Zusammenfassung berichteten Studie waren eine (I.) Reduktion der Faserverbindungen von Kleinhirn bis Kortex, (II.) eine signifikante Reduktion der BOLD-Aktivierung in motorischen und sensorischen Kortexarealen sowie in Bereichen des Kleinhirns und (III.) eine signifikante Erhöhung der exzitatorischen Verbindungen vom primär motorischen Kortex zum Kleinhirn in der DCM Analyse.

Die Beobachtungen der hier berichteten Studie lassen sich untergliedern in verschiedene Bereiche der komplexen Netzwerkorganisation des Gehirns in die strukturelle Konnektivität, die funktionelle Konnektivität und die effektive Konnektivität (Wein et al. 2021).

Diese verschiedenen Arten der Netzwerkverbindungen sind über die (I.) DTI, (II.) fMRT und (III.) DCM-Analyse abgebildet und ermöglichen in der Zusammenschau eine umfassende Betrachtung der MRgFUS-Effekte auf mögliche Tremornetzwerke, wie nach unserem Kenntnisstand noch keine andere Studie bis zu diesem Zeitpunkt.

Die BOLD-Aktivierungsminderung in den Analysen der fMRT manifestiert sich robust und reproduzierbar zu verschiedenen Zeitpunkten in den Nachuntersuchungen. Es zeigt sich insbesondere eine spezifische Abnahme der Aktivierung im primär motorischen und im primär sensorischen Kortex der behandelten Hemisphäre im Bereich des Handknobs sowie in Bereichen des Kleinhirns. Der Handknob ist ein Bereich im Gyrus präcentralis, der für die motorische Funktion der Hand zuständig ist.

Die Lokalisierung der Aktivitätsminderung im Handknobbereich scheint plausibel, da der Therapieeffekt vor allem an der oberen Extremität der Patient*innen zum Ausdruck kommt (Chang et al., 2018). Aus der im fMRT gefundenen Aktivitätsminderung im Kleinhirn lässt sich die Hypothese ableiten, dass die tremorgenerierende Aktivität im Kleinhirn durch eventuelle retrograde Effekte beziehungsweise Modulationen im cerebello-thalamo-kortikalen Tremornetzwerk vermindert wird. Zahlreiche Studien zeigen Veränderungen des

cerebello-thalamo-kortikalen Netzwerkes (Buijink et al., 2015) bei ET Patient*innen, so dass diese Hirnregionen mit großer Wahrscheinlichkeit an der Genese des Tremors beteiligt sind (Lenka et al., 2017; Dahmani et al., 2023). Interessanterweise wurden bei Patient*innen mit tremordominantem Parkinson, bei welchen mittlerweile auch erfolgreich VIM-MRgFUS angewendet wird, ähnliche Veränderungen in der Konnektivität zwischen VIM, Kleinhirn und motorischen Regionen gefunden (Zhang et al., 2016). Berg und Helmich, 2021 sehen das Kleinhirn als tremorgenerierenden Oszillator, der durch fehlende hemmende Mechanismen diese Oszillationen über den Thalamus auf den Kortex überträgt. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass diese fehlenden hemmenden Mechanismen über eine gestörte Rückkopplung von Kortex und Cerebellum zu erklären sind, welche sich nach MRgFUS normalisiert. Hierfür spricht die konsistent beobachtete Abnahme der effektiven Konnektivität von Kleinhirn zum primär motorischen Kortex nach MRgFUS. Die VIM-MRgFUS-Intervention kann als eine Unterbrechung des tremorverursachenden Antriebs auf der Ebene des VIM interpretiert werden (Berg und Helmich, 2021; Benito-León und Labiano-Fontcuberta, 2016).

Für langfristige Auswirkungen auf das Tremornetzwerk sprechen ebenso die robusten BOLD-Aktivitätsverminderungen zu allen Nachuntersuchungszeitpunkten im primär motorischen Kortex der behandelten Seite als auch kontralateral hierzu im Kleinhirn.

Die Analyse der strukturelle Netzwerkveränderungen mithilfe der DTI und der probabilistischen Traktographie untersuchte den dentato-rubro-thalamischen Trakt (DRTT) als Teil des Tremornetzwerkes. Es zeigte sich eine langfristige Reduktion der strukturellen Verbindungen von VIM und primär motorischem Kortex. Hierüber lassen sich die Ergebnisse der fMRT-Analysen mit den gefundenen strukturellen Veränderungen verknüpfen: Für die THS und die MRgFUS findet sich der DRTT in der Literatur als effektives Ziel für die Behandlung und gleichermaßen als mutmaßlicher Teil des Tremornetzwerkes (Schlaier et al., 2015; Miller et al., 2019). Der DRTT stellt den wichtigsten cerebellären Input zum VIM dar (Kapadia et al., 2020). Der Ort der distinkten Abnahme der BOLD-Aktivierung im Bereich des primär motorischen Kortex entspricht der kortikalen Projektionsstelle des in der Publikation beschriebenen DTC-Traktes als Fortsetzung des DRTT und seiner kortikalen Projektionen vom VIM ausgehend. Diese Hypothese lässt sich ebenfalls durch die DTI-Ergebnisse von Sammartino et al. (2016) stützen, welche die thalamo-kortikale

Endstrecke des DRTT nach Eintreten in den VIM im primär motorischen Kortex nachgewiesen haben. Somit lässt sich die in der probabilistischen Traktographie gefundene Reduktion der mikrostrukturellen Integrität als Folge der Ablation und die Reduktion der Faserverbindungen als Ursache der Aktivitätsänderungen im Bereich des sensomotorischen Kortex vermuten. Die Reduktion der Faserverbindungen deutet auf einen Verlust der strukturellen Verbindungen zwischen dem VIM und dem Handknobereich im primär motorischen Kortex durch die MRgFUS Behandlung hin.

Der enge Zusammenhang der funktionellen und strukturellen Veränderungen in verschiedenen Teilen des Tremornetzwerkes lässt sich anhand der Abbildung 3 nachvollziehen. In der Abbildung wird die enge anatomische Verbindung und die mutmaßliche Modulation des cerebello-thalamo-kortikalen Netzwerkes demonstriert.

Durch den Einsatz der DCM-Analyse erfolgte eine nähere Beleuchtung des mutmaßlich tremorgenerierenden Netzwerkes und der Beschaffenheit seiner Verknüpfungen. Dieser Teil der Studie könnte zukünftig zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie des ET beitragen. Die aus dieser Studie abgeleiteten Hypothesen sollten in Zukunft in Konnektivitätsanalysen größerer ET-Patientenkohorten überprüft werden. Die in der DTI durchgeführte Analyse konzentrierte sich insbesondere auf die Projektionen, die vom Kleinhirn zum Kortex ausgehen und ihre Affektion durch die Läsion von Faserverbindungen auf Höhe des Thalamus. Die Ergebnisse der DTI-Analyse in Zusammenschau mit den Reduktionen im fMRT lassen einen möglichen Therapieeffekt der VIM-MRgFUS ableiten. Die klinisch messbare Reduktion des Tremors kontralateral zur läsionierten VIM-Seite geht mit einer Reduktion der BOLD Aktivität im primär motorischen und der ipsilateralen Kleinhirnhemisphäre einher. Daraus lässt sich ableiten, dass die fokale Läsion des VIM, der als Verbindungsstelle zwischen dem Kleinhirn und dem primären motorischen Kortex bekannt ist, zu Tremor-supprimierenden Veränderungen im gesamten cerebello-thalamo-kortikalen Netzwerk führt, die teilweise (bei retrograden Effekten) über die anatomisch bekannten direkten Verschaltungen hinausgehen.

Ähnlich wie in Hypothesen zur Wirkweise der THS, kann man auch für die Wirkung der MRgFUS eine Normalisierung der pathologischen Netzwerkveränderungen annehmen (Herrington et al., 2016). Die in der Studie gefundenen Wirkungen der MRgFUS im Sinne

einer Reduktion der Aktivierung im primär motorischen Kortex und Kleinhirn lassen im Rückschluss die Vermutung zu, dass eine pathologische Überaktivierung in diesen Bereichen an der Tremorentstehung beteiligt ist. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine Herabregulierung der Aktivierung in diesen Bereichen einen therapeutischen Effekt im Sinne einer klinisch messbaren Tremorreduktion hat.

Die Beobachtung einer Zunahme der Aktivierung im Default Mode Network kann ebenfalls darauf hindeuten, dass auch hier Änderungen im Anschluss an die MRgFUS stattfinden. Es haben sich bereits einige Studien mit der Rolle des Default Mode Networks bei ET-Patient*innen beschäftigt und unter anderem Fang et al. postulierten einen Zusammenhang mit nicht-motorischen Symptomen des ET, die jedoch mit einer Minderung der Lebensqualität einhergehen können (Fang et al, 2015). Zu den nicht-motorischen Symptomen des ET zählen Apathie, Ängstlichkeit und Defizite in der Kognition. Bis zu diesem Zeitpunkt ist unklar, ob diese nicht-motorischen Symptome Teil der Erkrankung oder sekundäre Effekte sind (Musacchio et al., 2016). Diesen Aspekt und die gefundenen Veränderungen im Default Mode Network gilt es in weiteren Studien zur Konnektivität bei ET-Patient*innen zu beleuchten. Der Fokus der vorliegenden Publikation liegt jedoch auf den Veränderungen im Tremornetzwerk und dem Mechanismus der Tremorlyse.

Unter der Annahme, dass Anomalien in den cerebellären Schaltkreisen der Pathogenese der ET zugrunde liegen, die zu einer abnormalen synchronen oszillatorischen Aktivität innerhalb des thalamo-kortikalen Netzwerks und damit zum Tremor führen, lässt sich aus der vorliegenden Publikation die folgende Hypothese zur Tremorlyse mittels MRgFUS ableiten: Es erfolgt eine Unterbrechung des postulierten cerebello-thalamo-kortikalen Tremornetzwerks auf Ebene des Thalamus in Form von Ablation des VIM-Kerns.

Die vorliegende Publikation zeigt stabile Effekte über einen Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten. Diese Ergebnisse weisen auf einen langfristigen Effekt der Therapie hin. In der DCM-Analyse zeigt sich stabil der Effekt einer verminderten cerebello-kortikalen Konnektivität.

Studien wie die vorliegende, die den Effekt der MRgFUS auf das Tremornetzwerk untersuchen, sind von großer Bedeutung. Es ist wichtig, weitere Nachuntersuchungen von Patient*innen mit ähnlicher Methodik über einen längeren Zeitraum durchzuführen, um

Aussagen über die Stabilität der Behandlungseffekte machen zu können. Auch sollte untersucht werden, ob es analog zum Habituationseffekt bei der THS nach einem längeren Nachbeobachtungszeitraum zu einem Rezidiv des Tremors kommt und was die Ursachen dafür sind. Im Vergleich zur THS ist bei MRgFUS ein Habituationseffekt (Fasano und Helmich, 2019) nicht zu erwarten. Dieses Phänomen bezeichnet die Tatsache, dass es bei der THS nach einigen Monaten zu einer Art „Gewöhnung“ im Sinne eines Wirkverlustes der Stimulationstherapie kommen kann. Auch mit einer Intensivierung der Stimulation lässt sich diesem Problem nicht begegnen, im Gegenteil, es kann sogar zu einer Verschlechterung des Tremors kommen (Peters und Tisch, 2021). Da es sich bei der MRgFUS um ein ablatives Verfahren handelt, ist zu erwarten, dass sich insbesondere die längerfristigen Auswirkungen von denen der Stimulation unterscheiden.

In einer Studie, in der 79 Patient*innen mit ET und Parkinson-Tremor über einen Zeitraum von sechs Monaten nach MRgFUS nachbeobachtet wurden, konnte bei elf Patient*innen ein Rezidiv festgestellt werden. Hierbei wies insbesondere die Gruppe der Parkinson-Patient*innen einen hohen Anteil an Rezidiven auf. Die Zielgenauigkeit des MRgFUS-Verfahrens wurde als entscheidender Faktor für ein Rezidiv identifiziert (Bruno et al., 2021). Insbesondere durch die Methoden der Traktographie und der Kontrolle des tremorlytischen Effekts durch funktionelle Bildgebung bietet diese Studie Ansätze, um in Zukunft die Zielgenauigkeit zu verbessern und die Position der Läsion im Trakt und deren Auswirkung auf tremorgenerierende Hirnareale zu detektieren. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich nur wenige Langzeitbeobachtungsstudien mit relativ kleinen Patientenkohorten. Die bisher durchgeführten Studien deuten jedoch darauf hin, dass ein anhaltender Therapieeffekt bis zu einem Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren nach MRgFUS besteht (Cosgrove et al., 2022).

In der vorliegenden Studie zeigten sich keine schweren therapieassoziierten Nebenwirkungen wie Blutungen oder Infektionen. Auch Studien mit großen Stichprobengrößen wie einer systematischen literaturbasierten Metaanalyse, die 29 Studien und 619 Patient*innen untersuchte, zeigte die MRgFUS keine interventionsassoziierten Blutungen. Weiterhin zeigte ebendiese Studie, dass keine der mit der Intervention oder der Applikation des stereotaktischen Rahmens assoziierten Komplikationen über drei Monate hinaus bestand (Agrawal et al., 2021). Bei etablierten Verfahren wie der THS hingegen sind

therapieassoziierte Blutungen und Infektionen häufiger zu beobachten als bei der MRgFUS (Borges et al., 2023). Ein Vorteil der THS ist, dass mit diesem Verfahren auch axialer Tremor (Stimmtremor, Kinnremor) behandelt werden kann, da eine bilaterale Stimulation bei diesem Verfahren bereits etabliert und für diese Indikation zugelassen ist. Jedoch zeigt sich hier die Rate der unerwünschten Ereignisse höher als bei der unilateralen Stimulation (Alshaikh und Fishman, 2017). Da die bithalamische Behandlung auch mittels MRgFUS durch die FDA Anfang 2023 beschlossen wurde, ist zu erwarten, dass es in nächster Zeit zur Veröffentlichung größerer kontrollierter klinischer Studien kommen wird. Es bleibt abzuwarten, ob sich die MRgFUS in Effektivität und Nebenwirkungsrate bei bithalamischen Behandlungen der THS gleichwertig zeigt. Die Gefahr bei der Durchführung einer bilateralen MRgFUS liegt insbesondere in einer persistierenden Dysarthrie (Alshaikh und Fishman, 2017).

1.4.1 Limitationen

Als Limitation der Studie gilt die geringe Stichprobengröße mit einer Patientenkohorte von $N = 15$ zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach einem Monat und $N = 10$ nach sechs Monaten zu beachten. Weiterhin limitiert die Aufteilung in behandelte und unbehandelte Hemisphäre angesichts möglicherweise kreuzender Fasern die Beurteilung des Therapieeffektes. Dies ist in Anbetracht der Organisation des Gehirns in komplexen Netzwerken (Wein et al., 2021) und der Vielzahl an interhemisphärischen Verbindungen nur als Annäherung an einen „healthy-control“ Vergleich zu betrachten. Für die weitergehende Beurteilung des Therapieeffektes wäre ein Studiendesign mit Etablierung einer Kontrollgruppe sinnvoll, um die Ergebnisse dieser Studie in einer randomisierten kontrollierten Studie zu bestätigen. Eine dafür nötige Schein-Intervention und Verblindung erscheint in Anbetracht des Aufwandes und der bereits gesicherten sehr effektvollen tremorlytischen Therapie jedoch zweifelhaft und schwer zu vertreten.

1.5 Zusammenfassung

In dieser prospektiven Studie wurden neuronale Aktivitätsveränderungen und strukturelle Integrität nach Magnetresonanztomographie-gesteuerter fokussierter Ultraschalltherapie mit Ablation des Nucleus ventralis intermedius mittels multimodaler Methoden untersucht. Hierzu wurden Untersuchungen vor der Intervention und an zwei Nachbeobachtungszeitpunkten ausgewertet. Insgesamt wurden 15 Patient*innen mit Essentiellem Tremor mittels funktioneller und struktureller Bildgebung sowie mithilfe klinischer Tremorquantifizierung und Fragebögen verlaufsbeobachtet. Es zeigten sich distinkte und über die Zeit robuste Aktivitätsveränderungen in der funktionellen Bildgebung im Bereich des primär motorischen Kortex kontralateral zur behandelten Extremität und im Cerebellum ipsilateral. Diese zeigten sich zusammen mit einer Reduktion der post-thalamischen Faserverbindungen im Bereich des dentato-thalamo-kortikalen Traktes, über welchen beide Regionen verschaltet sind. Weiterhin zeigt sich eine robuste und langanhaltende Verminderung der Konnektivität dieser Bereiche. Postuliert wird eine Modulation des gesamten Tremornetzwerkes auf Höhe des Thalamus durch die Ablation des Nucleus ventralis intermedius. Diese Studie lässt sich trotz der Limitation einer geringen Stichprobengröße aufgrund der multimodalen Analyse als mögliche Hypothesengrundlage für weitere ähnliche Studien mit größerer Stichprobe einordnen. Die Erkenntnisse können letztlich zur Optimierung und Weiterentwicklung von Therapieansätzen für Patient*innen mit Essentiellem Tremor führen, indem sie zu einem besseren Verständnis der kurz- und längerfristigen Wirkweise der Läsion auf das Tremornetzwerk beitragen. Die Erforschung von strukturellen und funktionellen Netzwerkveränderungen nach der Behandlung könnte dazu beitragen, Parameter für eine erfolgreiche Therapie mit wenigen Nebenwirkungen zu identifizieren. Insbesondere durch Studien mit einem längerem Nachbeobachtungszeitraum könnten regelmäßige Bildgebungen und Bewertung der neuronalen Aktivität dazu führen, dass die Behandlung angepasst wird, um langfristige Wirksamkeit und Sicherheit zu gewährleisten. Beispielsweise könnten hierbei Verbesserungen der Zielpunkte vorgenommen werden. Die Studie zeigt eine bisher einzigartige integrative funktionelle und strukturelle Nachverfolgung nach Magnetresonanztomographie-gesteuerter fokussierter Ultraschalltherapie. Es zeigen sich Veränderungen in einem Netzwerkmodell aus Cerebellum, Thalamus und primär motorischem Kortex nach Therapie im Sinne von Reduktion von Faserverbindungen und Aktivierung, sowie Konnektivitätsänderungen durch die ablativ Therapie.

1.6 Literaturverzeichnis

Agrawal M, Garg K, Samala R, Rajan R, Naik V, Singh M. Outcome and Complications of MR Guided Focused Ultrasound for Essential Tremor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 2021;12:654711.

Alshaikh J, Fishman PS. Revisiting bilateral thalamotomy for tremor. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;158:103-107.

Ashburner J, Ridgway GR. Symmetric diffeomorphic modeling of longitudinal structural MRI. *Front Neurosci.* 2012; 6:197.

Axelrad JE, Louis ED, Honig LS, Flores I, Ross GW, Pahwa R, Lyons KE, Faust PL, Vonsattel JPG. Reduced Purkinje Cell Number in Essential Tremor: A Postmortem Study. *Arch Neurol* 2008; 65:101–107.

Benito-León J. Essential Tremor: A Neurodegenerative Disease? *Tremor Other Hyperkinetic Mov* 2014; 4:252

Benito-León J, Labiano-Fontcuberta A. Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Clinical Evidence. *Cerebellum* 2016; 15:253–262.

Berg KRE van den, Helmich RC. The Role of the Cerebellum in Tremor – Evidence from Neuroimaging. *Tremor Other Hyperkinetic Movements* 2021; 11:49.

Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G, Society the TTF of the IP and MD. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018; 33:75–87.

Boecker H, Weindl A, Brooks DJ, Ceballos-Baumann AO, Liedtke C, Miederer M, Sprenger T, Wagner KJ, Miederer I. GABAergic Dysfunction in Essential Tremor: An 11C-Flumazenil PET Study. *J Nucl Med* 2010; 51:1030–1035.

Boecker H, Wills AJ, Ceballos-Baumann A, Samuel M, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: A positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1996; 39:650–658.

Borges FFY, Cheyuo C, Lozano AM, Fasano A. Essential Tremor - Deep Brain Stimulation vs. Focused Ultrasound. *Expert Rev Neurother*. 2023; 23(7):603-619.

Brett M, Anton JL, Valabregue R, Poline JB. Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract] Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, 2002, Sendai, Japan. Available on CD-ROM in *NeuroImage*, Vol 16, No 2.

Bruno F, Catalucci A, Arrigoni F, ..., Masciocchi C. Comprehensive Evaluation of Factors Affecting Tremor Relapse after MRgFUS Thalamotomy: A Case-Control Study. *Brain Sci* 2021; 11:1183.

Buijink AW, van der Stouwe AM, Broersma M, Sharifi S, Groot PF, Speelman JD, Maurits NM, van Rootselaar AF. Motor network disruption in essential tremor: a functional and effective connectivity study. *Brain*. 2015;138(Pt 10):2934-2947.

Chang JW, Park CK, Lipsman N, ..., Elias WJ. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up. *Ann Neurol* 2018; 83:107–114.

Cosgrove GR, Lipsman N, Lozano AM, ..., Elias, WJ. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: 5-year follow-up results. *J Neurosurg* 2022;138(4):1028-1033.

Dahmani L, Bai Y, Li M, ..., Wang M. Focused ultrasound thalamotomy for tremor treatment impacts the cerebello-thalamo-cortical network. *npj Park's Dis* 2023; 9:90.

Dallapiazza RF, Vloo PD, Fomenko A, Lee DJ, Hamani C, Munhoz RP, Hodaie M, Lozano AM, Fasano A, Kalia SK. Considerations for Patient and Target Selection in

Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson's Disease 2018. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* (TB S, JC G, eds).

Deuschl G, Petersen I, Lorenz D, Christensen K. Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Mov Disord* 2015; 30:1327–1334.

Deuschl G., Schwingenschuh P et al., Tremor, S2k-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 14.06.24)

Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, Cussans E, Ramnani N. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *NeuroImage* 2009; 46:39–46.

Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, ..., Chang JW. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med* 2016; 375:730–739.

Engel K, Huckhagel T, Gulberti A, ..., Hamel, W. Towards unambiguous reporting of complications related to deep brain stimulation surgery: A retrospective single-center analysis and systematic review of the literature. *PLoS ONE* 2018; 13:e0198529.

Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1993: 225–234.

Fang W, Chen H, Wang H, ..., Luo T. Multiple Resting-State Networks Are Associated With Tremors and Cognitive Features in Essential Tremor. *Mov Disord*. 2015; 30(14):1926-1936.

Fasano A, Helmich RC. Tremor habituation to deep brain stimulation: Underlying mechanisms and solutions. *Mov Disord* 2019; 34:1761–1773.

Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *NeuroImage* 2003; 19:1273–1302

Gerbasi ME, Nambiar S, Reed S, Hennegan K, Hadker N, Eldar-Lissai A, Cosentino S. Essential tremor patients experience significant burden beyond tremor: A systematic literature review. *Front Neurol* 2022; 13:891446

Ghanouni P, Pauly KB, Elias WJ, Henderson J, Sheehan J, Monteith S, Wintermark M. Transcranial MRI-Guided Focused Ultrasound: A Review of the Technologic and Neurologic Applications. *Am J Roentgenol* 2015; 205:150–159.

Handforth A, Kosoyan HP, Kadam PA, Singh RP. Alcohol and Ganaxolone Suppress Tremor via Extra-Synaptic GABAA Receptors in the Harmaline Model of Essential Tremor. *Tremor Other Hyperkinetic Mov* 2023; 13:18.

Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. *New Engl J Medicine* 2018; 378:1802–1810.

Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol* 2016; 115:19–38.

Jang C, Park HJ, Chang WS, Pae C, Chang JW. Immediate and Longitudinal Alterations of Functional Networks after Thalamotomy in Essential Tremor. *Front Neurol* 2016;7:184. Published 2016 Oct 24.

Kapadia AN, Elias GJB, Boutet A, ..., Lozano AM. Multimodal MRI for MRgFUS in essential tremor: post-treatment radiological markers of clinical outcome. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:921–927.

Kapinos KA, Louis ED. Annual health care costs among Medicare Beneficiaries with essential tremor. *Parkinsonism & Related Disorders* 2022; 104:26–29

Keil VC, Borger V, Purrer V, ..., Pieper CC. MRI follow-up after magnetic resonance-guided focused ultrasound for non-invasive thalamotomy: the neuroradiologist's perspective. *Neuroradiology* 2020; 62:1111–1122.

Lenka A, Bhalsing KS, Panda R, Jhunjunwala K, Naduthota RM, Saini J, Bharath RD, Yadav R, Pal PK. Role of altered cerebello-thalamo-cortical network in the neurobiology of essential tremor. *Neuroradiology*. 2017;59(2):157-168.

Lin J, Kang X, Zhou J, Zhang D, Hu J, Lu H, Pan L, Lou X. Profiling functional networks identify activation of corticostriatal connectivity in ET patients after MRgFUS thalamotomy. *Neuroimage Clin*. 2024;42:103605.

Lorenz D, Poremba C, Papengut F, Schreiber S, Deuschl G. The psychosocial burden of essential tremor in an outpatient- and a community-based cohort. *Eur J Neurol* 2011; 18:972–979.

Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25:534–541.

Louis ED, Rios E, Henchcliffe C. How are we doing with the treatment of essential tremor (ET)? *Eur J Neurol* 2010; 17:882–884.

Meoded, A, Poretti, A, Mori, S, Zhang, J. Diffusion tensor imaging (DTI). in *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. Elsevier Scienc 2016.

Miller TR, Zhuo J, Eisenberg HM, Fishman PS, Melhem ER, Gullapalli R, Gandhi D. Targeting of the dentato-rubro-thalamic tract for MR-guided focused ultrasound treatment of essential tremor. *The neuroradiology journal* 2019; 32(6), 401–407.

Musacchio T, Purrer V, Papagianni A, Fleischer A, Mackenrodt D, Malsch C, Gelbrich G, Steigerwald F, Volkmann J, Klebe S. Non-Motor Symptoms of Essential Tremor Are Independent of Tremor Severity and Have an Impact on Quality of Life. *Tremor Other Hyperkinetic Mov* 2016; 6:361.

Nicoletti V, Cecchi P, Pesaresi I, Frosini D, Cosottini M, Ceravolo R. Cerebello-thalamo-cortical network is intrinsically altered in essential tremor: evidence from a resting state functional MRI study. *Sci Rep* 2020; 10:16661.

Park H-J, Pae C, Friston K, Jang C, Razi A, Zeidman P, Chang WS, Chang JW. Hierarchical Dynamic Causal Modeling of Resting-State fMRI Reveals Longitudinal Changes in Effective Connectivity in the Motor System after Thalamotomy for Essential Tremor. *Front Neurol* 2017; 8:346.

Pineda-Pardo JA, Máñez-Miró JU, López-Aguirre M, Rodríguez-Rojas R, Caballero-Insaurriaga J, M DÁ, Martínez-Fernández R, Obeso JA. Letter: The Role of Skull Thickness Beyond the Skull Density Ratio on MRgFUS Thalamotomy Feasibility: Which Patients Should We Exclude? *Neurosurgery* 2020; 86

Peters J, Tisch S. Habituation After Deep Brain Stimulation in Tremor Syndromes: Prevalence, Risk Factors and Long-Term Outcomes. *Front Neurol* 2021; 12:696950.

Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage* 2012; 59:2142–2154.

Sadeghi S, Mier D, Gerchen MF, Schmidt SNL, Hass J. Dynamic Causal Modeling for fMRI With Wilson-Cowan-Based Neuronal Equations. *Front Neurosci* 2020; 14:593867.

Sammartino F, Krishna V, King NKK, Lozano AM, Schwartz ML, Huang Y, Hodaie M (2016) Tractography-Based Ventral Intermediate Nucleus Targeting: Novel Methodology and Intraoperative Validation. *Mov Disord* 31:1217–1225.

Schlaier J, Anthofer J, Steib K, Fellner C, Rothenfusser E, Brawanski A, Lange M. Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: Targeting the Dentato-Rubro-Thalamic Tract? *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 2015; 18:105–112

Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J, ..., Goldfarb LG. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain* 2006; 129:2318–2331

Tio M, Tan E-K. Genetics of essential tremor. *Parkinsonism & Related Disorders* 2016; 22:S176–S178

Tröster AI, Pahwa R, Fields JA, Tanner CM, Lyons KE. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(6):367-373.

Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage* 2002; 15:273–289.

Wei H, Jafarian A, Zeidman P, Litvak V, Razi A, Hu D, Friston KJ. Bayesian fusion and multimodal DCM for EEG and fMRI. *Neuroimage* 2020; 211:116595

Wein S, Deco G, Tomé AM, Goldhacker M, Malloni WM, Greenlee MW, Lang EW. Brain Connectivity Studies on Structure-Function Relationships: A Short Survey with an Emphasis on Machine Learning. *Comput Intell Neurosci* 2021; 5573740.

Welton T, Cardoso F, Carr JA., Chan LL, Deuschl G, Jankovic J., Tan EK. Essential tremor. *Nature reviews. Disease primers* 2021; 7(1), 83.

Wong JK, Hess CW, Almeida L, Middlebrooks EH, Christou EA, Patrick EE, Shukla AW, Foote KD, Okun MS. Deep brain stimulation in essential tremor: targets, technology, and a comprehensive review of clinical outcomes. *Expert Rev Neurother* 2020; 20:319–331.

Yang Y, Zheng C, Chen B, Hernandez NC, Faust PL, Cai Z, Louis ED, Matuskey D. Decreased Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Binding in the Human Postmortem Essential Tremor Cerebellum: Decreased Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Binding in the Human Postmortem Essential Tremor Cerebellum: Evidence of Reduction in Synaptic Density. Preprint. *Res Sq.* 2023;rs.3.rs-2838184.

Zhang J, Feng T, Hou Y, Chan P, Wu T. Functional Connectivity of Vim Nucleus in Tremor- and Akinetic-/Rigid-Dominant Parkinson's Disease. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22:378–386.

2. Veröffentlichung

BRIEF REPORTS

Coherent Structural and Functional Network Changes after Thalamic Lesions in Essential Tremor

Emily D.R. Pohl,¹  Neeraj Upadhyay, PhD,¹ Xenia Kobeleva, MD,^{2,3} Veronika Purrer, MD,^{2,3}  Angelika Maurer, MSc,^{1,3}  Vera C. Keil, MD,^{4,5} Christine Kindler, MD,^{2,3} Valeri Borger, MD,⁶ Claus C. Pieper, MD,⁷ Simon Groetz, MD,⁴ Lukas Scheef, MD,¹ Jaroslaw Maciaczyk, MD,^{8,9} Hans Schild, MD,⁷ Hartmut Vatter, MD,⁶ Thomas Klockgether, MD,^{2,3} Alexander Radbruch, MD, JD,^{3,4} Ulrike Attenberger, MD,⁷ Ullrich Wüllner, MD, PhD,^{2,3}  and Henning Boecker, MD^{1,3*}

¹Division “Clinical Functional Imaging,” Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany ²Department of Neurology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany ³German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Bonn, Germany ⁴Department of Neuroradiology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany ⁵Department of Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam UMC, VUmc, Amsterdam, the Netherlands ⁶Department of Neurosurgery, University Hospital Bonn, Bonn, Germany ⁷Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany ⁸Stereotactic and Functional Neurosurgery, Department of Neurosurgery, University Hospital Bonn, Bonn, Germany ⁹Division of Neurosurgery, Department of Surgical Sciences, Dunedin School of Medicine, University of Otago, Dunedin, New Zealand

ABSTRACT: Background: Magnetic resonance-guided focused ultrasound of the ventral intermediate nucleus is a novel incisionless ablative treatment for essential tremor (ET).

Objective: The aim was to study the structural and functional network changes induced by unilateral sonication of the ventral intermediate nucleus in ET.

Methods: Fifteen essential tremor patients (66.2 ± 15.4 years) underwent probabilistic tractography

and functional magnetic resonance imaging (MRI) during unilateral postural tremor-eliciting tasks using 3-T MRI before, 1 month (N = 15), and 6 months (N = 10) post unilateral sonication.

Results: Tractography identified tract-specific alterations within the dentato-thalamo-cortical tract (DTCT) affected by the unilateral lesion after sonication. Relative to the treated hand, task-evoked activation was significantly reduced in contralateral primary sensorimotor cortex and ipsilateral cerebellar lobules IV/V and VI, and vermis. Dynamic causal modeling revealed a significant decrease in excitatory drive from the cerebellum to the contralateral sensorimotor cortex.

Conclusions: Thalamic lesions induced by sonication induce specific functional network changes within the DTCT, notably reducing excitatory input to ipsilateral sensorimotor cortex in ET. ©[2022] International Parkinson and Movement Disorder Society. © 2022 The Authors. *Movement Disorders* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of International Parkinson and Movement Disorder Society

Key Words: essential tremor; magnetic resonance imaging; brain networks; magnetic resonance-guided focused ultrasound; ventral intermediate nucleus

Essential tremor (ET) manifests as a postural and/or kinetic limb tremor that can be medically refractory and require stereotactic treatment.^{1,2} The thalamic ventral intermediate nucleus (VIM) is an established target for different stereotactic procedures in ET, including deep brain stimulation (DBS) and, more recently, magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS). MRgFUS utilizes ultrasonic waves for incisionless high-precision ablation of brain target sites.³⁻⁵ Clinical improvement after VIM MRgFUS treatment has been validated meta-analytically,⁶ and studies have shown long-term tremor suppression and quality-of-life improvements similar to DBS.⁷⁻¹⁰

ET is considered to result from neuronal oscillations,¹¹⁻¹³ and the “oscillating network hypothesis”¹³

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](#) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*Correspondence to: Dr. Henning Boecker, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, D-53127 Bonn, Germany; E-mail: henning.boecker@ukbonn.de

Emily D.R. Pohl, Neeraj Upadhyay, and Xenia Kobeleva share first authorship.

Relevant conflicts of interest/financial disclosures: The authors declare no conflicts of interest related to this study.

Funding agency: The MRgFUS facility was funded by the German Research Foundation (INST 1172/64-1).

Received: 3 March 2022; **Revised:** 2 May 2022; **Accepted:** 1 June 2022

Published online 23 June 2022 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.29130

postulates oscillatory activity within the cerebello-thalamo-cortical circuits (CTCC).¹⁴ Within this network, the VIM constitutes a “cerebellar receiving area” projecting its output toward the ipsilateral primary motor cortex (M1)¹⁵⁻¹⁷ via the dentato-thalamo-cortical tract (DTCT).¹⁸⁻²⁰

To unravel network changes induced by unilateral VIM MRgFUS treatment, we performed a longitudinal magnetic resonance imaging (MRI) study in 15 ET patients: functional magnetic resonance imaging (fMRI) was performed before, 1 month ($N = 15$), and 6 months ($N = 10$) post unilateral VIM MRgFUS treatment to examine (1) blood-oxygenation-level-dependent signal changes during unilateral forearm elevations and (2) modeling-directed network properties within the CTCC. Diffusion tensor imaging (DTI) and probabilistic tractography were applied to delineate the DTCT, and whole-brain voxel-based analyses of fractional anisotropy (FA) was used to visualize associated microstructural changes.

Patients and Methods

Patients

For details on study registry and ethics, see Supplementary Data.

Patients aged ≥ 18 years diagnosed with definite medication-refractory ET² were included. Patients with marked head tremor and/or other movement disorders were excluded. Patients' demographics, including age, handedness, duration of tremor, alcohol sensitivity, family history, and medication history, were recorded. On each of the four MRI examination days (or the day before), tremor was rated using the Fahn–Tolosa–Marin Clinical Rating Scale for tremor (FTM)^{21,22} (see Supplementary Data).

Stereotactic Intervention

MRgFUS of contralateral VIM was performed for the treatment of 14 right-handed patients and 1 left-handed patient (for details, see Supplementary Data).

Statistical Analyses of Clinical Data

Clinical data were analyzed using SPSS 28 (SPSS Inc., Chicago, IL). Normal distribution was verified using Shapiro–Wilk test. Most, but not all, data were normally distributed. Simulation studies have shown that paired t tests and the repeated measures analyses of variance (ANOVAs) are relatively robust to normal distribution assumption violations,²³ especially if no further assumption is violated.²⁴ Therefore, data were processed using parametric tests. For the FTM, two ANOVAs were calculated: (1) 2 (time: before/1-month

post MRgFUS) \times 2 (side: treated/untreated) and (2) 2 (time: before/6-month post-MRgFUS) \times 2 (side: treated/untreated). Post hoc, paired t tests were performed. P -values < 0.05 were regarded as statistically significant. Effect sizes are reported as partial eta squared (η_p^2) for ANOVAs and Cohens' d for post hoc tests. Data are presented as mean \pm standard deviation.

MRI Procedures

MRI Acquisition

T1-weighted images, task fMRI, and DTI were performed on a 3T-MRI System (Philips Healthcare, Best, the Netherlands) equipped with an eight-channel head coil.

fMRI Task

Task-fMRI examinations were performed 1 or 2 days before and subsequently 3 days, 1 month, and 6 months post MRgFUS. Here we report only the 1- and 6-month data, when local edema had faded²⁵ and clinical effects were robust. Postural tremor was elicited by forearm elevations followed by resting phases (Fig. APPENDIX S1; see Supplementary Data).

MRI Analyses

Details of the methods of MRI acquisition and fMRI-, dynamic causal model (DCM)- and DTI analyses are provided in the Supplementary Data.

Results

Clinical

Patients

Of 21 included patients, $N = 4$ were excluded due to imaging artifacts, $N = 1$ due to false DTI acquisition, and $N = 1$ due to missing data, resulting in a final sample size of $N = 15$ for 1-month post follow-up. At 6-month follow-up, $N = 5$ patients dropped out, $N = 2$ lost interest, $N = 2$ dropped out due to COVID pandemic restrictions, and $N = 1$ dropped out after receiving a metal implant.

Patient demographics were as follows: males/females: 12/3; lesion left/right: 14/1; mean age: 66.2 ± 15.4 years; mean skull density ratio: 0.45 ± 0.1 ; disease duration: 31.7 ± 11.0 years; age of onset: 34.5 ± 16.5 years; family history: positive in 80.0%. For detailed demographic and clinical information, see Table APPENDIX S1.

Side Effects

The side effects of the MRgFUS treatment within the follow-up period of 6 months included involuntary

movements, taste disturbance, dysmetria, subjective unsteadiness, objective ataxia, and paresthesia (Table S2).

Fahn–Tolosa–Marin Clinical Rating Scale for Tremor

Clinical Change in Tremor (AB Score) at 1-Month Follow-Up. The results of the ANOVA in 15 ET patients revealed a significant main effect of time ($F(1, 14) = 48.3; P < 0.001; \eta_p^2 = 0.775$), a significant main effect of side ($F(1, 14) = 71.3; P < 0.001; \eta_p^2 = 0.836$), and a significant time-by-side interaction ($F(1, 14) = 142.9; P < 0.001; \eta_p^2 = 0.911$).

Post hoc tests: as shown in Figure S2, subscore AB for the treated upper extremity showed a significant decrease from before to 1-month post MRgFUS (by $78.7 \pm 11.5\%$; $t(14) = 11.1; P < 0.001; d = 2.87$). For the untreated side no significant change (increase by $5.8 \pm 28.5\%$) was detected ($t(14) = -0.55; P = 0.589; d = -0.14$). Comparison between both sides showed that the decrease in the treated side was significantly larger ($t(14) = 11.96; P < 0.001; d = 3.09$).

Clinical Change in Tremor (AB Score) at 6-Month Follow-Up. Findings were similar to 1-month data, indicating a stable clinical effect. The results of the ANOVA for AB score after 6 months and paired t tests for total FTM score and subscores A, B (treated and untreated), and C are reported in Supplementary Data. Individual tremor scores are presented in Table S3.

Imaging Findings

Task-fMRI Data

Analysis of task-fMRI data for treated and untreated side before, 1-month, and 6-month post MRgFUS revealed typical activation clusters during tremor-eliciting arm elevations (Fig. S3; Tables S4 and S5).

ANOVA for analysis before versus 1-month post MRgFUS revealed a significant main effect of time and side but no significant time-by-side interaction (Fig. S4A,B). A significant reduction in activation from before to 1-month post MRgFUS was exclusively found for the treated hand in contralateral M1, contralateral primary sensory cortex and the lobules IV/V and VI, and vermis of the ipsilateral cerebellum ($P < 0.001$, corrected for family-wise error [FWE] with cluster threshold $k = 105$; Fig. 1A; Table S6). In addition, β -weights extracted from two regions of interest (ROIs), M1-ROI and cerebellum ROI, decreased from before to 1-month post MRgFUS for the treated arm (Fig. 1C) but not for the untreated arm. An increase in activation was found before to 1-month post MRgFUS in

posterior cingulate cortex/precuneus and angular/parietal inferior gyrus ($P < 0.001$, corrected for FWE with cluster threshold $k = 61$; Fig. S5).

The results were replicated in the 2×2 ANOVA for timepoints before versus 6-month post MRgFUS (Fig. 1B,D; Figures S6 and S7; Table S7). In addition, a significant time-by-side interaction was found in bilateral precuneus and bilateral cingulate gyrus (Fig. S6C).

Finally, subgroup analysis ($N = 10$), including all three timepoints (2×3 ANOVA), further supported results from both 2×2 ANOVAs (Fig. S8).

Dynamic Causal Modeling Data

MRgFUS led to substantial changes in long-range connections between M1 and the cerebellum (Fig. S9C, D). Excitatory connections from the cerebellum to M1 were reduced at 1- and 6-month post MRgFUS, and excitatory connections from M1 to the cerebellum were increased at 1-month post MRgFUS (compared to pre MRgFUS). All group contrasts had posterior probabilities $>95\%$, indicating a strong effect.

Fiber Tract and Microstructural Integrity Data

Probabilistic tractography showed the lesion to affect the DTCT on its route to the contralateral M1 handknob area (Fig. 2A,B), where a significant reduction in task-fMRI activation was found. DTCT streamline counts were reduced at 1-month post MRgFUS (Fig. 2C) in $N = 13$ subjects ($t(12) = -3.82, P_{2-tailed} = 0.002$) and at 6-month post MRgFUS (Fig. 2D) in $N = 9$ subjects ($t(8) = -2.48, P_{2-tailed} = 0.038$) amenable to streamline analyses (Table S8).

Local FA reduction within the DTCT is shown in Figure S10. A voxel-wise whole-brain level within subject-repeated measures ANOVA identified FA changes within the thalamus near the lesion ($k = 25$). Post hoc comparisons revealed that FA changes were significant only at 1-month post MRgFUS. For individual FA values before, 1-month and 6-month post MRgFUS, see Table S8.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study in ET investigating structural and functional effects within the CTCC after unilateral VIM MRgFUS. The lesion was located within the DTCT. Streamline counts in the DTCT were significantly reduced, indicating disruption of fiber connectivity. Reductions in FA were found within the tract (adjacent to the lesion) at 1-month post MRgFUS, indicating local tract-specific disruption of fiber microstructural integrity. Activation decreases were observed in contralateral primary sensorimotor

Functional MRI Group Analysis

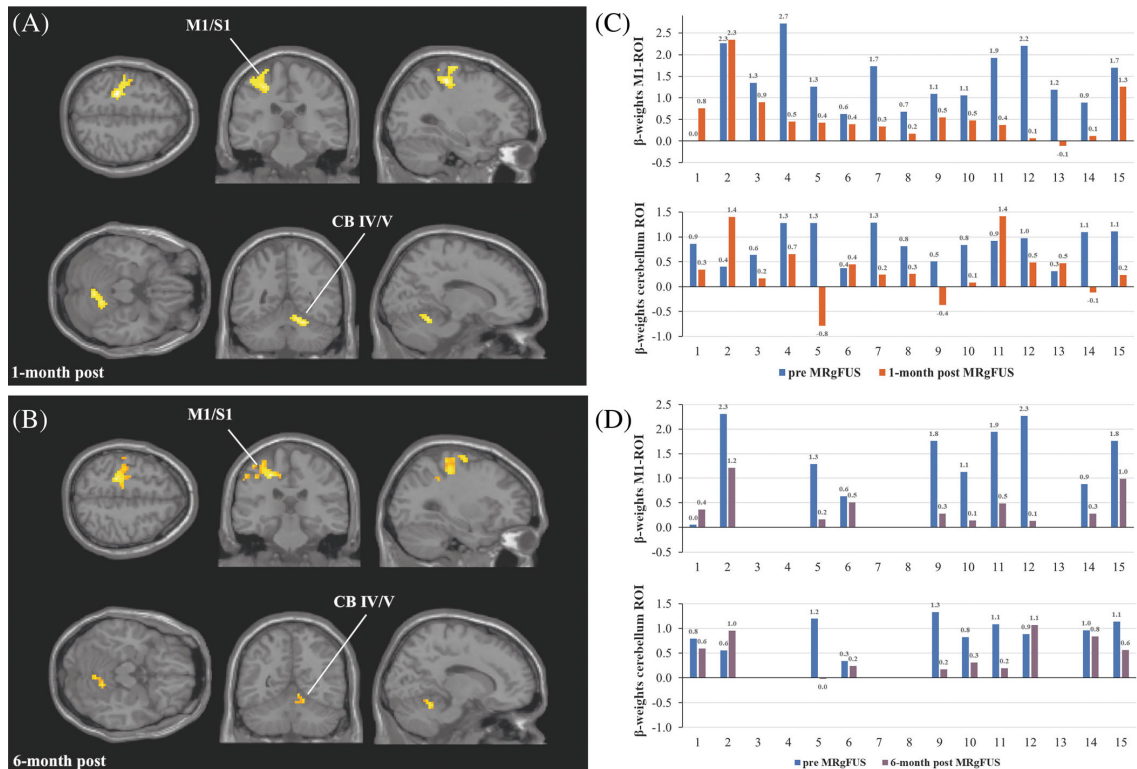


FIG. 1. fMRI group analysis: reduced activation of contralateral sensorimotor cortex and ipsilateral cerebellum (left); visualization of β -weights extracted from M1-ROI and cerebellum-ROI (right); **(A)** contrast pre MRgFUS versus 1-month post MRgFUS; N = 15; **(B)** contrast pre MRgFUS versus 6-month post MRgFUS; N = 10; **(C)** β -weights pre MRgFUS versus 1-month post MRgFUS; N = 15; **(D)** β -weights pre MRgFUS versus 6-month post MRgFUS; N = 10. Abbreviations: CB, cerebellum; CB IV/CB V, cerebellar lobules IV and V; M1, primary motor cortex; ROI, region of interest, S1, primary sensory cortex; fMRI, functional magnetic resonance imaging; MRgFUS, magnetic resonance-guided focused ultrasound. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

cortex, ipsilateral cerebellar lobules IV/V and VI, and vermis (IV/V and VI). DCM analyses in the tremor network (informed by Buijink and colleagues²⁶) found sustained reductions in excitatory drive from ipsilateral cerebellum to contralateral M1 at both timepoints.

Findings indicate long-range effects in the tremor network extending beyond the local VIM target that converge in the precentral gyrus and are in line with in vivo tractography data in ET patients, showing M1 as terminal thalamo-cortical projection of the DTCT.¹⁸⁻²⁰ The thalamo-cortical projections from the VIM nucleus to M1 are glutamatergic,^{27,28} and similarly, DCM analyses found reductions in excitatory drive from the cerebellum to M1. Moreover, significant reductions in task-evoked activity were found post-MRgFUS in ipsilateral sensorimotor cerebellum. Given that the VIM is innervated by excitatory glutamatergic projections from the dentate

nucleus,²⁸⁻³⁰ findings hint at normalization of pathological network overactivity. DCM analysis also informed about increased excitatory input from M1 to cerebellar lobules V and VIII at 1 month post-MRgFUS. This is an interesting observation, as activation increases were also reported during rest in cerebellar lobule V after DBS of the zona incerta.³¹

In summary, functional changes post-MRgFUS were identified in contralateral M1, along with micro- and macrostructural alterations within the affected DTCT. Based on these data, we propose a network model in which altered fiber connections from the cerebellum to M1 following VIM MRgFUS reduce excitatory drive from the cerebellum to M1. Remote changes in cerebellar activity hint at a normalization of previously aberrant activity within the CTCC.

As limitations, we acknowledge that DCM is a model-based procedure based on certain assumptions and that

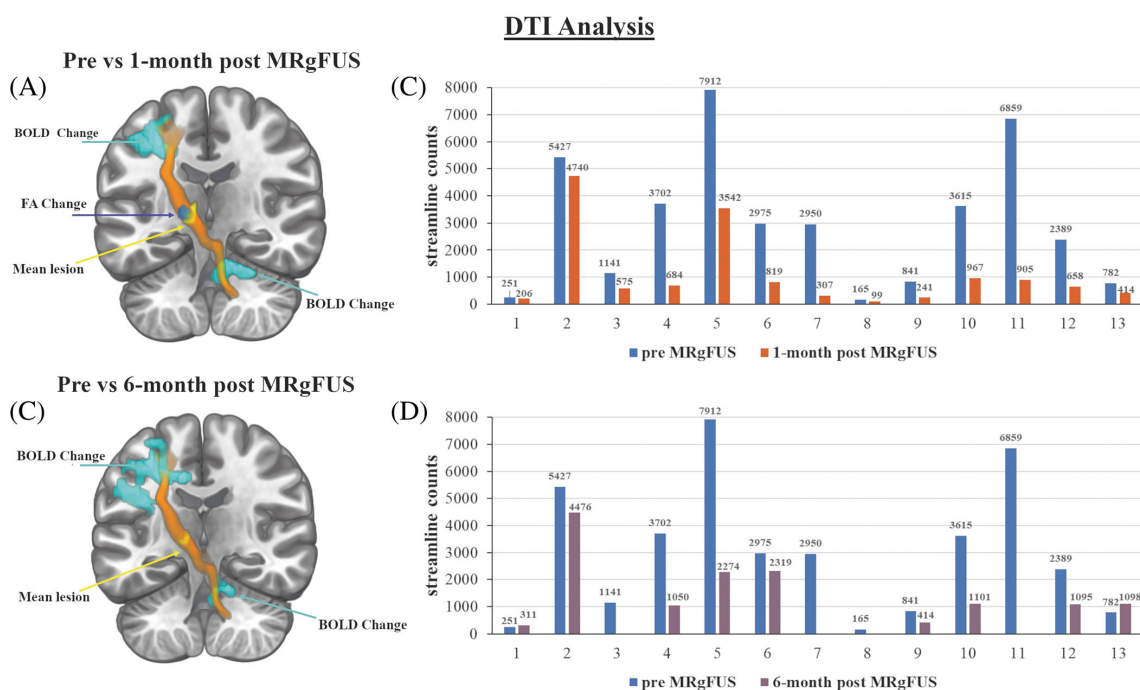


FIG. 2. DTI analysis: a qualitative presentation of the BOLD and DTI changes: (A) 1-month and (B) 6-month post MRgFUS, showing lesion (yellow), fractional anisotropy decrease (blue), BOLD decrease (turquoise), and within group-averaged dentato-thalamo-cortical tract (orange) for respective time points; visualization of streamline counts is presented in (C) pre (blue) and 1-month (orange) and (D) pre (blue) and 6-month (purple) post MRgFUS. Abbreviations: BOLD, blood-oxygenation-level-dependent; DTI, diffusion tensor imaging; FA, fractional anisotropy. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

in our study the estimation of the model relies on measures of blood flow changes instead of direct neural recordings. Further studies applying neuromodulative procedures might be used to confirm our assumptions and to draw causal interferences on cerebello-cerebral circuit function. Furthermore, we acknowledge the small sample size, $N = 10$ patients, at 6 months for functional analyses. It would be advantageous to conduct further longitudinal multimodal imaging studies in larger ET cohorts after MRgFUS to gain further insights into the functional and structural effects of MRgFUS. ■

Acknowledgments: We are grateful to the patients for their participation in this study. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

References

- Picillo M, Fasano A. Recent advances in essential tremor: surgical treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22(Suppl 1):S171–S175.
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus statement on the classification of tremors. From the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018;33(1):75–87.
- Jagannathan J, Sanghvi NT, Crum LA, et al. High-intensity focused ultrasound surgery of the brain: part 1—a historical perspective with modern applications. *Neurosurgery* 2009;64(2):201–210. discussion 210–201
- Boutet A, Ranjan M, Zhong J, et al. Focused ultrasound thalamotomy location determines clinical benefits in patients with essential tremor. *Brain* 2018;141(12):3405–3414.
- Kapadia AN, Elias GJB, Boutet A, et al. Multimodal MRI for MRgFUS in essential tremor: post-treatment radiological markers of clinical outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(9):921–927.
- Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurg Focus* 2018;44(2):E4
- Chang JW, Park CK, Lipsman N, et al. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: results at the 2-year follow-up. *Ann Neurol* 2018;83(1):107–114.

8. Harary M, Segar DJ, Hayes MT, Cosgrove GR. Unilateral thalamic deep brain stimulation versus focused ultrasound Thalamotomy for essential tremor. *World Neurosurg* 2019;126:e144–e152.
9. Langford BE, Ridley CJA, Beale RC, Caseby SCL, Marsh WJ, Richard L. Focused ultrasound Thalamotomy and other interventions for medication-refractory essential tremor: an indirect comparison of short-term impact on health-related quality of life. *Value Health* 2018;21(10):1168–1175.
10. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A randomized trial of focused ultrasound Thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016;375(8):730–739.
11. Llinas RR. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 1988;242(4886):1654–1664.
12. Madelein van der Stouwe AM, Nieuwhof F, Helmich RC. Tremor pathophysiology: lessons from neuroimaging. *Curr Opin Neurol* 2020;33(4):474–481.
13. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(9):378.
14. Raethjen J, Deuschl G. The oscillating central network of essential tremor. *Clin Neurophysiol* 2012;123(1):61–64.
15. Hyam JA, Owen SL, Kringelbach ML, et al. Contrasting connectivity of the ventralis intermedius and ventralis oralis posterior nuclei of the motor thalamus demonstrated by probabilistic tractography. *Neurosurgery* 2012;70(1):162–169. discussion 169.
16. Macchi G, Jones EG. Toward an agreement on terminology of nuclear and subnuclear divisions of the motor thalamus. *J Neurosurg* 1997;86(4):670–685.
17. Krack P, Dostrovsky J, Ilinsky I, et al. Surgery of the motor thalamus: problems with the present nomenclatures. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 3):S2–S8.
18. Akram H, Dayal V, Mahlknecht P, et al. Connectivity derived thalamic segmentation in deep brain stimulation for tremor. *Neuroimage Clin* 2018;18:130–142.
19. Ezponda A, Calvo-Imirizaldu M, Malmierca P, et al. Mapping the Cortical Connections of the Ventral Intermediate Nucleus (VIM) with Tractography in Patients Undergoing MRI-Guided High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Thalamotomy. *Radiological Society of North America. RSNA, 105th Scientific Assembly and Annual Meeting. Chicago; 2019.*
20. Klein JC, Barbe MT, Seifried C, et al. The tremor network targeted by successful VIM deep brain stimulation in humans. *Neurology* 2012;78(11):787–795.
21. TE Fahn S, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: TE JJ, ed. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1993:225–234.
22. Elble R, Bain P, Forjaz MJ, et al. Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Mov Disord* 2013;28(13):1793–1800.
23. Vasey MW, Thayer JF. The continuing problem of false positives in repeated measures ANOVA in psychophysiology: a multivariate solution. *Psychophysiology* 1987;24(4):479–486.
24. Berkovits I, Hancock GR, Nevitt J. Bootstrap resampling approaches for repeated measure designs: relative robustness to Sphericity and normality violations. *Educ Psychol Meas* 2000;60(6):877–892.
25. Keil VC, Borger V, Purrer V, et al. MRI follow-up after magnetic resonance-guided focused ultrasound for non-invasive thalamotomy: the neuroradiologist's perspective. *Neuroradiology* 2020;62(9):1111–1122.
26. Buijink AW, van der Stouwe AM, Broersma M, et al. Motor network disruption in essential tremor: a functional and effective connectivity study. *Brain* 2015;138(Pt 10):2934–2947.
27. Rouiller EM, Liang F, Babalian A, Moret V, Wiesendanger M. Cerebellothalamocortical and pallidothalamocortical projections to the primary and supplementary motor cortical areas: a multiple tracing study in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1994;345(2):185–213.
28. Milosevic L, Kalia SK, Hodaie M, Lozano AM, Popovic MR, Hutchison WD. Physiological mechanisms of thalamic ventral intermediate nucleus stimulation for tremor suppression. *Brain* 2018;141(7):2142–2155.
29. Asanuma C, Thach WT, Jones EG. Distribution of cerebellar terminations and their relation to other afferent terminations in the ventral lateral thalamic region of the monkey. *Brain Res* 1983;286(3):237–265.
30. Anderson ME, Turner RS. Activity of neurons in cerebellar-receiving and pallidal-receiving areas of the thalamus of the behaving monkey. *J Neurophysiol* 1991;66(3):879–893.
31. Awad A, Blomstedt P, Westling G, Eriksson J. Deep brain stimulation in the caudal zona incerta modulates the sensorimotor cerebello-cerebral circuit in essential tremor. *Neuroimage* 2020;209:116511.

Supporting Data

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site.

The Interaction between HLA-DRB1 and Smoking in Parkinson's Disease Revisited

Cloé Domenighetti, PhD,¹  Venceslas Douillard, PhD,² Pierre-Emmanuel Sugier, PhD,¹ Ashwin Ashok Kumar Sreelatha, PhD candidate,³ Claudia Schulte, MSc,^{4,5}  Sandeep Grover, PhD,³  Patrick May, PhD,⁶  Dheeraj R. Bobbili, PhD,⁶  Milena Radivojkov-Blagojevic, MSc,⁷ Peter Lichtner, PhD,⁷ Andrew B. Singleton, PhD,^{8,9} Dena G. Hernandez, PhD,⁸ Connor Edsall, PhD candidate,⁸ Pierre-Antoine Gourraud, PhD,² George D. Mellick, PhD,¹⁰ Alexander Zimprich, MD,¹¹ Walter Pirker, MD,¹² Ekaterina Rogaeva, PhD,¹³ Anthony E. Lang, MD,^{13,14,15,16} Sulev Koks, MD, PhD,^{17,18} Pille Taba, MD, PhD,^{19,20} Suzanne Lesage, PhD,²¹ Alexis Brice, MD,²¹ Jean-Christophe Corvol, MD, PhD,^{21,22}  Marie-Christine Chartier-Harlin, PhD,²³

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](#) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

*Correspondence to: Dr. Alexis Elbaz, INSERM U1018 CESP, Hôpital Paul Brousse, Bâtiment 15/16, 16 avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France; E-mail: alexis.elbaz@inserm.fr

Relevant conflicts of interest/financial disclosures: A.B.S. reports grants from Department of Defense, during the conduct of the study and grants from The Michael J. Fox Foundation, outside the submitted work. W.P. reports personal fees from Grünenthal, personal fees from AbbVie, personal fees from AOP Orphan, personal fees from Zambon, personal fees and other from Boehringer Ingelheim, personal fees from Stada, and personal fees from UCB Pharma, outside the submitted work. A.E.L. reports personal fees from AbbVie, personal fees from AFFiRis, personal fees from Janssen, personal fees from Biogen, personal fees from Merck, personal fees from Sun Pharma, personal fees from Corticobasal Solutions, personal fees from Sunovion, personal fees from Paladin, personal fees from Lilly, personal fees from Medtronic, personal fees from Theravance, personal fees from

Supplement to “Coherent structural and functional network changes after thalamic lesions in essential tremor”

Emily D. R. Pohl, Neeraj Upadhyay, PhD, Xenia Kobeleva, MD, Veronika Purrer, MD, Angelika Maurer, MSc, Vera C. Keil, MD, Christine Kindler, MD, Valeri Borger, MD, Claus C. Pieper, MD, Simon Groetz, MD, Lukas Scheef, MD, Jaroslaw Maciaczyk, MD, Hans Schild, MD, Hartmut Vatter, MD, Thomas Klockgether, MD, Alexander Radbruch, MD, JD Ulrike Attenberger, MD, Ullrich Wüllner, MD, PhD, Henning Boecker, MD

Table of contents

Abbreviations	52
Material and Methods	53
Study registry and ethical approval	53
Stereotactic intervention	53
Fahn-Tolosa-Marin Clinical Rating Scale assessment	53
MRI Procedures	54
Scanning parameters	54
Task-fMRI	54
Analysis	55
FMRI Preprocessing	55
FMRI Subject-level models	55
FMRI Group-level analysis	55
DCM analysis	56
DTI analysis	56
Results	58
Patient Demographics	58
Side effects of the MRgFUS Procedure	59
Clinical tremor ratings	60
AB-score at 6-month follow-up	61
Total-score and subscores at 1-month follow-up	61
Total-score and subscores at 6-month follow-up	62
FMRI Imaging Findings	62
FMRI Group analyses	65
2x2 ANOVA (pre/1-month post MRgFUS x treated/untreated side; N=15)	65
2x2 ANOVA (pre/6-month post MRgFUS x treated/untreated side; N=10)	67
2x3 ANOVA (treated/untreated x pre MRgFUS/1-month post/6-month post MRgFUS; N=10)	69
DCM data	71
DTI data	71
References	73

Abbreviations

DCM	dynamic causal modelling
DTI	diffusion tensor imaging
DTCT	dentato-thalamo-cortical tract
FA	fractional anisotropy
fMRI	functional MRI
FWE	family wise error
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	magnetization prepared rapid gradient-echo
MRgFUS	magnetic resonance-guided focused ultrasound
PEB	parametric empirical Bayesian
S1	primary sensory cortex
SPM	statistical parametric mapping
ROI	regions of interest

Material and Methods

Study registry and ethical approval

Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) inclusion criteria are detailed in German Clinical Trials registry (DRKS00016695).

Patients were informed about the purpose and possible risks before providing written informed consent. The study was approved by the local ethics committee of the University Hospital Bonn (Nr. 207/06) and accorded to the Declaration of Helsinki.

Stereotactic intervention

A preoperative CT scan was obtained to determine a skull density ratio ≥ 0.3 . Lesions were induced by thermal ablation (ExAblate Neuro 4000, Insightec) using on average 4.5 ± 1.5 sonications $>55^\circ\text{C}$, according to a published procedure using standard atlas-based stereotactic approximations¹. Diffusion tensor imaging (DTI) allowed visualizing specifically the dentato-thalamo-cortical tract (DTCT) while avoiding the corticospinal and the medial lemniscus tracts. Subthreshold sonications ($<45^\circ\text{C}$) were performed before the treatment sonications ($>55^\circ\text{C}$), allowing a neurologist to identify targets with best tremor reduction and absence of adverse effects. Task-functional MRI (fMRI) examinations were performed 1 or 2 days before, and subsequently 3 days, 1 month, and 6 months post MRgFUS. Here we report only the 1-month and the 6-month data, when local edema has faded¹ and clinical effects were robust.

Fahn-Tolosa-Marin Clinical Rating Scale assessment

In addition to the standard subdivisions (A, B and C), a subscore AB was calculated exclusively for the upper extremities. Subscores B and AB were calculated independently for treated and untreated sides.

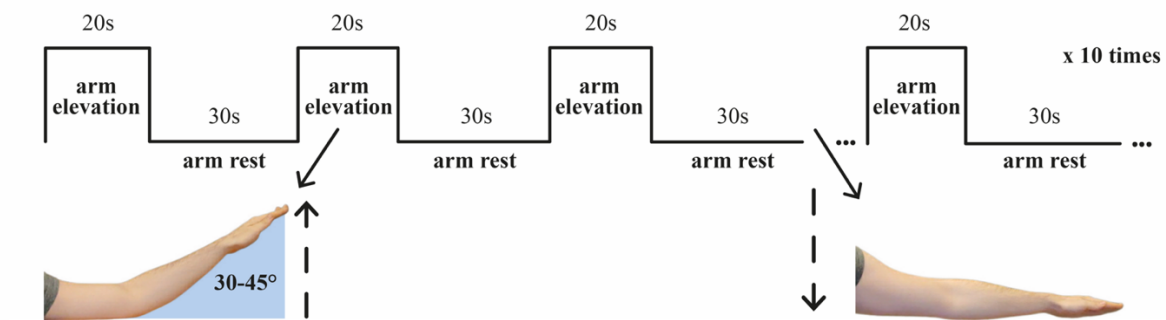
MRI Procedures

Scanning parameters

T1-weighted data set: 3D-FFE, TE/TR: 3.9/7.6 ms, flip angle: 15° , spatial resolution $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, scan duration: 4:39 min. Task-fMRI: single-shot gradient-echo-EPI, TE/TR: 35/2595 ms, flip angle: 90° , spatial resolution: $3.59 \times 3.59 \times 3.59 \text{ mm}^3$, no gap, scan duration: 8:44 min. DTI: single-shot EPI spin-echo sequence, TE/TR: 65/7780 ms, flip angle: 90° , 56 gradient directions: $b = 1200 \text{ s/mm}^2$, $6 \times b = 0 \text{ s/mm}^2$, spatial resolution: $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$, scan time: 8:94 min. To correct for susceptibility-induced geometric distortions a scan without diffusion weighting ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) and opposite phase encoding direction was acquired.

Task-fMRI

Postural tremor was elicited by 10 forearm elevations of 20 s duration in a block design. During the task, the upper arm was left in a comfortable resting position, while the forearm was elevated at $30\text{-}45^\circ$ angles. All holding maneuvers alternated with rest phases of 30 s. Timings were instructed by visual commands on a LCD monitor (NordicNeuroLab Inc., Milwaukee, USA) positioned at the rear of the scanner using the software Presentation (Presentation Software®, Version 16.5, 2004, Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA, USA).



Supplementary Figure 1 | Schematic visualization of the fMRI paradigm (block design): First, fMRI sessions were recorded with the left, then with the right arm. Practice sessions were performed outside and inside the scanner.

Analysis

FMRI Preprocessing

Preprocessing and analysis were performed using SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). Data of one left-handed patient were L-R flipped. An individual mean T1-volume was calculated using longitudinal registration² and normalized to Montreal Neurological Institute (MNI)-space. The fMRI data were realigned and normalized after co-registration to the individual mean T1-volume. By applying the transformation matrices, all individual functional time series were normalized³ and spatially smoothed (6 mm full width at half maximum Gaussian kernel).

FMRI Subject-level models

Sessions pre and 1-month post, respectively, 6-month post MRgFUS of each patient were entered into two separate subject-level models with 4 sessions each: first model included the sessions (i) treated side pre MRgFUS, (ii) treated side 1-month post MRgFUS, (iii) untreated side pre MRgFUS, and (iv) untreated side 1-month post MRgFUS; the second model was set up identically with the pre- and 6-month data. At subject-level, contrasts were created for raised arm treated/untreated against the implicit baseline at each timepoint pre/post MRgFUS (1- and 6-month).

FMRI Group-level analysis

Group-level analysis allowed determining differences in activation between side and timepoints. Contrast images 'raised arm' from subject-level were entered into a 2 (time: pre/post) x 2 (side: treated/untreated) repeated-measures ANOVA. For statistical power and in order to include as many patients as possible, we chose to conduct two separate 2x2 ANOVAs for each follow up timepoint (N=15 subjects for 1-month post; N=10 subjects for 6-month post). We added a 2x3 ANOVA (including all three timepoints) with a smaller group size (N=10 patients) to the supplementary material. Post-hoc comparisons were calculated as t-contrasts in the ANOVA designs. Significance was considered at cluster-defining threshold of $p < 0.001$ (uncorrected) and a family wise error (FWE-corrected) threshold of $p < 0.05$. Anatomical localizations of activation peaks were determined using the statistical parametric mapping (SPM) AAL-3 Atlas⁴.

DCM analysis

We estimated downstream effective connectivity from cerebellum to M1 using deterministic two-state dynamic causal modelling (DCM), with slice-timing correction⁵. Two-state DCM incorporates excitatory and inhibitory subpopulations in each region. It constrains between-region connections as glutamatergic and excitatory, following the organization of real cortical hierarchies. Two regions of interest (ROI), M1 and cerebellum, were defined for each patient, the latter using lobules V and VIII from SUIIT cerebellar atlas⁶. M1 was defined based on the overlap of the average activity of each subject and the mean group activity during the motor task at pre MRgFUS (thresholding at $t > 2$) and M1 from the SPM TD Labels Atlas^{7,8}. This ensured that the ROI showed task-related modulation of the M1 region in each subject.

A Parametric Empirical Bayesian framework (PEB) was used to model the effects at the subject and group-level⁹. The DCM had two levels: session and subject level DCM (1) and group-level PEB (2). For session and subject level, fully-connected models (i.e. between both ROIs plus self-connections) were estimated for each session and subject separately. Besides a direct effect of the motor task on M1 activity, we included the task regressor as a modulatory input on the connections of all regions (**Supplementary Fig. 9A+B**).

The session- and subject-specific DCMs were submitted to a PEB for group inference to calculate group averages per session and of the contrast pre and post MRgFUS. Lastly, we computed the Bayesian Model Average, which is the average of the parameters from different models, weighted by posterior probabilities of the models¹⁰. In Bayesian statistics there is no concept of statistical significance testing, therefore we chose to report the effects that survived the non-zero criterion with a posterior probability of 95%, indicating a strong and robust effect.

DTI analysis

DTI images were preprocessed using FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>)¹¹. First, we corrected for susceptibility distortions applying the ‘topup’ toolbox on the reverse phase encoding $b=0$ image. This created a field corrected mask used to correct for eddy currents and motion using the ‘eddy’ toolbox. Bayesian estimation and crossing fiber modeling along the principal diffusion directions was calculated using the bedpost toolbox for all three timepoints to perform probabilistic tractography¹².

We also implemented a weighted least square fit method to extract FA maps for each individual at each timepoint.

To determine the DTCT and the anatomical relation to the lesion, probabilistic streamlines were generated from ipsilateral dentate nucleus to contralateral M1 region via ipsilateral superior cerebellar peduncle, and contralateral thalamus in standard MNI space at all three timepoints. The same M1 ROI was used as for the functional analyses (see description DCM analysis) and restricted to the motor handknob region to retrieve a precise count of streamlines matching with the functional task. DTCT streamline counts could only be calculated in N=13 subjects 1-month post due to incomplete volume coverage in N=2 patients and in N=9 subjects 6-month post due to dropouts. All ROIs were nonlinearly registered to individual space and probabilistic tractography was performed using parameters in the 'probtrackx2' toolbox¹³ described before¹⁴.

Microstructural integrity was assessed on the whole-brain level using voxel-based analysis on FA maps from all three timepoints. The FA maps were imported to SPM analysis pipeline and reoriented to the anterior commissure - posterior commissure plane. Later, each map was normalized to the MNI 2 mm atlas space to create common spatial space and minimize registration-related errors in group comparisons. Smoothing of 6 mm was applied to the FA maps. An absolute threshold of 0.2 was applied to reduce inter-subject variability and partial volume effects. A within subject repeated measure ANOVA was performed at whole-brain level between the three normalized and smoothed FA maps. Significance was considered at a cluster defining threshold of $p < 0.001$ (uncorrected), and results were reported at FWE-corrected threshold of $p < 0.05$.

Results

Patient Demographics

Supplementary Table 1: Patient Demographics.

Clinical Characteristics	Pt1*	Pt2*	Pt3	Pt4	Pt5*	Pt6*	Pt7*	Pt8	Pt9	Pt10*	Pt11*	Pt12*	Pt13	Pt14*	Pt15*
Age (Years)	63	79	50	40	32	76	57	83	80	76	71	70	79	74	63
Gender	M	M	M	M	M	F	M	M	F	M	M	M	M	M	F
Handedness	R	R	R	R	L	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
VIM lesion	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
Onset (Age)	48	39	17	18	6	46	15	35	62	40	17	50	50	44	30
Duration (Years)	15	40	33	22	26	30	42	48	18	36	54	20	29	30	33
Dominant side of Tremor (UE)	R=L	R=L	L>R	R>L	R=L	R>L	R=L	R>L	R=L	R>L	L>R	R>L	L>R	R>L	R>L
Family history	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	N/A
Alcohol sensitivity	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Drug attempts	2	3	3	4	1	2	2	3	3	5	4	4	2	6	3
Drug effect	no effect	slight /ADR	slight /ADR	slight /ADR	slight /ADR	slight /ADR	slight /ADR	slight /ADR	no effect	slight /ADR	good effect	good effect	slight /ADR	slight /ADR	good effect
SDR	0.39	0.46	0.40	0.32	0.55	0.35	0.51	0.32	0.40	0.55	0.51	0.45	0.47	0.42	0.66

Drug attempts = number of different medications attempted, no effect = no tremor reduction by medication, slight = slight tremor reduction by medication, good effect = marked tremor reduction by medication, Pt* = Patient has received the 6-month fMRI-follow-up and has been included into the subgroup 2x2 ANOVA (pre MRgFUS vs. 6-month post MRgFUS) and the 2x3 ANOVA (pre, 1-month post, 6-month post MRgFUS). Abbreviations: Pt = Patient, M = male, F = female; R = right, L = left, ADR = adverse drug effects, SDR = skull density ratio, N/A = not available.

Side effects of the MRgFUS Procedure

Supplementary Table 2: Side effects 1-3 days MRgFUS, 1-month post and 6-month post MRgFUS.

	Pt1*	Pt2*	Pt3	Pt4	Pt5*	Pt6*	Pt7*	Pt8
T1	U mi c	P mi p	U mi c P mi p	sl mi c	P# mi p U mi c	U mi c	G mi c Dm mi c sl mi c	T mo c G mo c
T2	P mo c T mi no	U mi c sl mi p	T mi no	/	/	P mi no T mi no	T mo no	/
T3	/	/	N/A	N/A	/			/
	Pt9	Pt10*	Pt11*	Pt12*	Pt13	Pt14*	Pt15*	
T1	/	P mo c U mi c	/	/	G mo c	P mi p G mi c T mi c	/	
T2	T mi no	T mi c sl# mi c	T mi no	G mo c Dm mi c I‡ mi p T mi c	sl mi c		/	
T3	sl mi p		/	/	/		/	

The first column indicates the side effect, the second the severity (rated as mild, moderate or severe) and the third the regredience of side effects (rated as not, partially or completely regredient). Abbreviations: Pt = Patient, Pt* = Patient has received the 6-month fMRI-follow, T1 = 1-3 days post, T2 = 1 month post, T3 = 6 months post, Dm = Dysmetria, P = paraesthesia, U = subjective unsteadiness, sl = subjective involuntary movements, I = involuntary movements observed on physical examination, T = taste disturbances, G = objective gait ataxia, / = no side effects, mi = mild, mo = moderate, c = completely regredient, p = partially regredient, no = not regredient, / = no reporting of side effects at follow-up, N/A = not available (no further follow up)

Paraesthesias and involuntary movements in multiple body parts were combined in "P" and "sl"

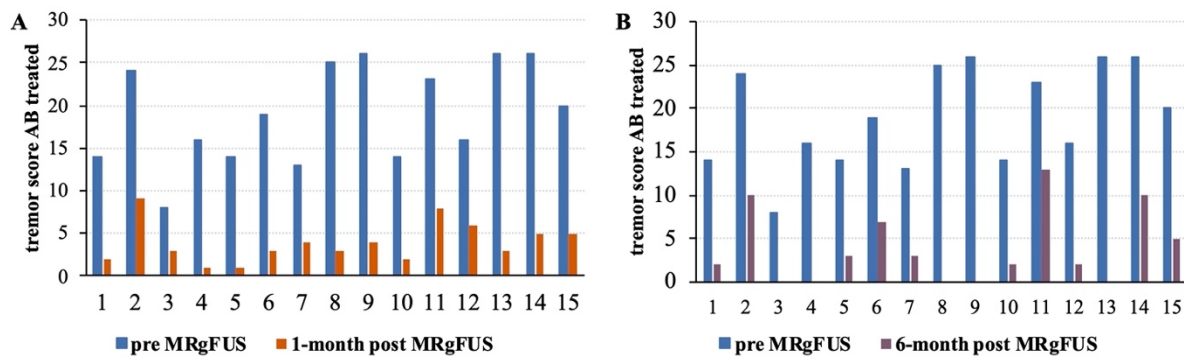
† Postinterventional gait ataxia partially recovered and was only rated as "subjective unsteadiness" in the follow up visits

‡ Most likely dystonic movements of the right thumb on physical examination

Clinical tremor ratings**Supplementary Table 3:** Clinical tremor ratings pre, 1-month post and 6-month post MRgFUS.

FTM subscore	Pt1	Pt2	Pt3	Pt4	Pt5	Pt6	Pt7	Pt8	Pt9	Pt10	Pt11	Pt12	Pt13	Pt14	Pt15
FTM total pre	51	81	32	52	40	60	43	69	83	44	78	58	89	74	62
FTM A pre	18	26	10	21	9	19	16	18	26	8	22	21	29	22	17
FTM B pre	17	36	15	18	19	25	16	32	32	24	36	19	36	33	25
FTM B pre treat	8	16	4	8	11	11	7	16	16	10	16	9	16	16	13
FTM AB pre treat	14	24	8	16	14	19	13	25	26	14	23	16	26	26	20
FTM C pre	16	19	7	13	12	16	11	19	25	12	20	18	24	19	20
FTM total 1M post	20	46	22	17	12	29	22	20	36	24	43	42	37	31	33
FTM A 1M post	8	13	7	7	3	19	8	5	13	5	16	18	14	12	11
FTM B 1M post	9	25	13	8	6	9	12	14	16	16	23	20	17	15	19
FTM B 1M post treat	2	7	3	1	1	1	3	3	4	2	6	4	3	3	4
FTM AB 1M post treat	2	9	3	1	1	3	4	3	4	2	8	6	3	5	5
FTM C 1M post	3	8	2	2	3	1	2	1	7	3	4	4	6	4	3
FTM total 6M post	16	41	-	-	19	29	26	-	-	18	51	31	-	47	34
FTM A 6M post	5	8	-	-	11	11	10	-	-	8	10	10	-	15	15
FTM B 6M post	9	23	-	-	7	15	12	-	-	8	28	16	-	24	16
FTM B 6M post treat	2	8	-	-	1	4	2	-	-	0	10	2	-	7	3
FTM AB 6M post treat	2	10	-	-	3	7	3	-	-	2	13	2	-	10	5
FTM C 6M post	2	10	-	-	1	4	3	-	-	2	13	5	-	8	3

pre = prior to Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment (MRgFUS), 1M post = 1-month post MRgFUS-treatment, 6M post = 6-months post MRgFUS treatment, total = total score (consisting of subcore A, B and C), A = subscore A, B = subscore B, C = subscore C, treat = the clinical examination was performed on the upper extremity contralateral to the treated cerebral hemisphere. Abbreviations: Pt = Patient, FTM = Fahn-Tolosa-Marin Clinical Rating Scale for tremor.



Supplementary Figure 2 | Visualization of the tremor subscore AB of the treated upper extremity for each individual: **(A)** scores at pre MRgFUS (blue) and at 1-month post MRgFUS (orange); N=15. **(B)** Scores at pre MRgFUS (blue) and at 6-month post MRgFUS (purple); N=10. MRgFUS = Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment

AB-score at 6-month follow-up

Results of the ANOVA revealed a significant main effect of time ($F(1,9) = 65.2$; $p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.879$), of side ($F(1,9) = 43.2$; $p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.828$) and a significant time by side interaction ($F(1,9) = 49.1$; $p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.845$).

Post hoc tests showed a significant decrease (by $71.6 \pm 14.4\%$) in the AB-score for the treated side from pre to 6-month-post MRgFUS ($t(9) = 19.3$; $p < 0.001$; $d = 6.10$). For the untreated side no significant change (increase by $9.1 \pm 30.5\%$) was detected ($t(9) = -0.70$; $p = 0.504$; $d = -0.22$). The comparison between the treated and the untreated sides showed, that the decrease in the treated side was significantly stronger than the change in the untreated side ($t(9) = 7.01$; $p < 0.001$; $d = 2.22$).

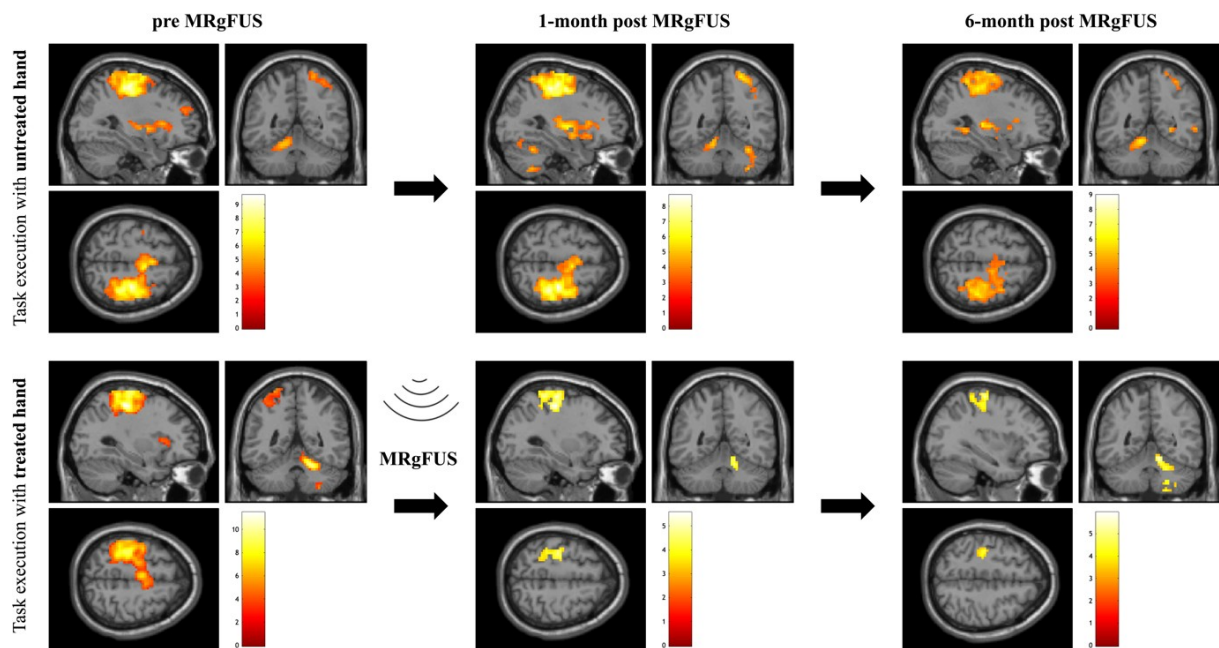
Total-score and subscores at 1-month follow-up

At 1-month post MRgFUS, post hoc tests showed significant decreases in total FTM, and subscores A, B and C. The total score decreased by $52.1 \pm 12.9\%$ ($t(14) = 10.2$, $p < 0.001$; $d = 2.63$), subscore A by $43.5 \pm 19.9\%$ ($t(14) = 6.7$, $p < 0.001$; $d = 1.72$), subscore B by $40.4 \pm 20.4\%$ ($t(14) = 6.7$, $p < 0.001$; $d = 1.73$) and subscore C by $78.9 \pm 9.1\%$ ($t(14) = 12.7$, $p < 0.001$; $d = 3.27$). Additionally, the score B was calculated for the treated and untreated side separately. Only the treated side revealed a significant decrease by $71.2 \pm 17.6\%$ ($t(14) = 9.4$, $p < 0.001$; $d = 2.44$). For the untreated side no significant change (increase by $5.5 \pm 31.2\%$) was detected ($t(9) = -0.5$; $p = 0.651$; $d = -0.12$).

Total-score and subscores at 6-month follow-up

At 6-month post MRgFUS, post hoc tests showed significant decreases in total FTM, and subscores A, B and C. The total score decreased by $48.4 \pm 10.4\%$ ($t(9) = 13.6$, $p < 0.001$; $d = 4.30$), subscore A by $34.9 \pm 30.5\%$ ($t(9) = 3.8$, $p = 0.004$; $d = 1.20$), subscore B by $37.9 \pm 16.9\%$ ($t(14) = 7.4$, $p < 0.001$; $d = 2.35$) and subscore C by $70.5 \pm 18.9\%$ ($t(9) = 11.2$, $p < 0.001$; $d = 3.55$). Additionally, the score B was calculated for the treated and untreated side separately. Only the treated side revealed a significant decrease by $69.9 \pm 18.7\%$ ($t(14) = 13.6$, $p < 0.001$; $d = 4.16$). For the untreated side no significant change (increase by $8.6 \pm 33.1\%$) was detected ($t(9) = -0.6$; $p = 0.541$; $d = -0.20$).

FMRI Imaging Findings



Supplementary Figure 3 | Group activation maps showing the activity induced by the arm elevation task for the treated hand and untreated hand, as well as all three timepoints: pre, 1-month post and 6-month post MRgFUS. Note the consistent pattern of activation clusters in the contralateral sensorimotor cortex and ipsilateral cerebellum, that appears to be reduced 1-month and 6-month post as compared to pre MRgFUS. All images are thresholded with a cluster defining threshold of $p < 0.001$ (uncorrected), corrected for FWE at cluster level ($p < 0.05$).

Supplementary Table 4: Peak coordinates of activation clusters for the contrast “arm raised” for the *untreated side* for the timepoints pre, 1-month post, 6-month post MRgFUS.

	side	Cluster p-Value (FWE corr.)	Cluster size k	Coordinates x y z		
<i>Pre MRgFUS (N=15)</i>						
Precentral gyrus	R	< 0.001	2473	36	-21	51
Postcentral gyrus	R			30	-30	51
Postcentral gyrus	R			36	-36	57
Inferior frontal gyrus, opercular	R	< 0.001	838	54	9	9
Inferior frontal gyrus, oper- cular	R			57	12	18
Middle frontal gyrus	R	0.001	96	42	42	24
Middle frontal gyrus	R			30	48	21
Cerebellum lobule 4&5	L	< 0.001	174	-12	-54	-15
Vermis lobule 4&5				-3	-60	-18
Cerebellum lobule 4&5	L			-18	-51	-21
Superior temporal gyrus	L	0.039	44	-57	6	0
Rolandic operculum	L			-48	3	15
Inferior frontal gyrus, oper- cular	L			-60	9	12
Supramarginal gyrus	L	0.009	62	-63	-36	33
<i>1-month post MRgFUS (N=15)</i>						
Precentral gyrus	R	< 0.001	2420	33	-21	57
Postcentral gyrus	R			36	-33	54
Middle frontal gyrus	R			36	-9	51
Inferior frontal gyrus, opercular	R	< 0.001	1292	54	9	18
Inferior frontal gyrus, orbital	R			48	39	9
Putamen	R			30	-9	3
Cerebellum lobule VI	R	< 0.001	158	21	-69	-18
Cerebellum lobule VIII	R			33	-51	-51
Cerebellum lobule IV/V	L	0.002	86	-9	-54	-15
Vermis lobule VI				-3	-60	-21
<i>6-month post MRgFUS (N=10)</i>						
Inferior frontal gyrus, opercular	R	< 0.001	2296	54	9	9
Supramarginal gyrus	R			60	-30	33
Supramarginal gyrus	R			60	-21	21
Middle temporal gyrus	R	0.017	51	54	-60	0
Cerebellum lobule 4&5	L	< 0.001	161	-6	-54	-15
Cerebellum lobule 6	L			-27	-57	-24

Inferior parietal lobule	L	0.010	57	-60	-39	39
Supramarginal gyrus	L			-63	-33	33

R = right, L = left.

Supplementary Table 5: Peak coordinates of activation clusters for the contrast “arm raised” for the *treated side* for the timepoints pre, 1-month post, 6-month post MRgFUS.

	side	Cluster p-Value (FWE corr.)	Cluster size k	Coordinates x y z		
<i>Pre MRgFUS (N=15)</i>						
Middle frontal gyrus	L	< 0.001	2422	-30	-27	51
Precentral gyrus	L			-33	-21	66
Postcentral gyrus	L			-36	-36	60
Cerebellum lobule IV/V	R	< 0.001	492	15	-51	-21
Vermis lobule IV/V				6	-60	-18
Cerebellum lobule VIII	R			18	-57	-54
Inferior frontal gyrus, opercular	R	< 0.001	308	54	12	6
Insula	R			45	3	6
Insula	R			42	12	0
Supramarginal gyrus	R	< 0.001	157	57	-24	39
Supramarginal gyrus	R			57	-27	27
Supramarginal gyrus	R			63	-33	33
<i>1-month post MRgFUS (N=15)</i>						
Postcentral gyrus (S1)	L	< 0.001	321	-30	-27	51
Precentral gyrus (M1)	L			-30	-24	63
Postcentral gyrus (S1)	L			-30	-39	63
Supramarginal gyrus	L	0.007	66	-60	-33	36
Inferior parietal lobule	L			-54	-39	51
Supramarginal gyrus	L			-57	-27	42
Cerebellum lobule IV/V	R	0.047	42	-48	-48	9
<i>6-month post MRgFUS (N=10)</i>						
Cerebellum lobule VIII	R	< 0.001	97	15	-60	-54
Cerebellum lobule VIII	R			30	-54	-54
Cerebellum lobule VIII	R			21	-54	-48
Cerebellum lobule IV/V	R	0.001	92	12	-51	-18
Cerebellum lobule IV/V	R			21	-42	-18
Precentral gyrus	L	< 0.001	136	-33	-21	63
Precentral gyrus	L			-36	-21	51
Postcentral gyrus	L			-30	-36	63

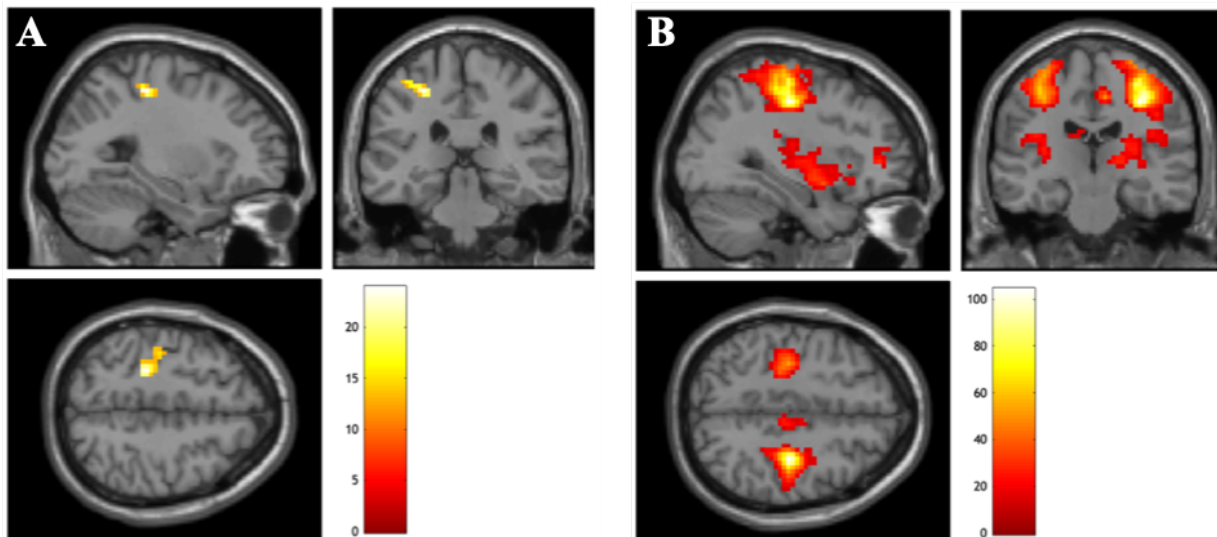
R = right, L = left.

FMRI Group analyses

2x2 ANOVA (pre/1-month post MRgFUS x treated/untreated side; N=15)

The 2x2 ANOVA revealed a significant main effect of time exclusively in the precentral and postcentral gyrus contralateral to the treated hand (**Supplementary Figure 4A**). Moreover, a significant main effect of side was detected including the bilateral pre- and postcentral gyrus. Further, main effect of side was observed for regions contralateral to the treated hand in crus I and II and lobule VIIIB of the cerebellum, the temporal gyrus, the rolandic operculum and the insula. Ipsilateral to the treated hand cerebellar lobules IV/V, lobules IV/V of the vermis, frontal gyrus, putamen, supplementary motor area (SMA), middle cingulate gyrus, posterior cingulate gyrus and paracingulate gyri were found (**Supplementary Figure 4B**).

In addition to the reported deactivations for the treated upper extremity (pre vs. 1-month post MRgFUS) in S1/M1 and cerebellar regions (**Supplementary Table 6**), the T-contrast 1-month post MRgFUS vs. pre MRgFUS revealed significant activations in regions of the default mode network for the treated side, namely: bilateral posterior cingulate gyrus; contralateral to the treated hand in the angular, the middle occipital and the inferior parietal gyrus and ipsilateral to the treated hand in the precuneus (k=61; **Supplementary Figure 5**).

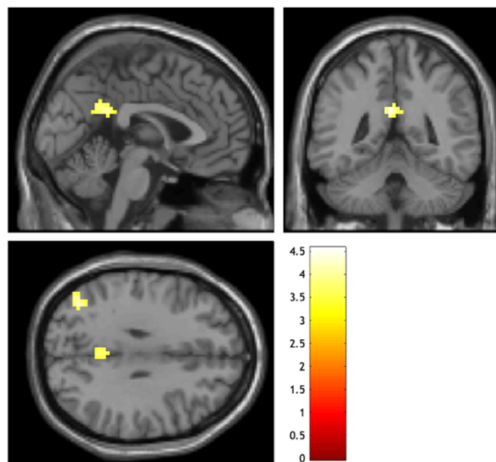


Supplementary Figure 4 | Main effects of the 2x2 ANOVA (pre/1-month post MRgFUS x treated/untreated side; N=15). **(A)** Significant main effect of time (k=87), **(B)** significant main effect of side (k=64). Images are thresholded with a cluster defining threshold of $p < 0.001$ (uncorrected), corrected for FWE at cluster level ($p < 0.05$).

Supplementary Table 6: Peak coordinates of the *deactivation clusters* for the treated upper extremity (*pre vs. 1-month post MRgFUS*); 2x2 ANOVA (pre/1-month post MRgFUS x treated/untreated side).

	side	Cluster P-Value (FWE corr.)	% Clus- ter	Cluster size k	Coordinates		
					x	y	z
Postcentral gyrus (S1)	L	< 0.001	55.41	222	-42	-24	54
Precentral gyrus (M1)	L		35.14		-36	-21	66
					-27	30	51
Cerebellum lobule IV/V	R	< 0.001	55.42	105	21	-51	-24
	R				9	-54	-18
Cerebellum lobule VI	R		16.19				
Vermis lobule VI	R		15.42				
Vermis lobule IV/V	R		13.33				

L = left, M1 = primary motor cortex, S1 = primary sensory cortex, N =15.

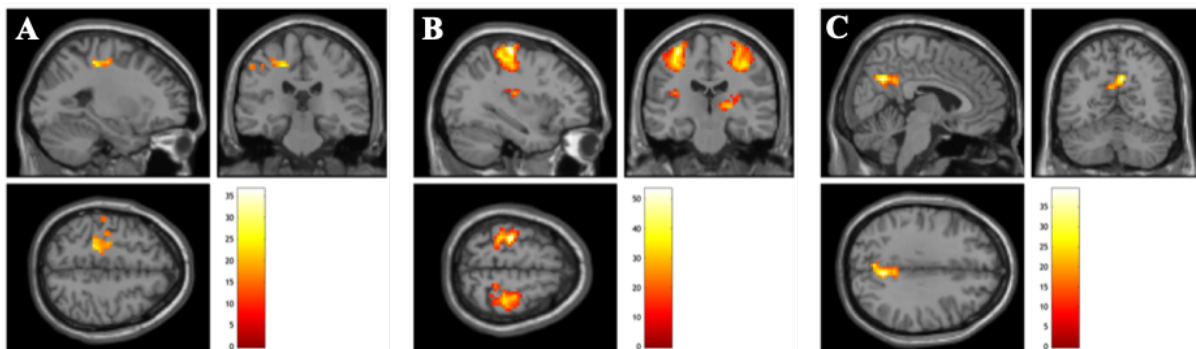


Supplementary Figure 5 | T-Contrast “1-month post MRgFUS > pre MRgFUS for the treated side” from the 2x2 ANOVA (pre/1-month post MRgFUS x treated/untreated side; N=15) showing a significant increase in activation in regions of the default mode network (k=61). Image is thresholded with a cluster defining threshold of $p < 0.001$ (uncorrected), corrected for FWE at cluster level ($p < 0.05$).

2x2 ANOVA (pre/6-month post MRgFUS x treated/untreated side; N=10)

The ANOVA revealed a significant main effect of time contralateral to the treated hand in the pre- and postcentral gyrus, the inferior parietal gyrus and the middle cingulate & paracingulate gyri (k=188; **Supplementary Figure 6A**). A significant main effect of side was detected for bilateral pre- and postcentral gyrus, ipsilateral to the treated hand in the cerebellar lobules IV/V, VIII and IX, the ventral posteromedial nucleus of the thalamus, the caudate nucleus and in the putamen. Contralateral to the treated hand a significant main effect of side was found in the insula, the rolandic operculum and in the crus I and II and lobules IV/V, VI of the cerebellum (k=38; **Supplementary Figure 6B**). The significant interaction of time and side showed exclusively effects in bilateral precuneus, middle cingulate gyrus, posterior cingulate gyrus and paracingulate gyri (k=124; **Supplementary Figure 6C**).

In addition to the reported deactivations for the treated upper extremity (pre vs. 6-month post MRgFUS) in S1/M1 and cerebellar regions (**Supplementary Table 7**), the T-contrast 6-month post MRgFUS vs. pre MRgFUS revealed significant activations in regions of the default mode network for the treated side, namely: bilateral precuneus, angular gyrus, temporal gyrus, middle cingulate gyrus, posterior cingulate gyrus and paracingulate gyri. Moreover, regions were found contralateral to the treated hand in the supramarginal gyrus and in the middle occipital gyrus (k=51; **Supplementary Figure 7**).

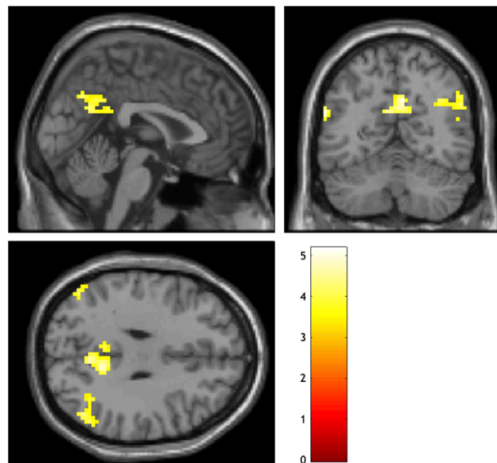


Supplementary Figure 6 | Main effects of the 2x2 ANOVA (pre/6-month post MRgFUS x treated/untreated side; N=10). **(A)** shows the significant main effect of time (k=188), **(B)** shows the significant main effect of side (k=38), and **(C)** shows the significant time by side interaction (k=124). All images are thresholded with a cluster defining threshold of $p < 0.001$ (uncorrected), corrected for FWE at cluster level ($p < 0.05$).

Supplementary Table 7: Peak coordinates of the *deactivation cluster* for the treated upper extremity (*pre vs. 6-month post MRgFUS*); 2x2 ANOVA (pre MRgFUS/6-month post x treated/untreated).

	side	Cluster P-Value (FWE corr.)	% Clus- ter	Cluster size k	Coordinates		
					x	y	z
Postcentral gyrus	L	< 0.001	27.65	340	-51	-33	42
Precentral gyrus	L		26.18				
Inferior parietal lobule	L		20.59				
Median cingulate and paracingulate gyri	L		3.53				
Cerebellum lobule IV/V	R	0.022	62.50	48	15	-51	-18
					9	-54	-9
Vermis lobule VI			22.92		3	-60	-21
Vermis lobule IV/V			14.58				

L = left, M1 = primary motor cortex, S1 = primary sensory cortex, N =10.



Supplementary Figure 7 | T-Contrast “6-month post MRgFUS > pre MRgFUS for the treated side” from the 2x2 ANOVA (pre/6-month post MRgFUS x treated/untreated side; N=10) showing a significant increase in activation in regions of the default mode network (k=51).

2x3 ANOVA (treated/untreated x pre MRgFUS/1-month post/6-month post MRgFUS; N=10)

Main effects

The 2x3 ANOVA revealed a significant main effect of time exclusively in the precentral, postcentral and parietal inferior gyrus contralateral to the treated hand (k=40; **Supplementary Figure 8A**). Moreover, a significant main effect of side was found in: bilateral pre- and postcentral gyrus, temporal gyrus, and cerebellar lobules IV/V; contralateral to the treated hand in crus I and II and lobules VI, VIIB, VIII of the cerebellum, in the rolandic operculum and the insula; ipsilateral in the putamen and heschl's gyrus (k=43; **Supplementary Figure 8B**). A significant time by side interaction was also found, exclusively in bilateral precuneus and ipsilateral in the middle cingulate gyrus, posterior cingulate gyrus and paracingulate gyri (k=45; **Supplementary Figure 8C**).

Contrast: pre MRgFUS > 1-month post MRgFUS for the treated side

A significant decrease in activation 1-month post MRgFUS in comparison to pre MRgFUS was only found for the task execution with the treated side (**Supplementary Figure 8D**) in the contralateral precentral and postcentral gyrus and in the ipsilateral cerebellar lobules IV/V, VI and in the lobules IV/V, VI of the vermis (k=112).

Contrast: pre MRgFUS > 6-month post MRgFUS for the treated side

A significant decrease in activation 6-month post MRgFUS in comparison to pre MRgFUS was only found for the task execution with the treated side (**Supplementary Figure 8E**) in the contralateral precentral and postcentral gyrus, the contralateral frontal and supramarginal gyrus. Ipsilaterally decrease in activation was found in the cerebellar lobules IV/V, VI and in the lobules IV/V, VI of the vermis k=71).

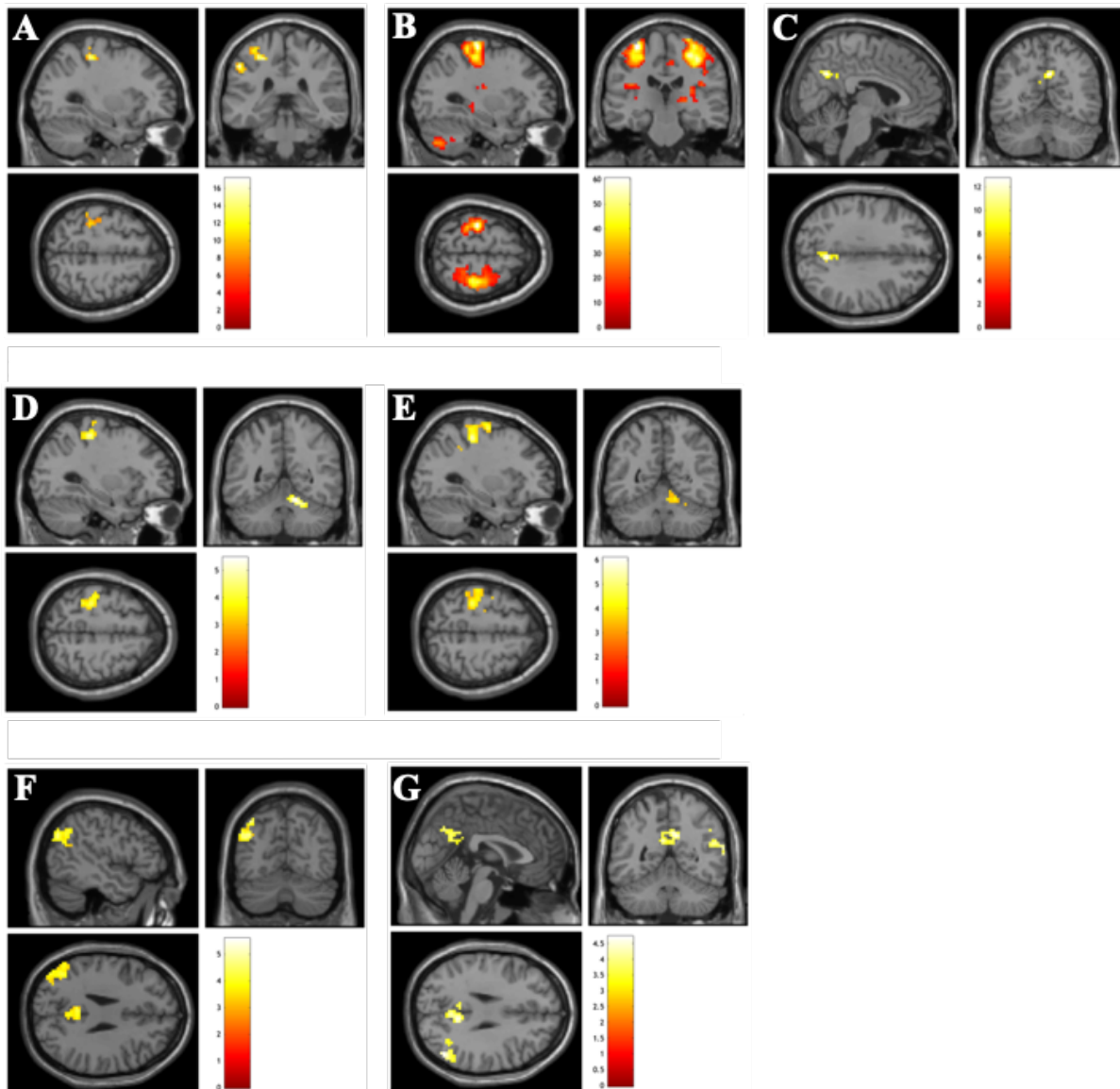
Contrast: 1-month post MRgFUS > pre MRgFUS for the treated side

A significant increase in activation 1-month post MRgFUS in comparison to pre MRgFUS was only found for the task execution with the treated side in regions that are part of the default mode network (**Supplementary Figure 8F**): Activations clusters were found bilaterally in the precuneus and the middle cingulate, posterior cingulate and paracingulate gyri. Contralateral to the treated hand activations were found in the cuneus, the frontal, temporal, parietal, middle occipital and angular gyrus k=73).

Contrast: 6-month post MRgFUS > pre MRgFUS for the treated side

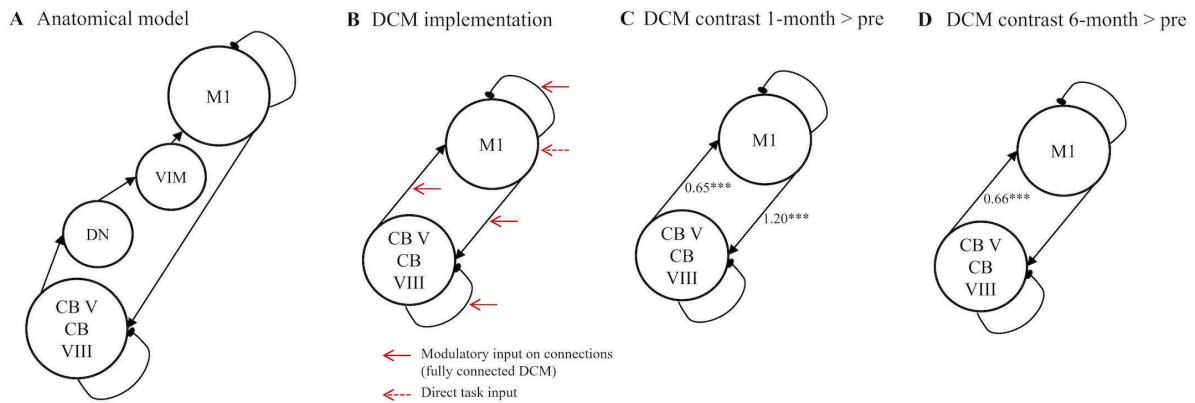
A significant increase in activation 6-month post MRgFUS in comparison to pre MRgFUS was

only found for the task execution with the treated side in regions that are part of the default mode network (**supplementary Figure 8G**): Activations clusters were found bilaterally in the precuneus and the middle cingulate, posterior cingulate and paracingulate gyri. Ipsilateral to the treated hand activations were found in the temporal gyrus and the angular gyrus ($k=106$).



Supplementary Figure 8 | Results of the 2x3 ANOVA (treated/untreated side x pre/1-month post/6-month post MRgFUS; $N=10$). (A) shows the main effect of time ($k=40$), (B) shows the main effect of side ($k=43$), (C) shows the time by side interaction ($k=45$), (D) shows the T-contrast “pre MRgFUS > 1-month post MRgFUS for the treated side” ($k=112$), (E) shows the T-contrast “pre MRgFUS > 6-month post MRgFUS for the treated side” ($k=71$), (F) shows the T-contrast “1-month post MRgFUS > pre MRgFUS for the treated side” ($k=73$), (G) shows the T-contrast “6-month post MRgFUS > pre MRgFUS for the treated side” ($k=106$). All images are thresholded with a cluster defining threshold of $p < 0.001$ (uncorrected), corrected for FWE at cluster level ($p < 0.05$).

DCM data



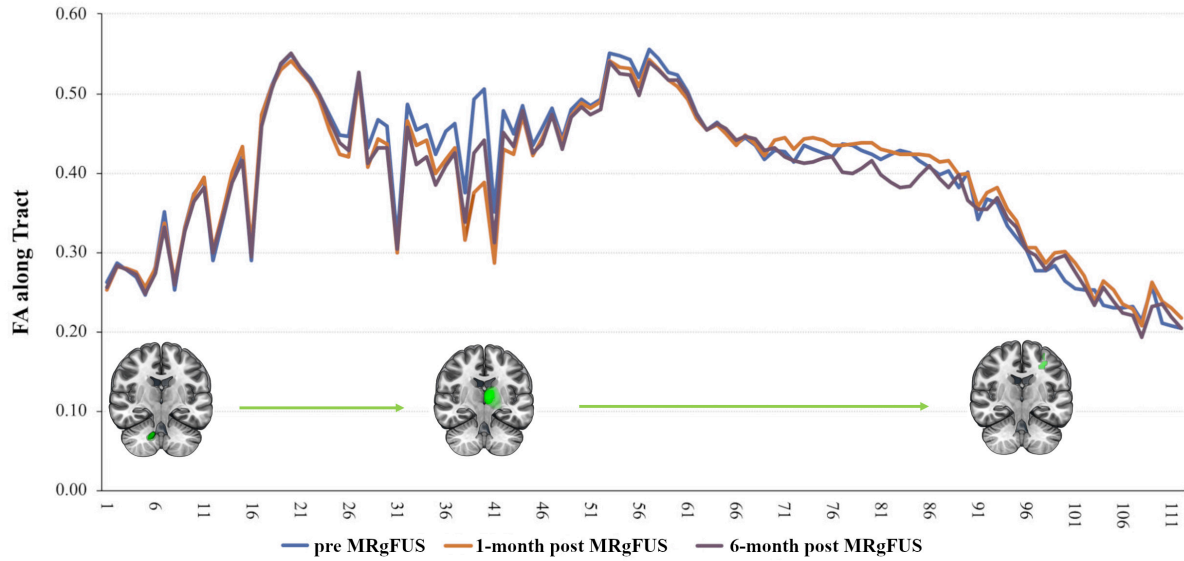
Supplementary Figure 9 | DCM: (A) presents the anatomical model, (B) shows the DCM implementation of the cerebello-cortical tremor network, (C) displays the DCM contrast pre vs. 1-month post MRgFUS showing a reduction of excitatory connections from the cerebellum to M1 and an increase of excitation from M1 to the cerebellum, and (D) displays the DCM contrast pre vs. 6-month post MRgFUS only showing a reduction of excitatory connections from the cerebellum to M1. ***posterior probability >95%. Abbreviations: CB V/CB VIII=cerebellar lobules V and VIII, DN=dentate nucleus, M1= primary motor cortex, VIM=ventral intermediate nucleus of the ventrolateral thalamus.

DTI data

Supplementary Table 8: Dentato-thalamo-cortical tract streamline counts from ipsilateral dentate (in relation to the treated hand) to contralateral motor hand-knob region.

Patient	Pre	1-month post	6-month post
Pt1	251	206	311
Pt2	5427	4740	4476
Pt3	1141	575	-
Pt5	3702	684	1050
Pt6	7912	3542	2274
Pt7	2975	819	2319
Pt8	2950	307	-
Pt9	165	99	-
Pt11	841	241	414
Pt12	3615	967	1101
Pt13	6859	605	-
Pt14	2389	658	1095
Pt15	782	414	1098

pre = prior to Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment (MRgFUS), 1-month post = 1-month post MRgFUS treatment, 6-month post = 6-month post MRgFUS treatment.



Supplementary Figure 10 | Average fractional anisotropy (FA) along the sections of the dentato-thalamo-cortical tract starting from the ipsilateral dentate nucleus (in relation to the treated hand) to contralateral motor hand-knob region via ipsilateral thalamus at pre (blue), 1-month (orange) and 6-month (violet) post MRgFUS. Sections of the dentato-thalamo-cortical tract are presented on the x-axis.

Supplementary Table 9: Average fractional anisotropy values extracted from the significant cluster obtained from one-way within subject ANOVA among pre, 1-month, and 6-month post MRgFUS.

Patient	pre	1-month post	6-month post
Pt1	0.49	0.45	0.45
Pt2	0.54	0.42	0.42
Pt3	0.49	0.43	
Pt4	0.56	0.48	
Pt5	0.48	0.41	0.44
Pt6	0.50	0.43	0.42
Pt7	0.48	0.38	
Pt8	0.47	0.35	
Pt9	0.51	0.45	
Pt10	0.56	0.40	0.47
Pt11	0.44	0.34	0.34
Pt12	0.44	0.39	0.42
Pt13	0.49	0.40	
Pt14	0.43	0.33	0.43
Pt15	0.49	0.44	0.50

pre = prior to Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment (MRgFUS), 1-month post = 1-month post MRgFUS treatment, 6-month post = 6 months post MRgFUS treatment.

References

1. Keil VC, Borger V, Purrer V, et al. MRI follow-up after magnetic resonance-guided focused ultrasound for non-invasive thalamotomy: the neuroradiologist's perspective. *Neuroradiology* 2020;62(9):1111-1122.
2. Ashburner J, Ridgway GR. Symmetric diffeomorphic modeling of longitudinal structural MRI. *Front Neurosci* 2012;6:197.
3. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage* 2005;26(3):839-851.
4. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15(1):273-289.
5. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 2003;19(4):1273-1302.
6. Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, Cussans E, Ramnani N. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *Neuroimage* 2009;46(1):39-46.
7. Lancaster J. The Talairach daemon, a database server for Talairach atlas labels. *Neuroimage* 1997;5(4):238-242.
8. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 2000;10(3):120-131.
9. Friston KJ, Litvak V, Oswal A, et al. Bayesian model reduction and empirical Bayes for group (DCM) studies. *Neuroimage* 2016;128:413-431.
10. Penny W, Mattout J, Trujillo-Barreto N. Bayesian Model Selection and Averaging. *Statistical Parametric Mapping: the Analysis of Functional Brain Images*. London: Elsevier, 2006.
11. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23 Suppl 1:S208-219.
12. Hernandez M, Guerrero GD, Cecilia JM, et al. Accelerating fibre orientation estimation from diffusion weighted magnetic resonance imaging using GPUs. *PLoS One* 2013;8(4):e61892.
13. Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage* 2007;34(1):144-155.
14. Ferreira F, Akram H, Ashburner J, Zrinzo L, Zhang H, Lambert C. Ventralis intermedius nucleus anatomical variability assessment by MRI structural connectivity. *Neuroimage* 2021;238:118231.

3. Danksagung

Ein besonderer Dank gebührt meinen Eltern, die mich immer bedingungslos unterstützt haben. Ihre Ratschläge und ermutigenden Worte haben meinen akademischen Weg möglich gemacht und mir den Rückhalt gegeben, meinen Zielen nachgehen zu können.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Henning Boecker, möchte ich meinen tiefsten Dank aussprechen. Er hat mich nicht nur motiviert, sondern auch jederzeit ausgezeichnet betreut. Seine fachliche Kompetenz, seine wertvollen Ratschläge und sein unermüdlicher Einsatz haben meine Forschungsarbeit maßgeblich geprägt und meinen Horizont erweitert.

Ebenso möchte ich Dr. Angelika Maurer meinen besonderen Dank aussprechen. Ihre unermüdliche Unterstützung und ihre Bereitschaft, mir bei allen Fragen und Anliegen behilflich zu sein, waren von unschätzbarem Wert!

Ein ausdrücklicher Dank gilt auch meinen Mitautoren, Dr. Neeraj Upadhyay und Dr. Xenia Kobeleva. Die Zusammenarbeit mit ihnen, der wissenschaftlicher Austausch und ihre fachliche Expertise waren sehr wertvoll.

Ein besonderer Dank gebührt den Patient*innen, die an der Studie teilgenommen haben. Ihre Teilnahme hat dazu beigetragen, dass wir wertvolle Erkenntnisse gewinnen konnten.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Freundinnen und meinem Partner bedanken, die mich auf meinem Weg unterstützt haben. Ihre ermutigenden Worte, konstruktives Feedback und die gegenseitige Unterstützung haben diese Arbeit möglich gemacht.