

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

**Der Essentielle Tremor  
- Eine Übersicht Gegenwärtiger Forschung -**

Christoph Liedtke

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. A. Weindl, Ph.D.  
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Töle

Die Dissertation wurde am 11.12.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.01.2010 angenommen

## Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b>	<b>05</b>
<b>1 Der Essentielle Tremor</b>	<b>07</b>
1.1 Historie	07
1.2 Klinik	08
1.2.1 Die Elektromyografie	15
1.2.2 Verlauf der Erkrankung	17
1.3 Sonderform: Essentieller Tremor bei Kindern	19
1.4 Epidemiologie	19
1.4.1 Umweltfaktoren in der Pathogenese	23
1.4.2 Auswirkungen der Erkrankung	25
1.5 Genetik	26
1.6 Therapie	29
1.6.1 Pharmakologische Therapie	29
1.6.2 Chirurgische Therapie	36
1.6.3 Weitere Ansätze	40

1.7 Komorbiditäten und Assoziierte Phänomene	42
1.8 Differentialdiagnosen	49
1.8.1 Verstärkter Physiologischer Tremor	50
1.8.2 M. Parkinson	50
1.8.3 Cerebellärer Tremor	52
1.8.4 Dystoner Tremor	53
1.8.5 Orthostatischer Tremor	53
1.8.6 Holmes Tremor	54
1.8.7 Psychogener Tremor	54
<b>2 Die Pathophysiologie</b>	<b>57</b>
2.1 Relevanz der Klinik zum Verständnis der Pathophysiologie	57
2.2 Diagnostische Cerebralläsionen	59
2.3 Neuroobduktionen	60
2.4 Bildgebende Verfahren	61
2.5 Pharmakologische Erkenntnisse	66
2.6 Tiermodelle	67

2.6.1 Harmalin-induzierter Tremor	67
2.6.2 Läsionen im Tiermodell	69
2.6.3 Knock-Out-Mäuse	70
<b>3 Diskussion</b>	<b>71</b>
3.1 Ausblick	73
<b>4 Zusammenfassung</b>	<b>75</b>
<b>5 Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>76</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>77</b>
<b>7 Anhang</b>	<b>96</b>
7.1 Abb. 2 „Publikationen des M. Parkinson“	96
7.2 Tab. 2 „Rote Fahnen in der Differentialdiagnostik“	96
7.3 Klinische Tremor-Beurteilungsskala	97
7.4 Abb. 3 „Motorische Neuronenkreise“	101
<b>Lebenslauf</b>	<b>104</b>

## Vorwort

Die vorliegende Arbeit ist als ein Überblick gegenwärtiger anerkannter Forschungsergebnisse über den Essentiellen Tremor (ET) zu betrachten.

Die hohe Inzidenz und ein bisher unzureichendes Verständnis der Pathophysiologie des ET, mit einer hieraus resultierenden häufig inadäquaten symptomatischen Therapie, sind diesbezüglich ursächlich für vielfältige wissenschaftliche Studien zum ET, die in den vergangenen Jahrzehnten erschienen sind.

Eine Eingabe des Begriffes „essential tremor“ in die Maske von PubMed, einem renomierten Suchprogramm für medizinische Veröffentlichungen, läßt reges wissenschaftliche Interesse an der Erforschung des ET erkennen. In den vergangenen fünf Jahren erscheinen rund 100 Publikationen jährlich, die den ET alleine oder im Kontext mit anderen Erkrankungen thematisieren. Auffällig ist außerdem die rapide steigende Anzahl der Veröffentlichungen, die Mitte der `90er Jahre ihren Höhepunkt nimmt (s. Abb. 1 „Publikationen ET“) - Etwa die Hälfte aller Publikationen über den ET sind im Zeitraum vom Jahr 2000 bis zur Gegenwart veröffentlicht.

Verglichen mit dem M. Parkinson allerdings ist die Anzahl der ET Publikationen, besonders im Hinblick auf die höhere Prävalenz dieser Erkrankung, als stark unterrepräsentiert zu werten. Der Beginn frequenter Parkinsonforschung liegt bereits in den 1960er Jahren (s. Anhang, Abb. 2 „Publikationen M. Parkinson“). Die M. Parkinson thematisierenden Publikationen übersteigen die des ET jährlich um ein Vielfaches.

Die wichtigsten der bis dato abgeschlossenen Veröffentlichungen werden in der folgenden kritischen Übersicht zusammengestellt.

Die relevanten Publikationen, auf deren Inhalt stark verkürzt eingegangen wird, werden ausschließlich mit dem Suchprogramm PubMed bis 01.01. 2008 ermittelt. Zu diesem Zeitpunkt ergibt die englische Eingabe „essential tremor“ in die Suchmaske 1484 Treffer. Die älteste in Pubmed geführte Veröffentlichung, die unter „essential tremor“ gelistet ist, stammt aus dem Jahr 1960. Ältere Arbeiten bevorzugen für diese Entität hauptsächlich eine abweichende Namensführung wie „familial tremor“ oder „hereditary tremor“ und erweitern das Spektrum.

Es werden im Folgenden weiterhin Studienergebnisse verwandter Themengebiete zitiert, die notwendig sind, um Zusammenhänge verständlich zu belegen.

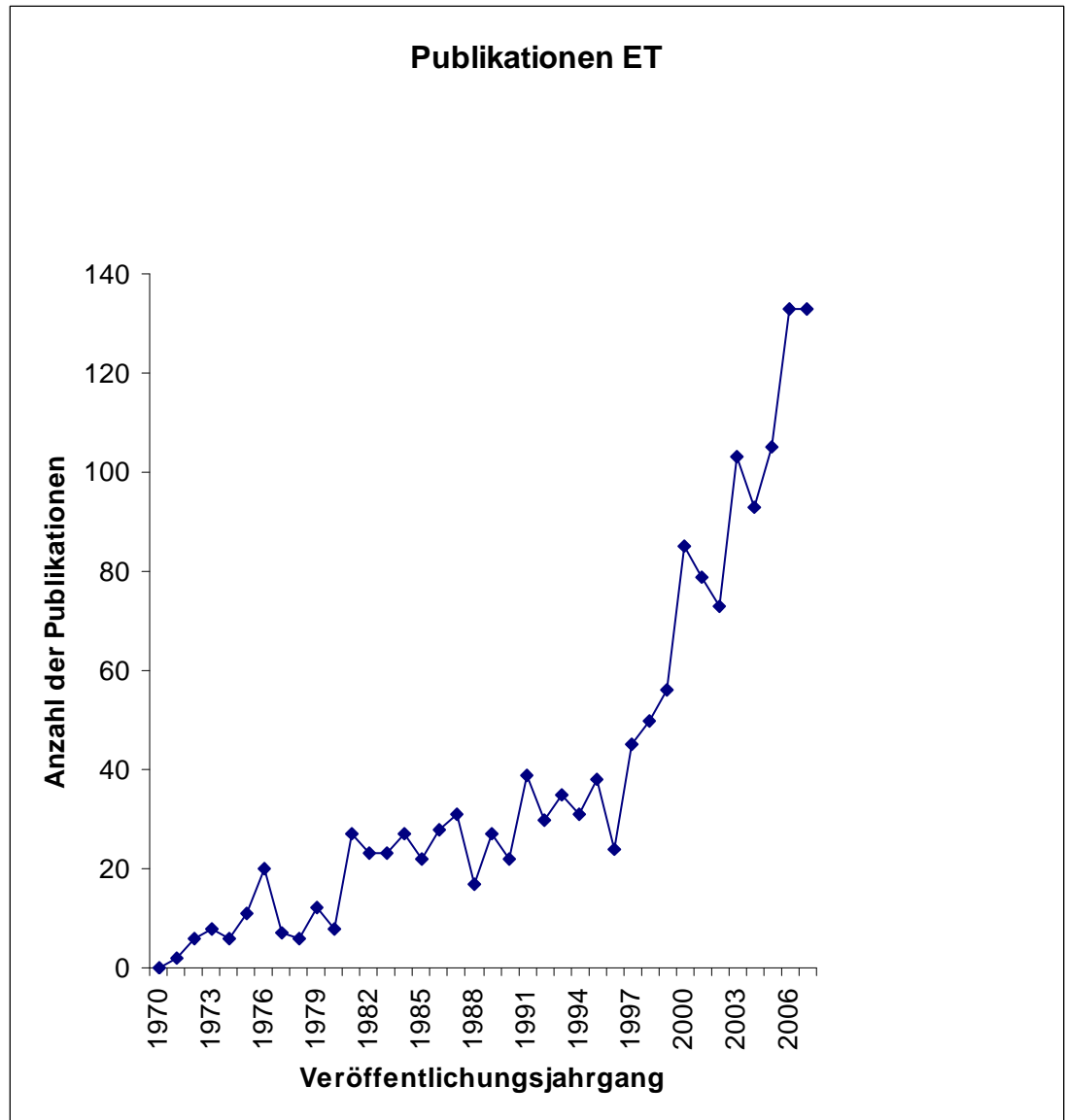


Abb. 1 „Publikationen über den ET“

## 1. Der Essentielle Tremor

### 1.1 Historie

Bereits Überlieferungen aus den indischen Ayurveden (5000-3000 vor Chr.) beschreiben das Auftreten von Zittern in Kombination mit unbalanciertem Gang. So beschreibt der aus jener Zeit stammende Terminus "kampa" das alleinige Zittern, "kampavata", eine Fortführung des Wortstammes, hingegen, die hiermit in Zusammenhang stehende Dysbalance (Gourie-Devi, Ramu et al. 1991; Louis 2000)

Ebenfalls Passagen aus der Bibel mit Entstehung um 200 v.Chr. weisen inhaltlichen Bezug zu Tremor auf (Louis 2000).

Hippokrates (460-370 v.Chr.) gilt gegenwärtig als bekanntester Arzt des Altertums. Überlieferungen beinhalten Erkenntnisse über Fieber, das mit Zittern einhergeht und durch dieses nicht selten ein Delirium ankündigen kann (Louis 2000).

Eine erste grobe dennoch bedeutende Unterscheidung eines Ruhetremors von einem Bewegungstremor wird bedeutend später in Schriftstücken von Galen von Pergamon (130-200 AD) vorgenommen. Er benutzt die Bezeichnung „Tremor“ nur für Zittern, welches während einer willkürlichen Muskelaktivität auftritt. Einen Ruhetremor bezeichnet er als „Palpitation“. Galen vermutet, dass Tremor von einer Schwäche ausgeht, die durch Müdigkeit, Angst und fortgeschrittenes Alter verursacht wird (Sider and McVaugh 1979).

Wieder erneut kunden Aufzeichnungen von Sylvius de Boe (1680), Van Swieten (1745) und Sauvages (1768) von der Existenz des ET als eigenständige Entität (Louis 2000).

Most erkennt und beschreibt 1836 als Erster eine familiäre Häufung von ET Fällen (Louis 2000).

Eine ausführliche Kennzeichnung der Klinik von wahrscheinlichen ET Patienten gelingt erst 1887 durch Charles Dana (Louis 2000). Er grenzt einerseits den ET von vielen anderen Bewegungsstörungen mit

assoziiertem Tremor ab und schreibt der Erkrankung viele der bis heute geltenden Attribute zu. Seine wichtigsten Beobachtungen sind, dass der ET schon in frühen Jahren auftritt, die Willkürmotorik mit feinem Tremor betrifft, chronisch und progredient ist, aber das Leben nicht verkürzt. Weiterhin ist laut Dana der ET mit keiner anderen neurologischen Fehlfunktion assoziiert (Larsen and Calne 1983).

Katzenstein (1872-1932) und einige andere Autoren haben in den folgenden noch frühen Forschungen über den ET weitere scheinbar assoziierte Charakteristika eingebracht, die sich auf die Gesamtperson beziehen. Dies seien Langlebigkeit und auch das Gemüt betreffende und geistige Eigenschaften wie erhöhte Intelligenz, ein friedvolles Temperament sowie auch „robuste männliche Persönlichkeit“ (Larsen and Calne 1983). Diese Umschreibungen haben sich gegenwärtig jedoch nicht erneut bestätigt.

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts ist der Begriff ET zunehmend in Gebrauch, um eine idiopathische Form des Tremors zu beschreiben, die während motorischer Aktion auftritt, dazu familiär kummuliert und für die keine andere erkennbare Ursache ersichtlich ist (Louis 2006).

Ein großer Durchbruch in der Behandlung des Zitterns gelingt Marshall 1968 mit der Einführung der Beta-Blocker. Sie lösen stark sedierende Therapeutika wie Phenobarbital und Diazepam ab (Louis 2000). Zur ausführlichen Darstellung der medikamentösen Behandlung s. das spätere Kapitel "Pharmakologische Therapie"

Während des geschichtlichen Verlaufes wechselt die Bezeichnung der Erkrankung von "Hereditärer Tremor" zu "Familiärer Tremor", dann "Hereditär-familiärer Tremor" bis hin zu seiner heutigen Bezeichnung (Benigner) Essentieller Tremor (Jager and King 1955).

Berühmte Persönlichkeiten mit ET sind Oliver Cromwell und Louis XV, König von Frankreich. (Critchley 1949; Larsen and Calne 1983).

## 1.2 Klinik

Der Begriff Tremor (lat. tremere „zittern“), lediglich ein Überbegriff, beschreibt eine unfreiwillige rhythmische Bewegung, entstehend durch reziprok innervierte antagonistische Muskeln.



Tremor ist im klinischen Alltag ein häufig zu beobachtendes Phänomen, dessen Differentialdiagnose den Untersucher vor Schwierigkeiten stellen kann aber äußerst wichtig für die weitere richtige medizinische Behandlung ist (Anouti and Koller 1995).

Essentiell (eigentlich lat. von essentialis „wesentlich“ oder „zum Wesen einer Sache gehörend“) ist im Sinne von idiopathisch, bezüglich seiner Kausalität ungeklärt, zu verstehen.

Im 19. Jhdt werden eine Reihe von Krankheitsbildern als essentiell bezeichnet, wenn angenommen werden kann, dass eine eigentliche medizinische Ursache nicht besteht, die Erkrankung am ehesten individuell angeboren ist. Es entwickeln sich parallel Bezeichnungen wie Essentielle Hypertonie oder Essentielle Paralyse (Louis 2000).

Der Klassische ET ist die weitaus häufigste Form dieses Krankheitsbildes und sollte von selteneren Unterformen wie dem Orthostatischen Tremor, dem Primären Schreibtremor dem Isolierten Stimmtremor sowie sehr spezifischen Tremores bei Musikern oder Sportlern differenziert werden (Ceballos-Baumann).

Im weiteren Verlauf bezieht sich diese Literaturrecherche, wenn nicht spezifisch angegeben, auf den Klassischen Typ des ET.

Der ET Patient weist keine neurologischen Abnormalitäten auf außer den Tremor, der im Mittelpunkt des Krankheitsbildes steht. Nach der klassischen, sich allerdings im Wandel befindlichen Definition, ist der Tremor somit das einzige pathologische Korrelat dieser Erkrankung (Eible 2002) (Assoziierte Phänomene und zu beobachtende Komorbiditäten werden später separat behandelt).

Ein Tremor kann hinsichtlich seiner Aktivierungsbedingung, seiner Lokalisation und seiner Frequenz differenziert werden (Deuschl, Bain et al. 1998).

Im Sinne der Aktivierungsbedingung wird zunächst ein Ruhetremor von einem Aktionstremor unterschieden:

Ein Ruhetremor wird verzeichnet, wenn der betroffene Körperteil statisch gegen die Schwerkraft gestützt wird und keine willkürliche Aktivität

vorhanden ist. In der Regel wird zudem bei mentaler Belastung, etwa Rechenaufgaben, Rückwärtszählen etc. eine steigende Tremoramplitude beobachtet. (Ceballos-Baumann 2005).

Die unterschiedlichen Formen des Aktionstremors sind hiervon abzugrenzen. Sie treten bei Kombination mit willkürlicher Bewegung auf. Der Aktionstremor ist ein Überbegriff und umfasst den Halte- und Bewegungstremor. Der Haltetremor imponiert bei alleiniger tonischer Haltung des Körpers gegen die Schwerkraft. Er tritt vorrangig im Armhalteversuch in Pronationsstellung auf. Ein Bewegungstremor, auch als kinetischer Tremor bezeichnet, wird wiederum in einen gerichteten und einen ungerichteten Tremor untergliedert. Der gerichtete Tremor, auch Intentionstremor genannt, erfährt eine Amplitudenzunahme bei Annäherung auf ein gewähltes Ziel. Besonders der Finger-Nase-Versuch ist hierbei ein häufig angewandtes Provokationsverfahren. Dagegen versteht man unter einer ungerichteten Bewegung reine Flexionen und Extensionen ohne Zielkomponente (Ceballos-Baumann 2005) (s. hierzu das Flußdiagramm in Abb.3).

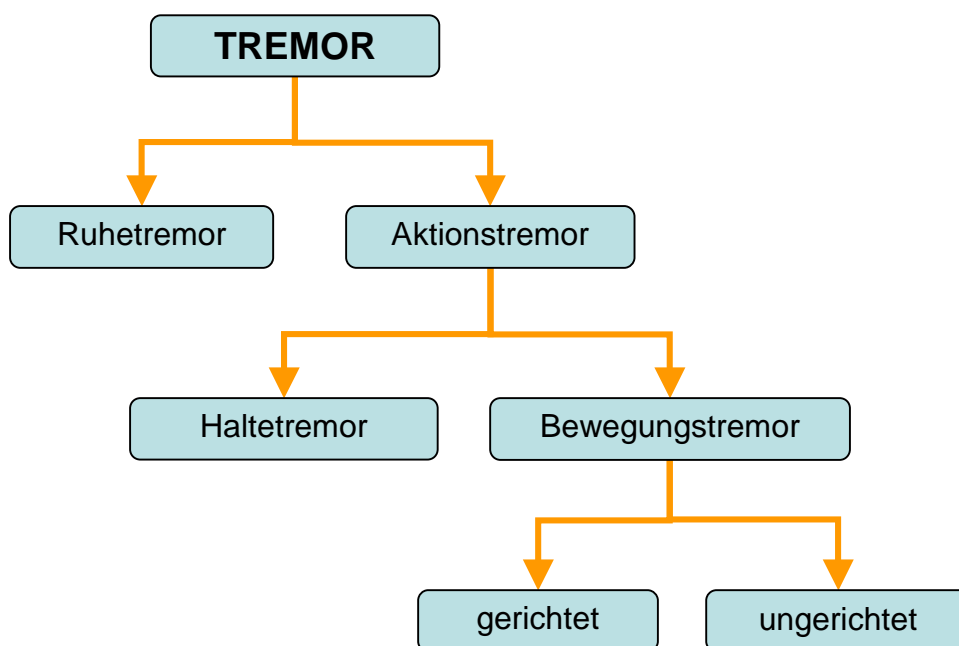


Abb. 3: Flußdiagramm: „Einteilung der Tremoraktivierungsbedingungen“ (Deuschl 1999)

Die Klassifizierung am Patienten erfolgt überwiegend klinisch und ist auf körperliche Tests angewiesen. Nur auf diese Weise kann eine Differentialdiagnostik der Tremorsyndrome gelingen. Hierzu wird mitunter Triviales aus dem Alltag wie z.B. das Trinken oder Gießen von Flüssigkeit aus genormten Gefäßen nachgestellt und objektiviert. Auch manuelle Tests wie Schreibproben oder das Zeichnen einer Archimedes-Spirale können pathognomonisch sein und dokumentieren zu diesem den Tremor (Ceballos-Baumann 2005).

Eine der bekanntesten Beurteilungsskalen findet vorrangig in vielen Studien Anwendung: es ist die „Clinical Rating Scale“ von Fahn et al. (Erscheinungsjahr 1993), ein deutschsprachiges Äquivalent ist dem Anhang zu entnehmen (s. „Klinische Tremor-Beurteilungsskala“).

Sie beinhaltet eine qualitative und quantitative klinische Untersuchung des Tremors und erfaßt insbesondere die alltäglichen Beeinträchtigungen des Patienten in seiner Umwelt wie z.B. der Nahrungsaufnahme und das Ankleiden und weist außerdem eine soziale Komponente auf, die die Wechselwirkungen im Beruf und Freizeit thematisiert. Sie besteht aus insgesamt 23 Fragen, die, je nach Ausprägung des Tremors, zwischen null bis vier Punkten zu einem Gesamtpunktestand beitragen.

Der erhobene Punkteendwert erweist sich als relativ untersucherunabhängig und liefert zudem konsistente Retest-Ergebnisse (Stacy, Elble et al. 2007).

Weitere häufig angewandte klinische Untersuchungen sind u.a. der Finger-Nase oder Knie-Hacke Versuch. Pathologische Resultate weisen insbesondere auf gestörte motorisch-koordinative Kleinhirnprozesse hin.

Durch Tremoranalysen kann in der Regel die Differentialdiagnostik der unterschiedlichen Tremorerkrankungen optimiert werden.

Andere Ursachen, die auf das Ausmaß des Tremors einwirken oder ihn überhaupt erst auslösen, sind vielfältig vorhanden. Sie können grob in physiologische Stimuli und Medikamenteneffekte kategorisiert werden (s. Tab. 1).

<u>Einteilung</u>	<u>Ursache</u>	<u>Beispiel /Vertreter</u>
<b>1. Physiologischer Stimulus</b>	- Gefühlslage	Angst, Streß
	- Körperliche Verfassung	Anstrengung, Müdigkeit
	- Hormonelle Dysbalance	Hypoglykämie, Hyperthyreose, Phäochromozytom
<b>2. Medikamenteninduziert</b>	- Beta-Adrenoagonisten	Theophylin, Orciprenalin, Terbutalin
	- Amphetamine	
	- Antikonvulsiva	Valproinsäure
	- Lithium	
	- Neuroleptika	
	- Tricyclische Antidepressiva	
	- Methylxanthine	Coffein, Theophylin
	- Dopamin-agonisten	
- Schwermetalle	Quecksilber Blei Arsen	

Tab. 1 „Weitere Aktivierungsbedingungen“ modifiziert (Anouti and Koller 1995).

Patienten mit typischen ET präsentieren einen Aktionstremor (meist Haltetremor) in beiden oberen Extremitäten (ungefähr 95% der Patienten) und weniger häufig einen Kopftremor (ca. 34%), Gesichtstremor (ca. 5%), Stimmtremor (ca. 12%), Zungentremor (ca. 30%), Rumpftremor (ca. 5%) oder einen Tremor in den unteren Extremitäten (ca. 30%) (Hsu, Chang et al. 1990; Elble 2000; Elble 2006).

Zu diesem Haltetremor kann in vielen Fällen eine Intentionskomponente zusätzlich imponieren. Eine solche Klinik wird in etwa 25% der Fälle diagnostiziert (Deuschl, Wenzelburger et al. 2000).

Der Intentionstremor stellt die größere Beeinträchtigung des Patienten dar. Larsen bezeichnet den Haltetremor vergleichsweise als kosmetisches Problem (Larsen and Calne 1983) und ordnet diesem hierdurch eine eher untergeordnete Relevanz zu.

In einzelnen Fällen entwickeln Patienten im Verlauf ebenso einen Ruhetremor (Koller and Rubino 1985; Rajput, Rozdilsky et al. 1993). Eine Studie untersucht die Prävalenz des Ruhetremors bei ET Patienten ohne Anhalt für eine M. Parkinson Erkrankung und beobachtet dieses Phänomen bei ungefähr einem von fünf Patienten (Cohen, Pullman et al. 2003).

ET Patienten weisen zusammen mit einem Ruhetremor noch häufig eine restliche Anspannung der Muskulatur auf. Anders als beim Ruhetremor vom klassischen Typ, nimmt die Tremoramplitude bei Beginn einer Willkürmotorik zu (Ceballos-Baumann 2005).

Ein Ruhetremor wird besonders bei langen und schwereren ET Verläufen beobachtet (Jankovic 2002).

Gangauffälligkeiten werden beim ET, besonders beim Intentionstremortyp beschrieben. Sie treten im Seiltänzerengang in Erscheinung. Fehlschritte, Breitbasigkeit, Ataxie und Dysmetrie kennzeichnen sie (Stolze, Petersen et al. 2001).

An anderer Stelle werden Tandemgangauffälligkeiten bei ungefähr 50% der ET Patienten beschrieben verglichen mit 28% in der gesunden Kontrollgruppe. Diese Pathologie wird besonders bei älteren ET Patienten klinisch festgestellt und korreliert nicht mit der Erkrankungsdauer oder der Tremorstärke (Singer, Sanchez-Ramos et al. 1994; Hubble, Busenbark et al. 1997).

Der normale Gang hingegen scheint weitgehend unbeeinträchtigt (Deuschl, Wenzelburger et al. 2000; Stolze, Petersen et al. 2001).

Zwei Studien berichten über leichte Haltungsinstabilität (Jankovic 2002).

Das Fortschreiten der Erkrankung mit Verstärkung des Tremors und Übergreifen auf weitere Regionen findet in der Regel nur schleichend statt. In einer vierjährigen Studie nimmt die Tremoramplitude der Patienten

durchschnittlich um 7% jährlich zu (Elble 2000), der Tremor Rating Scale steigt in etwa um 1-2 Punkte pro Jahr (Putzke, Whaley et al. 2006).

Eine weitere Arbeit beschäftigt sich mit der Seitendominanz des Tremors. Sie zeigt, dass der ET normalerweise symmetrisch ausgeprägt ist, kleine bis mittlere Abweichungen aber durchaus vorkommen. Dabei scheint häufiger der nicht-dominante Arm stärker vom Tremor betroffen denn, 72% der ET Patienten weisen hier einen höheren Punktwert auf, 17% im dominanten Arm. 11% haben gleichwertige Scores auf beiden Seiten. Computergestützte Auswertung zeigt, dass sogar bei 86% der Patienten die maximale Tremoramplitude auf der nichtdominanten Seite vorherrscht (Louis, Wendt et al. 1998).

Bei einer Untersuchung von 128 ET Patienten haben nach eigener Aussage der Patienten nur knapp die Hälfte (47%) eine bilaterale Erstausrprägung des Tremors erfahren (Putzke, Whaley et al. 2006).

Auch Jager und King stellen an all ihren 24 untersuchten ET-Fällen fest, dass konstant die nicht-dominante Hand stärker betroffen ist (Jager and King 1955).

Andere Quellen behaupten eine höhere Ausprägung des Tremors auf der dominanten Seite (Larsen and Calne 1983).

Patienten, deren Arbeitshand betroffen ist, konsultieren allerdings früher ärztliche Unterstützung und mögen hierdurch statistische Überrepräsentation in letzterer Studie hervorrufen (Putzke, Whaley et al. 2006).

Der ET wird verstärkt durch Emotionen ebenso wie Hunger, Müdigkeit und extreme Temperaturen (Critchley 1972; Bain, Findley et al. 1994).

Im Gegensatz zum M. Parkinson können sich vorige warme und kalte Expositionen des Patienten temporär auf den Handtremor auswirken (Cooper, Evidente et al. 2000).

Während der Tremor zu Beginn der Erkrankung nur während Perioden von Erregung auslösbar ist, etabliert er sich zunehmend auch permanent (Marshall 1962; Bain, Findley et al. 1994).

Kontroverser Weise kann der Tremor zusätzlich kurzzeitig während der Verrichtung spezieller Aufgaben willentlich unterdrückt werden (Jager and King 1955; Bain, Findley et al. 1993; Bain, Findley et al. 1994).

Eine verstärkte Auslenkung der Tremors wird teilweise morgens beobachtet (Gerstenbrand, Klingler et al. 1982). Ein Zusammenhang mit den dienen Katecholaminveränderungen kann bestehen. Ebenso der physiologische Tremor weist eine morgendliche Betonung auf (Larsen and Calne 1983). Während des Schlafes kommt der ET normalerweise zum temporären Stillstand (Davis and Kunkle 1951).

Untersuchungen des Kopftremors lassen eine Unterscheidung in „ja-ja“ und „nein-nein“ Typen zu. Verschiedene Studien kommen hinsichtlich der Frage welche Form typisch für den ET sei zu unterschiedlichen Ergebnissen (Bain, Findley et al. 1994). Diese Kategorisierung ist daher eher untergeordnet und scheint unspezifisch zu sein.

### 1.2.1 Die Elektromyografie

Häufig wird bereits visuell zwischen einem grobschlägigen ( $< 4$  Hz), einem mittelfrequenten (4-7 Hz) und einem hochfrequenten (feinschlägigem) Tremor ( $> 7$  Hz) unterschieden (Deuschl, Raethjen, Köster 2005).

Die Elektromyografie (EMG) erfasst epikutan oder intramuskulär die elektrischen motorischen Potentiale in den Tremorarealen und wird besonders für die Frequenzmessung klinisch eingesetzt. Der typische ET liegt innerhalb eines 4-8 Hz Intervalls (Anouti and Koller 1995). Andere Tremorerkrankungen können sich im EMG-Profil vom ET unterscheiden.

In der Pathogenese des ET besteht ein inverser Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und der Frequenz. Ältere Patienten weisen häufig niedrigere Frequenzen auf. Dies scheint mehr mit dem Alter selbst zu korrelieren als mit der Krankheitsdauer. Die Amplitude im EMG ist bei Patienten höheren Alters zugleich verstärkt (Eible 2000; Brennan, Jurewicz et al. 2002).

Im Harmalin-Tier-Modell, einer Substanz, die künstlich über neuronale Oszillationen Tremor erzeugt, verringern zusätzliche cerebelläre Schäden

die Tremorfrequenz von 8-12 Hz auf 6-7 Hz. Möglicherweise ist eine mit dem Alter zunehmende Pathologie des Kleinhirns für diesen Frequenzabfall verantwortlich (Elble 2000). Das Harmanlinmodell ist einer der wichtigsten experimentellen Ansätze zum pathophysiologischen Verständnis des ET und wird im Kapitel „Die Pathophysiologie“ ausführlich behandelt.

Die Tremorfrequenz ist geringfügigen Schwankungen ausgesetzt und es wird nicht selten ein Unterschied von ungefähr 1 Hz zur kontralateralen Seite festgestellt (O'Suilleabhain and Matsumoto 1998).

Bei dem Versuch, eine zusätzliche Tremorfrequenz willentlich, beispielsweise durch ein Metronom kontralateral zu generieren, ist nur der Psychogene Tremor auffallend in seiner Periodik durch diese Störung beeinflussbar, er gleicht sich also der artifiziellen Oszillation an. Seine ursprüngliche Frequenz ist auf diese Weise manipulierbar und weniger beständig. Die Frequenz des ET und des M. Parkinson bleiben hingegen weitgehend unbeeinflussbar (O'Suilleabhain and Matsumoto 1998; Zeuner, Shoge et al. 2003).

Das EMG ermöglicht neben der exakten Tremorfrequenzmessung außerdem eine Unterscheidung zwischen synchroner und reziprok-alternierender, antagonistischer Muskelaktivität. Beim ET überwiegt der synchrone Typ. Agonisten und Antagonisten werden somit gleichzeitig innerviert (Deuschl, Raethjen, Köster 2005).

Da Patienten mit gleichzeitig alternierenden und synchronen Aktivierungen ebenfalls beschrieben werden, ist diese Einteilung hinweisend aber nicht differentialdiagnostisch entscheidend (Elble 1986).

Neben der Frequenzmessung, der hauptsächlichen Anwendung der EMG, können zusätzlich noch andere elektrophysiologische Eigenschaften des Tremors erfasst werden.

Die Tremorstärke entspricht in diesem Verfahren der elektrischen Amplitude. Sie darzustellen ist allerdings klinisch problematisch da die gemessenen Werte sich zusätzlich durch individuelle Kofaktoren wie den Hautwiderstand oder die Gewebeverteilung im Bereich der Messelektroden beeinflussen lassen (Milanov 2001).



Empirische Untersuchungen zeigen, dass die Amplitude des verstärkten Physiologischen Tremors eher niedriger ist als beim ET. Der M. Parkinson Tremor weist im Durchschnitt die höchsten Amplituden auf (Milanov 2001). Mehr noch als die Frequenz ist die Amplitude zeitlichen Schwankungen unterworfen. Sie lassen sich innerhalb weniger Stunden beobachten und stehen häufig in keinem erfassbaren Zusammenhang. Die ermittelte Standardabweichung beträgt für den überwiegenden Teil der Patienten mindestens 25% des Amplitudenmittelwertes (Cleeves and Findley 1987).

Die elektrische Impulslänge im EMG korreliert am ehesten mit der Frequenz des Tremors und gibt nur wenig verlässlichen Aufschluß über die Tremorart (Milanov 2001).

Auch wenn das EMG eine Objektivierung von Tremormuster, -frequenz, -Amplitude und -Aktivitätsdauer zuläßt (Milanov 2001), ist derzeit strittig, inwieweit die erreichbare Spezifität zur Diagnosefindung ausreichend ist (Eible 2000; Burne, Hayes et al. 2002). Vielmehr erscheint es aufgrund der klinischen Variabilität der Tremorsyndrome und ihren messtechnischen Überschneidungen lediglich als Diagnosehilfe (Milanov 2001).

Die Frequenzen der ET Patienten befinden sich in 95% der Fälle innerhalb von 5-8 Hz. Die der M. Parkinson Patienten zu 95% innerhalb von 4-6 Hz. Insbesondere innerhalb der Breite von 5,5-6,5 Hz ist daher eine Differentialdiagnostik in den allermeisten Fällen nicht möglich. (Burne, Hayes et al. 2002).

Eine Differentialdiagnose zum ET allein aufgrund der Tremorfrequenz ist folglich nur dann sinnvoll, wenn sich die Tremores am Anfang oder Ende der Frequenzskala befinden (Milanov 2001).

### 1.2.2 Verlauf der Erkrankung

Eine Vorhersagbarkeit zum Fortschreiten der Pathologie ist eher schwierig und unzuverlässig da sie stark dem individuellen Verlauf unterworfen ist (Putzke, Whaley et al. 2006). Subjektiv vom Patienten geschilderte

Tremorasymmetrie während der Erstmanifestation sowie asymmetrische Ergebnisse im Tremor Rating Scale korrelieren hingegen mit mäßig beschleunigter Progredienz der Symptome (Putzke, Whaley et al. 2006).

Fortschreitend nimmt die Amplitude häufig zu und der Tremor geht nicht selten auf andere Körperregionen über. Besonders bei unilateralem Handtremor wird gewöhnlich die nicht betroffene kontralaterale Hand und außerdem der Kopf im Verlauf betroffen (Larsen and Calne 1983).

Im allgemeinen ist der ET kontinuierlich langsam progredient. Fälle, in denen er sistiert, werden ebenfalls beschrieben (Larsen and Calne 1983).

Berichte über eine natürliche Regression fehlen in der Literatur, wenngleich die Rückbildung des ET im Kindesalter mit Wiederauftreten im späteren Leben beschrieben ist (Paulson 1976; Larsen and Calne 1983).

Statistisch gesehen ist der ET, gemessen am Normalkollektiv, wahrscheinlich eine die Lebenszeit immerhin geringfügig beschränkende Erkrankung (Louis, Benito-Leon et al. 2007).

Im allgemeinen werden zur Diagnose des ET als Bestandteil der klinischen Untersuchungen die oben genannten elektrophysiologischen Tests herangezogen. Das Hauptkennzeichen ist der bilaterale, symmetrische Tremor in den Händen und Unterarmen.

Eine möglichst differenzierte Anamnese ist von großem diagnostischem Wert. Das Anfertigen eines Stammbaums, der den typischen autosomal-dominanten Erbgang der Erkrankung erfasst sowie eine vermeintliche Alkoholresponsivität, die bei dieser Erkrankung charakteristisch ist, sollten in ihr nicht verloren gehen.

Ethyl-Alkohol hat die womöglich höchste tremorlytische Potenz. Etwa 74% der Patienten sind responsibel (Koller, Busenbark et al. 1994)

Besonders bei Erkrankung über drei Jahren Dauer und Ausschluß anderer neurologischer Zeichen für Bewegungsstörungen, außer dem Zahnradphänomen, kann mit großer Erfolgsquote ein ET diagnostiziert werden (Bain, Brin et al. 2000).

Eine körperliche Untersuchung sollte, wenn möglich, zur Dokumentation auf Video aufgezeichnet werden.

### 1.3 Sonderform: Essentieller Tremor bei Kindern

Auch wenn der ET klassischer Weise erst mit höherem Alter auftritt, werden gelegentlich Fälle der Erstmanifestation in früher Jugend beschrieben.

Neben dem sogenannten transienten Tremor ist der ET vermutlich der häufigste Tremor im Kindesalter (Ceballos-Baumann 2005).

Von Louis et al. wird der Anteil der kindlichen ET auf 4,3 - 5,3% beziffert. In diese Definition sind alle Altersgruppen bis zum 20.Lj eingeschlossen (Louis, Dure et al. 2001).

In einer asiatischen Studie liegt dieser Anteil weit höher bei 15,5% (Tan, Lum et al. 2006).

Mehrere Studien kommen mit letzteren überein, dass in dieser Gruppe der „Early-Onset-Form“ zu 2/3 das männliche Geschlecht dominiert und insgesamt nur selten ein Kopftremor vorliegt (Louis, Dure et al. 2001; Louis, Fernandez-Alvarez et al. 2005; Tan, Lum et al. 2006).

Erhöhte Komorbiditäten zu anderen Bewegungsstörungen wie der Dystonie (28,2%) und dem Tourette Syndrom (23,1%) sind außerdem auffallend häufig, wie Jankovic und Madisetty zeigen (Jankovic, Madisetty et al. 2004).

Das klinische Bild ist der Erwachsenenform des ET sehr ähnlich (Paulson 1976; Louis, Dure et al. 2001).

Die medikamentöse Behandlung von Kindern mit ET beruht auf den gleichen Prinzipien derer von Erwachsenen (Jankovic, Madisetty et al. 2004).

### 1.4 Epidemiologie

Mit einer geschätzten Prävalenz von 0,41 % - 3,92 % ist der ET eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Durch Einschluß weniger weiterer Studien ist sogar eine Spanne von 0,008 % bis 22 % denkbar (Louis, Ford et al. 1998).

Epilepsie, Migräne, Schlaganfall oder lumbosakrale Schmerzsyndrome sind klinische Entitäten mit vergleichbar hohen Prävalenzen (Elble 1996; Louis, Ottman et al. 1998).

Epidemiologische Studien in Skandinavien (Larsson and Sjogren 1960; Rautakorpi, Takala et al. 1982), den USA (Haerer, Anderson et al. 1982; Rajput, Offord et al. 1984), Afrika (Longe 1985), Papua Neu Guinea (Hornabrook and Nagurney 1976) und Indien (Bharucha, Bharucha et al. 1988), unlängst vollständig, belegen, dass die Erkrankung weltweit vorkommt.

Mindestens 5% der Bevölkerungsgruppe über 65 Jahre leiden an ET (Elble 2006). Dies macht ihn nach derzeitigem Wissensstand zur am weitesten verbreiteten Bewegungsstörung überhaupt (Louis, Ottman et al. 1998). Verglichen mit dem M. Parkinson, der häufigsten Differentialdiagnose, wird dem ET eine um den Faktor 20 erhöhte Erkrankungsrate zugeschrieben (Snow, Wiens et al. 1989).

Die eingangs erwähnte, noch sehr ungenaue, Vorstellung der tatsächlichen Prävalenz bedingt sich durch die Anzahl der Störvariablen, die in unterschiedlichen wissenschaftlichen Studienkollektiven zum Ausdruck kommen.

Der wahrscheinlich wichtigste Einfluß wird durch die restriktiven Kriterien bestimmt, die klinisch für eine Diagnosefindung variierend vom Untersucher angewendet werden. Ein einheitlicher Kriterienkatalog liegt bis heute nicht vor und die Beurteilbarkeit hängt zudem stark von der Erfahrung des Untersuchers ab. Direkt bestätigende Verfahren wie Biomarker und Bildgebung, wie z.B. der Dopamin Transporter Scan (DAT-Scan) bei der M. Parkinson Erkrankung, stehen nicht zur Verfügung bzw. nur um eine Differentialdiagnose zu verifizieren oder auszuschließen.

Eine von Louis et al. 1998 veröffentlichte Studie zeigt entsprechend, dass, je nachdem welche der gängigen Kriterien zur Diagnosefindung in einem Kollektiv benutzt werden, stark streuende Prävalenzen ermittelt werden. Sie reichen in einer ausgewählten Positivgruppe (definiert als ET Patienten durch eigene Kriterien, dem WHIGET-Katalog) von 97% bis 14% und in einer Kontrollgruppe (Normalkollektiv ohne Tremor) von 51% bis 0% (Louis, Ford et al. 1998).

Die Graduierung auf unterschiedlichen Tremorskalen stellt sich somit als Diagnostik mit großer Untersucher-spezifischer Variabilität dar. Eine vorangehende Definition dieser Graduierung in einem Tremorlehrvideo kann

zu erheblich größerer Ergebniskonsistenz in der Klinik führen (Louis, Barnes et al. 2001).

Ganz wesentlich hängt die ermittelte Prävalenz von dem untersuchtem Kollektiv selbst ab. In der 1983 publizierten epidemiologischen Studie von Larsson und Sjögren, die respektable 7451 Einwohner auf ET screenen, mag methodisch ein Fehler unterlaufen sein, denn es ist fraglich, inwiefern die untersuchten Bewohner einer abgeschiedenen Region in Nord-Schweden überhaupt die genetische Heterogenität der Allgemeinheit repräsentieren können (Larsen and Calne 1983).

Ein meßbarer Tremor, der mit dem Alter zunimmt, kann auch bei gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden. Die Fehldiagnose dieses „physiologischen Zitterns“ als ET scheint zusätzlich zu bestehen (Louis, Ford et al. 1998).

Andererseits wird eine nicht unerhebliche Zahl von ET Patienten als Bewegungsstörung anderer Ätiologie, v.a. M. Parkinson, verkannt. Schätzungen beziffern diese Fehldiagnosen auf 30-50% (Schrag, Munchau et al. 2000; Jain, Lo et al. 2006).

Am häufigsten tritt diese Fehldiagnose mit dem M. Parkinson auf. Über 40% der Fehldiagnosen entstammen aus dieser Entität (Jain, Lo et al. 2006).

Louis et al. bezeichnen 1998 zusammenfassend zwei wichtige Faktoren, aus denen sich die großen Prävalenzunterschiede ergeben. Einerseits Unterschiede im Studiendesign, andererseits variierende klinische Charakteristika, durch die ET Patienten- und Kontrollgruppe definiert wird (Louis, Ottman et al. 1998).

Eine von sechs Hauptthesen auf einer bedeutenden Konferenz zur Erforschung des ET 2005 fordert daher die Etablierung eines einheitlichen Protokolls zur Diagnose und Quantifizierung der Erkrankung (Elble 2006).

Ebenso werden genetische Komponenten und Umwelteinflüsse in Studien beschrieben. Sie können in unterschiedlichen Kollektiven auf die Prävalenzermittlung einwirken (McConnell and Berry 1979; Louis, Marder et al. 1995; Louis, Zheng et al. 2002; Louis, Factor-Litvak et al. 2006).

Die Zugehörigkeit zu unterschiedlichen ethnischen Populationen mag sich außerdem statistisch auswirken: es wird eine geringfügig erhöhte Prävalenz

bei hellhäutigen Amerikanern gegenüber afrikanischstämmigen Amerikanern festgestellt. Die Prävalenz von spanischen Studienteilnehmern liegt dazwischen (Louis, Marder et al. 1995).

Eine aktuelle Arbeit beziffert die Inzidenz auf 616 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen in einem Jahr (Benito-Leon, Bermejo-Pareja et al. 2005) .

Der ET weist generell keine geschlechterspezifische Verteilung auf (Deuschl, Raethjen, Köster 2005)

Ältere Studien berichten teilweise über hoch signifikante Unterschiede von bis zu 1:3 in der Geschlechtsverteilung, wobei das benannte dominante Geschlecht im Vergleich der Studien sehr inkonsistent, mal männlich, mal weiblich ist. Die Studien weisen allesamt hohe Fallzahlen auf (Larsson and Sjogren 1960; Hornabrook and Nagurney 1976; Haerer, Anderson et al. 1982; Rautakorpi, Takala et al. 1982).

Obwohl normalerweise die Erkrankung erst mit höherem Alter in Erscheinung tritt und meist langsam fortschreitet, allerdings nicht regredient ist, gibt es bereits in jungen Jahren einen Peak im Manifestationsalter. Dieser liegt zwischen zweiter und dritter Lebensdekade, ein zweiter stärker ausgeprägter Gipfel der Altersverteilung liegt zwischen der sechsten und siebten (Gerstenbrand, Klingler et al. 1982; Lou and Jankovic 1991; Bain, Findley et al. 1994; Louis and Dogu 2007).

Außer der familiären Prädisposition werden keine weiteren ursächlichen Faktoren für einen früheren Erkrankungsbeginn erkannt. Im Mittleren liegt dieser um 41 Jahre, bedeutend später wenn keine familiäre Disposition besteht (57 Jahre). Einen familiären Risikofaktor weisen 91% der Patienten mit früher Manifestation vor dem 20. Lebensjahr auf (Louis and Ottman 2006).

Auffallend häufig weisen Frauen klinisch einen Kopftremor auf. Dieser ist verglichen mit der männlichen Kontrollgruppe außerdem schwerer ausgeprägt. Während ein Kopftremor allgemein in etwa 30% der ET Patienten beschrieben ist, weist eine Studie mit großer Fallzahl (n=450) dieses Symptom in über 60% der Fälle beim weiblichen Geschlecht nach. Das männliche Kollektiv hingegen zeigt einen stärker ausgeprägten Handtremor. Eine mögliche pathophysiologische Erklärung kann in der

Konzentration spezifischer Sexualhormone oder dem geschlechtsrelevanten Chromosom selbst liegen, bleibt aber zur Zeit ungeklärt (Hubble, Busenbark et al. 1997).

In einer Studie, die gezielt diesem Phänomen nachgeht, weisen von 147 ET Patienten 37 einen Kopftremor auf. Insgesamt 53,6% der Frauen aber nur 13,2% der männlichen ET Studienteilnehmer (Hardesty, Maraganore et al. 2004) .

Ergänzend wird ein Kopftremor besonders bei Patienten mit entweder sehr leichtem oder sehr schwerem Handtremor gefunden. Die weiblichen Patienten, die dieses Kriterium aufweisen, haben sogar ein etwa 16-fach erhöhtes Risiko, einen Kopftremor zu entwickeln (Louis, Ford et al. 2003).

Eine erhöhte Mortalität im Vergleich zum Kontrollkollektiv scheint beim ET nicht zu bestehen (Busenbark, Nash et al. 1991).

Eine Arbeit, die die Prävalenz des ET an monozygoten und dizygoten Zwillingen studiert, kommt zu dem Resultat, dass in etwa 30% der Fälle bei dizygoten Geschwistern eine Morbidität bei beiden Individuen besteht. Selbst monozygote Zwillinge weisen nur eine 60%-ige Konkordanz der Erkrankungsmerkmale auf. Aus diesem geht hervor, dass es zur Manifestation weitere Voraussetzungen als nur die Genetik benötigt (Tanner, Goldman et al. 2001).

#### 1.4.1. Umweltfaktoren in der Pathogenese

Louis und Jurewicz zeigen 2003, dass möglicher Weise eine Lebenszeitbleiexposition bzw. eine veränderte Bleikinetik an der Entstehung der Erkrankung beteiligt ist. Blei ist eine weitverbreitete Substanz, die besonders Kleinhirnschäden verursachen kann. Patienten mit sporadischem Krankheitsauftreten, ohne familiäre Häufung, weisen die höchsten Körperkonzentrationen auf (3,0 µg/dl) gegenüber familiären Fällen (2,4 µg/dl) und der Kontrollgruppe (2,3 µg/dl) (Louis, Jurewicz et al. 2003). Im Tierversuch wirken hohe Bleikonzentrationen auf den Metabolismus der Purkinje Zellen im Kleinhirn (McConnell and Berry 1979).

Das Delta-Aminolävulin-Säure-Dehydratase (ALAD) Gen kodiert für ALAD, welches als hauptsächliches Enzym für die Bleikinetik verantwortlich ist. Träger einer Variante (ALAD-2) zeigen in einer Anschlußstudie der gleichen Arbeitsgruppe, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, mit ET assoziiert zu sein (Louis, Applegate et al. 2005).

Ebenso hält man Beta-Carbolin Alkaloide für mögliche Risikofaktoren. Harmin und Harman, sind zwei für den Menschen wichtige Vertreter.

Im Tierexperiment führten diese Substanzen zu starkem Tremor, der dem ET ähnlich ist. Beta-Carbolin Alkaloide kommen endogen vor und werden zusätzlich exogen durch Nahrung (z.B. Rotwein, Tabak, Getreide) zugeführt. Ihre Körperkonzentration ist weitgehend über Wochen konstant. An Ratten kann gezeigt werden, dass es aufgrund seiner Lipophilie 55 mal stärker im Gehirn als in Plasma vertreten ist. Hohe Konzentrationen im Blut kommen wahrscheinlich durch chronische Summation zustande. 62% der Patienten weisen hohe Harmankonzentrationen auf gegenüber 39% der Kontrollen. Eine vorgenommene Subgruppierung zwischen familiären und sporadischen ET Fällen weist keine Unterschiede auf (Louis, Zheng et al. 2002).

Das Harmalin-Modell verdeutlicht die Wirkung dieser Substanzgruppe und begründet zudem wichtige experimentelle Ergebnisse, die auf den ET übertragbar sind (s. Kapitel „Pathophysiologie“).

Organochloridpestizide können bei Menschen einen 5-6 Hz Aktionstremor auslösen, der dem des ET ähnelt. Bei anderen Tremorerkrankungen (z.B. M. Parkinson) wird eine Organochloridexposition als Mitauslöser betrachtet. Ein Zusammenhang der sechs häufigsten Organochloridpestizide zum ET scheint allerdings nicht zu bestehen. ET Patienten und das Kontrollkollektiv weisen eine vergleichbare Blutkonzentration auf. Zusätzlich werden keine zum Normkollektiv relevanten früheren Expositionen in der ET-Gruppe anamnestiziert (Louis, Factor-Litvak et al. 2006).

Mangan und organische Lösungsmittel verursachen Kleinhirnschäden und führen zu Parkinsonismus ebenso wie einen dem ET ähnlichem Zittern. Es können keine signifikant-unterschiedlichen Belastungen an 159 ET Patienten und 224 gesunden Kontrollen festgestellt werden (Louis, Applegate et al. 2004).



Coffein, welches physiologischen Tremor induziert, steht ebenfalls in keinem nachgewiesenem ätiologischen Zusammenhang (Prakash, Fook-Choong et al. 2006). An 130 ET Patienten und 175 Kontrollen zeigt sich sogar, dass die Patientengruppe im Durchschnitt geringere Mengen von nur 138,4 mg Coffein täglich aufnimmt verglichen mit 246,6 mg in der Kontrollgruppe. Alkoholverzehr ist in der ET Gruppe erhöht (8,2 g gegenüber 6,2 g), Zufuhr von Tee und anderen Getränken etwa ausgeglichen (Louis, Jurewicz et al. 2004).

Da die Entstehung des ET u.a. mit Neurodegeneration in Zusammenhang gebracht wird, scheint hypothetisch auch ein verminderter Anteil in der Nahrung enthaltener Antioxidantien in der Pathophysiologie in Betracht zu kommen. An 156 ET Patienten und 220 Kontrollen können empirisch keine signifikanten Unterschiede erfasst werden (Louis, Jurewicz et al. 2005).

Eine Mediterrane Diät konnte bereits mit verminderter Alzheimer-Prävalenz in Verbindung gebracht werden, ebenso scheint nach neuer Studienlage auch ein protektiver Effekt gegenüber ET als wahrscheinlich (Scarmeas and Louis 2007).

Ein langjähriger Zigarettenkonsum scheint inversproportional zur Entstehung eines M. Parkinson zu stehen; dieser Effekt ist ebenso im ET-Kollektiv nachweisbar mit noch ausstehendem pathophysiologischen Hintergrund (Benito-Leon, Louis et al. 2007).

#### 1.4.2 Auswirkungen der Erkrankung

Auch wenn der ET häufig das Attribut benigne (gutartig) trägt, weil er möglicherweise keine Einschränkung der Lebenserwartung in sich birgt, ist dennoch ein nicht unerheblicher Anteil der Erkrankten stark eingeschränkt und ein größerer Teil bezeichnet seine Erkrankung selbst als substantielle Unannehmlichkeit (Busenbark, Nash et al. 1991).

Beachtlich sind die sozialen Folgen. Patienten im Endstadium sind körperlich unfähig, sich anzukleiden oder selbständig Nahrung zu sich zu nehmen (Critchley 1972).

Zwischen 15% und 25% der klinischen Patienten sind gezwungen, vorzeitig in Ruhestand zu treten und 60% entscheiden sich gegen eine berufliche Fortbildung aufgrund des unkontrollierbaren Zitterns (Bain, Findley et al. 1994; Louis 2006)

32,7% von 39 Patienten entwickeln aufgrund des ET eine sekundäre soziale Phobie (George and Lydiard 1994; Schneier, Barnes et al. 2001).

Obwohl Alkohol bekannterweise die wirkungsvollste Substanz ist (Koller and Biary 1984), den Tremor temporär zu mildern, besagen Studien, dass nur in Ausnahmefällen ein pathologisches Trinkverhalten bei ET Patienten entsteht (Koller 1983; Rautakorpi, Marttila et al. 1983).

### 1.5 Genetik

Seit den Beschreibungen von Most (s. Kapitel Historie) ist bekannt, dass der ET familiär gehäuft vorkommt. Demnach stammen zwischen 21,7% (Elble 1998) und 62% (Lou and Jankovic 1991) der erkrankten Patienten aus Familien mit ET. Verwandte ersten Grades von ET Patienten weisen eine fünf mal höhere Wahrscheinlichkeit auf, selbst zu erkranken als gesunde Kontrollen. Eine sogar um den Faktor zehn erhöhte Rate besteht bei Angehörigen mit Tremorbeginn vor dem 50. Lebensjahr (Louis, Ford et al. 2001).

Insgesamt folgt der ET wahrscheinlich in etwa 60% der Fälle einem autosomal-dominantem Erbgang (Raethjen and Deuschl 2007).

In einer Familie mit ET werden die Betroffenen Mitglieder neurologisch untersucht. Über fünf Generationen findet eine ET Ausprägung bei 39 Mitgliedern statt. Die Vererbung scheint, zumindest in dieser Familie, einfach autosomal-dominant zu sein, Nachkommen von nicht betroffenen Angehörigen dieser Familie sind nicht von der Erkrankung betroffen. Interessanter Weise leidet die Folgegeneration von zwei ET betroffenen Verwandten an einer besonders starken klinischen Tremormanifestation (Jager and King 1955).

Restliche Fälle von ET sind somit wahrscheinlich sporadischer Natur. Es scheint weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Formen zu

bestehen. Eine Studie von Bain et al. von 1994 untersucht die familiären Fälle des ET. Es wird kein Zusammenhang zur Vererbung durch das elterliche Geschlecht oder der Ausprägung der Erkrankung in der Folgegeneration gefunden. Weiterhin ist in seinem ET Kollektiv kein Fall zu verzeichnen, in dem die Erkrankung eine Generation überspringt. (Bain, Findley et al. 1994).

Andere Autoren widerlegen diese Erkenntnis und beschreiben Fälle, in denen der ET von einer phänotypisch gesunden Generationen auf die Folgegenerationen weitergegeben wird und hier klinisch in Erscheinung tritt (Larsen and Calne 1983).

Der vererbte Tremor ist innerhalb der Folgegeneration einer Familie sehr unterschiedlich. Er zeigt keine Gesetzmäßigkeit im Bezug auf Erkrankungsbeginn, betroffene Regionen oder Schwere des Tremors (Jager and King 1955).

Dass allerdings nicht wie erwartet 50% aller Individuen einer genetisch belasteten Familie erkranken, noch nicht einmal 25%, wie bei einem autosomal-rezessiven Erbgang, läßt auf einen komplexeren, vielleicht multigenetischen, Erbmodus schließen (Ma, Davis et al. 2006).

Ebenso postulieren Studien, die den ET bei eineiigen Zwillingen untersuchen, eine Konkordanz von lediglich 60 bis 63% (Tanner, Goldman et al. 2001; Lorenz, Frederiksen et al. 2004). Eine weitere Studie beziffert die Konkordanz zwischen eineiigen Zwillingen zwischen 77% und 93% (Eible 2006), hinweisend auf zusätzliche Faktoren wie z.B. Umwelteinflüsse, die bei der Manifestation der Erkrankung bedeutsam sind.

Auch Unterschiede in Prävalenz und Ausprägung des ET in unterschiedlichen ethnischen Populationen werden in mehreren Studien beschrieben (s. epidemiologisches Kapitel), wobei nicht ganz außer Acht gelassen werden darf, dass zudem Umwelteinflüsse variieren können und somit potentiell auf die Gruppe Einfluß nehmen (Larsson and Sjogren 1960; Hornabrook and Nagurney 1975; Louis, Barnes et al. 2000).

Die Penetranz des Erbganges ist nur unvollständig. Verwandte von Betroffenen, ohne diagnostiziertem ET, weisen einen höheren Tremor Rating Scale auf als Verwandte von gesunden Kontrollen (Louis, Ford et al. 2001).

Die Penetranz ist jedoch nicht später als etwa mit dem 65. Lebensjahr (Bain, Findley et al. 1994) bzw. 70 Lebensjahr (Larsson and Sjogren 1960) abgeschlossen. Mit 40 Jahren weisen 89% der definitiven Patienten bereits Symptome auf (Larsen and Calne 1983).

Eine Antizipation, d.h. ein früheres Auftreten des ET in der Folgegeneration ist nicht auszuschließen. Die Literatur ist diesbezüglich abweichend (Critchley 1949; Larsson and Sjogren 1960).

Genetische Studien haben zwei verdächtige Abschnitte auf Chromosom 3q13 (ETM1) (Gulcher, Jonsson et al. 1997; Illarioshkin, Rakhmonov et al. 2002) sowie auf Chromosom 2p24.1 (ETM2) (Higgins, Pho et al. 1997; Higgins, Loveless et al. 1998; Higgins, Jankovic et al. 2003; Higgins, Lombardi et al. 2004) identifiziert.

Erst kürzlich wird ein Zusammenhang zu einer Dopamin D3 Rezeptorvariante auf ETM1 hergestellt. Das veränderte DRD3 Gen, das für diesen Rezeptor kodiert, führt zu einem Aminosäureaustausch von Serin zu Glycin im Proteinkomplex. Der Dopaminrezeptor D3 gehört zur Familie der D2 Rezeptoren. Im Tierversuch findet er sich in den Purkinjezellen des Kleinhirns und ist wahrscheinlich an der Lokomotorik beteiligt. Klinisch ist das Vorhandensein dieser Rezeptorvariante mit erhöhter ET-Inzidenz und einem eher frühen Krankheitsbeginn assoziiert (Jeanneteau, Funalot et al. 2006).

Die Ser9Gly Aminosäurevariante, die diesem veränderten Rezeptor zugrunde liegt kann zu einer 4-5-fach erhöhten Dopaminaffinität führen (Beom, Cheong et al. 2004).

In einer asiatischen Studie kann an 163 ET Patienten und 192 gesunden Kontrollen keine gruppensignifikante Ser9Gly Variante erhoben werden. Die Kollektive, die genetisch untersucht werden, weisen den homozygoten, heterozygoten und normalen Typ etwa ausgeglichen auf (Tan, Prakash et al. 2007).

Auch auf ETM2 wird ein möglicher genetischer Defekt vermutet. Zwei von 21 amerikanischen ET Familien weisen eine Mutation im HS1-BP3 Protein auf, welches im Kleinhirn in Motorneuronen und Purkinje Zellen regulierende Aufgaben übernimmt (Higgins, Lombardi et al. 2005). Die verdächtigen

Genloci werden in einem weiteren Patientenkollektiv nicht bestätigt (Kovach, Ruiz et al. 2001). Deng et al. untersuchen ebenfalls die Prävalenz von HS1-BP3 und finden eine etwa gleiche Verteilung unter ET Patienten (7,7%), M. Parkinson Patienten (9,1%) sowie gesunden Kontrollen (9,1%); womit zusammen mit voriger Studie die Bedeutung dieser Atypie in der Verursachung der Erkrankung ganz erheblich in Frage gestellt werden muß (Deng, Le et al. 2005). Es ist somit möglich, dass die HS1-BP3 Variante einen natürlichen Polymorphismus repräsentiert ohne pathologische Relevanz.

In jüngster Zeit ist eine weitere verdächtige Stelle auf Chromosom 6p23 beschrieben - fortführende Studien sind nötig, um betroffene Gene zu identifizieren (Shatunov, Sambuughin et al. 2006). Denkbar ist, dass der ET multigenetische Aktivierung voraussetzt.

## 1.6 Therapie

Die Behandlung des ET unterteilt sich in zwei Hauptarme. Einerseits die medikamentöse Therapie und andererseits die chirurgische Intervention im Sinne einer Thalamusstimulation oder Ablation. Die chirurgischen Maßnahmen sollen lediglich einer inadäquaten pharmakologischen Einstellung folgen. Sowohl die pharmakologische Einstellung als auch die chirurgische Behandlung dieses Krankheitsbildes sind als symptomatisch zu sehen und nur in Auszügen verstanden. Sie wirken nicht kurativ aber vermindern das Symptom, den Tremor.

### 1.6.1 Pharmakologische Therapie

Der derzeitigen Wissenslage nach sind insbesondere zwei pharmakologische Systeme ganz bedeutend an der Modifizierung des Tremors beteiligt und werden für die Behandlung eingesetzt. Dies ist einerseits das GABA-erge System im ZNS und andererseits das adrenerge, wahrscheinlich über eine Hemmung an den peripheren Muskelspindeln

wirkend. GABA (Gamma Amino Buttersäure) ist der hauptsächlichste inhibitorische Botenstoff im ZNS und besonders im Kleinhirn in den Purkinje Zellen lokalisiert. Viele Medikamente, die bei der Behandlung des ET zum Einsatz kommen, wirken pharmakodynamisch an dieser Stelle.

Neben den bewährten Medikamenten der ersten Wahl wie Betablocker und Primidon, haben eine Reihe von Studien sich mit der Anwendung von weiteren potentiellen Wirkstoffen zur klinischen Milderung des ET beschäftigt. Sie entstammen teilweise aus ganz unterschiedlichen pharmakologischen Gruppen.

Zur Reihe der Betablocker gehört **Propranolol**. Ab Dosen von 120mg/d bewirkt es eine direkte Abnahme der Tremoramplitude (Tolosa and Loewenson 1975).

Zu dem herkömmlichen Propranolol, das mehrmals täglich für eine ausreichende Wirkung verabreicht werden muß, existiert eine lang-wirkende Präparatvariante, die nur einmal täglich vom Patienten zugeführt wird. Der therapeutische Effekt ist vergleichbar, 87% der Patienten favorisieren diese Form (Koller 1985).

Propranolol wirkt insbesondere bei Tremorpatienten mit kürzerem und schwächerem Krankheitsverlauf (Murray 1976).

Kontraindikationen wie Bradykardie, Asthma, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und Atrioventrikulärer Block beschränken gerade bei älteren Patienten häufig den Einsatz (Tolosa and Loewenson 1975).

Einige weitere Betablocker wie **Sotalol** und **Atenolol** sind beschrieben. Sie wirken im Gegensatz zu Propranolol nur auf Beta-1-Rezeptoren und sind weniger effektiv als das nicht-selektive Propranolol (Jefferson, Jenner et al. 1979; Leigh, Jefferson et al. 1983; Zesiewicz, Elble et al. 2005).

Proportional zur sinkenden sympathomimetischen Aktivität (ISA) und steigenden membranstabilisierenden Aktivität (MSA) des Medikaments wird allgemein eine höhere tremorlytische Wirksamkeit des Betablockers beobachtet (Ogawa, Takayama et al. 1987).

Allerdings ist zu erwähnen, dass Medikamente wie Sotalol und **Bufetolol**, die über tremorlytische Eigenschaften verfügen, keine oder kaum MSA besitzen (Guan and Peroutka 1990).

Für Betablocker werden neben den peripheren auch zentrale Effekte bzw. Auswirkungen beschrieben (Mally and Stone 1991). Die Aufklärung der detaillierten Zusammenhänge steht aber noch aus.

**Nipradilol**, ein Betablocker ähnlich dem Propanolol, der zusätzlich nitroglycerinartige vasodilatierende Effekte aufweist, ist auf seine klinische Anwendbarkeit überprüft und gilt neben Propanolol als günstiges tremorlytisches Agens. Die kardialen und zentralen Nebenwirkungen sind geringer als bei Propanolol. (Yoshii, Shinohara et al. 1996).

**Nadolol** weist gute tremorlytische Eigenschaften auf; allerdings wird dieser Effekt nur bei Patienten beobachtet, die auch auf Propanolol ansprechen (Koller 1983).

**Primidon**, eigentlich ein Antikonvulsivum, gehört zusammen mit Propanolol zur pharmakologischen Therapie der ersten Wahl. Beide Medikamente führen insgesamt bei etwa 50% der Patienten zu einer Tremorreduktion. Im Durchschnitt liegt die Reduktionsstärke ebenfalls bei 50% (Elble 2006).

Primidon wird physiologisch in Phenylethylmalonamid und Phenobarbital metabolisiert. Der größte therapeutische Effekt scheint hierbei von der Ursprungssubstanz selbst und dem Barbiturat auszugehen (Findley, Cleaves et al. 1985; Gorman, Cooper et al. 1986; Sasso, Perucca et al. 1990).

Primidon selbst ist hierbei wirksamer als sein Metabolit Phenobarbital (Sasso, Perucca et al. 1988).

Eine Wirksamkeit zeigt sich bei Dosen bis 750 mg/d. Ein großes Hindernis in der Anwendbarkeit sind die zahlreich beschriebenen Nebenwirkungen, die gerade am Anfang einer Aufmedikation bestehen. Häufige Symptome sind Schwindel, Erbrechen und Ataxie (Findley, Cleaves et al. 1985).

Auch sehr langsame Aufmedikation bzw. Titration (7,5 mg/d) führt zu keiner besseren Verträglichkeit (O'Suilleabhain and Dewey 2002).

Ein pharmakodynamischer Wirkungsunterschied zwischen einer 250 mg/d und 750 mg/d Dosis zeigt sich nur im Nebenwirkungsprofil. Ein tägliche Medikation weit > 250 mg scheint daher nicht ratsam (Serrano-Duenas 2003).

Propranolol und Primidon vergleichende Studien zeigen generell keinen eindeutigen Vorteil eines der beiden Medikamente gegenüber dem anderen (Gorman, Cooper et al. 1986; Koller and Royse 1986; Dietrichson and Espen 1987).

Während es bei Primidon vornehmlich zu Nebenwirkungen am Anfang der Medikation kommt, ist es auf Dauer gesehen nebenwirkungsärmer als Propranolol (Koller and Vetere-Overfield 1989).

Primidon als auch Propranolol weisen bei den meisten Patienten nach einem Jahr einen abnehmenden Wirkungseffekt auf, so dass die Dosis erhöht werden muß (Calzetti, Sasso et al. 1990; Sasso, Perucca et al. 1990).

Auch **Gabapentin** gehört zur Gruppe der Antikonvulsiva. Es ist ein Medikament, das dem physiologischen Neurotransmitter GABA strukturell ähnlich ist und eine weitere Therapiemöglichkeit des ET darstellt. Es ist gut verträglich. Zwei von drei Studien haben seine Wirksamkeit bei Dosen von 1200 bis 3600 mg/d bisher bestätigt (Pahwa, Lyons et al. 1998; Gironell, Kulisevsky et al. 1999; Ondo, Hunter et al. 2000).

Ein Isomer des Gabapentins, **Pregabalin**, wird herkömmlich bei epileptischen Anfällen und neuropathischen Schmerzen eingesetzt. Es zeigt sich in Pilotstudien bei Tagesdosen von 200-300 mg und nahezu ausbleibenden Nebenwirkungen als durchaus wirkungsvoll in der Behandlung des ET (Tremorabschwächung der oberen Extremitäten von 40-44 %) (Zesiewicz, Ward et al. 2007). Weitere Studienimplementierung ist abzuwarten.

**Topiramate** ist ein antikonvulsiv wirkendes Medikament dessen Hauptangriffsort wahrscheinlich die GABA-Rezeptoren sind. Effekte auf Natrium-, Calcium- und Kaliumkanäle und dem Glutamatrezeptor sind ebenso bekannt. An über 200 ET Patienten, in einer Doppelblindstudie angewandt, führt es bei etwa 300 mg/d zu einer Verbesserung im TRS von 29% verglichen mit 16% in der Placebo Gruppe. Signifikante Verbesserungen sind bereits bei 100 mg/d beschrieben. Die Nebenwirkungen sind zumeist Parästhesien (5%), Übelkeit (3%), Konzentrationsstörungen (3%) und Somnolenz (3%) (Galvez-Jimenez and



Hargreave 2000; Connor 2002; Gatto, Roca et al. 2003; Ondo, Jankovic et al. 2006).

Die Gruppe der Benzodiazepine steigert die Wirkung physiologischen GABAs durch Bindung an den GABA-A-Rezeptor. Ein Vertreter, **Alprazolam**, wirkt bei einer Dosis durchschnittlich von 0,75 bis 2,75 mg/d deutlich tremorabschwächend (Huber and Paulson 1988; Gunal, Afsar et al. 2000).

Der Erfolg mit **Clonazepam** hingegen, ein weiteres Benzodiazepin, ist wechselnd (Thompson, Lang et al. 1984; Biary and Koller 1987). Ein großes Problem in der Anwendbarkeit der Benzodiazepine ist die gleichzeitig auftretende Sedierung.

Der Erfolg einer **Levetiracetam**medikation ist noch nicht sicher beurteilbar. Eine Studie verwendet Levetiracetam in Tagesdosen bis 3000 mg als zusätzliche Medikation ohne wesentliche Verminderung des Tremors (Handforth and Martin 2004). In weiterer Testung am Patienten führt bereits die Einmalgabe von 1000 mg als Monotherapie zu deutlichen Verbesserungen über zwei Stunden hinausgehend (Bushara, Malik et al. 2005). Eine kürzlich veröffentlichte Studie kann keine Wirkung von Levetiracetam an ET-Patienten feststellen (Elble, Lyons et al. 2007). Der genaue Wirkmechanismus ist derzeit noch weitgehend unklar.

**Oxcarbazepin** ist ein Abkömmling des Carbamazepins. Kürzlich ist es erstmalig therapeutisch mit gutem Erfolg an einem ET Patienten angewandt worden (Raj, Landess et al. 2006).

Medikamente wie **Flunarizin** und **Nimodipin**, die zur Klasse der Calcium-Kanal-Blocker gehören, sind in der Literatur wechselhaft und noch unzureichend in ihrer therapeutischen Eigenschaft auf den ET beschrieben (Biary, al Deeb et al. 1991; Curran and Lang 1993; Biary, Bahou et al. 1995).

Ein eher selten verordnetes Antitremormedikament ist **Clozapin**, ein atypisches Antiepileptikum (Pakkenberg and Pakkenberg 1986; Ceravolo, Salvetti et al. 1999). Aufgrund möglicher Agranulozytose sind Blutkontrollen notwendig.

Besonders aber die Wirkung von **Ethyl-Alkohol** sei erwähnt, der allerdings aufgrund seiner Natur nur bedingt eine therapeutische Funktion übernehmen kann. Etwa 74% der Patienten sind Alkohol responsibel, was Ethyl-Alkohol zum Agens mit der höchsten tremorlytischen Potenz macht (Koller and Biary 1984).

Nach Abklingen der Alkohol induzierten Wirkung auf den Tremor kommt es häufig zu einem Rebound-Phänomen, dem temporär verstärkten Wiedereinsatz des Temors (Larsen and Calne 1983).

Die Wirkung von Ethyl-Alkohol setzt oral-ingestiv innerhalb von 15 Minuten ein. Seine Wirkung wird im ZNS vermutet, eine lokale Alkoholinfusion über die A. brachialis führt zu keinem wesentlichen regionalen tremorlytischen Effekt an den neuromuskulären Strukturen des ipsilateralen Armes. (Growdon, Shahani et al. 1975).

Neue Studien beschäftigen sich daher mit der Anwendbarkeit von **Octanol**, einem Lebensmittelgeschmacksstoff. In Pilotstudien zeigt es mit scheinbar ausbleibenden Nebenwirkungen eine deutliche Tremorreduktion von bis zu 90 Minuten. Octanol ist in der angewandten Dosierung bereits durch die Anwendung in der Lebensmittelindustrie zugelassen. Es werden keine Anzeichen von Intoxikation oder Leberzellschädigung festgestellt (Bushara, Goldstein et al. 2004).

Eine Anschlußstudie mit Aufdosierung bis zu 64 mg/kg KG [Körpergewicht] bestätigt Octanol als gut verträglich mit einem maximalen Benefit in der Tremorlyse nach ungefähr zwei Stunden. Es werden keine besonderen Nebenwirkungen beschrieben. Die Dauer des Effekts scheint von der Dosis abhängig.

Für ungefähr 50% aller Patienten ist eine pharmakologische Therapie nicht mit Erfolg in Aussicht gestellt (Lyons, Pahwa et al. 2003).

Allgemein findet die therapeutische Anwendung aller Pharmazeutika insbesondere eine Indikation bei Handtremores (Elble 2006).

Eine Studie gibt Hinweis, dass zumindest Propanolol gute therapeutische Wirksamkeit bei Kopftremores aufweist (Koller 1984), zwei weitere

bestreiten diesen Effekt (Sweet, Blumberg et al. 1974; Calzetti, Sasso et al. 1992).

Noch unzureichende Charakterisierung durch zu kleine Studienkollektive weisen folgende Medikamente auf:

**Amantadin** (Koller 1984), **Clonidin** (Koller, Herbst et al. 1986; Caccia, Osio et al. 1989; Serrano-Duenas 2003), **Glutethimid** (McDowell 1989), **L-Tryptophan / Pyridoxin** (Mozzisi, Prange et al. 1971), **Metoprolol** (Calzetti, Findley et al. 1981; Calzetti, Findley et al. 1982), **Nicardipin** (Garcia Ruiz, Garcia de Yebenes Prous et al. 1993), **Olanzapin** (Yetimalar, Irtman et al. 2003; Yetimalar, Irtman et al. 2005), **Phenobarbital** (Baruzzi, Procaccianti et al. 1983; Sasso, Perucca et al. 1988), **Quetiazepin** (Micheli, Cersosimo et al. 2002) und **Theophyllin** (Mally and Stone 1991; Mally and Stone 1995). **Zonisamid**, ein Antiepileptikum, ist Ende 2007 in einem kleinen Kollektiv getestet worden und führte zu einer signifikanten Verbesserung des Tremor Scores. Eine erhebliche Probandenabbruchquote aufgrund von Medikamentenwechselwirkungen relativiert die günstigen Ergebnisse (Ondo 2007).

Ihre Anwendbarkeit in der ET Therapie ist grundsätzlich aber nicht ausgeschlossen.

Einige Präparate beweisen sich als eher ungünstig und sollten daher nicht oder nur in Ausnahmefällen tremortherapeutisch verordnet werden:

**Acetazolamid** (Busenbark, Pahwa et al. 1992), **Isoniazid** (Hallett, Ravits et al. 1991), **Methazolamid** (Busenbark, Pahwa et al. 1993), **Mirtazapin** (Pahwa and Lyons 2003), **Nifedipin** (Topaktas, Onur et al. 1987), **Pindolol** (Teravainen, Larsen et al. 1977), **Trazodon** (Koller 1989; Cleeves and Findley 1990) und **Verapamil** (Topaktas, Onur et al. 1987),

Eine weitere Möglichkeit, den Tremor zu mindern tut sich im Behandlungsprozedere vor der chirurgischen Therapie auf. Es ist die Option, im Falle von Tremor in den Extremitäten, dem Kopf oder der Stimme, lokal Botulinum zu applizieren. Dieses blockiert die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin an der motorischen Endplatte und beugt so

der Innervation vor. Eine eindeutige Tremorreduktion an den Armen tritt nach Applikation von 50-100 Units Botulinumtoxins ein (Jankovic, Schwartz et al. 1996; Brin, Lyons et al. 2001).

Nebenwirkungen wie allgemeine Schwäche in den beteiligten Muskeln können hierbei auftreten. Diese Begleiterscheinungen halten zumeist zwei bis drei Wochen an. Die Tremorminderung allerdings kann bis zu drei Monate andauern (Brin, Lyons et al. 2001; Whitney 2006).

Besonders bei Kopftremor kann ein möglicher Einsatz von Botulinumtoxin sinnvoll sein, da dieser häufig auf orale Medikationen nicht zufriedenstellend anspricht (Pahwa, Busenbark et al. 1995; Louis 2006).

2/3 der Patienten mit essentiellm Stimmtremor profitieren von einer lokalen Botulinumtoxin Injektion (Hertegard, Granqvist et al. 2000).

Das Harmalin-Maus-Model, das einen ET nachstellt und auf das später noch eingegangen wird, ist laut einer Studie ein günstiges Verfahren, um mögliche zukünftige Medikamente in ihrer Wirkungsweise einem präklinischem Screening zu unterziehen. Propanolol, Ethanol und Octanol, mit die wichtigsten tremorlytischen Substanzen, zeigen bei Ratten und Mäusen schon bei geringer Versuchstierzahl die zuverlässige Wirkung an. Eine Verträglichkeit neuer Medikamente, angewandt an ET Patienten, kann dieses Verfahren allerdings kaum voraussagen (Martin, Thu Le et al. 2005).

### 1.6.2 Chirurgische Therapie

Zwei chirurgische Verfahren stehen zur Wahl in der Behandlung des ET. Grundvoraussetzung ist eine starke Behinderung des Patienten durch die Erkrankung sowie eine geringe oder fehlende Ansprechrate auf Medikamente. Eine Thalamusläsion steht hierbei der Stimulation gegenüber. Diese Verfahren erzeugen eine teilweise (>75%) bis vollständige Tremorreduktion der Gliedmaßen bei 70% bis 90% der Patienten und sind damit die effektivste Therapie (Nagaseki, Shibasaki et al. 1986; Zirh, Reich et al. 1999; Schuurman, Bosch et al. 2000; Eible 2006).

Die chirurgische Thalamusläsion ist ein älteres Verfahren und wird wegen größerer Komplikationen und Nebenwirkungen besonders bei beidseitigem Tremor nur noch selten angewandt (Ceballos-Baumann 2005).

Das zu koagulierende Volumen steht mit der Ausprägung des Tremors in direktem Zusammenhang. Die Läsionen reichen von 40 bis 200 mm<sup>3</sup>. Größere Läsionen sind besonders notwendig bei Bewegungstremores, niedrigfrequenten Tremores, hochamplitudigen (mehr als 600 µV) sowie Tremor, der proximal oder weitverteilt auftritt (Hirai, Miyazaki et al. 1983).

Eine neuere Variante, die Gamma-Messer-Thalamotomie, ein radiologischer Eingriff, führt zu günstigen Ergebnissen (Niranjan, Kondziolka et al. 2000; Young, Jacques et al. 2000; Zesiewicz, Eble et al. 2005) allerdings wird von verzögerten Komplikationen berichtet (Siderowf, Gollump et al. 2001).

Ihre Anwendbarkeit kann bei inoperablen Patienten in fortgeschrittenem Stadium berücksichtigt werden und ggf. zur Verfahrensanwendung führen (Eble 2006).

Beispiele hierfür sind antikoagulierte Patienten, ebenso Patienten mit respiratorischer Beeinträchtigung oder kardialer Erkrankung sowie multimorbide ET-Patienten (Niranjan, Kondziolka et al. 2000).

Der weitaus überwiegende Anteil der Patienten profitiert erheblich von dem Eingriff. Risiken sind minimal. Nachteile dieses Verfahrens allerdings sind, dass der tremorlytische Effekt mit Verzögerung eintritt (1-4 Monate), und dass das entsprechende Gebiet ohne vorherige elektrophysiologische Lokalisationstests bestrahlt wird, wie es im konventionell-chirurgischen Procedere möglich wäre. Das umgebende Gewebe erhält zudem eine nicht vermeidbare Randbestrahlung von 14-70 Gy (Niranjan, Kondziolka et al. 2000).

Die Thalamusstimulation bzw. Deep Brain Stimulation (DBS) wurde 1991 von Benabid et al etabliert und stellt eine günstige Alternative zur Thalamotomie dar. Das bevorzugte stereotaktische Ziel ist hier, wie aber auch bei der Thalamotomie, der zum Tremor kontralaterale Ncl. ventralis intermedius (VIM) des Thalamus (Eble 2006). Kurzzeitstudien sowie eine Langzeitstudie bestätigen die gute Anwendbarkeit (Blond and Siegfried 1991; Alesch, Pinter et al. 1995; Hubble, Busenbark et al. 1996; Hariz,

Shamsgovara et al. 1999; Limousin, Speelman et al. 1999; Obwegeser, Uitti et al. 2000; Sydow, Thobois et al. 2003) und verbinden mit ihr weniger schwere Nebenwirkungen als bei der Ablation (Schuurman, Bosch et al. 2000). Die Thalamusstimulation vermindert eher den Tremor vom Ruhe- und Haltetyp als den Bewegungstremor (Benabid, Pollak et al. 1996).

Die Behandlung des Stimm- und Kopftremors stellt sich mit wechselhaften Ergebnissen dar (Carpenter, Pahwa et al. 1998; Ondo, Jankovic et al. 1998; Koller, Lyons et al. 1999; Limousin, Speelman et al. 1999; Taha, Janszen et al. 1999).

Eine DBS hat sich auch als erfolgsversprechend bei Komorbidität mit Morbus Parkinson erwiesen (Stover, Okun et al. 2005).

Sowohl bei Multipler Sklerose (MS), M. Parkinson und ET sind die Tremorzellen am ehesten im VIM lokalisiert. Während die Lage nicht groß zwischen den Erkrankungen variiert, können doch erhebliche Unterschiede in der Anzahl nachgewiesen werden. Der M. Parkinson weist im Vergleich zum ET eine etwa um den Faktor vier höhere Summe an Tremorzellen auf (Brodkey, Tasker et al. 2004).

Die Stimulation kann in den meisten Fällen langfristig den Tremor eindeutig mildern und stellt eine gute Alternative zur nicht umkehrbaren Ablation dar (Sydow, Thobois et al. 2003).

Eine Frequenz von 130 Hz und eine Impulsdauer von 90 µs mit bis zu 3 V sind günstige bipolare DBS Parameter. Die Einstellungen monopolarer Stimulationen führen zu ähnlichem Outcome. Höhere Spannung (ab 3-4 V) erhöhen hauptsächlich die Rate der Nebenwirkungen (O'Suilleabhain, Frawley et al. 2003).

Die DBS scheint weder bei ET Patienten noch bei Parkinson Patienten auf den Schlaf negativ einzuwirken (Arnulf, Bejjani et al. 2000). In Tierversuchen und ebenfalls bei Thalamotomiepatienten kann zuvor eine verminderte bis fehlende Schlafspindelaktivität im EEG aufgezeigt werden (Arnulf, Bejjani et al. 2000). Ursprung der Schlafspindeln ist wahrscheinlich der Ncl. reticularis thalami, der sich in unmittelbarer Nachbarschaft zum VIM befindet (Arnulf, Bejjani et al. 2000).

Es kann dargestellt werden, dass eine adäquate VIM Stimulation mit 130 Hz gegenüber einer nicht therapeutischen (50 Hz) eine Erhöhung des

cerebralen Blutflusses im ipsilateralen Motorkortex bewirkt. Eine weitere Hauptbeobachtung, eine sinkende Durchblutung der retroinsulären Region, die gleichzeitig stattfindet, bleibt noch weitgehend unerklärbar (Ceballos-Baumann, Boecker et al. 2001). Eine einfache, wenn zugleich noch nicht bewiesene Theorie scheint hierbei zu sein, dass die hohe adäquate Frequenz zu unphysiologisch-ansteigender synaptischer Aktivität thalamo-frontal führt und auf diese Weise das abnormale periodische Tremorsignal hinreichend durch Überlagerung stört. Dieser nachgewiesene Effekt unterscheidet die DBS maßgeblich von der chirurgischen Läsion, die am ehesten eine Signalausbreitung unterbindet (Ceballos-Baumann, Boecker et al. 2001).

Das Glukose-PET-Verfahren zeigt bei DBS Patienten mit ET, eine erhöhte Aktivität im ipsilateralen Thalamus, dem Ort der elektronischen Stimulation, sowie eine resultierende erhöhte Aktivität im supplementären Motorkortex ipsilateral, einem Areal, welches direkt Afferenzen vom VIM des Thalamus bezieht. Eine Blockierung der efferenten Thalamusneuronenpfade zum Kortex scheint auch hier nicht einzutreten (Perlmutter, Mink et al. 2002).

Molnar et al. unterstützen letztere Ergebnisse, denn es erweist sich, dass transkraniale Magnetstimulation des Kleinhirns nur bei gleichzeitiger DBS zu erhöhter Aktivität im Motorkortex führt. Die Thalamusstimulation scheint somit eher eine Weiterleitung von Signalen zu erleichtern anstatt sie zu unterbinden (Molnar, Sailer et al. 2004).

Die Erregbarkeit des Motorkortex wird offensichtlich durch die DBS erhöht, denn transkraniale Magnetstimulation am Motorkortex mit gleichzeitiger optimaler VIM-Stimulation resultiert in höheren hervorgerufenen motorischen Potentialen als bei ausgeschalteten Stimulator oder suboptimalen Frequenzeinstellungen (Molnar, Sailer et al. 2005).

Post-mortale Studien lassen auf keine durch die DBS hervorgerufene hirnrnorganisch-pathologischen Veränderungen schließen außer den Elektroden-trakt selbst (Caparros-Lefebvre, Ruchoux et al. 1994; Boockvar, Telfeian et al. 2000).

Auch wenn Gamma-knife Methoden in der Durchführung der Thalamotomie mit guten Ergebnissen beschrieben werden (Niranjan, Kondziolka et al.

2000; Young, Jacques et al. 2000), bleibt die Stimulation das bevorzugte Verfahren.

Eine sekundäre VIM-Ablation kann bei einigen ET-Fällen Anwendung finden wenn sich eine vorige DBS als unzureichend herausstellt (Giller and Dewey 2002).

Sowohl pharmakologische als auch chirurgische Therapien vermögen lediglich die Tremoramplitude zu verringern. Die Frequenz bleibt, soweit noch meßbar, unverändert (Lakie, Arblaster et al. 1992; Elble 1996).

Eine Studie hingegen zeigt, dass die DBS geringe Frequenzunterschiede herbeiführt. Interessant scheint hierbei, dass die Tremorfrequenz bei Aktivierung der DBS im Unterarm-EMG ansteigt allerdings nach Zuladung eines Gewichtes abfällt. Es zeigt sich ein noch nicht verstandener Pathomechanismus auf (Vaillancourt, Sturman et al. 2003).

### 1.6.3 Weitere Ansätze

Ein weiterer Ansatz zur potentiellen Behandlung eines ET ergibt sich aus dem theoretischem Konstrukt, die cerebelläre Überaktivität (s. Kapitel zu den bildgebenden Verfahren) zu unterbinden. Eine Stimulation des N. Vagus wird bereits für dieses Phänomen in der Epilepsieforschung eingesetzt. Ein beobachteter verminderter Tremor ist hier anekdotisch beschrieben. Ein weiterer Aspekt ist zudem das Harmalinmodell, in dem bei Tieren eine Vagusstimulation den Tremor unterdrückt (Handforth and Krahl 2001). Eine Vagusnervstimulation zeigt im Tiermodell außerdem eine Veränderung der Frequenz der Neurone in der unteren Olive; dies lässt sich mit den gängigen Theorien zur Entstehung des ET zusätzlich vereinbaren (Perrin and Crousillat 1980).

Angewandt an ET Patienten bewirkt die Vagusstimulation eine geringe, aber leider nicht die Signifikanz erreichende Verbesserung im Tremor Rating Scale.

Vermutlich wird eine Anwendung im größeren Versuchskollektiv eindeutige Ergebnisse zu Gunsten der Vagusnervstimulation eröffnen (Handforth, Ondo et al. 2003).



Gironell und Kulisevsky zeigen, dass eine repetetive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), am Cerebellum, bei Patienten zu einer sofortigen aber zeitlich sehr begrenzten Verbesserung im TRS führt (Gironell, Kulisevsky et al. 2002). Therapeutische Einsätze stehen aber noch aus.

Eine Stimulation des primären Hand-Motorkortexes kontralateral zum Tremor führt bei Parkinsonpatienten zu Verbesserung im TRS. In einer Pilotstudie wenden Lyons und Wilkinson das beschriebene Vorgehen an zwei ET Patienten an. Ungleich der Parkinsongruppe treten hier nur minimale Verbesserungen, gemessen am TRS, in Erscheinung. Weitere Studien mit veränderten Parametern und größerem Kollektiv sind ferner notwendig. Das Verfahren präsentiert sich als operationstechnisch sehr komplikationslos. Die extradurale Sondenanlage verursacht nahezu ausbleibende Läsionen am ZNS (Lyons, Wilkinson et al. 2006).

Insgesamt sind die neueren Ansätze, den Tremor für den Patienten günstig zu beeinflussen, den konventionellen chirurgischen Therapien und der medikamentösen Einstellung noch unterlegen und gegenwärtig lediglich von experimentellem Interesse.

„Algorithmus in der Behandlung des Essentiellen Tremors“

	<b>Medikament</b>	<b>Dosis</b>	<b>Bemerkung</b>
<b>1.Wahl</b>	Propranolol (Nadolol, Sotalol, Atenolol)	30-320mg, 3Dosen (Standard od. Retardform)	Kontraindikationen: kardial, pulmonal, Diabetes
<b>1.Wahl</b>	Primidon	62,5-500mg, Einzeldosis abends, langsam aufdosieren	Bei Pat. > 60 Jahre besser als Propranolol
<b>1.Wahl</b>	Kombination: Propranolol/ Primidon	Maximale Dosis für beide	Immer probieren vor Einsatz der Medikamente 2./3. Wahl
<b>2.Wahl</b>	Topiramat	>400mg	
<b>2.Wahl</b>	Gabapentin	1800-2400mg	
<b>2.Wahl</b>	Alprazolam	0,125-3mg	
<b>2.Wahl</b>	Clonazepam	0,75-6mg	Bei kinetischem Tremor
<b>3.Wahl</b>	Botulinumtoxin		Bei Kopftremor
<b>3.Wahl</b>	Clozapin	Testdosis: 12,5mg; Tagesdosis: 30-50mg	Agranulozytose als Nebenwirkung
<b>3.Wahl</b>	Nimodipin	120mg	
<b>Letzte Wahl</b>	Operation		Tiefe Hirnstimulation (VIM-Kern des Thalamus)

modifiziert nach Raethjen (Raethjen and Deuschl 2007).

### 1.7 Komorbiditäten und Assoziierte Phänomene

Besonders zwei Erkrankungen stehen seit geraumer Zeit in Verdacht, mit dem ET assoziiert zu sein. Es sind dies der M. Parkinson und die Dystonie. Auch bis heute besteht noch keine Klarheit.

Der Haltetremor ist die führende Klinik des ET, wird aber regelmäßig auch beim M. Parkinson beobachtet. Klinische aber auch elektrophysiologische Untersuchungen sind nicht ausreichend, um diesen Tremor einer Entität zuzuordnen (Brooks, Playford et al. 1992).

Fehldiagnosen sind häufig (Schrag, Munchau et al. 2000), da bei einigen Patienten der Tremor der oberen Extremitäten das einzige klinische Zeichen der Bewegungsstörung ist. Ein dem ET identischer Tremor kann bei Morbus Parkinson, der Spinocerebellären Ataxie, dem Fragilen X-Syndrom und der Dystonie als einziges Phänomen imponieren (Elble 2006).

Auch der Ruhetremor kann gegentlich beim ET festgestellt werden. Er ist bekannter Weise eines der Kardinalsymptome des M. Parkinson. Das verminderte Mitschwingen der Arme beim Gehen sowie Zahnrad Rigidität sind nur einige Beispiele für weitere gemeinsam beobachtbare Phänomene dieser beiden Bewegungsstörungen, hinweisend auf eine möglicherweise verwandte Pathophysiologie (Brooks, Playford et al. 1992).

Tier-Läsions-Modelle an Primaten zeigen weiterhin, dass nicht das alleinige Zugrundegehen der Zellen in der Substantia nigra einen M. Parkinson Tremor auslöst. Weitere Pathologien müssen in der Entstehung zwingend beteiligt sein und lassen diesbezüglich an eine Multikausalität denken. Eine solche zusätzliche Läsion kann im rubro-olivo-cerebellärem System liegen. Eine derartige künstlich herbeigeführte Läsion resultiert bei Primaten zusammen mit dem zuvor beschriebenen Verlust an Zellen in der Substantia nigra zu einem 3-5 Hz Tremor, der ebenso beim Morbus Parkinson auftritt (Brooks, Playford et al. 1992).

Eine Theorie mag hierbei sein, dass in manchen Fällen beide Bewegungsstörungen sich gegenseitig die Voraussetzungen schaffen und daher vermehrt kombiniert auftreten.

Auch die chirurgische Therapie, deren Ansatz der Thalamus ist, unterscheidet sich bei beiden Erkrankungen nicht (Brooks, Playford et al. 1992) und kann als weiteres Indiz für die Verwandtschaft beider Bewegungsstörungen stehen.

Eine Parkinson Komorbidität für den ET ist für einige Familien epidemiologisch erwiesen (Yahr, Orosz et al. 2003).

Weitere Untersuchungen in einem großen ET Patientenkollektiv beziffern die Parkinson Komorbidität mit 6% (Koller, Busenbark et al. 1994) und sogar 20% (Lou and Jankovic 1991).

Der Ruhetremor, der regelmäßig bei ET Patienten beobachtet wird, kann evtl. als Alter-assoziiertes Phänomen betrachtet werden, da Obduktionen an ET Patienten, die einen Ruhetremor aufweisen, keinen Anhalt für parkinsontypische Veränderungen erbringen. Ein M. Parkinson sollte somit erst bei zusätzlichem Vorhandensein von Bradykinesie und Rigidität diagnostiziert werden (Rajput, Rozdilsky et al. 1993).

Viele der Obduktionen von ET-Patienten scheitern, signifikante Parkinson-typische Veränderungen nachzuweisen (Rajput, Rozdilsky et al. 1991).

Allerdings können jüngst in aktuellen Postmortem-Untersuchungen an einem Teil des ET-Kollektives Lewy-Körper nachgewiesen werden, welche pathognomonisch für den idiopathischen Morbus Parkinson sind (Louis, Honig et al. 2005; Louis, Vonsattel et al. 2006).

Insgesamt aber sind diese postmortalen Atypien in der Literatur wenig konsistent und nur sporadisch beschrieben.

Während einige Autoren in bildgebenden Studien eine parkinsontypische Beeinflussung des nigrostriatalen Systems auch bei ET Patienten vermuten lassen (Brooks, Playford et al. 1992; Piccini, Morrish et al. 1997; Lee, Kim et al. 1999), werden diese Ergebnisse von anderen Arbeiten widerlegt (Benamer, Patterson et al. 2000; Antonini, Moresco et al. 2001).

Die Validität vieler dieser Studien ist aufgrund fehlerhafter Rekrutierung kritisch zu hinterfragen (Elble 2002).

Die klinischen Überschneidungen können ebenso als Ausdruck ähnlicher physiologischer Abläufe der Tremores betrachtet werden. So verfügen beide über corticale und thalamische Rhythmik und Hyperaktivität im Cerebellum. Eine Thalamotomie oder DBS zeigt sich daher effektiv sowohl beim ET als auch beim Morbus Parkinson (Elble 2002).

Mutationen im Parkinson Gen sind der häufigste Grund für eine frühe Parkinsonerkrankung (Early-Onset-Form). Bei 110 ET Patienten kann keine Mutation identifiziert werden. Zumindest für diese Parkinsonform erscheint eine Komorbidität unwahrscheinlich (Pigullo, De Luca et al. 2004).

Die Dystonie ist eine weitere Erkrankung, die in der Literatur gehäuft mit ET in Verbindung gebracht wird. Studien berichten auch hier von sehr unterschiedlichen Komorbiditäten reichend bis 47% (Lou and Jankovic 1991). Koller et al. weisen bei lediglich 6% der Patienten zusätzlich eine solche Bewegungsstörung nach (Koller, Busenbark et al. 1994).

Eine Assoziation wird von Autoren früherer epidemiologischer Untersuchungen geteilt (Larsen and Calne 1983).

Teilweise kann empirisch keine Komorbidität reproduziert werden (Bain, Findley et al. 1994).

Für die Dystonie ist bereits ein genetischer Defekt auf Chromosom 9q32-34, auch als DYT1 bekannt, dargestellt. Der Defekt ist nicht nachweisbar beim ET (Koller, Busenbark et al. 1994).

Auch wenn dieser Chromosomendefekt bei ET Patienten nicht vorhanden ist, scheint es dennoch denkbar, dass die ursächlichen Gene dieser beiden Bewegungsstörungen an weiteren nicht bekannten Positionen kodiert sind oder eher physiologischer als genetischer Natur sind (Jankovic 2002).

Insgesamt steht der endgültige wissenschaftliche Beweis für die Komorbidität des ET sowohl mit der Dystonie als auch dem M. Parkinson aus. Statistische Studienergebnisse stellen sich mit großen Abweichungen sogar diesbezüglich unterschiedlicher Hypothese dar.

In einer großen Untersuchung von ET Familien weist Bain auf Zusammenhänge mit klassischer Migräne hin. 26% der definitiven ET Fälle weisen zusätzlich Migräne auf. In 15% der Familien ist weiterhin eine Ko-Segregation in einer 2:3 Rate von beiden Erkrankungen feststellbar (Bain, Findley et al. 1994). Im Normalkollektiv liegt die Migräneprävalenz bei ungefähr 10% (Hopf 1999). Auch Zifkin beschreibt eine kodominante Vererbung von Migraine in einer Familie (Zifkin, Andermann et al. 1980).

Weitere Komorbiditäten sind in der Literatur beschrieben, aber von äußerst geringer Beweiskraft. Es sind Beobachtungen, die für kleine Kollektive gelten oder sogar nur Einzelfälle. Sie finden in späterer Literatur keinen weiteren Anklang.

Besonders angesichts der Tatsache, dass der ET eine weitverbreitete Erkrankung ist, verwundern einige beschriebene Komorbiditäten wenig und müssen nicht zwingend signifikant sein (Larsen and Calne 1983).

Schließlich können viele epidemiologische Studien keine assoziierten Diagnosen, auch nicht der häufigen Entitäten wie M. Parkinson und Dystonie, stellen (Critchley 1949; Davis and Kunkle 1951; Jager and King 1955; Ashenurst 1973).

Kognitive und neuropsychologische Unterschiede zwischen ET Patienten und Kontrollen sind das Ergebnis weiterer Studien. Die Patienten unterscheiden sich von den Kontrollen z.B. im vermindertem Wortfluß, Kurzzeit- sowie Arbeitsgedächtnis und Mini-Mental-Test hinweisend, dass der Frontalkortex oder fronto-cerebelläre Pfade pathophysiologisch mitbeteiligt sind. (Gasparini, Bonifati et al. 2001; Lombardi, Woolston et al. 2001; Duane and Vermilion 2002; Lacritz, Dewey et al. 2002; Troster, Woods et al. 2002; Benito-Leon, Louis et al. 2006). Der Einfluß von Kleinhirnläsionen auf einige dieser Prozesse, die vornehmlich im frontalen Großhirn stattfinden, ist bereits in anderen Studien aufgezeigt worden, dort geführt als „Cerebellar Cognitive Affective Syndrom“, und stellt somit keinen Widerspruch zu dem Kleinhirntheorem in der Pathogenese des ET dar (Schmahmann and Sherman 1998) und vermag sie in gewisser Weise sogar zu stützen.

Zusätzlich mögen Persönlichkeitsveränderungen auftreten. Besondere Auffälligkeiten des Patientenkollektives verglichen mit den Kontrollen können durch einen dreiteiligen Fragebogen dargestellt werden. Eine Kategorie, die hier als „harm-avoidance“ [Schaden vermeiden] Teilbereich geführt wird, weist große Unterschiede in den Gruppen auf. Die ET-Patienten, die mit höheren Punktwerten abschneiden, werden hierdurch als pessimistischer, ängstlicher, schüchterner, gläubiger und leichter ermüdbar definiert (Chatterjee, Jurewicz et al. 2004).

In einem Einzelfall ist die cognitiv-psychologische Beeinträchtigung direkt von der Aktivität eines implantierten Thalamusstimulators abhängig. Der Patient klagt über erhöhte Verwirrung, Ärger, Anspannung, Angst und Müdigkeit sobald der Stimulator ausgestellt ist. Die Einschaltung erbringt erhöhte Wortflüssigkeit und Worterinnerungsvermögen (Elble 2002).

Der Thalamus ist als eine wichtige Zwischenstation innerhalb des Kleinhirn-Großhirn Informationsflusses bekannt (Duus 1995).

(S. auch Anhang, Abb. 3: „Schema der motorischen Neuronenkreise“).

Additive Veränderungen cognitiv-psychologischer Natur sind bei anderen Bewegungskrankheiten wie M. Parkinson und M. Huntington bereits nachgewiesen (Benito-Leon, Louis et al. 2006).

Auch Demenz ist neueren Forschungen zufolge ein Phänomen, das häufiger mit ET in Verbindung auftritt als in der Normalbevölkerung. Dieser Effekt kann hingegen nur für diejenigen Patienten nachgewiesen werden, bei denen sich die Erkrankung erstmalig nach dem 65. Lebensjahr manifestiert. Sie weisen eine um 70% erhöhte Demenzrate gegenüber der Kontrollgruppe und den ET Patienten mit Beginn unter 65 Jahren auf. Die Rate von Demenz im Kontrollkollektiv liegt bei 6% (204 Fälle / 3382 Gesamtzahl des Kollektives) während die Older-Onset-Form 15,9% an Demenzfällen vorweist (29 Fälle / 182 Gesamtzahl des Kollektives). Die Early-Onset-Form gleicht der Kontrollgruppe (Benito-Leon, Louis et al. 2006).

Ebenso olfaktorische und okulomotorische Pathologien scheinen mit dem ET assoziiert vorzukommen (Louis, Bromley et al. 2002; Louis and Jurewicz 2003).

Der sogenannte UPSIT (**U**niversity of **P**ennsylvania **S**mell **I**dentification **T**est) Score gilt als sicheres Kriterium, eine olfaktorische Störung nachzuweisen. Hierbei müssen mikroverkapselte Geruchsstoffe durch die Versuchsperson freigekratzt werden und die richtige Geruchssbezeichnung anhand von vier Vorgaben identifiziert werden. Eine maximale Punktevergabe (40) ist diagnostisch als unbeeinträchtigte Geruchsempfindung wertbar. Von 37 ET Patienten wird durchschnittlich ein UPSIT score von 29,0 erreicht. Der der gematchten Kontrollen liegt geringfügig höher bei 31,9. Eine olfaktorische Dysfunktion kann evtl. durch cerebelläre Pathologien resultieren, da es an dessen Informationsverarbeitung beteiligt ist. Die Autoren erklären die milde Hyposmie bei ET Patienten als Bestätigung einer evtl. Neurodegeneration, auf die veränderte N-Acetylaspartat-Werte, beschrieben in einer anderen Studie (s. Kapitel zur Bildverarbeitung), hinweisen (Louis, Shungu et al. 2002). Es lässt sich kein korrelativ-positiver Zusammenhang zwischen Beeinträchtigung des Geruchssinns sowie der Krankheitsdauer erkennen. Sie tritt regelmäßig früh in Erscheinung.

Olfaktorische Defizite sind bereits für andere neurodegenerative Erkrankungen bekannt (Doty, Deems et al. 1988). Beim Morbus Parkinson tritt dieses Phänomen häufig und bereits früh in Erscheinung (Busenbark, Huber et al. 1992). Im Vergleich mit der beim Idiopathischen Parkinson Syndrom beschriebenen verminderten Geruchswahrnehmung, ist die

Beeinträchtigung des Geruchssinnes beim ET, soweit tatsächlich vorhanden, geringfügig ausgeprägt. Die Testung des Geruchssinnes wird sogar als diagnostisches Werkzeug zwischen tremordominantem M. Parkinson und ET in Aussicht gestellt (Hawkes 2003).

Dennoch bleibt die olfaktorische Beeinträchtigung nicht völlig geklärt, da andere frühere Studien fehlschlagen, gleiche Ergebnisse zu validieren (Busenbark, Huber et al. 1992). Auch hier kann zwar eine leichte Beeinträchtigung nachgewiesen werden; sie erreicht allerdings nicht die Signifikanzgrenze.

Inwieweit das cochleäre System bei ET in die Pathogenese miteinbezogen ist, muß zukünftig untersucht werden, denn es weisen 16,8% der ET Patienten Hörschwächen auf. Das Kontrollkollektiv lediglich um 1 % (Parkinsonpatienten 1,6%, gesunde Kontrollen 0,8%). Die Auslenkung der Hörbeeinträchtigung korreliert hierbei unter anderem positiv mit der Tremorstärke und dem männlichen Geschlecht. Der Autor verweist auf den Kreislauf des auditorischen Systems, der den ventralen Thalamus, Ansatz der chirurgischen Therapie, miteinbezieht (Ondo, Sutton et al. 2003).

Bei 248 ET Patienten weisen 38,7% eine Hörstörung auf, in einer Vergleichsgruppe mit einer Stärke von 4696 Teilnehmern hingegen nur 29,4% (Benito-Leon, Louis et al. 2007).

Von 100 ET Patienten leiden 33 eindeutig am Restless Legs Syndrom und weisen die spezifischen Kriterien auf. Knapp 58% der RLS-Patienten mit diagnostiziertem ET (33) weisen eine familiäre RLS-Form auf. Es scheint somit möglich, dass genetische Gemeinsamkeiten zwischen den beiden neurologischen Erkrankungen bestehen (Ondo and Lai 2006).

Bradykinesie ist eines der Kardinalsymptome des M. Parkinson kann aber auch beim ET in Erscheinung treten. Die Dysdiadochokinese beim ET ist deutlich gegenüber dem gesunden Normalkollektiv verlängert und vergleichbar mit der Bewegungsverzögerung bei einem Tremor-dominanten M. Parkinson Typ. Die Akinetisch-rigide Parkinsongruppe weist eine noch stärker ausgeprägte Dysdiadochokinese auf (Duval, Sadikot et al. 2006). Die Reaktionszeit sowohl beim ET als auch beim M. Parkinson ist ebenfalls verlängert. Beide Gruppen benötigen für die plötzlich ausführende Flexions-



und rückstellende Extensionsbewegung im Handgelenk längere Initiationszeit und zeigen zusätzlich verminderte Geschwindigkeit bei der Ausführung verglichen mit den Kontrollen auf (Montgomery, Baker et al. 2000). Dieser Sachverhalt ist allerdings noch nicht abschließend geklärt, denn in einer weiteren Arbeit kann eine Verlangsamung der Bewegungen an distalen und teilweise auch proximalen Gelenken nicht reproduziert werden (Ozekmekci, Kiziltan et al. 2005).

Louis et al. schildern in einer Arbeit die Auswirkung des ET auf den Body-Mass-Index (BMI). Dieser ist direkt antiproportional zur Krankheitsdauer und der Schwere des Tremors und im Durchschnitt 6% unter dem Kontrollkollektiv. Sieht man den BMI als Gesundheitsindikator an, so kann über dieses Wissen verfügend, gerade bei älteren Patienten mit ET eine ärztliche Ernährungsüberwachung rechtzeitig eingeleitet werden (Louis, Marder et al. 2002; Dogu, Sevim et al. 2004).

## 1.8 Differentialdiagnosen

Studien belegen, dass selbst unter erfahrenen Neurologen hohe Raten an Fehldiagnosen gestellt werden (s. Kapitel Epidemiologie).

Nur für wenige Tremorerkrankungen stehen eindeutige apparative oder labordiagnostische Zusatzuntersuchungen zur Verfügung, die meisten Diagnosen werden daher von den klinischen Beobachtungen und deren Interpretation getragen (Deuschl, Raethjen, Köster 2005).

Sogenannte „Rote Signalfahnen“ in der Differentialdiagnostik sind im Anhang tabellarisch dargestellt. Sie bezeichnen häufige und spezifische Kriterien, die den Untersucher in der klinischen Routine an das Vorliegen einer anderen Bewegungsstörung denken lassen sollen (s. Tab. 2: „Rote Fahnen in der Differentialdiagnostik“) (Bain, Brin et al. 2000).

Eine Medikamentenanamnese sowie unterstützend die Bestimmung weniger Laborparameter kann additiv in einigen Fällen angebracht sein (Deuschl, Raethjen, Köster 2005).

Auf wichtige Differentialdiagnosen soll daher folgend eingegangen werden.

Die wichtigsten unter ihnen sind der Morbus Parkinson, der Zerebelläre Tremor, der Dystone Tremor, der Psychogene Tremor und der toxische Tremor (Bain 2000).

### 1.8.1 Verstärkter Physiologischer Tremor

Der verstärkte Physiologische Tremor muß nicht zwingend als ein pathologischer Tremor verstanden werden, sondern ist vielmehr ursächlich durch einen transient erhöhten Sympathikotonus bedingt. Er imponiert als hochfrequenter (8-12Hz), symmetrischer Halte- und Intentionstremor der Hände, kann aber auch in anderen Körperregionen bis zu 6,5 Hz niederfrequent in Erscheinung treten (Hallett 1991). Ausgelöst wird er durch Erregungszustände wie z.B. Angst, durch dysbalancierte Homöostase wie Hypoglykämie, Hyperthyreose aber auch durch Alkoholentzug oder durch Kälte und Müdigkeit (Brandt 2003). Ebenso Medikamente wie Amphetamine oder einige Antiepileptika oder Antidepressiva können einen Physiologischen Tremor verstärken oder auslösen.

Eine weiterführende Untersuchung ist die Akzelerometrie, mittels derer es gelingen kann, zwischen verstärktem Physiologischem Tremor und ET zu unterscheiden. Therapiert wird diese Art des Tremors entweder durch Beseitigung der auslösenden Ursache oder der Gabe eines Betablockers (Anouti and Koller 1995).

### 1.8.2 M. Parkinson

Der Morbus Parkinson präsentiert einen Symptomenkomplex bestehend aus Tremor, Rigidität, Bradykinesie und Haltungsinstabilität.

Neurochemisch liegt eine Verminderung von Dopamin im Striatum vor. Die Substantia nigra ist degeneriert und Lewy-bodies sind nachweisbar.

Lediglich die Hälfte aller M. Parkinson Patienten stellt sich erstmalig mit Tremor vor. 10% weisen ihn pathogenetisch sogar nie auf (Koller and Huber 1989).

Der typische Tremor beim Morbus Parkinson tritt in Ruhe auf und verliert an Intensität bei Bewegung. Er tritt zumeist asymmetrisch in den oberen Extremitäten distal primär in Erscheinung und ist geringfügig niedrigerfrequent als der beim ET. Er kann auch nur eine Seite betreffen, welches als sogenanntes Hemi-body Syndrom bezeichnet wird und eine klinische Rarität beim ET darstellt (Louis 2006).

Der M. Parkinson unterscheidet sich besonders vom ET durch die häufig unauffällige Familienanamnese, der fehlenden Kopf- und Stimmbeteiligung und der nicht vorhandenen Alkoholresponsivität. Eine Beinbeteiligung ist im Gegensatz zum ET außerdem typisch (Ceballos-Baumann 2005).

Der Tremor beim M. Parkinson wird in drei Typen unterteilt:

Typ 1 stellt den klassischen Fall dar. Der Tremor manifestiert sich in Ruhe meist im 5-6 Hz Intervall und ist diagnostisch nach andauernder Armvorhaltung erneut in dieser Frequenz nachweisbar.

Der Typ 2 Tremor kommt ebenso bei fast allen Parkinson Patienten vor. Er stellt einen zusätzlichen höherfrequenten Bewegungstremor dar. Bei etwa 10% der Patienten ist er so stark ausgebildet, dass er den Ruhetremor beeinflusst. Besonders der Typ 2 Tremor gleicht dem ET Tremor und ist Mitursache der zuvor erläuterten hypothetischen Verwandtschaftstheorie (s. Kapitel zu den Komorbiditäten).

Ein Typ 3 Tremor ist eher selten und bezeichnet eine alleinige Manifestation als Aktionstremor. Dieser Tremor ist mit 5-12 Hz geringfügig höherfrequent als die vorigen beiden Formen.

Ein monosymptomatischer Ruhetremor ist eine weitere Präsentationsform des M. Parkinson und stellt vergleichsweise einen vierten Typ dar. Diese Form kann als Maximalform einer tremordominanten Form verstanden werden. Sie weist nur einen Ruhetremor auf ohne typische Begleitkriterien wie Akinese, Rigor oder Haltungsinstabilität (Ceballos-Baumann 2005).

Gerade das Anfangsstadium des M. Parkinson kann differentiadiagnostische Probleme bereiten und klinisch einem ET ähneln. Das PET-Verfahren zur Erfassung der Dopamintransporter ist sehr sensitiv für die Parkinsondiagnostik und erfasst 96% der Fälle mit einer Spezifität von 94%. Es ist allerdings aufgrund des hohen finanziellen und apparativen

Aufwandes nicht als Standard zu implementieren (2000; Ceballos-Baumann 2005).

Aktuelle Untersuchungen von Pellicano und Buttarelli belegen, dass der verminderte zentrale Dopaminstoffwechsel beim M. Parkinson auch an peripheren Lymphozyten in venösem Blut immunhistochemisch wahrscheinlich noch vor dem Auftreten erster motorischer Beeinträchtigung darstellbar ist. Denkbarer Weise eröffnet sich hierdurch eine vielleicht unkomplizierte frühe Unterscheidungsmöglichkeit zum ET, die wie schon erwähnt, sich in den Anfängen als schwierig erweisen kann. Die Immunreaktivität ist signifikant reduziert beim M. Parkinson ( $0,048 \pm 0,007$  bei  $n=14$ ) verglichen mit ET Patienten ( $0,078 \pm 0,004$ ,  $n=11$ ) und den Kontrollen ( $0,082 \pm 0,005$ ,  $n=14$ ) (Pellicano, Buttarelli et al. 2007).

Experimentelle elektrophysiologische Untersuchungen des H-Reflexes am N. tibialis offenbaren ferner ein weiteres differentialdiagnostisches Instrumentarium, denn im Gegensatz zum ET und den gesunden Kontrollen sind die H-Reflexe bereits bei frühen M. Parkinson signifikant verändert. Sie erholen sich bereits bei elektrischen Innervationsintervallen von 150ms bis 300ms bedeutend früher (Sabbahi, Etnyre et al. 2002).

Aufgrund der Akinesie weisen Parkinson Patienten häufig eine Mikrographie auf. Das Schriftbild des ET Patienten ist in einigen Fällen eher vergrößert (Larsen and Calne 1983)

### 1.8.3 Cerebellärer Tremor

Der Cerebelläre Tremor fällt durch seinen Intentionsscharakter auf, gelegentlich auch erscheinend als Haltetremor. Die Frequenz (3 Hz) ist weitaus niedriger als beim ET. Pathognomonisch ist ein auffälliger Finger-Nase oder auch Knie-Hacke-Versuch. Der Tremor beginnt bei der Einleitung einer Bewegung und nimmt in der Amplitude bei Annäherung auf das Ziel zu. Häufig treten weiterhin Dysmetrien, Ataxie und okulomotorische Störungen, z.B. Nystagmus, auf (Krack 1999).

Der häufigste Grund für den Kleinhirntremor ist Multiple Sklerose. Hirnstammtumore, Schlaganfälle und Degeneration können außerdem verantwortlich sein (Anouti and Koller 1995).

Es besteht derzeit keine effektive Therapie zur Beseitigung des Tremorsymptomes.

#### 1.8.4 Dystoner Tremor

Dystone fokale oder generalisierte Erkrankungen weisen häufig, ähnlich dem ET, einen Halte- und Bewegungstremor in den Händen auf. Dieser verschwindet normalerweise bei völliger Entspannung.

Besonders hohe Fehldiagnosequoten ergeben sich, wenn die dystone Muskelaktivität gering ausgeprägt ist. Ein assoziierter Tremor kann dann allerdings schon in dieser Form vorliegen und die hauptsächliche klinische Symptomatik darstellen.

Als Unterscheidungskriterium zum ET weist der Dystone Tremor eine eher hohe Variabilität in Amplitude und Frequenz auf.

Eine „geste antagonistique“ führt in einigen Fällen der kraniozervikalen Dystonien zum völligen Sistieren des Tremors und ist ein weiteres qualitatives Unterscheidungsmerkmal zum ET (Ceballos-Baumann 2005).

#### 1.8.5 Orthostatischer Tremor

Der Orthostatische Tremor ist aufgrund seiner eindeutigen Klinik in aller Regel problemlos abzugrenzen. Typisch ist ein Unsicherheitsgefühl des Patienten im Stehen und selten während des Gehens. Beschwerdefreiheit wird zumeist im Sitzen oder auch liegend erlangt. Ein diskretes hochfrequentes Zittern (13-18 Hz) der Beine kann klinisch in Erscheinung treten (Brandt 2003).

### 1.8.6 Holmes Tremor

Unter einem Holmes Tremor wird das Auftreten von Zittern nach Läsionen im Hirnstamm, Mittelhirn, Kleinhirn oder Thalamus verstanden. Häufig besteht eine Latenz zu einem ursächlichen Schädel-Hirn-Trauma von vier Wochen bis zwei Jahren. Der Holmes Tremor weist meist eine viel geringere Frequenz als der ET auf und ist weniger rhythmisch als die anderen Tremorformen. Die patho-anatomischen Läsionsstellen sind häufig unterschiedlich (Brandt 2003).

In der Regel ist die betroffene Region derart beeinträchtigt, dass sie funktionell verloren geht (Ceballos-Baumann 2005).

### 1.8.7 Psychogener Tremor

Ein plötzliches Auftreten und ein fluktuierender Verlauf mit spontanen Remissionen kennzeichnen den Psychogenen Tremor. Bei Ablenkung kann eine Reduktion der Tremoramplitude bestehen und auch willkürlich innervierte motorische Störmanöver der kontralateralen Extremität vermögen die Tremorfrequenz zu beeinflussen (Brandt 2003).

Eine inkonsistente Tremorausprägung bei ähnlichen motorischen Aktionen (z.B. Schreiben und Essen mit Messer und Gabel) ist weiterhin diagnostisch wertvoll. Der Psychogene Tremor benötigt als Sine-qua-non Bedingung eine für den Untersucher fühlbare muskuläre Vorspannung. Ist der Patient angehalten, sich zu entspannen und behält diese Vorspannung nicht bei, so verschwindet entsprechend der Tremor (Ceballos-Baumann 2005).

In der Vorgeschichte des Psychogenen Tremors finden sich häufig Somatisierungsstörungen. Die Behandlung erfolgt neuropsychiatrisch (Brandt 2003).

Auch das Syndrom des Fragilen X-Syndroms kann zu Fehldiagnose ET führen. Die Charakteristika, die die Patienten hierbei aufweisen, sind neben einem Intentionstremor außerdem beeinflusster Tandemgang und zunehmende mentale Defizite. Die Tremorkomponente ist teilweise durch

Primidon und Betablocker beeinflussbar, den Haupttherapeutika beim ET. Leehey und Munholz verweisen insbesondere auf einen Patienten, bei dem die Fehldiagnose ET weitreichende Folgen hat. Er wird, da er therapierefraktär auf Medikamente reagiert, sogar einer chirurgischen Therapie mit Implantierung einer Frequenzsonde unterführt. Erst im Nachhinein, weil auch dieses zu keiner Verbesserung der Symptome führt, wird richtig das Fragile X-Syndrom erkannt. Die Allelträger werden auf 1/760 bis sogar 1/100 geschätzt (Leehey, Munhoz et al. 2003) und sind damit nicht selten in der Gesamtpopulation vertreten.

Sie mögen in asiatischen Populationen bedeutend seltener vorkommen. Ein genetisches Screenen scheint nur Sinn zu machen, wenn eine positive Familienanamnese erhoben ist oder geistige Retardierung in Erscheinung tritt. Von 167 ET Patienten und 200 Kontrollen weist kein Studienteilnehmer die typische Mutation auf (Tan, Zhao et al. 2004).

<b>Bewegungs- störung</b>	<b>Tremorart</b>	<b>EMG (Hz)</b>	<b>Weitere Kriterien</b>	<b>Spezielle Untersuchung</b>
Essentieller Tremor	Halte- und Bewegungstremor	4-8	symmetrisch	
Verstärkter Physiologischer Tremor	Halte- und Intentionstremor	8-12		Akzelerometrie
M. Parkinson	Ruhetremor	4-6	asymmetrisch	Dopamin-Transporter-Scan
Cerebellärer Tremor	Intentionstremor	3		
Holmes Tremor	Ruhe- u. Intentionstremor	< 4,5	Häufig wenig rhythmisch	
Orthostatischer Tremor	Tremor der Beine im Stehen	13-18	Tritt bei Belastung der unteren Extremitäten auf	
Psychogener Tremor		4-8	Plötzliches Auftreten, variable Tremorfrequenz	Suche nach Somatisierungsstörungen
Asterixis	Sogenannter „flapping Tremor“ (Innervationspausen)			Auffinden der ursächlichen Dysfunktion (Innere Medizin)
Toxisch induzierter Tremor		2-10		Drogen / Medikamentenanamnese
Dystoner Tremor	Halte- und Aktionstremor	4-8		
Gaumensegel Tremor		5-10		
Tremor bei Neuropathie		5-10		

Tab. 3: „Tremor-Bewegungsstörungen und klinische Parameter“



## 2. Die Pathophysiologie

Es wird gegenwärtig davon ausgegangen, dass der ET überwiegend durch zentrale Oszillatoren entsteht, die den Tremor in der Peripherie an den Muskelgruppen erzeugen (Deuschl, Raethjen, Köster 2005).

Sowohl der Thalamus als auch die untere Olive, wahrscheinlich aber auch viele weitere Zellverbände sind aufgrund ihrer speziellen Membraneigenschaften zu diesen rhythmischen Entladungen fähig (Ceballos-Baumann).

Die elektrophysiologische Ableitung von Zellen aus der Region des ventralen Thalamus, einer dieser potentiellen Oszillatoren, zeigt bei einigen Patienten zum kontralateralen Unterarmtremor simultane elektrische Potentialspitzen (Narabayashi 1989; Hua, Lenz et al. 1998).

Fortführende Untersuchungen machen den Vim zum Thalamuskern mit dem höchsten Anteil an Tremorneuronen (etwa 51%). Elektrophysiologische Messungen zeigen, dass diese nicht in Ruhe, aber während des Haltetremors entsprechende Potentiale bilden (Hua and Lenz 2005).

Manipulation an den Kernen des Thalamus haben sich bekannterweise in vielen Fällen als erfolgsweisend bei der chirurgischen Behandlung des Tremors herausgestellt (s. Kapitel „Chirurgische Therapie“).

Ob der Tremor sich in Ruhe- oder während der Haltung darstellt, könnte auf die Beteiligung unterschiedlicher Neuronengruppen zurückzuführen sein (Ceballos-Baumann).

### 2.1 Relevanz der Klinik zum Verständnis der Pathophysiologie

Die Symptome geben die primären Hinweise auf mögliche neurale Pathologien. Studien, die die Klinik differenziert erfassen, sind in apparativer Hinsicht wenig aufwendig und kostengünstig.

Vergleicht man jedoch beispielsweise die bildgebenden, teureren Verfahren, wie z.B. PET-Tracer Untersuchungen, mit ihnen, so scheinen die klinischen Studien in ihrer explorativen Absicht viel früher begrenzt und erlauben eher einen indirekten Einblick in die Pathophysiologie. Sie ermöglichen vielmehr

das Aufstellen von Theorien, die auf bekannte Zusammenhänge zurückgreifen und durch fortführende Studien verifiziert werden müssen. Qualitative und quantitative klinische Untersuchungen bei ET Betroffenen deuten in vielen Fällen auf eine Kleinhirnpathologie hin. Das Kleinhirn stellt eine wichtige Zwischenstation für motorische Feinjustierung dar und liegt in der Informationskette in mehreren Neuronenkreisen zwischen planender und ausführender Instanz (s. Anhang: „Schema der motorischen Neuronenkreise“). In diesem Sinne sind auch die folgenden klinischen Pathologien zu deuten:

Ein pathologischer Seiltänzerengang ist in etwa der Hälfte der ET Patient vorhanden. Nur 28% der Kontrollen weisen vergleichbare Resultate auf (Singer, Sanchez-Ramos et al. 1994).

Eine spätere Studie untersucht erneut Gangauffälligkeiten und charakterisiert sie als breitbasig, ataktisch, dysmetrisch und mit höherer Anzahl an Fehlschritten versehen. Besonders die ET-Untergruppe mit Intentionstremor ähnelt stark den Patienten mit nachgewiesenen Kleinhirnerkrankungen (Stolze, Petersen et al. 2001).

Ebenso werden hypermetrische ballistische Bewegungen bei ET Patienten beschrieben. Die Patienten zeigen eine unkoordinierte Motorik von Agonisten und Antagonisten im Handgelenk (Britton, Thompson et al. 1994). Die Pathologie ballistischer Bewegungen und ihr Zusammenhang mit dem ET wird in einer Folgestudie weiterführend geklärt. Auch hier besteht die Bewegung aus dem Zusammenwirken dreier Komponenten: dem initialisierenden Agonisten 1, dem Antagonisten und dem Agonisten 2. Es wird eine Subgruppierung von ET Patienten mit alleinigem Haltetremor ( $ET_{(PT)}$ ) sowie vorherrschendem Intentionstremor ( $ET_{(IT)}$ ) durchgeführt.

Die  $ET_{(PT)}$  Gruppe zeigt, gemessen an der gesunden Kontrollgruppe, insgesamt eine geringere Fehlfunktion mit nur verspätetem zweiten Agonisten. Die  $ET_{(IT)}$  Patienten zeigen zusätzlich eine verlängerte Aktivität des ersten Agonisten und eine Verzögerung des Antagonisten. Dieses Verfahren ist auch früheren Studien zufolge eine Methodik, Kleinhirnbeeinträchtigungen klinisch zu quantifizieren (Berardelli, Hallett et al. 1996). Aus den Beobachtungen kann geschlossen werden, dass die

Intentionskomponente, die häufig assoziiert ist mit längerer Krankheitsdauer, ein Kontinuum zum Haltetremor darstellt und ihr eine Kleinhirnpathologie zugrunde liegt (Koster, Deuschl et al. 2002).

Auch pathologische Greifversuche bei ET Patienten warten mit ähnlichen Ergebnissen auf und unterstützen Vorangegangenes (Deuschl, Wenzelburger et al. 2000).

An ET Patienten nachgewiesene okulomotorische Defizite zeigen ebenfalls eine Beeinträchtigung der Kleinhirnkoordination (Helmchen, Hagenow et al. 2003). Es ist einerseits die verminderte initiale Beschleunigung bei Folgebewegungen des Auges beschrieben sowie zusätzlich Dysmetrie in der Wiederausrichtung aus der durchgeführten Bewegung. Auch hier ist die (okulo)motorische Beeinträchtigung positiv vom Ausmaß des Intentionstremors abhängig (Helmchen, Hagenow et al. 2003).

Schätzungen nach weisen 20% der ET-Patienten ebenso einen Ruhetremor auf, wie er beim M. Parkinson vorhanden ist. Diese Beobachtung schließt in ihrer pathophysiologischen Deutung auch Strukturen außerhalb des Kleinhirns, z.B. die Basalganglien in die Gruppe der potentiellen Verursacher mit ein (Cohen, Pullman et al. 2003).

Erfolgreiche DBS an Thalamuskernen, die mit den Basalganglien in Verbindung stehen, stützen dieses Theorem und fordern nach weiterer Abklärung (Plaha, Patel et al. 2004; Elble 2006).

## 2.2 Diagnostische Cerebralläsionen

Die Tatsache, dass einige ET Patienten, die aufgrund einer lokalen Hirnverletzung, wie z.B. einem Schlaganfall mit Besserung der Tremorsymptomatik reagieren sowie die fortschreitenden Erfahrungen in der symptomatischen chirurgischen Therapie des ET lassen bestimmte Areale ursächlich oder zumindest mitverantwortlich in der Pathophysiologie erscheinen.

Eine Auslöschung bzw. Abschwächung des Tremors wird wahrscheinlich durch entweder einer Zerstörung des Oscillators oder Unterbrechung seiner Verbindungen bewirkt (Duncan, Bone et al. 1988).

Dies ist insbesonde der zum Tremor kontralaterale VIM im Thalamus (Hirai, Miyazaki et al. 1983; Duncan, Bone et al. 1988), aber auch der kontralaterale Pons (Nagaratnam and Kalasabail 1997) und das ipsilaterale Cerebellum (Dupuis, Delwaide et al. 1989).

In einem Fall führt außerdem ein Infarkt in der Capsula interna auf der kontralateralen Seite des Tremors zu dessen Ausbleiben (Duncan, Bone et al. 1988).

Moderne chirurgische Verfahren wirken am Ncl. intermedius ventralis (VIM) des Thalamus. Dortige operativ-herbeigeführte Läsion oder Frequenzstimulation führt in den meisten Fällen zur einer Verminderung des Tremors.

Auch künstliche Hemmung der Kleinhirnzellen durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bewirkt, angewandt bei ET Patienten, eine sofortige aber zeitlich begrenzte Verbesserung im TRS (Gironell, Kulisevsky et al. 2002).

### 2.3. Neuroobduktionen

Neuroobduktionen liegen bis heute nur in geringer Anzahl vor. Sie sind in der Planung aufwendig, da vor Ableben des Patienten eine differenzierte wissenschaftliche Untersuchung stattfinden muß, die Obduktion selbst aber erst nach Jahren begonnen wird.

Rajput et al. liefern 1991 mit sechs Autopsien einen beträchtlichen Beitrag zu den bis dato nur acht in der Literatur beschriebenen. Viele von diesen sind als Einzelfälle beschrieben und zwischen 50 und 100 Jahre alt und mit heutiger Methodik, z.B. der Immunhistochemie, nicht konform. Ihre Bedeutung scheint aus gegenwärtiger Sicht fraglich (Louis, Vonsattel et al. 2006). Der Abschluß ihrer Arbeit benötigt ganze 22 Jahre. Ihre Untersuchungen führen, ebenso wie die acht vorigen, zu keinen konsistenten Beobachtungen. Die meisten der Patienten weisen für das

Alter unauffällige Befunde auf. Besondere Beachtung bringen Rajput und Rozdilsky der Olive, dem Cerebellum und dem Ncl. ruber entgegen, die bis heute hauptverantwortlich in der Pathogenese erscheinen. Sie finden außerdem an ihren Patienten keinen Hinweis auf einen idiopathischen M. Parkinson bzw. einer Komorbidität dessen (Rajput, Rozdilsky et al. 1991).

Die hier präsentierten Patientenfälle werden 2001 in einer Folgestudie von Rajput implementiert. Zu diesem Zeitpunkt sind die Autopsiefälle von 32 Jahren, 20 Fälle, gebündelt. Es gelingt auch an dieser Stelle nicht, den ET in Verbindung mit konsistenten Neuropathologien zu verbinden (Rajput, Robinson et al. 2004).

Jüngste post-mortem Forschungsansätze mit vergleichendem Kontrollkollektiv weisen weder Zellverlust noch Gliosis im Kleinhirn oder seinen Verbindungen (Ncl ruber, Thalamus, untere Olive, Motorkortex) nach. Dennoch deuten die Ergebnisse erstmalig auf assoziierte geringfügige Kleinhirnpfathologien (Bergmann Zellen sowie Ansammlungen von Neurofilamenten, sogenannten Torpedos)

Desweiteren wird bei einigen Patienten über Lewy Körper im Locus coeruleus des Pons berichtet. Ein M. Parkinson ist bei ihnen vorher ausgeschlossen (Louis, Honig et al. 2005; Louis, Vonsattel et al. 2006).

Die Neuronen des Locus coeruleus sind die Hauptquelle von Noradrenalin des Gehirns, sie bilden Synapsen mit den Purkinje Zellen des Kleinhirns. Diese wiederum hemmen den Kleinhirnausfluß. Die Auswirkung wäre hierbei eine verminderte Förderung der Hemmung und somit ein unausgebremster fortlaufender Regelkreis ausgehend vom Kleinhirn.

Lewy-bodies sind bei 3,8% bis 12,8% der Normalbevölkerung zwischen der sechsten und neunten Lebensdekade nachweisbar. Eine Assoziation von ET mit dem Idiopathischem Parkinson Syndrom aufgrund dessen kann somit nur unter großer Sorgfalt gestellt werden (Rajput, Moghal et al. 1994).

## 2.4 Bildgebende Verfahren

Sogenannte funktionelle Neurobildverarbeitung ermöglicht eine non-invasive Darstellung der funktionellen Anatomie des Tremors in vivo. Hierfür werden

sowohl kernspintomografische (fMRT) als auch positronenemissionstomografische Verfahren (PET) eingesetzt, von denen letzteres vielfältiger ist. Es ermöglicht die Darstellung des cerebralen Blutflusses, der regionalen Glukoseutilisation und die Darstellung verschiedener neuronaler Rezeptoren wie die der Benzodiazepine (GABA) und dopaminerge über den Einsatz von radioaktiv markierten Tracern (Boecker and Brooks 1998).

Hallet et al. stellen 1993 in einer der sehr frühen PET-Untersuchungen an ET Patienten einen Glukosehypermetablismus im Hirnstamm (+71%) sowie des Thalamus (+11%) dar. Dieser erhöhte Verbrauch ist als ein Indikator vermehrter Synapsenaktivität anzusehen. Obwohl durch die angewandte Methode nicht genau die entsprechende Struktur im Hirnstamm benannt werden kann, bestehen Hinweise, dass es sich hierbei um die untere Olive handelt. Zusätzlich stellen sich leicht erhöhte Werte im Cerebellum dar. Diese aber sind variabel und erreichen daher nicht statistische Signifikanz (Hallett and Dubinsky 1993).

Die Olive erhält im Wesentlichen über den Tractus spinoolivaris propriozeptive Fasern, andererseits über den Tractus tegementalis willentlich-motorische Informationen (s. Abb.3 „Schema der motorischen Neuronenkreise“, Nr.13 und 15, im Anhang). Da durch den Versuchsaufbau weder der Tractus spinoolivaris noch der Tractus tegementalis wesentlich am neuronalen Informationsfluß beteiligt sind, muß der erhöhte regionale PET-Glukoseverbrauch somit am ehesten auf eine angestiegene Interneuronenaktivität der olivären Zellen selbst zurückgeführt werden.

PET-Messungen des cerebralen Blutflusses von ET-Patienten und gesunden Kontrollen über vorherige Inhalation radioaktiven Kohlendioxids zeigen, dass, verglichen mit dem gesunden Kontrollkollektiv, die Patienten bereits in Ruhe, ohne meßbaren Tremor, insgesamt einen erhöhten bilateralen cerebellären Blutfluß aufweisen. Insbesondere die zum Tremor kontralaterale Hemisphärenaktivierung kann weder durch die willentliche motorische Tremorerzeugung der Kontrollen hervorgerufen werden noch durch die passive Extremitätenbewegung der Patienten und stellt somit einen Einblick in den potentiellen Pathomechanismus dar. Weiterhin werden

mit dem Tremor kontralaterale striatale, thalamische und sensomotorische Aktivitäten beobachtet (Jenkins, Bain et al. 1993).

Die beschriebene Arbeit von Jenkins (Jenkins, Bain et al. 1993) stellt eine Folgestudie der von Colebatch 1990 erbrachten Beobachtungen dar (Colebatch, Findley et al. 1990). Sie ist eine der ersten, die den ET mit signifikanter bilateraler Kleinhirnaktivität in Verbindung bringt, weist allerdings nur ein kleines Versuchskollektiv auf.

Bucher et al. erweitern 1997 diese Beobachtungen mittels fMRI BOLD (Based On Blood Oxygen Level Dependent) Technik. In ähnlicher Versuchsanordnung wie zuvor in den Studien beschrieben vergleichen sie Patienten und Kontrollen unter verschiedenen Aktivitätsbedingungen. Besonders kontralaterale Kleinhirnbeteiligung und ipsilaterale Ncl. ruber Aktivität ist im Patientenkollektiv auffallend während des Haltetremors erhöht und kann nicht durch Propriozeption (passives Bewegen) oder nachgestelltem Tremor der Kontrollen erklärt werden. Primär motorischem und primär sensorischem Kortex sowie Globus pallidus, Thalamus und Olivenkernen wird hier eine untergeordnete Rolle in der Pathophysiologie zugeschrieben. Es werden außerdem keine über das MRT darstellbare gehirnorganischen Läsionen im ET-Kollektiv aufgefunden (Bucher, Seelos et al. 1997).

Die stark tremorlytische Aktivität von Ethyl-Alkohol führt, wenn im Studiendesign implementiert (Boecker, Wills et al. 1996) zu interessanten Ergebnissen. Eine Hauptbeobachtung ist auch hier die bilaterale Kleinhirnüberaktivität bei den Patienten vor Alkoholingestion. Dieses Phänomen findet sich nicht bei passiv-ausgeführten Bewegungen der Kontrollen. Sie bewirken wie in vorangegangenen Arbeiten lediglich eine ipsilaterale Aktivitätsteigerung. Alkoholingestion führt sowohl bei Patienten als auch den gesunden Kontrollen zu verminderter bilateraler Kleinhirnaktivität und außerdem bei den Patienten zu vermindertem Tremor. Nur in dieser Gruppe ist zudem eine erhöhte Tracerkonzentration innerhalb der unteren Olive nachweisbar (Boecker, Wills et al. 1996). Die herausragende Rolle der Olive in der Pathophysiologie des ET belegen neben der eingangs erwähnten Arbeit von Hallett et al. (Hallett and Dubinsky 1993) auch weitere Studien, insbesondere das Harmalinmodell. Ihre

Funktion in der Tremorgenese muß zukünftig weiter geklärt werden. Andere bildgebende Studien scheitern, eine oliväre Aktivität aufzuzeigen (Wills, Jenkins et al. 1994; Bucher, Seelos et al. 1997).

Eine Überaktivität beider Kleinhirnhemisphären als typisches Kriterium des ET ist das Resultat von weiteren PET Untersuchungen (Colebatch, Findley et al. 1990; Wills, Jenkins et al. 1994; Wills, Jenkins et al. 1995). In diesen wird konsistent aufgezeigt, dass sowohl nachgeahmter Tremor als auch Propriozeption regelmäßig nur in die ipsilaterale Kleinhirnhälfte projizieren.

Über eine erhöhte Ncl. ruber Aktivität wird außerdem mehrmalig berichtet (Wills, Jenkins et al. 1994; Wills, Jenkins et al. 1995; Bucher, Seelos et al. 1997).

Aktivitätssteigerungen im Thalamus scheinen weniger aussagekräftig, da sie unter speziellen Modalitäten auch in der Kontrollgruppe registriert werden und propriozeptive Informationen erhalten (Jenkins, Bain et al. 1993).

Hinweise aus Kernspintomographieuntersuchungen lassen vermuten, dass Neuronen im Cerebellum degeneriert sind oder zumindest eine Fehlfunktion aufweisen. Hierfür spricht ein verändertes N-Acetyl-L-Aspartat zu Kreatinin Verhältnis im cerebellären Kortex (Louis, Shungu et al. 2002; Pagan, Butman et al. 2003). Diese metabolisch-pathologische Veränderung ist symmetrisch in beiden Kleinhirnhälften ausgebildet (Louis, Shungu et al. 2004).

Kernspintomografisch können jedoch keine Verteilungsanomalien der weißen und grauen Substanz im Kleinhirn dargestellt werden (Daniels, Peller et al. 2006), womit eine Pathologie auf zellulärer Ebene im Kleinhirn fraglich ist.

PET-Rezeptorstudien liefern sicherlich einen noch weiterhin wachsenden Ansatz zum Verständnis der Bewegungsstörungen. Bisher kann gezeigt werden, dass zumindest beim M. Parkinson die Dopamintransporter pathologisch verändert sind und ursächlich an der Bewegungsstörung beteiligt sind.

Dass eine ähnliche Genese zumindest zum Teil auch beim ET angetroffen werden kann, ist weiterhin wissenschaftlich unsicher, denn es zeigt sich,



dass ein Teil der ET Patienten im unteren Normbereich der radioaktiv-markierten Dopaminaufnahme liegt oder sogar vergleichbare Resultate aufweist. Neben der somit angenommenen Verwandtschaft, die diese Daten aufzeigen können, ist ebenfalls möglich, dass die klinische Diagnose „ET“ inkorrekt gestellt ist und tatsächlich ein M. Parkinson vorliegt, oder dass die niedrige Dopaminaufnahme auf einen subklinischen Parkinsonismus im Frühstadium hinweist (Brooks, Playford et al. 1992; 2000).

Die Relevanz von GABA-ergen Rezeptoren in der Pathogenese ist gegenwärtig noch ungenügend untersucht und wird sich in zukünftigen Studien herausstellen. Aus anderen experimentellen Teilbereichen, beispielsweise der Pharmakologie, stammen vermehrt Hinweise, dass das GABA-erge System in der Manifestation beteiligt ist (s. Kapitel Pharmakologische Therapie).

Während beim M. Parkinson bereits direkte Kohärenz des primären Motorkortex mit abgeleiteter EMG-Aktivität am kontralateralen Erfolgsmuskel aufgezeigt werden kann (Volkman, Joliot et al. 1996), gelingt dies nicht bei ähnlichem Versuchsaufbau bei ET Patienten (Halliday, Conway et al. 2000). Im EEG gelingt ein solcher Kohärenzbeweis. Der sensomotorische Kortex scheint hier quantitativ die Quelle der Potentiale, die sich im EMG kontralateral wiederfinden (Hellwig, Haussler et al. 2001).

Vergleichbare Resultate liefern die Ergebnisse über den Morbus Parkinson. Auch hier werden besonders im kontralateralen sensomotorischen Kortex über EEG aber auch Magnetenzephalographie (MEG) Kohärenzen zum EMG postuliert (Volkman, Joliot et al. 1996; Hellwig, Haussler et al. 2000). Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass kortikale EEG-Aktivitäten durch andere Strukturen zustande kommen, die eine elektrische Aktivität auf die Hirnrinde weiterleiten und diese dort abgegriffen wird. Periphere Quellen, die zurück auf das ZNS projizieren, sind ebenso potentielle Verursacher. Sie können rein sensorischer Qualität sein. Andererseits mag das MEG Verfahren, mit dem keine Kohärenzen dargestellt werden können, weniger sensitiv sein als das EEG aus einer späteren Studie (McAuley 2001).

Transkraniale Magnetstimulation (TMS) kann benutzt werden um Neuronenkreise vom Kleinhirn über den Thalamus zum Großhirnkortex zu untersuchen. Als Voraussetzung dient hierzu der Effekt, dass eine cerebelläre Stimulation dieser Art den Motorkortex 5-7 ms später inhibiert. Diese Inhibierung bleibt bei groben Defekten einzelner Pfade zwischen Klein- und Großhirn oder allgemeiner Atrophie des Kleinhirns aus.

Es gehen zwei Beobachtungen aus den Ergebnissen mit diesem Versuchsaufbau hervor. So ist einmal die Neuroneninformationsübertragung nicht geschädigt, die Inhibition der Großhirnrinde kann nach Stimulation des Kleinhirns bei ET-Patienten beobachtet werden. Weiterhin erwächst der Verdacht, dass nicht das Kleinhirn den Tremor erzeugt, da im Gegensatz zur Stimulation des Motorkortexes keine Neuomodulierung des Tremors bei TMS des Kleinhirns stattfindet (Pinto, Lang et al. 2003).

## 2.5 Pharmakologische Erkenntnisse

Die symptomatische Wirksamkeit einiger pharmakologischer Substanzen, die einen Tremor gänzlich auslöschen oder vermindern, bildet einen weiteren Ansatz zum Verständnis der Pathophysiologie. Dies sind im wesentlichen Betablocker sowie Medikamente, die den GABA-Makrorezeptorkomplex modulieren.

Muscimol, ein GABA-Analogon, führt intraoperativ am VIM des Thalamus angewandt, zur Tremorlyse für wenige Minuten (Pahapill, Levy et al. 1999). Dieser Effekt ist GABA-spezifisch und nicht bei Salzlösungen vorhanden. Die Wirkungsweise ist noch weitgehend unbekannt.

Im Falle der Betablocker wird davon ausgegangen, dass generell der periphere Beta-2-blockierende Mechanismus tremorlytisch wirkt (Cleeves and Findley 1984).

Aber auch über zentrale Auswirkungen, eine durch Propanolol induzierte erhöhte GABA-Empfindlichkeit, wird im Tiermodell an Mäusen beschrieben (Mally and Stone 1991).

Da viele pharmakologische Angriffspunkte über den neuronalen GABA-Rezeptor wirken, scheint interessant, dass besonders einige Aminosäuren,

die für die Synthese der Neurotransmitter benötigt werden, in verändertem Verhältnis im Liquor cerebrospinalis nachweisbar sind. Glutamat liegt verglichen mit einer Normalgruppe (kein ET) erhöht vor, Glycin, GABA und Serin sind vermindert. Konzentrationsveränderungen von Glutamat, Aspartat, Glutamin, Glycin, Threonin, Alanin, Isoleucin und Leucin sind bisher nicht erklärbar. Insgesamt aber sprechen die Beobachtungen für eine metabolische Komponente beim ET (Mally, Baranyi et al. 1996).

## 2.6 Tiermodelle

Tiermodelle sind für die experimentelle Neurologie von besonderer Bedeutung. Durch sie sollen Erkenntnisse erworben und auf den Menschen übertragen werden.

Prinzipiell gibt es drei Ansätze, einen Tremor im Tiermodell zu generieren:

1. Gabe eines Tremor-erzeugenden Agens
2. Experimentelle Läsionen im ZNS
3. Genetische Veränderungen

(Wilms, Sievers et al. 1999).

Bis heute ist kein Tiermodell geschaffen, welches exakt alle Eigenarten einer der bekannten Tremorerkrankungen aufzeigt (Wilms, Sievers et al. 1999).

### 2.6.1 Harmalin-induzierter Tremor

Das aus der Gruppe der Indolalkaloide stammende Harmalin führt angewandt in zahlreichen Tierversuchen zu einem hochfrequentem Tremor (8-10 Hz). Dieser ist, wie der ET, auf Ethanol und Propanolol sensibel (Elble 1986). EMG-Ableitungen weisen außerdem einen für den ET typischen synchronen Antagonistentremor auf (Lamarre and Mercier 1971; Wilms, Sievers et al. 1999).

Elektrophysiologisch induziert Harmalin eine synchronisierte rhythmische Aktivität der olivären Neurone. Eine Mediation über GABA-Rezeptor-kontrollierte Gap Junctions wird angenommen (Wilms, Sievers et al. 1999).

Eine Benzodiazepinvorbehandlung (Diazepam) schützt vor dem Harmalintremor, es ist möglich, dass beide Wirkstoffe um den am GABA-A-Rezeptor befindlichen zentralen Benzodiazepinrezeptor konkurrieren (Robertson 1980; Wilms, Sievers et al. 1999). Diese Deutung wird allerdings kontrovers diskutiert.

Neben der unteren Olive werden auch ihre nachfolgenden Verschaltungen auf Kleinhirn, Hirnstamm und schließlich den Motoneuronen als mitverursachend für den Tremor angesehen (Batini, Bernard et al. 1981; Batini, Buisseret-Delmas et al. 1981; Weiss, Ptito et al. 1983). Allerdings weist die untere Olive sogar noch nach Cerebellectomie Oszillationen auf. Es liegt daher nahe, dass das Harmalinmodell, dessen Auswirkung einem ET ähnelt, direkt olivären Ursprungs ist (Llinas and Volkind 1973).

Eine Ablation der Olive führt außerdem zur Beendigung des Zitterns (Lamarre 1975).

PET-Studien weisen den verstärkten Glukosemetabolismus in zwei Kernen der Olive in Ratten nach Harmalingabe nach (Batini, Buisseret-Delmas et al. 1978; Batini, Buisseret-Delmas et al. 1979).

Wahrscheinlich wird der durch Harmalin induzierte Tremor über die Kletterfasern zu den Purkinje Zellen weitergeleitet und erreicht von dort die Kleinhirnkerne. Diese wiederum aktivieren die spinalen Motoneurone (Wilms, Sievers et al. 1999).

Harmin, ebenfalls ein  $\beta$ -Carbolin, dem Harmalin ähnlich, erzeugt ebenfalls einen schweren Tremor beim Menschen und ermöglicht somit sehr wahrscheinlich die Übertragung der Erkenntnisse vom Tiermodell (Wilms, Sievers et al. 1999).

Bereits im Unterkapitel „Klinik“ ist die verringerte Frequenz des ET bei älteren Patienten erwähnt. Sie korreliert mit dem Alter und nicht der Krankheitsdauer. Das Harmalinmodell zeigt auch hier einen möglichen pathophysiologischen Zusammenhang. Subklinische cerebelläre Läsionen der Versuchstiere führen ebenso zu einer niedrigeren Tremorfrequenz. Eine

altersgemäße Kleinhirnatrophie beim Menschen scheint für dieses Phänomen ein möglicher Erklärungsversuch (Lamarre 1975; Elble 1995; Elble 1996).

### 2.6.2 Läsionen im Tiermodell

Cerebellektomien (Poirier, Lafleur et al. 1974; Gilman, Carr et al. 1976) oder Hemicerebellektomien (Gemba, Sasaki et al. 1980) führen im Tiermodell zu Aktions- und Ruhetremores.

Auch über Manipulationen an Kleinhirnkernen können tremorgene Effekte entstehen. So führt das Blockieren der Ncl. dentatus durch Kühlung zu Hypometrie und einem zusätzlichen 3-5 Hz Bewegungstremor (Conrad and Brooks 1975; Vilis and Hore 1977).

Manipulationen am Ncl. dentatus sowie Ncl. interpositus führen zu einer Frequenzminderung eines ursprünglichen physiologischen Tremors (11-13 Hz) (Elble, Schieber et al. 1984).

Eine Unterbrechung des Brachium conjunctivum, über das wichtige Kleinhirnefferenzen verlaufen, bedingt einen Intentionstremor (Wilms, Sievers et al. 1999).

Interessant scheint, dass der durch Läsion des Brachium conjunctivum hervorgerufene Tremor durch zusätzliche latero-ventrale oder centro-mediane Thalamusmanipulationen abgeschwächt werden kann (Carpenter 1956). Dies lässt vermuten, dass der durch das Kleinhirn generierte Tremor durch die Disinhibition eines lädierten Thalamus auftritt bzw. die eigentliche ET Pathologie in dieser Struktur ursächlich ist (Carpenter and Hanna 1962). Inwieweit makroskopische Läsionen in Studien tatsächlich spezifisch die erwünschten Strukturen betreffen, ist allerdings fraglich. Teilweise können die Ergebnisse in Folgestudien nicht reproduziert werden (Poirier, Lafleur et al. 1974).

Experimentelle Läsionen im Tiermodell, die wahrscheinlich einen ET hervorrufen sind in der Literatur nicht beschrieben.

### 2.6.3 Knock-Out-Mäuse

In einem Versuch mit Knockout Mäusen wird gezielt eine Untereinheit des GABA-A-Rezeptors ausgeschaltet. Dies generiert einen vermeintlichen ET im Tiermodell. Die Mäuse weisen einen Halte- sowie Bewegungstremor auf. Dieser läßt sich zusätzlich durch typische ET-Medikation wie Betablocker und Primidon therapieren und ist außerdem äthanolresponsibel (Kralic, Criswell et al. 2005).

Diese Ergebnisse lassen an die Harmalinstudien anknüpfen, da diese Substanz wömoglich selbst als GABA-Rezeptor-Hemmer fungiert und überdies Tremor induziert (Stratton and Lorden 1991) und stehen im Einklang mit Studien, die den GABA-Rezeptoren vorherrschende regulierende Maßnahmen in der Kontrolle der motorischen Funktionen einräumen (Barnard, Skolnick et al. 1998; Rudolph, Crestani et al. 1999; Sieghart 2000). Ebenso die Annahme, dass Äthanol die GABA-rezeptoren stimulierend moduliert, unterstützt Vorangegangenes (Suzdak, Schwartz et al. 1986; Mihic, Ye et al. 1997).

Jankovic und Noebels zeigen hingegen auf, dass auch Argumente gegen dieses Tiermodell als 100%-igen ET Abkömmling sprechen (Jankovic and Noebels 2005).

### 3. Diskussion

Die lang postulierte homogene Ätiologie des ET muß zunehmend zu Gunsten einer heterogenen Anschauung weichen.

Spezifische Aspekte der Erkrankung wie Alter, Schwere des Tremors oder Lebensdekade der Erstmanifestation mögen gehäuft kombiniert in Erscheinung treten und sich so von dem Restkollektiv absetzen (Louis, Ford et al. 2000).

Besonders Patienten ohne Kopftremor und später Erstmanifestation weisen in überdurchschnittlich vielen Fällen einen schnell voranschreitenden Verlauf der Krankheit auf. Ein Kopftremor und frühe Erstmanifestation können auf langsamere Verläufe hindeuten.

Weitere Beobachtungen belegen beispielhaft, dass der Kopftremor vermehrt beim weiblichen Geschlecht anzutreffen ist (Hubble, Busenbark et al. 1997). Diese Form des Tremors ist außerdem in dem Ansprechen auf Tremortherapeutika weniger sensitiv (Muentert, Daube et al. 1991; Sasso, Perucca et al. 1991; Calzetti, Sasso et al. 1992).

Es wäre deshalb durchaus möglich, dass sich ganz unterschiedliche Entitäten oder zumindest Subgruppen als ET mit dem gleichen klinischen Kardinalsymptom präsentieren.

Hingegen untersuchen Lou et al. 1991 ein Kollektiv von 350 Patienten ohne relevante Unterschiede zwischen einzelnen Subgruppen erarbeiten zu können hinweisend auf doch nur eine gemeinsame Pathologie (Lou and Jankovic 1991).

Besonders zwei Strukturen werden in der Literatur häufig als Sitz des pathophysiologischen Mechanismus benannt:

Es ragt die Bedeutung des Kleinhirns in der gegenwärtigen Ursachenforschung hervor. Schlaganfälle (Dupuis, Delwaide et al. 1989) aber auch moderne Bildverarbeitung weisen ganz entscheidend auf sein Mitwirken hin (Colebatch, Findley et al. 1990; Jenkins, Bain et al. 1993).

Die Bedeutung einer weiteren wichtigen Struktur, des Thalamus, geht aus im Grunde genommen zwei weiteren Hauptbeobachtungen hervor. Dies sind zum Einen die erfolgreichen chirurgischen Therapien im Wesentlichen durch

DBS, früher Thalamotomie, andererseits den intraoperativen Aufzeichnungen elektrischer Potentiale von Thalamuszellen, die mit der peripheren Tremorfrequenz kohärent sind (Hua, Lenz et al. 1998).

Die zur Zeit führende Theorie postuliert, dass in der unteren Olive eine Tremorfrequenz initialisiert wird und diese über cerebello-thalamo-corticale Pfade fortgeleitet wird. Die wahrscheinlich wichtigsten wissenschaftlichen Daten gehen hierbei aus dem hypothetischen Konstrukt des Harmalin-Modells hervor.

Eine periphere Pathogenese scheint heute weitgehend ausgeschlossen. Es bleibt dagegen möglich, dass periphere propriozeptive Fasern in der Modulation des Tremors mitwirken.

Während anfangs der ET als unidimensionale Entität betrachtet wird, ist dieses Paradigma längst verlassen. Viele Studien weisen darauf hin, dass eine Reihe von motorischen und nicht-motorischen-Beeinträchtigungen weiterhin mit dem ET assoziiert sind. Der ET präsentiert sich somit als weitaus komplexere Erkrankung als in den Anfängen seiner Tremorforschung angenommen worden ist.

Inwiefern der ET nur eine Entität darstellt, ist ein weiterer wichtiger Aspekt, der zukünftig geklärt werden will. Es ist bereits in Studien versucht worden, Subgruppierungen anzulegen, andere scheitern hierbei (Lou and Jankovic 1991; Koller, Busenbark et al. 1992; Louis, Ford et al. 2000).

Falls der ET mehr als eine Entität in sich birgt, liegt eine mögliche Fehlerquelle in der Rekrutierung der Studienteilnehmer und kann evtl. die starke Varianz und Inhomogenität vieler Forschungsergebnisse erklären.

Zusammenfassend steht fest, dass in Anbetracht der hohen Prävalenz dieser Erkrankung die eigentliche Pathophysiologie noch nicht ausreichend charakterisiert ist.

Therapeutische Ansätze sind bis dato nur symptomatisch und leider nicht bei allen Patienten wirkungsvoll oder zeitlich beständig. Zu berücksichtigen ist ebenso der Sachverhalt, dass der ET zumeist eine Erkrankung des höheren Alters ist bzw. in diesem an Schwere zunimmt, und dass die Lebenserwartung, zumindest in den Industrienationen, ständig ansteigt. Eine



noch höhere Prävalenz wird die zukünftige Forderung nach Aufklärung des Krankheitsbildes unterstreichen.

### 3.1 Ausblick

Aussichten auf zukünftige Projekte, die wichtige Erkenntnisse für die Erforschung des ET darstellen, liegen in mehreren Gebieten.

1. Die Bildverarbeitung, wird zunehmend qualitativ und eröffnet seit knapp 30 Jahren stetig steigend die Möglichkeit, non-invasiv Patienten neuropathologisch zu screenen.

Eine wichtige Technik in der Bildverarbeitung ist neben der Kernspintomografie vornehmlich über die Nuklearmedizin etabliert. Moderne PET-Verfahren vermögen eine Reihe der physiologischen Abläufe auf Rezeptorebene aufzuzeigen. Ihr Einsatz ist allerdings mit vergleichsweise hohen finanziellem Aufwand verbunden.

Vielversprechend erscheinen künftige Untersuchungen an GABA-Rezeptoren. Sie sind der Angriffspunkt der meisten ET Medikamente (z.B. Benzodiazepine, Barbiturate, GABA-Abkömmlinge). Zusätzlich ist ein GABA-Rezeptor Knockout Tiermodell geschaffen mit ET Charakteristika (Kralic, Criswell et al. 2005). Der GABA-Agonist Muscimol zeigt ebenfalls am Thalamus direkte tremorlytische Auswirkung. Im Liquor cerebrospinalis sind die GABAergen Konzentrationen vermindert (Mally, Baranyi et al. 1996).

Auch weitere Rezeptoren des ZNS können über das nuklearmedizinische Isotopenverfahren untersucht werden. Insbesondere der in genetischen Studien fokussierte polymorphe Dopaminrezeptor DRD3 ist hierbei denkbar.

2. Der ET ist seit langem als vererbbarer Tremor bekannt, sogar als familiärer Tremor bezeichnet, bevor ihn im letzten Jahrhundert zunehmend die heutige Beschreibung essentiell ablöst.

Mindestens einer von zwei ET-Patienten weist familiäre Belastung auf. Der ET gilt nach den Mendelschen Regeln als autosomal-

dominant vererbt und es ist daher wahrscheinlich, dass auf genetischer Ebene ein Äquivalent der Erkrankung nachweisbar sein muß.

Jüngste Studien haben bereits einige potentielle Chromosomenloci ausfindig gemacht, die allerdings nur an wenigen Patienten wiedererkannt werden können. Die entsprechenden Gene sind zur Zeit noch weitgehend unbekannt und gegenwärtig von hohem wissenschaftlichem Interesse. Die zur Zeit angenommene multigenetische Kausalität ist ein Faktor, der allerdings baldige endgültige Aufklärung erschwert und weiter verzögert.

Die Chromosomenanalyse ist erst seit wenigen Jahren in der ET-Forschung erfolgreich und bietet weiterhin einen potentiellen Ansatz.

3. Eine Möglichkeit, die verantwortlichen neurologischen Veränderungen des ET zu kennzeichnen, liegt in postmortalen Studien, die quantitativ noch stark unterrepräsentiert sind. Auch wenn viele der Obduktionen an ET-Patienten keine Pathologien aufzeigen, so geben auch hier moderne histologische Untersuchungsmethoden neue Anwendungsmöglichkeiten. Im Kontrast hierzu sind viele der Obduktionen älter als 50 Jahre und stellen häufig nur Einzelfallbeschreibungen dar.

Kürzlich sind erstmalig auffällige Kleinhirnpathologien und Veränderungen im Pons beschrieben.

Im Hinblick auf die schwierige Durchführung der Obduktionsstudien (s. Kapitel „Neuroobduktionen“) ist es ein Ziel, zentrumsübergreifend zu kooperieren und Neuropräparate von gut-kategorisierten ET Patienten in einer Brain-bank zu sammeln und zu konservieren, um wissenschaftlichen Untersuchungen zugänglich zu sein (Elble 2006).

Aus den bis dato durchgeführten Obduktionen kann geschlossen werden, dass die neuropathologischen Veränderungen der Patienten wahrscheinlich vorwiegend nicht auf makroskopischer Ebene und eher dezentralisiert in Erscheinung treten.

#### 4. Zusammenfassung:

Der Essentielle Tremor ist eine weltweit verbreitete neurologische Erkrankung mit hoher Inzidenz, deren Hauptmerkmal ein zumeist symmetrischer 5-10 Hz Tremor der oberen Extremitäten ist. Weiterhin ist in einigen Fällen der Kopf betroffen.

Andere Begleiterscheinungen neben dem Tremor sind zwar mit großer Wahrscheinlichkeit assoziiert aber z.Zt. von eher untergeordneter klinischer Wichtigkeit.

Obwohl er typischer Weise erst um das sechste Lebensjahrzehnt in Erscheinung tritt, gibt es zahlreiche Verläufe, bei denen er sich bedeutend früher in jugendlichem Alter, häufig um die zweite Lebensdekade entwickelt.

Der ET ist in vielen Fällen eine vererbare Erkrankung, der Vererbungsmodus am ehesten autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz. Auch andere Faktoren wie Umwelteinflüsse tragen sehr wahrscheinlich zur Entstehung der Erkrankung bei.

Die Erkrankung ist im Verlauf hinsichtlich der betroffenen Körperregionen und der Tremoramplitude häufig zumindest langsam progredient, wobei die Tremorfrequenz geringfügig abnehmen kann. Insgesamt scheint der ET die Lebenserwartung nicht zu verkürzen wobei es allerdings für die Betroffenen zu Einbußen in der Lebensführung und -qualität kommt.

Die Pathogenese des ET ist zur Zeit noch unvollständig verstanden. Ein cerebraler Impulsgeber ist wahrscheinlich, der das Kleinhirn, Teile des Thalamus und weitere Hirnareale mitbetrifft.

Es sind verschiedene Therapiemöglichkeiten gegeben wobei zumeist mit medikamentöser symptomatischer Therapie begonnen wird. Wenn hierdurch keine deutlichen Verbesserungen erzielt werden können und der Leidensdruck des Patienten hoch ist, ist an einem kleinem Patientenkollektiv weiterhin die chirurgische Intervention an beteiligten Hirnstrukturen zu erwägen.

## 5. Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
DBS	Deep brain stimulation
DAT-Scan	Dopamin Transporter Scan
EMG	Elektromyografie
ET	Essentieller Tremor
ET <sub>(IT)</sub>	Essentieller Tremor mit hervorragender Intentionstremorkomponente (engl.: intention tremor)
ET <sub>(PT)</sub>	Essentieller Tremor mit hervorragender Haltetremorkomponente (engl.: postural tremor)
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
Hz	Herz (1/s)
KG	Körpergewicht
Lj	Lebensjahr
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
PET	Positronen Emissions Tomographie
rTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
Tr.	Tractus
TMS	Transkraniale Magnetstimulation
TRS	Tremor Rating Scale
VIM	Nucleus ventralis intermedius
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 6. Literaturverzeichnis

- (2000). "A multicenter assessment of dopamine transporter imaging with DOPASCAN/SPECT in parkinsonism. Parkinson Study Group." Neurology **55**(10): 1540-7.
- Alesch, F., M. M. Pinter, R. J. Hetscher, L. Fertl, A. L. Benabid and W. T. Koos (1995). "Stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in tremor dominated Parkinson's disease and essential tremor." Acta Neurochir (Wien) **136**(1-2): 75-81.
- Anouti, A. and W. C. Koller (1995). "Tremor disorders. Diagnosis and management." West J Med **162**(6): 510-3.
- Antonini, A., R. M. Moresco, C. Gobbo, R. De Notaris, A. Panzacchi, P. Barone, S. Calzetti, A. Negrotti, G. Pezzoli and F. Fazio (2001). "The status of dopamine nerve terminals in Parkinson's disease and essential tremor: a PET study with the tracer [11-C]FE-CIT." Neurol Sci **22**(1): 47-8.
- Arnulf, I., B. P. Bejjani, L. Garma, A. M. Bonnet, P. Damier, B. Pidoux, D. Dormont, P. Cornu, J. P. Derenne and Y. Agid (2000). "Effect of low and high frequency thalamic stimulation on sleep in patients with Parkinson's disease and essential tremor." J Sleep Res **9**(1): 55-62.
- Ashenhurst, E. M. (1973). "The nature of essential tremor." Can Med Assoc J **109**(9): 876-8.
- Bain, P., M. Brin, G. Deuschl, R. Elble, J. Jankovic, L. Findley, W. C. Koller and R. Pahwa (2000). "Criteria for the diagnosis of essential tremor." Neurology **54**(11 Suppl 4): S7.
- Bain, P. G. (2000). "Tremor assessment and quality of life measurements." Neurology **54**(11 Suppl 4): S26-9.
- Bain, P. G., L. J. Findley, P. Atchison, M. Behari, M. Vidailhet, M. Gresty, J. C. Rothwell, P. D. Thompson and C. D. Marsden (1993). "Assessing tremor severity." J Neurol Neurosurg Psychiatry **56**(8): 868-73.
- Bain, P. G., L. J. Findley, P. D. Thompson, M. A. Gresty, J. C. Rothwell, A. E. Harding and C. D. Marsden (1994). "A study of hereditary essential tremor." Brain **117** ( Pt 4): 805-24.
- Barnard, E. A., P. Skolnick, R. W. Olsen, H. Mohler, W. Sieghart, G. Biggio, C. Braestrup, A. N. Bateson and S. Z. Langer (1998). "International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function." Pharmacol Rev **50**(2): 291-313.
- Baruzzi, A., G. Procaccianti, P. Martinelli, R. Riva, F. Denoth, N. Montanaro and E. Lugaresi (1983). "Phenobarbital and propranolol in essential tremor: a double-blind controlled clinical trial." Neurology **33**(3): 296-300.
- Batini, C., J. F. Bernard, C. Buisseret-Delmas, M. Conrath-Verrier and G. Horcholle-Bossavit (1981). "Harmaline-induced tremor. II. Unit activity correlation in the interposito-rubral and oculomotor systems of cat." Exp Brain Res **42**(3-4): 383-91.
- Batini, C., C. Buisseret-Delmas and M. Conrath-Verrier (1978). "[Harmaline-induced tremor and cerebral activities: labeling with 14C-2-deoxyglucose in the rat]." C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D **287**(5): 527-30.
- Batini, C., C. Buisseret-Delmas and M. Conrath-Verrier (1979). "Oливо-cerebellar activity during harmaline-induced tremor. A 2-[14C]deoxyglucose study." Neurosci Lett **12**(2-3): 241-6.

- Batini, C., C. Buisseret-Delmas and M. Conrath-Verrier (1981). "Harmaline-induced tremor. I. Regional metabolic activity as revealed by [14C]2-deoxyglucose in cat." *Exp Brain Res* **42**(3-4): 371-82.
- Benabid, A. L., P. Pollak, D. Gao, D. Hoffmann, P. Limousin, E. Gay, I. Payen and A. Benazzouz (1996). "Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders." *J Neurosurg* **84**(2): 203-14.
- Benamer, T. S., J. Patterson, D. G. Grosset, J. Booij, K. de Bruin, E. van Royen, J. D. Speelman, M. H. Horstink, H. J. Sips, R. A. Dierckx, J. Versijpt, D. Decoo, C. Van Der Linden, D. M. Hadley, M. Doder, A. J. Lees, D. C. Costa, S. Gacinovic, W. H. Oertel, O. Pogarell, H. Hoeffken, K. Joseph, K. Tatsch, J. Schwarz and V. Ries (2000). "Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group." *Mov Disord* **15**(3): 503-10.
- Benito-Leon, J., F. Bermejo-Pareja and E. D. Louis (2005). "Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain." *Neurology* **64**(10): 1721-5.
- Benito-Leon, J., E. D. Louis and F. Bermejo-Pareja (2006). "Elderly-onset essential tremor is associated with dementia." *Neurology* **66**(10): 1500-5.
- Benito-Leon, J., E. D. Louis and F. Bermejo-Pareja (2006). "Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor." *Neurology* **66**(1): 69-74.
- Benito-Leon, J., E. D. Louis and F. Bermejo-Pareja (2007). "Population-based case-control study of cigarette smoking and essential tremor." *Mov Disord*.
- Benito-Leon, J., E. D. Louis and F. Bermejo-Pareja (2007). "Reported Hearing Impairment in Essential Tremor: A Population-Based Case-Control Study." *Neuroepidemiology* **29**(3-4): 213-217.
- Beom, S., D. Cheong, G. Torres, M. G. Caron and K. M. Kim (2004). "Comparative studies of molecular mechanisms of dopamine D2 and D3 receptors for the activation of extracellular signal-regulated kinase." *J Biol Chem* **279**(27): 28304-14.
- Berardelli, A., M. Hallett, J. C. Rothwell, R. Agostino, M. Manfredi, P. D. Thompson and C. D. Marsden (1996). "Single-joint rapid arm movements in normal subjects and in patients with motor disorders." *Brain* **119** ( Pt 2): 661-74.
- Bharucha, N. E., E. P. Bharucha, A. E. Bharucha, A. V. Bhise and B. S. Schoenberg (1988). "Prevalence of Parkinson's disease in the Parsi community of Bombay, India." *Arch Neurol* **45**(12): 1321-3.
- Biary, N., S. M. al Deeb and P. Langenberg (1991). "The effect of flunarizine on essential tremor." *Neurology* **41**(2 ( Pt 1)): 311-2.
- Biary, N., Y. Bahou, M. A. Sofi, W. Thomas and S. M. al Deeb (1995). "The effect of nimodipine on essential tremor." *Neurology* **45**(8): 1523-5.
- Biary, N. and W. Koller (1987). "Kinetic predominant essential tremor: successful treatment with clonazepam." *Neurology* **37**(3): 471-4.
- Blond, S. and J. Siegfried (1991). "Thalamic stimulation for the treatment of tremor and other movement disorders." *Acta Neurochir Suppl (Wien)* **52**: 109-11.
- Boecker, H. and D. J. Brooks (1998). "Functional imaging of tremor." *Mov Disord* **13 Suppl 3**: 64-72.
- Boecker, H., A. J. Wills, A. Ceballos-Baumann, M. Samuel, P. D. Thompson, L. J. Findley and D. J. Brooks (1996). "The effect of ethanol on alcohol-

- responsive essential tremor: a positron emission tomography study." Ann Neurol **39**(5): 650-8.
- Boockvar, J. A., A. Telfeian, G. H. Baltuch, B. Skolnick, T. Simuni, M. Stern, M. L. Schmidt and J. Q. Trojanowski (2000). "Long-term deep brain stimulation in a patient with essential tremor: clinical response and postmortem correlation with stimulator termination sites in ventral thalamus. Case report." J Neurosurg **93**(1): 140-4.
- Brandt, D., Diener (2003). Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen.
- Brennan, K. C., E. C. Jurewicz, B. Ford, S. L. Pullman and E. D. Louis (2002). "Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study." Mov Disord **17**(2): 313-6.
- Brin, M. F., K. E. Lyons, J. Doucette, C. H. Adler, J. N. Caviness, C. L. Comella, R. M. Dubinsky, J. H. Friedman, B. V. Manyam, J. Y. Matsumoto, S. L. Pullman, A. H. Rajput, K. D. Sethi, C. Tanner and W. C. Koller (2001). "A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor." Neurology **56**(11): 1523-8.
- Britton, T. C., P. D. Thompson, B. L. Day, J. C. Rothwell, L. J. Findley and C. D. Marsden (1994). "Rapid wrist movements in patients with essential tremor. The critical role of the second agonist burst." Brain **117** ( Pt 1): 39-47.
- Brodkey, J. A., R. R. Tasker, C. Hamani, M. P. McAndrews, J. O. Dostrovsky and A. M. Lozano (2004). "Tremor cells in the human thalamus: differences among neurological disorders." J Neurosurg **101**(1): 43-7.
- Brooks, D. J., E. D. Playford, V. Ibanez, G. V. Sawle, P. D. Thompson, L. J. Findley and C. D. Marsden (1992). "Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-dopa PET study." Neurology **42**(8): 1554-60.
- Bucher, S. F., K. C. Seelos, R. C. Dodel, M. Reiser and W. H. Oertel (1997). "Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging." Ann Neurol **41**(1): 32-40.
- Burne, J. A., M. W. Hayes, V. S. Fung, C. Yiannikas and D. Boljevac (2002). "The contribution of tremor studies to diagnosis of parkinsonian and essential tremor: a statistical evaluation." J Clin Neurosci **9**(3): 237-42.
- Busenbark, K., R. Pahwa, J. Hubble, K. Hopfensperger, W. Koller and K. Pogrebra (1993). "Double-blind controlled study of methazolamide in the treatment of essential tremor." Neurology **43**(5): 1045-7.
- Busenbark, K., R. Pahwa, J. Hubble and W. Koller (1992). "The effect of acetazolamide on essential tremor: an open-label trial." Neurology **42**(7): 1394-5.
- Busenbark, K. L., S. J. Huber, G. Greer, R. Pahwa and W. C. Koller (1992). "Olfactory function in essential tremor." Neurology **42**(8): 1631-2.
- Busenbark, K. L., J. Nash, S. Nash, J. P. Hubble and W. C. Koller (1991). "Is essential tremor benign?" Neurology **41**(12): 1982-3.
- Bushara, K. O., S. R. Goldstein, G. J. Grimes, Jr., A. H. Burstein and M. Hallett (2004). "Pilot trial of 1-octanol in essential tremor." Neurology **62**(1): 122-4.
- Bushara, K. O., T. Malik and R. E. Exconde (2005). "The effect of levetiracetam on essential tremor." Neurology **64**(6): 1078-80.
- Caccia, M. R., M. Osio, V. Galimberti, G. Cataldi and A. Mangoni (1989). "Propranolol, clonidine, urapidil and trazodone infusion in essential tremor: a double-blind crossover trial." Acta Neurol Scand **79**(5): 379-83.

- Calzetti, S., L. J. Findley, M. A. Gresty, E. Perucca and A. Richens (1981). "Metoprolol and propranolol in essential tremor: a double-blind, controlled study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **44**(9): 814-9.
- Calzetti, S., L. J. Findley, E. Perucca and A. Richens (1982). "Controlled study of metoprolol and propranolol during prolonged administration in patients with essential tremor." J Neurol Neurosurg Psychiatry **45**(10): 893-7.
- Calzetti, S., E. Sasso, M. Baratti and R. Fava (1990). "Clinical and computer-based assessment of long-term therapeutic efficacy of propranolol in essential tremor." Acta Neurol Scand **81**(5): 392-6.
- Calzetti, S., E. Sasso, A. Negrotti, M. Baratti and R. Fava (1992). "Effect of propranolol in head tremor: quantitative study following single-dose and sustained drug administration." Clin Neuropharmacol **15**(6): 470-6.
- Caparros-Lefebvre, D., M. M. Ruchoux, S. Blond, H. Petit and G. Percheron (1994). "Long-term thalamic stimulation in Parkinson's disease: postmortem anatomoclinical study." Neurology **44**(10): 1856-60.
- Carpenter, M. A., R. Pahwa, K. L. Miyawaki, S. B. Wilkinson, J. P. Searl and W. C. Koller (1998). "Reduction in voice tremor under thalamic stimulation." Neurology **50**(3): 796-8.
- Carpenter, M. B. (1956). "A study of the red nucleus in the rhesus monkey; anatomic degenerations and physiologic effects resulting from localized lesions of the red nucleus." J Comp Neurol **105**(2): 195-249.
- Carpenter, M. B. and G. R. Hanna (1962). "Effects of thalamic lesions upon cerebellar dyskinesia in the rhesus monkey." J Comp Neurol **119**: 127-47.
- Ceballos-Baumann (2005). Bewegungsstörungen. Stuttgart, Ceballos-Baumann, Conrad.
- Ceballos-Baumann, A. O., H. Boecker, W. Fogel, F. Alesch, P. Bartenstein, B. Conrad, N. Diederich, I. von Falkenhayn, J. R. Moringlane, M. Schwaiger and V. M. Tronnier (2001). "Thalamic stimulation for essential tremor activates motor and deactivates vestibular cortex." Neurology **56**(10): 1347-54.
- Ceravolo, R., S. Salvetti, P. Piccini, C. Lucetti, G. Gambaccini and U. Bonuccelli (1999). "Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor." Mov Disord **14**(3): 468-72.
- Chatterjee, A., E. C. Jurewicz, L. M. Applegate and E. D. Louis (2004). "Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **75**(7): 958-61.
- Cleeves, L. and L. J. Findley (1984). "Beta-adrenoreceptor mechanisms in essential tremor: a comparative single dose study of the effect of a non-selective and a beta-2 selective adrenoreceptor antagonist." J Neurol Neurosurg Psychiatry **47**(9): 976-82.
- Cleeves, L. and L. J. Findley (1987). "Variability in amplitude of untreated essential tremor." J Neurol Neurosurg Psychiatry **50**(6): 704-8.
- Cleeves, L. and L. J. Findley (1990). "Trazodone is ineffective in essential tremor." J Neurol Neurosurg Psychiatry **53**(3): 268-9.
- Cohen, O., S. Pullman, E. Jurewicz, D. Watner and E. D. Louis (2003). "Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics." Arch Neurol **60**(3): 405-10.
- Colebatch, J. G., L. J. Findley, R. S. Frackowiak, C. D. Marsden and D. J. Brooks (1990). "Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor." Lancet **336**(8722): 1028-30.



- Connor, G. S. (2002). "A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor." Neurology **59**(1): 132-4.
- Conrad, B. and V. B. Brooks (1975). "[Cerebellar movement disorders in monkeys. Comparison of rapidly alternating and slower target movements during cooling of the dentate nucleus (author's transl)]." J Neurol **209**(3): 165-79.
- Cooper, C., V. G. Evidente, J. G. Hentz, C. H. Adler, J. N. Caviness and K. Gwinn-Hardy (2000). "The effect of temperature on hand function in patients with tremor." J Hand Ther **13**(4): 276-88.
- Critchley, E. (1972). "Clinical manifestations of essential tremor." J Neurol Neurosurg Psychiatry **35**(3): 365-72.
- Critchley, M. (1949). "Observations On Essential (Heredofamilial) Tremor." Brain **72**: 113-139.
- Curran, T. and A. E. Lang (1993). "Flunarizine in essential tremor." Clin Neuropharmacol **16**(5): 460-3.
- Daniels, C., M. Peller, S. Wolff, K. Alfke, K. Witt, C. Gaser, O. Jansen, H. R. Siebner and G. Deuschl (2006). "Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor." Neurology **67**(8): 1452-6.
- Davis, C. H., Jr. and E. C. Kunkle (1951). "Benign essential (heredofamilial) tremor." AMA Arch Intern Med **87**(6): 808-16.
- Deng, H., W. D. Le, Y. Guo, M. S. Huang, W. J. Xie and J. Jankovic (2005). "Extended study of A265G variant of HS1BP3 in essential tremor and Parkinson disease." Neurology **65**(4): 651-2.
- Deuschl, G. (1999). "Differential diagnosis of tremor." J Neural Transm Suppl **56**: 211-20.
- Deuschl, G., P. Bain and M. Brin (1998). "Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee." Mov Disord **13 Suppl 3**: 2-23.
- Deuschl, G., R. Wenzelburger, K. Loffler, J. Raethjen and H. Stolze (2000). "Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor." Brain **123 ( Pt 8)**: 1568-80.
- Dietrichson, P. and E. Espen (1987). "Primidone and propranolol in essential tremor: a study based on quantitative tremor recording and plasma anticonvulsant levels." Acta Neurol Scand **75**(5): 332-40.
- Dogu, O., S. Sevim, E. D. Louis, H. Kalegasi and M. Aral (2004). "Reduced body mass index in patients with essential tremor: a population-based study in the province of Mersin, Turkey." Arch Neurol **61**(3): 386-9.
- Doty, R. L., D. A. Deems and S. Stellar (1988). "Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration." Neurology **38**(8): 1237-44.
- Duane, D. D. and K. J. Vermilion (2002). "Cognitive deficits in patients with essential tremor." Neurology **58**(11): 1706; author reply 1706.
- Duncan, R., I. Bone and I. D. Melville (1988). "Essential tremor cured by infarction adjacent to the thalamus." J Neurol Neurosurg Psychiatry **51**(4): 591-2.
- Dupuis, M. J., P. J. Delwaide, D. Boucquey and R. E. Gonsette (1989). "Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke." Mov Disord **4**(2): 183-7.
- Duus (1995). Neurologisch-topische Diagnostik. Stuttgart, Duus.
- Duval, C., A. F. Sadikot and M. Panisset (2006). "Bradykinesia in patients with essential tremor." Brain Res **1115**(1): 213-6.
- Elble, R. J. (1986). "Physiologic and essential tremor." Neurology **36**(2): 225-31.

- Elble, R. J. (1995). "The role of aging in the clinical expression of essential tremor." Exp Gerontol **30**(3-4): 337-47.
- Elble, R. J. (1996). "Central mechanisms of tremor." J Clin Neurophysiol **13**(2): 133-44.
- Elble, R. J. (1998). "Tremor in ostensibly normal elderly people." Mov Disord **13**(3): 457-64.
- Elble, R. J. (2000). "Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis." Neurology **54**(11 Suppl 4): S2-6.
- Elble, R. J. (2000). "Essential tremor frequency decreases with time." Neurology **55**(10): 1547-51.
- Elble, R. J. (2002). "Essential tremor is a monosymptomatic disorder." Mov Disord **17**(4): 633-7.
- Elble, R. J. (2006). "Report from a U.S. conference on essential tremor." Mov Disord **21**(12): 2052-61.
- Elble, R. J., K. E. Lyons and R. Pahwa (2007). "Levetiracetam is not effective for essential tremor." Clin Neuropharmacol **30**(6): 350-6.
- Elble, R. J., M. H. Schieber and W. T. Thach, Jr. (1984). "Activity of muscle spindles, motor cortex and cerebellar nuclei during action tremor." Brain Res **323**(2): 330-4.
- Findley, L. J., L. Cleeves and S. Calzetti (1985). "Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled clinical study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **48**(9): 911-5.
- Galvez-Jimenez, N. and M. Hargreave (2000). "Topiramate and essential tremor." Ann Neurol **47**(6): 837-8.
- Garcia Ruiz, P. J., J. Garcia de Yébenes Prous and J. Jimenez Jimenez (1993). "Effect of nifedipine on essential tremor: brief report." Clin Neuropharmacol **16**(5): 456-9.
- Gasparini, M., V. Bonifati, E. Fabrizio, G. Fabbrini, L. Brusa, G. L. Lenzi and G. Meco (2001). "Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study." J Neurol **248**(5): 399-402.
- Gatto, E. M., M. C. Roca, G. Raina and F. Micheli (2003). "Low doses of topiramate are effective in essential tremor: a report of three cases." Clin Neuropharmacol **26**(6): 294-6.
- Gemba, H., K. Sasaki, Y. Yoneda, S. Hashimoto and N. Mizuno (1980). "Tremor in the monkey with a cerebellar lesion." Exp Neurol **69**(1): 173-82.
- George, M. S. and R. B. Lydiard (1994). "Social phobia secondary to physical disability. A review of benign essential tremor (BET) and stuttering." Psychosomatics **35**(6): 520-3.
- Gerstenbrand, F., D. Klingler and B. Pfeiffer (1982). "[Essential tremor: phenomenology and epidemiology (author's transl)]." Nervenarzt **53**(1): 46-53.
- Giller, C. A. and R. B. Dewey, Jr. (2002). "Ventralis intermedius thalamotomy can succeed when ventralis intermedius thalamic stimulation fails: report of 2 cases for tremor." Stereotact Funct Neurosurg **79**(1): 51-6.
- Gilman, S., D. Carr and J. Hollenberg (1976). "Kinematic effects of deafferentation and cerebellar ablation." Brain **99**(2): 311-30.
- Gironell, A., J. Kulisevsky, M. Barbanj, D. Lopez-Villegas, G. Hernandez and B. Pascual-Sedano (1999). "A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor." Arch Neurol **56**(4): 475-80.

- Gironell, A., J. Kulisevsky, J. Lorenzo, M. Barbanj, B. Pascual-Sedano and P. Otermin (2002). "Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study." *Arch Neurol* **59**(3): 413-7.
- Gorman, W. P., R. Cooper, P. Pocock and M. J. Campbell (1986). "A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **49**(1): 64-8.
- Gourie-Devi, M., M. G. Ramu and B. S. Venkataram (1991). "Treatment of Parkinson's disease in 'Ayurveda' (ancient Indian system of medicine): discussion paper." *J R Soc Med* **84**(8): 491-2.
- Growdon, J. H., B. T. Shahani and R. R. Young (1975). "The effect of alcohol on essential tremor." *Neurology* **25**(3): 259-62.
- Guan, X. M. and S. J. Peroutka (1990). "Basic mechanisms of action of drugs used in the treatment of essential tremor." *Clin Neuropharmacol* **13**(3): 210-23.
- Gulcher, J. R., P. Jonsson, A. Kong, K. Kristjansson, M. L. Frigge, A. Karason, I. E. Einarsdottir, H. Stefansson, A. S. Einarsdottir, S. Sigurthorardottir, S. Baldursson, S. Bjornsdottir, S. M. Hrafnkelsdottir, F. Jakobsson, J. Benedickz and K. Stefansson (1997). "Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13." *Nat Genet* **17**(1): 84-7.
- Gunal, D. I., N. Afsar, N. Bekiroglu and S. Aktan (2000). "New alternative agents in essential tremor therapy: double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide." *Neurol Sci* **21**(5): 315-7.
- Haerer, A. F., D. W. Anderson and B. S. Schoenberg (1982). "Prevalence of essential tremor. Results from the Copiah County study." *Arch Neurol* **39**(12): 750-1.
- Hallett, M. (1991). "Classification and treatment of tremor." *Jama* **266**(8): 1115-7.
- Hallett, M. and R. M. Dubinsky (1993). "Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor." *J Neurol Sci* **114**(1): 45-8.
- Hallett, M., J. Ravits, R. M. Dubinsky, M. M. Gillespie and A. Moinfar (1991). "A double-blind trial of isoniazid for essential tremor and other action tremors." *Mov Disord* **6**(3): 253-6.
- Halliday, D. M., B. A. Conway, S. F. Farmer, U. Shahani, A. J. Russell and J. R. Rosenberg (2000). "Coherence between low-frequency activation of the motor cortex and tremor in patients with essential tremor." *Lancet* **355**(9210): 1149-53.
- Handforth, A. and S. E. Krahl (2001). "Suppression of harmaline-induced tremor in rats by vagus nerve stimulation." *Mov Disord* **16**(1): 84-8.
- Handforth, A. and F. C. Martin (2004). "Pilot efficacy and tolerability: a randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam for essential tremor." *Mov Disord* **19**(10): 1215-21.
- Handforth, A., W. G. Ondo, S. Tatter, G. W. Mathern, R. K. Simpson, Jr., F. Walker, J. P. Sutton, J. P. Hubble and J. Jankovic (2003). "Vagus nerve stimulation for essential tremor: a pilot efficacy and safety trial." *Neurology* **61**(10): 1401-5.
- Hardesty, D. E., D. M. Maraganore, J. Y. Matsumoto and E. D. Louis (2004). "Increased risk of head tremor in women with essential tremor: longitudinal data from the Rochester Epidemiology Project." *Mov Disord* **19**(5): 529-33.
- Hariz, M. I., P. Shamsogvara, F. Johansson, G. Hariz and H. Fodstad (1999). "Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor." *Stereotact Funct Neurosurg* **72**(2-4): 208-18.

- Hawkes, C. (2003). "Olfaction in neurodegenerative disorder." Mov Disord **18**(4): 364-72.
- Hellwig, B., S. Haussler, M. Lauk, B. Guschlbauer, B. Koster, R. Kristeva-Feige, J. Timmer and C. H. Lucking (2000). "Tremor-correlated cortical activity detected by electroencephalography." Clin Neurophysiol **111**(5): 806-9.
- Hellwig, B., S. Haussler, B. Schelter, M. Lauk, B. Guschlbauer, J. Timmer and C. H. Lucking (2001). "Tremor-correlated cortical activity in essential tremor." Lancet **357**(9255): 519-23.
- Helmchen, C., A. Hagenow, J. Miesner, A. Sprenger, H. Rambold, R. Wenzelburger, W. Heide and G. Deuschl (2003). "Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction." Brain **126**(Pt 6): 1319-32.
- Hertegard, S., S. Granqvist and P. A. Lindestad (2000). "Botulinum toxin injections for essential voice tremor." Ann Otol Rhinol Laryngol **109**(2): 204-9.
- Higgins, J. J., J. Jankovic, R. Q. Lombardi, J. Pucilowska, E. K. Tan, T. Ashizawa and M. U. Ruszczyk (2003). "Haplotype analysis of the ETM2 locus in familial essential tremor." Neurogenetics **4**(4): 185-9.
- Higgins, J. J., R. Q. Lombardi, J. Pucilowska, J. Jankovic, E. K. Tan and J. P. Rooney (2005). "A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor." Neurology **64**(3): 417-21.
- Higgins, J. J., R. Q. Lombardi, E. K. Tan, J. Jankovic, J. Pucilowska and J. P. Rooney (2004). "Haplotype analysis at the ETM2 locus in a Singaporean sample with familial essential tremor." Clin Genet **66**(4): 353-7.
- Higgins, J. J., J. M. Loveless, J. Jankovic and P. I. Patel (1998). "Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families." Mov Disord **13**(6): 972-7.
- Higgins, J. J., L. T. Pho and L. E. Nee (1997). "A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25." Mov Disord **12**(6): 859-64.
- Hirai, T., M. Miyazaki, H. Nakajima, T. Shibasaki and C. Ohye (1983). "The correlation between tremor characteristics and the predicted volume of effective lesions in stereotaxic nucleus ventralis intermedius thalamotomy." Brain **106** ( Pt 4): 1001-18.
- Hopf, D., Diener, Reichmann (1999). Neurologie In Praxis Und Klinik. Stuttgart, Hopf, Deuschl, Diener, Reichmann.
- Hornabrook, R. W. and J. T. Nagurney (1975). "Auyana head noddors: essential heredo-familial tremor in the Eastern Highlands." P N G Med J **18**(4): 214-9.
- Hornabrook, R. W. and J. T. Nagurney (1976). "Essential tremor in Papua, New Guinea." Brain **99**(4): 659-72.
- Hsu, Y. D., M. K. Chang, S. C. Sung, H. H. Hsein and J. C. Deng (1990). "Essential tremor: clinical, electromyographical and pharmacological studies in 146 Chinese patients." Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) **45**(2): 93-9.
- Hua, S. E. and F. A. Lenz (2005). "Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits." J Neurophysiol **93**(1): 117-27.
- Hua, S. E., F. A. Lenz, T. A. Zirh, S. G. Reich and P. M. Dougherty (1998). "Thalamic neuronal activity correlated with essential tremor." J Neurol Neurosurg Psychiatry **64**(2): 273-6.
- Hubble, J. P., K. L. Busenbark, R. Pahwa, K. Lyons and W. C. Koller (1997). "Clinical expression of essential tremor: effects of gender and age." Mov Disord **12**(6): 969-72.

- Hubble, J. P., K. L. Busenbark, S. Wilkinson, R. D. Penn, K. Lyons and W. C. Koller (1996). "Deep brain stimulation for essential tremor." Neurology **46**(4): 1150-3.
- Huber, S. J. and G. W. Paulson (1988). "Efficacy of alprazolam for essential tremor." Neurology **38**(2): 241-3.
- Illarioshkin, S. N., R. A. Rakhmonov, I. A. Ivanova-Smolenskaia, A. Brice, E. D. Markova, N. I. Miklina, S. A. Kliushnikov and S. A. Limborskaia (2002). "[Molecular genetic analysis of essential tremor]." Genetika **38**(12): 1704-9.
- Jager, B. V. and T. King (1955). "Hereditary tremor." AMA Arch Intern Med **95**(6): 788-93.
- Jain, S., S. E. Lo and E. D. Louis (2006). "Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor?" Arch Neurol **63**(8): 1100-4.
- Jankovic, J. (2002). "Essential tremor: a heterogenous disorder." Mov Disord **17**(4): 638-44.
- Jankovic, J., J. Madisetty and K. D. Vuong (2004). "Essential tremor among children." Pediatrics **114**(5): 1203-5.
- Jankovic, J. and J. L. Noebels (2005). "Genetic mouse models of essential tremor: are they essential?" J Clin Invest **115**(3): 584-6.
- Jankovic, J., K. Schwartz, W. Clemence, A. Aswad and J. Mordaunt (1996). "A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor." Mov Disord **11**(3): 250-6.
- Jeanneteau, F., B. Funalot, J. Jankovic, H. Deng, J. P. Lagarde, G. Lucotte and P. Sokoloff (2006). "A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(28): 10753-8.
- Jefferson, D., P. Jenner and C. D. Marsden (1979). "beta-Adrenoreceptor antagonists in essential tremor." J Neurol Neurosurg Psychiatry **42**(10): 904-9.
- Jenkins, I. H., P. G. Bain, J. G. Colebatch, P. D. Thompson, L. J. Findley, R. S. Frackowiak, C. D. Marsden and D. J. Brooks (1993). "A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections." Ann Neurol **34**(1): 82-90.
- Koller, W., G. Herbster and S. Cone (1986). "Clonidine in the treatment of essential tremor." Mov Disord **1**(4): 235-7.
- Koller, W. C. (1983). "Alcoholism in essential tremor." Neurology **33**(8): 1074-6.
- Koller, W. C. (1983). "Nadolol in essential tremor." Neurology **33**(8): 1076-7.
- Koller, W. C. (1984). "Amantadine in essential tremor." Ann Neurol **16**(5): 621-2.
- Koller, W. C. (1984). "Propranolol therapy for essential tremor of the head." Neurology **34**(8): 1077-9.
- Koller, W. C. (1985). "Long-acting propranolol in essential tremor." Neurology **35**(1): 108-10.
- Koller, W. C. (1989). "Tradozone in essential tremor. Probe of serotonergic mechanisms." Clin Neuropharmacol **12**(2): 134-7.
- Koller, W. C. and N. Biary (1984). "Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol." Neurology **34**(2): 221-2.
- Koller, W. C., K. Busenbark, C. Gray, R. S. Hassanein and R. Dubinsky (1992). "Classification of essential tremor." Clin Neuropharmacol **15**(2): 81-7.
- Koller, W. C., K. Busenbark and K. Miner (1994). "The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group." Ann Neurol **35**(6): 717-23.

- Koller, W. C. and S. J. Huber (1989). "Tremor disorders of aging: diagnosis and management." Geriatrics **44**(5): 33-6, 41.
- Koller, W. C., K. E. Lyons, S. B. Wilkinson and R. Pahwa (1999). "Efficacy of unilateral deep brain stimulation of the VIM nucleus of the thalamus for essential head tremor." Mov Disord **14**(5): 847-50.
- Koller, W. C. and V. L. Royse (1986). "Efficacy of primidone in essential tremor." Neurology **36**(1): 121-4.
- Koller, W. C. and F. A. Rubino (1985). "Combined resting-postural tremors." Arch Neurol **42**(7): 683-4.
- Koller, W. C. and B. Vetere-Overfield (1989). "Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor." Neurology **39**(12): 1587-8.
- Koster, B., G. Deuschl, M. Lauk, J. Timmer, B. Guschlbauer and C. H. Lucking (2002). "Essential tremor and cerebellar dysfunction: abnormal ballistic movements." J Neurol Neurosurg Psychiatry **73**(4): 400-5.
- Kovach, M. J., J. Ruiz, K. Kimonis, S. Mueed, S. Sinha, C. Higgins, S. Elble, R. Elble and V. E. Kimonis (2001). "Genetic heterogeneity in autosomal dominant essential tremor." Genet Med **3**(3): 197-9.
- Krack, P. u. D., G. (1999). Neurologie in Praxis und Klinik.
- Kralic, J. E., H. E. Criswell, J. L. Osterman, T. K. O'Buckley, M. E. Wilkie, D. B. Matthews, K. Hamre, G. R. Breese, G. E. Homanics and A. L. Morrow (2005). "Genetic essential tremor in gamma-aminobutyric acidA receptor alpha1 subunit knockout mice." J Clin Invest **115**(3): 774-9.
- Lacritz, L. H., R. Dewey, Jr., C. Giller and C. M. Cullum (2002). "Cognitive functioning in individuals with "benign" essential tremor." J Int Neuropsychol Soc **8**(1): 125-9.
- Lakie, M., L. A. Arblaster, R. C. Roberts and T. R. Varma (1992). "Effect of stereotactic thalamic lesion on essential tremor." Lancet **340**(8813): 206-7.
- Lamarre, Y. (1975). "Tremorgenic mechanisms in primates." Adv Neurol **10**: 23-34.
- Lamarre, Y. and L. A. Mercier (1971). "Neurophysiological studies of harmaline-induced tremor in the cat." Can J Physiol Pharmacol **49**(12): 1049-58.
- Larsen, T. A. and D. B. Calne (1983). "Essential tremor." Clin Neuropharmacol **6**(3): 185-206.
- Larsson, T. and T. Sjogren (1960). "Essential tremor: a clinical and genetic population study." Acta Psychiatr Scand Suppl **36**(144): 1-176.
- Lee, M. S., Y. D. Kim, J. H. Im, H. J. Kim, J. O. Rinne and K. P. Bhatia (1999). "123I-IPT brain SPECT study in essential tremor and Parkinson's disease." Neurology **52**(7): 1422-6.
- Leehey, M. A., R. P. Munhoz, A. E. Lang, J. A. Brunberg, J. Grigsby, C. Greco, S. Jacquemont, F. Tassone, A. M. Lozano, P. J. Hagerman and R. J. Hagerman (2003). "The fragile X premutation presenting as essential tremor." Arch Neurol **60**(1): 117-21.
- Leigh, P. N., D. Jefferson, A. Twomey and C. D. Marsden (1983). "Beta-adrenoreceptor mechanisms in essential tremor; a double-blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol." J Neurol Neurosurg Psychiatry **46**(8): 710-5.
- Limousin, P., J. D. Speelman, F. Gielen and M. Janssens (1999). "Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor." J Neurol Neurosurg Psychiatry **66**(3): 289-96.
- Llinas, R. and R. A. Volkind (1973). "The olivo-cerebellar system: functional properties as revealed by harmaline-induced tremor." Exp Brain Res **18**(1): 69-87.

- Lombardi, W. J., D. J. Woolston, J. W. Roberts and R. E. Gross (2001). "Cognitive deficits in patients with essential tremor." *Neurology* **57**(5): 785-90.
- Longe, A. C. (1985). "Essential tremor in Nigerians: a prospective study of 35 cases." *East Afr Med J* **62**(9): 672-6.
- Lorenz, D., H. Frederiksen, H. Moises, F. Kopper, G. Deuschl and K. Christensen (2004). "High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age." *Neurology* **62**(2): 208-11.
- Lou, J. S. and J. Jankovic (1991). "Essential tremor: clinical correlates in 350 patients." *Neurology* **41**(2 ( Pt 1)): 234-8.
- Louis, E. D. (2000). "Essential tremor." *Arch Neurol* **57**(10): 1522-4.
- Louis, E. D. (2006). "Essential tremor." *Clin Geriatr Med* **22**(4): 843-57, vii.
- Louis, E. D., L. Applegate, J. H. Graziano, M. Parides, V. Slavkovich and H. K. Bhat (2005). "Interaction between blood lead concentration and delta-aminolevulinic acid dehydratase gene polymorphisms increases the odds of essential tremor." *Mov Disord* **20**(9): 1170-7.
- Louis, E. D., L. M. Applegate, P. Factor-Litvak, M. K. Parides and L. Andrews (2004). "Essential tremor: occupational exposures to manganese and organic solvents." *Neurology* **63**(11): 2162-4.
- Louis, E. D., L. Barnes, K. J. Wendt, B. Ford, M. Sangiorgio, S. Tabbal, L. Lewis, P. Kaufmann, C. Moskowitz, C. L. Comella, C. C. Goetz and A. E. Lang (2001). "A teaching videotape for the assessment of essential tremor." *Mov Disord* **16**(1): 89-93.
- Louis, E. D., L. F. Barnes, B. Ford, S. L. Pullman and Q. Yu (2000). "Ethnic differences in essential tremor." *Arch Neurol* **57**(5): 723-7.
- Louis, E. D., J. Benito-Leon, R. Ottman and F. Bermejo-Pareja (2007). "A population-based study of mortality in essential tremor." *Neurology* **69**(21): 1982-9.
- Louis, E. D., S. M. Bromley, E. C. Jurewicz and D. Watner (2002). "Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity." *Neurology* **59**(10): 1631-3.
- Louis, E. D. and O. Dogu (2007). "Does Age of Onset in Essential Tremor Have a Bimodal Distribution? Data from a Tertiary Referral Setting and a Population-Based Study." *Neuroepidemiology* **29**(3-4): 208-212.
- Louis, E. D., L. S. t. Dure and S. Pullman (2001). "Essential tremor in childhood: a series of nineteen cases." *Mov Disord* **16**(5): 921-3.
- Louis, E. D., P. Factor-Litvak, M. Parides, L. Andrews, R. M. Santella and M. S. Wolff (2006). "Organochlorine pesticide exposure in essential tremor: a case-control study using biological and occupational exposure assessments." *Neurotoxicology* **27**(4): 579-86.
- Louis, E. D., E. Fernandez-Alvarez, L. S. t. Dure, S. Frucht and B. Ford (2005). "Association between male gender and pediatric essential tremor." *Mov Disord* **20**(7): 904-6.
- Louis, E. D., B. Ford and L. F. Barnes (2000). "Clinical subtypes of essential tremor." *Arch Neurol* **57**(8): 1194-8.
- Louis, E. D., B. Ford and S. Frucht (2003). "Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan." *Mov Disord* **18**(4): 432-6.
- Louis, E. D., B. Ford, S. Frucht, L. F. Barnes, X. T. M and R. Ottman (2001). "Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study." *Ann Neurol* **49**(6): 761-9.

- Louis, E. D., B. Ford, S. Frucht and R. Ottman (2001). "Mild tremor in relatives of patients with essential tremor: what does this tell us about the penetrance of the disease?" Arch Neurol **58**(10): 1584-9.
- Louis, E. D., B. Ford, H. Lee, H. Andrews and G. Cameron (1998). "Diagnostic criteria for essential tremor: a population perspective." Arch Neurol **55**(6): 823-8.
- Louis, E. D., B. Ford, S. Pullman and K. Baron (1998). "How normal is 'normal'? Mild tremor in a multiethnic cohort of normal subjects." Arch Neurol **55**(2): 222-7.
- Louis, E. D., L. S. Honig, J. P. Vonsattel, D. M. Maraganore, S. Borden and C. B. Moskowitz (2005). "Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study." Arch Neurol **62**(6): 1004-7.
- Louis, E. D. and E. C. Jurewicz (2003). "Olfaction in essential tremor patients with and without isolated rest tremor." Mov Disord **18**(11): 1387-9.
- Louis, E. D., E. C. Jurewicz, L. Applegate, P. Factor-Litvak, M. Parides, L. Andrews, V. Slavkovich, J. H. Graziano, S. Carroll and A. Todd (2003). "Association between essential tremor and blood lead concentration." Environ Health Perspect **111**(14): 1707-11.
- Louis, E. D., E. C. Jurewicz, L. Applegate, J. A. Luchsinger, P. Factor-Litvak and M. Parides (2004). "Semiquantitative study of current coffee, caffeine, and ethanol intake in essential tremor cases and controls." Mov Disord **19**(5): 499-504.
- Louis, E. D., E. C. Jurewicz and M. K. Parides (2005). "Case-control study of nutritional antioxidant intake in essential tremor." Neuroepidemiology **24**(4): 203-8.
- Louis, E. D., K. Marder, L. Cote, S. Pullman, B. Ford, D. Wilder, M. X. Tang, R. Lantigua, B. Gurland and R. Mayeux (1995). "Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY." Arch Neurol **52**(12): 1201-5.
- Louis, E. D., K. Marder, E. C. Jurewicz, D. Watner, G. Levy and H. Mejia-Santana (2002). "Body mass index in essential tremor." Arch Neurol **59**(8): 1273-7.
- Louis, E. D. and R. Ottman (2006). "Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor." Mov Disord **21**(11): 1980-6.
- Louis, E. D., R. Ottman and W. A. Hauser (1998). "How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world." Mov Disord **13**(1): 5-10.
- Louis, E. D., D. C. Shungu, S. Chan, X. Mao, E. C. Jurewicz and D. Watner (2002). "Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study." Neurosci Lett **333**(1): 17-20.
- Louis, E. D., D. C. Shungu, X. Mao, S. Chan and E. C. Jurewicz (2004). "Cerebellar metabolic symmetry in essential tremor studied with 1H magnetic resonance spectroscopic imaging: implications for disease pathology." Mov Disord **19**(6): 672-7.
- Louis, E. D., J. P. Vonsattel, L. S. Honig, G. W. Ross, K. E. Lyons and R. Pahwa (2006). "Neuropathologic findings in essential tremor." Neurology **66**(11): 1756-9.
- Louis, E. D., K. J. Wendt, S. L. Pullman and B. Ford (1998). "Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor." Arch Neurol **55**(12): 1553-9.



- Louis, E. D., W. Zheng, E. C. Jurewicz, D. Watner, J. Chen, P. Factor-Litvak and M. Parides (2002). "Elevation of blood beta-carboline alkaloids in essential tremor." Neurology **59**(12): 1940-4.
- Lyons, K. E., R. Pahwa, C. L. Comella, M. S. Eisa, R. J. Elble, S. Fahn, J. Jankovic, J. L. Juncos, W. C. Koller, W. G. Ondo, K. D. Sethi, M. B. Stern, C. M. Tanner, R. Tintner and R. L. Watts (2003). "Benefits and risks of pharmacological treatments for essential tremor." Drug Saf **26**(7): 461-81.
- Lyons, K. E., S. B. Wilkinson and R. Pahwa (2006). "Stimulation of the motor cortex for disabling essential tremor." Clin Neurol Neurosurg **108**(6): 564-7.
- Ma, S., T. L. Davis, M. A. Blair, J. Y. Fang, Y. Bradford, J. L. Haines and P. Hedera (2006). "Familial essential tremor with apparent autosomal dominant inheritance: should we also consider other inheritance modes?" Mov Disord **21**(9): 1368-74.
- Mally, J., M. Baranyi and E. S. Vizi (1996). "Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor." J Neural Transm **103**(5): 555-60.
- Mally, J. and T. W. Stone (1991). "The effect of theophylline on essential tremor: the possible role of GABA." Pharmacol Biochem Behav **39**(2): 345-9.
- Mally, J. and T. W. Stone (1995). "Efficacy of an adenosine antagonist, theophylline, in essential tremor: comparison with placebo and propranolol." J Neurol Sci **132**(2): 129-32.
- Marshall, J. (1962). "Observations on essential tremor." J Neurol Neurosurg Psychiatry **25**: 122-5.
- Martin, F. C., A. Thu Le and A. Handforth (2005). "Harmaline-induced tremor as a potential preclinical screening method for essential tremor medications." Mov Disord **20**(3): 298-305.
- McAuley, J. H. (2001). "Does essential tremor originate in the cerebral cortex?" Lancet **357**(9255): 492-4.
- McConnell, P. and M. Berry (1979). "The effects of postnatal lead exposure on Purkinje cell dendritic development in the rat." Neuropathol Appl Neurobiol **5**(2): 115-32.
- McDowell, F. H. (1989). "The use of glutethimide for treatment of essential tremor." Mov Disord **4**(1): 75-80.
- Micheli, F., M. G. Cersosimo, G. Raina and E. Gatto (2002). "Quetiapine and essential tremor." Clin Neuropharmacol **25**(6): 303-6.
- Mihic, S. J., Q. Ye, M. J. Wick, V. V. Koltchine, M. D. Krasowski, S. E. Finn, M. P. Mascia, C. F. Valenzuela, K. K. Hanson, E. P. Greenblatt, R. A. Harris and N. L. Harrison (1997). "Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors." Nature **389**(6649): 385-9.
- Milanov, I. (2001). "Electromyographic differentiation of tremors." Clin Neurophysiol **112**(9): 1626-32.
- Molnar, G. F., A. Sailer, C. A. Gunraj, D. I. Cunic, A. E. Lang, A. M. Lozano, E. Moro and R. Chen (2005). "Changes in cortical excitability with thalamic deep brain stimulation." Neurology **64**(11): 1913-9.
- Molnar, G. F., A. Sailer, C. A. Gunraj, A. E. Lang, A. M. Lozano and R. Chen (2004). "Thalamic deep brain stimulation activates the cerebellothalamocortical pathway." Neurology **63**(5): 907-9.
- Montgomery, E. B., Jr., K. B. Baker, K. Lyons and W. C. Koller (2000). "Motor initiation and execution in essential tremor and Parkinson's disease." Mov Disord **15**(3): 511-5.

- Mozzis, C. E., A. J. Prange, Jr., C. D. Hall and E. A. Weiss (1971). "Inefficacy of tryptophan-pyridoxine in essential tremor." Lancet **2**(7716): 165-6.
- Muenter, M. D., J. R. Daube, J. N. Caviness and P. M. Miller (1991). "Treatment of essential tremor with methazolamide." Mayo Clin Proc **66**(10): 991-7.
- Murray, T. J. (1976). "Long-term therapy of essential tremor with propranolol." Can Med Assoc J **115**(9): 892-4.
- Nagaratnam, N. and G. Kalasabail (1997). "Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke." J Neurol Sci **149**(2): 195-6.
- Nagaseki, Y., T. Shibasaki, T. Hirai, Y. Kawashima, M. Hirato, H. Wada, M. Miyazaki and C. Ohye (1986). "Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy." J Neurosurg **65**(3): 296-302.
- Narabayashi, H. (1989). "Stereotaxic Vim thalamotomy for treatment of tremor." Eur Neurol **29 Suppl 1**: 29-32.
- Niranjan, A., D. Kondziolka, S. Baser, R. Heyman and L. D. Lunsford (2000). "Functional outcomes after gamma knife thalamotomy for essential tremor and MS-related tremor." Neurology **55**(3): 443-6.
- O'Suilleabhain, P. and R. B. Dewey, Jr. (2002). "Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor." Mov Disord **17**(2): 382-6.
- O'Suilleabhain, P. E., W. Frawley, C. Giller and R. B. Dewey, Jr. (2003). "Tremor response to polarity, voltage, pulsewidth and frequency of thalamic stimulation." Neurology **60**(5): 786-90.
- O'Suilleabhain, P. E. and J. Y. Matsumoto (1998). "Time-frequency analysis of tremors." Brain **121 ( Pt 11)**: 2127-34.
- Obwegeser, A. A., R. J. Uitti, M. F. Turk, A. J. Strongosky and R. E. Wharen (2000). "Thalamic stimulation for the treatment of midline tremors in essential tremor patients." Neurology **54**(12): 2342-4.
- Ogawa, N., H. Takayama and M. Yamamoto (1987). "Comparative studies on the effects of beta-adrenergic blockers in essential tremor." J Neurol **235**(1): 31-3.
- Ondo, W., C. Hunter, K. D. Vuong, K. Schwartz and J. Jankovic (2000). "Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial." Mov Disord **15**(4): 678-82.
- Ondo, W., J. Jankovic, K. Schwartz, M. Almaguer and R. K. Simpson (1998). "Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor." Neurology **51**(4): 1063-9.
- Ondo, W. G. (2007). "Zonisamide for essential tremor." Clin Neuropharmacol **30**(6): 345-9.
- Ondo, W. G., J. Jankovic, G. S. Connor, R. Pahwa, R. Elble, M. A. Stacy, W. C. Koller, L. Schwarzman, S. C. Wu and J. F. Hulihan (2006). "Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial." Neurology **66**(5): 672-7.
- Ondo, W. G. and D. Lai (2006). "Association between restless legs syndrome and essential tremor." Mov Disord **21**(4): 515-8.
- Ondo, W. G., L. Sutton, K. Dat Vuong, D. Lai and J. Jankovic (2003). "Hearing impairment in essential tremor." Neurology **61**(8): 1093-7.
- Ozekmekci, S., G. Kiziltan, M. Vural, S. Ertan, H. Apaydin and E. Erginoz (2005). "Assessment of movement time in patients with essential tremor." J Neurol **252**(8): 964-7.

- Pagan, F. L., J. A. Butman, J. M. Dambrosia and M. Hallett (2003). "Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy." Neurology **60**(8): 1344-7.
- Pahapill, P. A., R. Levy, J. O. Dostrovsky, K. D. Davis, A. R. Rezai, R. R. Tasker and A. M. Lozano (1999). "Tremor arrest with thalamic microinjections of muscimol in patients with essential tremor." Ann Neurol **46**(2): 249-52.
- Pahwa, R., K. Busenbark, E. F. Swanson-Hyland, R. M. Dubinsky, J. P. Hubble, C. Gray and W. C. Koller (1995). "Botulinum toxin treatment of essential head tremor." Neurology **45**(4): 822-4.
- Pahwa, R., K. Lyons, J. P. Hubble, K. Busenbark, J. D. Rienenrth, A. Pahwa and W. C. Koller (1998). "Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor." Mov Disord **13**(3): 465-7.
- Pahwa, R. and K. E. Lyons (2003). "Mirtazapine in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled pilot study." Mov Disord **18**(5): 584-7.
- Pakkenberg, H. and B. Pakkenberg (1986). "Clozapine in the treatment of tremor." Acta Neurol Scand **73**(3): 295-7.
- Paulson, G. W. (1976). "Benign essential tremor in childhood: Symptoms, pathogenesis, treatment." Clin Pediatr (Phila) **15**(1): 67-70.
- Pellicano, C., F. R. Buttarelli, A. Circella, D. Tiple, M. Giovannelli, D. Benincasa, C. Colosimo and F. E. Pontieri (2007). "Dopamine transporter immunoreactivity in peripheral blood lymphocytes discriminates Parkinson's disease from essential tremor." J Neural Transm.
- Perlmutter, J. S., J. W. Mink, A. J. Bastian, K. Zackowski, T. Hershey, E. Miyawaki, W. Koller and T. O. Videen (2002). "Blood flow responses to deep brain stimulation of thalamus." Neurology **58**(9): 1388-94.
- Perrin, J. and J. Crousillat (1980). "Responses of single units in the inferior olive nucleus to stimulation of the splanchnic afferents in the cat." J Auton Nerv Syst **2**(1): 15-22.
- Piccini, P., P. K. Morrish, N. Turjanski, G. V. Sawle, D. J. Burn, R. A. Weeks, M. H. Mark, D. M. Maraganore, A. J. Lees and D. J. Brooks (1997). "Dopaminergic function in familial Parkinson's disease: a clinical and 18F-dopa positron emission tomography study." Ann Neurol **41**(2): 222-9.
- Pigullo, S., A. De Luca, P. Barone, R. Marchese, E. Bellone, A. Colosimo, C. Scaglione, P. Martinelli, E. Di Maria, A. Pizzuti, G. Abbruzzese, B. Dallapiccola, F. Ajmar and P. Mandich (2004). "Mutational analysis of parkin gene by denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC) in essential tremor." Parkinsonism Relat Disord **10**(6): 357-62.
- Pinto, A. D., A. E. Lang and R. Chen (2003). "The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor." Neurology **60**(12): 1985-7.
- Plaha, P., N. K. Patel and S. S. Gill (2004). "Stimulation of the subthalamic region for essential tremor." J Neurosurg **101**(1): 48-54.
- Poirier, L. J., J. Lafleur, J. de Lean, G. Guiot, L. Larochelle and R. Boucher (1974). "Physiopathology of the cerebellum in the monkey. 2. Motor disturbances associated with partial and complete destruction of cerebellar structures." J Neurol Sci **22**(4): 491-509.
- Prakash, K. M., S. Fook-Choong, Y. Yuen and E. K. Tan (2006). "Exploring the relationship between caffeine intake and essential tremor." J Neurol Sci **251**(1-2): 98-101.
- Putzke, J. D., N. R. Whaley, Y. Baba, Z. K. Wszolek and R. J. Uitti (2006). "Essential tremor: predictors of disease progression in a clinical cohort." J Neurol Neurosurg Psychiatry **77**(11): 1235-7.

- Raethjen, J. and G. Deuschl (2007). "[Tremor.]." Ther Umsch **64**(1): 35-40.
- Raj, V., J. S. Landess and P. R. Martin (2006). "Oxcarbazepine use in essential tremor." Ann Pharmacother **40**(10): 1876-9.
- Rajput, A., C. A. Robinson and A. H. Rajput (2004). "Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of 20 cases." Neurology **62**(6): 932-6.
- Rajput, A. H., S. Moghal and A. Rajput (1994). "Parkinson's disease and essential tremor." Neurology **44**(4): 778.
- Rajput, A. H., K. P. Offord, C. M. Beard and L. T. Kurland (1984). "Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **47**(5): 466-70.
- Rajput, A. H., B. Rozdilsky, L. Ang and A. Rajput (1991). "Clinicopathologic observations in essential tremor: report of six cases." Neurology **41**(9): 1422-4.
- Rajput, A. H., B. Rozdilsky, L. Ang and A. Rajput (1993). "Significance of parkinsonian manifestations in essential tremor." Can J Neurol Sci **20**(2): 114-7.
- Rautakorpi, I., R. J. Marttila and U. K. Rinne (1983). "Alcohol consumption of patients with essential tremor." Acta Neurol Scand **68**(3): 177-9.
- Rautakorpi, I., J. Takala, R. J. Marttila, K. Sievers and U. K. Rinne (1982). "Essential tremor in a Finnish population." Acta Neurol Scand **66**(1): 58-67.
- Robertson, H. A. (1980). "Harmaline-induced tremor: the benzodiazepine receptor as a site of action." Eur J Pharmacol **67**(1): 129-32.
- Rudolph, U., F. Crestani, D. Benke, I. Brunig, J. A. Benson, J. M. Fritschy, J. R. Martin, H. Bluethmann and H. Mohler (1999). "Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes." Nature **401**(6755): 796-800.
- Sabbahi, M., B. Etnyre, I. Al-Jawayed and J. Jankovic (2002). "H-reflex recovery curves differentiate essential tremor, Parkinson's disease, and the combination of essential tremor and Parkinson's disease." J Clin Neurophysiol **19**(3): 245-51.
- Sasso, E., E. Perucca and S. Calzetti (1988). "Double-blind comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor." Neurology **38**(5): 808-10.
- Sasso, E., E. Perucca, R. Fava and S. Calzetti (1990). "Primidone in the long-term treatment of essential tremor: a prospective study with computerized quantitative analysis." Clin Neuropharmacol **13**(1): 67-76.
- Sasso, E., E. Perucca, R. Fava and S. Calzetti (1991). "Quantitative comparison of barbiturates in essential hand and head tremor." Mov Disord **6**(1): 65-8.
- Scarmeas, N. and E. D. Louis (2007). "Mediterranean Diet and Essential Tremor. A Case-Control Study." Neuroepidemiology **29**(3-4): 170-177.
- Schmahmann, J. D. and J. C. Sherman (1998). "The cerebellar cognitive affective syndrome." Brain **121** ( Pt 4): 561-79.
- Schneier, F. R., L. F. Barnes, S. M. Albert and E. D. Louis (2001). "Characteristics of social phobia among persons with essential tremor." J Clin Psychiatry **62**(5): 367-72.
- Schrag, A., A. Munchau, K. P. Bhatia, N. P. Quinn and C. D. Marsden (2000). "Essential tremor: an overdiagnosed condition?" J Neurol **247**(12): 955-9.
- Schuurman, P. R., D. A. Bosch, P. M. Bossuyt, G. J. Bonsel, E. J. van Someren, R. M. de Bie, M. P. Merkus and J. D. Speelman (2000). "A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor." N Engl J Med **342**(7): 461-8.

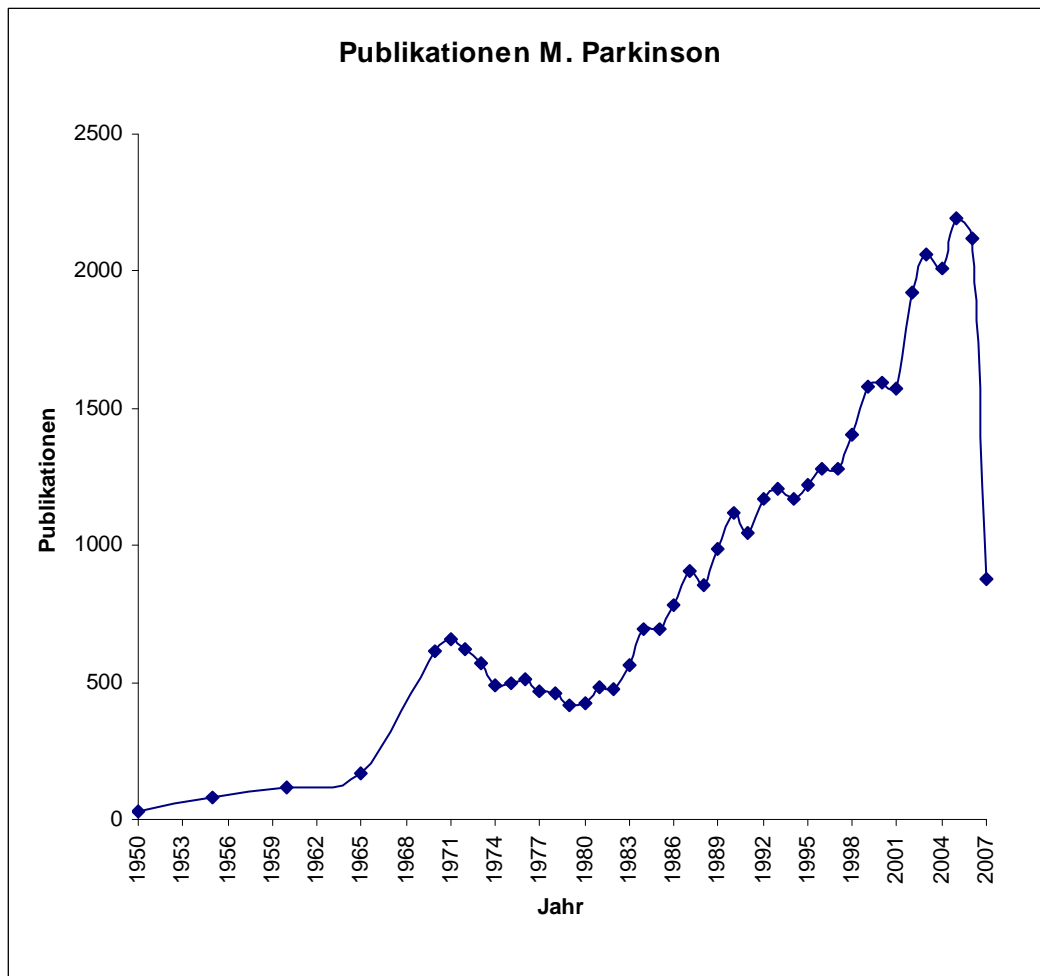
- Serrano-Duenas, M. (2003). "[Clonidine versus propranolol in the treatment of essential tremor. A double-blind trial with a one-year follow-up]." Neurologia **18**(5): 248-54.
- Serrano-Duenas, M. (2003). "Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up." Parkinsonism Relat Disord **10**(1): 29-33.
- Shatunov, A., N. Sambuughin, J. Jankovic, R. Elble, H. S. Lee, A. B. Singleton, A. Dagvadorj, J. Ji, Y. Zhang, V. E. Kimonis, J. Hardy, M. Hallett and L. G. Goldfarb (2006). "Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23." Brain **129**(Pt 9): 2318-31.
- Sider, D. and M. McVaugh (1979). "Galen on tremor, palpitation, spasm, and rigor." Trans Stud Coll Physicians Phila **1**(3): 183-210.
- Siderowf, A., S. M. Gollump, M. B. Stern, G. H. Baltuch and H. A. Riina (2001). "Emergence of complex, involuntary movements after gamma knife radiosurgery for essential tremor." Mov Disord **16**(5): 965-7.
- Sieghart, W. (2000). "Unraveling the function of GABA(A) receptor subtypes." Trends Pharmacol Sci **21**(11): 411-3.
- Singer, C., J. Sanchez-Ramos and W. J. Weiner (1994). "Gait abnormality in essential tremor." Mov Disord **9**(2): 193-6.
- Snow, B., M. Wiens, C. Hertzman and D. Calne (1989). "A community survey of Parkinson's disease." Cmaj **141**(5): 418-22.
- Stacy, M. A., R. J. Elble, W. G. Ondo, S. C. Wu and J. Hulihan (2007). "Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor." Mov Disord.
- Stolze, H., G. Petersen, J. Raethjen, R. Wenzelburger and G. Deuschl (2001). "The gait disorder of advanced essential tremor." Brain **124**(Pt 11): 2278-86.
- Stover, N. P., M. S. Okun, M. L. Evatt, D. V. Raju, R. A. Bakay and J. L. Vitek (2005). "Stimulation of the subthalamic nucleus in a patient with Parkinson disease and essential tremor." Arch Neurol **62**(1): 141-3.
- Stratton, S. E. and J. F. Lorden (1991). "Effect of harmaline on cells of the inferior olive in the absence of tremor: differential response of genetically dystonic and harmaline-tolerant rats." Neuroscience **41**(2-3): 543-9.
- Suzdak, P. D., R. D. Schwartz, P. Skolnick and S. M. Paul (1986). "Ethanol stimulates gamma-aminobutyric acid receptor-mediated chloride transport in rat brain synaptoneurosome." Proc Natl Acad Sci U S A **83**(11): 4071-5.
- Sweet, R. D., J. Blumberg, J. E. Lee and F. H. Mc Dowell (1974). "Propranolol treatment of essential tremor." Neurology **24**(1): 64-7.
- Sydow, O., S. Thobois, F. Alesch and J. D. Speelman (2003). "Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up." J Neurol Neurosurg Psychiatry **74**(10): 1387-91.
- Taha, J. M., M. A. Janszen and J. Favre (1999). "Thalamic deep brain stimulation for the treatment of head, voice, and bilateral limb tremor." J Neurosurg **91**(1): 68-72.
- Tan, E. K., S. Y. Lum and K. M. Prakash (2006). "Clinical features of childhood onset essential tremor." Eur J Neurol **13**(12): 1302-5.
- Tan, E. K., K. M. Prakash, S. Fook-Chong, Y. Yih, E. Chua, S. Y. Lum, M. C. Wong, R. Pavanni and Y. Zhao (2007). "DRD3 variant and risk of essential tremor." Neurology **68**(10): 790-1.

- Tan, E. K., Y. Zhao, K. Y. Puong, H. Y. Law, L. L. Chan, K. Yew, C. Tan, H. Shen, V. R. Chandran, M. L. Teoh, Y. Yih, R. Pavanni, M. C. Wong and I. S. Ng (2004). "Fragile X premutation alleles in SCA, ET, and parkinsonism in an Asian cohort." Neurology **63**(2): 362-3.
- Tanner, C. M., S. M. Goldman, K. E. Lyons, D. A. Aston, J. W. Tetrud, M. D. Welsh, J. W. Langston and W. C. Koller (2001). "Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology." Neurology **57**(8): 1389-91.
- Teravainen, H., A. Larsen and R. Fogelholm (1977). "Comparison between the effects of pindolol and propranolol on essential tremor." Neurology **27**(5): 439-42.
- Thompson, C., A. Lang, J. D. Parkes and C. D. Marsden (1984). "A double-blind trial of clonazepam in benign essential tremor." Clin Neuropharmacol **7**(1): 83-8.
- Tolosa, E. S. and R. B. Loewenson (1975). "Essential tremor: treatment with propranolol." Neurology **25**(11): 1041-4.
- Topaktas, S., R. Onur and T. Dalkara (1987). "Calcium channel blockers and essential tremor." Eur Neurol **27**(2): 114-9.
- Troster, A. I., S. P. Woods, J. A. Fields, K. E. Lyons, R. Pahwa, C. I. Higginson and W. C. Koller (2002). "Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology?" Eur J Neurol **9**(2): 143-51.
- Vaillancourt, D. E., M. M. Sturman, L. Verhagen Metman, R. A. Bakay and D. M. Corcos (2003). "Deep brain stimulation of the VIM thalamic nucleus modifies several features of essential tremor." Neurology **61**(7): 919-25.
- Vilis, T. and J. Hore (1977). "Effects of changes in mechanical state of limb on cerebellar intention tremor." J Neurophysiol **40**(5): 1214-24.
- Volkman, J., M. Joliot, A. Mogilner, A. A. Ioannides, F. Lado, E. Fazzini, U. Ribary and R. Llinas (1996). "Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography." Neurology **46**(5): 1359-70.
- Weiss, M., M. Ptito and J. Pellet (1983). "Harmaline-induced rhythmic activities of bulbar reticular cells and antagonistic muscles in the rat: a simultaneous recording study." J Hirnforsch **24**(2): 237-40.
- Whitney, C. M. (2006). "Essential tremor." Neurologist **12**(6): 331-2.
- Wills, A. J., I. H. Jenkins, P. D. Thompson, L. J. Findley and D. J. Brooks (1994). "Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study." Ann Neurol **36**(4): 636-42.
- Wills, A. J., I. H. Jenkins, P. D. Thompson, L. J. Findley and D. J. Brooks (1995). "A positron emission tomography study of cerebral activation associated with essential and writing tremor." Arch Neurol **52**(3): 299-305.
- Wilms, H., J. Sievers and G. Deuschl (1999). "Animal models of tremor." Mov Disord **14**(4): 557-71.
- Yahr, M. D., D. Orosz and D. P. Purohit (2003). "Co-occurrence of essential tremor and Parkinson's disease: clinical study of a large kindred with autopsy findings." Parkinsonism Relat Disord **9**(4): 225-31.
- Yetimlar, Y., G. Irtman, N. Gurgor and M. Basoglu (2003). "Olanzapine efficacy in the treatment of essential tremor." Eur J Neurol **10**(1): 79-82.
- Yetimlar, Y., G. Irtman, T. Kurt and M. Basoglu (2005). "Olanzapine versus propranolol in essential tremor." Clin Neurol Neurosurg **108**(1): 32-5.

- Yoshii, F., Y. Shinohara, T. Takeoka, Y. Kitagawa, K. Akiyama and K. Yazaki (1996). "Treatment of essential and parkinsonian tremor with nipradilol." Intern Med **35**(11): 861-5.
- Young, R. F., S. Jacques, R. Mark, O. Kopyov, B. Copcutt, A. Posewitz and F. Li (2000). "Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results." J Neurosurg **93 Suppl 3**: 128-35.
- Zesiewicz, T. A., R. Elble, E. D. Louis, R. A. Hauser, K. L. Sullivan, R. B. Dewey, Jr., W. G. Ondo, G. S. Gronseth and W. J. Weiner (2005). "Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology **64**(12): 2008-20.
- Zesiewicz, T. A., C. L. Ward, R. A. Hauser, J. A. Pease Campbell and K. L. Sullivan (2007). "Pregabalin (Lyrica) in the treatment of essential tremor." Mov Disord **22**(1): 139-41.
- Zeuner, K. E., R. O. Shoge, S. R. Goldstein, J. M. Dambrosia and M. Hallett (2003). "Accelerometry to distinguish psychogenic from essential or parkinsonian tremor." Neurology **61**(4): 548-50.
- Zifkin, B., E. Andermann, F. Andermann and T. Kirkham (1980). "An autosomal dominant syndrome of hemiplegic migraine, nystagmus, and tremor." Ann Neurol **8**(3): 329-32.
- Zirh, A., S. G. Reich, P. M. Dougherty and F. A. Lenz (1999). "Stereotactic thalamotomy in the treatment of essential tremor of the upper extremity: reassessment including a blinded measure of outcome." J Neurol Neurosurg Psychiatry **66**(6): 772-5.

## 7. Anhang

### 7.1. Abb. 2 „Publikationen über den M. Parkinson“



(Der Wert für das Jahr 2007 ist auf der Grundlage der bis zum 12.03.2007 erschienenen Publikationen auf ein volles Jahr hochgerechnet)

### 7.2 Tab. 2 „Rote Fahnen in der Differentialdiagnostik“ (Bain, Brin et al. 2000)

Rote Flagge	Wahrscheinlichste Differentialdiagnose
Einseitiger Tremor, Tremor der unteren Extremität, Bradykinesie, Ruhetremor	M. Parkinson
Gangstörungen	M. Parkinson, Cerebellärer Tremor
Fokussierter Tremor	Dystonie
Isolierter Kopftremor mit abnormaler Haltung, gedrehter oder geneigter Kopfhaltung	Dystonie
Plötzliche Tremormanifestation	Psychogener Tremor, Toxischer Tremor
Veränderte Medikation im Zusammenhang mit auftretendem Tremor oder einer verstärkten Form	Medikamenten-induzierter oder Toxischer Tremor



### 7.3 Klinische Tremor-Beurteilungsskala

Name: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Anzuwenden auf Fragen 1-10:

*Tremor:*

*0 - Nicht vorhanden*

*1 - Gering ausgeprägt; kaum wahrnehmbar, kann intermittierend auftreten.*

*2 - Mäßig ausgeprägt; Amplitude < 2 cm; kann intermittierend auftreten.*

*3 - Deutlich ausgeprägt; Amplitude 2 - 4 cm.*

**Punktwert**

#### **Haltetremor**

1. In Ruhe, Kopf und Rumpf liegend

##### Obere Extremitäten

2. Bei ausgestreckten Armen

3. Bei leicht gestreckten Handgelenken

4. Bei gespreizten Fingern

##### Untere Extremitäten

5. Bei Hüft- und Kniebeugung

6. Bei Dorsalbeugung des Fußes

7. Bei herausgestreckter Zunge

#### **Aktions- und Intentionstremor**

8. Tremor des Kopfes und Rumpfes im Sitzen oder Stehen

##### Obere Extremitäten

9. Finger-Nase-Versuch u.a.

##### Untere Extremitäten

10. Zeh-Finger Versuch in gebeugter Haltung

11. Handschrift

- 0 Normale Handschrift.
- 1 Geringe Beeinträchtigung; etwas unordentlich; zittrig.
- 2 Mäßige Beeinträchtigung; leserlich aber mit erheblichem Zittern.
- 3 Deutliche Beeinträchtigung, unleserlich
- 4 Starke Beeinträchtigung; unfähig, einen Stift zum Papier zu führen ohne Mithilfe der anderen Hand

Schreiben des Standardsatzes "Das ist eine Probe meiner besten Handschrift" mit Unterschrift und Datum.

12-14 Zeichnen

- 0 Normal
- 1 Leichtes Zittern; Linien kreuzen sich gelegentlich
- 2 Mäßiges Zittern; Linien kreuzen sich häufig
- 3 Große Schwierigkeiten beim Lösen der Aufgabe. Viele Fehler
- 4 Kann die Zeichnung nicht ergänzen

Es müssen jeweils die beiden markierten Punkte der einzelnen Zeichnungen verbunden werden, ohne dass sich die Linien kreuzen. Prüfung beider Hände, Beginn mit der weniger stark beeinträchtigten, ohne Aufstützen der Hand oder des Armes.

15 Gießen

- 0 Normal
- 1 Vorsichtiger als Person ohne Tremor, verschüttet jedoch nichts
- 2 Verschüttet wenig (bis 10%)
- 3 Verschüttet eine beträchtliche Menge (10-50%)
- 4 Aufgabe kann nicht durchgeführt werden ohne das meiste zu verschütten

Eine Tasse aus Hartplastik (8cm) wird bis 1 cm unter den Rand mit Wasser gefüllt. Der Patient muß das Wasser von einer in die andere Tasse gießen. Jede Hand wird einzeln geprüft.

16 Sprache (einschließlich spastische Dysphonie, falls vorhanden)

- 0 Normal
- 1 Leichtes Zittern der Stimme, nur bei Nervosität
- 2 Ständig leichtes Zittern der Stimme
- 3 Mäßiges Zittern der Stimme
- 4 Starkes Zittern der Stimme. Einige Wörter schwer zu verstehen.

### 17 Essen (nur feste Nahrung)

- 0 Normal
- 1 Leichte Beeinträchtigung. Kann feste Nahrung zum Mund führen, wobei nur selten etwas herunterfällt
- 2 Mäßige Beeinträchtigung. Erbsen u.ä. fallen häufig herunter, muß den Kopf weit über den Teller beugen.
- 3 Deutliche Beeinträchtigung. Kann nicht selbständig schneiden oder braucht beide Hände zum Essen.
- 4 Starke Beeinträchtigung. Braucht Hilfe beim Essen.

### 18 Aufnahme flüssiger Nahrung

- 0 Normal
- 1 Leichte Beeinträchtigung. Kann noch einen Löffel benutzen aber nicht wenn dieser ganz voll ist.
- 2 Mäßige Beeinträchtigung. Unfähig einen Löffel zu benutzen, benutzt Tasse oder Glas.
- 3 Deutliche Beeinträchtigung. Kann aus Tasse oder Glas trinken, aber benötigt beide Hände.
- 4 Starke Beeinträchtigung. Muß einen Strohhalm benutzen.

### 19 Hygiene

- 0 Normal
- 1 Leichte Beeinträchtigung. Kann alle Tätigkeiten allein ausführen, ist jedoch überdurchschnittlich vorsichtig.
- 2 Mäßige Beeinträchtigung. Kann alle Tätigkeiten selbständig ausführen, jedoch mit Fehlern. Benutzt elektrischen Rasierapparat wegen des Tremors.
- 3 Deutliche Beeinträchtigung, feinmotorische Tätigkeiten wie Auflegen von Lippenstift, Rasieren (auch mit elektrischem Rasierapparat) nur unter Zuhilfenahme der zweiten Hand möglich.
- 4 Starke Beeinträchtigung. Unfähig feinmotorische Tätigkeiten auszuführen.

### 20 Anziehen

- 0 Normal.
- 1 Leichte Beeinträchtigung. Kann alle Verrichtungen allein ausführen, ist jedoch überdurchschnittlich vorsichtig.
- 2 Mäßige Beeinträchtigung. Kann alle Verrichtungen selbständig ausführen, jedoch mit Fehlern.
- 3 Deutliche Beeinträchtigung. Braucht z.B. Hilfe beim Zuknöpfen oder Binden der Schuhbänder.
- 4 Starke Beeinträchtigung. Braucht auch bei einfachen motorischen Tätigkeiten Hilfe.

## 21 Schreiben

- 0 Normal.
- 1 Leichte Beeinträchtigung. Leserlich, kann noch Briefe schreiben.
- 2 Mäßige Beeinträchtigung. Leserlich, kann keine Briefe mehr schreiben.
- 3 Deutliche Beeinträchtigung. Unleserlich.
- 4 Starke Beeinträchtigung. Unfähig, Schecks o.ä. zu unterschreiben.

## 22 Beruf

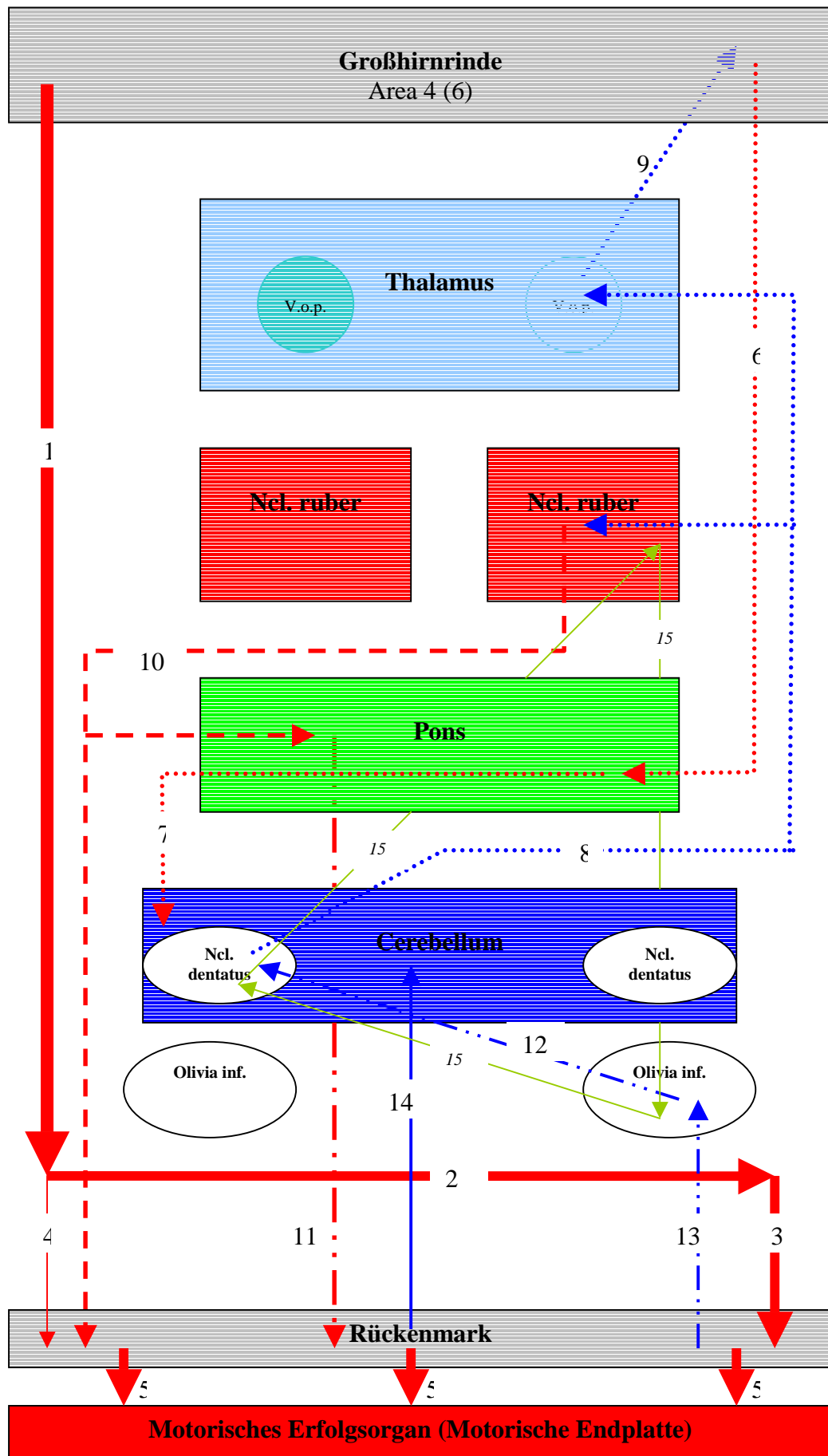
- 0 Keine Berufliche Beeinträchtigung
- 1 Kann noch arbeiten, muß jedoch vorsichtiger sein als der Durchschnitt.
- 2 Kann noch arbeiten, jedoch mit Fehlern. Berufliche Beeinträchtigung durch den Tremor.
- 3 Kann nicht mehr in seinem Beruf arbeiten. Arbeitswechsel wegen des Tremors. Beeinträchtigung bei der Hausarbeit, z.B. Bügeln.
- 4 Kann keinem Beruf mehr nachgehen; starke Beeinträchtigung bei der Hausarbeit.

## 23 Soziale Aktivitäten

- 0 Unverändert.
- 1 Geringfügige Veränderung, hält Sozialkontakte aufrecht.
- 2 Mäßige Veränderung, meidet Kontakt mit Fremden.
- 3 Deutliche Veränderung, meidet Kontakt mit Freunden.
- 4 Starke Veränderung, meidet jeglichen Kontakt mit der Außenwelt.

("Klinische Tremor-Beurteilungsskala" - übernommen von Homepage Klinikum rechts der Isar, München:  
[http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/de/\\_neurologen/\\_fachinformationen/d\\_ktbs.shtml](http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/de/_neurologen/_fachinformationen/d_ktbs.shtml))

7.4 Abb. 3 „Motorische Neuronenkreise“ (Duus 1995)



### Legende zu Abb. 3

#### 1. Tractus corticospinalis

Der Tr. corticospinalis, auch als Pyramidenbahn bezeichnet, trennt sich auf in den Tr. corticospinalis lateralis (3) und anterior (4). Diese Fasern gehen aus vom Gyrus praecentralis, entsprechend der Area 4 nach Brodmann. Die meisten Fasern führt hierbei der in der Decussatio pyramidum kreuzende Tr. corticospinalis lateralis. Ein weiterer Nervenfaserverlauf, der Tr. corticonuclearis ist in der Abbildung nicht aufgeführt. Er versorgt die motorischen Hirnnervenkerne in Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata. Er nimmt den gleichen Ursprung wie der Tr. corticospinalis.

#### 2. Decussatio pyramidum

#### 3. Tractus corticospinalis lateralis

#### 4. Tractus corticospinalis anterior

#### 5. Vorderhornzelle

#### 6. Tractus corticopontinus

Fasern in diesem Trakt ziehen vom ipsilateralen Kortex zum Pons und werden hier auf ein zweites Neuron, verlaufend im Tr. pontocerebellaris (7) umgeschaltet. Der Tr. corticopontinus und der Tr. pontocerebellaris werden auch als kortikopontocerebelläre Bahn zusammengefasst.

#### 7. Tractus pontocerebellaris

Nach Kreuzen zur Gegenseite im Pons ziehen diese Fasern durch den Pedunculus cerebellaris medius. Moosfasern stellen die hauptsächliche Konnektivität her. Über diese Bahn erhält das Kleinhirn eine Kopie der motorischen Impulse der Großhirnrinde.

#### 8. Tractus dentatorubralis et thalami

Projiziert über den Pedunculus cerebellaris superior [Brachium conjunctivum] zum Ncl. Ruber der Gegenseite sowie zum Thalamus (VL-Kern [V.o.p.-Kern]). Von hier aus erfolgt eine Umschaltung zur motorischen Hirnrinde (Area 4 und 6). Die Impulse gehen zum gleichen Gebiet, von dem der Tr. corticopontinus cerebellaris ausgeht. Es wird dadurch ein großer Regelkreis geschlossen, der von der Großhirnrinde über Brückenkerne zur Kleinhirnrinde und weiter über den Ncl. dentatus und Thalamus zurück zur Rinde verläuft.

#### 9. Tractus thalamocorticalis

Hier erfolgt eine erneute Umschaltung der Fasern zum weiteren Verlauf zurück zu Area 4 und 6.

#### 10. Tractus rubrospinalis

Zusammen mit dem Tr. reticulospinalis vermittelt der Tr. rubrospinalis den Einfluß des Kleinhirns auf die motorische Programmausführung. Da der Tr. rubrospinalis unmittelbar nach dem Austritt aus dem Ncl. ruber kreuzt (Forelsche Kreuzung) wirken sich die zerebellären Aktivitäten ipsilateral aus.

#### 11. Tractus reticulospinalis

#### 12. Tractus olivocerebellaris

Aus der kontralateralen unteren Olive erhält das Kleinhirn starke Zuflüsse, die über Kletterfasern zu den Dendriten der Purkinje-Zellen ziehen

#### 13. Tractus spinoolivaris

#### 14. Tractus spinocerebellaris

In diesem Trakt verlaufen homonyme propriozeptive Fasern von dem muskulären Erfolgsorgan (Muskelspindeln, Golgi-Sehnenorgane, Druckrezeptoren) zum Kleinhirn. Die Fasern treten in das Kleinhirn durch den Pedunculus cerebellaris inferior ein und schließen an das Paläozerebellum an und von hier zum Ncl. emboliformis und globosus (Ncl. interpositus) und fastigii.

#### 15. Guillain-Mollaret-Dreieck

Zerebellärer Regelkreis (Ncl. ruber → ipsilateraler Tr. tegmentalis centralis → ipsilaterale Olive → kontralaterales Cerebellum → ipsilateraler Ncl. ruber).

## **Lebenslauf**

Liedtke, Christoph Thilo Herbert Adolf

Geb. am 30.01.1980 in Bremerhaven, ledig

Nationalität: Deutsch

Adresse: Hauptmann-Böse-Str, 6a  
27624 Bad Bederkesa

Tel.: ++49 (0)4745 / 92 82 27 Mobil: 0176 / 22 50 96 74

Email: ChristophLiedtke@hotmail.com

## **Schulbildung**

1986-1990	Grundschule Bad Bederkesa
1990-1992	Orientierungsstufe Bad Bederkesa
1992-1999	Niedersächsisches Internatsgymnasium Bad Bederkesa

## **Grundwehrdienst**

1999-2000	Grundwehrdienst als Sanitätssoldat in den Standorten Hildesheim und Altenwalde
-----------	--

## **Studium**

2001-2003	Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität München
2003-11/2007	Medizin, Technische Universität München

## **Examina**

Physikum 03/2003 (Note: 3,0)  
2. Ärztliche Prüfung 31.10.2007 (Note 3,0)

## **Famulaturen**

Innere Medizin:	Stadtkrankenhaus Cuxhaven
Anästhesiologie:	Krankenhaus Reinkenheide
Allgemeinmedizin:	Praxisfamulatur, Frau Dipl. med. B. Kreitel, Bad Bederkesa
Chirurgische Poliklinik	General Hospital Singapur
Allgemeinmedizin:	Praxisfamulatur, Frau Dipl. med. B. Kreitel, Bad Bederkesa



**Praktisches Jahr**

- Innere Medizin: 02/2006-04/2006 Gastroenterologie, Klinikum rechts der Isar, München  
 04/2006-06/2006 Cardiology, Concord Hospital, Sydney, Australien
- Chirurgie: 07/2006-08/2006 Neurochirurgie, Klinikum rechts der Isar, München  
 08/2006-10/2006 Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, München
- Gynäkologie: 10/2006-02/2007 Gynäkologische Stationen, Klinikum rechts der Isar, München

**Beruflicher Werdegang:**

- 01/2008-06/2008 Assistenzarzt in der Neurologischen Abteilung, ZKH Bremerhaven. Tätigkeitsschwerpunkt: Stroke Unit, Bewegungsstörungen
- Seit 07/2008 Assistenzarzt in der Inneren Medizin, Borromäus Hospital Leer. Schwerpunkte: Gastroenterologie, Diabetologie, Stroke Unit.