

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

Untersuchung von hirnstrukturellen Veränderungen bei
Patienten mit Essentiellem Tremor mittels
Voxel-basierter Morphometrie

Pia E. Juraschek

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. D. Sander
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 02.08.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 20.10.2004 angenommen

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Grundlagen	5
2.1	Phänomenologie und Klassifikation des Tremors	5
	2.1.1 Klassifikation nach Aktivierungsbedingungen	5
	2.1.2 Klassifikation nach Tremorfrequenz	6
	2.1.3 Syndromale Klassifikation des Tremors	7
	2.1.3.1 Verstärkter physiologischer Tremor	7
	2.1.3.2 Essentielle Tremorsyndrome	7
	2.1.3.3 Andere Tremorformen	9
	2.1.4 Differentialdiagnosen des Tremors	12
2.2	Der Essentielle Tremor	13
	2.2.1 Epidemiologie und Genetik	13
	2.2.2 Diagnostische Kriterien und Differentialdiagnosen	15
	2.2.3 Pathophysiologie	18
	2.2.4 Therapie	18
	2.2.4.1 Medikamente	18
	2.2.4.2 Chirurgische Intervention	20
	2.2.5 Komorbidität	21
2.3	Voxel-basierte Morphometrie	21
2.4	Ziel der Untersuchung	24
2.5	Fragestellung	25
3	Material und Methoden	27
3.1	Patienten und Kontrollpersonen	27
3.2	Morphometrische Analyse	28
	3.2.1 Bilderstellung	28
	3.2.2 Bildbearbeitung	28
	3.2.3 Statistische Auswertung der Bilder	31
	3.2.4 Statistische Auswertung der Patienten und Kontrollpersonen	31

4	Ergebnisse	32
4.1	Basisdaten	32
4.2	Bilder	33
4.2.1	Modulierte Bilder	33
4.2.2	Nicht modulierte Bilder	36
4.3	Vergleich der modulierten und nicht modulierten Bilder	39
4.4	Vergleich der Gruppen	40
4.5	Vergleich der gespiegelten und nicht gespiegelten Bilder	40
5	Diskussion	41
6	Zusammenfassung	54
7	Abkürzungsverzeichnis	56
8	Literaturverzeichnis	57
9	Anhang	68
	Lebenslauf	81

1 Einleitung

Die häufigsten neurologischen Erkrankungen sind zerebrovaskuläre Erkrankungen, gefolgt von epileptischen Störungen und Bewegungsstörungen. Eine Bewegungsstörung ist in der Neurologie ein Syndrom, bei dem die Initiation und Durchführung einer willkürlichen und unwillkürlichen Bewegung gestört ist (Ceballos-Baumann et al. 1999).

Das klinische Spektrum der verschiedenen Tremorerkrankungen ist groß, wobei der Tremor isoliert oder als Symptom im Rahmen neurologischer Syndrome vorkommt. Der Tremor kann daher nur im Zusammenhang mit der weiteren neurologischen Symptomatik eingeordnet werden (Spieker und Büttner 1998). Dabei wird Tremor (griechisch *treimein* = zittern) als eine unwillkürliche, rhythmisch oszillierende Bewegung mindestens einer funktionellen Region bezeichnet (Krack und Deuschl 1999). Man geht davon aus, daß die meisten Tremorformen zentral bedingt sind, jedoch ist die Pathophysiologie des Tremors bislang nicht vollständig geklärt (Deuschl und Elble 2000).

Mit einer Prävalenz von rund 400/100000 ist der Essentielle Tremor (ET) die häufigste Bewegungsstörung beim Menschen, gefolgt vom Parkinson-Syndrom und den Dystonien (Ceballos-Baumann et al. 1999). In einer Studie über ET von Louis et al. gaben dreiviertel der befragten Patienten an, durch ihre Krankheit behindert zu sein (Louis et al. 2001a). Ca. 25% der Patienten wurden krankheitshalber berentet oder schulten um, Spontanremissionen gab es nicht (Bain et al. 1994) und nur ca. 50 % der Patienten profitierten von einer medikamentösen Behandlung (Koller et al. 1994).

Bislang ist es nur unvollständig gelungen, die Pathogenese des ET zu klären und eine kausale Therapie zu entwickeln. Die Erforschung dieser Krankheit stellt in Anbetracht ihrer hohen Prävalenz und Morbidität eine Herausforderung an die heutige Wissenschaft dar.

2 Grundlagen

2.1 Phänomenologie und Klassifikation des Tremors

Spricht man von einem Tremor, so muß man zur genauen Beschreibung zwischen den verschiedenen Phänomenologien des Tremors differenzieren. Wichtige klinische Unterscheidungskriterien sind dabei die Aktivierungsbedingungen, die Frequenz und die Lokalisation des Tremors (Deuschl et al. 1998).

2.1.1 Klassifikation nach Aktivierungsbedingungen

Je nach den Aktivierungsbedingungen eines Tremors werden Ruhe- und Aktionstremor unterschieden.

Ein Ruhetremor liegt vor, wenn er ohne Willküraktivität auftritt, unter mentaler Belastung zunimmt und bei Beginn einer Willkürbewegung unterdrückt wird (Krack und Deuschl 1999). Bei der Untersuchung ist es wichtig, daß der betroffene Körperteil völlig entspannt gelagert wird (Deuschl und Bain 2002c).

Der Aktionstremor wird unterteilt in einen Bewegungs- und Haltetremor, wobei beim Bewegungstremor nochmal zwischen einem Tremor bei gerichteten und ungerichteten Bewegungen unterschieden wird. Bei gerichteten Bewegungen spricht man auch von einem Intentionstremor, der durch eine Amplitudenzunahme bei Annäherung an das Ziel charakterisiert ist. Der ungerichtete Bewegungstremor ist bei Flexions- und Extensionsbewegungen zu finden (Deuschl et al. 1998).

Ein Haltetremor tritt bei ausgestreckter Extremität und Aktivität gegen die Schwerkraft auf (Krack und Deuschl 1999).

Die aufgabenspezifischen Tremorformen, die isoliert bei bestimmten Bewegungen auftreten, wie z.B. der Schreibtremor, werden gesondert eingeordnet (Deuschl und Bain 2002c).

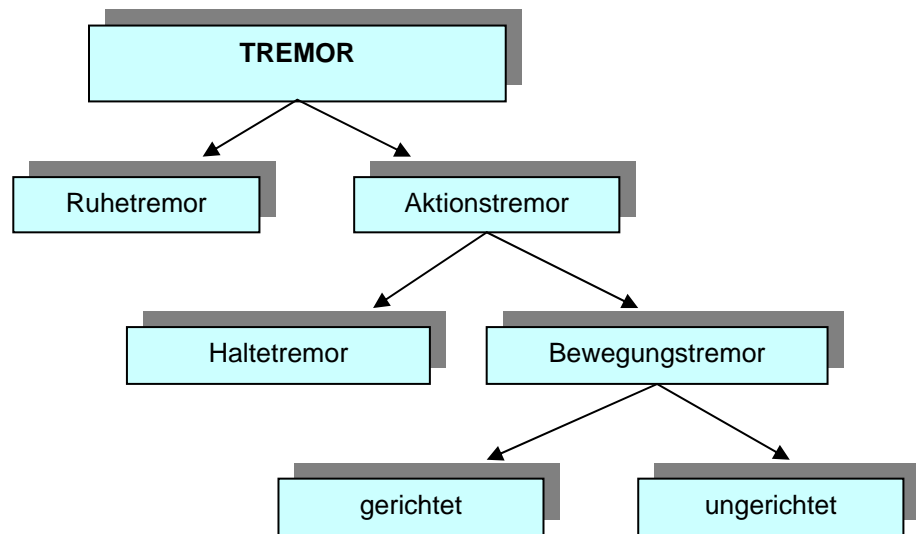


Abb. 1: Tremorklassifikation in Abhängigkeit von den Aktivierungsbedingungen (Krack und Deuschl 1999)

2.1.2 Klassifikation nach Tremorfrequenz

Die Tremorfrequenz lässt sich visuell in einen niederfrequenten (< 4 Hz), einen mittelfrequenten (4-7 Hz) und einen hochfrequenten (> 7 Hz) Bereich unterteilen (Krack und Deuschl 1999).

2.1.3 Syndromale Klassifikation des Tremors

Die nachfolgende syndromale Klassifikation des Tremors wurde 1998 in einem Konsensus der *Movement Disorder Society* (MDS) erarbeitet (Deuschl et al. 1998). Dabei beruft sich die MDS im wesentlichen auf Kriterien der *Tremor Investigation Group* (TRIG), die 1990 formuliert wurden (Findley und Koller 1995). Bei der syndromalen Klassifikation wird der Tremor in einen verstärkten physiologischen Tremor, essentielle Tremorsyndrome und andere Tremorformen unterteilt. Die diagnostischen Kriterien des klassischen ET, die von der MDS und TRIG erstellt wurden, werden im Kapitel 2.2.2 detailliert erläutert.

2.1.3.1 Verstärkter physiologischer Tremor

Ein physiologischer Tremor kann bei jeder gesunden Person auftreten (Deuschl und Bain 2002c). Er ist ein rein peripherer Tremor, dem das spezielle Rekrutierungsverhalten des Motoneuronenpools zugrunde liegt. Sympathikotone Einflüsse führen zu einer Synchronisation der Entladung motorischer Einheiten und damit zu einer Verstärkung des physiologischen Tremors (Spieker und Büttner 1998). Die Amplitude des physiologischen Tremors ist niedrig, die Frequenz ist für Hände und Finger hoch (6-20 Hz) und für proximale Gelenke niedrig (< 6 Hz) (Marsden 1984). Mechanische und neuronale Faktoren verursachen den physiologischen Tremor (Raethjen et al. 2000).

2.1.3.2 Essentielle Tremorsyndrome

Der Begriff ET hat in den letzten Jahren eine doppelte Bedeutung bekommen. Einerseits ist damit der klassische ET gemeint. Andererseits werden auch andere Tremorformen unbekannter Ursache als essentiell bezeichnet, obwohl sie klinisch vom klassischen ET abzugrenzen sind

(Deuschl et al. 1998). Dazu gehören der primär orthostatische Tremor und der aufgaben- und positionsspezifische Tremor (Deuschl und Bain 2002b).

Essentieller Tremor

Unter einem ET versteht man im klassischen Sinne einen in der Regel milden, überwiegend symmetrisch ausgeprägten, bilateralen Haltetremor der oberen Extremität mit einer Frequenz von 4-7 Hz. Es können jedoch auch Kopf, Beine, Gesicht und Zunge sowie die Stimme betroffen sein (Deuschl et al. 2000). Bei etwa der Hälfte der Patienten mit einem klassischen ET kann es zu einem Intentionstremor mit variabler Ausprägung kommen, eine große Zahl der Patienten hat sogar eine leichte ataktische Gangstörung (Deuschl et al. 2000; Stolze et al. 2001).

Es handelt sich um einen Tremor, der im zentralen Nervensystem generiert wird, wobei die genaue Lokalisation dieses zentralen Oszillators bislang unbekannt ist (Deuschl und Elble 2000; Findley 2000). Der übrige neurologische Befund ist regelrecht (Deuschl und Bain 2002b). Eine positive Familienanamnese kann in 17,4-100% der Fälle erhoben werden (Findley 2000), wobei es keine klinischen Unterschiede zwischen dem erblichen und dem sporadischen ET gibt (Lou und Jankovic 1991). Bei ca. 50-70% der Patienten bessert sich der Tremor unter Alkoholeinfluss (Elble 2000; Lou und Jankovic 1991).

Der ET kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei er sich vor allem in der zweiten und sechsten Lebensdekade manifestiert. Junge Patienten haben oft eine hohe Tremorfrequenz von 8-12 Hz, die dem physiologischen Tremor ähnelt (Elble 2000). Der Tremor beginnt milde und nimmt im Laufe des Lebens an Amplitude zu, an Frequenz dagegen ab (Elble et al. 1992).

Primär orthostatischer Tremor

Der primär orthostatische Tremor ist charakterisiert durch die subjektive Unsicherheit des Patienten beim Stehen, aber einer Beschwerdefreiheit beim Gehen, Sitzen oder Liegen. Klinisch sichtbar oder auch nur tastbar ist ein leichtes Vibrieren der Beinmuskeln im Stehen (Deuschl et al. 1998). Der

orthostatische Tremor imponiert im Stehen als hochfrequenter Tremor (14-18 Hz) (McManis und Sharbrough 1993).

Aufgaben- und positionsspezifischer Tremor

Es ist bislang umstritten, ob diese Tremorform als eine Variante des ET, als ein dystoner Tremor oder als eine eigene pathophysiologische Einheit gelten soll. Diese Tremorform tritt vor allem bei Berufsgruppen auf, die einseitige motorische Tätigkeiten ausüben, wie z.B. Musiker oder Sportler (Deuschl et al. 1998). Der primäre Schreibtremor und der isolierte Stimmtremor werden ebenfalls zu dem aufgaben- und positionsspezifischen Tremor gezählt (Deuschl et al. 1998).

2.1.3.3 Andere Tremorformen

Dystoner Tremor

Man unterscheidet zwischen einem dystonen Tremor und einem Tremor, der mit einer Dystonie assoziiert ist (Deuschl et al. 1998). Der Tremor beginnt meist fokal, hat häufig irreguläre Amplituden und eine variable Frequenz unter 7 Hz. Er ist in der Regel ein Halte- und Aktionstremor (Deuschl und Bain 2002b).

Tremor bei Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson ist fast immer mit einem Tremor vergesellschaftet, wobei verschiedene klinische Manifestationsformen des Tremors auftreten können (Hughes et al. 1992). Der Ruhetremor ist dabei die häufigste Form des Tremors, wobei die übliche Tremorfrequenz bei 4-6 Hz liegt (Krack und Deuschl 1999). Nur 5% der Parkinson-Patienten leiden an einem monosymptomatischen Tremor bzw. an einem tremordominanten Parkinson-Syndrom ohne bradykinetische Symptomatik (Ceballos-Baumann et al. 1999).

Zerebellärer Tremor

Der zerebelläre Tremor wird synonym als Intentionstremor bezeichnet und erreicht in der Zielzone seiner Bewegung seine größte Intensität (Ceballos-Baumann et al. 1999). Er imponiert als reiner oder überwiegender uni- oder bilateraler Intentionstremor mit einer Tremorfrequenz <5 Hz (Deuschl und Bain 2002c). Er tritt meist kombiniert mit dysmetrischen Störungen, Ataxie und okkulomotorischen Störungen wie Nystagmus auf (Krack und Deuschl 1999). Ein Intentionstremor ist in der Regel durch eine Läsion des Nucleus dentatus und Nucleus emboliformis et globosus des Zerebellums oder den Efferenzen zum ventrolateralen Thalamus verursacht. Eine andere Ursache des Intentionstremors kann ein vorangeschrittener ET sein (Eible 2000).

Holmes Tremor

Es handelt sich um eine Kombination eines Ruhe- und eines Intentionstremors mit einer Frequenz unter 4,5 Hz. Dem Holmes Tremor liegt fast immer eine umschriebene zerebrale Läsion zugrunde, wobei sich der Tremor mit einer Latenz von 2 Wochen bis 2 Jahren nach der Hirnschädigung entwickelt (Krack und Deuschl 1999). Es konnte nachgewiesen werden, daß es sich um eine kombinierte Funktionsstörung des zerebello-thalamischen und des dopaminergen Systems handelt (Defer et al. 1994; Deuschl et al. 1999; Remy et al. 1995).

Gaumensegel Tremor

Beim Gaumensegel Tremor, der durch eine charakteristische Läsion im Hirnstamm oder Zerebellum mit nachfolgender Pseudohypertrophie der unteren Olive einhergeht, treten rhythmische Bewegungen des Gaumensegels auf (Krack und Deuschl 1999).

Tremor bei peripherer Neuropathie

Diese seltene Tremorform tritt vor allem bei demyelinisierenden Neuropathien, wie bei Gammopathien und dem chronischen Guillain-Barré-Syndrom auf (Dalakas et al. 1984; Meier et al. 1984). Der Tremor ist meist ein Halte- und Bewegungstremor (Deuschl und Bain 2002c).

Medikamenten- und toxininduzierter Tremor

Der Tremor ist eine potentielle Nebenwirkung aller Psychopharmaka und ZNS-wirksamen Medikamente, wobei das gesamte klinische Spektrum verschiedener Tremorformen verursacht werden kann (Ceballos-Baumann et al. 1999). Ein Tremor wird dann als medikamenteninduziert bezeichnet, wenn er in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme tremorogener Medikamente auftritt (Deuschl und Bain 2002c).

Psychogener Tremor

Folgende Kriterien lassen auf einen psychogenen Tremor schließen:

- Ein plötzlicher Beginn und/oder vollständige Remission
- Eine ungewöhnliche Kombinationsform von Ruhe- und Aktionstremor
- Die Tremoramplitude nimmt bei Ablenkung ab oder die Frequenz variiert
- Beim passiven Durchbewegen der Extremitäten ist eine Aktivierung von Agonisten und Antagonisten fühlbar (Koaktivierungszeichen) (Krack und Deuschl 1999)
- Anamnestisch gesicherte Somatisierung in der Vergangenheit (Deuschl et al. 1998)

Diagnose	Frequenz (Hz)	Aktivität
<ul style="list-style-type: none"> • Verstärkter physiologischer Tremor • Essentielle Tremorsyndrome 	8-12	Halt/Aktion
Klassischer ET	4-7	Ruhe/ Halt /Aktion
Primär orthostatischer Tremor	14-18	Halt /Aktion
Aufgaben- und positionsspezifischer Tremor	4-10	Halt/ Aktion
<ul style="list-style-type: none"> • Dystoner Tremor • Parkinson Tremor • Zerebellärer Tremor • Holmes Tremor • Gaumensegel Tremor • Tremor bei Neuropathie • Medikamenten- und toxininduzierter Tremor • Psychogener Tremor 	<ul style="list-style-type: none"> • 4-8 • 4-6 • <5 • 1-7 • 5-10 • 5-10 • 2-10 • 4-8 	<ul style="list-style-type: none"> • Ruhe/Halt/Aktion • Ruhe/Halt/Aktion • Halt/Aktion • Ruhe/Halt/Aktion • Ruhe/Halt/Aktion • Halt/Aktion • Ruhe/Halt/Aktion • Halt/Aktion

Tab. 1: Syndromale Klassifikation des Tremors (Deuschl und Bain 2002b)

2.1.4 Differentialdiagnosen des Tremors

Es gibt einige relativ seltene Symptome, die als Tremor fehlinterpretiert werden können. Dazu gehören der rhythmische Myoklonus, der kortikale Tremor als eine Form des rhythmischen Myoklonus, Asterixis, Klonus, Epilepsia partialis continua und rhythmische Dyskinesien und Stereotypien (Deuschl und Bain 2002c).

2.2 Der Essentielle Tremor

2.2.1 Epidemiologie und Genetik

Selbst unter erfahrenen Neurologen wird die Diagnose ET zu häufig gestellt (Schrag et al. 1999). Epidemiologische Studien zum ET sind daher kritisch zu betrachten, da sich nur wenige Studien an den diagnostischen Kriterien der TRIG oder MDS orientierten und es bislang keinen allgemein akzeptierten Kriterienkatalog zur eindeutigen Identifizierung des ET gibt (Findley 2000).

Es wurden u.a. epidemiologische Studien über den ET in Schweden (Larson und Sjörgen 1960), Papua Neu Guinea (Hornabrook und Nagurney 1976), Finnland (Rautakorpi et al. 1982), Nigeria (Aiyesimoju et al. 1984), Indien (Bharucha et al. 1988), Italien (Salemi et al. 1994) und den USA (Louis et al. 1995; Rajput et al. 1984) angefertigt.

Die Prävalenz des ET in den untersuchten Bevölkerungen variierte dabei zwischen 0,0005% in Nigeria und 4,02% in den USA (Findley 2000). Diese große Spannbreite wurde einerseits durch die uneinheitliche Definition des ET und andererseits durch das unterschiedliche Studiendesign erklärt. Zusammenfassend wurde festgestellt, daß der ET alle ethnischen Gruppen betreffen kann (Findley 2000). Die Prävalenz des ET stieg dabei mit dem Alter an und zeigte eine ähnliche Verteilung unter Frauen und Männern (Bergareche et al. 2001).

In den zahlreichen Studien zum ET wurden in 17,4-100% der Fälle eine positive Familienanamnese erhoben (Findley 2000). Je nach Studie handelte es sich bei den Befragten um Patienten in oder außerhalb einer Klinik. Dabei wiesen Klinikfälle eine 4,73-fach größere Wahrscheinlichkeit auf, einen Erkrankten in ihrer Familie zu nennen (Louis et al. 2001b).

Es gibt Hinweise auf eine autosomal-dominante Vererbung des ET. Wie beim sporadischen ET wurde beim familiären ET keine Präferenz für ein

Geschlecht, weder in Prävalenz noch im Schweregrad der Krankheit festgestellt (Gulcher et al. 1997).

Bei genetischen Untersuchungen wurden zwei mögliche Genloci identifiziert: Zum einem auf dem Chromosom 3q13 (Gulcher et al. 1997) und zum anderen auf dem Chromosom 2p22-p25 (Higgins et al. 1997). In einer genetischen Kohortenstudie in Italien waren diese Ergebnisse nicht reproduzierbar (Farrer et al. 1999). In einer genetischen Untersuchung bei familiärem ET von Kovach et al. konnte auf keinem der oben genannten Genloci eine Veränderung festgestellt werden (Kovach et al. 2001).

Es wird daher neben einer genetischen Heterogenität (Abbruzzese et al. 2001; Kovach et al. 2001) von mindestens einem weiteren Genlocus ausgegangen, der in die Pathogenese des ET involviert ist (Gasser 1998).

Die Hypothese, daß eine Assoziation zwischen einem möglichen ET-Gen und einer CAG-Expansion (CAG-Expansion: pathologische Verlängerung der Trinukleotid-Sequenz eines Gens, wie z.B. bei Chorea Huntington (Gasser 1998)) auf den Chromosomen 2p oder 3q besteht, konnte bislang nicht bestätigt werden (Abbruzzese et al. 2001; Pigullo et al. 2001).

In einer Zwillingsstudie von Tanner et al. war die Übereinstimmung in der Tremorausprägung bei monozygoten Zwillingen doppelt so hoch wie bei bizygoten Zwillingen. Da aber keine 100%ige Übereinstimmung bei den monozygoten Zwillingen vorlag, geht man neben einer genetischen Determination von einer Beeinflussung durch Umweltfaktoren aus (Tanner et al. 2001).

Die Tatsache, daß interfamiliäre Unterschiede in Schwere und Alter bei der Erstmanifestation des Tremors (Louis et al. 2001c) und daß geographische Cluster des Tremors festgestellt wurden (Findley 2000), spricht ebenfalls für eine Beeinflussung durch Umweltfaktoren.

Potentielle Risikofaktoren aus der Umwelt sind die Exposition mit Blei (Biernat et al. 1999; Louis 2001), organochloriden Pestiziden (DDT, Hexachlorocyclohexane, etc.), Quecksilber und Alkaloiden (Louis 2001).

2.2.2 Diagnostische Kriterien und Differentialdiagnosen

Der Tremor gehört auch heute noch zu den Syndromen, die vorwiegend anhand der klinischen Symptome diagnostiziert und eingeteilt werden (Deuschl und Bain 2002c). Ausgehend von den Defiziten in der uneinheitlichen Terminologie und Klassifikation der verschiedenen Tremorsyndrome hat sowohl die TRIG (Findley und Koller 1995) als auch die MDS (Deuschl et al. 1998) diagnostische Kriterien für einen ET erstellt.

Die MDS setzt als Einschlusskriterium für einen klassischen definitiven ET einen bilateralen, meist symmetrischen Halte- oder Aktionstremor der Hände und Unterarme und/oder einen isolierten Kopftremor ohne Anzeichen einer Dystonie voraus. Der übrige neurologische Befund muß regelrecht sein (Deuschl et al. 1998).

Die TRIG verlangt darüber hinaus ein Bestehen der Tremorsymptomatik seit mindestens 5 Jahren. Es können gemäß TRIG auch andere Körperregionen außer den Armen vom Tremor betroffen sein, der Tremor kann asymmetrisch sein und seine Amplitude kann schwanken. Der Tremor kann eine Behinderung darstellen, aber sie ist keine Bedingung für die Diagnose eines ET (Findley und Koller 1995; Jankovic 2000).

Die Ausschlußkriterien der TRIG sind andere neurologische Erkrankungen, eine Dystonie, ein Zusammenhang mit einem neurologisch relevanten Trauma, ein physiologischer oder psychogener Tremor, die Einnahme tremorinduzierender Medikamente, ein plötzlicher Beginn oder eine schrittweise Progression des Tremors (Findley und Koller 1995; Jankovic 2000).

Als Ausschlußkriterien gelten für die MDS darüber hinaus ein orthostatischer oder psychogener Tremor, ein positions- oder aufgabenspezifischer Tremor oder ein isolierter Tremor von Stimme, Zunge, Kinn oder Beinen (Deuschl et al. 1998).

Je nach Vorhandensein oder Fehlen zusätzlicher klinischer Symptome wird von der MDS und der TRIG weiter unterteilt in einen wahrscheinlichen, intermediären oder möglichen ET Typ I oder II. Die jeweiligen Tremorformen und Kriterien der MDS und TRIG sind der Tabelle 1 im Anhang zu entnehmen.

Auf ganz ähnliche Weise wird von Bain et al. zwischen Erstrang- und Zweitrang-Kriterien bei ET unterschieden. Erstrang-Kriterien sind dabei ein bilateral sichtbarer, anhaltender Halte- oder Bewegungstremor der Hände und Unterarme und/oder ein isolierter Kopftremor ohne Anzeichen einer Dystonie sowie das Fehlen anderer neuropathologischer Zeichen, außer dem Zahnradphänomen. Zweitrang-Kriterien sind Dauer, positive Familienanamnese und eine Verbesserung des Tremors bei Alkoholkonsum (Bain et al. 2000). Die verwendeten Kriterien entsprechen somit weitgehend denen der TRIG und MDS.

Zur Diagnose des ET werden klinische Untersuchungen und elektrophysiologische Tests herangezogen. Die klinische Untersuchung sollte eine ausführliche Anamnese und eine körperliche Untersuchung beinhalten, die auf Video aufgezeichnet wird.

Als elektrophysiologische Tests bieten sich die Akzelerometrie und die Elektromyographie an (Louis und Pullman 2001). In der mit Oberflächenelektroden abgeleiteten Elektromyographie (EMG) lassen sich Tremormuster, Frequenz, Amplitude und Aktivitätsdauer objektivieren (Milanov 2001). Leitet man synchron vom antagonistischen Muskel ebenfalls ein EMG ab, kann zwischen Patienten mit synchronen oder alternierenden ET differenziert werden. Es wurde festgestellt, daß der ET häufiger mit einem alternierenden Tremor assoziiert ist, was aber kein diagnostisches Kriterium ist (Milanov 2000). Ob jedoch eine elektrophysiologische Untersuchung für die Diagnose des ET sensitiv und spezifisch genug ist, wird kontrovers diskutiert (Burne et al. 2002; Elble 2000; Louis und Pullman 2001).

Die bekannten medikamentösen oder chirurgischen Behandlungen des ET sind nicht spezifisch für diese Krankheit und daher nicht als diagnostisches Kriterium zu verwenden (Eible 2000).

Die Beeinträchtigung des Patienten durch den Tremor kann durch klinische Einstufungsskalen, das Zeichnen einer Archimedesspirale oder die Handschrift beurteilt werden. In objektiven funktionellen Leistungstests (z.B. wieviel Wasser aus einer Tasse verschüttet wird) wird die Beeinträchtigung quantifiziert (Bain et al. 1993). Den Einfluß der Krankheit auf das tägliche Leben, das soziale Handicap und die Beeinträchtigung der Lebensqualität kann mit krankheitsspezifischen Fragebögen evaluiert werden (Bain 2000).

Die häufigsten Differentialdiagnosen des ET sind der Morbus Parkinson, der zerebelläre Tremor, der dystone Tremor, der psychogene Tremor und der drogen- bzw. toxisch-induzierte Tremor (Bain et al. 2000).

2.2.3 Pathophysiologie

Auf Grund von verschiedenen Tierexperimenten und klinischen Studien wird angenommen, daß der ET durch einen Oszillator im zentralen Nervensystem (ZNS) generiert wird (Eble 2000). Spezifische Zellpopulationen im ZNS sollen dabei aufgrund spezieller Membraneigenschaften die Fähigkeit besitzen, repetitiv autonome Rhythmen zu erzeugen. Neurone im Thalamus, in der Olive und wahrscheinlich in vielen weiteren Zellgruppen des Gehirns haben diese Fähigkeit. Krankhafte Prozesse wie z.B. beim ET, sollen dabei Systeme betreffen, die üblicherweise die Kontrolle über die rhythmischen Entladungen dieser Neuronenverbände haben (Krack und Deuschl 1999). Autopsiebefunde haben jedoch keine makroskopischen oder mikroskopischen Auffälligkeiten gezeigt (Deuschl und Eble 2000) und bislang konnte keine spezifische Degeneration einer Neuronenpopulation im ZNS als Generator des ET identifiziert werden (Louis 2001). Trotz intensiver Forschung und vielversprechender Ansätze gibt es noch kein profundes pathophysiologisches Verständnis des ET (Deuschl und Bergman 2002).

2.2.4 Therapie

Da die dem Tremor zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen nicht vollständig geklärt sind, stehen bislang nur empirisch begründete Therapieformen zur Verfügung. Dabei gibt es sowohl medikamentöse als auch chirurgische Optionen.

2.2.4.1 Medikamente

Bei der pharmakologischen Therapie des ET gelten der Betablocker *Propranolol* und das Antikonvulsivum *Primidon* als Mittel der ersten Wahl (Chen und Swope 2003; Koller et al. 2000; Lyons et al. 2003).

Unter der *Propranolol* Behandlung kam bei ca. 40-50 % der Patienten zu einer Besserung der Symptomatik (Koller et al. 2000). Bei ca. 12,5% der Patienten, die initial von der medikamentösen Therapie profitierten, kam es allerdings nach einem Jahr zu Wirkungsverlusten (Koller und Vetere-Overfield 1989) und nach vier Jahren bestand nur noch in 80% der Fälle eine Wirksamkeit des Medikaments (Murray 1976).

Primidon reduzierte den Tremor um ca. 40-50% (Sasso et al. 1990; Sasso et al. 1991), wobei es hauptsächlich an der oberen Extremität wirkte (Koller et al. 2000). Auch bei diesem Medikament kam es nach einem Jahr bei ca. 13% der Behandelten zu einem Wirkungsverlust (Koller und Vetere-Overfield 1989).

Bei beiden Medikamenten kam es zu einer Reduktion der Tremoramplitude, aber nicht der Frequenz und bei beiden war der tremorolytische Effekt ungeklärt (Koller et al. 2000). Falls weder *Primidone* noch *Propranolol* zu keiner adäquaten Verbesserung des Tremors führen, können beide Medikamente auch in Kombination angewendet werden (Lyons et al. 2003). Gelegentlich helfen auch Benzodiazepine wie *Clonazepam* oder Antiepileptika wie *Gabapentin* (Chen und Swope 2003) oder *Topiramate* (Lyons et al. 2003; Pahwa und Lyons 2003)

Kommt es trotz medikamentöser Behandlung nicht zu einer deutlichen Verbesserung des Tremors, kann eine chemische Denervierung des Muskels mit Botulinustoxin Typ A (BTX-A) vorgenommen werden (Lyons et al. 2003).

2.2.4.2 Chirurgische Intervention

In einer Untersuchung von Pahwa et al. bestand trotz optimaler medikamentöser Behandlung bei ca. 50% der Patienten weiterhin ein beeinträchtigender Tremor (Pahwa et al. 2000b). Bei einer starken Behinderung des Patienten durch den Tremor kann eine stereotaktische Operation in Erwägung gezogen werden (Bertrand et al. 1969).

Man unterscheidet dabei verschiedene Operationsmöglichkeiten: Die uni- oder bilaterale Thalamotomie und die uni- und bilaterale chronische Stimulation des Thalamus, auch Tiefenhirnstimulation oder „deep brain stimulation“ (DBS) genannt.

In verschiedenen Studien zur Thalamotomie bei Patienten mit ET wurde von einer deutlichen Verbesserung der Tremorsymptomatik berichtet (Bertrand et al. 1969; Nagaseki et al. 1986; Ohye et al. 1982). Langzeitstudien über einen Zeitraum von 7-9 Jahren postoperativ zeigten, daß der Benefit der Thalamotomie bei ca. 70% der Patienten anhielt (Mohadjer et al. 1990; Nagaseki et al. 1986).

Auch durch die thalamische Tiefenhirnstimulation konnte bei Patienten mit ET die Tremorsymptomatik signifikant verbessert werden (Alesch et al. 1995; Benabid et al. 1996; Deuschl und Bain 2002a; Hubble et al. 1996; Koller et al. 1997; Koller et al. 2001; Lyons und Pahwa 2004; Yamamoto et al. 2001). Der präzise Mechanismus, der bei dieser Methode zu einer Tremorreduktion führte, ist dabei unbekannt (Pahwa et al. 2000a).

In einem retrospektiven Vergleich beider Methoden war die DBS des Thalamus hinsichtlich Tremorsuppression und postoperativen Komplikationen der Thalamotomie überlegen (Tasker 1998). Die Beeinträchtigung durch den ET in der Verrichtung der täglichen Aufgaben und im sozialen Leben konnte durch eine stereotaktische Operation signifikant verbessert werden (Hariz et al. 2002).

2.2.5 Komorbidität

Traditionell wird der ET als eine monosymptomatische neurologische Erkrankung betrachtet (Lombardi et al. 2001; Singer et al. 1994). Neuere Untersuchungen berichten von Gangstörungen (Singer et al. 1994; Stolze et al. 2001), Intentionstremor (Deuschl et al. 2000), Augenbewegungsstörungen (Helmchen et al. 2003), verlängerten Reaktionszeiten (Deuschl et al. 2000; Koster et al. 2002) und kognitiven Defiziten (Gasparini et al. 2001; Lacritz et al. 2002; Lombardi et al. 2001; Tröster et al. 2002) in Assoziation mit dem ET.

Die Vermutung liegt nahe, daß die neurologischen Störungen bei Patienten mit dem Symptom ET weiter gefächert sein könnten, als zunächst angenommen.

2.3 Voxel-basierte Morphometrie

Die Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT) in die klinische Radiologie Mitte der achtziger Jahre brachte einen großen Fortschritt bei der Diagnose neurologischer Erkrankungen. Methoden der quantitativen Magnetresonanztomographie, wie die Volumetrie, die T2-Relaxometrie, die Magnetresonanz-Spektroskopie und die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) sind dabei in der Lage, in vivo quantitative strukturelle Unterschiede im Gehirn darzustellen (Woermann 2001).

Computer-gestützte Neuroanatomie ist eine neuroradiologische Methode, die erlaubt, Gestalt und neuroanatomische Konfiguration verschiedener Gehirne objektiv zu erfassen. Sie umfaßt drei Techniken: Die VBM, die neuroanatomische Unterschiede durch direkten Vergleich von einzelnen Voxeln darstellt; die Deformation-basierte Morphometrie (DBM), welche Informationen zu globalen Unterschieden bezüglich der Gehirnform

bereitstellt; und die Tensor-basierte Morphometrie (TBM), die die lokalen Unterschiede der Gehirnform analysiert (Good et al. 2001a).

Seit der Einführung und Entwicklung von VBM durch J. Ashburner und K. Friston Mitte der neunziger Jahre, wurden zahlreiche Studien mit der VBM durchgeführt (Gitelman et al. 2001; Good et al. 2001b; Good et al. 2001c; Karas et al. 2003; Kassubek et al. 2002; Keller et al. 2002; Kubicki et al. 2002; Maguire et al. 2000; May et al. 1999; Mummery et al. 2000; Overeem et al. 2003; Sluming et al. 2002; Sowell et al. 2001; Thieben et al. 2002; Woermann et al. 1999; Wright et al. 1995).

VBM ist im wesentlichen eine Technik, die Voxel für Voxel von T1-gewichteten Dünnschichtsequenzen zweier Gruppen vergleicht. Dieser Vergleich erfolgt mit Hilfe von *Statistical Parametric Mapping* (SPM 99) (Friston et al. 1995) und das Ergebnis ist eine statistische parametrische Skizze des Gehirns. In dieser Skizze werden die Regionen dargestellt, in denen sich die Konzentration oder das Volumen an grauer Substanz beim Vergleich der Gruppen signifikant unterscheidet (Salmond et al. 2002).

In einer VBM-Studie von Kassubek et al. wurde eine Gruppe von Parkinson-Patienten mit unilateralem Ruhetremor untersucht. Es wurden hoch signifikante strukturelle Veränderungen im Sinne einer vermehrten Konzentration von grauer Substanz im Nucleus ventralis intermedius (V.i.m.) des Thalamus kontralateral zur Tremorseite gefunden (Kassubek et al. 2002). May et al. fand in seiner VBM-Studie über Cluster Kopfschmerz signifikante strukturelle Veränderungen in der grauen Substanz des Hypothalamus. Diese Ergebnisse entsprechen einer PET-Studie (May et al. 1998), wobei man im konventionellen MRT keine anormale Hirnstruktur nachweisen konnte (May et al. 1999). Den Effekt von Geschlecht, Händigkeit und Alter auf die Morphologie des Gehirns wurde in zwei umfangreichen Studien von C. Good untersucht (Good et al. 2001b; Good et al. 2001c). Dabei wurden morphometrische Unterschiede in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter, nicht aber von Händigkeit festgestellt (Good et al.

2001b). In einer Studie von Maguire et al. wurde bei Taxifahrern aus London, die über ein überdurchschnittliches Orientierungsvermögen verfügen, ein signifikant größerer posteriorer Hippocampus festgestellt (Maguire et al. 2000).

Morphometrische Studien des Gehirn wurden schon vor der Einführung der VBM durchgeführt, wie z.B. bei Schizophrenie (Heckers et al. 1990; Kleinschmidt et al. 1994), Autismus (Creasey et al. 1986) und Dyslexie (Jacobsen et al. 1997). Die morphometrischen Untersuchungen in diesen Studien betrafen oft Regionen des Gehirn, die einfach zu definieren sind, wie z.B. den Hippocampus oder die Ventrikel. Es gibt aber eine Vielzahl von morphometrischen Kennzeichen, die sich überlagern können, und dadurch schwieriger zu identifizieren sind.

Der Fortschritt durch die VBM liegt darin, daß diese Methode durch den Untersucher nicht beeinflussbar ist. VBM erlaubt eine objektive, gleichförmige und umfassende Bemessung anatomischer Unterschiede im gesamten Gehirn (Ashburner und Friston 2000).

2.4 Ziel der Untersuchung

Der ET ist die häufigste Bewegungsstörung des Menschen (Ceballos-Baumann et al. 1999). Der ET ist zwar nicht mit einer höheren Mortalität verbunden (Koller und Busenbark 1997), doch in Untersuchungen zeigte sich, daß ein ET die Lebensqualität (Tröster et al. 1999) und die Unabhängigkeit minderte, sowie Beziehungen, soziales Leben und Freizeitaktivitäten unterminierte (Schneier et al. 2001; Velickovic und Gracies 2002). Depressionen, Angst und Alter korrelierten dabei mit dem Ausmaß der funktionellen Behinderung, unabhängig von der Schwere des Tremors (Louis et al. 2001a).

Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, einen Beitrag zum Verständnis der Pathogenese des ET zu leisten. Es wird untersucht, ob sich mittels VBM, basierend auf T1-gewichteten Dünnschichtsequenzen, morphologische Unterschiede zwischen Patienten mit ET und einem gesunden Normalkollektiv finden lassen. Eine lokale Volumen- oder Konzentrationsänderung von grauer Substanz würde auf eine mögliche Gewebezu- oder -abnahme im Gehirn hinweisen. Dies würde einen weiteren Aufschluß über die Pathogenese dieser Krankheit bringen und eventuell neue Therapieansätze aufzeigen.

2.5 Fragestellung

Verschiedene Hypothesen über den Ursprung des ET wurden in der letzten Zeit entwickelt. In Tierexperimenten und klinischen Studien konnten dabei intrazerebrale Strukturen identifiziert werden, die am motorischen Regelkreis beteiligt sind.

Klinische Studien haben gezeigt, daß Infarkte im Thalamus (Nakamura et al. 1999), Zerebellum (Dupuis et al. 1989) und Pons (Nagaratnam und Kalasabail 1997) bei Patienten mit ET zu einer Reduktion des Tremors geführt haben. Durch transkranielle Magnetstimulation des Zerebellums (Gironell et al. 2002) und durch intrakranielle Stimulation des V.i.m. des Thalamus (Hassler et al. 1960; Koller et al. 1999 etc.) konnte eine vorübergehende Tremorverbesserung erreicht werden. Durch eine uni- oder bilaterale Thalamotomie (Mohadjer et al. 1990; Pahwa et al. 2001) kam es ebenfalls zu einer Besserung der Tremorsymptomatik.

Bucher et al. stellten mit funktionellem MRT (fMRT) eine bilaterale Überaktivität von Zerebellum, Nucleus ruber und Globus pallidus bei Patienten mit ET fest (Bucher et al. 1997). Elektrophysiologische Gemeinsamkeiten zwischen Morbus Parkinson und ET ließen ebenfalls auf eine Beteiligung der Basalganglien schließen (Cohen et al. 2003).

In PET-Studien zeigten sich ein signifikant erhöhter Glucose-Metabolismus in der Medulla oblongata und im Thalamus (Hallett und Dubinsky 1993), sowie eine bilateral erhöhte Durchblutung im Zerebellum (Jenkins et al. 1993; Wills et al. 1994) und im Nucleus ruber (Wills et al. 1994).

Tierexperimentell wurde eine Überaktivität der unteren Olive beim *Harmaline*-induzierten Tremor (Harmaline= 3,4-dihydro-7-methoxy-1-methyl-b-carboline, ein Serotonin-Antagonist mit halluzinatorischem und analgetischem Effekt) festgestellt (Lamarre 1984; Llinas und Volkind 1973).

Es wurden zahlreiche Efferenzen von Zerebellum zu Thalamus und Kortex (Middleton und Strick 2000a) und signifikante EEG-EMG Übereinstimmungen in der Tremorfrequenz festgestellt (Hellwig et al. 2001). Insofern könnten kortikale Veränderungen bei Patienten mit ET vorhanden sein.

In dieser Arbeit soll mit Hilfe der VBM untersucht werden, ob morphometrische Veränderungen in Strukturen zu finden sind, die am motorischen Regelkreis von Zerebellum, Olive, Pons, Medulla oblongata, Thalamus, Nucleus ruber, Basalganglien und Kortex beteiligt sind.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten und Kontrollpersonen

Es werden 20 Patienten (9 weibliche, 11 männliche, Alter 30-80 Jahre, im Mittel 59 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung, Rechtshänder) mit bekanntem ET untersucht.

Um die große Altersspannbreite der untersuchten Personen einzuschränken, und die Altersabweichung zwischen Patienten und Kontrollpersonen zu reduzieren, wird eine Untergruppe von 15 Personen aus der oben beschriebenen Gruppe gebildet. Die Auswertungen dieser 15 Patienten (6 weibliche, 9 männliche, Alter 30-69 Jahre, im Mittel 55 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung, Rechtshänder) wird parallel durchgeführt. Die statistischen Daten der Untergruppe sind im folgenden in Klammern gesetzt. Bei allen untersuchten Patienten wird der ET nach den Kriterien der TRIG und MDS diagnostiziert und klassifiziert.

Die 20 (15) Patienten werden mit 20 (15) rechtshändigen, nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollpersonen verglichen. Die durchschnittliche Altersabweichung der Gruppen beträgt 20,45 (6,5) Monate. Kontrollpersonen mit einer neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankung oder einem schwerem Kopftrauma in der Anamnese werden von der Studie ausgeschlossen. Die Händigkeit wird mittels eines einfachen Fragebogens (s. Anhang) überprüft und Kontrollpersonen, die während ihrer Kindheit bezüglich ihrer Händigkeit umerzogen wurden, werden von der Studie ausgeschlossen.

Alle Personen werden umfassend über die Untersuchung aufgeklärt und es liegt von allen Beteiligten der Studie eine schriftliche Einverständniserklärung vor. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

3.2 Morphometrische Analyse

3.2.1 Bilderstellung

Von jeder Person wird ein hoch aufgelöstes MRT-Scan auf einem Siemens MAGNETOM Symphony mit 1.5 Tesla angefertigt. Es wird ein dreidimensionales strukturelles MRT-Bild angefertigt, indem man eine T-1 gewichtete *Magnetisation prepared rapid gradient echo* (MPRAGE) Sequenz benutzt (TR: 11,1ms/TE: 4,3ms/11,1/ 4 / 600/1, flip angle 12°, Matrix Größe 224x256 Pixel, FOV 224x256 Pixel, 160 sagittale Schnitte, Schnittdicke 1,0 mm, Fläche von 1x1 mm, Voxel Größe 1x1x1 mm).

3.2.2 Bildbearbeitung

Die weitere Bildbearbeitung erfolgt mit Hilfe von *Statistical Parametric Mapping* (SPM99) (Friston et al. 1995).

Zunächst werden alle Bilder hinsichtlich struktureller Abnormitäten oder technischer Artefakte analysiert und ggf. ausgeschlossen. Dann werden die MRT-Bilder konvertiert, um sie für SPM99 lesbar zu machen. Um eine Normalisierung aller Patienten auf eine tremordominante rechte Seite zu erreichen, werden die Bilder der Patienten, die einen linksbetonten Tremor haben, gespiegelt. Bei der anschließenden räumlichen Normalisierung werden alle Daten der Personen in denselben stereotaktischen Raum transferiert. Dazu wird jedes Bild mit derselben T1-gewichteten sogenannten Matrize, auch Template genannt, verglichen. Um eine optimale Normalisierung zu erreichen, werden Bild und Matrize zuvor in dieselbe Ausgangsposition gebracht, indem ein Fadenkreuz durch die Commissura anterior und die Commissura posterior des Gehirns gelegt wird. Bei der räumlichen Normalisierung werden globale Unterschiede der Gehirnform angeglichen, keinesfalls sämtliche regionalen kortikalen Unterschiede. Ziel ist es, die restliche Summe der räumlichen Differenzen zwischen den Bildern zu

minimieren, damit VBM die regionalen Unterschiede in der grauen Substanz erkennen kann (Ashburner und Friston 2000).

Nach der räumlichen Normalisierung werden bei der Segmentierung die Bilder in graue und weiße Substanz und Liquor aufgeteilt. Die Klassifizierung der Gewebe erfolgt dabei durch die unterschiedliche Intensität der Voxel (Ashburner und Friston 2000). Im weiteren werden nur die Bilder der grauen Substanz bearbeitet. In Anlehnung an das optimierte Protokoll von Good et al. (Good et al. 2001c) erfolgt eine Extrahierung extrazerebraler Strukturen aus dem Bild, auch Deskalpiierung genannt. Dabei werden Voxel, die zu Kopfhaut, Schädelknochen und den venösen Sinus gehören, automatisch aus dem Bild entfernt (Good et al. 2001c).

Als Folge der räumlichen Normalisierung kann das Volumen einzelner Gehirnregionen anwachsen und andere Regionen können wiederum schrumpfen. Um das Volumen der grauen Substanz zu erhalten, werden die Bilder geglättet. Ziel der Glättung ist es, daß jedes Voxel die durchschnittliche Konzentration an grauer Substanz enthält, die es umgibt. Jedes Voxel eines geglätteten Bildes enthält nach der Glättung das Integral an grauer Substanz gemessen an einer Region um das Voxel, wobei die Größe der betrachteten Region durch den Glättungsfaktor definiert wird. Ein statistischer Vergleich zweier Voxel wird durch diesen Schritt erst möglich (Ashburner und Friston 2000). In der vorliegenden Untersuchung werden die Bilder mit den Faktoren 6-8-10-12 geglättet.

Zusätzlich wird der Schritt der Modulation eingefügt. Dazu werden die Bilder nach der räumlichen Normalisierung und der Extrahierung der extrazerebraler Strukturen moduliert und anschließend geglättet. Bei modulierten Bildern werden die regionalen Unterschiede des absoluten Volumens der grauen Substanz dargestellt, bei nicht modulierten Bildern die regionalen Unterschiede in der Konzentration der grauen Substanz (Good et al. 2001c).

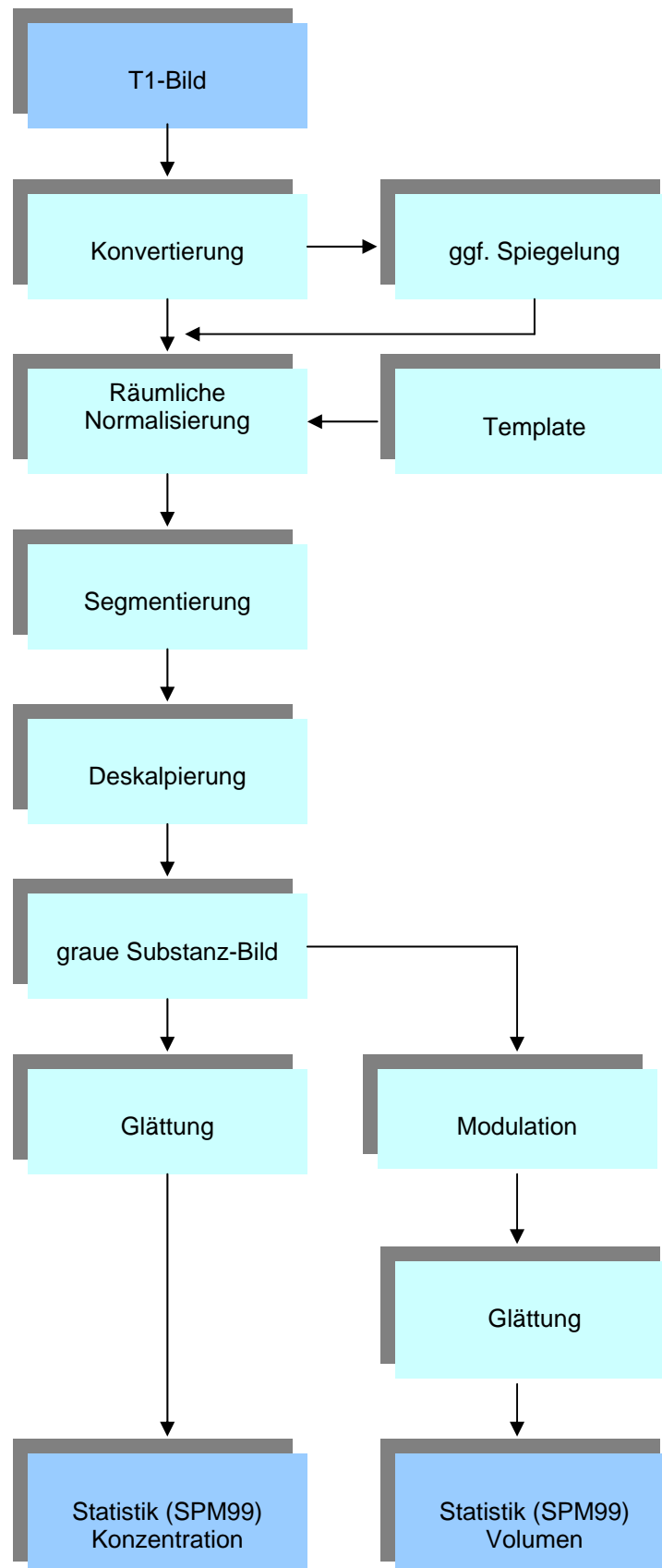


Abb. 3: Flußdiagramm zur Bildbearbeitung bei VBM

3.2.3 Statistische Auswertung der Bilder

Die normalisierten, segmentierten, modulierten und geglätteten Daten werden mit Hilfe von SPM99 analysiert. Das Ergebnis ist eine Skizze des Gehirns, die Regionen markiert, in denen sich das Volumen oder die Konzentration der grauen Substanz beim Vergleich beider Gruppen signifikant unterscheidet (Good et al. 2001c). Die ermittelten Regionen werden auch in Form von Koordinaten angegeben, so daß eine genaue anatomische Lokalisation mit Hilfe des Talairach-Atlas möglich ist (Lancaster et al. 2000).

Der dazu gehörige z-Wert dient dem Vergleich von Stichproben und gibt an, um wieviele Standardabweichungen das Ergebnis vom Mittelwert entfernt ist. Die Signifikanz der Ergebnisse wird in der vorliegenden Arbeit bei $p < 0,001$ festgelegt.

3.2.4 Statistische Auswertung der Patienten und Kontrollpersonen

Die statistische Auswertung der Basisdaten der Patienten und Kontrollpersonen wurde als univariate Analyse mit Hilfe der JMP-Version 5.0.1a (SAS Institute Corporation, NC., USA) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Basisdaten

Die Patienten werden nach den Kriterien der TRIG und MDS klassifiziert. Dabei entsprechen 12/20 (8/15) Patienten den Kriterien eines klassischen, definitiven ET, 7/20 (6/15) den Kriterien eines wahrscheinlichen ET und 1/20 (1/15) Patient den Kriterien eines möglichen ET. Es wurden neben dem bekannten ET keine weiteren neurologischen Erkrankungen diagnostiziert.

Alle Patienten haben einen sichtbaren Haltetremor, 5/20 (2/15) einen Intentionstremor, bei 2/20 (0/15) Patienten ist ein Ruhetremor zu diagnostizieren. Bei allen Patienten liegt ein Tremor der Arme vor, bei 5/20 (3/15) Patienten zusätzlich ein Tremor in Kopf und Beinen, bei 2/20 (2/15) Patienten zusätzlich entweder ein Kopf- oder Beintremor. Bei 19/20 (14/15) Patienten liegt der Tremorschwerpunkt in der oberen Extremität, bei 1/20 (1/15) Patienten in der unteren Extremität. Bei 9/20 (8/15) Patienten liegt der Schwerpunkt des Tremors auf der rechten Seite, bei 8/20 (6/15) auf der linken Seite und bei 3/20 (1/15) Patienten ist keine Seitenbetonung erkennbar. Bei 10/20 (8/15) Patienten gibt es eine positive Familienanamnese. 8/20 (6/15) Patienten berichten, daß sich der Tremor unter Alkoholeinfluß abschwächt, wobei 5/20 (3/15) Patienten wegen Alkoholabstinenz darüber keine Aussage treffen können. Der durchschnittliche Alkoholkonsum der 20 (15) Patienten liegt dabei bei 6 (12) Drinks/Woche (1 Drink = 1 Glas Wein à 0,2 l oder 1 Glas Bier à 0,5 l oder 1 Glas Schnaps à 0,02 l).

Der Tremor begann bei den Patienten im Durchschnitt vor 292 (297) Monaten. Bei 14/20 (10/15) Patienten ist eine deutliche Progredienz des Tremors zu verzeichnen. 3/20 (2/15) Patienten berichten zusätzlich über eine depressive Verstimmung, 4/20 (3/15) über Gedächtnisstörungen. 8/20 (5/15) Patienten nehmen momentan Medikamente gegen den Tremor ein, wobei es bei 5/20 (3/15) Patienten durch die Medikation zu einer Besserung des

Tremors gekommen ist. Ein Patient kann keine Aussage zum Effekt der Medikation machen. 8/20 (7/15) Patienten haben in der Vergangenheit schon einmal Medikamente gegen den ET genommen, sie aber wegen Nebenwirkungen oder Wirkungslosigkeit abgesetzt.

Es werden bei einem Konfidenzintervall von 95% keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede in den Basisdaten der Patienten und Kontrollen gefunden. Die genauen Daten befinden sich als Tabelle Nr. 2 im Anhang der Arbeit.

4.2 Bilder

Eine detaillierte Aufstellung der Ergebnisse befindet sich als Tabelle Nr. 3 im Anhang der Arbeit.

4.2.1 Modulierte Bilder

Volumenzunahme der grauen Substanz

Eine signifikante Zunahme an grauer Substanz findet sich im limbischen System, Temporal- und Frontallappen. Im limbischen System ist dabei der linke Uncus und der linke Parahippocampus betroffen ($z=5,04-3,74$). Ebenso zeigen sich signifikante Veränderungen ($z=5,13-4,07$) im Gyrus temporalis medius des Temporallappens der linken Seite. Eine weitere Veränderung ($z=3,82-4,15$) ist im Gyrus frontalis inferior des linken Frontallappens festzustellen.

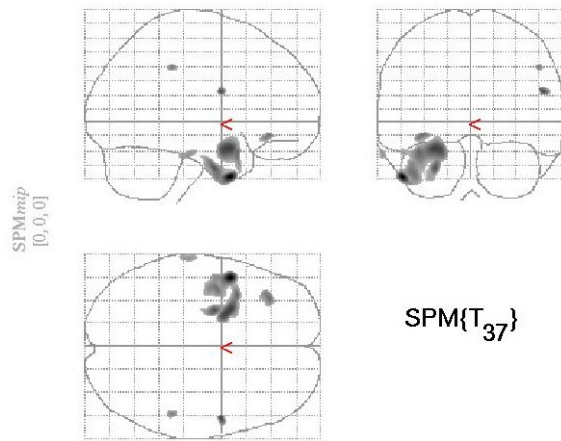


Abb. 4: Modulierte Bilder, Volumenzunahme der grauen Substanz

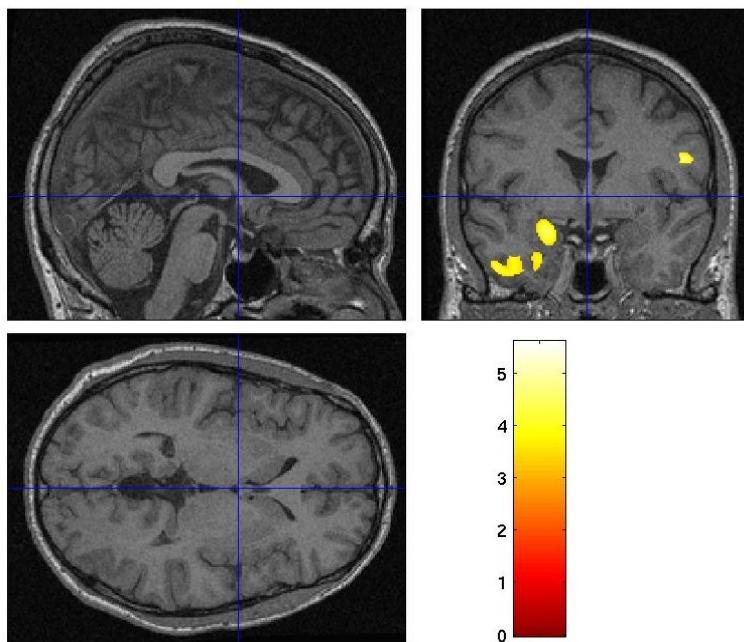


Abb. 5: Modulierte Bilder, Volumenzunahme der grauen Substanz

Volumenabnahme der grauen Substanz

Eine Abnahme an grauer Substanz befindet sich im rechten und linken Zerebellum, im rechten Frontallappen und im rechten Parietallappen. Signifikante Minderung an grauer Substanz ($z=3,42-4,14$) des Kleinhirns ist dabei im linken Culmen des Lobus anterior, in der rechten Declive des Lobus posterior und in der linken Tonsille des Lobus posterior zu finden. Morphometrische Veränderungen des Kleinhirns sind durchgängig bei allen Glättungsfaktoren und Gruppengrößen festzustellen. Im Frontallappen sind Veränderungen ($z=3,73-4,24$) im rechten Gyrus frontalis inferior, medius und superior zu finden. Im Parietallappen läßt sich eine Abnahme an grauer Substanz im rechten Lobulus parietalis inferior feststellen.

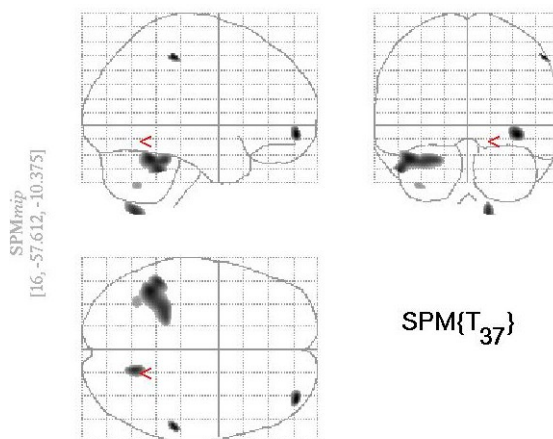


Abb. 6: Modulierte Bilder, Volumenabnahme der grauen Substanz

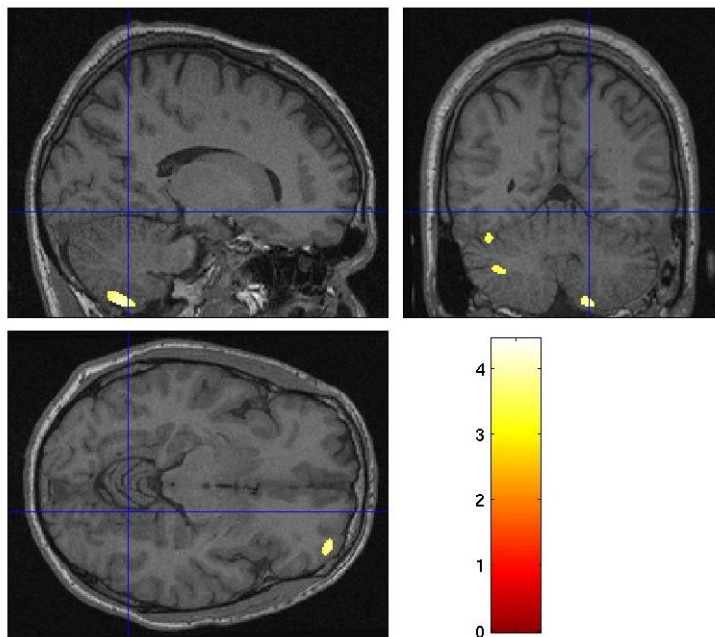


Abb. 7: Modulierte Bilder, Volumenabnahme der grauen Substanz

4.2.2 Nicht modulierte Bilder

Konzentrationszunahme der grauen Substanz

Eine Zunahme an grauer Substanz ist im limbischen System, Frontal- und Temporallappen zu beobachten. Die morphometrischen Unterschiede im limbischen System betreffen dabei den rechten Gyrus cinguli ($z=4,05-4,8$) und den rechten Parahippocampus ($z=3,84-4,28$). Die Veränderungen im Frontallappen befinden sich disseminiert im Gyrus frontalis inferior ($z=3,84-4,3$), im Gyrus frontalis superior ($z=3,99-4,09$) und medius ($z=4,14$) beider Hemisphären. Signifikante Veränderungen im Temporallappen zeigen sich im rechten Gyrus temporalis inferior ($z=3,82-4,46$) und im rechten Gyrus temporalis superior ($z=4,12$).

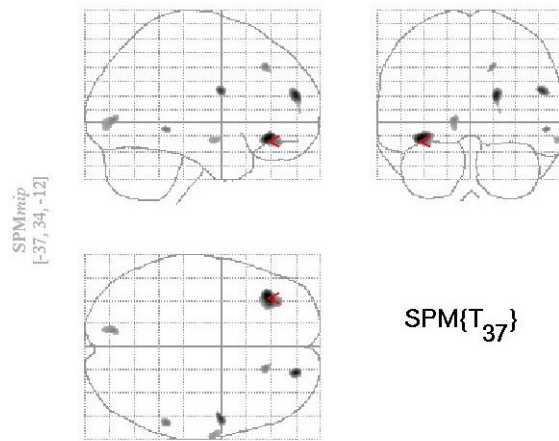


Abb. 8: Nicht modulierte Bilder, Konzentrationszunahme der grauen Substanz

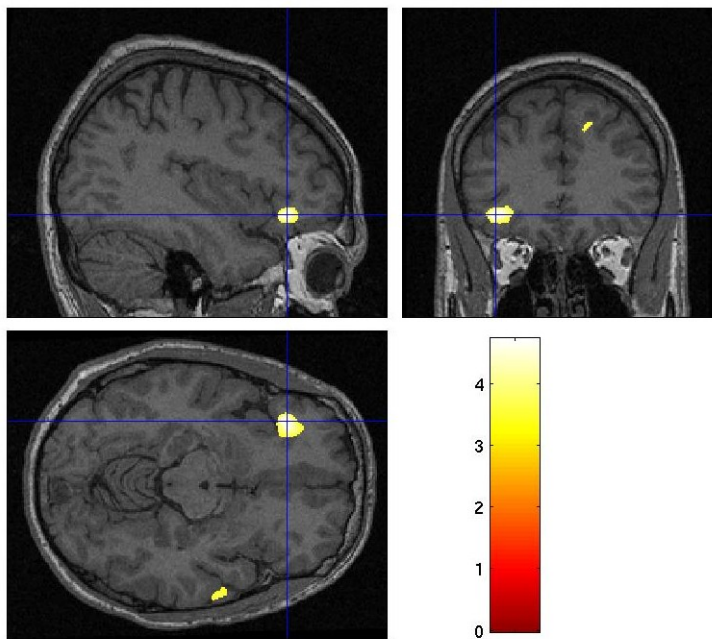


Abb. 9: Nicht modulierte Bilder, Konzentrationszunahme der grauen Substanz

Konzentrationsabnahme der grauen Substanz

Eine Abnahme an grauer Substanz lässt sich bilateral im Kleinhirn feststellen, mit einer Betonung der rechten Seite. Betroffene Strukturen sind dabei im rechten Lobus anterior das Culmen ($z=3,93-4,23$), der Nucleus dentatus ($z=4,21$) und das Fastigium ($z=4,41$). Am Lobus posterior kann eine Konzentrationsabnahme in der linken Tonsilla zerebelli ($z=3,78-3,88$) und in der rechten Declive ($z=3,35-3,57$) festgestellt werden. Die übrigen Strukturen, die eine morphologische Veränderung aufweisen, sind im limbischen System und in verschiedenen Bereichen von Frontal-, Temporal-, Okzipital- und Parietallappen lokalisiert. Die dort gefundenen Veränderungen treten aber nur punktuell bei bestimmten Glättungsfaktoren und Gruppengrößen auf, und sind daher kritisch zu bewerten. Die häufig zu beobachtende Veränderung im Cuneus des Okzipitallappens ($z=4,25-4,78$) könnte ein Artefakt durch den dort befindlichen Sinus sagittalis sein.

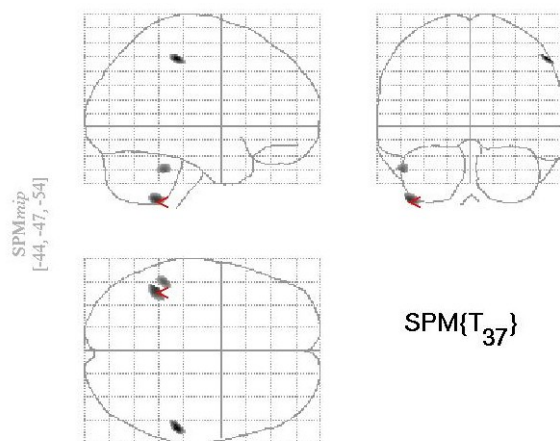


Abb. 10: Nicht modulierte Bilder, Konzentrationsabnahme der grauen Substanz

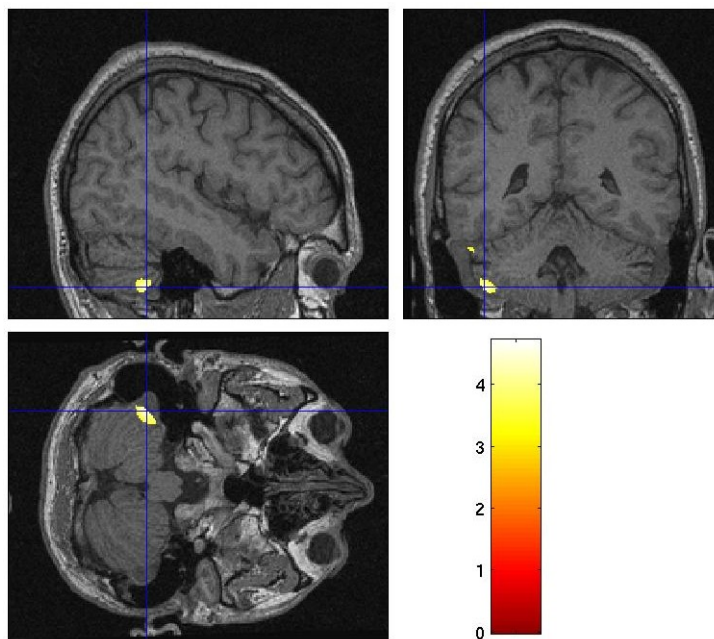


Abb. 11: Nicht modulierte Bilder, Konzentrationsabnahme der grauen Substanz

4.3 Vergleich der modulierten und nicht modulierten Bilder

Volumen- bzw. Konzentrationszunahme der grauen Substanz

Im limbischen System wird eine Volumen- und Konzentrationszunahme festgestellt. Im linken Uncus eine Volumenzunahme und im rechten Gyrus cinguli eine Konzentrationszunahme. Die Veränderungen im Temporallappen sind bei den modulierten Bildern überwiegend links und bei den unmodulierten Bildern nur rechts. Auch die betroffenen Strukturen sind unterschiedlich. Bei den modulierten Bildern ist vor allem der Gyrus temporalis medius betroffen, bei den unmodulierten Bildern der Gyrus temporalis inferior. Insgesamt sind die Veränderungen im Temporallappen überwiegend bei den modulierten Bildern zu sehen. Im Frontallappen gibt es übereinstimmende Volumen- und Konzentrationsabnahmen bei den Glättungsfaktoren 6, 8 und 10 im Gyrus frontalis inferior links und rechts.

Volumen- bzw. Konzentrationsabnahme der grauen Substanz

Eine signifikante Volumenabnahme der grauen Substanz ist bei den modulierten Bildern im Zerebellum, Frontal- und Parietallappen zu finden. Bei den unmodulierten Bildern findet man eine Konzentrationsabnahme der grauen Substanz hauptsächlich im Zerebellum. Eine übereinstimmende Volumen- und Konzentrationsabnahme des Zerebellums findet sich in der Declive des rechten Lobus posterior bei den Glättungsfaktoren 8, 10 und 12 und im Culmen des Lobus anterior bei den Glättungsfaktoren 6 und 8, allerdings auf unterschiedlichen Seiten.

4.4 Vergleich der Gruppen

Bei einer Gegenüberstellung der Gruppen (n=20; n=15) ist festzustellen, daß es in Abhängigkeit der verschiedenen Glättungsfaktoren und der beiden Methoden der Bildbearbeitung sowohl morphologische Veränderungen gibt, die bei beiden Gruppen identisch sind, als auch Veränderungen, die nur in jeweils einer Gruppengröße gefunden werden. Dabei variieren erwartungsgemäß die z-Werte. Signifikante Unterschiede bei den unterschiedlichen Gruppengrößen können nicht festgestellt werden. Details sind aus den Tabellen 3.1-3.4 des Anhangs zu entnehmen.

4.5 Vergleich der gespiegelten und nicht gespiegelten Bilder

Exemplarisch wird eine Auswertung mit modulierten, aber nicht gespiegelten Bildern vorgenommen, um den Einfluß des Spiegelns auf das Ergebnis zu untersuchen. In der Gegenüberstellung der Ergebnisse kann kein signifikanter Unterschied zu den gespiegelten, modulierten Bildern festgestellt werden, vor allem keine Seitendifferenz der Ergebnisse, wie sie eventuell zu erwarten gewesen wäre.

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, mittels VBM mögliche intrazerebrale morphologische Veränderungen im motorischen Regelkreis bei Patienten mit bekanntem ET zu finden.

Dazu werden von 20 Patienten T1-gewichtete Dünnschichtsequenzen erstellt und mit Hilfe von VBM mit einem gesunden Kontrollkollektiv verglichen. Die VBM ist dabei in der Lage, durch den statistischen Vergleich der Gruppen eine Zu- oder Abnahme von grauer Substanz im Gehirn darzustellen. Dabei kann zwischen einer lokalen Konzentrations- oder Volumenänderung der grauen Substanz unterschieden werden.

Auf Grund verschiedener wissenschaftlicher Untersuchungen und klinischer Studien wird vermutet, daß der ET durch einen Oszillator im zentralen Nervensystem generiert wird (Elble 2000).

Dieser Oszillator ist im motorischen Regelkreis von Thalamus (Hua et al. 1998; Koller et al. 1997; Nakamura et al. 1999), Zerebellum (Dupuis et al. 1989; Gironell et al. 2002; Jenkins et al. 1993; Pagan et al. 2003), Hirnstamm (Hallett und Dubinsky 1993; Lamarre 1984; Nagaratnam und Kalasabail 1997; Pinto et al. 2003), Nucleus ruber (Bucher et al. 1997) und Kortex (Ceballos-Baumann et al. 2001; Haslinger et al. 2003) zu suchen, wobei die genaue Lokalisation nicht abschließend geklärt ist (Louis 2001). Eine schematische Darstellung des motorischen Regelkreises ist in der Abbildung 12 zu finden.

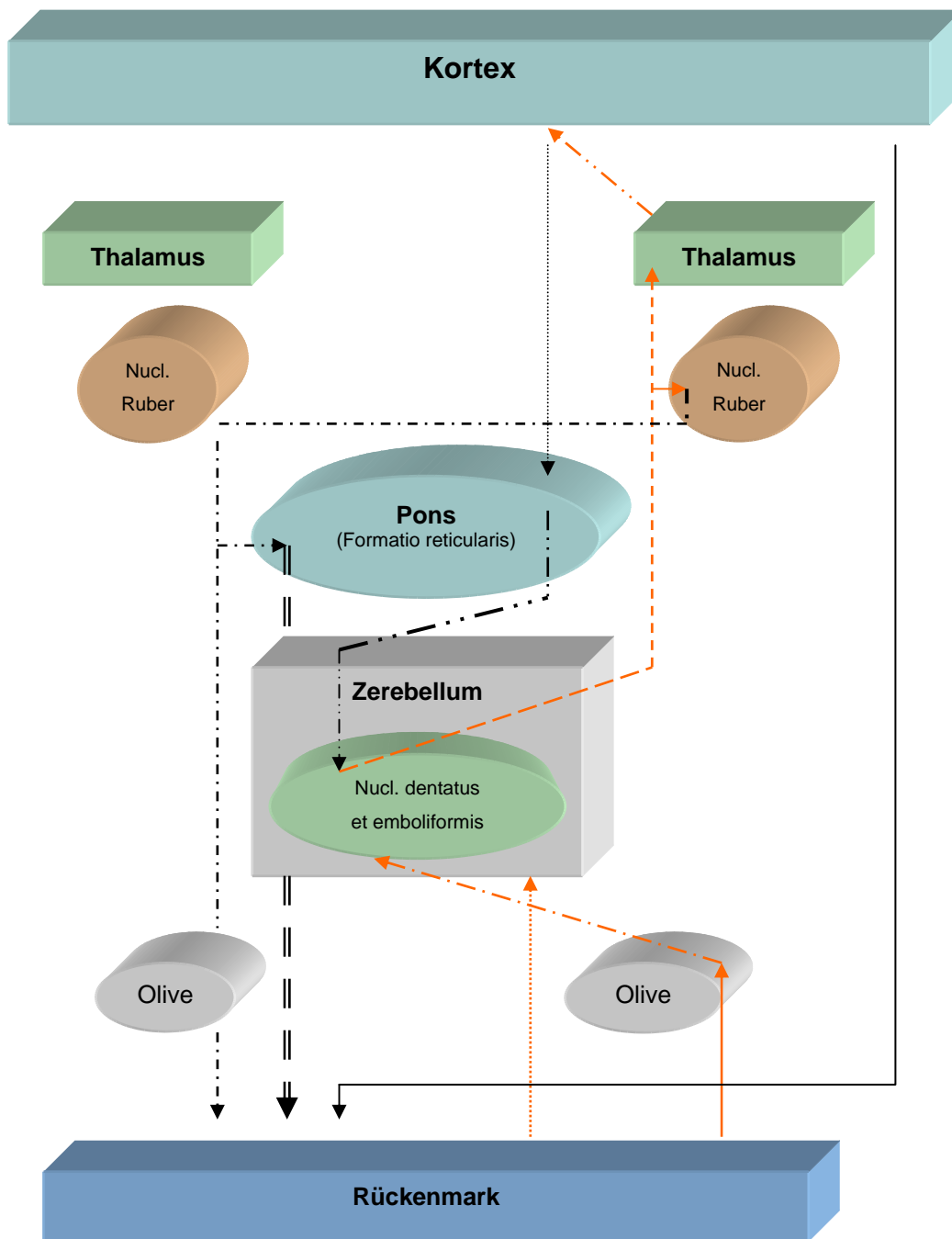


Abb.12: Schema der afferenten und efferenten Verbindungen innerhalb des motorischen Regelkreises (Duus 2001)

- | | | | |
|---------------|---------------------------|---------------|------------------------------------|
| —▶ | Tractus kortikospinalis | —▶ | Tractus spinoolivaris |
|▶ | Tractus kortikopontinus |▶ | Tractus spinozerebellaris |
| - · - · ▶ | Tractus pontozerebellaris | - · - · ▶ | Tractus olivozerebellaris |
| ==▶ | Tractus reticulospinalis | - · - · - · ▶ | Tractus dentatorubralis et thalami |
| - · - · - · ▶ | Tractus rubrospinalis | - · - · - · ▶ | Tractus thalamokortikalis |

Obwohl die VBM eine etablierte wissenschaftliche Methode darstellt, die auch zur Untersuchung von Bewegungsstörungen erfolgreich verwendet wurde (Kassubek et al. 2002), ist es in der vorliegenden VBM-Studie nicht gelungen, eine einzelne Struktur zu finden, die als Generator des ET anzusehen ist. Vielmehr werden disseminierte morphologische Veränderungen im Zerebellum, im Kortex und im limbischen System bei Patienten mit ET festgestellt. Im Vergleich der Ergebnisse bei verschiedenen Gruppengrößen und Glättungsfaktoren, sowie in der Gegenüberstellung der modulierten und nicht modulierten Bilder, zeigen sich die konstantesten und damit wahrscheinlich auch signifikantesten morphologischen Veränderungen im Zerebellum der Patienten.

Zerebellum

Im Zerebellum sind Volumenminderungen der grauen Substanz im linken Culmen des Lobus anterior, in der rechten Declive des Lobus posterior und in der linken Tonsille des Lobus posterior zu finden. Eine Abnahme der Konzentration der grauen Substanz zeigt sich bilateral, mit einer Betonung der rechten Seite. Die betroffenen Strukturen sind dabei das Culmen des rechten Lobus anterior, der Nucleus dentatus und das Fastigium. Im Lobus posterior kann man Veränderungen in der linken Tonsilla zerebelli und der rechten Declive sehen.

Ob diese festgestellten Veränderungen eine ausreichende Erklärung für die Tremorgenese sein könnten, kann in der vorliegenden VBM-Studie nicht abschließend geklärt werden. Dennoch könnten sie als Ergänzung zu den zahlreichen klinischen und experimentellen Studien zum ET betrachtet werden, die eine Fehlfunktion des Zerebellums postulieren bzw. einen Oszillator innerhalb des Kleinhirns oder im Bereich seiner Efferenzen bzw. Afferenzen vermuten, der den Tremor generiert (Deuschl und Bergman 2002).

In einer Studie von Gironell et al. konnte durch eine niederfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des Zerebellums eine vorübergehende Verbesserung der Tremorsymptomatik beim ET erreicht werden (Gironell et al. 2002). Dupuis et al. berichteten von einem Patienten mit ET, der nach einem homolateralen Infarkt des Kleinhirns keinen Tremor mehr zeigte (Dupuis et al. 1989).

In PET-Studien konnte gezeigt werden, daß Patienten mit ET eine signifikante bilaterale Erhöhung des Blutflusses im Zerebellum haben (Jenkins et al. 1993; Wills et al. 1994). Damit decken sich auch die Ergebnisse einer Studie mit funktioneller MRT, in der eine bilaterale Aktivierung des Zerebellums, des Nucleus ruber und Nucleus dentatus bei Patienten mit ET festgestellt wurde (Bucher et al. 1997).

Bei fortgeschrittenem ET wurde häufig ein Intentionstremor beobachtet (Deuschl et al. 2000), der sonst typischerweise bei einer Schädigung des Neozerebellums auftritt. Das Neozerebellum erhält seine Afferenzen aus ausgedehnten Gebieten des Kortex, insbesondere der Area 4 und 6. Über die dentato-thalamischen Bahnen kann es durch Hemmungsafferenzen modifizierend und korrigierend auf alle pyramidalen und extrapyramidalen Bewegungsabläufe einwirken. Vor allem eine Schädigung des Nucleus dentatus wird für die Entstehung des Intentionstremors verantwortlich gemacht (Duus 2001).

Gangstörungen bei Patienten mit ET, insbesondere beim Gehen auf einer Linie, die klinisch nicht von einer zerebellären Ataxie zu unterscheiden waren, liessen ebenfalls auf eine Beteiligung des Kleinhirns beim ET schließen (Singer et al. 1994; Stolze et al. 2001). Auch verlängerte Reaktionszeiten und kinematische Analysen (Deuschl et al. 2000; Koster et al. 2002; Montgomery et al. 2000), sowie Augenbewegungsstörungen (Helmchen et al. 2003) bei Patienten mit ET wiesen auf eine Beteiligung des Kleinhirns hin.

Neuroanatomische Studien berichteten von strukturellen und funktionellen Parallelen zwischen den Verbindungen von Zerebellum und Kortex sowie Basalganglien und Kortex (Middleton und Strick 2000b; Middleton und Strick 2001). Es konnte nachgewiesen werden, daß es eine Vielzahl von Efferenzen vom Zerebellum via Thalamus zu kortikalen Arealen, inklusive dem präfrontalen Kortex gibt (Middleton und Strick 2000a). Damit konnte eine anatomische Infrastruktur für eine mögliche Beteiligung des Zerebellums an der Kognition nachgewiesen werden (Tröster et al. 2002).

Auch neuropsychologische Untersuchungen und Studien mit funktioneller Bildgebung wiesen darauf hin, daß das Zerebellum eine Rolle bei kognitiven Funktionen wie Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion, Wortfluß und Gedächtnis spielt (Leggio et al. 2000; Rapoport et al. 2000; Schmahmann 1991; Schmahmann und Sherman 1998).

Es wurde die Hypothese aufgestellt, daß, wenn der Regelkreis von Zerebellum, Thalamus und Kortex bei der Pathogenese des ET eine Rolle spiele, und wenn Elemente dieses Regelkreises an der Kognition beteiligt seien, der ET mit kognitiven Defiziten vergesellschaftet sein könnte (Tröster et al. 2002).

Tatsächlich zeigten Patienten mit ET in neuropsychologischen Untersuchungen von Gasparini et al. (2001) eine schwächere Leistung im „*Wisconsin Card Sorting Test*“ und „*Visual Attention Task*“. Lombardi et al. (2001) stellten bei Patienten mit ET eine Beeinträchtigung im lexikalen und semantischen Wortfluß, verbalen Lernen und Gedächtnis und im „*Visual Confrontation Naming*“ und „*Working Memory and Attention*“ fest. Tröster et al. (2002) berichteten von Patienten mit ET, die eine signifikant niedrigere Leistung in der komplexen visuellen und auditorischen Aufmerksamkeit, im lexikalen und semantischen Wortfluß und beim sofortigen Wiederholen von Begriffslisten hatten.

Wenn auch nicht spezifisch für den ET oder eine zerebelläre Dysfunktion, war das beobachtete Muster der kognitiven Einschränkungen bei Patienten mit ET im Kontext mit einer Dysfunktion des zerebellären-thalamischen-kortikalen Regelkreises zu sehen (Tröster et al. 2002).

Kortex

Die in dieser Studie gefundenen disseminierten Veränderungen im Kortex des Frontal-, Temporal- und Parietallappen bei Patienten mit ET könnten sowohl im Zusammenhang mit den beschriebenen kognitiven Veränderungen als auch als Ausdruck einer möglichen Dysfunktion im motorischen Regelkreis interpretiert werden.

Die präfrontalen Rindengebiete stehen in doppeläufiger Verbindung mit dem Nucleus medialis des Thalamus. Sie erhalten dadurch Zuflüsse vom Hypothalamus sowie durch sehr ausgiebige Faserverbindungen auch von allen anderen Rindengebieten. Eine bilaterale Schädigung verursacht eine Persönlichkeitsveränderung mit Herabminderung der intellektuellen Fähigkeiten, der ethischen Grundhaltung sowie des Antriebs.

Das auditive Assoziationsgebiet liegt in den Area 22 und 42 des Gyrus temporalis superior. Es wird für das Wortverständnis, Melodieverständnis und Lautempfinden verantwortlich gemacht. Die akustische Aufmerksamkeit und das Sinnverständnis für Geräusche und Musik liegen im Gyrus temporalis medius und inferior der dominanten, meist linken, Hemisphäre. Der Lobulus parietalis inferior wird für das sensorische und konstruktive Handeln und Handlungsfolgen verantwortlich gemacht (Duus 2001).

Es wird postuliert, daß der Kortex maßgeblich am motorischen Regelkreis beteiligt ist und es zahlreiche Verbindungen von verschiedenen Strukturen des motorischen Regelkreises zum Kortex und umgekehrt gibt (Haslinger et al. 2003; Middleton und Strick 2001; Tröster et al. 2002). Die ausgeprägten thalamo-kortikalen Projektionen wurden im Zusammenhang mit dem ET u.a. von Haslinger et al. und Hellwig et al. beschrieben (Haslinger et al. 2003; Hellwig et al. 2001).

Durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des Zerebellums konnte der kontralaterale motorische Kortex mit einer Verzögerung von 5 bis 7 Millisekunden inhibiert werden (Ugawa et al. 1995). Diese Inhibition war nicht vorhanden, wenn das Zerebellum atrophiert oder erkrankt, bzw. der zerebello-thalamische Signalweg gestört war (Ugawa et al. 1997). Wurde das Zerebellum stimuliert, wurden Purkinje-Zellen im Kortex des Zerebellums aktiviert, die wiederum hemmend auf den V.i.m. des Thalamus wirkten. Es resultierte eine reduzierte Erregungsweiterleitung des V.i.m. an den motorischen Kortex (Pinto et al. 2003).

In einer PET-Studie bei gleichzeitiger Tiefenhirnstimulation des V.i.m. des Thalamus wurde ein erhöhter regionaler Blutfluß im motorischen Kortex, ipsilateral zur Seite der Stimulation und eine Abnahme des Blutflusses retroinsulär bzw. parietoinsulär-vestibulär festgestellt (Ceballos-Baumann et al. 2001).

Limbisches System

Die in der vorliegenden VBM-Studie gefundenen Veränderungen im limbischen System sind zur Zeit nicht plausibel in einen Zusammenhang mit der Genese des ET zu bringen. Dem limbischen System schreibt man große Bedeutung hinsichtlich des affektiven und triebhaften Gesamtverhaltens, dem Hippocampus hinsichtlich der Merkfähigkeit zu (Duus 2001). Insbesondere die Hippocampusatrophie bei der Alzheimer Demenz wurde gut untersucht (Deweer et al. 1995). Der Parahippocampus scheint teilweise an dem räumlichen Gedächtnis beteiligt zu sein (Burgess et al. 2002).

Es ist zu diskutieren, ob die beschriebenen kognitiven Defizite bei Patienten mit ET unter anderem durch die beobachteten Veränderungen im limbischen Systems zu erklären sein könnten. Es wäre deshalb sinnvoll, Patienten mit ET in Hinblick auf eine nebenbefundlich vorhandene kognitive Beeinträchtigung zu untersuchen.

Thalamus

Obwohl eine Beteiligung des Thalamus am oszillatorischen Netzwerk im ZNS aus zahlreichen neurophysiologischen, klinischen und experimentellen Studien sowie den bestehenden neuroanatomischen Strukturen und Regelkreisen sehr naheliegend ist, können in der vorliegenden VBM-Studie keine Veränderungen im Thalamus festgestellt werden.

Die Funktion des Thalamus ist aufgrund seiner verschiedenen Zellgruppen sowie den vielen afferenten und efferenten Verbindungen sehr komplex. Er ist eine wichtige Integrations- und Koordinationsstelle, in dem unterschiedliche Afferenzen aus verschiedenen Körperregionen miteinander integriert und affektiv verfärbt werden. Durch seine doppelläufige Verbindung zum Kortex kann er auf die Motorik und das extrapyramidale System modifizierend einwirken (Duus 2001).

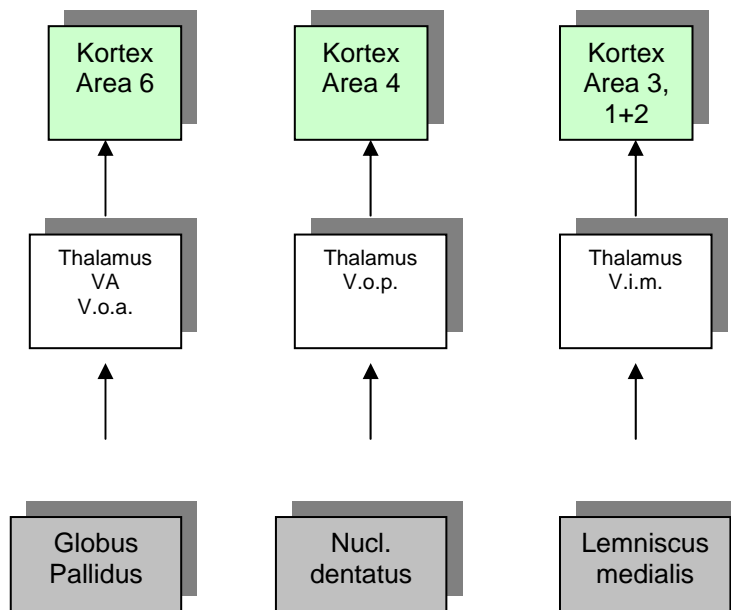


Abb. 13: Verbindung von Basalganglien, Kleinhirn und Rückenmark zu Thalamus und Kortex (Duus 2001)

- VA Nucleus ventralis anterior
- V.o.a. Nucleus ventrooralis anterior
- V.o.p. Nucleus ventrooralis posterior
- V.i.m. Nucleus ventralis intermedius

Eine Thalamotomie führte bei ca. 70% der Patienten zu einer Verbesserung des ET auf der kontralateralen Seite (Mohadjer et al. 1990; Nagaseki et al. 1986). Das optimale Ziel bei diesen Operationen stellte wahrscheinlich der Nucleus ventralis intermedius (V.i.m.) dar und das heutige Verständnis von Verschaltung und Interaktion von Basalganglien, Thalamus, Kleinhirn und Kortex erklärt eventuell, warum eine Läsion des V.i.m. und V.o.p. des Thalamus den Tremor lindern konnte (Alesch et al. 1995).

Auch bei der MRT-basierten, stereotaktischen Implantation einer Makroelektrode im Thalamus und der anschließenden thalamischen Stimulation des V.i.m. (Alesch et al. 1995; Benabid et al. 1996; Koller et al. 1997) kam es bis zu einer 70%igen klinischen Verbesserung der Tremorsymptomatik (Hua et al. 1998). Leitete man intraoperativ die neuronale Aktivität im Thalamus bei Patienten mit ET ab, konnte gezeigt werden, daß sie signifikant mit der peripheren Tremorfrequenz korrelierte (Hua et al. 1998).

In einer Fallstudie wurde von einer Patientin berichtet, die nach einem Thalamusinfarkt dauerhaft von ihrem Tremor geheilt wurde. Von diesem Infarkt war unter anderem der V.i.m. betroffen (Nakamura et al. 1999).

Eine weitere Hypothese besagt, daß eine oszillierende Aktivität des olivocerebellären Systems in den Thalamus projiziert wird und es von dort zu einer Projektion in den sensomotorischen Kortex kommt. Die oszillierende Aktivität wird dann schließlich über den kortikospinalen Trakt in die Peripherie weitergeleitet (Haslinger et al. 2003). In einer PET-Studie bei simultaner Tiefenhirnstimulation des V.i.m. des Thalamus konnte die Verbindung des Kernes mit dem sensomotorischen Kortex bestätigt werden (Haslinger et al. 2003).

Es ist zu diskutieren, ob es bei Bewegungsstörungen im Sinne einer möglichen Plastizität des Gehirns zu einer Veränderung der Repräsentation rezeptorischer Felder im Thalamus kommen kann, wie es von Kiss et al. bei Patienten mit Ruhe- und Aktionstremor untersucht wurde (Kiss et al. 2003). Diese mögliche Reaktion auf den erhöhten afferenten Impuls durch den Tremor muß nicht zwangsläufig mit einer morphologischen Veränderung des Thalamus einhergehen, die durch VBM erkennbar wäre. Diese Hypothese wäre eine mögliche Erklärung dafür, daß in der vorliegende Studie keine Veränderungen im Thalamus festgestellt werden konnten.

Limitationen von VBM

Die zahlreichen Untersuchungen der Vergangenheit haben gezeigt, daß die VBM eine geeignete und etablierte Methode ist, morphologische Unterschiede darzustellen. VBM ist jedoch nicht in der Lage, Aussagen über mikroskopische Veränderungen, Zytoarchitektur, Funktionalität oder Histochemie bestimmter Regionen zu machen.

Insbesondere ist VBM von einem guten Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz abhängig. Gerade im Bereich des Hirnstamms und der Basalganglien stellt dies ein Problem dar (Ashburner und Friston 2000). Für Strukturen im Hirnstamm, wie Medulla oblongata, Olive und Pons, die am motorischen Regelkreis beteiligt sind, ist VBM vielleicht nicht ausreichend sensitiv, obwohl verschiedene Studien eine Beteiligung am ET diskutierten. Der beobachtete Haltetremor bei Patienten mit ET und elektrophysiologische Charakterzüge, die mit einem Morbus Parkinson vereinbar waren, lassen z.B. vermuten, daß die Basalganglien an der Pathogenese des ET beteiligt sein könnten (Cohen et al. 2003).

Neuroanatomisch gesehen schließt der motorische Regelkreis die Olive und das Guillan-Mollaret-Dreieck (Nucleus ruber-zentrale Haubenbahn-Olive-Kleinhirn-Nucleus ruber) ein, so daß die Olive über das Kleinhirn und den

Tractus kortikospinalis et rubralis Einfluß auf die spinale Motorik bekommt (Duus 2001). In Tierexperimenten konnte mit *Harmaline* (3,4-dihydro-7-methoxy-1-methyl-b-carboline, ein Serotonin-Antagonist mit halluzinatorischem und analgetischem Effekt) ein Tremor induziert werden, der dem ET beim Menschen in vielen Aspekten ähnelte. Dabei entwickelten die Tiere nach der Injektion von *Harmaline* eine oszillierende Aktivität in der unteren Olive, die von einem Tremor derselben Frequenz begleitet wurde (Lamarre 1984; Llinas und Volkind 1973). Das Tiermodell wurde in der experimentellen Neurologie vielfach verwendet, jedoch ist es bislang nicht gelungen, damit alle klinischen Aspekte der verschiedenen Tremorsyndrome beim Menschen zu reproduzieren (Wilms et al. 1999).

Hinweise auf eine Beteiligung der Medulla oblongata oder der Pons gibt es ebenfalls auf Grund von klinischen und experimentellen Studien. In einer PET-Studie zeigten Patienten mit ET einen signifikant höheren Glucose-Metabolismus der Medulla oblongata (Hallett und Dubinsky 1993) und nach einem kontralateralen Infarkt des Pons sistierte der Tremor (Nagaratnam und Kalasabail 1997).

Es gibt Hinweise für metabolische Anormalitäten im Zerebellum von Patienten mit ET (Louis et al. 2002; Pagan et al. 2003). Mittels Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) konnte eine Reduktion des Verhältnisses von n-Acetylaspartat und Kreatinin im Kortex des Zerebellums festgestellt werden. Das könnte ein Hinweis auf eine neuronale Schädigung oder ein Neuronenverlust sein (Louis et al. 2002). Auf neurochemischer Ebene wurde diskutiert, ob GABAerge Mechanismen in die Ätiologie des ET involviert sein könnten (Louis 1999; Mally et al. 1996). VBM ist zur Klärung dieser Fragestellungen nicht geeignet.

Neuere Untersuchungen widersprechen der traditionellen Meinung, der ET sei eine monosymptomatische neurologische Erkrankung (Montgomery et al. 2000; Singer et al. 1994; Stolze et al. 2001).

Vielleicht haben verschiedene Subformen des ET zwar ein oder mehrere gemeinsame Symptome, wie z.B. den Haltetremor, besitzen, aber eine unterschiedliche Pathogenese und dadurch auch andere Begleitsymptome und Ausprägungsformen.

Es ist auch zu diskutieren, ob es sinnvoll ist, nach einer zentralen Region zu suchen, die man letztlich für den ET verantwortlich machen kann. Eventuell handelt es sich um eine Krankheit, die Ausdruck einer sehr komplexen und disseminierten Dysfunktion des motorischen Regelkreises ist.

Da sich das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit hinsichtlich des Alters der Patienten bei Krankheitsbeginn, der Progressionsgeschwindigkeit der Krankheit, Tremorlokalisierung, Schweregrad des Tremors, Tremorform, Familienanamnese und dem Ansprechen auf verschiedene Medikamente bzw. Alkohol unterscheidet, ist das Patientenkollektiv eventuell trotz der gemeinsamen Krankheitsentität „ET“ zu inhomogen, um spezifische morphologische Veränderungen feststellen zu können.

Wesentliche Voraussetzung einer nachfolgenden VBM-Studie zum ET wäre es, homogenere Subgruppen in ausreichender Größe als Patientenkollektiv zu bilden, so daß die Wahrscheinlichkeit, einen möglichen zentralen Oszillator im Sinne einer spezifischen morphologischen Veränderung zu identifizieren größer wäre.

6 Zusammenfassung

Der ET ist die häufigste Bewegungsstörung beim Menschen und ist mit einer hohen Morbidität verbunden. Trotz intensiver Forschung konnte die Pathogenese des ET bislang nicht vollständig geklärt werden und es gibt zur Zeit keine kausale Therapie dieser Krankheit. Man geht jedoch davon aus, daß ein zentraler Oszillator den Tremor verursacht. Dieser zentrale Oszillator ist auf Grund von zahlreichen klinischen und experimentellen Studien im komplexen motorischen Regelkreis von Zerebellum, Olive, Pons, Medulla oblongata, Thalamus, Nucleus ruber und Kortex zu suchen.

In der vorliegenden Arbeit wird mit Hilfe der VBM eine Gruppe von Patienten mit ET im Vergleich zu Gesunden untersucht. VBM ist, basierend auf T1-gewichteten Dünnschichtsequenzen, eine etablierte Methode, die durch den statistischen Vergleich zweier Gruppen morphologische Veränderungen im Gehirn feststellen kann.

20 Patienten mit ET sowie 20 alters- und geschlechtskorrelierte gesunde Probanden werden in die Studie eingeschlossen. Der ET wird bei den 20 Patienten mit Hilfe der Kriterien der TIG und der MDS diagnostiziert und klassifiziert. Von allen Teilnehmern wird eine T1-gewichtete Dünnschichtsequenz erstellt und die Daten mit Hilfe von SPM99 statistisch ausgewertet. Dabei werden die Bilder der Patienten, die eine tremordominante linke Seite haben, gespiegelt, um eine einheitliche Seitendominanz aller Patienten zu erhalten.

Die Patienten mit ET zeigen im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikante morphologische Veränderungen der grauen Substanz im Zerebellum, im Kortex und im limbischen System. Eine einzelne Region, die dabei als zentraler Oszillator des ET anzusehen wäre, kann dabei nicht identifiziert werden, zumal die Veränderungen disseminiert auftreten. Die Beteiligung des Kleinhirns und des Kortex an der Pathogenese des ET, sei es durch eine direkte Beteiligung am motorischen Regelkreis oder im

Hinblick auf die beobachteten Komorbiditäten beim ET, sind in der Vergangenheit in verschiedenen klinischen und experimentellen Studien diskutiert worden und mit unseren Ergebnissen gut vereinbar. Die Veränderungen im limbischen System sind zur Zeit nicht in einen plausiblen Zusammenhang mit der Genese des ET zu bringen.

Obwohl eine Beteiligung des Thalamus, insbesondere des V.i.m. des Thalamus, an der Pathogenese des ET intensiv diskutiert wird, kann in der vorliegenden Untersuchung keine morphologische Veränderung im Thalamus festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung dafür ist, daß es durch den ET zwar zu einer veränderten Repräsentation rezeptorischer Felder im Thalamus kommt, diese aber nicht mit morphologischen Veränderungen einhergehen, die durch VBM erkennbar wären.

Neuere Studien zum ET weisen auf metabolische oder histochemische Veränderungen im Gehirn der Erkrankten hin, die durch VBM ebenfalls nicht darstellbar sind. Auch ist VBM zur Darstellung von Veränderungen im Hirnstamm oder in den Basalganglien nur bedingt geeignet, da die VBM einen guten Kontrast zwischen weißer und grauer Substanz benötigt. Eventuell können diese Strukturen deshalb nicht ausreichend sensitiv untersucht werden.

Es ist weiterhin zu fragen, ob der ET eine monosymptomatische neurologische Krankheit darstellt. Die zahlreichen Komorbiditäten beim ET, die in neueren Studien beschrieben wurden, werfen die Frage auf, ob es verschiedene Krankheiten gibt, die dieselbe Krankheitsentität „Essentieller Tremor“ als Symptom aufweisen.

Zum anderen ist zu hinterfragen, inwiefern es sinnvoll ist, nach einer zentralen Region zu suchen, die letztlich für den ET verantwortlich ist, oder ob es sich bei dieser Krankheit nicht vielmehr um eine sehr komplexe und disseminierte Dysfunktion des motorischen Regelkreises handelt.

7 Abkürzungsverzeichnis

BTX-A	Botulinustoxin Typ A
DBM	Deformation-basierte Morphometrie
DBS	deep brain stimulation
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyographie
ET	Essentieller Tremor
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma Amino Butter Säure
GF	Glättungsfaktor
Hz	Hertz (1/s)
MDS	Movement Disorder Society
MPRAGE	Magnetisation prepared rapid gradient echo
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen Emissions Tomographie
rTMS	niederfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation
SPM99	Statistical Parametric Mapping
TBM	Tensor-basierte Morphometrie
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TRIG	Tremor Investigation Group
VA	Nucleus ventralis anterior
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
V.c.i.	Nucleus ventrocaudalis internus
V.i.m.	Nucleus ventralis intermedius
V.o.a.	Nucleus ventrooralis anterior
V.o.p.	Nucleus ventrooralis posterior
VPL	Nucleus ventralis posterolateralis
WM	White Matter
ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Literaturverzeichnis

- Abbruzzese, G., Pigullo, S., Di Maria, E., Martinelli, P., Barone, P., Marchese, R., Scaglione, C., Assini, A., Lucetti, C., Berardelli, A., Calzetti, S., Bellone, E., Ajmar, F. und Mandich, P., Clinical and genetic study of essential tremor in the Italian population, *Neurol Sci*, 22 (2001) 39-40.
- Aiyesimoju, A.B., Osuntokun, B.O., Bademosi, O. und Adeuja, A.O., Hereditary neurodegenerative disorders in nigerian Africans, *Neurology*, 34 (1984) 361-362.
- Alesch, F., Pinter, M.M., Hetscher, R.J., Fertl, L., Benabid, A.L. und Koos, W.T., Stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in tremor dominated Parkinson's disease and essential tremor, *Acta Neurochir (Wien)*, 136 (1995) 75-81.
- Ashburner, J. und Friston, K.J., Voxel-based morphometry--the methods, *Neuroimage*, 11 (2000) 805-21.
- Bain, P., Brin, M., Deuschl, G., Elble, R., Jankovic, J., Findley, L.J., Koller, W.C. und Pahwa, R., Criteria for the diagnosis of essential tremor, *Neurology*, 54 (2000) 7.
- Bain, P.G., Tremor assessment and quality of life measurements, *Neurology*, 54 (2000) S26-9.
- Bain, P.G., Findley, L.J., Thompson, P.D., Gresty, M.A., Rothwell, J.C., Harding, A.E. und Marsden, C.D., A study of hereditary essential tremor, *Brain*, 117 (1994) 805-824.
- Bain, P.G., Mally, J., Gresty, M. und Findley, L.J., Assessing the impact of essential tremor on upper limb function, *J Neurol*, 241 (1993) 54-61.
- Benabid, A.L., Pollak, P., Gao, D., Hoffmann, D., Limousin, P., Gay, E., Payen, I. und Benazzouz, A., Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders, *J Neurosurg*, 84 (1996) 203-14.
- Bergareche, A., De La Puente, E., Lopez De Munain, A., Sarasqueta, C., De Arce, A., Poza, J.J. und Marti-Masso, J.F., Prevalence of essential tremor: a door-to-door survey in bidasoia, spain, *Neuroepidemiology*, 20 (2001) 125-8.
- Bertrand, C., Hardy, J., Molina-Negro, P. und Martinez, S.N., Tremor of attitude, *Confin Neurol*, 31 (1969) 37-41.
- Bharucha, N.E., Bharucha, E.P., Bharucha, A.E., Bhise, A.V. und Schoenberg, B.S., Prevalence of essential tremor in the Parsi community of Bombay, India, *Arch Neurol*, 45 (1988) 907-908.
- Biernat, H., Ellias, S.A., Wermuth, L., Cleary, D., de Oliveira Santos, E.C., Jorgensen, P.J., Feldman, R.G. und Grandjean, P., Tremor frequency patterns in mercury vapor exposure, compared with early Parkinson's disease and essential tremor, *Neurotoxicology*, 20 (1999) 945-52.
- Bucher, S.F., Seelos, K.C., Dodel, R.C., Reiser, M. und Oertel, W.H., Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging, *Ann Neurol*, 41 (1997) 32-40.
- Burgess, N., Maguire, E.A. und O'Keefe, J., The human hippocampus and spatial and episodic memory, *Neuron*, 35 (2002) 625-41.

- Burne, J.A., Hayes, M.W., Fung, V.S., Yiannikas, C. und Boljevac, D., The contribution of tremor studies to diagnosis of Parkinsonian and essential tremor: a statistical evaluation, *J Clin Neurosci*, 9 (2002) 237-42.
- Ceballos-Baumann, A.O., Boecker, H., Fogel, W., Alesch, F., Bartenstein, P., Conrad, B., Diederich, N., von Falkenhayn, I., Moringlane, J.R., Schwaiger, M. und Tronnier, V.M., Thalamic stimulation for essential tremor activates motor and deactivates vestibular cortex, *Neurology*, 56 (2001) 1347-54.
- Ceballos-Baumann, A.O., Schwarz, M., Wessel, K. und Meyering, S., Bewegungsstörungen. In: P. Berlit (Ed.), *Klinische Neurologie*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1999, pp. 857-933.
- Chen, J.J. und Swope, D.M., Essential tremor: diagnosis and treatment, *Pharmacotherapy*, 23 (2003) 1105-22.
- Cohen, O., Pullman, S., Jurewicz, E., Watner, D. und Louis, E.D., Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics, *Arch Neurol*, 60 (2003) 405-10.
- Creasey, H., Rumsey, J.M., Schwartz, M., Duara, R., Rapoport, J.L. und Rapoport, S.I., Brain morphometry in autistic men as measured by volumetric computed tomography, *Arch Neurol*, 43 (1986) 669-72.
- Dalakas, M.C., Teravainen, H. und Engel, W.K., Tremor as a feature of chronic relapsing and dysgammaglobulinemic polyneuropathies. Incidence and management, *Arch Neurol*, 41 (1984) 711-4.
- Defer, G.L., Remy, P., Malapert, D., Ricolfi, F., Samson, Y. und Degos, J.D., Rest tremor and extrapyramidal symptoms after midbrain haemorrhage: clinical and 18F-dopa PET evaluation, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57 (1994) 987-9.
- Deuschl, G. und Bain, P., Deep brain stimulation for tremor [correction of trauma]: patient selection and evaluation, *Mov Disord*, 17 Suppl 3 (2002a) S102-11.
- Deuschl, G. und Bain, P., Klassifikation des Tremors, *Akt Neurol*, 29 (2002b) 273-281.
- Deuschl, G., Bain, P. und Brin, M., Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee, *Mov Disord*, 13 Suppl 3 (1998) 2-23.
- Deuschl, G. und Bain, P.G., Klassifikation des Tremors, *Akt Neurol*, 29 (2002c) 273-281.
- Deuschl, G. und Bergman, H., Pathophysiology of nonparkinsonian tremors, *Mov Disord*, 17 Suppl 3 (2002) S41-8.
- Deuschl, G. und Elble, R.J., The pathophysiology of essential tremor, *Neurology*, 54 (2000) S14-20.
- Deuschl, G., Wenzelburger, R., Loffler, K., Raethjen, J. und Stolze, H., Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor, *Brain*, 123 (Pt 8) (2000) 1568-80.
- Deuschl, G., Wilms, H., Krack, P., Wurker, M. und Heiss, W.D., Function of the cerebellum in Parkinsonian rest tremor and Holmes' tremor, *Ann Neurol*, 46 (1999) 126-8.
- Deweert, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., Marsault, C., Agid, Y. und Dubois, B., Memory disorders in probable Alzheimer's disease:

- the role of hippocampal atrophy as shown with MRI, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58 (1995) 590-7.
- Dupuis, M.J., Delwaide, P.J., Boucquey, D. und Gonsette, R.E., Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke, *Mov Disord*, 4 (1989) 183-7.
- Duus, P., *Neurologisch-topische Diagnostik*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2001, 1-498 pp.
- Elble, R.J., Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis, *Neurology*, 54 (2000) S2-6.
- Elble, R.J., Higgins, C. und Hughes, L., Longitudinal study of essential tremor, *Neurology*, 42 (1992) 441-443.
- Farrer, M., Gwinn-Hardy, K., Muenter, M., DeVrieze, F.W., Crook, R., Perez-Tur, J., Lincoln, S., Maraganore, D., Adler, C., Newman, S., MacElwee, K., McCarthy, P., Miller, C., Waters, C. und Hardy, J., A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor, *Hum Mol Genet*, 8 (1999) 81-5.
- Findley, L.J., Epidemiology and genetics of essential tremor, *Neurology*, 54 (2000) S8-S13.
- Findley, L.J. und Koller, W., Definitions and behavior classifications. In: L.J. Findley und W. Koller (Eds.), *Handbook of Tremor Disorders*, Marcel Dekker, New York, 1995, pp. 1-5.
- Friston, K., Worsley, K.J., Poline, J.B., Frith, C.D. und Frackowiak, R., Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach., *Hum. Brain Mapp.*, 2 (1995) 189-210.
- Gasparini, M., Bonifati, V., Fabrizio, E., Fabbrini, G., Brusa, L., Lenzi, G.L. und Meco, G., Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study, *J Neurol*, 248 (2001) 399-402.
- Gasser, T., Chorea Huntington und Chorea Sydenham. In: T. Brandt, J. Dichgans und H.C. Diener (Eds.), *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*, Kohlhammer, Stuttgart, Berlin, Köln, 1998, pp. 915-921.
- Gironell, A., Kulisevsky, J., Lorenzo, J., Barbanj, M., Pascual-Sedano, B. und Otermin, P., Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study, *Arch Neurol*, 59 (2002) 413-7.
- Gitelman, D.R., Ashburner, J., Friston, K.J., Tyler, L.K. und Price, C.J., Voxel-based morphometry of herpes simplex encephalitis, *Neuroimage*, 13 (2001) 623-31.
- Good, C.D., Ashburner, J. und Frackowiak, R.S., Computational neuroanatomy: new perspectives for neuroradiology, *Rev Neurol (Paris)*, 157 (2001a) 797-806.
- Good, C.D., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J. und Frackowiak, R.S., Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains, *Neuroimage*, 14 (2001b) 685-700.
- Good, C.D., Johnsrude, I.S., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J. und Frackowiak, R.S., A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains, *Neuroimage*, 14 (2001c) 21-36.

- Gulcher, J.R., Jonsson, P. und Kong, A., Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13, *Nature Genet*, 17 (1997) 84-87.
- Hallett, M. und Dubinsky, R.M., Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor, *J Neurol Sci*, 114 (1993) 45-8.
- Hariz, G.M., Lindberg, M. und Bergenheim, A.T., Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health-related quality of life in patients with essential tremor, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72 (2002) 47-52.
- Haslinger, B., Boecker, H., Buchel, C., Vesper, J., Tronnier, V.M., Pfister, R., Alesch, F., Moringlane, J.R., Krauss, J.K., Conrad, B., Schwaiger, M. und Ceballos-Baumann, A.O., Differential modulation of subcortical target and cortex during deep brain stimulation, *Neuroimage*, 18 (2003) 517-24.
- Hassler, R., Riechert, T., Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbance, *Brain*, 83 (1960) 337-350.
- Heckers, S., Heinsen, H., Heinsen, Y. und Beckmann, H., Morphometry of the parahippocampal gyrus in schizophrenics and controls. Some anatomical considerations, *J Neural Transm Gen Sect*, 80 (1990) 151-5.
- Hellwig, B., Haussler, S., Schelter, B., Lauk, M., Guschlbauer, B., Timmer, J. und Lucking, C.H., Tremor-correlated cortical activity in essential tremor, *Lancet*, 357 (2001) 519-23.
- Helmchen, C., Hagenow, A., Miesner, J., Sprenger, A., Rambold, H., Wenzelburger, R., Heide, W. und Deuschl, G., Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction, *Brain*, 126 (2003) 1319-32.
- Higgins, J.J., Pho, L.T. und L.E., N., A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25, *Mov Disord*, 12 (1997) 859-864.
- Hornabrook, R.W. und Nagurney, J.T., Essential tremor in Papua new Guinea, *Brain*, 99 (1976) 659-672.
- Hua, S.E., Lenz, F.A., Zirh, T.A., Reich, S.G. und Dougherty, P.M., Thalamic neuronal activity correlated with essential tremor, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64 (1998) 273-6.
- Hubble, J.P., Busenbark, K.L., Wilkinson, S., Penn, R.D., Lyons, K. und Koller, W.C., Deep brain stimulation for essential tremor, *Neurology*, 46 (1996) 1150-3.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L. und Lees, A.J., Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55 (1992) 181-4.
- Jacobsen, L.K., Giedd, J.N., Tanrikut, C., Brady, D.R., Donohue, B.C., Hamburger, S.D., Kumra, S., Alaghband-Rad, J., Rumsey, J.M. und Rapoport, J.L., Three-dimensional cortical morphometry of the planum temporale in childhood-onset schizophrenia, *Am J Psychiatry*, 154 (1997) 685-7.
- Jankovic, J., Essential Tremor: clinical characteristics, *Neurology*, 54 Suppl 4 (2000) 21-25.
- Jenkins, I.H., Bain, P.G., Colebatch, J.G., Thompson, P.D., Findley, L.J., Frackowiak, R.S., Marsden, C.D. und Brooks, D.J., A positron

- emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections, *Ann Neurol*, 34 (1993) 82-90.
- Karas, G.B., Burton, E.J., Rombouts, S.A., van Schijndel, R.A., O'Brien, J.T., Scheltens, P., McKeith, I.G., Williams, D., Ballard, C. und Barkhof, F., A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry, *Neuroimage*, 18 (2003) 895-907.
- Kassubek, J., Juengling, F.D., Hellwig, B., Spreer, J. und Lucking, C.H., Thalamic gray matter changes in unilateral Parkinsonian resting tremor: a voxel-based morphometric analysis of 3-dimensional magnetic resonance imaging, *Neurosci Lett*, 323 (2002) 29-32.
- Keller, S.S., Mackay, C.E., Barrick, T.R., Wiesmann, U.C., Howard, M.A. und Roberts, N., Voxel-based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy, *Neuroimage*, 16 (2002) 23-31.
- Kiss, Z.H., Davis, K.D., Tasker, R.R., Lozano, A.M., Hu, B. und Dostrovsky, J.O., Kinaesthetic neurons in thalamus of humans with and without tremor, *Exp Brain Res*, 150 (2003) 85-94.
- Kleinschmidt, A., Falkai, P., Huang, Y., Schneider, T., Furst, G. und Steinmetz, H., In vivo morphometry of planum temporale asymmetry in first-episode schizophrenia, *Schizophr Res*, 12 (1994) 9-18.
- Koller, W. und Busenbark, K., Essential Tremor. In: R.L. Watts und W. Koller (Eds.), *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*, McGraw-Hill, New York, 1997, pp. 365-385.
- Koller, W., Pahwa, R., Busenbark, K., Hubble, J., Wilkinson, S., Lang, A., Tuite, P., Sime, E., Lazano, A., Hauser, R., Malapira, T., Smith, D., Tarsy, D., Miyawaki, E., Norregaard, T., Kormos, T. und Olanow, C.W., High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor, *Ann Neurol*, 42 (1997) 292-9.
- Koller, W. und Vetere-Overfield, B., Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor, *Neurology*, 39 (1989) 1587-1588.
- Koller, W.C., Busenbark, K. und Miner, K., The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group, *Ann Neurol*, 35 (1994) 717-23.
- Koller, W.C., Hristova, A. und Brin, M., Pharmacologic treatment of essential tremor, *Neurology*, 54 (2000) 30-8.
- Koller, W.C., Lyons, K.E., Wilkinson, S.B. und Pahwa, R., Efficacy of unilateral deep brain stimulation of the VIM nucleus of the thalamus for essential head tremor, *Mov Disord*, 14 (1999) 847-50.
- Koller, W.C., Lyons, K.E., Wilkinson, S.B., Troster, A.I. und Pahwa, R., Long-term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor, *Mov Disord*, 16 (2001) 464-8.
- Koster, B., Deuschl, G., Lauk, M., Timmer, J., Guschlbauer, B. und Lucking, C.H., Essential tremor and cerebellar dysfunction: abnormal ballistic movements, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73 (2002) 400-5.
- Kovach, M.J., Ruiz, J., Kimonis, K., Mueed, S., Sinha, S., Higgins, C., Elble, S., Elble, R. und Kimonis, V.E., Genetic heterogeneity in autosomal dominant essential tremor, *Genet Med*, 3 (2001) 197-9.

- Krack, P. und Deuschl, G., Tremor. In: H.C. Hopf, G. Deuschl, H.C. Diener und H. Reichmann (Eds.), *Neurologie in Praxis und Klinik*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
New York, 1999, pp. 106-112.
- Kubicki, M., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Hirayasu, Y., Kasai, K., Kikinis, R., Jolesz, F.A. und McCarley, R.W., Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia, *Neuroimage*, 17 (2002) 1711-9.
- Lacritz, L.H., Dewey, R., Jr., Giller, C. und Cullum, C.M., Cognitive functioning in individuals with "benign" essential tremor, *J Int Neuropsychol Soc*, 8 (2002) 125-9.
- Lamarre, Y., Animal models of physiological, essential and parkinson-like tremor. In: L.J. Findley und R. Capildeo (Eds.), *Movement disorders:Tremor*, Macmillan Press, London, 1984, pp. 183-194.
- Lancaster, J.L., Woldorff, M.G., Parsons, L.M., Liotti, M., Freitas, C.S., Rainey, L., Kochunov, P.V., Nickerson, D., Mikiten, S.A. und Fox, P.T., Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping, *Hum Brain Mapp*, 10 (2000) 120-31.
- Larson, T. und Sjörgen, T., Essential tremor:a clinical and genetic population study, *Acta Psychiatry Neurol Scand*, 144 (1960) 36.
- Leggio, M.G., Silveri, M.C., Petrosini, L. und Molinari, M., Phonological grouping is specifically affected in cerebellar patients: a verbal fluency study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69 (2000) 102-6.
- Llinas, R. und Volkind, R.A., The olivo-cerebellar system: functional properties as revealed by harmaline-induced tremor, *Exp Brain Res*, 18 (1973) 69-87.
- Lombardi, W.J., Woolston, D.J., Roberts, J.W. und Gross, R.E., Cognitive deficits in patients with essential tremor, *Neurology*, 57 (2001) 785-90.
- Lou, J.S. und Jankovic, J., Essential tremor: clinical correlates in 350 patients, *Neurology*, 41 (1991) 234-8.
- Louis, E.D., A new twist for stopping the shakes? Revisiting GABAergic therapy for essential tremor, *Arch Neurol*, 56 (1999) 807-8.
- Louis, E.D., Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes?, *Mov Disord*, 16 (2001) 822-9.
- Louis, E.D., Barnes, L., Albert, S.M., Cote, L., Schneier, F.R., Pullman, S.L. und Yu, Q., Correlates of functional disability in essential tremor, *Mov Disord*, 16 (2001a) 914-20.
- Louis, E.D., Barnes, L.F., Ford, B. und Ottman, R., Family history information on essential tremor: potential biases related to the source of the cases, *Mov Disord*, 16 (2001b) 320-4.
- Louis, E.D., Ford, B., Frucht, S., Barnes, L.F., M, X.T. und Ottman, R., Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study, *Ann Neurol*, 49 (2001c) 761-9.
- Louis, E.D., Marder, K., Cote, L., Pullman, S., Ford, B., Wilder, D., Tang, M.X., Lantigua, R., Gurland, B. und Mayeux, R., Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY, *Arch Neurol*, 52 (1995) 1201-5.

- Louis, E.D. und Pullman, S.L., Comparison of clinical vs. electrophysiological methods of diagnosing of essential tremor, *Mov Disord*, 16 (2001) 668-73.
- Louis, E.D., Shungu, D.C., Chan, S., Mao, X., Jurewicz, E.C. und Watner, D., Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study, *Neurosci Lett*, 333 (2002) 17-20.
- Lyons, K., Pahwa, R., Comella, C., Eisa, M., Elble, R., Fahn, S., Jankovic, J., Juncos, J., Koller, W., Ondo, W., Sethi, K., Stern, M., Tanner, C., Tintner, R. und Watts, R., Benefits and risks of pharmacological treatments for essential tremor, *Drug Saf*, 26 (2003) 461-81.
- Lyons, K.E. und Pahwa, R., Deep brain stimulation and essential tremor, *J Clin Neurophysiol*, 21 (2004) 2-5.
- Maguire, E.A., Gadian, D.G., Johnsrude, I.S., Good, C.D., Ashburner, J., Frackowiak, R. und Frith, C.D., Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers, *PNAS*, 97 (2000) 4398-4403.
- Mally, J., Baranyi, M. und Vizi, E.S., Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor, *J Neural Transm Gen Sect*, 103 (1996) 555-60.
- Marsden, C.D., Origins of normal and pathologic tremor. In: L.J. Findley und R. Capildeo (Eds.), *Movement Disorders:Tremor*, Macmillan Press, London, 1984, pp. 37-84.
- May, A., Ashburner, J., Büchel, C., McGonigle, D.J., Friston, K., Frackowiak, R. und Goadsby, P.J., Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome, *Nature Medicine*, 5 (1999) 836-838.
- May, A., Bahra, A., Buchel, C., Frackowiak, R.S. und Goadsby, P.J., Hypothalamic activation in cluster headache attacks, *Lancet*, 352 (1998) 275-8.
- McManis, P.G. und Sharbrough, F.W., Orthostatic tremor:clinical and electrophysiologic characteristics, *Muscle Nerve*, 16 (1993) 1254-1260.
- Meier, C., Steck, A. und Vandeveld, M., [Immunopathogenesis of polyneuropathies in paraproteinemia], *Dtsch Med Wochenschr*, 109 (1984) 828-33.
- Middleton, F.A. und Strick, P.L., Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits, *Brain Res Brain Res Rev*, 31 (2000a) 236-50.
- Middleton, F.A. und Strick, P.L., Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies, *Brain Cogn*, 42 (2000b) 183-200.
- Middleton, F.A. und Strick, P.L., A Revised Neuroanatomy of Frontal-Subcortical Circuits. In: D.G. Lichten und J.L. Cummings (Eds.), *Frontal-Subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders*, Guilford, New York, 2001, pp. 44-58.
- Milanov, I., Clinical and elektromyographic examination of patients with essential tremor, *Can J Neurol Sci*, 27 (1) (2000) 65-70.
- Milanov, I., Electromyographic differentiation of tremors, *Clin Neurophysiol*, 112 (2001) 1626-32.

- Mohadjer, M., Goerke, H., Milios, E., Etou, A. und Mundinger, F., Long-term results of stereotaxy in the treatment of essential tremor, *Stereotact Funct Neurosurg*, 54-55 (1990) 125-9.
- Montgomery, E.B., Jr., Baker, K.B., Lyons, K. und Koller, W.C., Motor initiation and execution in essential tremor and Parkinson's disease, *Mov Disord*, 15 (2000) 511-5.
- Mummery, C.J., Patterson, K., Price, C.J., Ashburner, J., Frackowiak, R.S. und Hodges, J.R., A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory, *Ann Neurol*, 47 (2000) 36-45.
- Murray, T.J., Long-term therapy of essential tremor with propranolol, *Can Med Assoc J*, 115 (1976) 892-894.
- Nagaratnam, N. und Kalasabail, G., Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke, *J Neurol Sci*, 149 (1997) 195-6.
- Nagaseki, Y., Shibasaki, T., Hirai, T., Kawashima, Y., Hirato, M., Wada, H., Miyazaki, M. und Ohye, C., Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy, *J Neurosurg*, 65 (1986) 296-302.
- Nakamura, Y., Miura, K., Yamada, I. und Takada, K., [Disappearance of essential tremor after thalamic infarction], *Rinsho Shinkeigaku*, 39 (1999) 340-2.
- Ohye, C., Hirai, T., Miyazaki, M., Shibasaki, T. und Nakajima, H., Vim thalamotomy for the treatment of various kinds of tremor, *Appl Neurophysiol*, 45 (1982) 275-80.
- Overeem, S., Steens, S.C., Good, C.D., Ferrari, M.D., Mignot, E., Frackowiak, R.S., van Buchem, M.A. und Lammers, G.J., Voxel-based morphometry in hypocretin-deficient narcolepsy, *Sleep*, 26 (2003) 44-6.
- Pagan, F.L., Butman, J.A., Dambrosia, J.M. und Hallett, M., Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy, *Neurology*, 60 (2003) 1344-7.
- Pahwa, R., Lyons, K. und Koller, W.C., Surgical treatment of essential tremor, *Neurology*, 54 (2000a) 39-44.
- Pahwa, R., Lyons, K. und Koller, W.C., Surgical treatment of essential tremor, *Neurology*, 54 (2000b) S39-44.
- Pahwa, R. und Lyons, K.E., Essential tremor: differential diagnosis and current therapy, *Am J Med*, 115 (2003) 134-42.
- Pahwa, R., Lyons, K.E., Wilkinson, S.B., Troster, A.I., Overman, J., Kieltyka, J. und Koller, W.C., Comparison of thalamotomy to deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor, *Mov Disord*, 16 (2001) 140-3.
- Pigullo, S., Maria, E.D., Marchese, R., Assini, A., Bellone, E., Scaglione, C., Vitale, C., Bonuccelli, U., Barone, P., Ajmar, F., Martinelli, P., Abbruzzese, G. und Mandich, P., No evidence of association between CAG expansions and essential tremor in a large cohort of Italian patients, *J Neural Transm*, 108 (2001) 297-304.
- Pinto, A.D., Lang, A.E. und Chen, R., The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor, *Neurology*, 60 (2003) 1985-7.

- Raethjen, J., Pawlas, F., Lindemann, M., Wenzelburger, R. und Deuschl, G., Determinants of physiologic tremor in a large normal population, *Clin Neurophysiol*, 111 (2000) 1825-37.
- Rajput, A.H., Offord, K.P. und Beard, C.M., Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47 (1984) 466-470.
- Rapoport, M., van Reekum, R. und Mayberg, H., The role of the cerebellum in cognition and behavior: a selective review, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12 (2000) 193-8.
- Rautakorpi, I., Takala, J., Marttila, R.J., Sievers, K. und Rinne, U.K., Essential tremor in Finnish population, *Acta Neurol Scand*, 66 (1982) 58-97.
- Remy, P., de Recondo, A., Defer, G., Loc'h, C., Amarenco, P., Plante-Bordeneuve, V., Dao-Castellana, M.H., Bendriem, B., Crouzel, C., Clanet, M. und et al., Peduncular 'rubral' tremor and dopaminergic denervation: a PET study, *Neurology*, 45 (1995) 472-7.
- Salemi, G., Savettieri, G. und Rocca, W.A., Prevalence of essential tremor: a door-to-door survey in Terrasini, Sicily., *Neurology*, 44 (1994) 61-64.
- Salmond, C.H., Ashburner, J., Vargha-Khadem, F., Connelly, A., Gadian, D.G. und Friston, K.J., Distributional assumptions in voxel-based morphometry, *Neuroimage*, 17 (2002) 1027-30.
- Sasso, E., Perucca, E., Fava, R. und Calzetti, S., Primidone in the long-term treatment of essential tremor: a prospective study with computerized quantitative analysis, *Clin Neuropharmacol*, 13 (1990) 67-76.
- Sasso, E., Perucca, E., Fava, R. und Calzetti, S., Quantitative comparison of barbiturates in essential hand and head tremor, *Mov Disord*, 6 (1991) 65-8.
- Schmahmann, J.D., An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function, *Arch Neurol*, 48 (1991) 1178-87.
- Schmahmann, J.D. und Sherman, J.C., The cerebellar cognitive affective syndrome, *Brain*, 121 (Pt 4) (1998) 561-79.
- Schneier, F.R., Barnes, L.F., Albert, S.M. und Louis, E.D., Characteristics of social phobia among persons with essential tremor, *J Clin Psychiatry*, 62 (2001) 367-72.
- Schrag, A., Muenchau, A., Bhatia, K.P., Quinn, N.P. und Marsden, C.D., Overdiagnosis of essential tremor, *Lancet*, 353 (1999) 1498-9.
- Singer, C., Sanchez-Ramos, J. und Weiner, W.J., Gait abnormality in essential tremor, *Mov Disord*, 9 (1994) 193-6.
- Sluming, V., Barrick, T., Howard, M., Cezayirli, E., Mayes, A. und Roberts, N., Voxel-based morphometry reveals increased gray matter density in Broca's area in male symphony orchestra musicians, *Neuroimage*, 17 (2002) 1613-22.
- Sowell, E.R., Thompson, P.M., Mattson, S.N., Tessner, K.D., Jernigan, T.L., Riley, E.P. und Toga, A.W., Voxel-based morphometric analyses of the brain in children and adolescents prenatally exposed to alcohol, *Neuroreport*, 12 (2001) 515-23.
- Spieker, S. und Büttner, U., Tremor. In: H.C. Diener (Ed.), *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*, Kohlhammer, Stuttgart, Berlin, Köln, 1998, pp. 993-1001.

- Stolze, H., Petersen, G., Raethjen, J., Wenzelburger, R. und Deuschl, G., The gait disorder of advanced essential tremor, *Brain*, 124 (2001) 2278-86.
- Tanner, C.M., Goldman, S.M., Lyons, K.E., Aston, D.A., Tetrud, J.W., Welsh, M.D., Langston, J.W. und Koller, W.C., Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology, *Neurology*, 57 (2001) 1389-91.
- Tasker, R.R., Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression, *Surg Neurol*, 49 (1998) 145-53; discussion 153-4.
- Thieben, M.J., Duggins, A.J., Good, C.D., Gomes, L., Mahant, N., Richards, F., McCusker, E. und Frackowiak, R.S., The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease, *Brain*, 125 (2002) 1815-28.
- Tröster, A.I., Fields, J.A., Pahwa, R., Wilkinson, S.B., Strait-Troster, K.A., Lyons, K., Kieltyka, J. und Koller, W.C., Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor, *Neurology*, 53 (1999) 1774-80.
- Tröster, A.I., Woods, S.P., Fields, J.A., Lyons, K.E., Pahwa, R., Higginson, C.I. und Koller, W.C., Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology?, *Eur J Neurol*, 9 (2002) 143-51.
- Ugawa, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Sakai, K., Furubayashi, T., Machii, K. und Kanazawa, I., Magnetic stimulation over the cerebellum in patients with ataxia, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 104 (1997) 453-8.
- Ugawa, Y., Uesaka, Y., Terao, Y., Hanajima, R. und Kanazawa, I., Magnetic stimulation over the cerebellum in humans, *Ann Neurol*, 37 (1995) 703-13.
- Velickovic, M. und Gracies, J.M., Movement disorders. Keys to identifying and treating tremor, *Geriatrics*, 57 (2002) 32-6; quiz 39.
- Wills, A.J., Jenkins, I.H., Thompson, P.D., Findley, L.J. und Brooks, D.J., Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study, *Ann Neurol*, 36(4) (1994) 636-642.
- Wilms, H., Sievers, J. und Deuschl, G., Animal models of tremor, *Mov Disord*, 14 (1999) 557-71.
- Woermann, F.G., [The value of neuroimaging in diagnosis of epilepsy], *Ther Umsch*, 58 (2001) 645-9.
- Woermann, F.G., Free, S.L., Koepp, M.J., Sisodiya, S.M. und Duncan, J.S., Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI, *Brain*, 122 (Pt 11) (1999) 2101-8.
- Wright, I.C., McGuire, P.K., Poline, J.B., Traverso, J.M., Murray, R.M., Frith, C.D., Frackowiak, R.S. und Friston, K.J., A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia, *Neuroimage*, 2 (1995) 244-52.
- Yamamoto, T., Katayama, Y., Fukaya, C., Oshima, H., Kasai, M. und Kobayashi, K., New method of deep brain stimulation therapy with two

electrodes implanted in parallel and side by side, J Neurosurg, 95 (2001) 1075-8.

9 Anhang

Tab. 1.1: Klassischer definitiver ET

Einschlußkriterien	MDS	TRIG
1. Bilateraler, sichtbarer, persistierender Halte- oder Bewegungstremor der Hände und Unterarme	+	+
2. Zusätzlicher / isolierter Kopftremor ohne Anzeichen einer Dystonie	+	-
3. Tremor besteht >5 Jahre		
4. Andere Körperregionen außer Arme können betroffen sein	-	+
5. Tremor kann asymmetrisch sein	-	+
6. Die Amplitude kann schwanken	-	+
7. Tremor kann aber muß nicht unangenehm sein	-	+
	-	+
Ausschlußkriterien	MDS	TRIG
1. Andere neurologische Erkrankungen	+	+
2. Neurologisches Trauma im zeitlichen Zusammenhang mit Beginn des Tremors	+	+
3. Bekannte Gründe für physiologischen Tremor (Drogen, Angst, Depression, Hyperthyreose)	+	+
4. Primär orthostatischer Tremor	+	-
5. Plötzlicher Beginn oder schrittweise Progression des Tremors	+	+
6. Positions- oder Aufgabenspezifischer Tremor	+	+
7. Isolierter Tremor der Stimme, Zunge, Kinn, Beine	+	-
8. Dystonie	+	-
9. Tremor induzierende Medikamente	+	+

+ = Kriterien erforderlich

- = Kriterien nicht erforderlich

Tab. 1.2: Wahrscheinlicher ET

Einschlußkriterien	MDS	TRIG
1. Tremor kann sich auf andere Körperteile als die Hände beschränken	Einteilung existiert nicht	+
2. Tremor besteht seit >3 Jahren		+
Ausschlußkriterien	MDS	TRIG
1. Positions- oder Aufgabenspezifischer Tremor	Einteilung existiert nicht	+
2. Isolierter Tremor der Stimme, Zunge, Kinn, Beine		+

+ = Kriterien erforderlich

- = Kriterien nicht erforderlich

Tab.1.3: Intermediärer ET

Einschlußkriterien	MDS	TRIG
1. Bilateraler Haltetremor oder Bewegungstremor der Hände und Unterarme oder isolierter Kopftremor. Neurologische Zeichen wie: Demenz und leichte extrapyramidale Zeichen von unklarer Signifikanz (Bradykinese, Hypomimie) sind möglich	+	Einteilung existiert nicht
Ausschlußkriterien	MDS	TRIG
1. Neurologisches Trauma im zeitlichen Zusammenhang mit Beginn des Tremors	+	Einteilung existiert nicht
2. Bekannte Gründe für physiologischen Tremor (Drogen, Angst, Depression, Hyperthyreose)	+	
3. Anhalt für psychogenen Tremor	+	
4. Plötzlicher Beginn oder schrittweise Progression des Tremors	+	
5. Primär orthostatischer Tremor	+	
6. Positions- oder Aufgabenspezifischer Tremor	+	
7. Isolierter Tremor der Stimme, Zunge, Kinn, Beine	+	
8. Tremor induzierende Medikamente	+	

+ = Kriterien erforderlich

- = Kriterien nicht erforderlich

Tab.1.4: Möglicher ET Typ I

Einschlußkriterien	MDS	TRIG
Ausreichende Kriterien für sicheren oder wahrscheinlichen ET, aber neurologische Störungen wie:		
1. M. Parkinson, Dystonie, Myoklonus, Periphere neuropathie, Restless-legs-Syndrom	+	+
2. Andere neurologischen Zeichen unklarer Signifikanz (z.B. leichte extrapyramidale Störungen)	+	+
3. Neurologische Störung trat zeitgleich nach dem ET auf	+	-
Ausschlußkriterien	MDS	TRIG
1. Neurologisches Trauma im zeitlichen Zusammenhang mit Beginn des Tremors	+	+
2. Bekannte Gründe für physiologischen Tremor (Drogen, Angst, Depression, Hyperthyreose)	+	+
3. Anhalt für psychogenen Tremor	+	+
4. Plötzlicher Beginn oder schrittweise Progression des Tremors	+	+
5. Dystonie	+	-
6. Primär orthostatischer Tremor	+	-
7. Tremor induzierende Medikamente	-	+

+ = Kriterien erforderlich

- = Kriterien nicht erforderlich

Tab.1.5: Möglicher ET Typ II

Einschlußkriterien	MDS	TRIG
1. Monosymptomatischer und isolierter Tremor Tremor mit unklarer Beziehung zum ET	+	+
2. Aufgabenspezifischer Tremor (z.B. primärer Schreibtremor)	+	+
3. Primär orthostatischer Tremor		
4. Isolierter Stimm-, Kinn-, Zungen-, Beintremor	-	+
5. Einseitiger Hand-/Armtremor	+	+
6. Isolierter leichter Kopftremor	-	+
	-	+
Ausschlußkriterien	MDS	TRIG
1. Neurologisches Trauma im zeitlichen Zusammenhang mit Beginn des Tremors	+	+
2. Bekannte Gründe für physiologischen Tremor (Drogen, Angst, Depression, Hyperthyreose)	+	+
3. Anhalt für psychogenen Tremor	+	+
4. Plötzlicher Beginn oder schrittweise Progression des Tremors	+	+
5. Dystonie	+	-
6. Primär orthostatischer Tremor	+	-
7. Tremor induzierende Medikamente	-	+

+ = Kriterien erforderlich

- = Kriterien nicht erforderlich

Tab. 2: Basisdaten der Patienten und Kontrollpersonen

	ET	Kontrolle	Signifikanz
Geschlecht (w/m)	9/11	9/11	n.u.
Händigkeit (R/L)	20/0	20/0	n.u.
Alter (Jahre)*	57 (62,9-51)	58,8 (64,6-51,7)	0,791
Größe (cm)*	171,2 (176-166,5)	171 (176,9-165,2)	0,345
Gewicht (kg)*	72,2 (79,1-65,4)	79,7 (82,4-77,1)	0,662
RR syst (mmHg)*	127 (136-119)	126 (132-120)	0,658
RR diast (mmHg)*	81 (85-77)	79 (82-77)	0,944
Diabetes mellitus	0	0	n.u.
Nikotin (package years)	10,4 (18,2-2,7)	5,3 (16-5,3)	0,564
Alkohol (Drinks/Woche)	6,3 (8,9-3,5)	10,5 (13,6-7,4)	0,852

- *Angaben als Durchschnittswerte mit 95% Konfidenzintervall
- $p < 0,05$ = signifikant

Tab. 3.1: Ergebnisse der modulierten Bilder/Volumenzunahme

n	GF	z-Wert	Talairach (x;y;z)	Lokalisation	Seite
20	6	4,84	(-27, -6, -29)	Limbisches System, Uncus, weiße Substanz	links
		4,79	(-50, 6, -34)	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
		4,16	(22,-1, -16)	Limbisches System, Parahippocampus, weiße Substanz	links
		4,15	(-50, 6, -34)	<i>keine Daten gefunden</i>	
		4,05	(-40, 29, -12)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 47	links
		3,94	(56, 3, 22)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 9	rechts
15	6	5,04	(-26, -5, -27)	Limbisches System, Uncus, weiße Substanz	links
		5,01	(-49, 5, -39)	<i>keine Daten gefunden</i>	
		4,21	(11, 8, 55)	Brodman Area 6	rechts
		4,08	(29, -56, -7)	Okzipitallappen, Gyrus fusiforme, weiße Substanz	rechts
		4,07	(-55, 2, -12)	Temporallappen, Gyrus temporalis medius, weiße Substanz	links
		3,98	(52, 8, -10)	Temporallappen, Gyrus temporalis superior, weiße Substanz	rechts
		3,94	(-40, 29, -12)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 47	links
20	8	5,13	(-50, 5, -34)	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
		4,49	(-26, -6, -29)	Limbisches System, Uncus, weiße Substanz	links
		4,21	(-27, 6, -17)	Limbisches System, Parahippocampus	links
		4,13	(54, 2, 20)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 44	rechts
		3,82	(-40, 29, -12)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 47	links
15	8	5,16	(-49, 5, -35)	<i>keine Daten gefunden</i>	
		4,42	(-25, -5, -27)	Limbisches System, Uncus, weiße Substanz	links
		3,99	(53, 2, 21)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 44	rechts
		3,99	(29, -5, -6)	Nucleus lentiforme, Putamen	rechts
20	10	4,72	(-50, 4, -34)	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
		4,18	(-26, 5, -17)	Limbisches System, Parahippocampus, graue Substanz, Area 34	links
		4,15	(51, 0, 20)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 44	rechts
15	10	4,66	(-50, 4, -34)	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
		3,74	(-24, -6, -26)	Limbisches System, Uncus, graue Substanz, Area 36	links
20	12	4,37	(-50, 4, -39)	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
		4,09	(-38, -10, -21)	Temporallappen, Gyrus temporalis superior, weiße Substanz	links
		4,08	(-24, 3, -17)	Limbisches System, Parahippocampus, graue Substanz, Area 34	links
15	12	4,22	(-50, 4, -34)	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links

Tab. 3.2: Ergebnisse der modulierten Bilder/Volumenabnahme

n	GF	z-Wert	Talairach (x;y;z)	Lokalisation	Seite
20	6	4,6	(52, 34, -4)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 47	rechts
		4,11	(39, 56, -11)	Frontallappen, Gyrus frontalis medius, graue Substanz, Area 11	rechts
		4,1	(54, -30, 47)	Parietallappen, Lobulus parietalis inferior, graue Substanz, Area 40	rechts
		3,91	(-32, -44, -20)	Zerebellum, Lobus anterior, Culmen	links
		3,91	(-51, -39, 23)	Parietallappen, Lobulus parietalis inferior	links
		3,9	(-35, -44, -24)	Zerebellum, Lobus anterior, Culmen	links
20	8	4,44	(56, -29, 47)	Parietallappen, Lobulus parietalis inferior	rechts
		4,22	(37, 56, -10)	Frontallappen, Gyrus frontalis medius, weiße Substanz	rechts
		3,93	(51, 34, -5)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 47	rechts
		3,83	(-23, -38, -19)	Zerebellum, Lobus anterior, Culmen	links
15	8	4,14	(47, -76, -19)	Zerebellum, Lobus posterior, Declive	rechts
		3,89	(-35, -44, -24)	Zerebellum, Lobus anterior, Culmen	links
		3,89	(33, 55, -6)	Frontallappen, Gyrus frontalis superior, graue Substanz., Area 10	rechts
		3,89	(51, 34, -5)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 47	rechts
20	10	4,26	(55, -30, 48)	Parietallappen, Gyrus postcentralis, graue Substanz, Area 40	rechts
		4,24	(37, 55, -9)	Frontallappen, Gyrus frontalis medius, weiße Substanz	rechts
12	10	4,19	(-29, -39, -2)	Temporallappen, subgyral, weiße Substanz	links
		4,15	(39, -84, -19)	Zerebellum, Lobus posterior, Declive	rechts
15	10	3,96	(47, -77, -19)	Zerebellum, Lobus posterior, Declive	rechts
		3,88	(-37, -59, -34)	Zerebellum, Lobus posterior, Tonsilla zerebelli	links
		3,73	(35, 55, -7)	Frontallappen, Gyrus frontalis medius, graue Substanz, Area 10	rechts
20	12	3,94	(36, 55, -9)	Frontallappen, Gyrus frontalis medius, weiße Substanz	rechts
		3,91	(56, -29, 47)	Parietallappen, Lobulus parietalis inferior	rechts
		3,84	(-43, -49, -19)	Zerebellum, Lobus anterior, Culmen	links
12	12	4,17	(-29, -39, -1)	Zerebellum, Lobus posterior, Declive	links
		4,11	(43, -82, -19)	Zerebellum, Lobus posterior, Declive	rechts
15	12	3,81	(-36, -60, -35)	Zerebellum, Lobus posterior, Tonsilla zerebelli	links
		3,72	(48, -77, -19)	Zerebellum, Lobus posterior, Declive	rechts
		3,63	(-41, -51, -21)	Zerebellum, Lobus anterior, Culmen	links
		3,42	(-46, -51, -42)	Zerebellum, Lobus posterior, Tonsilla zerebelli	links

Tab. 3.3: Ergebnisse der nicht modulierte Bilder/Konzentrationszunahme

n	GF	z-Wert	Talairach (x;y;z)	Lokalisation	Seite
20	6	4,8	(8, -8, 42)	Limbisches System, Gyrus cinguli, graue Substanz, Area 24	rechts
		4,1	(-41, 28, -13)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 47	links
		3,95	(38, -11, -5)	Insula, weiße Substanz	rechts
		3,82	(61, -15, -19)	Temporallappen, Gyrus temporalis inferior, graue Substanz, Area 20	rechts
15	6	4,46	(61, -15, -19)	Temporallappen, Gyrus temporalis inferior, graue Substanz, Area 20	rechts
		4,28	(8, -8, 42)	Limbisches System, Gyrus cinguli, graue Substanz, Area 24	rechts
		4,12	(59, -19, 7)	Temporallappen, Gyrus temporalis superior, weiße Substanz	rechts
		4,09	(-11, 9, 58)	Frontallappen, Gyrus frontalis superior, graue Substanz, Area 6	links
		3,95	(-41, 28, -13)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 47	links
20	8	4,3	(-40, 30, -12)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 47	links
		4,11	(53, 2, 21)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 44	rechts
		4,05	(8, -7, 42)	Limbisches System, Gyrus cinguli, graue Substanz, Area 24	rechts
		3,95	(27, -5, -6)	Limbisches System, Parahippocampus, graue Substanz, Area 34	rechts
15	8	4,28	(8, -9, 42)	Limbisches System, Gyrus cinguli, graue Substanz	rechts
		4,11	(-40, 29, -12)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 47	links
		4,04	(-11, 9, 58)	Frontallappen, Gyrus frontalis superior, graue Substanz, Area 6	links
		4,02	(28, -51, -5)	Limbisches System, Parahippocampus, graue Substanz, Area 19	rechts
20	10	4,25	(-38, 31, -12)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 47	links
		4,05	(52, 1, 21)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 44	rechts
		4	(19, 53, 16)	Frontallappen, Gyrus frontalis superior, weiße Substanz	rechts
15	10	4,17	(29, -51, -4)	Limbisches System, Parahippocampus, graue Substanz, Area 19	rechts
		4	(-39, 29, -12)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 47	links
20	12	4,14	(-37, 32, -12)	Frontallappen, Gyrus frontalis medius, graue Substanz, Area 11	links
		3,99	(19, 53, 16)	Frontallappen, Gyrus frontalis superior, graue Substanz, Area 10	rechts
		3,87	(51, 0, 21)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 44	rechts
15	12	3,84	(30, -51, -3)	Limbisches System, Parahippocampus, graue Substanz, Area 19	rechts
		3,84	(-38, 30, -12)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, graue Substanz, Area 47	links

Tab. 3.4: Ergebnisse der nicht modulierte Bilder/Konzentrationsabnahme

n	GF	z-Wert	Talairach (x;y;z)	Lokalisation	Seite
20	6	4,23	(6, -62, 10)	Limbisches System, Gyrus cinguli, weiße Substanz	rechts
		4,23	(40, -41, ,26)	Zerebellum, Lobus anterior, Culmen	rechts
		4,21	(11, -50, -23)	Zerebellum, Lobus anterior, Nucleus dentatus	rechts
15	6	4,78	(5, -88, 17)	Okzipitallappen, Cuneus, graue Substanz, Area 18	rechts
		4,41	(10, -52, -22)	Zerebellum, Lobus anterior, Fastigium	rechts
		3,92	(50, -45, -16)	Temporallappen, Gyrus fusiforme, graue Substanz, Area 37	rechts
		3,89	6, -36, 10)	Extra nuclear, sub-lobar, weiße Substanz, corpus callosum	rechts
20	8	4,5	(56, -29, 47)	Parietallappen, Gyrus praecentralis, graue Substanz, Area 40	rechts
		3,88	(-45, -51, -41)	Zerebellum, Lobus posterior, Tonsilla zerebelli	links
		3,87	(-23, 14, -22)	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior, weiße Substanz	links
15	8	4,68	(6, -88, 18)	Okzipitallappen, Cuneus, weiße Substanz	rechts
		4,27	(20, -88, -17)	<i>keine Daten gefunden</i>	
		4,13	(51, -45, -16)	Temporallappen, Gyrus fusiforme, graue Substanz, Area 37	rechts
		3,93	(11, -52, -22)	Zerebellum, Lobus anterior, Culmen	rechts
		3,78	(-44, -51, -42)	Zerebellum, Lobus posterior, Tonsilla zerebelli	links
		3,57	(47, -76, -19)	Zerebellum, Lobus posterior, Declive	rechts
20	10	4,35	(56, -29, 47)	Parietallappen, Gyrus praecentralis, graue Substanz, Area 40	rechts
		3,87	(-44, -50, -42)	<i>keine Daten gefunden</i>	
15	10	4,48	(6, -88, 18)	Okzipitallappen, Cuneus, weiße Substanz	rechts
		3,78	(21, -90, -25)	Okzipitallappen, Gyrus fusiforme, graue Substanz, Area 18	rechts
		3,55	((47, -79, -27)	Zerebellum, Lobus posterior, Declive	rechts
20	12	4,13	(55, -30, 48)	Zerebellum, Lobus posterior, Declive	rechts
		3,83	(-44, -48, -43)	<i>keine Daten gefunden</i>	
15	12	4,25	(6, -92, 16)	Okzipitallappen, Cuneus, graue Substanz, Area 18	rechts
		3,36	(22, -89, -17)	Okzipitallappen, Gyrus fusiforme, graue Substanz, Area 18	rechts
		3,35	(47, -79, -27)	Zerebellum, Lobus posterior, Declive	rechts

Anamnesebogen

FRAGEN ZUR PERSON

Name: _____ Vorname: _____

Geburtstag: _____ Körpergröße: _____ cm

Körpergewicht: _____ kg

Schulabschluß: _____ Beruf: _____

Geschlecht: männlich
 weiblich

Blutdruck (falls bekannt): _____ mm Hg

LEBENSGEWOHNHEITEN

Mit welcher Hand schreiben Sie? rechts links

Haben Sie immer diese Schreibhand benutzt? ja
 nein, ich wurde umerzogen

Mit welcher Hand benutzen Sie einen Hammer? rechts links

Sind Sie körperlich aktiv, z.B. Sport, Gartenarbeit, etc?
 nein ja, weniger als 3 x pro Woche
 ja, mehr als 3 x pro Woche

Welche Fremdsprachen sprechen Sie?
 Englisch Französisch Spanisch
 Italienisch _____ _____

Spielen Sie regelmäßig ein Musikinstrument?
 nein ja, und zwar _____

Vorerkrankungen

Hatten Sie jemals eine der folgende Erkrankungen? (Bitte ankreuzen)

	NEIN	JA
Epileptische Anfälle		
Unklare Bewußtlosigkeit		
Gedächtnisstörungen		
Schlaganfall		
Schädel-Hirnverletzung		
Hirnhautentzündung/Meningitis		
Zittern/Tremor		
Depression/Psychische Erkrankung		
Nierenerkrankungen		
Lebererkrankungen		

Hatten oder haben Sie sonstige Vorerkrankungen oder Operationen oder Krankenhausaufenthalte? Wenn ja, bitte geben Sie an wann und welche?

Gibt es in Ihrer Familie besondere Erkrankungen?

ja nein

RISIKOFAKTOREN

Trifft auf Sie eine der folgenden Erkrankungen/Risikofaktoren zu ? (Bitte ankreuzen)

	NEIN	JA
Bluthochdruck/Hypertonus		
Zuckerkrankheit/Diabetes		
Blutfett-/Cholesterinerhöhung		
Herzerkrankung (z.B. Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen)		
Nikotin		
Alkohol		

Falls Sie rauchen oder geraucht haben, wieviele Zigaretten pro Tag und wie lange?

Falls Sie Alkohol trinken, wieviele Drinks pro Woche trinken Sie?

(1 Drink = 1 Glas Wein à 0,2 l oder 1 Glas Bier à 0,5 l oder 1 Glas Schnaps á 0,02 l)

weniger als 7 Drinks pro Woche	
zwischen 7 - 14 Drinks pro Woche	
zwischen 14 - 21 Drinks pro Woche	
mehr als 21 Drinks pro Woche	

Anamnesebogen zum Essentiellen Tremor

1. Seit wann leiden Sie an einem Essentiellen Tremor?
2. Welche Körperpartien sind davon betroffen?
 - a) Einseitig oder Beidseitig?
 - b) Gibt es Seitenunterschiede?
3. Wann und durch wen wurde die Diagnose „Essentieller Tremor“ zuerst gestellt?
4. Trat der Tremor plötzlich auf?
5. Können Sie sich an ein Ereignis erinnern, das im zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn des Tremors steht? (Unfall, Depression, Angst, Medikamenteneinnahme, starke psychische Belastung etc.)
6. Verschlimmert sich der Tremor stufenweise, fließend oder gar nicht?
7. Leiden Sie an weiteren neurologischen Erkrankungen (M. Parkinson, M. Alzheimer, Migräne etc)? Wenn ja, welche und seit wann.
8. Ist bei Ihnen eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) bekannt? Wenn ja, nehmen Sie deshalb Medikamente ein?
9. Tritt der Tremor nur bei bestimmten Tätigkeiten auf, z.B. beim Schreiben?
10. Leiden Sie an einer sog. „Dystonie“ (erhöhter Spannungszustand, Tonus, von Muskeln) Wenn ja, welche Muskeln sind davon betroffen?
11. Gibt es Familienangehörige, die auch an einem Essentiellen Tremor leiden?

12. Verbessert sich der Tremor, wenn Sie Alkohol trinken?

13. Nehmen Sie Medikamente gegen den Tremor ein?

Wenn ja:

a) Welche und in welcher Dosierung?

b) Helfen Ihnen die Medikamente?

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen!

Lebenslauf

Juraschek, Pia Erika

geb. am 24.01.1970 in Bonn, ledig

Schulbildung

1976-1980 Grundschule Schönenberg

1980-1989 Gymnasium Hennef, Abschluß: Abitur (Note: 1,9)

Berufsausbildung

1989-1992 Ausbildung zur Damenschneiderin, Abschluß: Gesellin

Studium

1993-1998 Bekleidungstechnik, FH Niederrhein, Mönchengladbach
Abschluß: Dipl.-Ing. für Bekleidungstechnik (FH)
(Note: gut)

1998-2000 Medizin, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität,
Bonn

2000-2004 Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität, München

Examina

27.03.2000 Ärztliche Vorprüfung

22.03.2001 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

27.03.2002 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)

27.04.2004 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)

Famulaturen

Neurologie: Charité, Universitätsklinikum der Humboldt-Universität zu
Berlin. Praxisfamulatur, Prof. Dr. med. A. Huhn, Bonn

Neuroradiologie: Universitätsklinikum Großhadern, München

Gynäkologie: Centre Hôpitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Pädiatrie: Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Praktisches Jahr

Neurologie: Institute of Neurology, University College London
Städtisches Krankenhaus München-Harlaching

Chirurgie: Stadtspital Triemli, Zürich

Innere Medizin: Städtisches Krankenhaus München-Neuperlach

seit 01.07.2004 ÄIP der Neurologischen Klinik und Poliklinik der TUM