

Aus der
Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

[¹⁸F]FDG-PET-basierte Analyse der Hirnaktivierungen bei Patienten mit orthostatischem Tremor

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Arne Breuer
aus
Tübingen
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Andreas Zwergal

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Stephan Kröger
Prof. Dr. Peter Bartenstein

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Florian Schöberl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Definition und historischer Überblick	5
1.2	Epidemiologie	6
1.3	Klassifikation und Einteilung	7
1.3.1	Primärer orthostatischer Tremor (pOT)	7
1.3.2	Sekundärer orthostatischer Tremor / OT-plus	7
1.3.3	Pseudo-orthostatischer Tremor	8
1.4	Klinische Präsentation	8
1.4.1	Motorische Symptome	8
1.4.2	Nicht-motorische Symptome	10
1.4.3	Lebensqualität	11
1.5	Diagnostik und Differentialdiagnosen	11
1.5.1	Klinischer Befund	11
1.5.2	Apparative Zusatzdiagnostik	11
1.5.3	Wichtige Differentialdiagnosen	12
1.6	Therapieoptionen und Prognose	14
1.6.1	Medikamentöse Therapien	14
1.6.2	Neuromodulationsverfahren	15
1.6.3	Prognose	17
1.7	Pathophysiologische Aspekte zum Tremor	17
1.7.1	Psychophysische Modelle	17
1.7.2	Potentielle Tremornetzwerke und -generatoren bei OT	19
1.8	Ziele der Studie	21
2	Material und Methoden	23
2.1	Studienkollektiv	23
2.2	Patientencharakterisierung	23
2.2.1	Anamnese	23
2.2.2	Standardisierte neurologische Untersuchung	23
2.2.3	Gezielte neuro-ophthalmologische Untersuchung	24
2.2.4	Standardisierte Fragebögen	25

2.2.5	Oberflächen-Elektromyographie (EMG).....	25
2.2.6	Posturographie.....	26
2.2.7	Kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT).....	27
2.2.8	[¹⁸ F]Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie ([¹⁸ F]FDG-PET).....	28
2.3	Detaillierter Studienablauf	30
2.3.1	Erster Versuchstag.....	30
2.3.2	Zweiter Versuchstag.....	31
2.4	Datenauswertung.....	32
2.4.1	Vorbereitung der PET-Aufnahmen.....	32
2.4.2	Voxel-basierte Analyse der PET-Aufnahmen	33
2.4.3	Analyse der posturographischen Daten	36
2.4.4	Statistische Analyse.....	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Patientencharakteristika.....	37
3.1.1	Standardisierte neurologische Untersuchung	37
3.1.2	Neuro-ophthalmologische Untersuchung	37
3.1.3	Ergebnisse der Fragebögen.....	38
3.2	Befunde der Oberflächen-Elektromyographie	40
3.3	Befunde der Posturographie	41
3.4	Hirnaktivierungen in der [¹⁸ F]FDG-PET.....	44
3.4.1	Direkter Vergleich der Körperpositionen Stehen vs. Liegen.....	44
3.4.2	Direkter Vergleich OT-Patienten vs. Kontrollgruppe	47
3.4.3	Gesamtvergleich (Stehen vs. Liegen bei OT-Patienten vs. Kontrollgruppe) .	50
3.4.4	Korrelationsanalysen innerhalb der OT-Gruppe	51
3.4.5	Zusammenfassung der Hirnaktivierungen.....	52
4	Diskussion	53
4.1	Hirnaktivierungsmuster beim primären orthostatischen Tremor.....	54
4.1.1	Ponto-zerebello-thalamo-kortikale Mehraktivierungen	54
4.1.2	Mesiofrontaler Hypometabolismus	55
4.2	Funktionelle Bildgebung bei den Tremores – Besonderheiten bei OT	56
4.2.1	Parkinsontremor (PT) und essentieller Tremor (ET).....	58
4.2.2	Orthostatischer Tremor (OT).....	59
4.2.3	Vergleich der Tremorsyndrome (ET, PT und OT)	60

4.2.4	OT – eine Multisystemerkrankung?.....	62
4.3	Tremorentstehung und -modulation bei OT.....	63
4.4	Therapeutische Konsequenzen.....	66
5	Zusammenfassung.....	69
6	Abbildungsverzeichnis.....	73
7	Tabellenverzeichnis.....	74
8	Literaturverzeichnis.....	75
9	Anhang.....	85
9.1	Eidesstattliche Versicherung.....	85
9.2	Danksagung.....	86

Abkürzungsverzeichnis

[¹⁸ F]FDG	[¹⁸ F]Fluordesoxyglucose
ANNW	artificial neural network
ARWMC	age-related white matter changes
BDI	Beck-Depressions-Inventar
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
DHI	Dizziness Handicap Inventory
DSGZ	Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyographie
ET	essentieller Tremor
FFT	Fourier-Transformation
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
MNI	Montreal Neurological Institute standard template
PET	Positronenemissionstomographie
pOT	primärer orthostatischer Tremor
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
rCGM	regionaler zerebraler Glucose-Metabolismus
RMS	root mean square (deutsch: quadratischer Mittelwert)
s.c.	sine correctione
SD	Standardabweichung
SP	sway path (deutsch: Körperschwankungen)
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SVV	subjektive visuelle Vertikale
VIM	Nucleus ventralis intermedius
VOR	vestibulo-okulärer Reflex
VPL	Nucleus ventralis posterolateralis

1 Einleitung

1.1 Definition und historischer Überblick

Über das Krankheitsbild des orthostatischen Tremors wurde erstmals 1970 von Pazzaglia et al. im italienischen Fachblatt *Rivista Sperimentale di Freniatria* berichtet. Pazzaglia beschrieb drei Patienten, die von einer „unusual disorder of erect standing position“ betroffen waren (Erro et al. 2015; Pazzaglia et al. 1970).



Abb. 1.1 Titelblatt der Ausgabe, die den Artikel von Pazzaglia et al. enthält. Aus: „A disorder which occurs on standing“: The earliest Account of Orthostatic Tremor by Pazzaglia. (Erro et al. 2015)

Als er den ersten Patienten im Januar 1968 sah, war er zunächst ratlos (übersetzt aus dem Italienischen) (Erro et al. 2015):

„This observation left us deeply puzzled, since we were unable to find any pathophysiological explanation for such a peculiar disorder of erect standing position; so puzzled to doubt about its true organic nature.“ (Pazzaglia et al. 1970)

Im Jahre 1984, also erst 14 Jahre später, berichtete Heilman von drei Patienten, die über eine ungewöhnliche Bewegungsstörung klagten. Diese bestand aus einem schnellen, unregelmäßigen und vorwiegend die Beine und den Körperstamm betreffenden Tremor. Der Tremor trat auf, wenige Sekunden nachdem die Patienten aufrecht standen und wurde im Stehen zunehmend stärker. Im Sitzen, Gehen und beim Anlehnen des Körpers ließ der Tremor nach. Heilman führte deshalb für diese Bewegungsstörung den Begriff „orthostatischer Tremor“ ein (Heilman 1984).

Im Jahre 1986 versuchten Thompson et al. die pathophysiologischen Korrelate des orthostatischen Tremors mithilfe von elektrophysiologischen Untersuchungen zu verstehen.

In der Oberflächen-Elektromyographie (EMG) verschiedener agonistisch-antagonistischer Muskelpaare eines solchen Patienten mit orthostatischem Tremor ließen sich im Stehen charakteristische hochfrequente und synchrone Entladungen mit einer Frequenz von 16 Hz ableiten (Thompson et al. 1986). Im Sitzen oder Liegen trat der Tremor nicht auf.

Die hohe Tremorfrequenz von 16 Hz sowie die Synchronität der Muskelentladungen an beiden Beinen gelten als pathognomonisch für den orthostatischen Tremor.

Die aktuell noch gültigen Diagnosekriterien des orthostatischen Tremors wurden 1998 definiert (Deuschl et al. 1998):

- (1) Patienten zeigen eine subjektive Standunsicherheit, die selten auch im Gehen auftritt. Gelegentlich treten Stürze auf. Die Patienten haben keine Probleme im Sitzen oder Liegen.
- (2) Bis auf die Standunsicherheit zeigt sich ein nahezu unauffälliger klinischer Befund. Ein sicht- oder tastbares hochfrequentes Zittern der Beinmuskulatur ist mitunter vorhanden.
- (3) Die Diagnose erfolgt durch Nachweis eines Tremors mit einer Frequenz von 13-18 Hz im Oberflächen-EMG der Beinmuskeln im Stehen. Der Körperstamm und die Arme können von diesem Tremor ebenfalls betroffen sein. Der Tremor fehlt bei tonischer Muskelaktivität, im Sitzen und im Liegen.

1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz und Prävalenz des orthostatischen Tremors sind nicht genau bekannt. In einer Beobachtungsstudie lag bei 4 % aller Tremorpatienten einer Spezialambulanz für Tremorerkrankungen ein orthostatischer Tremor vor (Pradalier et al. 2002).

Die aktuellen Daten legen nahe, dass Frauen mit 60-70 % etwas häufiger vom orthostatischen Tremor betroffen sind (Gerschlager et al. 2004; Hassan et al. 2016; Ganos et al. 2016). In der Regel tritt er sporadisch auf, eine positive Familienanamnese ist im Vergleich zum essentiellen Tremor mit nur etwa 5 % deutlich seltener (Gerschlager et al. 2004). Das Manifestationsalter kann stark variieren, meist ist der Beginn jedoch in der 6. Lebensdekade (Ganos et al. 2016; Hassan et al. 2016). Vom erstmaligen Auftreten der Tremorbeschwerden bis zur endgültigen Diagnosestellung vergehen durchschnittlich circa sieben Jahre (Hassan et al. 2016). Dies verdeutlicht, dass der orthostatische Tremor eine differentialdiagnostische Herausforderung darstellt und vermutlich auch des Öfteren

Fehldiagnosen vorliegen. Man geht zudem davon aus, dass er insgesamt deutlich unterdiagnostiziert ist.

1.3 Klassifikation und Einteilung

Der orthostatische Tremor (OT) wird als eigenständige Krankheitsentität betrachtet. Verschiedene Studien zeigen jedoch übereinstimmend, dass der orthostatische Tremor mit anderen neurologischen Symptomen assoziiert sein kann. Deshalb klassifiziert man den orthostatischen Tremor aktuell folgendermaßen: primärer bzw. idiopathischer orthostatischer Tremor, sekundärer orthostatischer Tremor bzw. OT-plus und pseudo-orthostatischer Tremor (Gerschlagner et al. 2004; Erro et al. 2014).

1.3.1 Primärer orthostatischer Tremor (pOT)

Patienten mit pOT haben einen bilateral-synchronen 13-18 Hz-Tremor der Beine beim aufrechten Stehen. Neben diesem Tremor zeigen sie keine weiteren neurologischen Symptome und Erkrankungen. Diese Gruppe von Patienten wurde von Gerschlagner et al. noch weiter unterteilt in Patienten mit reinem pOT sowie pOT-Patienten mit zusätzlichem haltungsbedingtem Armtremor (Gerschlagner et al. 2004).

1.3.2 Sekundärer orthostatischer Tremor / OT-plus

Diese Patienten haben ebenfalls einen bilateral-synchronen 13-18 Hz-Tremor der Beine beim aufrechten Stehen. Jedoch haben sie über den charakteristischen OT hinausgehend weitere klinisch-neurologisch und/oder bildgebend auffällige Befunde (Erro et al. 2014). Am häufigsten liegt eine Assoziation mit dem idiopathischen Parkinson-Syndrom vor (Gerschlagner et al. 2004). Die Gruppe der neurologischen Syndrome, die mit einem orthostatischen Tremor assoziiert sein kann, ist sehr heterogen. In der Fachliteratur findet man Assoziationen mit dem Restless-Legs-Syndrom, der Lewy-Körperchen-Demenz, dem essentiellen Tremor, Spätdyskinesien, der progressiven supranukleären Blickparese, mit pontinen und ponto-zerebellären Läsionen, mit neurodegenerativen Kleinhirnerkrankungen, mit einem Hydrocephalus internus und sogar spinalen Läsionen (Erro et al. 2014). In welchen Fällen es sich dabei um bloße Koinzidenzen verschiedener neurologischer Erkrankungen oder um pathophysiologische bzw. ätiologische Verknüpfungen handelt, bleibt in vielen Fällen ungeklärt.

1.3.3 Pseudo-orthostatischer Tremor

Patienten mit einem sogenannten pseudo-orthostatischen Tremor leiden ebenfalls unter einem Tremor der Beine beim aufrechten Stehen, aber mit einer Frequenz von unter 13 Hz. Typischerweise haben diese Patienten eine zusätzliche neurologische Erkrankung, auf die der Tremor zurückgeführt werden kann (Erro et al. 2014).

1.4 Klinische Präsentation

1.4.1 Motorische Symptome

Patienten mit orthostatischem Tremor berichten von einem starken, beeinträchtigenden Gefühl der Unsicherheit beim aufrechten Stehen (Standunsicherheit) (Erro et al. 2014). Häufig beschreiben sie ihre Symptome jedoch nicht spezifisch als Tremor bzw. Zittern der Beine, sondern stattdessen viel weniger spezifisch als ungerichteten Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Schwäche- und/oder Spannungsgefühl in den Beinen (Hassan et al. 2016). Diese unspezifischen Symptomwahrnehmungen und -schilderungen erschweren die differentialdiagnostische Einordnung erheblich und führen bei vielen Patienten zu einer deutlich verzögerten Diagnosestellung und Therapieeinleitung (Hassan et al. 2016). Meist beginnt der Tremor bereits wenige Sekunden bis zu einer halben Minute nach dem Aufstehen mit einer derartigen Zunahme in den nächsten Minuten, dass der Patient sich gezwungen fühlt, das aufrechte Stehen auf der Stelle zu beenden und stattdessen entweder zu gehen oder sich wieder hinzusetzen, weil die Beschwerden dann sistieren (Gerschlager et al. 2004). Eine unmittelbare Folge dieses Drangs kann die sogenannte Stasibasiphobie sein, eine extrem übersteigerte irrationale Angst vor dem Stehen, dem Stehenbleiben und nicht mehr Weitergehen können (Erro et al. 2014).

Das Auftreten des Tremors ist jedoch nicht zwingend an die aufrechte Position gekoppelt. Mehrere Studien kamen zu dem Schluss, dass der 13-18 Hz-Tremor auch in anderen Körperpositionen auftreten kann. In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass der Tremor auch im Vierfüßlerstand, sowohl in den Armen als auch in den Beinen auftrat (Borojjerdi et al. 1999). Kein Tremor wurde hingegen aufgezeichnet, als die OT-Patienten mit Hilfe eines Krans in eine frei hängende aufrechte Position gebracht wurden. Trotz Orthostase zeigten sich hier keine Symptome. Nach isometrischer Kontraktion der Beinmuskulatur in dieser hängenden Position trat der Tremor wieder auf. Auch wenn in

liegender Position die Beinmuskulatur isometrisch kontrahiert wurde, konnte ein 16 Hz-Tremor abgeleitet werden (Borojerdj et al. 1999). Eine weitere Studie zeigte ein Auftreten des Tremors beim Pressen der Beine gegen eine Wand oder gegen den Fußboden (Papa & Gershanik 1988). Bei ausgeprägtem Krankheitsbild kann der Tremor auch die Standphase des Ganges betreffen. Dann haben die Patienten auch Schwierigkeiten beim langsamen Laufen oder Treppensteigen und viele OT-Patienten zeigen bei quantitativer Betrachtung zumindest eine leichte ataktische Gangstörung mit erhöhter Gangvariabilität (Gerschlager & Brown 2011; Wuehr et al. unpublished data). Des Weiteren schildern die Patienten eine große Angst vor Stürzen, die jedoch selten tatsächlich auftreten (Piboolnurak et al. 2005). Einige Patienten entwickeln im längeren Krankheitsverlauf zusätzlich einen haltungsbedingten Tremor der Arme, der dem essentiellen Tremor ähnelt (Gerschlager et al. 2004; Hassan et al. 2016). Der Armtremor ist schwächer ausgeprägt und lässt ebenfalls im Sitzen und Gehen nach (Yaltho & Ondo 2014). Auch im Handstand oder beim Ausstrecken der Arme kann es zu einem 16 Hz-Tremor der Arme kommen (Thompson et al. 1986). All diese Körperpositionen haben eine isometrische Kontraktion der Muskulatur gemeinsam. Auch im aufrechten Stand sind die Muskeln isometrisch kontrahiert. Im Sitzen oder Laufen, also in Situationen, in denen es zu keinem Tremor kommt, sind die Muskeln vorwiegend isotonisch kontrahiert. Bei analytischer Betrachtung fällt daher auf, dass eine isometrische Muskelkontraktion in der Tremorentstehung beim orthostatischen Tremor grundlegend zu sein scheint und dieser Tremor letztlich auch nicht ein auf die Beine beschränkter und auch nicht zwingend ein stand-spezifischer ist, sondern stattdessen ein generalisierter, durch isometrische Muskelkontraktion ausgelöster Extremitätentremor ist. Deshalb schlugen Walker et al. vor, den Tremor in isometrischen Tremor, Belastungstremor oder statischen Tremor umzubenennen (Walker et al. 1990). Der von Heilman gewählte Begriff „orthostatischer Tremor“ ist dennoch sinnvoll und bestand in der Neurologie fort, da die Unsicherheit im aufrechten Stand die am häufigsten auftretende Beschwerdeform eines Patienten mit orthostatischem Tremor ist (Heilman 1984).

Eine Studie untersuchte gezielt den Zusammenhang zwischen subjektiv empfundener Unsicherheit und objektiv gemessener Standunsicherheit (Ausmaß der Körperschwankungen) und dem Tremor. Dabei ließ sich einerseits eine Dissoziation zwischen subjektiv empfundener und objektiver Standunsicherheit insofern nachweisen, als die subjektive Wahrnehmung der Unsicherheit deutlich über die objektiv gemessenen erhöhten Körperschwankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen hinausgeht (Fung et al. 2001).

Trotzdem sind im Vergleich zu den Kontrollpersonen bei OT-Patienten die Körperschwankungen im Stehen signifikant erhöht, mit einer deutlichen Zunahme nach Wegfall der visuellen Kontrolle (Augenschluss). Eine direkte Korrelation der Ausprägung des Tremors mit den gemessenen Körperschwankungen besteht dabei nicht.

Auch die subjektiv empfundene Standunsicherheit nimmt nach Augenschluss sowie bei zunehmender Dauer des Stehens deutlich zu. Die Zunahme der subjektiv empfundenen Unsicherheit korreliert dabei stärker mit der Zunahme des Tremors während des Stehens. Daher postulierten Fung et al., dass eine gestörte propriozeptive Rückkopplung wesentlich sowohl für die objektiv gemessene als auch für die subjektiv empfundene Standunsicherheit ist. Der Tremor und vor allem die Zunahme des Tremors während des längeren Stehens führt zu einer verzerrten bzw. fehlerhaften propriozeptiven Rückmeldung beim Stehen, welche unmittelbar zur Standunsicherheit führt. Als kompensatorische Gegenreaktion der empfundenen Standunsicherheit kommt es zu muskulären Ko-Kontraktionen der Beinmuskeln, um den Stand zu stabilisieren. Diese Ko-Kontraktionen wiederum bedeuten verstärkte isometrische Muskelkontraktionen, welche zu einer Zunahme des Tremors führen. Eine Zunahme des Tremors wiederum verzerrt die propriozeptive Rückkopplung noch stärker und erhöht somit die subjektive Standunsicherheit. Der maladaptive Teufelskreis ist damit geschlossen und als einzige Ausflucht bleibt die Änderung der Körperposition weg vom Stehen (Fung et al. 2001).

1.4.2 Nicht-motorische Symptome

Beobachtungen aus verschiedenen Studien der letzten Jahre lassen darauf schließen, dass bei Patienten mit orthostatischem Tremor neben den motorischen Kernsymptomen auch häufig nicht-motorische Funktionsstörungen vorliegen. In einer Studie von Benito-Leon et al. absolvierte eine Gruppe von OT-Patienten eine gezielte neurokognitive Testung sowie einen standardisierten Persönlichkeitsfragebogen. Die Ergebnisse wurden direkt mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. In der neurokognitiven Testuntersuchung fielen vor allem Störungen der Exekutivfunktionen, reduzierte visuokonstruktive Leistungen und Defizite des verbalen und visuellen Gedächtnisses und der Sprachfähigkeiten auf. Auch die Ergebnisse der Persönlichkeitsfragebögen waren insofern auffällig, als dass die OT-Patienten signifikant häufiger somatoforme Beschwerden, Angststörungen, Depressionen sowie Züge einer emotional instabilen oder antisozialen Persönlichkeitsstörung hatten (Benito-Leon et al. 2016). Somit konnte gezeigt werden, dass bei OT-Patienten neben den motorischen Kernsymptomen auch nicht-motorische neurokognitive und psychiatrische Auffälligkeiten

vorliegen. Letztlich ungeklärt ist die Frage, ob es sich dabei um Assoziationen handelt oder der orthostatische Tremor eine über die motorischen Kernsymptome hinausgehende Systemerkrankung darstellt.

1.4.3 Lebensqualität

Laut einer Studie von Gerschlager et al. hat der orthostatische Tremor einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Um die Lebensqualität einzuschätzen, wurde der SF-36-Score (Short Form-(36)-Gesundheitsfragebogen) angewendet. Demnach haben Patienten mit orthostatischem Tremor Einschränkungen in der körperlichen Funktionsfähigkeit, der körperlichen Rollenfunktion, der sozialen Funktionsfähigkeit sowie der emotionalen Rollenfunktion (Gerschlager et al. 2003). Die SF-36-Werte der OT-Patienten waren sogar niedriger als bei Patienten mit multipler Sklerose oder Morbus Parkinson. Die Ergebnisse waren aufgrund der geringen Probandenzahl jedoch nicht signifikant. Außerdem bestehen bei vielen OT-Patienten Angststörungen oder Depressionen (Gerschlager et al. 2003).

1.5 Diagnostik und Differentialdiagnosen

1.5.1 Klinischer Befund

Die hochfrequenten Oszillationen des orthostatischen Tremors sind inspektorisch selten zu erkennen. Gelegentlich kann jedoch bei der Inspektion ein feinamplitudiges Zittern der Beinmuskulatur registriert werden. In der Palpation imponiert ein Schwirren oder Vibrieren der Hautoberfläche der Beine (Erro et al. 2014). Bei der Auskultation kann ein eindruckliches dumpfes Geräusch gehört werden, das an einen weit entfernt fliegenden Helikopter erinnert (Brown 1995; DeOrchis et al. 2013).

Die Erkrankung wird häufig übersehen oder fehldiagnostiziert, da die neurologische Untersuchung bis auf diese Symptome meist unauffällig ist und die von den Patienten beschriebenen Symptome nicht eingeordnet werden können (Gerschlager & Brown 2011).

1.5.2 Apparative Zusatzdiagnostik

Tremorsyndrome werden vor allem durch die Frequenz ihrer Oszillationen unterschieden. Goldstandard zur Ermittlung der Tremorfrequenz ist die Oberflächen-Elektromyographie. Jedoch können sich die unterschiedlichen Tremores auch in ihren Frequenzspektren

überlappen. Beim primären orthostatischen Tremor gilt eine Tremorfrequenz von 13-18 Hz als pathognomonisch für die Erkrankung. Bei genauerer Analyse der erhobenen Elektromyographie-Befunde fällt eine bilateral-synchrone EMG-Aktivität in Agonisten und Antagonisten der Beine mit der charakteristisch hohen Frequenz von 13-18 Hz auf. Diese ausgeprägte Kohärenz agonistisch-antagonistischer Beinmuskelpaare ist richtungsweisend für die Diagnose des orthostatischen Tremors.

Auch durch die gezielte Analyse der mithilfe posturographischer Messungen aufgezeichneten Frequenzspektren lässt sich der beim OT auftretende Frequenzpeak von 13-18 Hz nachweisen. Jedoch ersetzt die Posturographie nicht die Untersuchung mittels Oberflächen-EMG, weil nur damit wirklich die hochfrequenten und beidseitig synchronen Tremorbursts agonistisch-antagonistischer Beinmuskelpaare als Kernsymptomatik des OT einwandfrei nachzuweisen sind.

1.5.3 Wichtige Differentialdiagnosen

Ein Tremor der unteren Extremitäten tritt selten als isoliertes klinisches Symptom auf. Er ist häufig mit anderen neurologischen Krankheitsbildern wie Morbus Parkinson, essentiellen Tremor oder zerebellärer Ataxie assoziiert. Aufgrund unterschiedlicher Therapien ist es wichtig, diese Krankheitsbilder vom orthostatischen Tremor klar abzugrenzen. Im folgenden kurzen Abschnitt sollen daher noch einmal die wichtigsten Differentialdiagnosen des orthostatischen Tremors dargestellt werden.

1.5.3.1 Orthostatischer Myoklonus (OM)

Der orthostatische Myoklonus geht wie der OT mit einer Standunsicherheit einher. In der elektrophysiologischen Untersuchung lässt sich jedoch ein typisches Muster nachweisen, welches die Unterscheidung zum orthostatischen Tremor einwandfrei ermöglicht. Typisch für den orthostatischen Myoklonus im Oberflächen-EMG sind nämlich unregelmäßig auftretende Muskelentladungen mit einer Dauer von 20-100 ms, eine deutlich niedrigere Frequenz (durchschnittlich 6-12 Hz), das Fehlen eines klaren Peaks in der Analyse des Frequenzspektrums und vor allem das Fehlen jeglicher Rhythmizität und Synchronität der Muskelbursts (Leu-Semenescu et al. 2007; Gasca-Salas et al. 2013). Der orthostatische Myoklonus kann vergleichbar mit dem orthostatischen Tremor entweder idiopathisch oder sekundär als Symptom neurologischer Erkrankungen, zum Beispiel bei neurodegenerativen Erkrankungen, auftreten (Gasca-Salas et al. 2013). Laut einer Studie ist der orthostatische

Myoklonus die häufigste Ursache einer Standunsicherheit bei älteren Patienten, gefolgt vom orthostatischen Tremor (Gasca-Salas et al. 2013).

1.5.3.2 Klassischer Parkinsontremor

Der klassische Parkinsontremor ist ein Ruhetremor, der auch bei Haltefunktionen sowie gezielten Bewegungen auftreten kann, seltener tritt er als ein reiner Haltetremor auf (Deuschl et al. 1998). Ein auf die Beine begrenzter Tremor kann bei der Parkinson-Erkrankung vorkommen, tritt aber auch dann vorwiegend in Ruhe auf und wird im Stehen meist blockiert bzw. nimmt ab (Deuschl et al. 1987). Die Tremorfrequenz des klassischen Parkinsontremors ist deutlich geringer als die des orthostatischen Tremors und beträgt typischerweise 3-5 Hz (Deuschl et al. 1998) (zur Übersicht siehe Tabelle 4.1, Seite 56).

1.5.3.3 Zerebellärer Tremor

Ein zerebellärer Tremor ist meist ein Intentionstremor, tritt also bei gezielten Zeigebewegungen auf. Er kann auch überwiegend oder isoliert im Bereich der Beine auftreten. Jedoch als große Unterschiede zum orthostatischen Tremor gelten, dass er vorwiegend beim Gehen auftritt und daher zu einer Gangunsicherheit mit Stürzen führt sowie die viel niedrigere Frequenz von ca. 3-4 Hz und die fehlende Rhythmizität (Deuschl et al. 1987) (zur Übersicht siehe Tabelle 4.1).

1.5.3.4 Essentieller Tremor

Die bisher genannten Tremorarten lassen sich durch die Klinik mehr oder weniger leicht vom orthostatischen Tremor unterscheiden. Ein auf die Beine begrenzter essentieller Tremor kann jedoch gelegentlich erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten (Deuschl et al. 1987). Nur mittels gezielter elektrophysiologischer Untersuchungen lässt sich ein solcher von einem orthostatischen Tremor sicher unterscheiden. Denn beim essentiellen Tremor liegt die Tremorfrequenz nur bei 6-8 Hz und ist damit deutlich geringer als die des OT (zur Übersicht siehe Tabelle 4.1). Außerdem ist der ET zwischen agonistisch-antagonistischen Muskelpaaren deutlich weniger synchron als der OT. Ein weiterer Unterschied ist die in 50 % der Fälle und damit viel häufiger positive Familienanamnese beim essentiellen Tremor. Der essentielle Tremor verbessert sich im Gegensatz zum orthostatischen Tremor bei der Einnahme von Alkohol oder Betablockern (Britton et al. 1992).

1.5.3.5 Psychogener Tremor

Wegen der ungewöhnlichen Aktivierungsbedingung des orthostatischen Tremors kann auch ein psychogener Tremor bzw. eine psychogene Genese der Beschwerden als Differentialdiagnose vermutet werden. Zudem ist der orthostatische Tremor auch häufig mit einer Depression oder anderen psychiatrischen Komorbiditäten assoziiert (Gerschlager et al. 2003). Zur Abgrenzung des OT von einem psychogenen Tremor sollte ebenfalls eine elektrophysiologische Untersuchung erfolgen. Eine Tremorfrequenz von 16-18 Hz sowie eine bilateral-synchrone Muskelaktivität wie beim orthostatischen Tremor kommt bei psychogenen Bewegungsstörungen und vor allem bei Tremores nicht vor (Deuschl et al. 1987).

1.6 Therapieoptionen und Prognose

1.6.1 Medikamentöse Therapien

Zur Therapie des orthostatischen Tremors finden in der klinischen Praxis verschiedene Medikamente Anwendung. Dazu gehören Benzodiazepine, Antiepileptika, Betablocker, Antiparkinsonika, Spasmolytika, Anticholinergika, Antidepressiva und Anxiolytika.

Das wirksamste Medikament gegen den orthostatischen Tremor und damit Mittel der Wahl ist das Benzodiazepin Clonazepam. In einer Studie von Hassan et al. berichteten ein Drittel der OT-Patienten von einer moderaten bis deutlichen Verbesserung der Symptome unter Clonazepam. Weitere Studien bestätigten einen vergleichbaren Effekt von Clonazepam in der Behandlung des orthostatischen Tremors (Gerschlager et al. 2004; Piboolnurak et al. 2005). Der positive Therapieeffekt von Clonazepam nimmt aber im Laufe der Zeit ab und weitere nachfolgende Medikationen sind kaum wirksam (Hassan et al. 2016). Außerdem ist die Anwendung von Benzodiazepinen im Alter nicht unproblematisch und oft durch Nebenwirkungen limitiert.

Das zweite Medikament, welches beim OT angewendet wird, ist das antiepileptische Medikament Gabapentin. Mehrere kleinere randomisierte placebokontrollierte Studien im Cross-Over-Design zeigten sowohl eine subjektive als auch objektive Verbesserung der Symptome des orthostatischen Tremors unter Gabapentin (Onofrj et al. 1998; Rodrigues et al. 2006). Auch die Lebensqualität kann durch Gabapentin verbessert werden (Rodrigues et al. 2006). Teilweise ohne sicher belegten Therapieeffekt werden auch die antiepileptischen Medikamente Valproat und Primidon verwendet. Als nicht wirksam in einer kleinen

placebokontrollierten Studie erwies sich Levetiracetam bei OT-Patienten (Hellriegel et al. 2011).

Auch die Injektion von Botulinumtoxin in den Musculus tibialis anterior ergab keine Verbesserung der Symptome (Bertram et al. 2013). L-Dopa ist beim primären orthostatischen Tremor unwirksam (Hassan et al. 2016). Beim sekundären orthostatischen Tremor, wie er selten im Rahmen einer Parkinson-Erkrankung auftreten kann, kann L-Dopa allerdings die OT-Symptome und die Parkinson-Symptome gleichermaßen lindern. Der Betablocker Propranolol wird als Medikament der ersten Wahl beim essentiellen Tremor eingesetzt. Beim orthostatischen Tremor jedoch ist Propranolol weitgehend unwirksam (Gerschlagner et al. 2004; Hassan et al. 2016).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine großen randomisierten placebokontrollierten Medikamentenstudien zum OT mit klar definierten primären und sekundären Endpunkten gibt. Empfohlen werden können das Benzodiazepinderivat Clonazepam und das antiepileptische Medikament Gabapentin, welche zumindest in kleineren placebokontrollierten Studien sowie kleinen Fallserien eine leichte bis moderate Reduktion der Symptome erbrachten. Die übrigen verwendeten Medikamente können nicht empfohlen werden. Insgesamt jedoch spricht der OT deutlich schlechter als andere Tremorsyndrome auf eine Medikation an. Außerdem kommt es auch unter medikamentöser Therapie beim OT über die Jahre zu einer Zunahme der Symptome.

1.6.2 Neuromodulationsverfahren

Bei dem nicht zufriedenstellenden Ansprechen medikamentöser Therapien beim OT, vor allem nicht im langfristigen Verlauf, stellt sich die Frage, welchen Stellenwert nicht-invasive und invasive Neuromodulationsverfahren beim OT haben.

1.6.2.1 Tiefe Hirnstimulation (DBS)

Die tiefe Hirnstimulation ist ein gut wirksames stereotaktisch-chirurgisches Verfahren, welches mittlerweile zur Behandlung verschiedener, auf medikamentöse Therapien refraktärer hypo- und hyperkinetischer Bewegungsstörungen eingesetzt wird. Das Verfahren wird unter anderem beim essentiellen Tremor, beim Morbus Parkinson, bei Dystonien sowie auch bei Tic- und Zwangsstörungen angewendet (Miocinovic et al. 2013).

Für Tremorsyndrome ist die tiefe Hirnstimulation am besten beim essentiellen Tremor untersucht und wird dort auch am häufigsten in der klinischen Routine eingesetzt. Stimulationsort ist dabei der Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM) bzw. die

von diesem zum Kleinhirn ausgehenden und eingehenden Faserverbindungen. Dabei werden zielgerichtet stereotaktisch-neurochirurgisch die Implantationselektroden im VIM platziert, welche über einen im lateralen Brustbereich platzierten Pulsgenerator stimuliert werden. Die genauen Wirkmechanismen der tiefen Hirnstimulation, also ob die Stimulation des Kerngebietes oder eher der vom Kerngebiet aus- und eingehenden Nervenfaserverbindungen entscheidend ist sowie die genauen Mechanismen auf zellulär-synaptischer Ebene, sind bisher nicht entschlüsselt. Man weiß jedoch, dass die tiefe Hirnstimulation des VIM beim essentiellen Tremor zu einer Modulation des zerebello-thalamo-kortikalen Tremornetzwerks derart führt, dass der Tremor massiv reduziert wird bzw. in manchen Fällen komplett sistiert (Miocinovic et al. 2013).

Beim orthostatischen Tremor wurde die tiefe Hirnstimulation als individuelles Heilverfahren erstmals 2003 angewendet (Guridi et al. 2008). An einzelnen pharmakoresistenten Fällen konnte gezeigt werden, dass durch VIM-Stimulation eine deutliche Symptomreduktion eintritt. Weitere Einzelfallberichte sowie kleine Fallserien an wenigen Patienten konnten eine Symptomverbesserung auch beim OT nach tiefer Hirnstimulation des VIM bestätigen (Espay et al. 2008; Guridi et al. 2008; Hassan et al. 2016). Eine erst kürzlich erschienene multizentrische und multinationale Metaanalyse von insgesamt 17 OT-Patienten mit VIM-Stimulation bestätigte eine Symptomverbesserung im Alltagsleben um ca. 20 % in den ersten vier Jahren nach Stimulationsbeginn und immerhin noch 12 % in der Zeit danach. Allerdings zeigt sich hier auch, dass der Therapieeffekt bei weitem kein so guter wie beim essentiellen Tremor ist und immerhin auch 3 von 17 Patienten keinerlei therapeutischen Effekt durch die Stimulation bemerkten (Merola et al. 2017).

1.6.2.2 Rückenmarksstimulation (SCS)

Ein weiteres invasives Neurostimulationsverfahren ist die sogenannte Rückenmarksstimulation. Dieses Verfahren wird bereits seit vielen Jahren zur Behandlung chronifizierter und therapierefraktärer Schmerzsyndrome wie zum Beispiel nach spinalen Läsionen, bei Polyneuropathien oder ischämisch-neuropathischen Extremitätenschmerzen bei schwerer arterieller Verschlusskrankheit erfolgreich genutzt (Krauss et al. 2006). Aufgrund der prominenten Rolle propriozeptiver Afferenzen in der Pathophysiologie der Tremorsyndrome im Allgemeinen und der somatosensiblen Afferenzen der Beine beim OT im Besonderen könnte dieses Stimulationsverfahren zu einer Symptomlinderung beitragen. Bislang wurde bei zwei OT-Patienten diese Rückenmarkstimulation durchgeführt (Krauss et al. 2006). Bei beiden Patienten kam es zu einem Nachlassen der Standunsicherheit und zu einer

Verlängerung der Stehdauer. Die Verbesserung der Symptome hielt auch noch ein Jahr nach dem Eingriff an. Allerdings zeigte, wie auch bei der tiefen Hirnstimulation des VIM, die postoperativ durchgeführte Oberflächen-Elektromyographie nach wie vor den pathologischen 13-18 Hz-Tremor (Krauss et al. 2006).

1.6.3 Prognose

Der Großteil der Patienten mit orthostatischem Tremor berichtet von einer Verschlechterung der Symptome über die Jahre. Dazu gehört, dass sich die Latenz zwischen dem Aufstehen in die Senkrechte und dem Beginn der Symptome verkürzt. Mit zunehmender Krankheitsdauer steigt die empfundene Standunsicherheit. Darüber hinaus entwickelt sich bei manchen Patienten in späteren Stadien eine Gangunsicherheit mit Stürzen (Ganos et al. 2016). Feil et al. konnten korrelierend mit der subjektiv empfundenen Zunahme der Symptomatik auch eine signifikante, über den normalen Alterungsprozess deutlich hinausgehende Zunahme der Körperschwankungen mittels Posturographie objektiv belegen. Im Zeitverlauf über mehrere Jahre nahmen die gemessenen Körperschwankungen in der Posturographie um 45 % zu (Feil et al. 2015). Diskrepanz hierzu jedoch ist, dass der Tremor beim OT im langfristigen Verlauf weder seine Frequenz ändert noch das Ausmaß des Tremors, gemessen als Gesamtamplitude über die Zeit, zunimmt (Ganos et al. 2016).

1.7 Pathophysiologische Aspekte zum Tremor

1.7.1 Psychophysische Modelle

In Anbetracht der Häufigkeit von Tremorsyndromen ist überraschend, dass deren Ätiologien und Pathophysiologie zum Teil immer noch nicht verstanden sind (Hallett 2014). Bei keinem der pathologischen Tremorsyndrome wurden der anatomische Ursprung und die Pathophysiologie der den Tremor auslösenden Oszillationen soweit aufgeklärt, dass die Entwicklung hochspezifischer und zielgerichteter Pharmaka vorangetrieben hätte werden können (Elble 2013).

An der Tremorentstehung im Allgemeinen sind das motorische System sowie die sensorischen Afferenzen beteiligt. Das motorische System kontrolliert die Position von Körperteilen in Ruhe und während bestimmter Bewegungen. Dabei wird ein motorischer Befehl für eine bestimmte Position gegeben, der Befehl wird umgesetzt und eine Vielzahl von sensorischen Rezeptoren und afferenter Nervenfasern gibt eine Rückmeldung, die

angibt, wie gut der Befehl ausgeführt wurde bzw. wie groß die Abweichung von der intendierten Körperhaltung ist und ob deshalb motorische Korrekturen notwendig sind (Abgleich von Efferenzkopie und Afferenz) (Hallett 2014). Diese Rückmeldung benötigt Zeit und die Interaktion zwischen dem ursprünglichen Befehl und der Rückmeldung ist sehr komplex, denn sie umfasst viele verschiedene sensorische Afferenzen für unterschiedliche Submodalitäten sowie deren Verschaltungen, multisensorische Integration und assoziative Bewertung in unterschiedlichen Hirnarealen. Durch diese Komplexität, welche eine gezielte zeitlich-örtliche und modalitätsspezifische Feinabstimmung benötigt, können leicht nachvollziehbar Dysbalancen entstehen, die wiederum zu Oszillationen und damit zur Entstehung eines Tremors führen können (Hallett 2014).

Jeder Körperteil kann modellhaft als ein physikalisches Objekt mit mechanischen Eigenschaften betrachtet werden. Zu diesen mechanischen Eigenschaften zählen vor allem das Gewicht und die Steifigkeit/Elastizität. Erhält ein Objekt mechanische Energie, schwingt es mit einer bestimmten Frequenz, der Eigenfrequenz. Diese lässt sich direkt aus dem Gewicht und der Steifigkeit des jeweiligen Objekts berechnen. So hat jeder Körperteil eine bestimmte physiologische Tremorfrequenz, die von dessen Gewicht und Steifigkeit einerseits sowie der zugeführten Energiemenge andererseits abhängt (Hallett 2014).

Alle Körperteile sind mit dem zentralen Nervensystem verbunden und erhalten parallel mehrere motorisch-efferente Impulse. Gleichzeitig geben sie afferent-sensorische Rückmeldungen ab. Wie oben beschrieben erhalten die Muskeln einen motorischen Befehl, dessen Feedback von einer Vielzahl von sensorischen Rezeptoren und Afferenzen zurückkommt. Die sensorischen Afferenzen bilden zum einen kurze Schleifen auf Rückenmarksebene, zum anderen lange Schleifen zum Hirnstamm, zum Kleinhirn und zu primären sowie sekundären sensomotorischen Kortexarealen über thalamische Zwischenstationen. Eine Vielzahl von Feedback-Schleifen mit unterschiedlichem Timing sind entscheidend für die optimale Kontrolle der Motorik. Jedoch bieten sich dadurch auch beträchtliche Möglichkeiten für Dysbalancen und damit der Entstehung pathologisch oszillatorischer Netzwerkaktivitäten, die sich in der Bewegungsstörung des Tremors zeigen (Hallett 2014).

1.7.2 Potentielle Tremornetzwerke und -generatoren bei OT

Pathophysiologisch sind prinzipiell drei Möglichkeiten der Tremorentstehung denkbar, die sich gegenseitig nicht ausschließen und auch additiv bzw. komplementär auftreten können (Deuschl et al. 1987):

- (1) Motoneurone, die einen Eigenrhythmus an Entladungen mit der Tremorfrequenz haben
- (2) Oszillierende Systeme bzw. Netzwerke, die aus zentralnervösen Strukturen sowie den peripheren Rezeptoren und Leitungsbahnen bestehen
- (3) Zentrale Tremorgeneratoren, welche unmittelbar die Oszillationen verursachen und an peripherenervöse Strukturen weitervermitteln

Die erste mögliche Ursache der Tremorentstehung ist ein Eigenrhythmus der Motoneurone mit der jeweiligen Tremorfrequenz. Wegen der hohen Frequenz von 13-18 Hz scheint dies beim orthostatischen Tremor jedoch sehr unwahrscheinlich. Denn EMG-Untersuchungen ergaben, dass Motoneurone nur mit einer Frequenz von 8 Hz entladen (Deuschl et al. 1987).

Die nächstfolgende Möglichkeit wäre eine Tremorentstehung durch Oszillationen zwischen peripher- und zentralnervösen Strukturen (Deuschl et al. 1987). Betrachtet man diesen pathophysiologischen Mechanismus in Bezug auf den orthostatischen Tremor, erscheint dieser auch eher unwahrscheinlich, da weder spinale noch supraspinale Reflexe mit derart kurzen Latenzen bekannt sind, die zu einem solch hochfrequenten Tremor führen könnten (Deuschl et al. 1987). Außerdem scheint der orthostatische Tremor nicht durch elektrische Stimulation beeinflussbar (Deuschl et al. 1987; Britton et al. 1992; Boroojerdi et al. 1999). Dies spricht gegen eine rein bzw. überwiegend periphere Tremorentstehung durch gestörte propriozeptive Rückmeldungen.

Die dritte Variante ist ein zentraler Tremorschrittmacher, welcher die entstandenen pathologischen Oszillationen an peripherenervöse Strukturen weitervermittelt. Tatsächlich ist dieser Mechanismus für den Großteil der pathologischen Tremores verantwortlich. Man unterscheidet dabei zwei Typen von zentralen Tremorschrittmachern: einerseits eine instabile Schleife bzw. ein instabiles Netzwerk bestehend aus mehreren kommunizierenden Hirnarealen ohne einen isolierten spezifischen Tremorgenerator an nur einem Ort, andererseits einen isolierten Tremorgenerator in einem Hirnareal mit der tremorspezifischen spontanen Entladungsrate (Hallett 2014). Es gibt mehrere Argumente, die für einen zentralen Tremorschrittmacher als pathophysiologisches Prinzip beim orthostatischen Tremor sprechen. Zum einen spricht die feste zeitliche Kopplung der Tremorentladungen und damit die hohe Synchronität des Tremors zwischen Muskeln verschiedener Körperregionen für

einen zentralen Ursprung des Tremors (Deuschl et al. 1987; Boroojerdi et al. 1999). Außerdem kann die Phase des orthostatischen Tremors durch transkranielle magnetische Stimulation zurückgesetzt werden (Tsai et al. 1998). Zum anderen tritt der Tremor auch bei isometrischer Kontraktion der kranialen Muskulatur auf, was ebenfalls für einen supraspinalen Ursprung des Tremors spricht (Koster et al. 1999). Darüber hinaus bleibt die Tremorfrequenz beim OT unter verschiedenen Belastungen und damit isometrischen Kontraktionszuständen der Muskeln konstant, lediglich die Amplitude des Tremors kann sich leicht ändern (Boroojerdi et al. 1999). Außerdem gibt es bei anderen, häufigeren Tremorsyndromen wie dem essentiellen Tremor und dem Parkinsontremor bereits deutliche Indizien für einen zentralen Tremorgenerator (Elble & Deuschl 2011).

Zentrales Thema der aktuellen Forschung ist es, den genauen Ort des Tremorschrittmachers im zentralen Nervensystem zu identifizieren. Studien zum essentiellen Tremor und zum Parkinsontremor ergaben, dass bei beiden Tremores eine zerebello-thalamo-kortikale Schleife aktiv ist (Raethjen & Deuschl 2012; Hallett 2012, 2014; Helmich et al. 2011). Die Hauptunterschiede liegen lediglich im Aktivierungsmodus dieser Schleife.

Der Parkinsontremor ist das Ergebnis einer pathologischen Interaktion zwischen den Basalganglien und der zerebello-thalamo-kortikalen Schleife (Helmich et al. 2011). Die Schleife löst den Tremor aus, wenn sie fehlerhafte Basalganglienimpulse erhält (Helmich et al. 2011). Ursächlich für die Entstehung des Parkinsontremors ist also eine Störung der Basalganglien (Helmich et al. 2011; Hallett 2012).

Beim essentiellen Tremor liegt die Störung im zerebello-thalamo-kortikalen System selbst, eventuell spezifischer im olivo-zerebellären System (Hallett 2014). Der essentielle Tremor ist ein Halte- und Bewegungstremor und ist häufig mit einer Ataxie assoziiert. Dies lässt den Schluss zu, dass die Oszillationen durch Verzögerungen bei der Prozessierung von motorischen Befehlen entstehen (Hallett 2014).

Neben dem zerebello-thalamo-kortikalen System ist bei der Entstehung der beiden eben beschriebenen Tremorsyndrome (essentieller Tremor und Parkinsontremor) jeweils eine weitere Struktur beteiligt.

Es bleibt die Frage, ob auch beim OT eine zerebello-thalamo-kortikale Schleife überaktiv ist und ob es neben dieser Schleife einen spezifischen Tremorgenerator gibt, der die Oszillationen dieser Schleife speist.

1.8 Ziele der Studie

Die bisherigen Forschungsergebnisse bezüglich der Pathophysiologie des orthostatischen Tremors lassen viele Fragen offen: Wo entsteht der orthostatische Tremor? Kommt der orthostatische Tremor von einem isolierten Tremorschrittmacher in einem bestimmten Hirnareal oder von einem instabilen Netzwerk mit oszillatorischen Eigenschaften? Ist das Tremornetzwerk schon unter Ruhebedingungen vorhanden? Wie kann aufrechter Stand die Oszillationen auslösen und die klinischen Symptome hervorrufen?

Bedingt durch die Seltenheit des orthostatischen Tremors mangelt es an kontrollierten, auf Gruppen basierenden Studien, die sich mit der Pathophysiologie des orthostatischen Tremors beschäftigen.

Die Ziele der vorliegenden Studie lassen sich daher wie folgt formulieren:

- (1) Identifizierung eines dem primären orthostatischen Tremor zugrunde liegenden Tremornetzwerks mittels [¹⁸F]Fluorodesoxyglucose-basierter PET-Bildgebung
- (2) Darstellung möglicher Modulationen dieses Netzwerks während liegender und stehender Position in einer Gruppe von OT-Patienten verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe
- (3) Identifizierung möglicher bildgebender Korrelate für die nicht-motorischen Symptome bei OT-Patienten im Sinne einer Multisystemerkrankung sowie mögliche bildgebende Korrelate für die Diskrepanz eines weitgehend gleichartigen Tremors im Zeitverlauf bei jedoch deutlicher Zunahme des subjektiv empfundenen und auch objektivierbaren Schwankens.

Unsere Annahme ist, dass das Tremornetzwerk bereits unter Ruhebedingungen existiert und durch sensorische und kognitive Impulse beim Stehen aktiviert wird. Des Weiteren vermuten wir, dass das pathologische Tremornetzwerk die zerebello-thalamo-kortikalen Bahnen beinhaltet, die bereits bei anderen Tremorsyndromen (essentieller Tremor und Parkinsontremor) beschrieben wurden (Raethjen & Deuschl 2012; Sharifi et al. 2014).

2 Material und Methoden

2.1 Studienkollektiv

Insgesamt wurden zehn Patienten (Frauen $n = 5$, Männer $n = 5$) mit orthostatischem Tremor gemäß der gültigen Diagnosekriterien (Deuschl et al. 1998) aus der Klinik für Neurologie und dem Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum für die Studie rekrutiert. Das durchschnittliche Alter der OT-Gruppe lag bei $69,9 \pm 5,8$ Jahre.

Die Kontrollgruppe bestand aus zehn geschlechts- und altersangepassten gesunden Probanden. Eine Polyneuropathie, ein ein- oder beidseitiges vestibuläres Defizit, eine alltagsrelevante Visuseinschränkung ($\text{Visus} < 0,1$ s.c.) sowie strukturelle MRT-Läsionen wie Tumoren, entzündliche Läsionen oder ausgedehnte mikroangiopathische Marklagerläsionen ($\text{ARWMC} > 1$) galten als Ausschlusskriterien.

Alle OT-Patienten und Kontrollpersonen wurden über die Durchführung und die Ziele der Studie ausführlich aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München genehmigt (Genehmigung 333-07, Amendment 2009) und ist in Übereinstimmung zur Deklaration von Helsinki.

2.2 Patientencharakterisierung

2.2.1 Anamnese

Bei allen Studienteilnehmern erfolgten eine ausführliche Erhebung der medizinischen Vorgeschichte und eine Medikamentenanamnese. Jegliche zentral wirksame Medikation (z.B. Clonazepam oder Gabapentin) wurde eine Woche vor der Studienteilnahme ausgesetzt, um überlagerte medikamentöse Behandlungseffekte zu verhindern.

2.2.2 Standardisierte neurologische Untersuchung

Alle Studienteilnehmer erhielten eine standardisierte neurologische Untersuchung von einem erfahrenen Neurologen. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf weitere neurologische Symptome wie extrapyramidal-motorische Störungen (hyperkinetisch oder hypokinätisch),

zerebelläre Funktionsstörungen (Stand- und Gangataxie, Extremitätenataxie, Okulomotorikstörungen, Dysarthrie), ein Polyneuropathie-Syndrom, eine sensibel afferente Ataxie (reduziertes Vibrations- und Lagesinnempfinden, vor allem distal im Bereich der Füße und Hände, pathologischer Romberg-Stehversuch) sowie kognitive Defizite (amnestische Störungen, Luria-Handsequenz als Zeichen der exekutiven Dysfunktion) gelegt. Insbesondere sollten Konstellationen, welche auf einen sekundären orthostatischen Tremor schließen ließen sowie relevante neurologische Komorbiditäten damit ausgeschlossen werden.

2.2.3 Gezielte neuro-ophthalmologische Untersuchung

Alle Studienprobanden absolvierten eine strukturierte neuro-ophthalmologische Untersuchung. Dabei wurden folgende Parameter beurteilt:

Blickhaltefunktion: Beim Blick nach 10° bis 40° horizontal beziehungsweise 10° bis 20° vertikal wurde getestet, ob ein Blickrichtungs- oder Reboundnystagmus auftritt.

Blickfolge: Bei der Untersuchung der Blickfolge wurde darauf geachtet, ob die Augenbewegungen beim Umherblicken glatt oder sakkadiert verlaufen. Mögliche Sakkaden wurden nach Latenz, Geschwindigkeit, Zielgenauigkeit und konjugierten Bewegungen beurteilt.

Vestibulo-okulärer Reflex (VOR): Bei der Testung des VOR mussten die Patienten während einer raschen Kopfdrehung einen stationären Punkt fixieren.

Visuelle Fixationssuppression des VOR: Während einer gleichmäßigen Kopf- und Oberkörperdrehung zu beiden Seiten sollten die Probanden einen mit gleicher Geschwindigkeit bewegten Punkt fixieren.

Untersuchung mit der Frenzelbrille: Unter der Frenzelbrille wurde in Ruhestellung sowie bei Augenbewegungen in der horizontalen sowie vertikalen Ebene hinsichtlich eines Nystagmus untersucht.

Bestimmung der subjektiven visuellen Vertikalen (SVV): Die Bestimmung der SVV ist der sensitivste Test für eine vestibuläre Tonusimbalance in Folge einer akuten oder nicht vollständig kompensierten chronischen einseitig peripheren oder zentral vestibulären Läsion. Die Untersuchung wurde mithilfe des Eimertests („bucket test“) durchgeführt (Zwergal et al. 2009; Strupp 2012).

2.2.4 Standardisierte Fragebögen

Alle Studienteilnehmer füllten den Beck-Depressions-Inventar sowie das Dizziness-Handicap-Inventar aus.

Beck-Depressions-Inventar (BDI): Der Test besteht aus 21 Fragen. Die Antworten werden mit 0-3 Punkten bewertet. Nach Beantwortung der Fragen werden die Punkte zusammengezählt. Die Gesamtpunktzahl gibt das Ausmaß einer Depression an. Die Skala geht von „normal“ (0-10 Punkte) bis „extrem schwere Depression“ (> 40 Punkte).

Dizziness-Handicap-Inventar (DHI): Das Ziel des Tests ist es, die durch einen Schwindel auftretenden Schwierigkeiten bzw. Einschränkungen im alltäglichen Leben zu ermitteln. Der Fragebogen umfasst 25 Fragen, die in drei Kategorien (körperlich, emotional, funktionell) unterteilt sind. Die Fragen können mit „immer“ (4 Punkte), „manchmal“ (2 Punkte) und „nie“ (0 Punkte) beantwortet werden. Die Punktzahl kann von 0 Punkten (keine Wahrnehmung einer Behinderung) bis zu 100 Punkten (sehr starke Wahrnehmung einer Behinderung) reichen.

2.2.5 Oberflächen-Elektromyographie (EMG)

Die Oberflächen-Elektromyographie-Aufzeichnungen erfolgten mit dem Zebris DAB-Bluetooth (Zebris Medical) System. Zur Tremorableitung wurden bipolare Hautelektroden Ag/AgCl (Noraxon Inc.) über den Muskelbäuchen der antagonistischen Unterschenkelmuskeln M. tibialis anterior und M. gastrocnemius an beiden Unterschenkeln platziert. Die akquirierten EMG-Signale (Frequenzspektrum 7-500 Hz) wurden mittels eines Verstärkers amplifiziert und mit einer Samplingrate von 250 Hz je Elektrode digital aufgezeichnet. Die weiteren Datenanalysen der aufgezeichneten EMG-Signale erfolgten mittels MATLAB (MathWorks Inc., Natick, MA).

Gemäß den diagnostischen Kriterien von Deuschl et al. (1998) wurde ein orthostatischer Tremor dann diagnostiziert, wenn beim Stehen ein bilateral-synchroner und hochfrequenter Tremor von 13-18 Hz an den Unterschenkelmuskeln festgestellt wurde. Die EMG-Aufzeichnungen erfolgten sowohl während des Stehens als auch im Liegen zum Ausschluss einer Tremorpersistenz im Liegen.

2.2.6 Posturographie

Die Posturographie wird zur Untersuchung von Störungen der Standregulation angewendet. Es handelt sich dabei im Prinzip um eine spezielle, besonders empfindliche Waage. Die Apparatur erfasst die Körperschwankungen, detektiert übermäßige Körperschwankungen und kann auf diese Weise gezielt Störungen der Standregulation und damit des Gleichgewichts feststellen. Bei der Messung steht der Patient mit beiden Füßen auf einer Plattform (Kistler-Plattform), die einer Standwaage ähnelt (siehe Abb. 2.1) (Dieterich 2016).

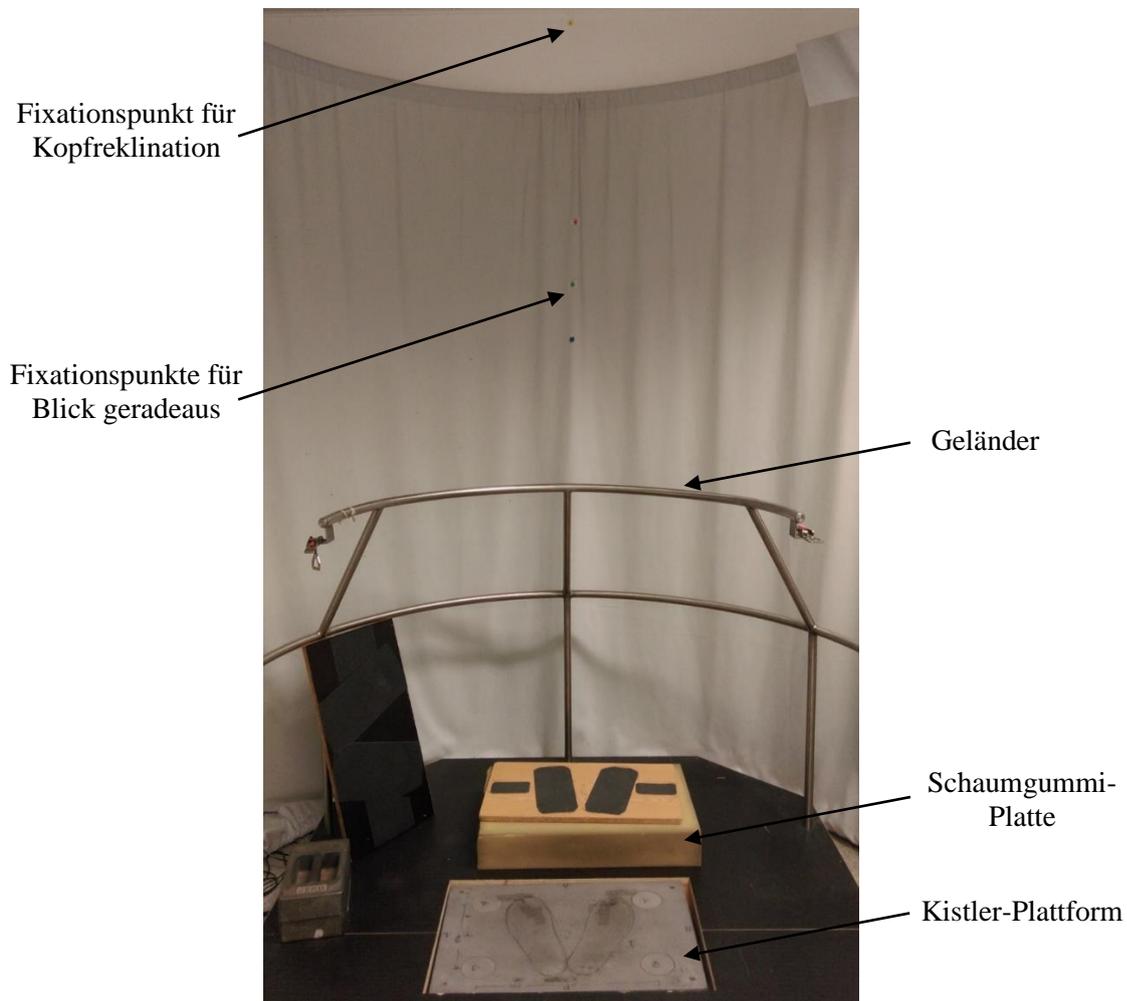


Abb. 2.1 Aufbau der Posturographie-Plattform

Schwankungen in Längsrichtung (Y-Achse), in seitlicher Richtung (X-Achse) sowie Schwankungen des Körpergewichts (Z-Achse) werden stehend (Füße nebeneinander im Winkel von 30° gespreizt, hängende Arme) aufgezeichnet.

In der vorliegenden Studie erfolgte diese Posturographie-Untersuchung unter acht verschiedenen Einzelbedingungen mit steigendem Anforderungsgrad, entsprechend der Methode von Krafczyk et al. (2006).

Die zehn Bedingungen waren die folgenden:

- (1) Augen offen, fester Untergrund
(eyes open = e. o.)
- (2) Augen geschlossen, fester Untergrund
(eyes closed = e. c.)
- (3) Augen offen und Kopfreklination, fester Untergrund
(e. o. / head extended backward = h. e. b.)
- (4) Augen geschlossen und Kopfreklination, fester Untergrund
(e. c. / h. e. b.)
- (5) Augen offen, auf Schaumgummi
(e. o. / foam ground = f. r.)
- (6) Augen geschlossen, auf Schaumgummi
(e. c. / f. r.)
- (7) Augen offen und Kopfreklination, auf Schaumgummi
(e. o. / h. e. b. / f. r.)
- (8) Augen geschlossen und Kopfreklination, auf Schaumgummi
(e. c. / h. e. b. / f. r.)

Die Schaumgummi-Platte hatte eine Höhe von 10 cm, ein spezifisches Gewicht von 40 g/dm³ und eine Steifigkeit von 3,7 kPa. Beim Tandemstand stehen die Probanden mit beiden Füßen auf einer Linie (Krafczyk et al. 2006). Die Körperschwankungen wurden pro Bedingung 30 Sekunden lang aufgezeichnet. Anschließend wurden die Körperschwankungen addiert und als Wert in m/min angegeben.

2.2.7 Kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT)

Alle Studienteilnehmer erhielten eine standardisierte Kernspintomographie des Schädels zum Ausschluss struktureller Läsionen wie Tumoren, entzündlicher Läsionen und vor allem auch übermäßiger mikroangiopathischer Marklagerläsionen (ARWMC > 1) und zum Ausschluss einer infratentoriellen Atrophie im Hirnstamm und Kleinhirn.

2.2.8 [¹⁸F]Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie ([¹⁸F]FDG-PET)

2.2.8.1 Chemisch-physikalische Grundlagen

Mithilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist es möglich, radioaktiv markierte Zielmoleküle im lebenden Organismus zu visualisieren und deren Anreicherung semiquantitativ auszuwerten (Wienhard 1989). In der vorliegenden Studie wurde der regionale zerebrale Glucosemetabolismus bestimmt, um so die neuronal-synaptischen Hirnaktivierungen abzubilden.

Sokoloff et al. (1977) waren die ersten, welche mittels Autoradiographie und ¹⁴C-markierter Desoxyglucose den Glucoseverbrauch im Gehirn lebender Tiere ermitteln konnten. Analog dazu wird beim FDG-PET der zerebrale Glucosemetabolismus mittels der radioaktiv markierten [¹⁸F]Fluordesoxyglucose ([¹⁸F]FDG) dargestellt (Wienhard 1989). Nach intravenöser Injektion von [¹⁸F]FDG gelangt diese über die Blutbahn zum Gewebe und wird durch membranständige Glucosetransporter (im Gehirn GLUT4) nach intrazellulär aufgenommen. Dort wird sie im Rahmen des ersten Schritts der Glykolyse analog zur normalen Glucose vom Enzym Hexokinase phosphoryliert und es entsteht [¹⁸F]FDG-6-Phosphat. Im Gegensatz zu Glucose-6-Phosphat kann [¹⁸F]FDG-6-Phosphat nicht mehr weiter metabolisiert werden. Die Rückreaktion zu [¹⁸F]FDG erfolgt sehr langsam. Da [¹⁸F]FDG-6-Phosphat auch kein Substrat für die Glykogensynthese oder den Pentosephosphatweg ist, kann es die Zelle auch auf diesem Weg nicht mehr verlassen (Wienhard 1989). Deshalb akkumuliert das radioaktiv markierte [¹⁸F]FDG-6-Phosphat in der Zelle. Je höher die Stoffwechselaktivität in einem bestimmten Areal des Gehirns ist, desto mehr [¹⁸F]FDG wird dort in die Zellen aufgenommen und desto mehr [¹⁸F]FDG-6-Phosphat akkumuliert. Beim Zerfall des an FDG-6-Phosphat gekoppelten Fluor-18 (¹⁸F)) wird Strahlung frei, die durch den PET-Scanner detektiert wird. Die Strahlung und damit das erhaltene Signal ist umso höher, je mehr [¹⁸F]FDG-6-Phosphat in einem entsprechenden Areal angereichert wurde.

Das radioaktive Fluor-18 (¹⁸F)) ist instabil und geht durch Zerfall in einen stabileren Energiezustand über. Dabei wird ein Positron (β⁺) und ein Neutrino (ν) emittiert.



Das masselose und elektrisch neutrale Neutrino durchdringt die Materie ungehindert, wohingegen das elektrisch positiv geladene Positron von der umgebenden Materie sehr schnell abgebremst wird. Das abgebremste Positron vereinigt sich sofort mit einem Elektron.

Dabei entstehen zwei Photonen, die im Winkel von 180° zueinander emittiert werden und beide eine Energie von 511 keV aufweisen (Wienhard 1989). Der Nachweis dieser Photonen in der PET erfolgt über Detektoren, die ringförmig um den Patienten angeordnet sind. Dabei liegen sich jeweils zwei Detektoren genau gegenüber. Die Detektoren bestehen aus Szintillationskristallen. Treffen nun die diametral emittierten Photonen auf die Szintillationskristalle der Detektoren, werden durch die Abbremsung Lichtblitze im Kristall ausgelöst. Den Detektoren sind Photomultiplier nachgeschaltet, die die Lichtblitze zu einem elektrischen Impuls verstärken (Wienhard 1989). Dabei wird das Prinzip der Koinzidenzmessung angewendet. Werden beide Photonen von den gegenüberliegenden Detektoren registriert, kann durch Erfassung des Ortes und der Zeit der Registrierung rückwirkend der genaue Ort des Zerfalls von Fluor-18 berechnet werden. Mit dem Wissen über den Ort des Zerfalls können wiederum Rückschlüsse auf den Ort der Glucoseutilisation gezogen werden. Je größer die Glucoseutilisation und damit die Akkumulation von [^{18}F]FDG-6-Phospat, desto mehr Photonen werden emittiert.

2.2.8.2 ECAT EXACT HR⁺ PET-Scanner und Bildrekonstruktion

Die Positronen-Emissions-Tomographie erfolgte mit einem ECAT EXACT HR⁺ PET-Scanner (Siemens/CTI, Knoxville, TN). Der Emissions-Scan dauerte 30 Minuten. Anschließend erfolgte ein Transmissions-Scan mit einer externen ^{68}Ge -Photonen-Quelle, die um den Patienten rotiert. Der Transmissions-Scan wird durchgeführt, da es durch das Gewebe des Patienten zu einer Abschwächung kommt. Die Anzahl der detektierten Photonen ist durch den Compton-Effekt geringer als die Anzahl der Positronen-Zerfälle. Die Anzahl der Photonen, die mit und ohne Proband die Detektoren erreichen, wird miteinander verglichen. Dadurch lässt sich die Abschwächung berechnen und der Emissions-Scan posthoc korrigieren. Anschließend wurden die Bilder durch gefilterte Rückprojektion in 128×128 Matrizes mit einer Voxelgröße von 2×2 mm rekonstruiert. Dabei wurde ein Hann-Filter mit einer Cut-off-Frequenz von 0,5 Nyquist verwendet. Die rekonstruierten [^{18}F]FDG-Bilder wurden in das NIfTI-Format umgewandelt, um sie weiter bearbeiten zu können. Die Schichtdicke der PET-Aufnahmen betrug $2 \times 2 \times 2,4$ mm (axial, koronar und sagittal).

2.3 Detaillierter Studienablauf

2.3.1 Erster Versuchstag

Am ersten Versuchstag erfolgte zunächst die standardisierte neurologische und neuroophthalmologische Untersuchung. Außerdem beantworteten die Probanden das Beck-Depressions-Inventar (BDI) sowie das Dizziness-Handicap-Inventar (DHI). Anschließend fand die in 2.2.5 beschriebene posturographische Untersuchung statt. Parallel dazu wurde mittels Oberflächen-Elektromyographie die Muskelaktivität an den Mm. tibiales anteriores und Mm. gastrocnemii beider Unterschenkel aufgezeichnet.

Danach erfolgte eine Blutentnahme, um den Blutglucosespiegel zu bestimmen. Um eine ausreichende Aufnahme der $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ zu gewährleisten, war ein nüchterner Zustand von mindestens sechs Stunden erforderlich. Der Blutglucosespiegel musste aus diesem Grund unter 110 mg/dl beziehungsweise 61 mmol/l liegen.

$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ wurde unmittelbar vor dem Versuch intravenös als Bolus in die Vena cubiti mediana injiziert. Direkt anschließend mussten die Probanden für eine Dauer von zehn Minuten aufrecht stehen (siehe Abb. 2.3, Bedingung A). Die OT-Patienten hatten die Möglichkeit sich an einem Geländer festzuhalten, falls es zur Stabilisierung notwendig war. Durch individuelle Paarbildung jedes OT-Patienten mit einer entsprechenden Person aus der Kontrollgruppe wurde die Zeit des Festhaltens für beide Gruppen angeglichen. Nach dem aufrechten Stehen setzten sich die Probanden für 20 Minuten. Die Positronen-Emissions-Tomographie fand 30 Minuten nach der $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -Injektion statt (siehe Abb. 2.2).

Dieses Vorgehen wurde gewählt, da die zerebrale Glucoseutilisation in den ersten zehn bis fünfzehn Minuten nach der $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -Injektion am höchsten ist (Ginsberg et al. 1988; Sokoloff et al. 1977). Nach dieser Zeit ist mit etwa 90 % der Großteil der $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ in den aktivierten Neuronen akkumuliert. Somit lassen sich die neuronal-synaptischen Hirnaktivierungen spezifisch für die Bedingung messen, die in den zehn Minuten nach der $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -Injektion durchgeführt wurde (siehe Abb. 2.3).

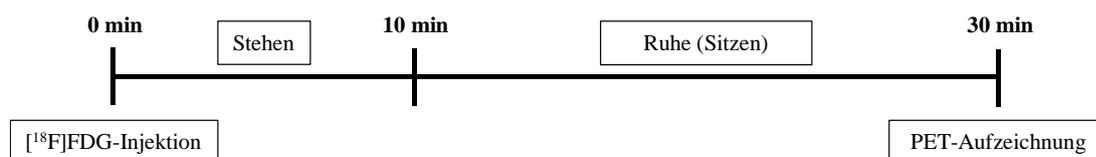


Abb. 2.2 Ablauf des ersten Versuchstags

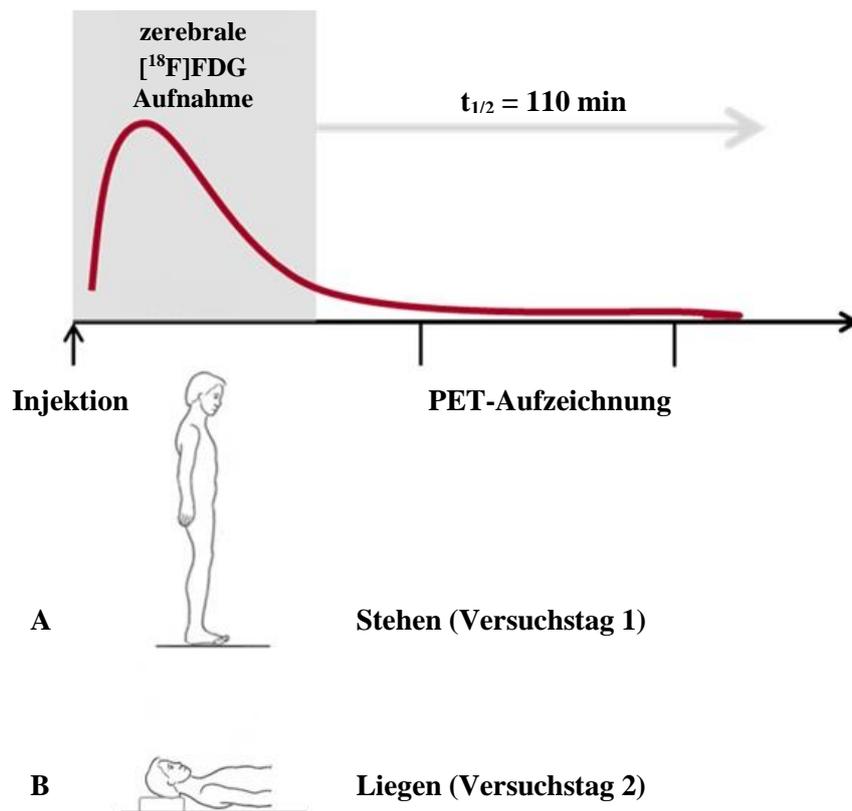


Abb. 2.3 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET Protokoll der zerebralen Bildgebung beim aufrechten Stehen und im Liegen. $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ wurde zu Beginn des zehnmütigen Paradigmas (Bedingung A: Stehen, Bedingung B: Liegen) injiziert. Die PET-Aufzeichnung begann 30 min nach der $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -Injektion.

2.3.2 Zweiter Versuchstag

Der zweite Versuchstag, an dem im Gegensatz zum ersten Versuchstag unter der Bedingung „Liegen“ (siehe Abb. 2.3, Bedingung B) gemessen werden sollte, fand für jeden Studienteilnehmer zwei Wochen später statt. Zunächst erfolgte die Aufzeichnung der Muskelaktivität an den Mm. tibiales anteriores und gastrocnemii beider Unterschenkel im Liegen mittels Oberflächen-Elektromyographie.

Wiederum fand vor der $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -Injektion eine Kontrolle des Blutglucosespiegels statt. Bei Werten unter 110 mg/dl beziehungsweise 61 mmol/l wurde $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ intravenös als Bolus in die Vena cubiti mediana injiziert.

Nach der Injektion erhielten die Probanden die Aufgabe, für zehn Minuten mit offenen Augen ruhig zu liegen. Anschließend sollten sie für 20 Minuten sitzen. Analog zum ersten Versuchstag fand 30 Minuten nach der $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -Injektion die Positronen-Emissions-Tomographie statt (siehe Abb. 2.4).



Abb. 2.4 Ablauf des zweiten Versuchstags

2.4 Datenauswertung

Die Datenverarbeitung und statistische Analyse der PET-Aufnahmen erfolgte mittels SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London).

2.4.1 Vorbereitung der PET-Aufnahmen

Zunächst erfolgte die Datenverarbeitung (Preprocessing). Das Preprocessing bestand aus drei Schritten.

2.4.1.1 Koregistrierung und Realignment

Zur besseren anatomischen Lokalisation wurden alle rekonstruierten $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET-Aufnahmen mit den dazugehörigen cMRT-Bildern überlagert.

Während der Bildaufnahme kommt es zu zeitlichen und räumlichen Verschiebungen, aus denen Bildartefakte entstehen können. Um diese Unregelmäßigkeiten auszugleichen, wird jedes Bild analysiert. Dabei werden die Abweichungen gemessen. Dieses Verfahren wird lineare Koregistrierung genannt. Anschließend erfolgt das Realignment. Dabei werden die Bilder anhand der Messungen nach der sogenannten „Rigid Body Transformation“ ausgerichtet. Somit befinden sich alle Aufnahmen in einem angeglichenen Zustand und mögliche Bildartefakte sind reduziert.

2.4.1.2 Räumliche Normalisierung

Um die Aufnahmen untereinander und mit anderen Ergebnissen vergleichen zu können, müssen sie räumlich normalisiert werden. Diese räumliche Normalisierung erfolgte durch eine affine Transformation (12 Parameter für rigide Transformationen) (Wright et al. 1995) in das Montreal Neurological Institute Standard-Template (MNI, Mc Gill University, Montreal QC, Canada). Die Strukturen der Gehirne sind nun miteinander vergleichbar.

2.4.1.3 Smoothen

Beim Smoothen (Glätten) wird das Signal/Rausch-Verhältnis verbessert. Ziel ist es, Störsignale und Areale mit Aktivierung besser voneinander unterscheiden zu können. Dazu werden die räumlich normalisierten Bilder geglättet. Dies erfolgte standardmäßig mit einem Gauß-Filter (Halbwertsbreite 12 mm). Bei diesem Verfahren werden benachbarte Bildpunkte miteinander verglichen. Kommt es zu starken Sprüngen zwischen den Bildpunkten, werden die gestörten Bildpunkte posthoc angepasst.

2.4.2 Voxel-basierte Analyse der PET-Aufnahmen

Nach dem Preprocessing wurde eine Voxel-basierte Analyse der PET-Aufnahmen durchgeführt.

Bei jeder dieser Analysen wurde der Unterschied des regionalen zerebralen Glucosemetabolismus (rCGM) berechnet. Bei den gruppenweisen Vergleichen der Hirnaktivierungen wurden p-Werte von $p < 0,05$ (FDR-korrigiert) als signifikant erachtet. Bei den Korrelationsanalysen innerhalb der OT-Gruppe wurden Unterschiede der Hirnaktivierungen bei p-Werten von $p < 0,005$ (FDR-unkorrigiert) als signifikant bewertet.

2.4.2.1 Stehen vs. Liegen

Zunächst wurden die beiden unterschiedlichen Körperpositionen (Bedingung A: Stehen, Bedingung B: Liegen) direkt miteinander verglichen. Dies erfolgte zum einen innerhalb der Gruppe der gesunden Kontrollen und zum anderen innerhalb der Gruppe der OT-Patienten (siehe Abb. 2.5).

2.4.2.2 OT-Patienten vs. gesunde Kontrollgruppe

Beim zweiten Vergleich wurden OT-Patienten mit der gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dies erfolgte jeweils separat für PET-Aufnahmen während der Bedingung A (Stehen/Tag 1) und Bedingung B (Liegen/Tag 2) (siehe Abb. 2.6).

2.4.2.3 Stehen vs. Liegen: OT-Patienten vs. gesunde Kontrollen

Zum Dritten wurden die Unterschiede zwischen Stehen und Liegen bei OT-Patienten mit denen zwischen Stehen und Liegen bei gesunden Kontrollen verglichen (siehe Abb. 2.7). Bei diesem Vergleich handelt es sich also um einen direkten Unterschiedsvergleich sowohl der beiden Vergleichsbedingungen als auch der Vergleichsgruppen. Dies ist somit der sensitivste Vergleich.

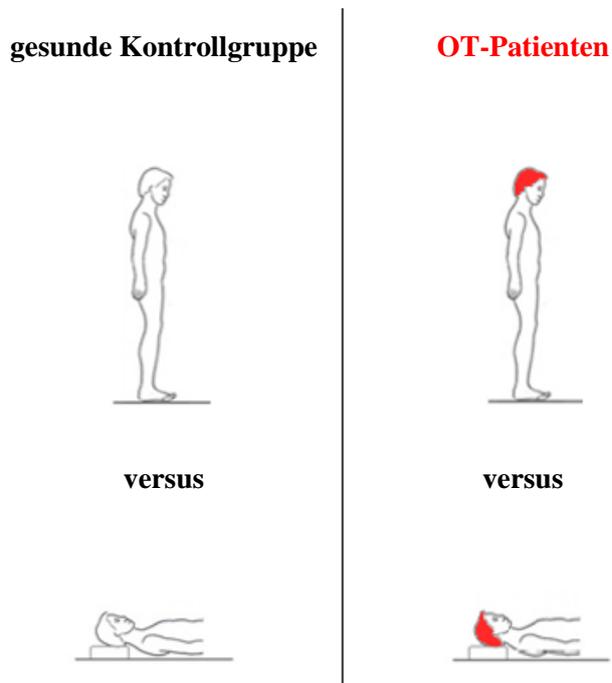


Abb. 2.5 Schematische Darstellung des Vergleichs Stehen versus Liegen bei der gesunden Kontrollgruppe und der Gruppe der OT-Patienten. rot = OT-Patient

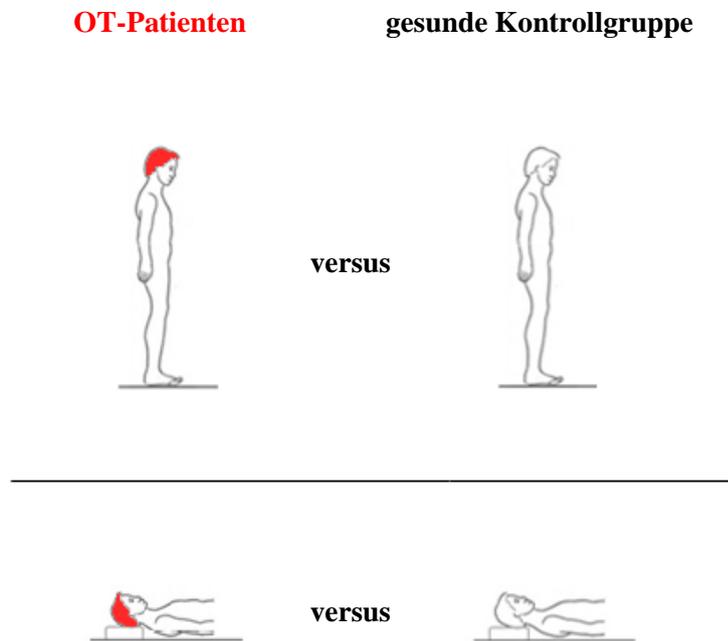


Abb. 2.6 Schematische Darstellung des direkten Gruppenvergleichs OT-Patienten versus gesunde Kontrollgruppe jeweils im Stehen und in liegender Position. rot = OT-Patient

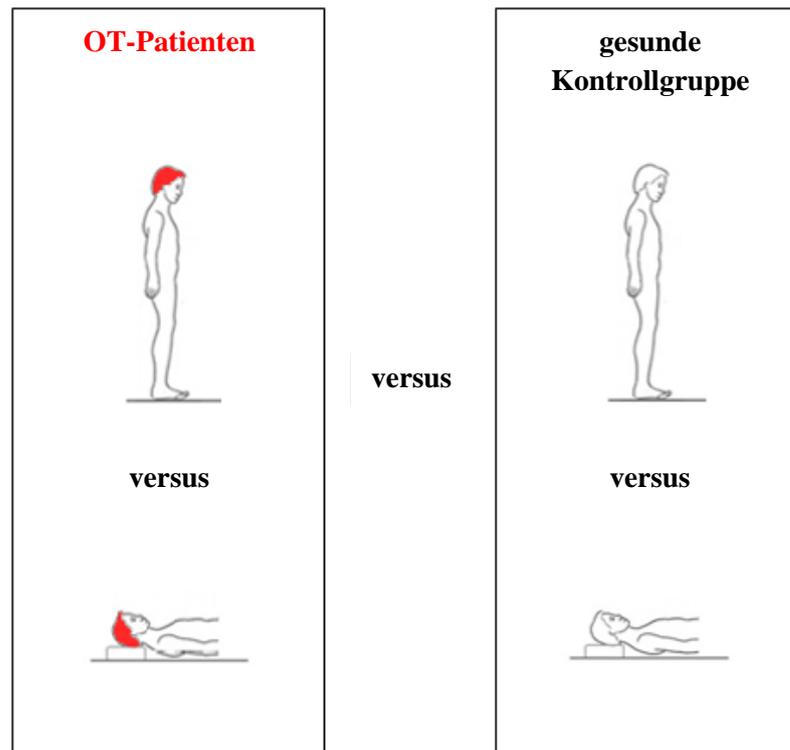


Abb. 2.7 Schematische Darstellung des Vergleichs der Unterschiede: Unterschied Stehen versus Liegen bei den gesunden Kontrollen versus Unterschied Stehen versus Liegen bei den OT-Patienten. rot = OT-Patient

2.4.2.4 Korrelationsanalyse

Mithilfe eines linearen Regressionsmodells wurde gezielt nach Korrelationen verschiedener Parameter in der OT-Gruppe gesucht. Die Kovariablen des linearen Regressionsmodells waren Alter, Krankheitsdauer und Ausmaß der Körperschwankungen beim Stehen auf festem Untergrund mit geöffneten Augen.

2.4.3 Analyse der posturographischen Daten

Die Daten der Posturographie wurden gesammelt und mit Hilfe von MATLAB (MathWorks, Inc., Natick, MA) ausgewertet (Krafczyk et al. 2006). Nach Beseitigung des Zeitversatzes wurden die Körperschwankungen (sway path, SP) und der quadratische Mittelwert (root mean square, RMS) für die x-, y- und z- Richtung analysiert. Mittels der Fourier-Analyse konnte die Verteilung der Frequenzen der Körperschwankungen im Frequenzspektrum quantifiziert werden. Um eine visuelle Klassifikation der Schwankungsmuster zu ermöglichen, wurden die berechneten Werte in Konfidenzplots überführt. Die Unterschiede

der OT-Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe wurden als Vielfaches der Standardabweichung (SD) über dem Mittelwert angegeben. Die Unterschiede wurden in den Konfidenzplots durch eine Farbskala kodiert (siehe Abb. 3.3).

Um alle Probanden nach Gemeinsamkeiten ihrer Körperschwankungsmuster zu klassifizieren, wurde ein künstliches neuronales Netzwerk (artificial neural network, ANNW) verwendet. Das ANNW wurde von Krafczyk et al., 2006 mit mehreren Tausend Datensätzen von gesunden Kontrollen und Patienten mit orthostatischem Tremor, zerebellärer Ataxie, einseitiger Neuritis vestibularis oder phobischem Schwankschwindel (PPV) trainiert und validiert (Brandt et al. 2012). Die Sensitivität und Spezifität dieser Methode, diese vier unterschiedlichen, eben genannten Gleichgewichtsstörungen zu unterscheiden, beträgt insgesamt jeweils 0,93 (Krafczyk et al. 2006).

2.4.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Körperschwankungen (total sway path und root mean square) und der Patientendaten wurde mittels Excel-Software (Microsoft, Redmond, WA) durchgeführt. Für das ungepaarte Testen wurde der Mann-Whitney-Test verwendet. Unterschiede wurden bei $p < 0,05$ als signifikant erachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Zehn Patienten (Frauen $n = 5$, Männer $n = 5$) mit einem primären orthostatischen Tremor wurden in die Studie einbezogen. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei $69,9 \pm 5,8$ Jahren (56-74 Jahre). Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug $14,4 \pm 6,0$ Jahre (7-23 Jahre). Neun der zehn OT-Patienten wurden medikamentös (Gabapentin, Primidon, Clonazepam, Pregabalin) behandelt (siehe Tabelle 3.1). 60 % der OT-Patienten stuften die medikamentöse Therapie als nicht oder kaum wirksam ein. Alle OT-spezifischen Medikamente wurden sieben Tage vor der Studie pausiert, um Überlagerungseffekte durch die unterschiedlichen Medikamente auszuschließen.

3.1.1 Standardisierte neurologische Untersuchung

Die standardisierte neurologische Untersuchung der OT-Patienten erbrachte folgende Ergebnisse (zur Übersicht siehe Tabelle 3.1): eine zumindest leichte Gangataxie (1) war bei allen OT-Patienten festzustellen. Zudem war bei allen OT-Patienten eine Pallhypästhesie der Beine und/oder ein erloschener Achillessehnenreflex als Zeichen einer Polyneuropathie (4) vorhanden. Bei sieben der zehn OT-Patienten fiel eine Dysmetrie, eine Dysdiadochokinese oder ein ein- oder beidseitiger Intentionstremor der oberen Extremität (2) auf. Sechs Patienten hatten eine Dysmetrie oder einen ein- oder beidseitigen Intentionstremor der unteren Extremität (3). Zwei Patienten hatten einen leichten Extremitätenrigor (5). Eine Dysarthrie, eine Bradyhypokinese oder Dystonie (6) war bei keinem der OT-Patienten nachweisbar. Ein essentieller Tremor war auch bei keinem der Patienten vorhanden (zur Übersicht siehe Tabelle 3.1).

3.1.2 Neuro-ophthalmologische Untersuchung

Die standardisierte neuro-ophthalmologische Untersuchung ergab bei allen zehn OT-Patienten eine zumindest leichte zerebelläre Okulomotorikstörung. Diese äußerte sich durch eine sakkadierte Blickfolge (1). Sechs Patienten hatten zusätzlich einen blickinduzierten Nystagmus, sog. Blickrichtungsnystagmus (2). Bei fünf Patienten war der optokinetische Reflex pathologisch (5). Bei zwei Patienten konnte eine Abweichung der subjektiven

visuellen Vertikalen registriert werden. Ein Patient wies eine gestörte Fixations-suppression des vestibulo-okulären Reflexes (4) auf (zur Übersicht siehe Tabelle 3.1).

3.1.3 Ergebnisse der Fragebögen

Beim Beck-Depressions-Inventar (BDI) hatten die Patienten mit orthostatischem Tremor signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe. Der Score der OT-Patienten lag bei durchschnittlich $14,7 \pm 5,5$ Punkte, in der Kontrollgruppe nur bei $1,5 \pm 1,0$ Punkte ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 3.1). Die erhobenen BDI-Werte werden wie folgt klinisch eingeordnet: 0-10 Punkte: normal, ohne Anzeichen für eine Depression; 11-16 Punkte: leichte Stimmungsschwankungen; 17-20 Punkte: grenzwertige klinische Depression; 21-30 Punkte: mittelgradige depressive Symptomatik; 31-40 Punkte: schwere depressive Symptomatik; mehr als 41 Punkte: extreme depressive Symptomatik.

Die Werte der OT-Patienten beim Dizziness-Handicap-Inventar (DHI) waren ebenfalls signifikant erhöht ($57,4 \pm 19,1$) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($3,1 \pm 1,1$) (siehe Tabelle 3.1). Bei Punktzahlen von 0-15 ist das alltägliche Leben nicht beeinträchtigt. Geringe Beeinträchtigungen haben Patienten mit einer Punktzahl von 16-34. Bei 35-52 Punkten spricht man von mittelgradigen Beeinträchtigungen und bei Punktzahlen von mehr als 52 von schweren Beeinträchtigungen.

Patient	Geschlecht	Alter	Tremor-Frequenz (Hz)	Krankheitsdauer (Jahre)	Medikation	neurologische Befunde	neuro-ophthalmologische Befunde	BDI	DHI
1	w	56	17,2	7	Baclofen 15 mg/d	1, 4	1, SVV- Abweichung	14	42
2	w	64	16,0	15	Gabapentin 600 mg/d	1, 2, 3, 4	1, 2 (Downbeat), SVV-Abweichung	10	76
3	m	72	14,0	23	Gabapentin 1800 mg/d	1, 3, 4	1, 5 (beidseitig)	8	16
4	m	73	16,7	10	Gabapentin 1200 mg/d	1, 2, 4	1	13	72
5	w	68	15,5	20	Clonazepam 2 mg/d	1, 2, 4	1, 2 (Kopfschütteln), 4 (bilateral)	14	68
6	m	74	14,2	11	Gabapentin 1800 mg/d	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5 (einseitig)	17	64
7	m	73	13,5	23	keine Primidon 500 mg/d Clonazepam 2 mg/d	1, 3, 4	1, 5 (beidseitig)	12	48
8	w	73	16,5	8	Clonazepam 2 mg/d	1, 2, 3, 4	1, 2 (blickinduziert), 5 (beidseitig)	24	84
9	m	73	14,5	16	Clonazepam 1 mg/d	1, 2, 3, 4	1, 2 (Downbeat), 5 (beidseitig)	10	44
10	w	73	14,2	11	Gabapentin 1200 mg/d	1, 2, 4, 5	1, 2, 5 (einseitig)	25	60

Tabelle 3.1 Patienteneigenschaften: Überblick über die klinischen Eigenschaften der OT-Patienten inklusive neurologischer und neuro-ophthalmologischer Befunde, der Medikation und der Ergebnisse des BDI und DHI
Abkürzungen: w = weiblich, m = männlich, BDI = Beck-Depressions-Inventar, DHI = Dizziness-Handicap-Inventar

3.2 Befunde der Oberflächen-Elektromyographie

Beim Stehen auf der Stelle konnte bei allen zehn OT-Patienten ein bilateraler synchroner Tremor in den agonistisch-antagonistischen Muskelpaaren am Unterschenkel (Mm. tibiales anteriores und gastrocnemii beidseits) abgeleitet werden (siehe Abb. 3.1). Die Tremorfrequenz lag bei 13-18 Hz bei einer durchschnittlichen Frequenz von $14,5 \pm 1,7$ Hz. Die gesunden Probanden der Kontrollgruppe hatten hingegen keinen Tremor beim Stehen auf der Stelle.

Im Liegen konnte mittels der entsprechenden Oberflächen-Elektromyographie weder bei den OT-Patienten noch den Kontrollpersonen ein Tremor der Unterschenkelmuskeln abgeleitet werden (siehe Abb. 3.1).

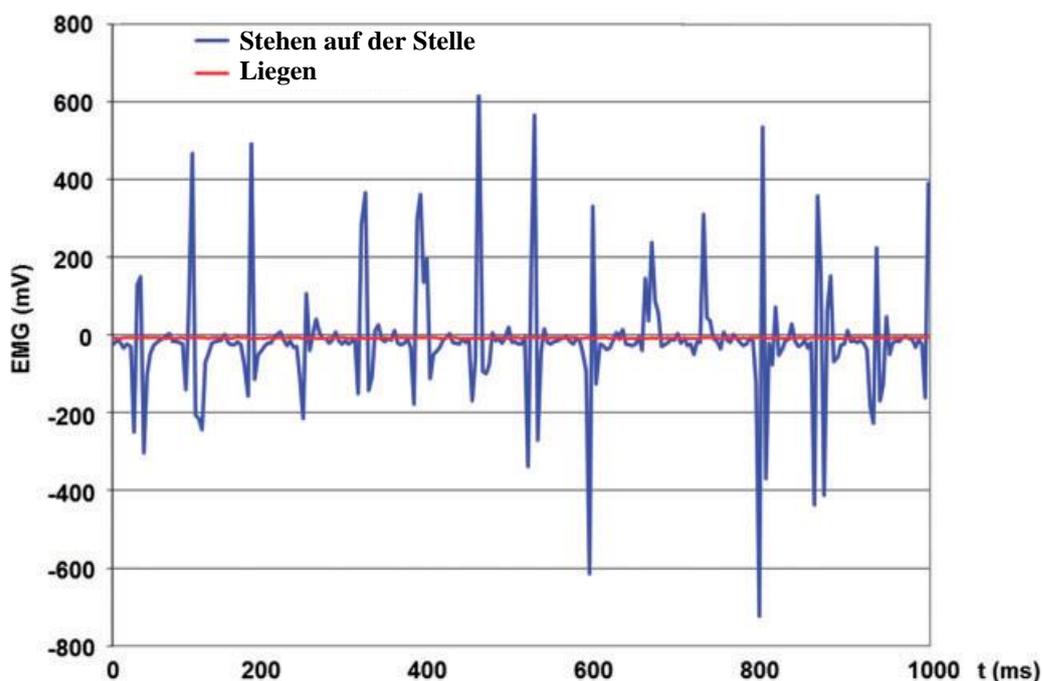


Abb. 3.1 Exemplarische Oberflächen-EMG-Aufzeichnung des linken M. tibialis anterior eines OT-Patienten im Liegen (rote Linie) und während des Stehens auf der Stelle (blaue Linie). Während des Stehens auf der Stelle konnte ein hochfrequenter 15 Hz-Tremor aufgezeichnet werden, wohingegen keine tremortypischen EMG-Ausschläge im Liegen abgeleitet werden konnten, was für eine ausreichende Entspannung spricht. Dieses Muster konnte bei allen OT-Patienten abgeleitet werden. In der gesunden Kontrollgruppe konnte dieses Muster bei keinem der Probanden nachgewiesen werden.

3.3 Befunde der Posturographie

Übereinstimmend zu den Ergebnissen der oberflächlichen EMG-Ableitungen wiesen die OT-Patienten auch in der posturographischen Untersuchung einen OT-typischen hochfrequenten Tremor von 13-18 Hz auf (siehe Abb. 3.2A).

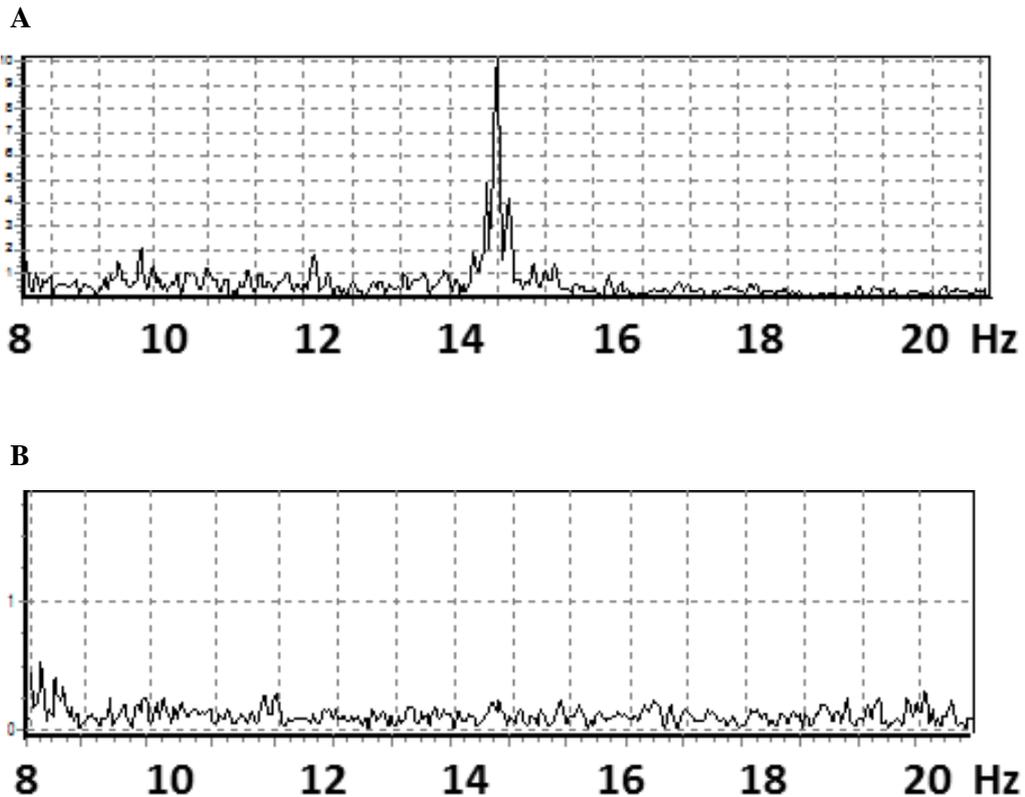


Abb. 3.2 Posturographie. A: Charakteristischer Peak im Frequenzbereich von 13-18 Hz bei OT-Patienten. B: Posturographie-Befund einer gesunden Kontrollperson zum Vergleich.

Die durchschnittlichen Körperschwankungen beim Stehen auf festem Boden waren bei den OT-Patienten verglichen mit den Kontrollpersonen signifikant erhöht (OT: $3,4 \pm 1,9$ m/min vs. Kontrolle: $0,9 \pm 0,1$ m/min; $p < 0,001$). Als Analyseparameter wurden die Körperschwankungen (sway path, SP), der quadratische Mittelwert der Körperschwankungen (root mean square, RMS) und das Frequenzspektrum als Fourier-Transformation (FFT) verwendet. Dabei wurden die Unterschiede als Vielfaches der Standardabweichung gegenüber der gesunden Kontrollgruppe angegeben (siehe Abb. 3.3). Die Ziffern in den Konfidenzplots bedeuten, dass der Durchschnittswert des Patienten x-mal höher als die

Standardabweichung des Mittelwerts ist. Diese Unterschiede wurden grafisch als farbkodierte Konfidenzplots dargestellt. Die Farbkodierung ist dabei wie folgt: blau: 1-2 mal höher, violett: 2-3 mal höher, pink: 4-9 mal höher und rot: mehr als 10 mal höher als die Standardabweichung des Mittelwerts. Die x-Achse zeigt die Unterschiede der Mittelwerte der Körperschwankungen (sway path), root mean square (RMS) und des Frequenzspektrums als Fourier-Transformation (FFT) an. Die y-Achse zeigt die einzelnen unterschiedlichen Bedingungen im Rahmen der Posturographie an (siehe Abb. 3.3).

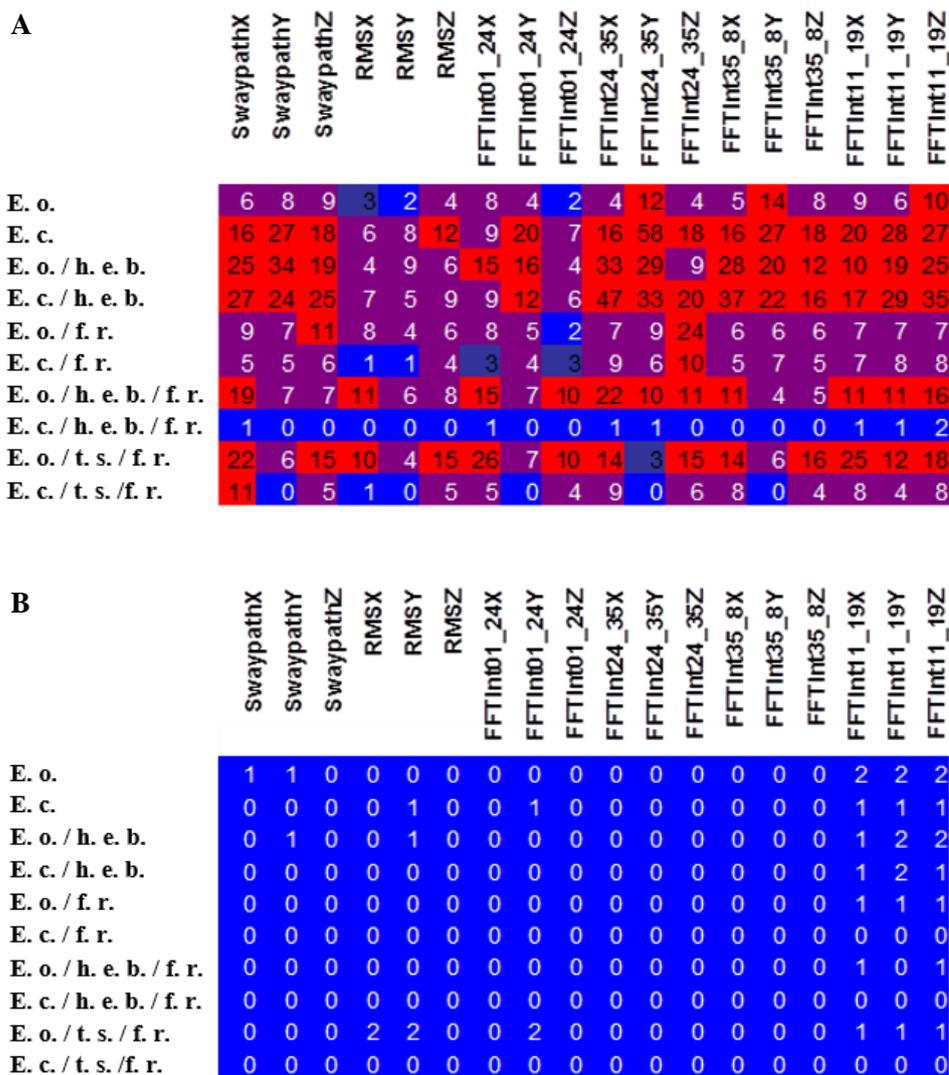


Abb. 3.3 Konfidenzplots. A: Konfidenzplot eines einzelnen OT-Patienten. B: Konfidenzplot einer gesunden Kontrollperson zum Vergleich. Abkürzungen: E. o. = Augen offen, E. c. = Augen geschlossen, h. e. b. = Kopfreklination, f. r. = auf Schaumgummi-Platte, t. s. = Tandemstand, RMS = root mean square, FFT = Fourier-Transformation

Das sogenannte künstliche neuronale Netzwerk („artificial neuronal network“, ANNW) klassifiziert die untersuchten Probanden anhand der Posturographie-Ergebnisse. Dabei werden die Ergebnisse mit den Körperschwankungsmustern von Patienten mit orthostatischem Tremor (OT), Morbus Parkinson (PD), zerebellärer Ataxie (CA), einseitiger Neuritis vestibularis (VN), funktionell phobischem Schwankschwindel (FD) und gesunden Kontrollpersonen (HP) verglichen. Gemäß dieser künstlichen neuronalen Netzwerkanalyse konnten die OT-Patienten mit mehr als 80 % und die gesunden Kontrollen mit mehr als 90 % Wahrscheinlichkeit korrekt zugeordnet werden (siehe Abb. 3.4).

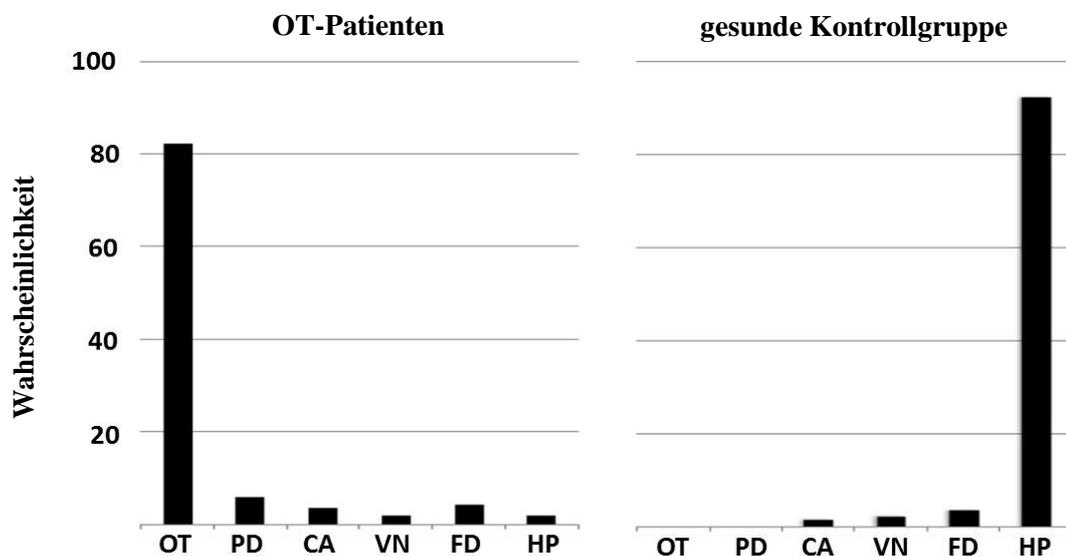


Abb. 3.4 Klassifikation der Probanden durch das künstliche neuronale Netzwerk. Abkürzungen: OT = orthostatischer Tremor, PD = Parkinson-Syndrom, CA = zerebelläre Ataxie, VN = einseitige Neuritis vestibularis, FD = funktionell phobischer Schwankschwindel, HP = gesunde Kontrollperson

Die meisten der OT-Patienten ($n = 8$) waren zu unsicher, um die fortgeschrittenen posturographischen Bedingungen wie den Tandemstand und das Stehen auf Schaumstoff durchzuführen. Sie benötigten viel Hilfe, um ein Fallen bei diesen Bedingungen zu vermeiden.

Die berechneten Werte der Körperschwankungen zeigten, dass bei den OT-Patienten eine deutliche posturale Instabilität vorliegt. Diese trat vor allem nach dem Wegfall der visuellen Kontrolle (Schließen der Augen) sowie nach Perturbation des vestibulären Systems (Kopfreklination) auf.

3.4 Hirnaktivierungen in der [18F]FDG-PET

3.4.1 Direkter Vergleich der Körperpositionen Stehen vs. Liegen

3.4.1.1 Kontrollgruppe

Bei den gesunden Kontrollen zeigte sich im Stehen verglichen mit der liegenden Position eine Steigerung des regionalen zerebralen Glucosemetabolismus (rCGM) in beiden Kleinhirnhemisphären, im Kleinhirnwurm, im posterolateralen Thalamus rechts, im anterioren Gyrus cinguli sowie im primären Motorkortex links (siehe Abb. 3.5A).

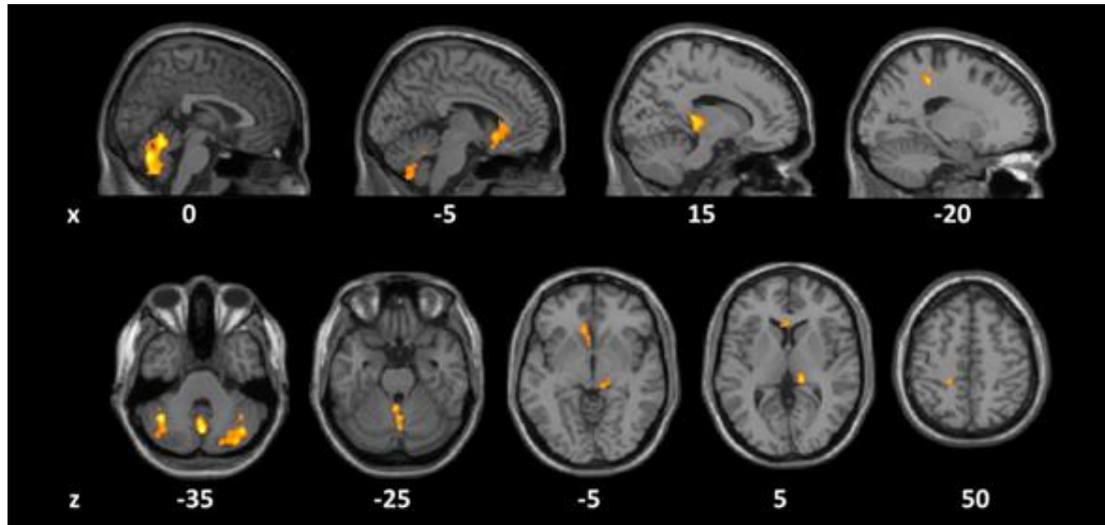
Im primären und sekundären visuellen Kortex und im primär somatosensorischen Kortex rechts war der regionale zerebrale Glucosemetabolismus hingegen vermindert ($p < 0,05$, FDR-korrigiert) (siehe Abb. 3.5B).

3.4.1.2 OT-Patienten

Bei den OT-Patienten wiederum war beim Stehen verglichen mit der liegenden Position ein erhöhter rCGM im Kleinhirnwurm und im primären Motorkortex beidseits nachweisbar (siehe Abb. 3.6A).

Eine Reduktion des rCGM hingegen zeigte sich bei den OT-Patienten im anterioren und posterioren Gyrus cinguli ($p < 0,05$, FDR-korrigiert) (siehe Abb. 3.6B).

A



B

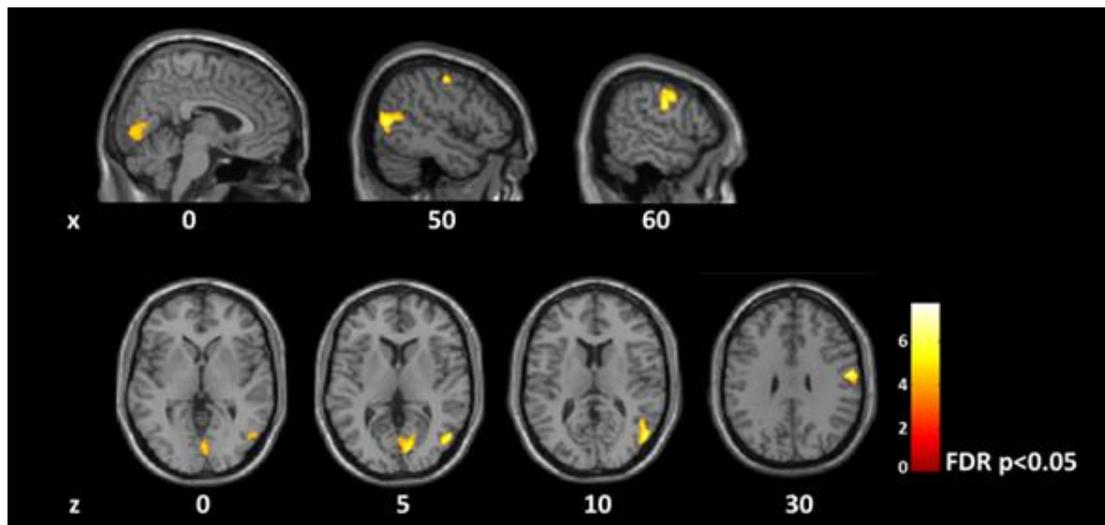
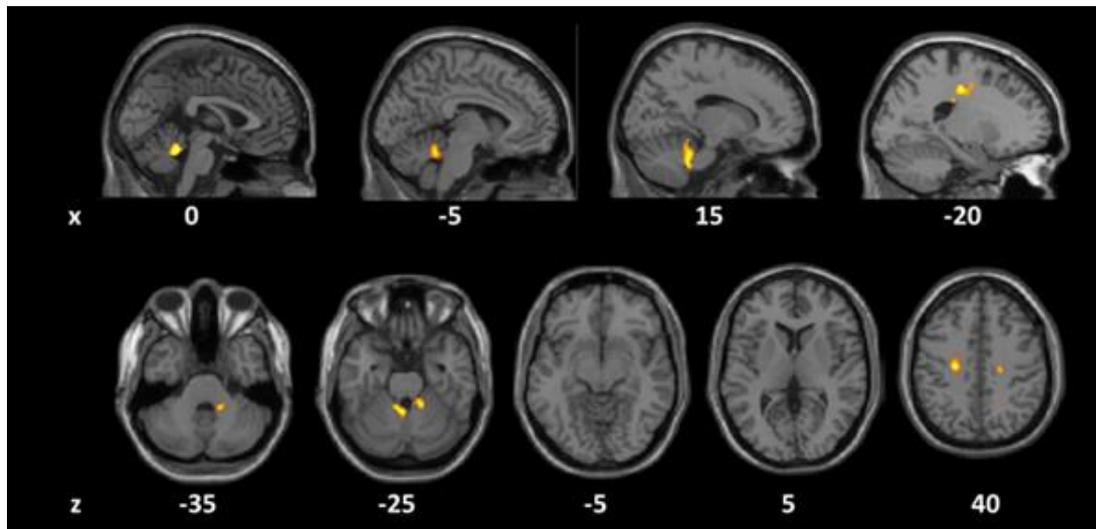


Abb. 3.5 Regionaler zerebraler Glucosemetabolismus (rCGM) in der Kontrollgruppe.

A: Erhöhter rCGM beim Stehen im Vergleich zum Liegen in beiden Kleinhirnhemisphären, im Kleinhirnwurm, im posterolateralen Thalamus rechts, im anterioren Gyrus cinguli sowie im linken primären Motorkortex ($p < 0,05$, FDR-korrigiert).

B: Reduzierter rCGM beim Stehen im Vergleich zum Liegen im primären und sekundären visuellen Kortex und im rechten primär somatosensorischen Kortex ($p < 0,05$, FDR-korrigiert).

A



B

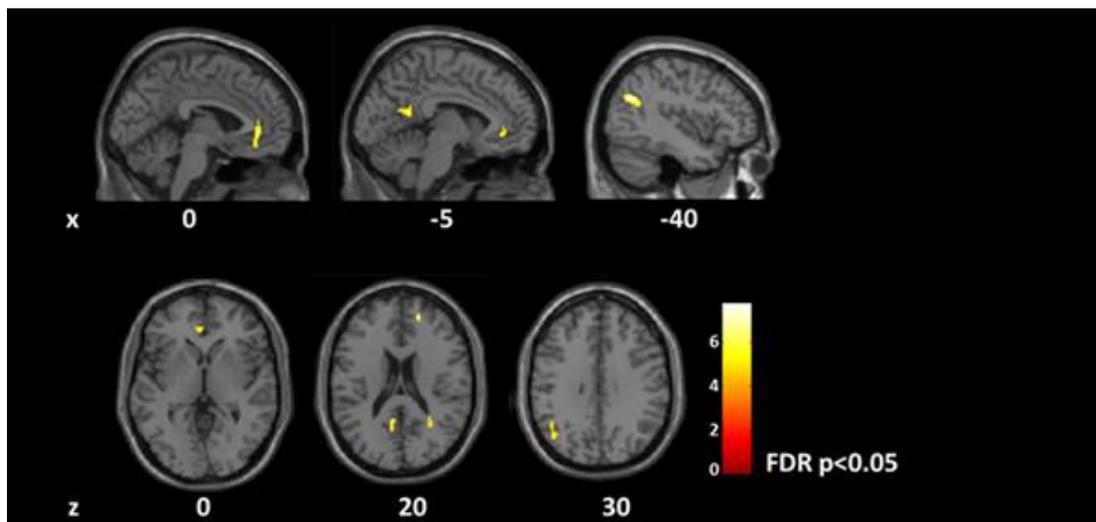


Abb. 3.6 Regionaler zerebraler Glucosemetabolismus (rCGM) in der OT-Gruppe.

A: Erhöhter rCGM beim Stehen im Vergleich zum Liegen im Kleinhirnwurm sowie im primären Motorkortex beidseits ($p < 0,05$, FDR-korrigiert).

B: Reduzierter rCGM beim Stehen im Vergleich zum Liegen im anterioren und posterioren Gyrus cinguli ($p < 0,05$, FDR-korrigiert).

3.4.2 Direkter Vergleich OT-Patienten vs. Kontrollgruppe

3.4.2.1 Bedingung Liegen

Beim direkten Gruppenvergleich für die Einzelbedingung Liegen zeigte sich bei den OT-Patienten eine signifikante Erhöhung des rCGM im pontinen Tegmentum, in den Nuclei dentati des Kleinhirns beidseits, im Kleinhirnwurm, im Nucleus ventralis intermedius (VIM) und Nucleus ventralis posterolateralis (VPL) beider Thalami sowie im primären Motorkortex an der rechten Mantelkante (siehe Abb. 3.7A).

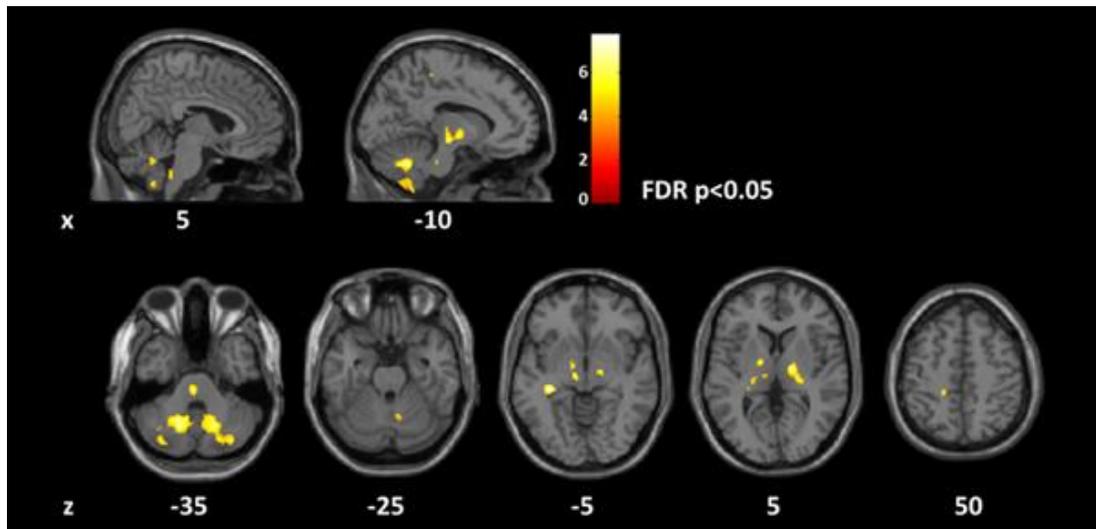
Dagegen zeigte sich im mesiofrontalen Kortex und im anterioren Cingulum eine signifikante Reduktion des rCGM ($p < 0,05$, FDR-korrigiert) (siehe Abb. 3.7B).

3.4.2.2 Bedingung Stehen

Sehr ähnliche Unterschiede in den Hirnaktivierungen zwischen den beiden Gruppen (OT vs. Kontrolle) zeigten sich auch für die Einzelbedingung nicht-moduliertes Stehen auf einer Stelle. Der rCGM war in der OT-Gruppe ebenfalls im pontinen Tegmentum, in den Nuclei dentati im Kleinhirn beidseits, im Kleinhirnwurm, im Nucleus ventralis intermedius (VIM) und Nucleus ventralis posterolateralis (VPL) beider Thalami sowie im primären Motorkortex im Beinareal der Mantelkante beidseits signifikant erhöht (siehe Abb. 3.8A). Der größte Unterschied im Vergleich zu den Hirnaktivierungen im Liegen waren dabei die beidseitigen Mehraktivierungen im Beinareal des primären Motorkortex. Insgesamt waren die Mehraktivierungen im Kleinhirn, im pontinen Tegmentum sowie in den beiden Thalami ausgeprägter als beim Liegen.

Ebenso sehr vergleichbar mit den gemessenen Hirnaktivierungen beim Liegen war auch beim nicht-modulierten Stehen in der OT-Gruppe der rCGM im mesiofrontalen Kortex und im anterioren Cingulum signifikant reduziert ($p < 0,05$, FDR-korrigiert) (siehe Abb. 3.8B).

A



B

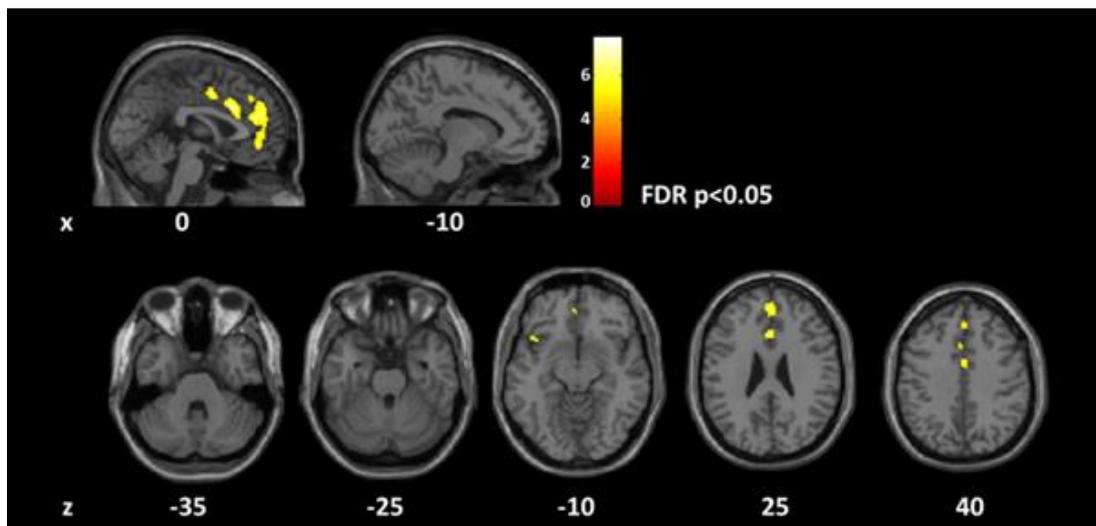
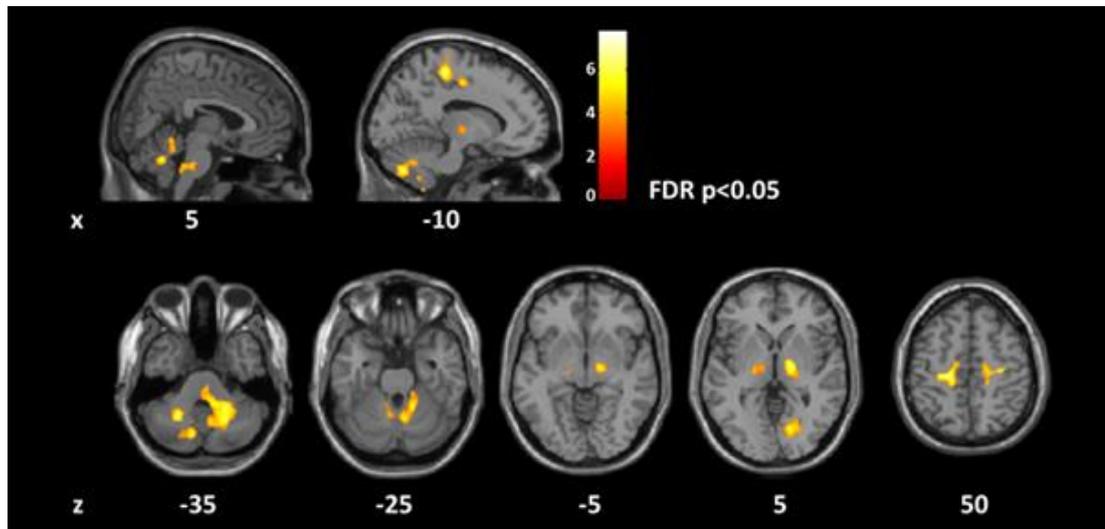


Abb. 3.7 rCGM im direkten Gruppenvergleich (OT vs. Kontrolle) für die Einzelbedingung Liegen.
A: Signifikant erhöhter rCGM bei den OT-Patienten im pontinen Tegmentum, in den Ncl. dentati beidseits, im Kleinhirnwurm, im Ncl. ventralis intermedius und Ncl. ventralis posterolateralis beider Thalami sowie im primären Motorkortex rechts ($p < 0,05$, FDR-korrigiert).
B: Signifikant reduzierter rCGM bei den OT-Patienten im mesiofrontalen Kortex und im anterioren Cingulum ($p < 0,05$, FDR-korrigiert).

A



B

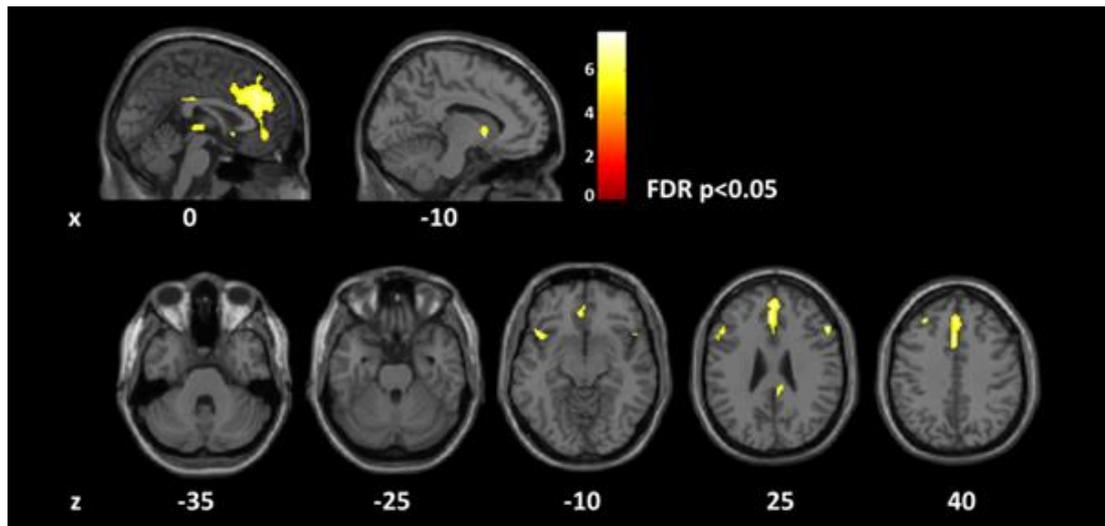


Abb. 3.8 rCGM im direkten Gruppenvergleich (OT vs. Kontrolle) für die Einzelbedingung Stehen.
 A: Signifikant erhöhter rCGM bei den OT-Patienten im pontinen Tegmentum, in den Ncl. dentati im Kleinhirn beidseits, im Kleinhirnwurm, im Ncl. ventralis intermedius (VIM) und Ncl. ventralis posterolateralis (VPL) beider Thalami sowie im primären Motorkortex im Bereich des Beinareals an der Mantelkante beidseits ($p < 0,05$, FDR-korrigiert).
 B: Signifikant reduzierter rCGM bei den OT-Patienten im mesiofrontalen Kortex und im anterioren Cingulum ($p < 0,05$, FDR-korrigiert).

3.4.3 Gesamtvergleich (Stehen vs. Liegen bei OT-Patienten vs. Kontrollgruppe)

Bei diesem Vergleich wurden die Unterschiede für die beiden verschiedenen Bedingungen (Stehen und Liegen) bei den OT-Patienten mit den entsprechenden Unterschieden für die beiden Bedingungen bei den gesunden Kontrollen verglichen. Dies ist der sensitivste Vergleich der Hirnaktivierungen, da zuvor nur entweder innerhalb der beiden Gruppen (OT vs. Kontrolle) für die einzelnen Bedingungen (Stehen und Liegen) oder zwischen den beiden Bedingungen (Stehen vs. Liegen) nur innerhalb der einzelnen Gruppe (OT und Kontrolle) verglichen wurde. Im Gesamtvergleich beider Bedingungen über die beiden Gruppen zeigte sich ein signifikant gesteigerter rCGM im pontinen Tegmentum, im Kleinhirn beidseits inklusive beider Nuclei dentati, im Nucleus ventralis intermedius (VIM) und Nucleus ventralis posterolateralis (VPL) beider Thalami sowie im primären Motorkortex beidseits im Bereich der Beinareale ($p < 0,05$ FDR-korrigiert) (siehe Abb. 3.9).

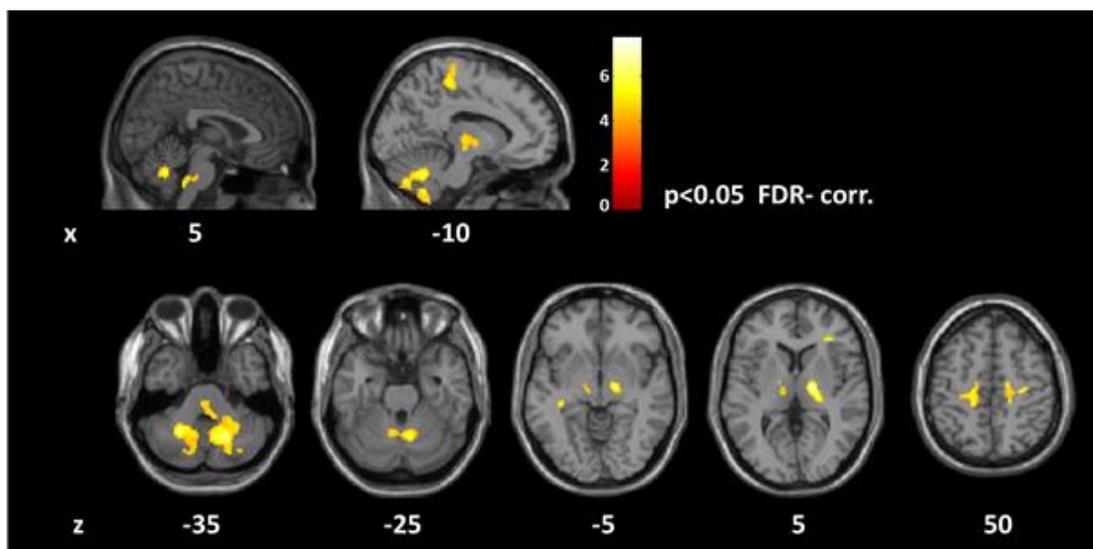


Abb. 3.9 Gesamtvergleich des rCGM für beide Bedingungen (Stehen vs. Liegen) in den beiden Gruppen (OT vs. Kontrolle): Signifikant erhöhter rCGM bei den OT-Patienten beim Stehen im pontinen Tegmentum, im Kleinhirn beidseits inklusive der Ncl. dentati, im Ncl. ventralis intermedius (VIM) und Ncl. ventralis posterolateralis (VPL) beider Thalami sowie im primären Motorkortex beidseits im Bereich der Beinareale ($p < 0,05$, FDR-korrigiert).

3.4.4 Korrelationsanalysen innerhalb der OT-Gruppe

Entsprechende Korrelationsanalysen der Hirnaktivierungen mit verschiedenen Vergleichsparametern (Körperschwankungen, Alter, Krankheitsdauer und Schweregrad des OT) in der OT-Gruppe erbrachten, dass erhöhte Körperschwankungen (sway path) in der Posturographie signifikant mit den mesiofrontalen Minderaktivierungen korreliert waren. Das heißt, dass ausgeprägtere mesiofrontale Minderaktivierungen mit verstärkten Körperschwankungen verbunden waren ($p < 0,005$) (siehe Abb. 3.10). Hingegen fanden sich für die anderen Vergleichsparameter wie das Patientenalter, die Krankheitsdauer des OT und den Schweregrad des OT keine Korrelationen mit den Hirnaktivierungsmustern.

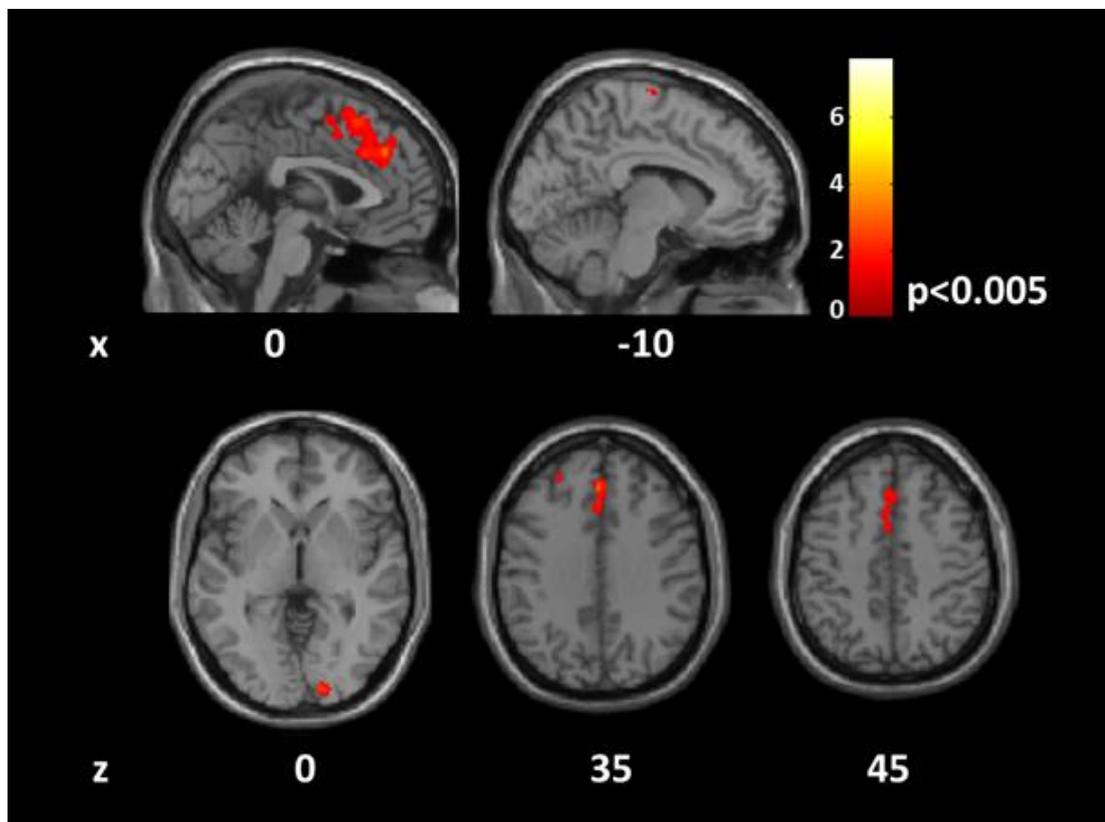


Abb. 3.10 Korrelationsanalysen in der OT-Gruppe. Signifikante Korrelation eines reduzierten rCGM im mesiofrontalen Kortex mit erhöhten Körperschwankungen in der Posturographie ($p < 0,005$).

3.4.5 Zusammenfassung der Hirnaktivierungen

Insgesamt zeigten die Hirnaktivierungsanalysen mittels [18F]FDG-PET, dass bei den OT-Patienten im direkten Vergleich zu einem altersgleichen Normkollektiv erhöhte Aktivierungen in einem Netzwerk bestehend aus dem Kleinhirn, dem pontinen Tegmentum, sensorischen Kerngebieten der Thalami sowie dem primären Motorkortex im Bereich der Beinareale auftreten. Auffallend ist, dass dieses Netzwerk bereits im klinisch asymptomatischen Zustand im Liegen vermehrt aktiviert ist und die Aktivierung dann beim Stehen auf der Stelle, wenn die OT-Patienten symptomatisch werden, weiter zunimmt. Darüber hinaus zeigten die OT-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant reduzierte Hirnaktivierungen im mesiofrontalen Kortex und anterioren Cingulum, ebenfalls sowohl bereits im Liegen als auch im Stehen. Als Überblick sind die entsprechenden Hirnaktivierungsunterschiede nochmals in der nachfolgenden Tabelle 3.2 zusammengefasst.

Vergleich	rCGM-Steigerung	rCGM-Minderung
Kontrollgruppe: Stehen vs. Liegen	<ul style="list-style-type: none"> - Kleinhirnhemisphären - Kleinhirnwurm - posterolateraler Thalamus rechts - anteriorer Gyrus cinguli - primärer Motorkortex links 	<ul style="list-style-type: none"> - primärer visueller Kortex - sekundärer visueller Kortex - primär somatosensorischer Kortex rechts
OT-Patienten: Stehen vs. Liegen	<ul style="list-style-type: none"> - Kleinhirnwurm - primärer Motorkortex bds. 	<ul style="list-style-type: none"> - anteriorer Gyrus cinguli - posteriorer Gyrus cinguli
Bedingung Liegen: OT-Patienten vs. Kontrollgruppe	<ul style="list-style-type: none"> - pontines Tegmentum - Nuclei dentati des Kleinhirns bds. - Kleinhirnwurm - VIM des Thalamus bds. - VPL des Thalamus bds. - primärer Motorkortex (Beinareal) rechts 	<ul style="list-style-type: none"> - mesiofrontaler Kortex - anteriores Cingulum
Bedingung Stehen: OT-Patienten vs. Kontrollgruppe	<ul style="list-style-type: none"> - pontines Tegmentum - Nuclei dentati des Kleinhirns bds. - Kleinhirnwurm - VIM des Thalamus bds. - VPL des Thalamus bds. - primärer Motorkortex (Beinareal) bds. 	<ul style="list-style-type: none"> - mesiofrontaler Kortex - anteriores Cingulum
Gesamtvergleich: Stehen vs. Liegen bei OT-Patienten vs. Kontrollgruppe	<ul style="list-style-type: none"> - pontines Tegmentum - Nuclei dentati des Kleinhirns bds. - Kleinhirnwurm - VIM des Thalamus bds. - VPL des Thalamus bds. - primärer Motorkortex (Beinareal) bds. 	

Tabelle 3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der [18F]FDG-PET-Analyse. Abkürzungen: rCGM = regionaler zerebraler Glucosemetabolismus, VIM = Nucleus ventralis intermedius, VPL = Nucleus ventralis posterolateralis

4 Diskussion

Die vorliegende Studie ist die erste, welche an einer gut charakterisierten und zweifelsfrei diagnostizierten Gruppe von OT-Patienten (n = 10) im direkten Vergleich zu einem alters- und geschlechtsgleichen Normkollektiv die neuronal-synaptischen Aktivierungsmuster beim Liegen und Stehen ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET beim Liegen und Stehen) untersucht hat.

Die wichtigsten Ergebnisse der Studie waren die folgenden:

- (1) Patienten mit orthostatischem Tremor zeigen einen erhöhten rCGM im pontinen Tegmentum, in den Nuclei dentati und mittelliniennahen Arealen des Kleinhirns, im Nucleus ventralis intermedius und Nucleus ventralis posterolateralis beider Thalami sowie im primären Motorkortex im Bereich der Beinregion.
- (2) Bereits unter Ruhebedingungen im Liegen bei Tremorfreiheit war diese ponto-zerebello-thalamo-kortikale Schleife bei den OT-Patienten vermehrt aktiviert mit einer weiteren Zunahme der Aktivierungen beim nicht-modulierten Stehen auf der Stelle und Auftreten des charakteristischen hochfrequenten Tremors.
- (3) Patienten mit orthostatischem Tremor unterschieden sich zusätzlich von den gesunden Kontrollpersonen durch einen signifikanten Glucosehypometabolismus mesiofrontal und im anterioren Cingulum, welcher ebenfalls bereits im Liegen vorhanden war, beim Stehen weiter zunahm und eine signifikante Korrelation mit einer Zunahme der Körperschwankungen (sway path) in der Posturographie zeigte.

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass vergleichbar zu anderen häufigeren Tremorsyndromen wie dem essentiellen Tremor und dem Parkinsontremor, auch dem orthostatischen Tremor pathologische Mehraktivierungen im Kleinhirn, im Thalamus und in primären motorischen Kortexarealen zugrunde liegen. Allerdings zeigten die OT-Patienten, als Unterschied zum essentiellen Tremor und Parkinsontremor, vermehrte Aktivierungen auch im pontinen Tegmentum sowie im primär motorischen Kortex und zwar isoliert in den auch klinisch betroffenen Beinarealen unter Aussparung der Regionen für die Motorik der oberen Extremität und des Gesichts. Zudem konnten erstmals überhaupt auch Minderaktivierungen im mesiofrontalen Kortex und anterioren Cingulum bei den OT-Patienten detektiert werden, welche angesichts der guten Korrelation mit den Körperschwankungen (sway path) eine maßgebliche Rolle für die zum Tremor selbst

teilweise diskrepant stärkere Standunsicherheit bei den OT-Patienten zu spielen scheinen. Außerdem lassen diese Befunde den OT auch als über die rein motorischen Symptome hinausgehende „Multisystemerkrankung“ erscheinen, wie dies aufgrund der häufigen psychiatrischen Komorbiditäten durchaus zu vermuten war. Das hier identifizierte ponto-zerebello-thalamo-kortikale Netzwerk bei OT-Patienten könnte eine gute pathophysiologische Grundlage für zukünftige Neuromodulationsverfahren (nicht-invasive Magnetstimulation oder Gleich-/Wechselstromstimulation) zur Behandlung des orthostatischen Tremors bilden.

4.1 Hirnaktivierungsmuster beim primären orthostatischen Tremor

4.1.1 Ponto-zerebello-thalamo-kortikale Mehraktivierungen

Die vorliegende Studie erbrachte signifikant erhöhte Aktivierungen im Kleinhirn (Nucleus dentatus beidseits und mittelliniennah), pontinen Tegmentum, sensorischen Kerngebieten der Thalami (Nucleus ventralis intermedius und Nucleus ventralis posterolateralis beidseits) sowie im primär motorischen Kortex mantelkantennah im Bereich der Beinregion bei OT-Patienten im direkten Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Bereits im Liegen ohne Tremorsymptomatik waren bei den OT-Patienten diese Hirnareale verstärkt aktiviert und beim Stehen und Auftreten des Tremors nahmen die Hirnaktivierungen noch weiter zu, am stärksten im primär motorischen Kortex.

Letztlich ist zu diskutieren, ob die beschriebenen Mehraktivierungen tatsächlich in der Ätiologie und Pathophysiologie des OT essenziell sind oder stattdessen eine Folge des hochfrequenten orthostatischen Tremors darstellen oder gar Korrelat von Kompensationsvorgängen zur Bewältigung der Standunsicherheit sind.

Da abnorme zerebello-thalamo-kortikale Oszillationen bereits bei den wesentlich häufigeren Tremorformen wie dem essentiellen Tremor und dem Parkinsontremor beschrieben worden sind, wären die hier beschriebenen Mehraktivierungen beim OT gut als pathophysiologisches Korrelat denkbar. Für eine grundlegende Rolle in der Pathophysiologie des OT spricht ferner, dass die festgestellten Mehraktivierungen bei den OT-Patienten schon im Liegen ohne Auftreten des Tremors vorhanden waren. Es wäre also plausibel, dass dem OT eine pathologische Netzwerkaktivität zugrunde liegt, welche durch sensorische Reizbedingungen wie dem Stehen derart perturbiert wird, dass es zu den hochfrequenten und synchronen

Tremoroszillationen von 13-18 Hz kommt, welche wiederum ursächlich für die von den betroffenen Patienten beschriebenen Körperschwankungen und damit für die erhebliche Unsicherheit beim Stehen sind. Dabei ist nicht das aufrechte Stehen per se zur Auslösung des Tremors bedeutend, sondern die dabei typischerweise bestehenden isometrischen Muskelkontraktionen der Beine. Denn eine ältere Studie konnte zeigen, dass bei artifizieller isometrischer Muskelkontraktion der Beine im Liegen genauso der orthostatische Tremor ausgelöst werden kann wie im Stehen (Borojerdi et al. 1999). Daher ist es sehr wahrscheinlich, dass die ponto-zerebello-thalamo-kortikale Schleife bei Patienten mit orthostatischem Tremor schon ausgebildet ist, auch in Ruhe aktiv ist und durch Veränderungen der sensorischen Rückkopplung oder der zentralen sensomotorischen Systeme, die sich bei Muskelkontraktionen ergeben, aktiviert wird.

Ebenfalls nennenswert ist, dass die beim orthostatischen Tremor beschriebene ponto-zerebello-thalamo-kortikale Schleife beträchtliche Überschneidungen mit den Gehirnregionen hat, welche bei der Standregulation von Bedeutung sind. Dazu gehören der Kleinhirnwurm, der Thalamus und der primär motorische Kortex (Jahn et al. 2004) (zur Übersicht siehe Abb. 3.5A).

4.1.2 Mesiofrontaler Hypometabolismus

Neben den ponto-zerebello-thalamo-kortikalen Mehraktivierungen fiel in der vorliegenden Studie ein ausgeprägter Hypometabolismus des mesiofrontalen Kortex und des anterioren Cingulums auf, der in dieser Form erstmals bei Patienten mit orthostatischem Tremor nachgewiesen wurde. Auch dieser Glucosehypometabolismus ist bereits in Ruhe / im Liegen vorhanden und nimmt im Stehen weiter zu (siehe Abb. 3.7B und Abb. 3.8B). Die Korrelationsanalysen zeigten eine Abnahme des mesiofrontalen Metabolismus mit der Zunahme der Körperschwankungen in der Posturographie. Somit könnte dieser mesiofrontale Hypometabolismus eine entscheidende Rolle für die bisher nicht zu erklärende Diskrepanz zwischen einem über Zeit gleichbleibenden Tremor (Frequenz und Amplitude) einerseits und den im Krankheitsverlauf disproportional zunehmenden Körperschwankungen und Standunsicherheit beim OT spielen (Fung et al. 2001; Feil et al. 2015).

Der mesiofrontale Hypometabolismus könnte andererseits auch gut als Korrelat der häufig bei OT-Patienten zusätzlich vorhandenen psychiatrischen Auffälligkeiten wie Panikattacken, Angststörungen und Depressionen sowie der messbaren neurokognitiven Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses sowie der Exekutivfunktionen gelten

(Benito-Leon et al. 2016). Diese Vermutung wird dadurch bestärkt, dass auch in der vorliegenden Studie bei allen OT-Patienten Angststörungen und Depressionen bestanden (siehe Tabelle 3.1).

4.2 Funktionelle Bildgebung bei den Tremores – Besonderheiten bei OT

Neben dem in der vorliegenden Studie untersuchten orthostatischen Tremor gibt es eine Vielzahl anderer Tremorsyndrome. Durch die Gemeinsamkeiten, aber vor allem auch durch die Unterschiede zu den anderen Tremorsyndromen, können die Studienergebnisse zum orthostatischen Tremor besser eingeordnet werden.

Mit anderen Tremorsyndromen hat der OT die pathologischen Mehraktivierungen im Kleinhirn, Thalamus sowie motorischen Kortexarealen gemeinsam (Elble 2013) (zur Übersicht siehe Tabelle 4.1). Sowohl symptomatisch-(post)läsionelle Tremorformen wie der Holmes-Tremor in Folge von Mittelhirnläsionen, der zerebelläre Tremor durch Kleinhirnläsionen oder in der Folge einer Kleinhirnatrophie, der thalamische Tremor durch Läsionen im Nucleus ventralis intermedius oder Nucleus ventralis posterolateralis des Thalamus als auch primäre, nicht läsionelle Tremorformen wie der essentielle Tremor oder der klassische Parkinsontremor zeigen im Grunde allesamt eine mehr oder minder ausgeprägte Aktivierung zerebello-thalamo-kortikaler Areale (Seidel et al. 2009; Raethjen & Deuschl 2012; Elble 2014; Brooks et al. 1992; Kim 2001; Miwa et al. 1996).

In der Übersichtstabelle 4.1 sind die Tremorsyndrome noch einmal dargestellt. Zu den Syndromen sind die zugehörigen Frequenzmuster und die vermuteten zugrunde liegenden pathophysiologischen Netzwerke dargestellt. All diese Tremorformen zeigen eine Verbesserung der Symptome nach tiefer Hirnstimulation des Nucleus ventralis intermedius, wenngleich in deutlich unterschiedlichem Ausmaß (Elble 2014). Auffällig beim OT ist seine sehr hohe Frequenz von 13-18 Hz und die hohe Synchronität zwischen agonistisch-antagonistischen Beinmuskeln bilateral. Eine derart hohe Frequenz wie beim OT finden sich interessanterweise auch bei seltenen oszillatorischen Augenbewegungsstörungen in Folge ponto-mesencephalo-zerebellärer Funktionsstörungen (siehe Tabelle 4.1).

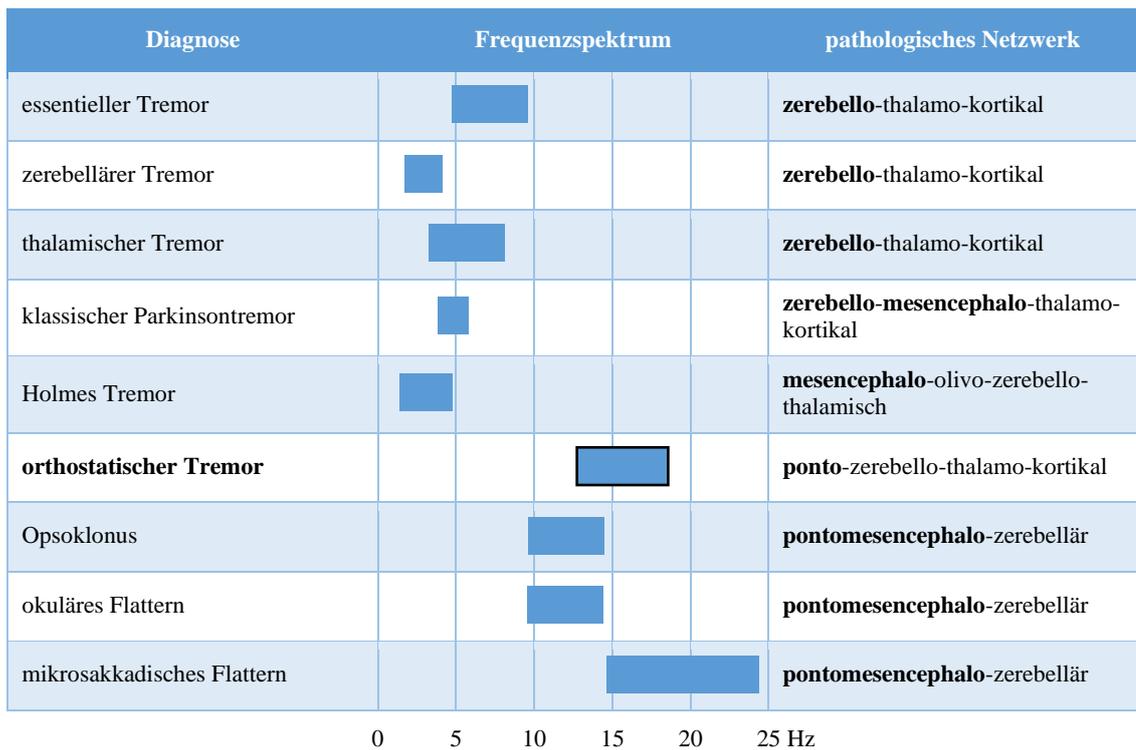


Tabelle 4.1 Oszillatorisch bedingte Bewegungsstörungen im Überblick. Alle aufgelisteten Tremorformen (läsionell und primär) haben ein pathologisches zerebello-thalamo-kortikales Netzwerk, bei jedoch unterschiedlichen Ätiologien und phänotypischer Erscheinung. Der orthostatische Tremor sticht als der Tremor mit der höchsten Frequenz und Synchronität heraus und zeigt dabei Überschneidungen mit ebenfalls seltenen oszillierenden Augenbewegungsstörungen in Folge pontomesencephalo-zerebellärer Funktionsstörungen. Der Ursprungsort des Tremors ist jeweils hervorgehoben.

Im folgenden Abschnitt werden aktuelle bildgebende Studien zum Parkinsontremor, essentiellen Tremor und orthostatischen Tremor hinsichtlich Gemeinsamkeiten und grundlegenden Unterschieden verglichen. Ein besonderes Augenmerk soll darauf gerichtet sein, welche Erkenntnisse diese bildgebenden Studien zur Pathophysiologie der Tremorsyndrome beigetragen haben.

4.2.1 Parkinsontremor (PT) und essentieller Tremor (ET)

Betrachtet man den Tremor bei der klassischen Parkinson-Erkrankung, so scheint dieser sich pathophysiologisch von den anderen Kardinalsymptomen wie der Brady-/Hypokinese und dem Rigor deutlich zu unterscheiden. Denn im Gegensatz zu diesen Symptomen korreliert die Intensität des Tremors nicht mit dem noch verbleibenden Anteil an intakten dopaminergen Nervenzellen im Putamen. Dies zeigten PET/SPECT-Messungen ebenso wie post-mortem-Studien. Zudem ist das Ansprechen des Tremors auf dopaminerge Medikation deutlich geringer als beispielsweise das Ansprechen der Bradykinese und des Rigors (Hallett 2012, 2014). Funktionelle Bildgebungsstudien implizieren, dass eine nigrostriatale Dysfunktion eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des klassischen Parkinsontremors spielt (Helmich et al. 2011). Vor allem eine Fehlfunktion des Globus pallidus scheint durch vermehrte Aktivierungen zerebello-thalamischer Bahnen zum Parkinsontremor zu führen (Helmich et al. 2011). Die Tremoramplitude beim Parkinsontremor korreliert dabei mit den Aktivierungen des Nucleus dentatus im Kleinhirn, der rostralen Kleinhirnteile, des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus sowie der motorischen und prämotorischen Kortexareale (Helmich et al. 2011; Mure et al. 2011).

Mehrere funktionelle Bildgebungsstudien (fMRT, FDG-PET, MR-Spektroskopie) zeigten übereinstimmend, dass das Kleinhirn entscheidend an der Pathophysiologie des essentiellen Tremors beteiligt ist (Bucher et al. 1997; Colebatch et al. 1990; Deuschl et al. 2000; Jenkins et al. 1993; Louis et al. 2002; Pagan et al. 2003; Stolze et al. 2001; Wills et al. 1994). Beim essentiellen Tremor wurden beidseitige Mehraktivierungen im oberen Teil des Kleinhirnwurms und im Nucleus dentatus gefunden. Diese metabolischen Unterschiede waren ebenfalls bereits im Liegen ohne Auftreten des Tremors vorhanden (Boecker et al. 1996; Colebatch et al. 1990; Jenkins et al. 1993; Wills et al. 1994). Beim Auftreten des Tremors waren die Kleinhirnaktivierungen noch weiter gesteigert und es kam darüber hinaus auch zu zusätzlichen Aktivierungen im Nucleus ruber und im Thalamus beidseits (Wills et al. 1994). In einer weiteren Studie zeigten sich Veränderungen im Nucleus olivaris inferior (Hallett & Dubinsky 1993). Die Veränderungen in diesem Kerngebiet der Medulla oblongata konnten aber weder in anderen nachfolgenden Bildgebungsstudien (Wills et al. 1994, 1995) noch in histopathologischen Untersuchungen des Kerngebietes post-mortem bestätigt werden (Louis et al. 2013).

Eine wesentliche Rolle in der Kleinhirndysfunktion beim essentiellen Tremor wird dem GABA-ergen Transmittersystem zugeschrieben. PET-Bildgebungsstudien mit dem

reversiblen, kompetitiven GABA-A-Antagonisten ^{11}C -Flumazenil zeigten eine erhöhte Bindung an GABA-A-Rezeptoren im Kleinhirn von ET-Patienten (Boecker et al. 2010; Gironell et al. 2012). Es wurde vermutet, dass der ET mit einer verringerten GABA-ergen Transmission im Kleinhirn assoziiert ist. Hierzu passen auch die Ergebnisse histopathologischer post-mortem Studien, welche eine Reduktion sowohl der GABA-A- als auch der GABA-B-Rezeptordichte im Nucleus dentatus des Kleinhirns von ET-Patienten aufdeckte (Paris-Robidas et al. 2012). Das in der klinischen Routine gut bekannte Ansprechen des essentiellen Tremors auf Alkohol konnte auch in einer Studie mit einer Reduktion des gesteigerten Metabolismus im Kleinhirn auf normales Niveau durch Alkohol objektiviert werden (Boecker et al. 1996). Man könnte schlussfolgern, dass die reduzierte GABA-erge Transmission im Kleinhirn als wesentlicher Faktor in der Pathophysiologie des ET durch eine durch Alkohol erhöhte GABA-erge Transmission zumindest passager kompensiert werden kann, mit konsekutiver Linderung des Tremors.

Zudem gibt es wachsende Anzeichen dafür, dass der essentielle Tremor eine über den Tremor hinausgehende Multisystemerkrankung ist. Denn neben dem Halte- und Aktionstremor treten bei vielen ET-Patienten im langjährigen Verlauf weitere, zumindest leichtgradige klinische Kleinhirnzeichen in Form eines zusätzlichen Intentionstremors sowie einer Gangataxie auf. Darüber hinaus weisen viele ET-Patienten auch nicht-motorische Symptome wie psychiatrische Auffälligkeiten (Angststörung und Depression) und kognitive Defizite (Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktion) auf (Benito-Leon et al. 2006; Chandran & Pal 2012; Ha et al. 2015; Kim et al. 2009; Louis 2005), welche mit verminderten Aktivierungen im mesiofrontalen Kortex, temporalen Kortex, Precuneus und parietalen Kortex assoziiert sind (Ha et al. 2015).

4.2.2 Orthostatischer Tremor (OT)

Wills et al. führten 1996 die erste H_2^{15}O -PET-Studie bei einzelnen Patienten mit orthostatischem Tremor durch. Diese Studie ergab damals schon, ähnlich zu den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie, dass OT-Patienten einen erhöhten Blutfluss in beiden Kleinhirnhemisphären, im Kleinhirnwurm, im Nucleus lentiformis und im Thalamus aufweisen. Diese Erhöhung der Durchblutung war auch bereits im Liegen ohne das Vorhandensein des Tremors nachweisbar. Nach Provokation des hochfrequenten 13-18 Hz-Tremors in Folge des Ausstreckens eines Arms wurden der kontralaterale Thalamus und Nucleus lentiformis verstärkt durchblutet (Wills et al. 1996). Sie schlussfolgerten, dass eine pathologisch vermehrte Perfusion im Kleinhirn zu den charakteristischen Befunden des

orthostatischen Tremors gehört, entweder in Folge pathologisch veränderter sensorisch-afferenter Impulse zum Kleinhirn aus der Peripherie oder durch eine primäre Funktionsstörung und Übererregbarkeit des Kleinhirns (Wills et al. 1996). Die nur einseitige Perfusionssteigerung des Nucleus lentiformis und Thalamus ordneten sie als artifiziell ein, bei nur einseitig durch gezielte Provokation hervorgerufenem hochfrequentem Tremor. Sie nahmen an, dass in Wirklichkeit bei beidseitigem Tremor auch beidseitige Perfusionssteigerungen im Nucleus lentiformis und Thalamus zugrunde liegen sollten, ebenfalls vergleichbar zu den von uns beobachteten Mehraktivierungen. Im großen Gegensatz zu unserer Studie waren genauere anatomische Lokalisationen und Perfusionssteigerungen nicht möglich, insbesondere waren aufgrund der methodischen Limitationen auch keine validen Aussagen hinsichtlich der Perfusionsbefunde im Hirnstamm sowie in motorischen Kortexarealen möglich.

4.2.3 Vergleich der Tremorsyndrome (ET, PT und OT)

Vergleicht man das zerebrale Aktivierungsmuster des orthostatischen Tremors mit dem des essentiellen Tremors oder des klassischen Parkinsontremors, scheint eine zerebello-thalamo-kortikale Schleife der wesentliche pathophysiologische Befund bei allen drei Tremorsyndromen zu sein. Die beidseitigen Kleinhirnaktivierungen in den Nuclei dentati scheinen mitentscheidend für die Entstehung des Tremors zu sein und aufsteigende thalamo-kortikale Bahnverbindungen vervollständigen das pathologische, in sich geschlossene Tremornetzwerk. Dennoch lassen die Ergebnisse aus funktionellen Bildgebungsstudien keinen definitiven Schluss zu, ob diese zerebello-thalamo-kortikalen Mehraktivierungen tatsächlich das eigentliche Tremornetzwerk darstellen.

Eine vergangene Kohärenzanalyse aus EEG- und EMG-Ableitungen beim OT zeigte, dass eine zugrunde liegende oszillatorische zerebello-thalamo-kortikale Schleife durch sensorisch-afferente Reize beim Stehen aktiviert wird und im Tremor mündet (Muthuraman et al. 2013).

Beim essentiellen Tremor und beim Parkinsontremor gibt es Anhaltspunkte, dass der Tremor nicht allein durch die allen drei Tremorsyndromen (ET, PT, OT) in leicht abgewandelter Form zugrunde liegende zerebello-thalamo-kortikale Schleife verursacht wird. Stattdessen scheinen jeweils weitere, eben von Tremorart zu Tremorart unterschiedliche einzelne Hirnareale in der Tremorentstehung von entscheidender Bedeutung zu sein, wie der Globus pallidus und das Putamen beim PT und der Nucleus olivaris inferior und Nucleus ruber beim

ET. Es kann diskutiert werden, ob diese jeweils unterschiedlichen Hirnareale mit ihren direkten und indirekten Verknüpfungen zu der gemeinsamen zerebello-thalamo-kortikalen Schleife derart unterschiedlich modifizieren, dass daraus charakteristische und verschiedene Tremorphänotypen entstehen.

In diesem Sinne implizieren die aktuellen Ergebnisse unserer Studie gemeinsam mit kleineren früheren Läsionsstudien zum OT (Benito-León et al. 1997; Setta & Manto 1998), dass das pontine Tegmentum die Schlüsselstruktur bei der Entstehung des orthostatischen Tremors sein könnte, welche sehr gut die hohe Synchronität zwischen agonistisch-antagonistischen Muskelpaaren und vor allem verschiedener Extremitäten erklären könnte. Außerdem würde auch die bei den Tremorsyndromen einzigartig hohe Tremorfrequenz des OT in Analogie zu hochfrequenten, oszillierenden Augenbewegungsstörungen wie dem Ocular flutter, dem Opsoklonus oder dem Fixationspendelnystagmus dafür sprechen, dass die oszillierenden Kerngebiete im pontinen Tegmentum lokalisiert sein könnten (Ashe et al. 1991; Ramat et al. 2008; Shaikh et al. 2008) (zur Übersicht siehe Tabelle 4.1).

Neben dem Tremor haben die Krankheitsbilder des OT und des ET weitere Gemeinsamkeiten, wie die bei vielen Patienten über den Tremor hinausgehenden leichten Kleinhirnzeichen, aber auch nicht-motorische Symptome wie kognitive Defizite frontaler Domänen (Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität) und Veränderungen bzw. Akzentuierungen in der Persönlichkeit und im Verhalten (Benito-Leon et al. 2006; Benito-Leon et al. 2016; Chandran & Pal 2012; Feil et al. 2015). Das bildgebende Korrelat dieser nicht-motorischen Symptome beim essentiellen Tremor ist ein signifikanter mesiofrontaler Hypometabolismus (Ha et al. 2015). Dies scheint auch beim orthostatischen Tremor der Fall zu sein, wie unsere PET-Daten mit einem deutlichen mesiofrontalen Hypometabolismus und gleichzeitig deutlich pathologischen Werten beim Beck-Depressions-Inventar nahelegen (siehe Tabelle 3.1). Eine Studie mit ausführlicher neuropsychologischer Untersuchung von OT-Patienten würde diese Erklärung stützen (Benito-Leon et al. 2016). Allerdings kann nicht komplett ausgeschlossen werden, dass der mesiofrontale Hypometabolismus beim orthostatischen Tremor auch andere Ursachen haben könnte. Zum Beispiel könnte der Hypometabolismus durch die Langzeiteinnahme von zentral wirkenden Medikamenten wie Clonazepam und Gabapentin entstehen. Möglich wäre auch, dass der Hypometabolismus ein Korrelat erst sekundär im Krankheitsverlauf aufgetretener affektiver Störungen ist, somit quasi die Reaktion auf einen viele Jahre bestehenden und deutlich beeinträchtigenden Tremor ist.

4.2.4 OT – eine Multisystemerkrankung?

Aufgrund der oben aufgeführten Überschneidungen zu anderen Tremorsyndromen, insbesondere dem ET, wäre die Einordnung des OT als Multisystemerkrankung vergleichbar dem essentiellen Tremor diskussionswürdig.

Denn folgende Punkte würden für die Einordnung des OT als Multisystemerkrankung sprechen:

- (1) Die erhöhte Aktivierung der ponto-zerebello-thalamo-kortikalen Tremorschleife und die parallel auftretende Hypoaktivierung im mesiofrontalen Kortex und im anterioren Gyrus cinguli treten dauerhaft auf. Sie bleiben unter verschiedenen Bedingungen (Liegen und Stehen) und innerhalb der Vergleiche zwischen den beiden Gruppen (OT und Kontrolle) bestehen.
- (2) Aufrechtes Stehen verursacht bei unseren OT-Patienten eine stärkere Aktivierung der ponto-zerebello-thalamo-kortikalen Schleife und auch eine verstärkte Hypoaktivierung im mesiofrontalen Kortex.
- (3) Eine Steigerung der Unsicherheit (subjektiv und objektiv) korreliert direkt mit der Zunahme dieser mesiofrontalen Hypoaktivierung.

Betrachtet man nun den Phänotyp des essentiellen und des orthostatischen Tremors kann für beide Tremorsyndrome im Grunde der Begriff „zerebellär kognitiv-affektives Syndrom“ oder „Schmahmann-Syndrom“ verwendet werden (Schmahmann & Sherman 1998; Schmahmann 1998). Schmahmann fand heraus, dass es vor allem bei Patienten mit Läsionen im Lobus posterior des Kleinhirns und im Kleinhirnwurm zu Verhaltensänderungen kommen kann. Zu diesen Veränderungen beim Schmahmann-Syndrom zählen die Störung von Exekutivfunktionen, der visuell-räumlichen Wahrnehmung sowie Veränderungen der Persönlichkeit und Sprachstörungen (Schmahmann & Sherman 1998). Diese sind wie oben beschrieben allesamt auch beim OT vorhanden.

Daher drängen sich die folgenden zwei Fragen auf:

- (1) Wie sind die zerebelläre und mesiofrontale Pathologie beim essentiellen und orthostatischen Tremor miteinander verknüpft?
- (2) Wie ist die beobachtete und objektivierte Zunahme der Körperschwankungen und die Unsicherheit mit dem mesiofrontalen Hypometabolismus beim orthostatischen Tremor miteinander verbunden?

Um die erste Frage zu beantworten, lohnt es sich, die neuroanatomischen Gegebenheiten zu betrachten. Die ursprüngliche Ansichtswiese war, dass das Kleinhirn über den

ventrolateralen Thalamus eine Vielzahl von sensorischen Informationen aus den kortikalen Arealen erhält. Im Gegensatz dazu verlässt nur ein efferenter Ausgang das Kleinhirn und zieht zum primären Motorkortex (Glickstein et al. 1985; Schmahmann 1996; Strick et al. 2009). Doch mittlerweile ist klar, dass Efferenzen aus den zerebellären Kerngebieten, allen voran des Nucleus dentatus, zu einer Vielzahl von Untereinheiten des ventrolateralen Thalamus projizieren. Von dort gelangen die Informationen wiederum in viele verschiedene Kortexareale, wie zum Beispiel zum frontalen, präfrontalen und parietalen Kortex. Demzufolge können Störungen dieser zerebello-kortikalen Verbindungen zu einer Fülle von nicht-motorischen Symptomen wie kognitiven Störungen, Aufmerksamkeitsstörungen und affektiven Störungen führen (Schmahmann 1998; Strick et al. 2009). Dies würde erklären, warum bei OT-Patienten nicht nur ausgestanzte motorische Symptome vorkommen, sondern beispielsweise auch das oben genannte „zerebellär kognitiv-affektive Syndrom“ als Ganzes vorliegt.

Bei genauerer Betrachtung der in der vorliegenden Studie nachgewiesenen Hirnaktivierungen könnte besonders bedeutsam sein, dass der Nucleus dentatus im Kleinhirn das entscheidende efferente Kerngebiet im Kleinhirn ist, mit Verknüpfungen zu vielen verschiedenen Kortexarealen wie dem primären Motorkortex, nicht-motorischen (prä)frontalen und auch parietalen Kortexarealen (Strick et al. 2009).

4.3 Tremorentstehung und -modulation bei OT

Es stellt sich nun die Frage, wie es möglich ist, dass bei verschiedenen Tremorsyndromen unterschiedliche Tremorphänotypen sichtbar werden, obwohl man annimmt, dass bei allen Tremorerkrankungen das pathophysiologische Netzwerk derart ähnlich ist. Eine Erklärung könnten verschiedenartige Tremorschrittmacher mit unterschiedlichen oszillatorischen Eigenschaften sein. Demzufolge würde der Tremor von einem bestimmten Kerngebiet mit pathologischer Spontanaktivität ausgehen, der das vorhandene pathophysiologische Netzwerk dann aktiviert.

Bereits in früheren Studien wurde ein entweder im pontinen Hirnstamm oder im Kleinhirn gelegener Tremorschrittmacher beim orthostatischen Tremor vermutet. Krankheitsbilder, bei denen eine Assoziation zum orthostatischen Tremor besteht, könnten weitere Hinweise auf den Tremorursprungsort zulassen. Dazu gehören beispielsweise Läsionen in oder nahe der

Pons und im Kleinhirn, welche zu den typischen Symptomen des orthostatischen Tremors führen (Benito-León et al. 1997; Setta & Manto 1998).

In einer anderen Studie konnte der orthostatische Tremor durch elektrische Stimulation über der Fossa cranii posterior erfolgreich behandelt werden. Der zentrale Schrittmacher des orthostatischen Tremors wurde deshalb in der Fossa cranii posterior vermutet (Wu et al. 2001). Außerdem nahmen Wu et al. an, dass ponto-zerebelläre Bahnen am orthostatischen Tremor maßgeblich beteiligt sind.

In der Tat zeigen auch unsere Ergebnisse vor allem eine Erhöhung des rCGM im pontinen Tegmentum und im Nucleus dentatus bei OT-Patienten. Das lässt vermuten, dass ein Tremorschrittmacher am ehesten in diesen Hirnarealen zu finden sein könnte. Die leichten zerebellären Okulomotorikstörungen sowie die klinisch und posturographisch nachweisbaren Zeichen einer Ataxie bei unseren OT-Patienten unterstreichen ebenfalls die wichtige pathophysiologische Rolle des Kleinhirns beim orthostatischen Tremor (siehe Tabelle 3.1) (Feil et al. 2015).

Eine alternative Erklärung für die phänotypische große Vielfalt der Tremorsyndrome wäre, dass das ursächliche Tremornetzwerk nicht statisch ist. Nicht ein oder zwei Schrittmacherorte würden demnach die oszillatorische Aktivität in Gang bringen, sondern ein in sich stabiles Tremornetzwerk bestehend aus mehreren Hirnarealen. Alle Bestandteile des Netzwerks könnten somit als mögliche Schrittmacher den Tremor hervorrufen und durch entsprechende Afferenzen dynamisch moduliert werden. Auf diese Weise würde nicht primär die Topographie des Tremornetzwerks entscheidend sein, sondern vielmehr die Dynamik und Interaktion innerhalb des Netzwerks selbst würde die phänotypische Ausprägung des Tremors bestimmen (Wu & Hallett 2013).

Die vorliegende Studie zeigte, dass bei OT-Patienten ein pathophysiologisches Tremornetzwerk vorliegt, eine ponto-zerebello-thalamo-kortikale Schleife. Dieses Netzwerk existiert bereits in liegender Position in Abwesenheit des Tremors, es wird beim Übergang zum aufrechten Stehen aktiviert und löst den Tremor aus. Doch wie kann das aufrechte Stehen das Tremornetzwerk derart modulieren, dass es zum Tremor kommt?

Zur Kontrolle der Orientierung von Kopf und Körper im Raum sind eine Vielzahl von sensorischen Rückkopplungsschleifen zum Rückenmark, Hirnstamm, Kleinhirn, Thalamus und Motorkortex aktiv. Veränderungen der propriozeptiven Afferenzen der Muskelspindeln oder der vestibulären Afferenzen der Labyrinthorgane während des Wechsels in die vertikale Körperposition kann die Aktivität des Tremornetzwerks modulieren. Des Weiteren sind beim

aufrechten Stehen typischerweise das Kleinhirn, der Thalamus und der Motorkortex aktiviert, genau dieselben Areale also, die zum pathophysiologischen Netzwerk des orthostatischen Tremors gehören (Jahn et al. 2004) (siehe Abb. 3.5A). Die Areale überschneiden sich und können somit die oszillatorische Aktivität des Netzwerks verstärken. Auch kann die Übertragung der oszillatorischen Aktivität auf tieferliegende Strukturen des motorischen Systems durch Änderungen der (multi)sensorischen und kognitiven Eingänge auf kortikaler Ebene beim aufrechten Stehen gestört sein (siehe Abb. 4.1).

Wir würden daher folgendes pathophysiologisches Konzept postulieren: Das Tremornetzwerk des orthostatischen Tremors umfasst das pontine Tegmentum, das Kleinhirn, den Nucleus ventralis intermedius des Thalamus und den primären Motorkortex im Bereich der Beinregion beidseits. Alle diese Hirnareale besitzen oszillatorische Eigenschaften, jedoch sind das pontine Tegmentum und das Kleinhirn die Schlüsselstrukturen bei der Entstehung des Tremors (siehe Abb. 4.1A). Das pathologische Netzwerk existiert bereits unter Ruhebedingungen ohne das Vorhandensein eines Tremors (siehe Abb. 4.1A (rot)). Durch aufrechtes Stehen wird das Tremornetzwerk aktiviert und der pathognomonische 13-18 Hz-Tremor tritt auf.

Es gibt mehrere Faktoren, die dieses Tremornetzwerk modulieren können. Zum einen können propriozeptive Afferenzen der Muskelspindeln und vestibuläre Afferenzen aus den Labyrinthen das Tremornetzwerk beeinflussen (siehe Abb. 4.1B (blau)). Beide projizieren direkt zum Hirnstamm, Kleinhirn und Thalamus. Zum anderen wird beim aufrechten Stehen das Gleichgewichtssystem aktiviert, welches das Kleinhirn, den Thalamus und motorischen Kortexareale beeinflusst. Auch kortikale multisensorische und kognitive Eingänge zu den motorischen Arealen (siehe Abb. 4.1B (grün)) beeinflussen das Tremornetzwerk. All dies hat Einfluss auf die Weiterleitung der oszillatorischen Aktivierungen zu tieferliegenden Strukturen des motorischen Systems (siehe Abb. 4.1B (grau)).

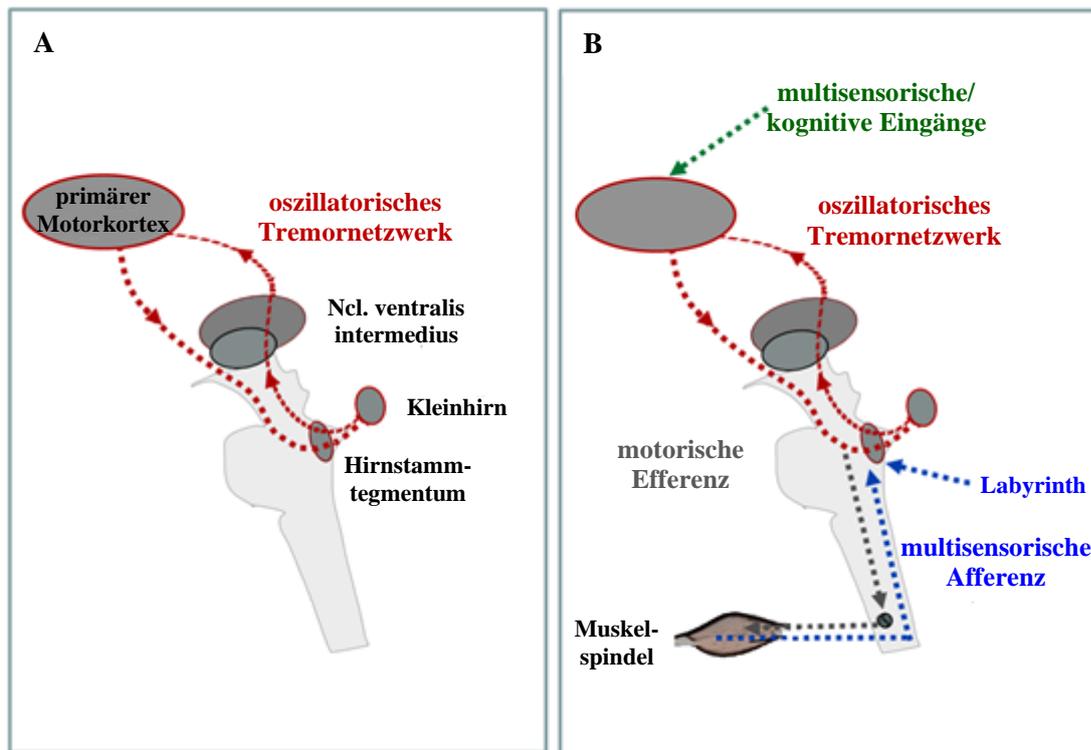


Abb. 4.1 Pathophysiologisches Konzept des orthostatischen Tremors. Das OT-Netzwerk (A) und dessen Modulation beim aufrechten Stehen (B).

4.4 Therapeutische Konsequenzen

Wie bereits oben beschrieben ist das Ansprechen des OT auf eine medikamentöse Behandlung meist nur gering und unzureichend (Hassan et al. 2016). Medikamente wie Clonazepam und Gabapentin sind als Mittel der Wahl geführt und haben in kleineren Studien einen positiven Effekt gezeigt (Gerschlager et al. 2004; Piboolnurak et al. 2005; Rodrigues et al. 2005; Rodrigues et al. 2006). Eine Vielzahl von weiteren Medikamenten fanden beim orthostatischen Tremor Anwendung, alle jedoch mit noch geringerem Erfolg bei nur einzelnen Patienten. In der vorliegenden Studie waren 60 % der Patienten mit der Wirksamkeit ihrer Medikation unzufrieden. Andersartige, nicht-pharmakologische Therapiemaßnahmen erscheinen daher zwingend erforderlich.

In mehreren kleineren Fallserien sowie einer kürzlich publizierten Metaanalyse wurde bereits nachgewiesen, dass die tiefe Hirnstimulation des Thalamus (VIM) eine wirklich probate Alternative beim schweren pharmakoresistenten OT sein könnte (Guridi et al. 2008; Espay et al. 2008; Merola et al. 2017). Dabei war der Tremor über einen Zeitraum von eineinhalb bis vier Jahren unter Kontrolle.

Die bisher beschriebenen Fälle zeigten jedoch auch, dass die tiefe Hirnstimulation des Nucleus ventralis intermedius beim orthostatischen Tremor weniger effektiv ist als beim essentiellen Tremor oder dem klassischen Parkinsontremor. Bei Letzteren ist der Tremor nach tiefer Hirnstimulation nahezu aufgehoben (Elble & Deuschl 2011; Deuschl et al. 2011). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen das pathophysiologische Grundprinzip der beidseitigen tiefen Hirnstimulation des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus zur Behandlung des pharmakoresistenten orthostatischen Tremors. Dieser Stimulationsort wurde bereits bei anderen Tremorarten etabliert und kann daher sicher und ohne das Auftreten schwerer Nebenwirkungen stereotaktisch gut erreicht werden.

In der vorliegenden Studie konnte bei allen OT-Patienten ein erhöhter rCGM des Thalamus beim aufrechten Stehen nachgewiesen werden. Dieser Befund legt nahe, dass durch [¹⁸F]FDG-PET einzelne Patienten identifiziert werden können, die für eine tiefe Hirnstimulation des Nucleus ventralis intermedius besonders geeignet sind. Die [¹⁸F]FDG-PET könnte somit als Screening-Tool für die Eignung einer tiefen Hirnstimulation dienen. Zum anderen würden sich die deutlichen Mehraktivierungen im primären Motorkortex sowie der deutlich reduzierte mesiofrontale Hypometabolismus sehr gut als Zielgebiete für nicht-invasive Neuromodulationsverfahren wie der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) oder der Gleich- / Wechselstromstimulation (DC-/AC-Stimulation) beim OT eignen.

5 Zusammenfassung

Der orthostatische Tremor ist ein seltenes neurologisches Krankheitsbild, das sich hauptsächlich durch einen hochfrequenten (13-18 Hz) und synchronen Tremor beider Beine beim aufrechten Stehen bemerkbar macht. Ziel der vorliegenden Studie war es, die gemeinsamen Hirnstrukturen des oszillatorischen Netzwerks beim orthostatischen Tremor zu identifizieren und herauszufinden, wie dieses Netzwerk durch Änderungen der Körperposition moduliert wird.

Zehn OT-Patienten und zehn gesunde altersangepasste Probanden unterzogen sich hierfür einer standardisierten neurologischen und neuro-ophthalmologischen Untersuchung. Außerdem erfolgte eine posturographische Untersuchung unter verschiedenen Bedingungen, bei der parallel die Muskelaktivität mittels oberflächlicher Elektromyographie der Beinmuskeln aufgezeichnet wurde. Zum Ausschluss von strukturellen Läsionen und Atrophien erhielten alle Probanden eine kraniale MRT. Bei allen Probanden wurden die von der Körperposition abhängigen Veränderungen des zerebralen Glucosemetabolismus im Liegen und beim aufrechten Stehen mittels [¹⁸F]FDG-PET gemessen. Die beiden Messungen wurden an unterschiedlichen Tagen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden jeweils zwischen den Gruppen und den Körperpositionen verglichen.

Alle Probanden mit orthostatischem Tremor zeigten den pathognomonischen 13-18 Hz-Tremor in der Oberflächen-Elektromyographie sowie auch in der posturographischen Untersuchung. Die Probanden der gesunden Kontrollgruppe zeigten hingegen keinen Tremor. Im Liegen hatten alle Probanden mit orthostatischem Tremor verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe einen signifikant gesteigerten regionalen zerebralen Glucosemetabolismus im pontinen Tegmentum, im Kleinhirn einschließlich der Nuclei dentati, im Nucleus ventralis intermedius und Nucleus ventralis posterolateralis beider Thalami und im primären Motorkortex im Bereich der Beinregion beidseits. Im Liegen trat bei den OT-Patienten jedoch kein Tremor auf. Beim aufrechten Stehen und Auftreten des Tremors kam es zu den gleichen Veränderungen des regionalen zerebralen Glucosemetabolismus, nur noch ausgeprägter. In den mesiofrontalen Kortexarealen und im anterioren Cingulum war der regionale zerebrale Glucosemetabolismus bei den OT-Patienten im Liegen und beim aufrechten Stehen relativ vermindert. Eine Korrelationsanalyse zeigte,

dass der mesiofrontale Hypometabolismus mit vermehrten Körperschwankungen in der posturographischen Untersuchung korrelierte.

Die vorliegende Studie bestätigt, dass dem orthostatischen Tremor eine ponto-zerebello-thalamo-kortikale Tremorschleife zugrunde liegt. Diese Schleife konnte bei allen Patienten mit orthostatischem Tremor homogen nachgewiesen werden. Mehrere Komponenten dieser Schleife besitzen oszillatorische Eigenschaften, von denen das pontine Tegmentum und das Kleinhirn als Schlüsselstrukturen fungieren. Vergleichbar hohe Tremorfrequenzen wie beim orthostatischen Tremor lassen sich unter allen oszillatorischen Bewegungen nur bei Okulomotorikstörungen, die durch ponto-zerebelläre Störungen verursacht werden, finden. Auffallend war, dass das Tremornetzwerk bereits unter Ruhebedingungen in liegender Position vorhanden ist. Jedoch tritt der Tremor erst beim aufrechten Stehen auf. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass das aufrechte Stehen Veränderungen der neuronalen Erregbarkeit auslöst. Beispielsweise kommt es durch aufrechtes Stehen zu Veränderungen der propriozeptiven Afferenzen aus den Muskelspindeln und auch zu Veränderungen der vestibulären Afferenzen aus den Labyrinthen. Auch kortikale multisensorische und kognitive Inputs verändern sich durch aufrechtes Stehen. All dies könnte das Tremornetzwerk zusätzlich aktivieren und den Tremor verursachen. Die umgekehrte Korrelation zwischen mesiofrontalem Hypometabolismus und den posturographisch gemessenen Körperschwankungen, deutet auf die Wichtigkeit des mesiofrontalen Kortex bei der Kontrolle des Gleichgewichts bei OT-Patienten hin. Die mesiofrontalen Veränderungen können jedoch auch als Ursache der nicht-motorischen Symptome des orthostatischen Tremors diskutiert werden. Vieles deutet darauf hin, dass der orthostatische Tremor als Multisystemerkrankung angesehen werden sollte, da man bei der Gesamtheit der Symptome von OT-Patienten ein zerebellär kognitiv-affektives Syndrom vorliegen hat. Außerdem lassen sich zerebelläre und mesiofrontale Pathologie miteinander verknüpfen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bekräftigen die Anwendung alternativer Behandlungsoptionen bei pharmakoresistentem orthostatischem Tremor, insbesondere die der tiefen Hirnstimulation des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus. Außerdem legen die Ergebnisse nahe, dass durch [¹⁸F]FDG-PET einzelne Patienten identifiziert werden können, die für eine tiefe Hirnstimulation des Nucleus ventralis intermedius geeignet sind. Die [¹⁸F]FDG-PET könnte somit als Screening-Tool für die Eignung einer tiefen Hirnstimulation dienen. Zudem scheint die nicht-invasive Neuromodulation (TMS, DC-/AC-Stimulation) oberflächlich kortikaler Strukturen wie des primären Motorkortex oder des

mesiofrontalen Kortex eine pathophysiologisch plausible Therapieoption beim OT und damit einen Versuch wert zu sein.

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1	Titelblatt der Ausgabe, die den Artikel von Pazzaglia et al. enthält.....	5
Abb. 2.1	Aufbau der Posturographie-Plattform	26
Abb. 2.2	Ablauf des ersten Versuchstags.....	31
Abb. 2.3	[¹⁸ F]FDG-PET Protokoll der zerebralen Bildgebung	31
Abb. 2.4	Ablauf des zweiten Versuchstags	32
Abb. 2.5	Schematische Darstellung des Vergleichs Stehen vs. Liegen	34
Abb. 2.6	Schematische Darstellung des direkten Gruppenvergleichs OT vs. Kontrolle..	35
Abb. 2.7	Schematische Darstellung des Vergleichs der Unterschiede.....	35
Abb. 3.1	Exemplarische Oberflächen-EMG-Aufzeichnung	40
Abb. 3.2	Posturographie.....	41
Abb. 3.3	Konfidenzplots	42
Abb. 3.4	Klassifikation der Probanden durch das künstliche neuronale Netzwerk	43
Abb. 3.5	rCGM in der Kontrollgruppe.....	45
Abb. 3.6	rCGM in der OT-Gruppe.....	46
Abb. 3.7	rCGM im direkten Gruppenvergleich (OT vs. Kontrolle) für Bedingung B.....	48
Abb. 3.8	rCGM im direkten Gruppenvergleich (OT vs. Kontrolle) für Bedingung A.....	49
Abb. 3.9	Gesamtvergleich des rCGM für beide Bedingungen.....	50
Abb. 3.10	Korrelationsanalysen in der OT-Gruppe	51
Abb. 4.1	Pathophysiologisches Konzept des orthostatischen Tremors	66

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1	Patienteneigenschaften.....	39
Tabelle 3.2	Zusammenfassung der [¹⁸ F]FDG-PET-Analyse	52
Tabelle 4.1	Oszillatorisch bedingte Bewegungsstörungen im Überblick	57

8 Literaturverzeichnis

- Ashe J, Hain TC, Zee DS, Schatz NJ. Microsaccadic flutter. *Brain* 1991; 114 (Pt 1B): 461–472.
- Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 69–74.
- Benito-Leon J, Louis ED, Puertas-Martin V, Romero JP, Matarazzo M, Molina-Arjona JA, Dominguez-Gonzalez C, Sanchez-Ferro A. Cognitive and neuropsychiatric features of orthostatic tremor: A case-control comparison. *J Neurol Sci* 2016; 361: 137–143.
- Benito-León J, Rodríguez J, Ortí-Pareja M, Ayuso-Peralta L, Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA. Symptomatic orthostatic tremor in pontine lesions. *Neurology* 1997; 49: 1439–1441.
- Bertram K, Sirisena D, Cowey M, Hill A, Williams DR. Safety and efficacy of botulinum toxin in primary orthostatic tremor. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 1503–1505.
- Boecker H, Weindl A, Brooks DJ, Ceballos-Baumann AO, Liedtke C, Miederer M, Sprenger T, Wagner KJ, Miederer I. GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med* 2010; 51: 1030–1035.
- Boecker H, Wills AJ, Ceballos-Baumann A, Samuel M, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1996; 39: 650–658.
- Borojerdi B, Ferbert A, Foltys H, Kosinski CM, Noth J, Schwarz M. Evidence for a non-orthostatic origin of orthostatic tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 284–288.
- Brandt T, Strupp M, Novozhilov S, Krafczyk S. Artificial neural network posturography detects the transition of vestibular neuritis to phobic postural vertigo. *J Neurol* 2012; 259: 182–184.
- Britton TC, Thompson PD, van der Kamp W, Rothwell JC, Day BL, Findley LJ, Marsden CD. Primary orthostatic tremor: further observations in six cases. *J Neurol* 1992; 239: 209–217.

Brooks DJ, Playford ED, Ibanez V, Sawle GV, Thompson PD, Findley LJ, Marsden CD. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-dopa PET study. *Neurology* 1992; 42: 1554–1560.

Brown P. New clinical sign for orthostatic tremor. *Lancet* 1995; 346: 306–307.

Bucher SF, Seelos KC, Dodel RC, Reiser M, Oertel WH. Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997; 41: 32–40.

Chandran V, Pal PK. Essential tremor: beyond the motor features. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 407–413.

Colebatch JG, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 1990; 336: 1028–1030.

DeOrchis VS, Geyer HL, Herskovitz S. Teaching Video NeuroImages: Orthostatic tremor The helicopter sign. *Neurology* 2013; 80: e161-e161.

Deuschl G, Bain P, Brin M, Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3: 2–23.

Deuschl G, Lucking CH, Quintern J. Orthostatic tremor: clinical aspects, pathophysiology and therapy. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 1987; 18: 13–19.

Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 2011; 10: 148–161.

Deuschl G, Wenzelburger R, Loffler K, Raethjen J, Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000; 123 (Pt 8): 1568–1580.

Dieterich M (2016) Posturographie. [http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Neurologie/de/Patienteninformation/Krankheitsbilder__Untersuchungen__Therapien/apparative-diagnostik/Posturographie.html)

[Neurologie/de/Patienteninformation/Krankheitsbilder__Untersuchungen__Therapien/apparative-diagnostik/Posturographie.html](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Neurologie/de/Patienteninformation/Krankheitsbilder__Untersuchungen__Therapien/apparative-diagnostik/Posturographie.html) (28.07.2016).

Elble R, Deuschl G. Milestones in tremor research. *Mov Disord* 2011; 26: 1096–1105.

Elble RJ. Tremor disorders. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 413–419.

Elble RJ. Mechanisms of deep brain stimulation for essential tremor. *Brain* 2014; 137: 4–6.

- Erro R, Antelmi E, Bhatia KP. “A disorder which occurs on standing”. The Earliest Account of Orthostatic Tremor by Pazzaglia. *Mov Disord Clin Pract* 2015; 2: 39–40.
- Erro R, Bhatia KP, Cordivari C. Shaking on Standing. A Critical Review. *Mov Disord Clin Pract* 2014; 1: 173–179.
- Espay AJ, Duker AP, Chen R, Okun MS, Barrett ET, Devoto J, Zeilman P, Gartner M, Burton N, Miranda HA, Mandybur GT, Zesiewicz TA, Foote KD, Revilla FJ. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus in medically refractory orthostatic tremor: preliminary observations. *Mov Disord* 2008; 23: 2357–2362.
- Feil K, Bottcher N, Guri F, Krafczyk S, Schoberl F, Zwergal A, Strupp M. Long-term course of orthostatic tremor in serial posturographic measurement. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 905–910.
- Fung VS, Sauner D, Day BL. A dissociation between subjective and objective unsteadiness in primary orthostatic tremor. *Brain* 2001; 124: 322–330.
- Ganos C, Maugest L, Apartis E, Gasca-Salas C, Caceres-Redondo MT, Erro R, Navalpotro-Gomez I, Batla A, Antelmi E, Degos B, Roze E, Welter M-L, Mestre T, Palomar FJ, Isayama R, Chen R, Cordivari C, Mir P, Lang AE, Fox SH, Bhatia KP, Vidailhet M. The long-term outcome of orthostatic tremor. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 167–172.
- Gasca-Salas C, Arcocha J, Artieda J, Pastor P. Orthostatic myoclonus: an underrecognized cause of unsteadiness? *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 1013–1017.
- Gerschlager W, Brown P (2011) orthostatic tremor - a review. In: Tolosa E, Weiner WJ (Hrsg.) *Hyperkinetic movement disorders* 457–462. Elsevier, Edinburgh.
- Gerschlager W, Katzenschlager R, Schrag A, Lees AJ, Brown P, Quinn N, Bhatia KP. Quality of life in patients with orthostatic tremor. *J Neurol* 2003; 250: 212–215.
- Gerschlager W, Munchau A, Katzenschlager R, Brown P, Rothwell JC, Quinn N, Lees AJ, Bhatia KP. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: a review of 41 patients. *Mov Disord* 2004; 19: 788–795.
- Ginsberg MD, Chang JY, Kelley RE, Yoshii F, Barker WW, Ingenito G, Boothe TE. Increases in both cerebral glucose utilization and blood flow during execution of a somatosensory task. *Ann Neurol* 1988; 23: 152–60.

Gironell A, Figueiras FP, Pagonabarraga J, Herance JR, Pascual-Sedano B, Trampal C, Gispert JD. Gaba and serotonin molecular neuroimaging in essential tremor: a clinical correlation study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 876–880.

Glickstein M, May JG3, Mercier BE. Corticopontine projection in the macaque: the distribution of labelled cortical cells after large injections of horseradish peroxidase in the pontine nuclei. *J Comp Neurol* 1985; 235: 343–359.

Guridi J, Rodriguez-Oroz MC, Arbizu J, Alegre M, Prieto E, Landeche I, Manrique M, Artieda J, Obeso JA. Successful thalamic deep brain stimulation for orthostatic tremor. *Mov Disord* 2008; 23: 1808–1811.

Ha S-W, Yang YS, Song I-U, Chung Y-A, Oh J-K, Chung S-W. Changes in regional brain glucose metabolism measured with F-18-FDG-PET in essential tremor. *Acta Radiol* 2015; 56: 482–486.

Hallett M. Parkinson's disease tremor. *Pathophysiology. Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: S85-S86.

Hallett M. Tremor. *Pathophysiology. Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: S118-S122.

Hallett M, Dubinsky RM. Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *J Neurol Sci* 1993; 114: 45–48.

Hassan A, Ahlskog JE, Matsumoto JY, Milber JM, Bower JH, Wilkinson JR. Orthostatic tremor: Clinical, electrophysiologic, and treatment findings in 184 patients. *Neurology* 2016; 86: 458–464.

Heilman KM. Orthostatic tremor. *Arch Neurol* 1984; 41: 880–881.

Hellriegel H, Raethjen J, Deuschl G, Volkmann J. Levetiracetam in primary orthostatic tremor: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Mov Disord* 2011; 26: 2431–2434.

Helmich RC, Janssen MJR, Oyen WJG, Bloem BR, Toni I. Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor. *Ann Neurol* 2011; 69: 269–281.

Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Strupp M, Wiesmann M, Brandt T. Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2004; 22: 1722–1731.

Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG, Thompson PD, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 1993; 34: 82–90.

Kim JS. Delayed onset mixed involuntary movements after thalamic stroke. Clinical, radiological and pathophysiological findings. *Brain* 2001; 124: 299–309.

Kim J-S, Song I-U, Shim Y-S, Park J-W, Yoo J-Y, Kim Y-I, Lee K-S. Cognitive Impairment in Essential Tremor without Dementia. *J Clin Neurol* 2009; 5: 81–84.

Koster B, Lauk M, Timmer J, Poersch M, Guschlbauer B, Deuschl G, Lucking CH. Involvement of cranial muscles and high intermuscular coherence in orthostatic tremor. *Ann Neurol* 1999; 45: 384–388.

Krafczyk S, Tietze S, Swoboda W, Valkovic P, Brandt T. Artificial neural network: a new diagnostic posturographic tool for disorders of stance. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 1692–1698.

Krauss JK, Weigel R, Blahak C, Bazner H, Capelle H-H, Grips E, Rittmann M, Wöhrle JC. Chronic spinal cord stimulation in medically intractable orthostatic tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1013–1016.

Leu-Semenescu S, Roze E, Vidailhet M, Legrand A-P, Trocello J-M, Cochen V, Sangla S, Apartis E. Myoclonus or tremor in orthostatism: an under-recognized cause of unsteadiness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 2063–2069.

Louis ED. Behavioral symptoms associated with essential tremor. *Adv Neurol* 2005; 96: 284–290.

Louis ED, Babij R, Lee M, Cortes E, Vonsattel J-PG. Quantification of cerebellar hemispheric purkinje cell linear density: 32 ET cases versus 16 controls. *Mov Disord* 2013; 28: 1854–1859.

Louis ED, Shungu DC, Chan S, Mao X, Jurewicz EC, Watner D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett* 2002; 333: 17–20.

Merola A, Fasano A, Hassan A, Ostrem JL, Contarino MF, Lyons M, Krauss JK, Wolf ME, Klassen BT, van Rootselaar A-F, Regidor I, Duker AP, Ondo W, Guridi J, Volkmann J, Wagle Shukla A, Mandybur GT, Okun MS, Witt K, Starr PA, Deuschl G, Espay AJ. Thalamic deep brain stimulation for orthostatic tremor: A multicenter international registry. *Mov Disord* 2017; 32: 1240–1244.

Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, Vitek JL. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurol* 2013; 70: 163–171.

Miwa H, Hatori K, Kondo T, Imai H, Mizuno Y. Thalamic tremor. Case reports and implications of the tremor-generating mechanism. *Neurology* 1996; 46: 75–79.

Mure H, Hirano S, Tang CC, Isaias IU, Antonini A, Ma Y, Dhawan V, Eidelberg D. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *Neuroimage* 2011; 54: 1244–1253.

Muthuraman M, Hellriegel H, Paschen S, Hofschulte F, Reese R, Volkmann J, Witt K, Deuschl G, Raethjen J. The central oscillatory network of orthostatic tremor. *Mov Disord* 2013; 28: 1424–1430.

Onofrij M, Thomas A, Paci C, D'Andreamatteo G. Gabapentin in orthostatic tremor: results of a double-blind crossover with placebo in four patients. *Neurology* 1998; 51: 880–882.

Pagan FL, Butman JA, Dambrosia JM, Hallett M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 2003; 60: 1344–1347.

Papa SM, Gershanik OS. Orthostatic tremor: an essential tremor variant? *Mov Disord* 1988; 3: 97–108.

Paris-Robidas S, Brochu E, Sintès M, Emond V, Bousquet M, Vandal M, Pilote M, Tremblay C, Di Paolo T, Rajput AH, Rajput A, Calon F. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain* 2012; 135: 105–116.

Pazzaglia P, Sabattini L, Lugaresi E. Su di un singolare disturbo della stazione eretta (osservazione di tre casi). *Riv Sper Freniatr Med Leg Alien Ment* 1970; 94: 450–457.

Piboolnurak P, Yu QP, Pullman SL. Clinical and neurophysiologic spectrum of orthostatic tremor: case series of 26 subjects. *Mov Disord* 2005; 20: 1455–1461.

Pradalier A, Apartis E, Vincent D, Campinos C. Primary orthostatic tremor. *Rev Med Interne* 2002; 23: 193–197.

- Raethjen J, Deuschl G. The oscillating central network of Essential tremor. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 61–64.
- Ramat S, Leigh RJ, Zee DS, Shaikh AG, Optican LM (2008) Applying saccade models to account for oscillations. In: Leigh RJ, Kennard C (Hrsg.) *Using Eye Movements as an Experimental Probe of Brain Function. A Symposium in Honor of Jean Büttner-Ennever* 123–130. 1. Aufl. Elsevier textbooks, s.l.
- Rodrigues JP, Edwards DJ, Walters SE, Byrnes ML, Thickbroom G, Stell R, Mastaglia FL. Gabapentin can improve postural stability and quality of life in primary orthostatic tremor. *Mov Disord* 2005; 20: 865–870.
- Rodrigues JP, Edwards DJ, Walters SE, Byrnes ML, Thickbroom GW, Stell R, Mastaglia FL. Blinded placebo crossover study of gabapentin in primary orthostatic tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 900–905.
- Schmahmann J, Sherman J. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 561–579.
- Schmahmann JD. From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Hum Brain Mapp* 1996; 4: 174–198.
- Schmahmann JD. Dysmetria of thought: clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 362–371.
- Seidel S, Kasprian G, Leutmezer F, Prayer D, Auff E. Disruption of nigrostriatal and cerebellothalamic pathways in dopamine responsive Holmes' tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 921–923.
- Setta F, Manto M-U. Orthostatic tremor associated with a pontine lesion or cerebellar disease. *Neurology* 1998; 51: 923.
- Shaikh AG, Ramat S, Optican LM, Miura K, Leigh RJ, Zee DS. Saccadic burst cell membrane dysfunction is responsible for saccadic oscillations. *J Neuroophthalmol* 2008; 28: 329–336.
- Sharifi S, Nederveen AJ, Booi J, van Rootselaar A-F. Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review. *Neuroimage Clin* 2014; 5: 217–231.

Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Sakurada O, Shinohara M. The ¹⁴Cdeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1997; 28: 897–916.

Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; 124: 2278–2286.

Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32: 413–434.

Strupp M (2012) LL 48 2012 Schwindel – Diagnose. <http://www.dgn.org/leitlinien/2308-ll-48-2012-schwindel-diagnose> (25.10.2016).

Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Berardelli A, Dick JP, Kachi T, Marsden CD. The physiology of orthostatic tremor. *Arch Neurol* 1986; 43: 584–587.

Tsai CH, Semmler JG, Kimber TE, Thickbroom G, Stell R, Mastaglia FL, Thompson PD. Modulation of primary orthostatic tremor by magnetic stimulation over the motor cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 33–36.

Walker FO, McCormick GM, Hunt VP. Isometric features of orthostatic tremor: an electromyographic analysis. *Muscle Nerve* 1990; 13: 918–922.

Wienhard K (Hrsg. 1989) PET. Springer, Berlin [u.a.].

Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1994; 36: 636–642.

Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. A positron emission tomography study of cerebral activation associated with essential and writing tremor. *Arch Neurol* 1995; 52: 299–305.

Wills AJ, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. A positron emission tomography study of primary orthostatic tremor. *Neurology* 1996; 46: 747–752.

Wright IC, McGuire PK, Poline JB, Traverso JM, Murray RM, Frith CD, Frackowiak RS, Friston KJ. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage* 1995; 2: 244–252.

Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain* 2013; 136: 696–709.

Wu YR, Ashby P, Lang AE. Orthostatic tremor arises from an oscillator in the posterior fossa. *Mov Disord* 2001; 16: 272–279.

Yaltho TC, Ondo WG. Orthostatic tremor: a review of 45 cases. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 723–725.

Zwergal A, Rettinger N, Frenzel C, Dieterich M, Brandt T, Strupp M. A bucket of static vestibular function. *Neurology* 2009; 72: 1689–1692.

9 Anhang

9.1 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**[¹⁸F]FDG-PET-basierte Analyse der Hirnaktivierungen bei Patienten
mit orthostatischem Tremor**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

04.12.2019, München

Datum, Ort

Arne Breuer

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

9.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinem Doktorvater, PD Dr. med. Andreas Zwergal, für die freundliche Überlassung des interessanten Themas dieser Dissertation und die sehr gute Betreuung während der Entstehung.

Meinem Betreuer, Dr. med. Florian Schöberl, für das persönliche Engagement, für die ausgezeichnete fachliche wie menschliche Zusammenarbeit sowie die hervorragende Betreuung bei der Einarbeitung und Durchführung der Dissertation. Ich konnte mich zu jeglichem Zeitpunkt darauf verlassen, von ihm unterstützt zu werden.

Meinen Eltern, die mir nicht nur beim Korrekturlesen behilflich waren, sondern mir auch mein Studium in dieser Form ermöglicht haben.