

**Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN

**Verbesserung der Diagnose von Schwindelsyndromen und Therapie
cerebellärer Schwindelerkrankungen**

**Kumulative Habilitationsschrift
für das Fach Neurologie**



**Vorgelegt von
Dr. med. Katarzyna Feil**

2019

Der vollbringt das meiste in der großen Welt,
der in seiner eigenen Welt sein Bestes gibt.

Thomas Jefferson (1743-1826)

Dla Babci Haliniki († 2019) i Babci Basi († 2016)

Für Oma Halinka († 2019) und Oma Basia († 2016)

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
2. Verbesserung der Diagnose von Schwindelsyndromen und zentralen Okulomotorikstörungen	6
2.1. Entwicklung und Implementierung von Diagnosevorhersagemodellen zur Verbesserung der Diagnose verschiedener Schwindelsyndrome	7
2.2. Diagnostische Einordnung mittels standardisierter Algorithmen anhand eines iPad basierten Programms und Implementierung von medx	10
2.3. Etablierung einen Algorithmus als Diagnosemöglichkeit für zentrale Okulomotorikstörungen und seltene Erkrankungen	17
3. Diagnostische Einordnung von zentralen Schwindelsyndromen und klinische Definition von „cerebellärem Schwindel“	20
3.1. Definition eines „Cerebellären Schwindels“	20
3.2. Bestimmung genetischer Faktoren beim Downbeatnystagmus-Syndrom	24
3.3. Untersuchungen beim orthostatischen Tremor	25
3.3.1. Epidemiologie und Langzeitverlauf des orthostatischen Tremors	25
3.3.2. Pathologische ponto-cerebello-thalamo-kortikales Netzwerk beim primären orthostatischen Tremor im Liegen und Stehen	28
3.3.3. Dynamische Haltungskontrolle bei Patienten mit primärem orthostatischem Tremor	32
4. Therapie cerebellärer Syndrome und Okulomotorikstörungen	33
4.1. Symptomatische Behandlung des Downbeatnystagmus Syndrom	33
4.1.1. Behandlung mit Aminopyridinen	33
4.1.2. Behandlung mit Chlorzoxazone	38
4.2. Behandlungsmöglichkeiten mit Acetyl-DL-Leucin (Tanganil®)	40
5. Abbildungsverzeichnis	44
6. Literaturverzeichnis	45
7. Danksagung	50

1. Zusammenfassung

Das Leitsymptom „Schwindel“ gehört zu den häufigsten Symptomen, nicht nur in der Neurologie, mit einer Lebenszeitprävalenz zwischen 20-30%^{14, 93} und einer jährlichen Inzidenz von etwa 11%²¹. Schwindel umfasst keine Krankheitseinheit, sondern ist ein Leitsymptom verschiedener multisensorischer und sensomotorischer Syndrome unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese. In der hier vorgelegten kumulativen Habilitation stehen insbesondere neue diagnostische Möglichkeiten von verschiedenen peripheren und zentralen Schwindelsyndromen im Fokus. Außerdem wird auf neue Therapiemöglichkeiten zentraler - insbesondere cerebellärer - Schwindelerkrankungen eingegangen. Die beiden wichtigsten Schlüssel für eine korrekte Diagnose von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen sind erstens die Anamnese und zweitens die systematische klinische Untersuchung.^{14, 109} Erst nach korrekter Diagnosestellung kann eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Diese ist in den meisten Fällen medikamentös^{28-30, 119}, physiotherapeutisch, psychotherapeutisch^{14, 109} und in sehr seltenen Fällen operativ. Es besteht jedoch eine hohe Diskrepanz hierzu im klinischen Alltag.^{51, 91} Zahlreiche Patienten mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen werden diagnostisch nicht korrekt eingeordnet und dementsprechend nicht oder falsch behandelt.^{51, 91} In **Kapitel 2 „Verbesserung der Diagnose von Schwindelsyndromen und zentralen Okulomotorikstörungen“** werden daher auf Grundlage von systematischen Datenbanken und Algorithmen („Data-Mining“ und „Machine Learning“) neue diagnostische Möglichkeiten aufgewiesen und zwar mit Web-basierten Expertensystemen (Kapitel 2.1), einem iPad-basierten System (medx) zur einfachen und intuitiven Anwendung (Kapitel 2.2) und einem Algorithmus zur Diagnose seltener Erkrankungen mit besonderem Fokus auf die Okulomotorik (Kapitel 2.3). In **Kapitel 3 „Diagnostische Einordnung von zentralen Schwindelsyndromen und klinische Definition von „cerebellärem Schwindel“** und **Kapitel 4 „Therapie cerebellärer Syndrome und Okulomotorikstörungen“** werden zentrale Schwindelsyndrome, insbesondere cerebelläre Schwindelerkrankungen sowie deren mögliche Therapien dargestellt. Die Differentialdiagnose von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen aufgrund von cerebellären Erkrankungen kann schwierig sein, da viele Patienten mit einer cerebellären Erkrankung sich häufig nicht mit dem vollen Spektrum typischer „cerebellärer“ Syndrome vorstellen. Deshalb erfolgte eine systematische Aufarbeitung von Patienten mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen mit einer cerebellären Erkrankung (Kapitel 3.1) und hierzu wurde ein „cerebellärer Schwindel“ als Begriff beschrieben und definiert.³⁴ Beim Downbeatnystagmus-Syndrom, der häufigsten Form eines erworbenen persistierenden zentralen Fixationsnystagmus¹³², erfolgten genetische Untersuchungen zur weiteren Klärung der Pathophysiologie (Kapitel 3.2). Eine seltene neurologische Erkrankung unbekannter Pathophysiologie, die mit Schwindelsymptomen einhergeht, ist der orthostatische Tremor.^{22, 54, 127} Bei einer systematischen Untersuchung zum Langzeitverlauf dieser Erkrankung (Kapitel 3.3.1) wurden Patienten klinisch-neurologisch untersucht. Hierdurch konnten klinische

Auffälligkeiten, insbesondere cerebelläre Okulomotorikstörungen, dokumentiert werden.^{26, 27} Durch funktionelle Bildgebung (Kapitel 3.3.2) konnte ein ponto-cerebello-thalamo-kortikales oszillatorisches Netzwerk⁹⁹ identifiziert werden, als ein weiterer Hinweis auf eine cerebelläre Mitbeteiligung. Die Behandlung von degenerativen cerebellären Ataxien und Kleinhirnerkrankungen ist schwierig, nachdem die meisten Pharmakotherapiestudien bislang negativ waren.¹³⁶ Das Ziel wäre eine ursächliche Behandlung der zugrundeliegenden Kleinhirnerkrankung, wobei dies nur in wenigen seltenen Ataxieformen möglich ist.^{30, 58, 128} Der Fokus in dieser Arbeit lag auf einer symptomatischen medikamentösen Therapie mit den folgenden drei Präparaten: erstens Dalfampridin (Fampyra®) (Kapitel 4.1.1), einem Kaliumkanalblocker, der retardierten Darreichungsform von 4-Aminopyridin, zweitens Chlorzoxazone (Kapitel 4.1.2), einem nichtselektiven Aktivator von Calciumaktivierten Kalium-Kanälen – jeweils beim Downbeatnystagmus-Syndrom und drittens der Substanz Acetyl-DL-Leucin (Tanganil®), einer Aminosäure bei cerebellären Erkrankungen (Kapitel 4.2).

2. Verbesserung der Diagnose von Schwindelsyndromen und zentralen Okulomotorikstörungen

Das Leitsymptom „Schwindel“ gehört zu den häufigsten Symptomen, nicht nur in der Neurologie, mit einer Lebenszeitprävalenz zwischen 20-30%^{14, 93} und einer jährlichen Inzidenz von etwa 11%²¹. Schwindel wird als Leitsymptom verschiedener multisensorischer und sensomotorischer Syndrome unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese aufgefasst.^{13, 14} Die beiden wichtigsten Schlüssel für eine korrekte Diagnose sind die Anamnese und die systematische klinisch-neurologische, neuro-otologische und neuroophthalmologische Untersuchung.^{14, 109} Schwindelsyndrome lassen sich meistens mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung auch ohne apparative Zusatzdiagnostik diagnostisch korrekt einordnen.¹³ Nach korrekter Diagnosestellung kann eine spezifische Therapie eingeleitet werden: physiotherapeutisch, medikamentös^{28-30, 119}, psychotherapeutisch^{14, 109} und in seltenen Fällen operativ.¹¹⁷

Aber tatsächlich werden im klinischen Alltag nicht alle Patienten mit dem Leitsymptom Schwindel diagnostisch korrekt eingeordnet.⁹¹ Ein Grund für die unzureichende medizinische Versorgung von Patienten mit Schwindel könnte in der Vieldeutigkeit der entsprechenden Begriffe liegen, sowohl bezogen auf den einzelnen Patienten als auch auf die unterschiedlichen Fachdisziplinen.^{10, 14} Zwischen 40 und 80% der Patienten erhalten keine spezifische Diagnose und dementsprechend auch keine adäquate Therapie.^{51, 91} Dies führt zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der betroffenen Patienten.^{84, 85} Entsprechend führen die unbehandelten Beschwerden der Patienten zu einer verminderten Produktivität der Betroffenen, steigenden Zeiten von Arbeitsunfähigkeit sowie einem erhöhten Risiko für Depressionen, Stürzen und Verletzungen.^{51, 84}

Patienten mit dem Leitsymptom Schwindel konsultieren häufig wiederholt Ärzte unterschiedlicher Fachdisziplinen.⁵¹ Dieses wird begleitet von zum Teil wiederholt durchgeführten, auch unnötigen diagnostischen Untersuchungen. 80% der Patienten, die sich im Deutschen Schwindel und Gleichgewichtszentrum vorstellten, hatten zuvor mindestens eine MRT-Untersuchung.⁵¹ Folglich verursacht dies Kosten mit einer erheblichen finanziellen Belastung des Gesundheitssystems.^{51, 84, 85}

2.1. Entwicklung und Implementierung von Diagnosevorhersagemodellen zur Verbesserung der Diagnose verschiedener Schwindelsyndrome

Grill E, Groezinger M, **Feil K**, Strupp M. *Developing and implementing diagnostic prediction models for vestibular disease in primary care. Stud Health Technol Inform.* 2016; 228:735-9.

Hintergrund

Um das beschriebene Problem von unzureichenden und unspezifischen Diagnosestellungen^{50, 51} im Bereich von Schwindel und Gleichgewichtserkrankungen und in Folge wiederholter ärztlicher Konsultationen⁸⁴ und Übergebrauch von zum Teil kostenintensiven diagnostischen und apparativen Untersuchungen⁵⁰ standardisiert lösen zu können, gab es in der Vergangenheit verschiedene Ansätze zur Erstellung von Algorithmen bei der Diagnosestellung von Schwindel, u.a. in der Verwendung von standardisierten Fragebögen. Die Diagnosen nach Auswertung dieser Fragebögen wurden mit den klinischen Diagnosen nach Anamnese, klinischer Untersuchung und Diagnostik verglichen.¹³⁷ Eine Teilmenge von 47 Fragen wurde unter einer multinominalen logistischen Regression entwickelt und zeigte eine relativ hohe Vorhersagegenauigkeit für die Diagnose einer vestibulären Migräne (92%), eines benignen peripheren paroxysmalen Lagerungsschwindels (90%) sowie für den Morbus Menière (86%) – die Vorhersagegenauigkeit für die Neuritis vestibularis (63%) war deutlich geringe. Eine kleinere Teilmenge von nur 32 Fragen ergaben im Gegensatz dazu für die Neuritis vestibularis eine höhere Vorhersagegenauigkeit von 71%.¹³⁷

Ein anderer Ansatz mit Hilfe einer linearen Analyse einer Datenbank von Patienten mit Schwindel und insbesondere von anamnestischen Daten konnte eine 90% Vorhersagekraft in der Klassifikation von Patienten in die sechs häufigsten Schwindelerkrankungen erzielen, u.a. bei der Diagnostik eines benignen peripheren paroxysmalen Lagerungsschwindels, eines Morbus Menière, eines Vestibularisschwannoms oder einer Neuritis vestibularis.^{65, 66} Basierend auf diesen Daten wurde ein Otoneurologisches Expertensystem (ONE) zur Unterstützung der Diagnostik entwickelt, basieren auf einer Datenbank mit der Anamnese des Patienten, klinischen Untersuchungsbefunden sowie diagnostischen Ergebnissen.^{67, 68} Bei der Validierung dieses Expertensystems zeigte sich, dass ONE 65% der Fälle lösen konnte.^{66, 67} Vergleichen wurden die standardisierten Datenbanken und Netzwerke mit dem Goldstandard der Diagnose durch den Experten.

Somit haben „Data-Mining“ und „Machine Learning“ im Hinblick auf eine zielgerichtete Diagnostik und korrekte Diagnosestellung bei Schwindel und Gleichgewichtsstörungen eine zunehmende Aufmerksamkeit erlangt. Eine weitläufige Einführung solcher Systeme, insbesondere im Bereich der primären ärztlichen Versorgung, steht jedoch noch aus. Im Rahmen von am Schwindelzentrum durchgeführten Studien wurde ein diagnostisches Vorhersagemodell, welches auf einem mobilen Gerät mit einem webbasierten Backup zu bedienen wäre, entwickelt und validiert für die häufigsten vestibulären Erkrankungen.⁴⁹

Methoden

Patientenkollektiv und „Goldstandard“ der Diagnose

Zur Entwicklung und Validierung des Algorithmus wurden komplett anonymisierte Datensätze verwendet, welche in der Schwindelambulanz des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum erhoben wurden. In der Schwindelambulanz, einer universitären Spezialambulanz, werden jährlich mehr als 3000 ambulante Patienten behandelt. Die Patienten erhalten eine standardisierte Anamnese zur Beurteilung der Schwindelbeschwerden. Darüber hinaus werden die Patienten im Rahmen ihrer Vorstellung standardisiert neurologisch sowie neuro-otologisch untersucht und erhalten – in Abhängigkeit der klinischen Notwendigkeit – auch weitere diagnostisch-apparative Untersuchungen, z.B. vestibulär-kalorische Untersuchungen der Gleichgewichtsorgane, Videookulographie mit Kopfpulstest, vestibulär evozierte Potentiale, neuro-orthoptische Untersuchung inkl. Messung der subjektiven visuellen Vertikalen (SVV) sowie eine Posturographie. Die ärztlichen Diagnosestellungen erfolgen durch erfahrende neuro-otologische Experten und gelten als Goldstandard.

Aufbau und Konzept des Expertensystems

Das Expertensystem sollte für den Endbenutzer einfach zu bedienen und benutzerfreundlich sein. Gleichzeitig sollte es möglich sein, das Vorhersagesystem kontinuierlich zu aktualisieren, z.B. durch Eingabe neuer Daten, um die Gesamtleistung stetig zu verbessern. Um diese Schlüsselanforderungen erfüllen zu können, wurde die Benutzeroberfläche getrennt von dem Klassifikationssystem programmiert.

Arbeitsablauf der Implementierung des Expertensystems im Rahmen von „machine learning“

Abbildung 1 beschreibt die Arbeitsabläufe zur Implementierung einer Lösung für maschinelles Lernen („machine learning“). Zunächst erfolgte eine Datenaufbereitung und -reinigung. Hierfür besitzt die Cloud-Plattform ein spezifisches Funktionsmodul, um diese Aufgaben mit gebrauchsfertiger Software auszuführen. Im nächsten Schritt erfolgte die Auswahl der entsprechenden Modelle, um die genaue Schwindeldiagnose aus einer Reihe unabhängiger Variablen vorherzusagen. Die ausgewählten Modelle konnten allesamt sog. „Multiklassen Klassifikationen“ (mit mehr als zwei Klassen im Gegensatz zur binären Klassifikation) berechnen. Die endgültige Auswahl des Modells bzw. Algorithmus sollte dann nach dem Training der Modelle erfolgen. Die verschiedenen Modelle wurden entsprechend implementiert und trainiert. Zuletzt erfolgte die Evaluation, Auswahl und Feinabstimmung der Modelle, wobei die entsprechenden Parameter jeweils variiert wurde.

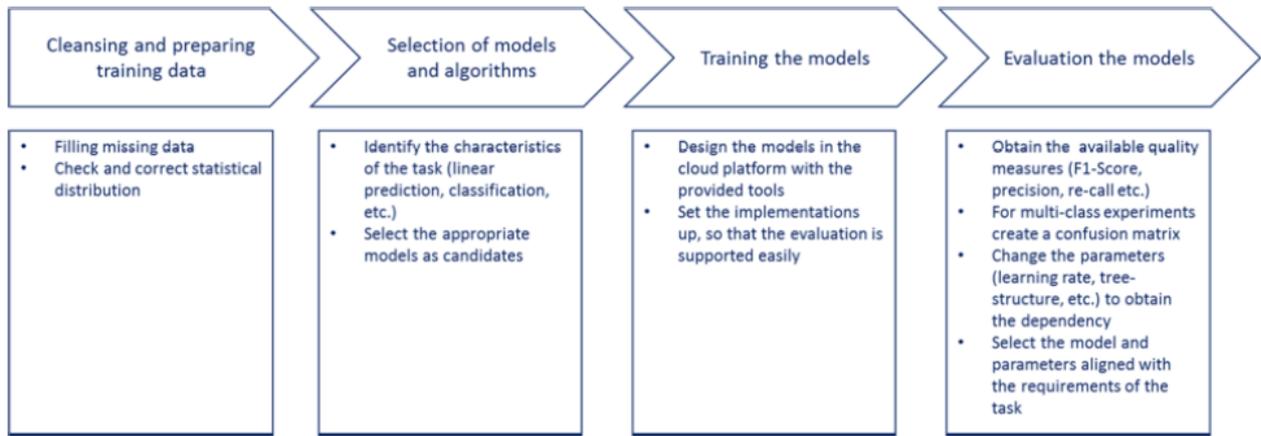


Figure 1. Machine-learning solution implementation workflow

Abbildung 1: Arbeitsablauf der Implementierung des Expertensystems⁴⁹

Ergebnisse

Das Modell wurde „trainiert“ (siehe Abbildung 1) anhand eines Datensatzes von 688 Patienten (mittleres Alter 58,8 Jahre ± 16,2, 51% Frauen). Die häufigsten Diagnosen waren ein funktioneller Schwindel (19,3%), ein Morbus Menière (17,7%), eine vestibuläre Migräne (16.5%) sowie ein benigner peripher paroxysmaler Lagerungsschwindel (15.4%). Die Accuracy des Multiklassenentscheidungsmodells betrug 0,62, des Multiklassen-neuronalen Netzwerks 0,33 und der Multiklassen logistischen Regression 0.18 (siehe Abbildung 2).⁴⁹

Table 1. Results of fine-tuning the random decision forest

# Decision Trees	Depth of Trees	Random Splits	Overall accuracy
1024	16	256	0.616279
512	16	256	0.620900
512	16	128	0.622093
512	218	256	0.616279
256	128	256	0.610465
256	16	256	0.616200
256	8	256	0.598837
128	128	256	0.604651

Abbildung 2: Table 1⁴⁹ zeigt das Beispiel eines statistischen Validierungsprozesses.

Schlussfolgerungen

Es handelte sich hierbei um die erste Implementierung einer derartigen diagnostischen Entscheidungshilfe für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen. Die Schlüsselanforderungen konnten durch dieses System mit einer hohen Benutzerfreundlichkeit bedient werden bei gleichzeitig ausführlichen Auswertungsergebnissen und deren Visualisierung.⁴⁹

2.2. Diagnostische Einordnung mittels standardisierter Algorithmen anhand eines iPad basierten Programms und Implementierung von medx

Feil K, Feuerecker R, Böttcher N, Strobl R, Brandt T, von Müller A, Grill E, Strupp M. *Predictive capability of an iPad based medical device (medx) for the diagnosis of vertigo and dizziness. Front Neurol. 2018 Feb 27; 9:29.*

Hintergrund

In einer darauffolgenden Studie wurde im nächsten Schritt ein iPad-basiertes System zusammen mit dem Programm medx eingesetzt, um die Vorhersagekraft verschiedener Schwindeldiagnosen durch das Programm zu untersuchen und die weiteren Einsatzmöglichkeiten dieses Systems, auch zwischen verschiedenen Diagnosen zu unterscheiden, evaluiert. Ziel dieser Studie war es sowohl die Sensitivität und Spezifität als auch den positiven prädiktiven Wert („positive predictive value“, PPV) und den negativen prädiktiven Wert („negative predictive value“, NPV) des Systems hinsichtlich einer korrekten Diagnosestellung zu ermitteln und zu validieren.

Methoden

Studiendesign und Probanden

Die Probandenrekrutierung und Datensammlung der retrospektiven Studie erfolgte erneut in der Schwindelambulanz des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum von 2012 bis 2013. Alle Patienten wurden standardisiert untersucht wie unter 2.1 beschrieben. Die Studienleiter waren nicht an der klinischen Behandlung der Patienten beteiligt.

iPad-basiertes System (medx)

Das System basiert auf der Methodik des sog. „*Constellatory Reasoning*“ („konstellatorisches Denken/ Entscheiden“). Hierbei handelt es sich um einen computerbasierten Entscheidungsalgorithmus. Die mobile Komponente mit der Benutzeroberfläche ist auf iPads implementiert (siehe Abbildung 3). Die Benutzeroberfläche ist optimiert für den intuitiven Zugriff. Der sog. „Matching Prozess“ erfolgte auf einem zentralen Rechner mit Cloud mit Datenbanken zu bestimmten Erkrankungen unter gleichzeitiger Sammlung und Bewertung von weiteren Daten. Zusammengefasst bedeutet dies, dass das System auch „lernfähig“ ist durch die weitere Eingabe von Daten. Der Arzt gibt den Patienten direkt – während der Vorstellung des Patienten – als eine „Zusammensetzung“ seiner Symptome ein. Weitere klinische Informationen, wie z.B. Befunde der klinischen Untersuchung oder Ergebnisse von apparativ-diagnostischen Verfahren, können ebenfalls miteinbezogen werden. Das System im Hintergrund beginnt bereits während der Eingabe mit der Berechnung und priorisiert die Muster der Symptomatik. Das „constellatory reasoning“ vergleicht somit keine Listen von Befunden, sondern ermöglicht die Bestimmung und Einschätzung der eingegebenen Informationen und imitiert so das tatsächliche Vorgehen klinisch erfahrener Ärzte. Letztlich soll die Diagnosefindung dadurch unterstützt werden.

Aufgrund des durch „constellatory reasoning“ bestehenden „Matching-Prozesses“ kann das

System auch eine kontinuierlich angepasste Liste nützlicher weiterer anamnestischer Fragen, klinischer Tests oder diagnostisch-apparativer Untersuchungen erstellen, die nach dem Prinzip des maximalen Informationsgewinns priorisiert sind.

Nach Finalisierung der Dateneingabe wird den Ärzten die wahrscheinlichste Diagnose angezeigt. Technisch basiert das System auf einer medizinischen Beschreibungssprache, welche speziell entwickelt wurde, um die Kluft zwischen menschlichem Denken und künstlicher/ maschineller Intelligenz zu überwinden. Die medizinische Beschreibungssprache kann von menschlichen Experten gelesen und kontrolliert werden, gleichzeitig ist sie für die Maschine „lesbar“. Diese Methode soll den ärztlich-klinischen Alltag imitieren, und zwar insbesondere das, was erfahrene Ärzte von unerfahrenen Ärzten unterscheidet, nämlich die Fähigkeit den Patienten nicht als eine Aneinanderreihung von Symptomen zu sehen, sondern als Zusammenstellung verschiedenster Befunde, die sich gegenseitig auch bedingen.

medx-Diagnose

Alle durch den Arzt während der ambulanten Vorstellung erhobenen Befunde wurde von einem anderen unabhängigen Arzt, der verblindet war für den Patienten und die Diagnose, in medx eingegeben. Die Diagnoseentscheidungen der Ärzte und die Diagnosefindung durch medx waren vollkommen unabhängig voneinander. Durch medx wurden jedem Patienten Diagnosen nach absteigender Wahrscheinlichkeit zugeordnet, wobei die wahrscheinlichste Diagnose für den einzelnen Patienten die erste vorgeschlagene Diagnose waren und die zweitwahrscheinlichste die zweite vorgeschlagene Diagnose usw. Bei den peripher-vestibulären Erkrankungen waren folgende medx Diagnosen möglich: Morbus Menière, benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel, bilaterale Vestibulopathie, Neuritis vestibularis, Vestibularisparoxysmie, Vestibularisschwannom und Perilymphfistel. Bei den zentralen vestibulären Erkrankungen waren folgende medx Diagnosen möglich: vestibuläre Migräne, Downbeatnystagmus Syndrom (DBN-Syndrom), cerebelläre Ataxie, Cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome (CANVAS), episodische Ataxie Typ 2, Multisystematrophie (MSA), progressive supranukleäre Parese (PSP) und Schlaganfall. Zudem gab es die Diagnose eines phobischen Schwankschwindels. CANVAS, cerebelläre Ataxie und episodische Ataxie wurden unter der Variablen „andere Kleinhirnerkrankungen“ zusammengefasst, die Vestibularisparoxysmie, MSA, Vestibularisschwannome, Perilymphfistel, PSP und Schlaganfall unter „sonstige Erkrankungen“.

„Diagnostischer Goldstandard“

Verglichen wurde die medx-Diagnose mit dem „Goldstandard“. Beim „Goldstandard“ handelte es sich um die im Schwindelzentrum durch den behandelnden Experten nach entsprechender Anamnese, klinischer Untersuchung sowie entsprechenden Befunden und diagnostisch-apparativen Untersuchungen gestellte Diagnose basierend auf den durch die Bárány-Gesellschaft vorgeschlagenen Klassifikationen von vestibulären Störungen und gängigen Diagnosekriterien ^{1, 12, 23, 38, 70, 79, 122, 123} und bei Fehlen dieser basierend auf einer Expertenmeinung.



Abbildung 3: Figure 1 zeigt die medx iPad Benutzeroberfläche.³³

Erstellung einer Diagnose mittels „constellatory reasoning“ im Diagnosesystem mit Informationen zur Patientengeschichte. Während des Diagnoseprozesses hat der Benutzer verschiedene Möglichkeiten der Dateneingabe. Neben der Anamnese sowie klinischen Symptomen des Patienten können auch andere Informationsquellen (klinische Untersuchung, diagnostische Verfahren) eingeschlossen werden. Parallel „matcht“ das System bereits nach entsprechenden Symptommustern (rechts im Bild, die Diagnosen werden nach Wahrscheinlichkeit aufgelistet). Das konstellatorische Denken vergleicht keine Merkmalslisten, sondern ermöglicht durch die unterschiedliche Gewichtung bestimmter eingegebener Informationen auch eine Wichtung dieser (je „zentraler“, desto „wichtiger“).³³

Statistische Auswertungen

Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Wahrscheinlichkeiten und numerische Variablen mittels Mittelwertes und Standardabweichung beschrieben.

Das Hauptergebnis war eine multinominale Variable mit neun verschiedenen Kategorien (Multiklassenproblem). Somit wurde die Gesamtgenauigkeit als exakte Übereinstimmung der ersten vorgeschlagenen medx-Diagnose und dem Goldstandard definiert. Ein Patient wurde nur dann korrekt klassifiziert, wenn die medx-Diagnose genau mit diesem übereinstimmte.

Um die diagnostischen Parameter Accuracy, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV zu berechnen, wurde jede Diagnose mit allen anderen verbleibenden Diagnosen verglichen, was einem sog. Zweiklassenproblem („eine Diagnose versus alle anderen Diagnosen) entspricht. Zusammenfassend bedeutet dies, dass ein Patient durch medx richtig diagnostiziert wurde, wenn die finale medx-Diagnose mit dem Goldstandard übereinstimmte oder medx korrekt eine Diagnose ausgeschlossen hat.

Abbildung 4: Table 1 zeigt anhand eines Beispiels die Berechnung der diagnostischen Parameter zur Evaluierung des medx-Systems³³: Ein Patient mit Morbus Menière (Goldstandard) und der medx-Diagnose eines phobischen Schwankschwindels ist definiert als Nicht-Menièr-Fall. Falls die Goldstandard-Diagnose „vestibuläre Migräne“ gewesen wäre, wäre dies weiterhin eine korrekte Klassifikation als Nicht-Menièr-Diagnose gewesen. Die Sensitivität ist somit die Wahrscheinlichkeit von medx einen Patienten mit einer bestimmten Erkrankung zu diagnostizieren, wenn diese Erkrankung tatsächlich vorliegt, die Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit von medx eine Erkrankung bei einem Patienten auszuschließen, wenn diese tatsächlich nicht vorliegt, der PPV ist die Wahrscheinlichkeit an einer bestimmten Erkrankung zu leiden wenn medx diese Erkrankung diagnostiziert hat, während NPV die Wahrscheinlichkeit darstellt, nicht an einer spezifischen Erkrankung zu leiden wenn medx diese Erkrankung nicht diagnostiziert hat.

TABLE 1 | Example for the calculation of diagnostic parameters for medx system.

		Truth (expert opinion)	
		Meniere's disease	Other diagnosis
Test result (medx system)	Meniere's disease	A	B
	Other diagnosis	C	D

Abbildung 4: Table 1 zeigt anhand eines Beispiels die Berechnung der diagnostischen Parameter zur Evaluierung des medx-Systems³³

In diesem Beispiel ist die „Accuracy“ die Gesamtzahl der korrekt klassifizierten Patienten. Die Sensitivität ist der Prozentsatz der Patienten, bei denen medx die Diagnose eines Morbus Menière (A) festgestellt hat aus der Gesamtzahl der Patienten, die tatsächlich unter einem Morbus Menière gelitten haben (A+C). Die Spezifität ist der Prozentsatz der Patienten, die durch medx als Nicht-Menièr-Patienten eingestuft worden sind (D) unter der Gesamtzahl der Patienten, die tatsächlich nicht unter einem Morbus Menière gelitten haben (B+D). Der positive prädiktive Wert („positive predictive value“, PPV) ist der Prozentsatz der Patienten mit einem Morbus Menière (A) unter der Gesamtzahl von Patienten, die durch medx eine Menière-Diagnose erhalten haben (A+B). Der negative prädiktive Wert („negative predictive value“, NPV) ist der Prozentsatz der Patienten, bei denen tatsächlich kein Morbus Menière vorlag, unter der Gesamtzahl von Patienten, die durch medx eine Nicht-Menièr-Diagnose erhalten haben (C+D).

Ergebnisse

Insgesamt wurden 610 Studienpatienten eingeschlossen (Durchschnittsalter \pm Standardabweichung 58,1 \pm 16.3 Jahren, 51,2% Frauen). Abbildung 5 beschreibt die klinischen Merkmale der häufigsten Diagnosen in diesem Patientenkollektiv.³³

Die Ergebnisse im Rahmen eines Multiklassenproblem-Ansatzes zeigt Abbildung 6. Die „Accuracy“ für die verschiedenen Diagnosen lag zwischen 82,1% (beim Phobischen Schwankschwindel) und 96,6% (bei Neuritis vestibularis und der Gruppe der „anderen cerebellären Erkrankungen“) mit einer Sensitivität zwischen 34,7 % (Vestibuläre Migräne) und 81,6% (Bilaterale Vestibulopathie) sowie einer Spezifität zwischen 32,5% (Phobischer Schwankschwindel) und 98,8% (andere cerebelläre Erkrankungen) (siehe Abbildung 6).³³

Die Ergebnisse im Rahmen eines Zweiklassenproblem-Ansatzes zeigt Abbildung 7. Die „Accuracy“ liegt zwischen 82 und 99%, wobei die niedrigste „Accuracy“ sich bei der Diagnose des Phobischen Schwankschwindels (82,1%) und der Vestibulären Migräne (87,4%) zeigte. Auch die Sensitivität und Spezifität waren unterschiedlich in Abhängigkeit der Diagnose; so zeigten sich bei der Neuritis vestibularis und der Vestibulären Migräne eine Sensitivität von 42,3 bzw. 34,7%, während sie bei anderen Diagnosen relativ hoch war, z.B. beim Phobischen Schwankschwindel mit 80,5%. Die Spezifität lag immer zwischen 92 und 99% und war insgesamt sehr hoch (siehe Abbildung 7).³³

TABLE 2 | Clinical characteristics of diagnosis of study collective.

	All	Phobic postural vertigo	MD	VM	BPPV	BVP	DBN	VN	Other cerebellar disorders	Others
N	610 100%	118 19.3%	108 17.7%	101 16.6%	94 15.4%	49 8.0%	46 7.5%	26 4.3%	26 4.3%	42 6.9%
Age	58.47 (SD: 15.82)	50.7 (SD: 15.51)	60.85 (SD: 13.33)	48.7 (SD: 14.64)	59.19 (SD: 13.45)	71.43 (SD: 13.25)	71.97 (SD: 9.78)	59.36 (SD: 14.22)	65.85 (SD: 13.79)	59.92 (SD: 14.67)
Female	293 (51.2%)	61 (57.5%)	47 (45.6%)	76 (78.4%)	45 (52.3%)	20 (41.7%)	18 (39.1%)	7 (26.9%)	6 (24%)	13 (37.1%)

BPPV, benign paroxysmal positional vertigo; BVP, bilateral vestibulopathy; DBN, downbeat nystagmus syndrome; MD, Menière's disease; VM, vestibular migraine; VN, vestibular neuritis. Other cerebellar disorders: Cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome; cerebellar ataxia; episodic ataxia type 2. Others: all other diagnoses (vestibular paroxysmia, multiple system atrophy; vestibular schwannoma, perilymph fistula, progressive supranuclear palsy, brainstem stroke).

Abbildung 5: Table 2³³ beschreibt die klinischen Merkmale der Diagnosen der Studienpatienten.

TABLE 3 | Comparison of the classification of medx system and the truth as a multiclass problem for the six most prevalent diagnoses.

		Truth (expert opinion)										Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
		Phobic postural vertigo	MD	VM	BPPV	BVP	DBN	VN	Other cerebellar disorders	Others						
Test result (medx system)	Phobic postural vertigo	95	1	2	1	1	2	1	0	15	80.5	82.5	52.5	94.6	82.1	
	MD	9	84	4	3	3	0	2	0	3	77.8	97.6	87.5	95.3	94.1	
	VM	49	8	35	2	0	0	1	0	6	34.7	97.8	76.1	88.3	87.4	
	BPPV	5	0	0	58	1	1	2	1	26	61.7	98.3	86.6	93.4	92.6	
	BVP	4	0	0	0	40	1	0	3	1	81.6	97.1	71.4	98.4	95.9	
	DBN	7	1	1	0	1	32	0	3	1	69.6	97.7	71.1	97.5	95.6	
	VN	2	2	1	2	2	1	11	0	5	42.3	99.0	64.7	97.5	96.6	
	Other cerebellar disorders	3	0	2	0	3	5	0	12	1	46.2	98.8	63.2	97.6	96.6	
	Others	7	0	1	1	5	3	0	0	25	59.5	89.8	30.1	96.8	87.7	

Benign paroxysmal positional vertigo, benign paroxysmal positional vertigo; BVP, bilateral vestibulopathy; DBN, downbeat nystagmus syndrome; MD, Menière's disease; VM, vestibular migraine; VN, vestibular neuritis. Other cerebellar disorders: cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome; cerebellar ataxia; episodic ataxia type 2. Others: all other diagnoses (vestibular paroxysmia; multiple system atrophy; vestibular schwannoma, perilymph fistula; progressive supranuclear palsy; brainstem stroke). Sensitivity: true positive rate, specificity: true negative rate. PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Abbildung 6: Table 3³³ beschreibt die statistischen Ergebnisse bei Vergleich des Goldstandards ("expert opinion") mit der medx-Diagnose (Multiklassenproblem)

TABLE 4 | Statistical value analyzing medx system in a one-class problem and taking into consideration the first diagnosis suggested by the medx system.

Diagnosis made in outpatient clinic	Statistical value of first diagnosis suggested by medx system				
	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Phobic postural vertigo	80.5	82.5	52.5	94.6	82.1
Menière's disease	77.8	97.6	87.5	95.3	94.1
Vestibular migraine	34.7	97.8	76.1	88.3	87.4
Benign paroxysmal positioning vertigo	61.7	98.3	86.6	93.4	92.6
Bilateral vestibulopathy	81.6	97.1	71.4	98.4	95.9
Downbeat nystagmus	69.6	97.7	71.1	97.5	95.6
Vestibular neuritis	42.3	99.0	64.7	97.5	96.6
Other cerebellar disorders	46.2	98.8	63.2	97.6	96.6
Others	59.5	89.8	30.1	96.8	87.7

Abbildung 7: Table 4³³ beschreibt die statistischen Ergebnisse bei Vergleich des Goldstandards mit der erstvorgeschlagenen medx-Diagnose (Einklassenproblem).

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigten sich in der Studie folgende Ergebnisse: medx erlaubte eine systemische Datenerhebung von klinischen Daten (Anamnese, klinische Untersuchung, diagnostisch-apparative Untersuchungsergebnisse). Die auf einem iPad-implementierte Benutzeroberfläche war praktisch einsetzbar, einfach bedienbar und intuitiv, wie auch schon in anderen Studien mit mobilen Endgeräten gezeigt werden konnte.^{33, 36} Die Genauigkeit des Systems lag bei durchschnittlich 95,5% und war deutlich höher verglichen mit anderen Modellen. So zeigte ein Modell anhand von standardisierten Anamnesefragen eine „Accuracy“ von 84%¹³⁷, während andere neuronale Netzwerke nur einzelne Diagnosen untersuchten und dabei die „Accuracy“ zwischen 70%⁶² und 90%⁷⁵. Besonders hervorzuheben sind die hohe Spezifität sowie der hohe negativ prädiktive Wert (NPV), da dadurch Erkrankungen sicher ausgeschlossen werden können.³³ Dadurch könnten bei Benutzung des Systems dementsprechend Kosten eingespart werden und Patienten unnötige diagnostische Prozeduren erspart werden. Auf der anderen Seite war insbesondere die Sensitivität für die Diagnosen „Vestibuläre Migräne“, „Neuritis vestibularis“ und „andere cerebelläre

Erkrankungen“ relativ gering, d.h. bei diesen Diagnosen hatte medx Probleme diese Diagnosen von anderen Diagnosen zu unterscheiden. Im Fall der „Vestibulären Migräne“ könnte dies teilweise dadurch erklärt werden, dass diese Diagnose eine Ausschlussdiagnose darstellt und zum Zeitpunkt der Studie die Diagnosekriterien noch nicht definiert waren.⁷⁹ Methodische Einschränkungen der Studie wurden ebenfalls diskutiert, u.a. die Datengewinnung in einer Spezialambulanz und das damit nicht repräsentative Patientenkollektiv sowie die entsprechende Erfahrung der dort tätigen Ärzte. Zusammenfassend sollte im nächsten Schritt der Einsatz des Systems in der ambulanten Versorgung (Hausarzt, Facharztpraxen) untersucht werden.³³

2.3. Etablierung einen Algorithmus als Diagnosemöglichkeit für zentrale Okulomotorikstörungen und seltene Erkrankungen

Kraus L, Kremmyda O, Barceló S, Feil K, Bremova T, Strupp M. An Algorithm as a Diagnostic Tool for Central Ocular Motor Disorders, also to diagnose rare disorders. in Revision Orphanet Journal of Rare Diseases 2019

Hintergrund

Die Diagnose seltener Erkrankungen und Erkrankungen mit zentralen Okulomotorikstörungen ist häufig erschwert. Folglich werden seltene Erkrankungen wie Niemann-Pick Typ C, Morbus Tay Sachs oder auch Morbus Gaucher Typ 3 häufig übersehen⁸⁷, obwohl sie zum Teil durch spezifische okulomotorische Befunde gekennzeichnet sind⁷⁸. Gleichzeitig ist bei bestimmten zentralen Okulomotorikstörungen häufig eine topographisch-anatomische Diagnose möglich - auch ohne weitere apparativ-diagnostische Untersuchungen.^{77, 78} Ziel dieser Studie war es, einen Algorithmus zu entwickeln, um klinisch tätigen Ärzten die Diagnosestellung bei zentralen Okulomotorikstörungen, insbesondere im Hinblick auf seltene Erkrankungen, zu vereinfachen.

Methoden

Der Algorithmus wurde in drei Schritten entwickelt.

1. Es wurden zwei Listen entwickelt.

Liste A beinhaltet folgende 14 Erkrankungen mit typischen zentralen Okulomotorikstörungen:

- Niemann-Pick Typ C^{88, 129}
- Ataxia teleangiectasia^{42, 92, 124}
- Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 und 2⁶¹
- Morbus Gaucher^{8, 15}
- Morbus Tay Sachs⁸³
- Wernicke Encephalopathie^{40, 138}
- Chorea Huntington⁷⁴
- Multiple Sklerose (MS)^{81, 102}
- Morbus Parkinson⁴
- supranukleäre Blickparese (PSP)¹²⁵
- Tumorerkrankungen
- Blutungen/ Infarkte
- Autoimmunenzephalitiden
- andere cerebelläre Erkrankungen (u.a. CANVAS¹²⁰ und Arnold-Chiari-Malformation)

Liste B beinhaltet klinische Befunde und typische Symptome, die bei diesen Erkrankungen vorkommen, und war zweigeteilt in generelle und okulomotorische Symptome und Befunde.

Liste A und Liste B wurden entsprechend der Literatur^{77, 113, 126} miteinander verknüpft (ja-/nein-Definition) und hierdurch für jede Erkrankung ein Score entwickelt. Die weitere Verbesserung des Scores erfolgte durch Wertigkeitsbestimmungen mit entsprechend höherer Punktzahl („highly related“) für bestimmte Zeichen/Symptome.

2. Der Algorithmus wurde anhand der Daten von 102 Patienten (48,0± 22,0 Jahre, 56 Männer) untersucht und weiter verbessert. Diese Patienten litten unter den unter 1. vordefinierten Erkrankungen und wiesen zentrale Okulomotorikstörungen auf, die nicht durch eine andere, konkurrierende Erkrankung erklärt werden konnten.
3. Der Algorithmus wurde nun mit einer weiteren Patientenkohorte (104 Patienten 59 Männer, 46,0 ± 23,0 Jahre) validiert. Liste B wurde hierfür zusätzlich in eine topoanatomische Karte des Gehirns bestehend aus acht vordefinierten Zonen umgewandelt.

Folgende Interpretationsregeln für die Diagnoseliste wurden festgelegt:

1. Als Ergebnis des Algorithmus wurden die beiden Erkrankungen definiert, die in der Ausgabeliste die höchsten Punktwerte erhielten. Wenn mehr als zwei Erkrankungen die gleiche Punktzahl erhalten haben, konnten es mehr Erkrankungen sein.
2. Wenn der Algorithmus als Ergebnis mehr als 5 Erkrankungen geliefert hat, wurde dies als nicht hilfreich erachtet. Solche Ergebnisse wurden als „falsch negativ“ bewertet für die tatsächliche Erkrankung und „falsch positiv“ für die restlichen 13 Erkrankungen.
3. War der Punktwert einer Erkrankung mindestens um drei Punkte höher als jeder andere Punktwert, wurde diese Erkrankung als einziges Ergebnis des Algorithmus definiert.
4. Wenn die richtige Diagnose in den bis zu fünf durch den Algorithmus bestimmten Erkrankungen auftauchte, wurde dies als „richtig positiv“ für die tatsächliche Erkrankung und „richtig negativ“ für die übrigen nicht bestimmten Erkrankungen. Die bis zu vier übrigen durch den Algorithmus gelieferten Ergebnisse wurde dementsprechend als „falsch positiv“ definiert.

Folgende Interpretationsrichtlinien für die topoanatomische Diagnoseliste wurden festgelegt.

1. Das Ergebnis ist definiert als die zwei Bereiche mit den jeweils höchsten Punktwerten.
2. Sollten mehr als zwei Bereiche die gleiche Punktzahl erreichen, so gelten diese als Ergebnis.
3. Punktwerte von ≤ 1 wurden ignoriert.
4. Bei Ergebnissen mit mehr als vier Bereichen wurde dies als nicht hilfreich definiert und entsprechend wie oben beschrieben berechnet.

Abbildung 8 zeigt einen Screenshot der Dateneingabemaske im Web-Tool. Letztlich bestand der Algorithmus aus 60 neurologischen und okulomotorischen Befunden und Symptomen.

Oculomotor Algorithm

Age of onset

Rate of progression

Neurological symptoms

Psychiatric symptoms

Other Symptoms

Ocular motor signs 4

+ Saccades

× Smooth pursuit

<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Vertical saccadic smooth pursuit
<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Horizontal saccadic smooth pursuit
<input type="checkbox"/> Yes	<input checked="" type="checkbox"/> No	Impaired visual suppression of the vestibulo-ocular reflex (VOR)
<input type="checkbox"/> Yes	<input checked="" type="checkbox"/> No	Rebound nystagmus

Abbildung 8: Screenshot der Dateneingabemaske im Web-Tool.

Dieser Auszug zeigt die wichtigsten klinischen Zeichen und Symptome der Dateneingabedatei. Durch Klicken auf „yes“ oder „no“ wird ein Symptom/ Befund bestätigt oder abgelehnt. Nicht untersuchte Symptome und Befunde können übersprungen werden, indem sie nicht ausgewählt werden.⁷³

Ergebnisse

Der Algorithmus zeigte eine Sensitivität zwischen 80-100% bei 12 von 14 Erkrankungen und eine Spezifität von 82-95% bei 9 von 14 Erkrankungen (z. B. Sensitivität von 100% und Spezifität von 75,5% bei Niemann-Pick Typ C sowie 80% bzw. 81.5% bei Morbus Gaucher). In Bezug auf eine topographische anatomische Diagnose lag die Sensitivität zwischen 77-100% für vier von acht Gehirnzonen und die Spezifität zwischen 79-99% bei fünf von acht Gehirnzonen.⁷³

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Studie der Algorithmus ebenfalls als ein hilfreiches diagnostisches Instrument, insbesondere zur Diagnose seltener Erkrankungen mit zentralen Okulomotorikstörungen. Der Algorithmus war einfach durchführbar, meist innerhalb weniger Minuten. Bei Sensitivitäten von 100% für Niemann-Pick Typ C bzw. die Wernicke Enzephalopathie hat dies aufgrund der Behandelbarkeit beider Erkrankungen auch einen hohen klinischen Einfluss, insbesondere da beide Erkrankungen unterdiagnostiziert sind.^{40, 129} Zwar waren die Ergebnisse für die topographisch-anatomische Zuordnung zu Gehirnzonen schlechter, würden aber ebenfalls ausreichen, um der Klinik entsprechend in der Bildgebung gezielt nach Pathologien in diesen Bereichen zu suchen.⁷³

3. Diagnostische Einordnung von zentralen Schwindelsyndromen und klinische Definition von „cerebellärem Schwindel“

3.1. Definition eines „Cerebellären Schwindels“

Feil K, Strobl R, Schindler A, Krafczyk S, Goldschagg N, Frenzel C, Glaser M, Schöberl F, Zwergal A, Strupp M. What's behind cerebellar vertigo and dizziness? Cerebellum. 2018 Dec 14. doi: 10.1007/s12311-018-0992-8.

Hintergrund

Schwindel und Gleichgewichtsstörungen als multisensorisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologien und Pathogenesen kann auch durch Läsionen des vestibulocerebellären, vestibulospinalen oder cerebellären okulomotorischen Systems bedingt sein.^{14, 69, 76} Bekannt ist, dass das Kleinhirn beteiligt ist an der sensomotorischen Steuerung, kognitiven Aufgaben aber auch affektiven Prozessen.^{11, 52} Bei Patienten mit „klassischen cerebellären“ Erkrankungen und entsprechenden Befunden z.B. bei einer spinocerebellären Ataxie (SCA) oder einem Downbeatnystagmus (DBN) ist die Diagnose einfach.⁷⁸ Typischerweise stellen sich die Patienten mit einer cerebellären Erkrankung nicht mit dem vollen Spektrum typischer „cerebellärer“ Symptome vor, was die Differentialdiagnose von Patienten mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen infolge von cerebellären Erkrankungen erschwert. Insbesondere, wenn nur dezente cerebelläre klinische Zeichen auftreten, z.B. bei isoliert auftretenden zentralen Augenbewegungsstörungen, ist eine sorgfältige klinische Untersuchung unabdingbar. Auf der anderen Seite sind typische cerebelläre Okulomotorikstörungen, wie z.B. Blickhaltedefizite, ein Downbeatnystagmus, Reboundnystagmus oder auch Sakkadenstörungen bekannt⁵² und auch eine topographisch-anatomische Zuordnung zu bestimmten cerebellären Arealen ist zunehmend möglich.^{52, 78} Grundsätzlich werden drei verschiedene cerebelläre okulomotorische Störungsbilder unterschieden: (1) das Syndrom von Flocculus und Paraflocculus, (2) das Syndrom von Nodus und ventraler Uvula und (3) das Syndrom des dorsalen Vermis und der zugrunde liegenden kaudalen Ncl.fastigii.⁷⁸ Im Rahmen dieser Studie ergaben sich folgende Ziele: (1) eine detaillierte Beschreibung der verschiedenen Arten von cerebellärem Schwindel und Gleichgewichtsstörungen; (2) eine detaillierte Aufarbeitung von cerebellären okulomotorischen Störungen bei diesen Patienten und insbesondere eine Analyse, ob diese einen sensitiven klinischen Marker für eine zugrunde liegende cerebelläre Ätiologie darstellen und (3) eine Beschreibung der relativen Häufigkeit anderer charakteristischer cerebellärer Symptome, wie z.B. des 3-Hz Sway. Darüber hinaus wurde das gleichzeitige Auftreten verschiedener cerebellärer Symptome, Okulomotorikstörungen und anderer klinischer Beschwerden evaluiert.

Methoden

Von initial 5400 Patienten, die sich von 2011 bis 2015 in der Ambulanz des Schwindel- und Gleichgewichtszentrum vorgestellt hatten, wurden Patienten mit einer cerebellären Erkrankung identifiziert und retrospektiv analysiert. Die Diagnosen wurde nach klinischer Expertenmeinung bzw. nach vorhandenen diagnostischen Kriterien für die sporadische Ataxie unbekannter Ursache (SAOA)⁷¹, Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C)⁴³ und CANVAS (cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome)¹²¹ gestellt. 90 Patienten mit Kleinhirnerkrankungen aufgrund von erworbenen fokalen Läsionen (d.h. Infarkt, Tumor, oder Demyelinisierung) wurden aufgrund der anderen Pathogenese von der weiteren Analyse ausgeschlossen (siehe Abbildung 9). Ausgewertet wurden eine standardisierte Anamnese, klinisch-neurologische, neuro-orthoptische Untersuchung sowie – soweit durchgeführt – apparativ-diagnostische Untersuchungen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 369 Patienten (Durchschnittsalter 67,0 Jahre \pm 15,1, 54% Frauen, Symptombdauer bis zur Diagnose 5,5 \pm 6,9 Jahre) eingeschlossen. Folgende Diagnosen zählten zu den häufigsten: SAOA in 26%, idiopathisches DBN-Syndrom (20%), CANVAS (10%), episodische Ataxie Typ 2 (EA2, 7%), MSA-Typ cerebellär (6%) (siehe Abbildung 9). Es erfolgte darüber hinaus auch eine Analyse von ätiologisch zugeordneten Gruppen (siehe Abbildung 10). 81% litten unter dauerhaften Schwindelbeschwerden, 31% unter Schwindelattacken und 21% sowohl unter dauerhaften Beschwerden als auch unter Attacken. Neuro-orthoptisch hatten 95% der Patienten eine sakkadierte Blickfolge, 80% Blickhaltstörungen und 64% eine gestörte Fixationssuppression des vestibulookulären Reflexes, 24% einen zentralen Fixationsnystagmus (in 64% dieser Fälle einen Downbeatnystagmus sowie 23% einen Rebound-Nystagmus). Primäre Augenfehlstellung zeigten 84% der Patienten in der Nähe und 50% der Patienten in der Ferne. Elf Prozent der Patienten hatten isolierte dezente cerebelläre Okulomotorikstörungen ohne sonstige motorische Kleinhirnsymptome oder andere typische cerebelläre Zeichen (siehe Abbildung 11 A). In der Posturographie wurde bei 16% der Patienten ein typischer 3 Hz Sway festgestellt (siehe Abbildung 11 B).³⁴

Schlussfolgerungen

Diese Kohortenstudie zeigte die klinische Relevanz eines „cerebellären Schwindels“, da etwa 10% der Ambulanzpatienten unter einer cerebellären Erkrankung leiden. Darüber hinaus handelte es sich um die erste klinisch standardisierte diagnostische Aufarbeitung einer Studienkohorte von Patienten mit cerebellären Erkrankungen und Schwindel. Es konnten die Häufigkeiten von typischen cerebellären Befunden in dieser Kohorte aufgezeigt werden. Zusammenfassend zeigte sich anhand dieser Daten, dass der diagnostische Schlüssel für Patienten mit cerebellären Erkrankungen und Schwindel und Gleichgewichtsstörungen die dezidierte, insbesondere auch neuroorthoptische Untersuchung darstellt, da cerebelläre Augenbewegungsstörungen ein wesentlicher Bestandteil bei cerebellären Erkrankungen sind.³⁴

CEREBELLAR DIAGNOSES 2011-2015

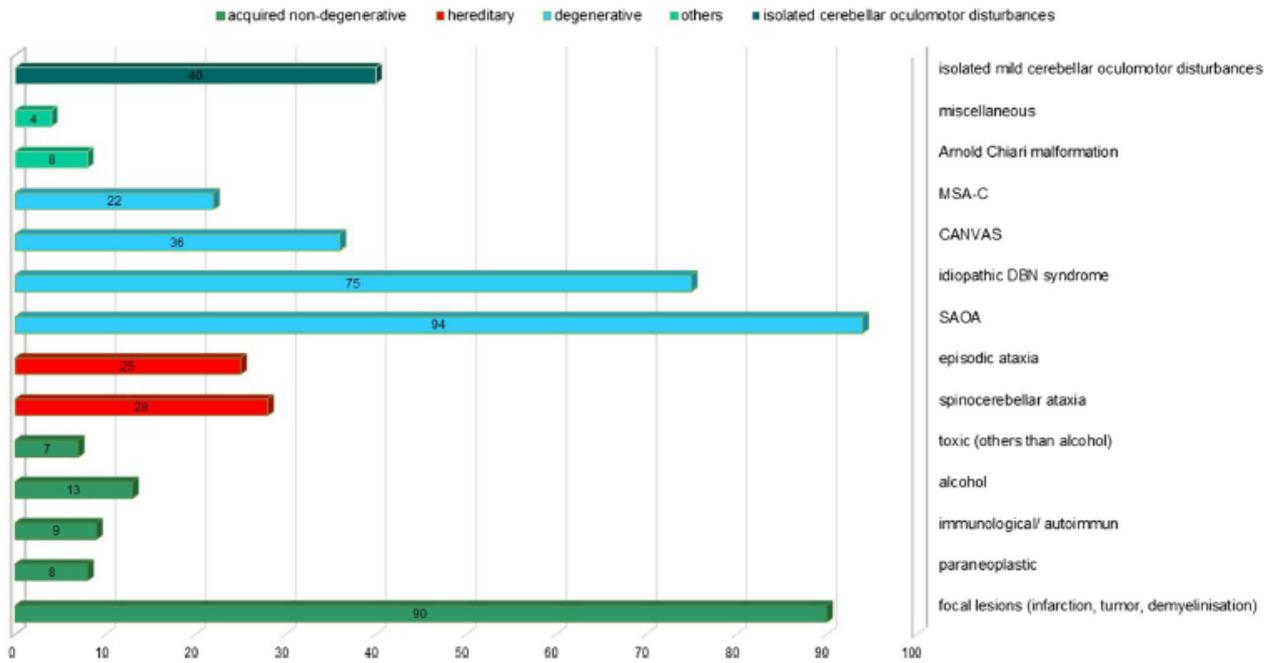


Fig. 1 Etiology of different cerebellar disease in 459 patients in the German Center for Vertigo and Balance Disorders in Munich between 2011 and 2015. MSA-C multiple system atrophy of cerebellar type; CANVAS cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome; DBN downbeat nystagmus; SAOA sporadic adult-onset degenerative ataxia. Absolute numbers are given

Abbildung 9: Ätiologie der unterschiedlichen cerebellären Diagnosen.³⁴

Table 1 Cohort characteristics

Variable	All (n = 369)	Degenerative (n = 267)	Hereditary (n = 50)	Acquired non-degenerative (n = 52)	p value
Age at manifestation	61.5 ± 17.3	66.0 ± 13.5	40.1 ± 20.7	58.9 ± 15.6	< 0.001
Age at diagnosis	67.0 ± 15.1	71.0 ± 12.4	50.5 ± 16.9	62.0 ± 14.2	< 0.001
Female	198 (54%)	153 (57%)	18 (36%)	27 (52%)	0.0207
Years till diagnosis	5.5 ± 6.9	5.0 ± 6.1	10.4 ± 9.9	3.1 ± 5.1	< 0.001
Positive family history	39 (11%)	11 (4%)	26 (52%)	2 (4%)	< 0.001
SARA	14.1 ± 6.6	13.2 ± 5.8	13.1 ± 5.3	28.8 ± 4.6	< 0.001

Abbildung 10: Table 1 zeigt die klinischen Charakteristika der Studienkohorte unterteilt nach verschiedenen Ätiologien (degenerativ, genetisch/hereditär und erworben-nicht degenerativ).³⁴

Abbildung 11: Häufigkeit verschiedener charakteristischer Befunde der neuro-orthoptischen Untersuchung (A) sowie typischer klinischer Befunde (B) bei ausgewählten Kleinhirnkrankheiten.

Abkürzungen: SAOA: sporadische degenerative Ataxie im Erwachsenenalter; DBN: Downbeatnystagmus Syndrom, CANVAS: Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome; MSA-C: Multiple Systematrophie – cerebellärer Typ; SCA: spinocerebelläre Ataxie; VOR: vestibulookulärer Reflex.³⁴

3.2. Bestimmung genetischer Faktoren beim Downbeatnystagmus-Syndrom

Strupp M, Wollenteit S, Hartmann AM, Giegling I, Feil K, Konte B, Maul S, Rujescu D. A Variation in FGF14 is Associated with Downbeat Nystagmus in a Genome-wide Association Study. In Press/Accepted Frontiers in Neuro-Otology 2019

Hintergrund

Beim Downbeatnystagmus-Syndrom handelt es sich um die häufigste Form eines erworbenen persistierenden zentralen Fixationsnystagmus, der häufig mit anderen cerebellären Okulomotorikstörungen assoziiert ist¹³². Trotz der charakteristischen klinischen Merkmale bleibt die Ätiologie des Downbeatnystagmus häufig unklar¹³²; hierbei handelt es sich um ein sog. idiopathisches Downbeatnystagmus-Syndrom.

Methoden

In interdisziplinärer Zusammenarbeit erfolgte eine genomweite Assoziationsstudie zur Identifikation genetischer Varianten beim idiopathischen Downbeatnystagmus-Syndrom. 106 Patienten mit einem Downbeatnystagmus-Syndrom und 2609 gesunde Kontrollen europäischer Abstammung wurden eingeschlossen. Genetische Assoziationen wurde unter Verwendung von acht Millionen genetischen Varianten bewertet.

Ergebnisse

Es konnte bei den Patienten eine Variation des Chromosoms 13 identifiziert werden, auf dem sich das Fibroblasten-Wachstumsfaktor 14-Gen (FGF14) befindet.¹¹⁸ FGF14 wird in cerebellären Purkinje-Zellen exprimiert und ist mutmaßlich an der Regulation neuronaler Natrium-, Kalium- und Calciumkanäle beteiligt.¹¹⁸ Eine Reduktion führt zu einer verringerten Erregbarkeit der Purkinje-Zellen, was mit pathophysiologischen Überlegungen zur Ätiologie des Downbeatnystagmus übereinstimmt^{3, 24}.

Schlussfolgerungen

In dieser Studie konnte ein potenzieller genetischer Marker für das idiopathische Downbeatnystagmus-Syndrom identifiziert werden.¹¹⁸

3.3. Untersuchungen beim orthostatischen Tremor

3.3.1. Epidemiologie und Langzeitverlauf des orthostatischen Tremors

Feil K, Böttcher N, Guri F, Krafczyk S, Schöberl F, Zwergal A, Strupp M. Long-term course of orthostatic tremor in serial posturographic measurement. Parkinsonism Relat Disord. 2015 Aug;21(8):905-10. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.05.021.

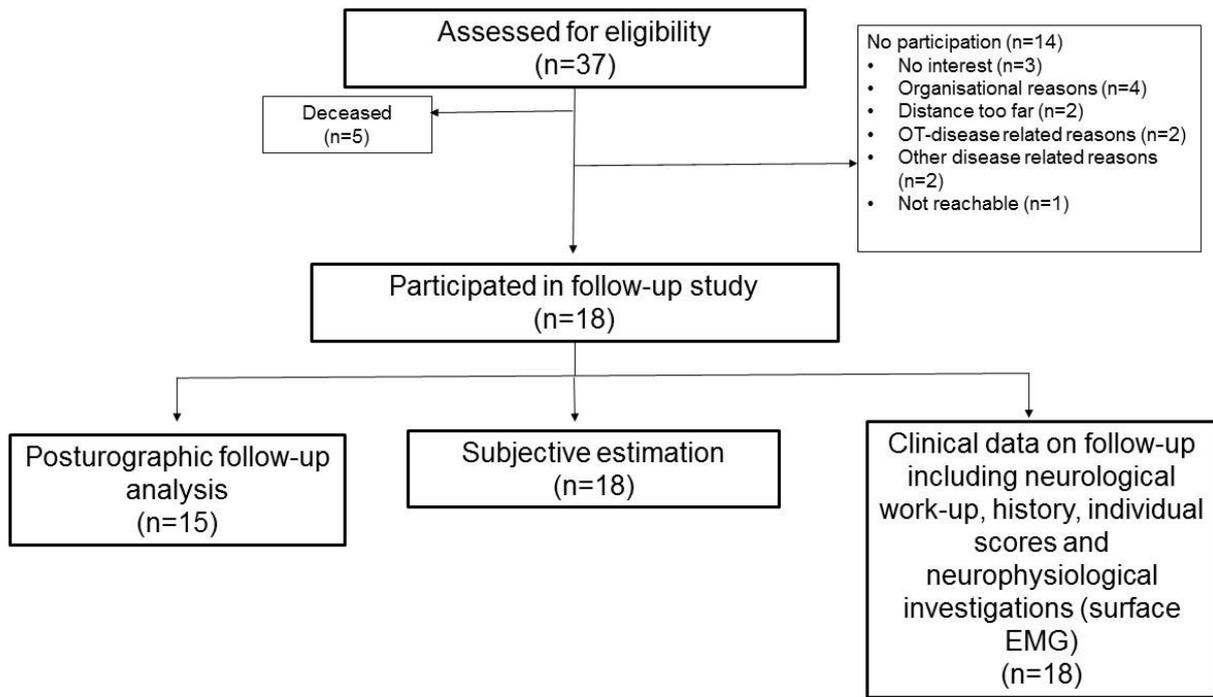
Feil K, Böttcher N, Guri F, Krafczyk S, Schöberl F, Zwergal A, Strupp M. Response to the letter regarding our publication "Long-term course of orthostatic tremor in serial posturographic measurement". Parkinsonism Relat Disord. 2015 Jul 27. pii: S1353-8020(15)00313-2. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.07.022

Hintergrund

Der primäre orthostatische Tremor ist eine seltene neurologische Erkrankung unbekannter Pathophysiologie, die durch einen hochfrequenten Tremor hauptsächlich der Beine im Stehen gekennzeichnet ist und erstmals 1984 beschrieben wurde.^{54, 127} Die Erkrankung ist assoziiert mit einem pathognomonischen 13-20 Hz Sway, einer synchronisierten Muskelaktivität während posturaler Aktivität.^{22, 127} Die Patienten klagen klinisch über Schwindel, Gleichgewichtsstörungen sowie eine Stand- und Gangunsicherheit.^{22, 127} Die Diagnose kann durch eine Oberflächen-EMG-Untersuchung im Stehen, z.B. abgeleitet vom M. quadriceps femoris, bestätigt werden. Ein orthostatischer Tremor kann symptomatisch oder primär sein. Frühere neurophysiologische und Bildgebungsstudien deuten auf einen spontanen zentralen Oszillator im Bereich des Pons oder des Cerebellums hin.^{7, 133} Bei Patienten mit einem symptomatischen orthostatischen Tremor konnten diese Vermutungen gestützt werden, bei Patienten von Hirnstammläsionen im Bereich des Pons^{7, 39} sowie bei Kleinhirnatrophie.^{103, 104} Ziel dieser Studie war es, den Langzeitverlauf der Erkrankung zu untersuchen. Dazu erfolgten eine subjektive Selbsteinschätzung der Patienten und eine objektivierbare Erfassung der Symptomatik mittels einer seriellen Posturographie.⁷² Zusätzlich erfolgte eine Erhebung weiterer epidemiologischer und standardisierter klinischer Daten.

Methoden

Eine klinische Kohorte von 37 Patienten mit der Diagnose eines primären orthostatischen Tremors wurden für die Längsschnitt-Follow-up Studie gescreent; 18 Patienten stimmten der Studienteilnahme zu (siehe Abbildung 12). Im Rahmen der Studie wurden alle Patienten einer standardisierten neurologischen Untersuchung und neuro-orthoptischen Untersuchung unterzogen. Die Erfassung von Stürzen und Lebensqualität erfolgte mittels standardisierten Scores, u.a. die aktivitätsspezifische Balance-Confidence-Skala¹⁰⁰, die Falls-Efficacy-Scale-International¹³⁵ und der Euro-QoL-5D-5L-Fragebogen⁵⁶. Posturographische Aufzeichnungen wurden bei der Nachuntersuchung durchgeführt und in 15 Fällen mit früheren klinischen posturographischen Messungen verglichen.²⁶

Abbildung 12: Flussdiagramm zum Studienablauf²⁶

Ergebnisse

In dieser Kohorte mit 18 Patienten ($70,5 \pm 5,7$ Jahre, 44,4% Männer) betrug die mittlere Symptombdauer $14,1 \pm 6,8$ Jahre. Subjektiv berichteten 78% der Patienten über ein Fortschreiten der Krankheit (siehe Abbildung 13). In der Posturographie (durchschnittlicher Verlauf $5,4 \pm 4,0$ Jahre) zeigte sich ein signifikanter Anstieg des „Gesamtschwankens“ (ausgedrückt durch den „Total Sway Path“, Bedingung „auf festem Boden mit offenen Augen“) von $2,4 \pm 1,3$ auf $3,4 \pm 1,4$ m/min ($p=0,022$) und der total „root mean square“ (RMS) Werte von $9,8 \pm 4,3$ bis $12,4 \pm 4,8$ mm ($p=0,028$) (siehe Abbildung 14) und damit eine objektivierbare messbare Progredienz der Erkrankung bei gleichbleibender mittlerer Frequenz des Tremors ($14,7 \pm 1,9$ Hz und $14,9 \pm 2,0$ Hz bei der Nachuntersuchung). Diese Ergebnisse lassen sich nicht durch das biologische Altern der Patienten erklären. Klinisch hatten die meisten Patienten Zeichen einer cerebellären Dysfunktion, insbesondere in der neuro-orthoptischen Untersuchung; ein erheblicher Teil litt auch unter propriozeptiven Defiziten (siehe Abbildung 15).²⁶

Schlussfolgerungen

Diese Follow-up-Studie zeigte, dass es sich beim primären orthostatischen Tremor um eine progrediente, neurodegenerative Erkrankung handelt. Die klinischen Ergebnisse mit cerebellären Okulomotorikstörungen können auf eine mögliche Pathophysiologie hindeuten mit entsprechenden therapeutischen Implikationen.

Table 1
Group-level clinical data of patients with primary orthostatic tremor collected at follow-up study visit.

Sex	Age	Duration of disease (years)	Subjective course of disease	Family history of neurological disease	Alcohol abuse in history	Sensitivity to alcohol consumption	Subjective course of the symptoms over the day	Current medication for OT	Subjective efficacy
8 male/ 10 female	Mean age: 70.5 ± 5.7 years (range 54–78) Female: mean age 68.2 ± 6.9 Male: mean age 74.4 ± 2.3	Mean 14.1 ± 6.8 years (range 1–26).	3 patients: improvement (patient no. 1, 2, 16) 1 patient: stable (patient no. 17) 14 patients: worsening	6 patients: positive ED: patient no. 1, dementia: patient no. 2, 18 Neuropathy: patient no. 12 OT: patient no. 6, 11 ^a (mother) 12 patients: unremarkable	12 patients: no 6 patients: yes	5 patients: not reported 6 patients: none 3 patients: subjective improvement 4 patients: subjective worsening	2 patients: increase 8 patients: decrease 8 patients: constant	10 patients on medication 8 patients: no medication	4 Yes 6 no

Groups' characteristics, presented as group-level data and categorized by gender, age, duration of disease (since the beginning of symptoms), anamnestic features and medication for orthostatic tremor. Abbreviations: OT = orthostatic tremor, ED = encephalomyelitis disseminata, f = female, m = male. For individual data see [Supplemental material Table 1](#).

^a Patients no. 6 and 11: siblings.

Abbildung 13: Zusammenfassung der klinischen Patientendaten bei der Studiervisite²⁶

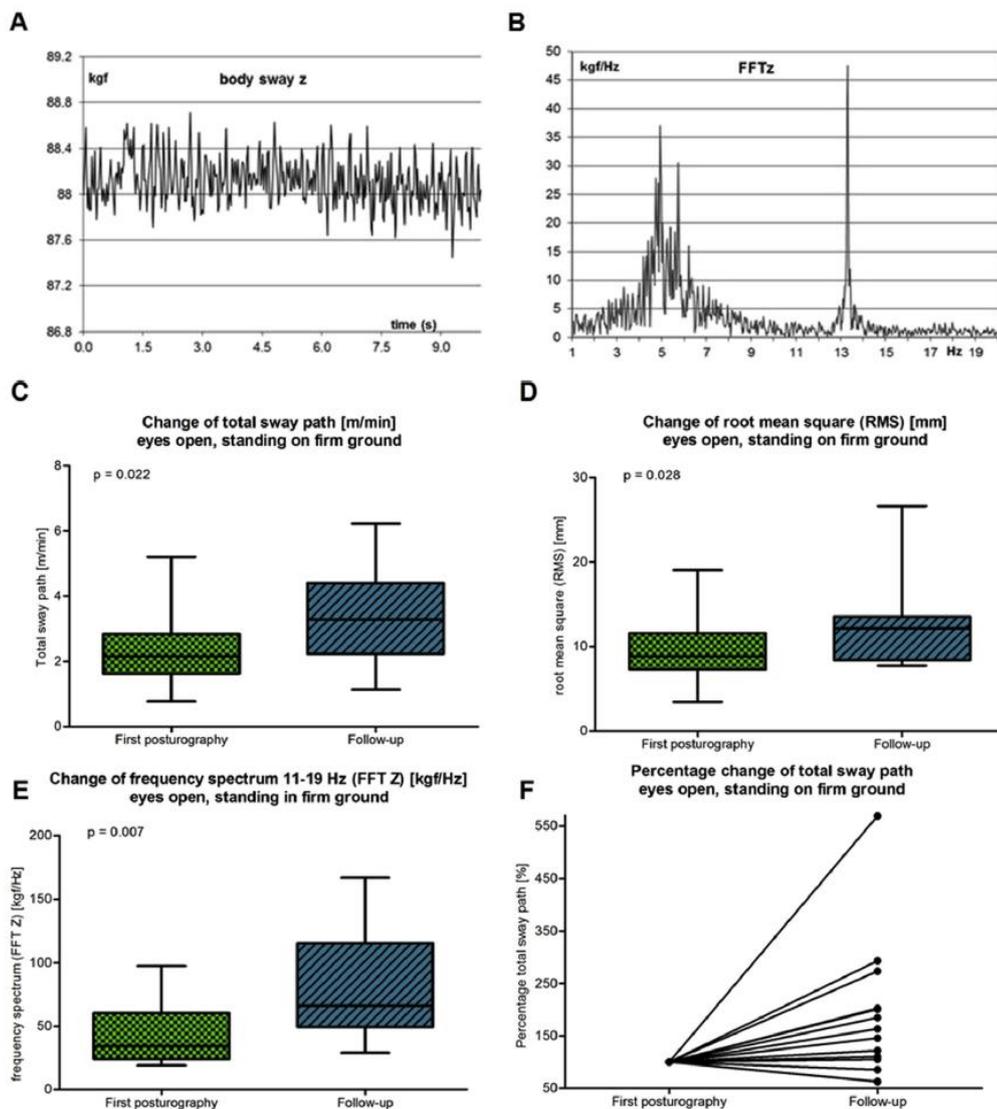


Fig. 1. A and B: Body sway path and frequency plot of one patient (patient no. 14) standing on firm ground with eyes open showing two frequency peaks at 5.0 Hz and (typical orthostatic tremor frequency peak) at 13.5 Hz (C–F): Changes of posturographic measurements in follow-up showed by total sway path (SP) values [m/min] (C), total root mean square values (RMS) [mm] (D) and integral of the frequency spectrum on the z axis (FFT Z) 11–19 Hz [N/Hz] (E) of patients with primary orthostatic tremor (OT) standing on firm ground with eyes open, changes of SP in percent starting at normalized first value at 100% (F).

Abbildung 14: Darstellung der Ergebnisse der Verlaufs-Posturographie²⁶

Table 2

Clinical data of patients containing frequency of OT at first clinical visit and characteristics of OT at study visit as well as clinical data collected at study follow-up visit.

Patient	Sex	Age	Frequency of tremor (Hz) at first examination	Frequency of tremor (Hz) at follow-up	Duration of disease (years)	Duration of follow-up (months)	Neuro-ophthalmological findings	Neurological findings	Impaired ankle reflexes and pallhypoesthesia or pallanaesthesia	Postural instability	Romberg
1	f	54	17.2	17.0	7	17	1, SVV deviation	3	no	yes	positive
2	f	73	16.3	16.5	26	15	1, 2, 6, ocular torsion		yes	yes	positive
3	m	77	16.8	5.3/17.5	23	137	1, 2, 3 (left), 7, horizontal periodic alternating nystagmus	1, 2, 3	yes	yes	positive
4	m	72	14.0	13.5	23	31	1, 5 (bilateral)	3, 6	yes	yes	positive
5	f	62	16.0	16.0	15	63	1, 3 (downbeat), SVV deviation	1, 2, 3	yes	yes	positive
6 ^a	m	72	14.5		16	/	1, 2, 3 (downbeat), 5 (bilateral)	1, 2, 3	yes	yes	positive
7	f	72	5.5/11.5/16.5	5.5/11.0/17.0	8	37	1, 2, 3 (left), 5 (bilateral)	1, 2, 3, 4, 5, 6	yes	yes	positive
8	f	63	13.5	14.0	15	86	1, 2, 3 (left); SVV deviation	1, 2, 6	yes	yes	negative
9	f	69	5.5/15.5	5.5/15.0	19	134	1, 2, 6	1, 2, 3, 4, 5, 6, head tremor	yes	yes	positive
10	m	72	16.7	17.0	10	137	1	1, 2, 6	yes	no	negative
11 ^a	f	78	14.0		18	/	1, 2, 5 (bilateral), hypometric saccades	1, 2, 3, 4	yes	yes	positive
12	f	72	15.5	16.0	20	135	1	1, 2, pronation forearm holding test	yes	yes	positive
13	m	77	14.0	14.5	18	105	1, 2, 5 (bilateral), ocular torsion unilaterally	1, 2, 5	yes	yes	positive
14	m	73	11.0	11.5	8	36	1	2, 3, 5, muscle atrophy of lower limb (right > left) (right > left)	yes	yes	positive
15	m	71	13.5	13.0	1	1	1, 2, 3 (left), 5 (bilateral), 6, hypometric saccades, SVV deviation	1, 2, 3, 8	yes	yes	positive
16	f	72	10.5	11.0	5	3	1, 6 (vertical), hypometric saccades	bradydysdiadochokinese of tongue, 8, pronation forearm holding test	no	yes	positive
17	m	73	7.2/14.2	7.3/14.0	11	51	1, 2, 5 (unilateral right)	2, 3, 6, 7	yes	yes	positive
18	f	67	15.5		9	/	1, 2, 3 (left), 5 (bilateral)	2, 5, 6, drooping mouth on right side	yes	yes	positive

Clinical characteristics of the patients with primary orthostatic tremor, categorized by patient number, neuro-ophthalmological and neurological findings and symptoms. Abbreviations: f = female, m = male.

Neuro-ophthalmological findings: 1 = saccadic smooth pursuit; 2 = gaze-evoked nystagmus; 3 = head-shaking nystagmus; 4 = rebound nystagmus; 5 = pathological head-thrust test (uni- or bilateral); 6 = impaired visual fixation suppression of the VOR; 7 = pathological optokinetic reflex; SVV: subjective visual vertical.

Neurological findings: 1 = dysmetria in nose-finger-test, 2 = tremor in finger chase, 3 = abnormal heel-shin slide, 4 = irregular fast alternating hand movements, 5 = intention tremor, 6 = postural tremor, 7 = rigidity, 8 = dysarthria.

^a Patients no. 6 and 11: siblings.

Abbildung 15: Klinische Daten der einzelnen Studienpatienten.²⁶

3.3.2. Pathologische ponto-cerebello-thalamo-kortikales Netzwerk beim primären orthostatischen Tremor im Liegen und Stehen

Schöberl F, Feil K, Xiong G, Fougère la C, Jahn K, Brandt T, Strupp M, Dieterich M. Imaging of the cerebral orthostatic tremor network during stance. *Brain*. 2017 Jan;140(1):83-97. doi: 10.1093/brain/aww268.

Hintergrund

Da wie unter 3.3.1 (Epidemiologie und Langzeitverlauf des orthostatischen Tremors) die Pathogenese des primären orthostatischen Tremors bislang nicht eindeutig geklärt ist, sollte im Rahmen einer weiteren Studie mit einer Teilgruppe der bereits beschriebenen Kohorte mit funktioneller Bildgebung das oszillatorische Netzwerk bei Patienten mit primärem orthostatischem Tremor identifiziert werden und ihre Veränderungen während unterschiedlicher Körperpositionen dargestellt werden.

Methoden

Zehn Patienten mit primärem orthostatischem Tremor und 10 altersgematchte Kontrollpersonen erhielten aufeinander folgende 18F-Fluordeoxyglucose-Positron-Emissions-Tomographien an separaten Tagen mit unterschiedlichen Aufgaben (Liegen vs. Stehen). Die Ergebnisse wurden sowohl zwischen den beiden Gruppen als auch zwischen den verschiedenen Bedingungen verglichen. Die klinisch-neurologische und neuro-orthoptische Untersuchung sowie apparativ-diagnostische Untersuchung mittels Oberflächen-EMG und Posturographie (Abbildung 16) der Patienten sowie die verwendeten Scores wurde bereits beschrieben (siehe 3.3.1); die Kontrollpersonen erhielten die gleichen Untersuchungen.

Ergebnisse

Die klinischen Charakteristika der Patientenkohorte (Durchschnittsalter 69.9 ± 5.8 Jahre, Streuung 56-74, durchschnittliche Symptombdauer $14,4 \pm 6,0$ Jahre) sind in Abbildung 17 dargestellt. Alle Patienten wurden klinisch symptomatisch behandelt (Gabapentin, Primidon, Clonazepam, Pregabalin), wobei 60% der Patienten über eine fehlende Wirksamkeit der Medikation klagten. Die Medikation wurde vor den Studienuntersuchungen ausgeschlichen, um eine Überlagerung der Ergebnisse durch Behandlungseffekte zu verhindern. Die Scores des „Dizziness Handicap Inventory“ (DHI) und des Becks Depressionsinventar (BDI) waren in der Patientengruppe signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe. Alle Patienten mit einem orthostatischen Tremor, jedoch kein Kontrollpatient, zeigten den typischen 13-18 Hz-Tremor unter Standbedingungen (siehe Abbildung 16). Alle Patienten mit einem orthostatischen Tremor zeigten im Liegen einen signifikant erhöhten regionalen cerebralen Glukosemetabolismus im pontinen Tegmentum, posterioren Kleinhirn (einschließlich Ncl. dentati), im posterolateralen Anteil des Thalamus sowie im primär motorischen Kortex bilateral verglichen mit dem altersgematchten Kontrollkollektiv. Diese Veränderungen des Glukosestoffwechsels konnten auch im Stehen beobachtet werden. Der cerebrale Glukosemetabolismus war relativ verringert in mesiofrontalen kortikalen Bereichen sowie bilateral in der anterioren Insel sowohl im Stehen als auch Liegen. Der mesiofrontale Hypometabolismus korrelierte mit einer erhöhten Körperschwankung in der Posturographie (siehe Abbildung 18).⁹⁹

Schlussfolgerungen

Im Rahmen der Studie konnte die Theorie eines ponto-cerebello-thalamo-kortikalen oszillatorischen Netzwerks bestätigt und identifiziert werden (siehe Abbildung 19). Bemerkenswert war, dass das Aktivierungsmuster sowohl im Stehen als auch im Liegen ohne klinische Manifestation präsent war.⁹⁹ Im Vergleich zu anderen Tremorarten scheint beim primären orthostatischen Tremor die Beteiligung des pontinen Tegmentums pathophysiologisch relevant zu sein. Störungen im Bereich des pontinen Tegmentums wurden bislang vor allem bei zentralen oszillierenden Augenbewegungsstörungen beschrieben. Die beobachtete mesiofrontale Deaktivierung schien ein weiteres charakteristisches Merkmal des primären orthostatischen Tremors zu sein und spielte wohl eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der posturalen Instabilität während längerem Stehen.⁹⁹

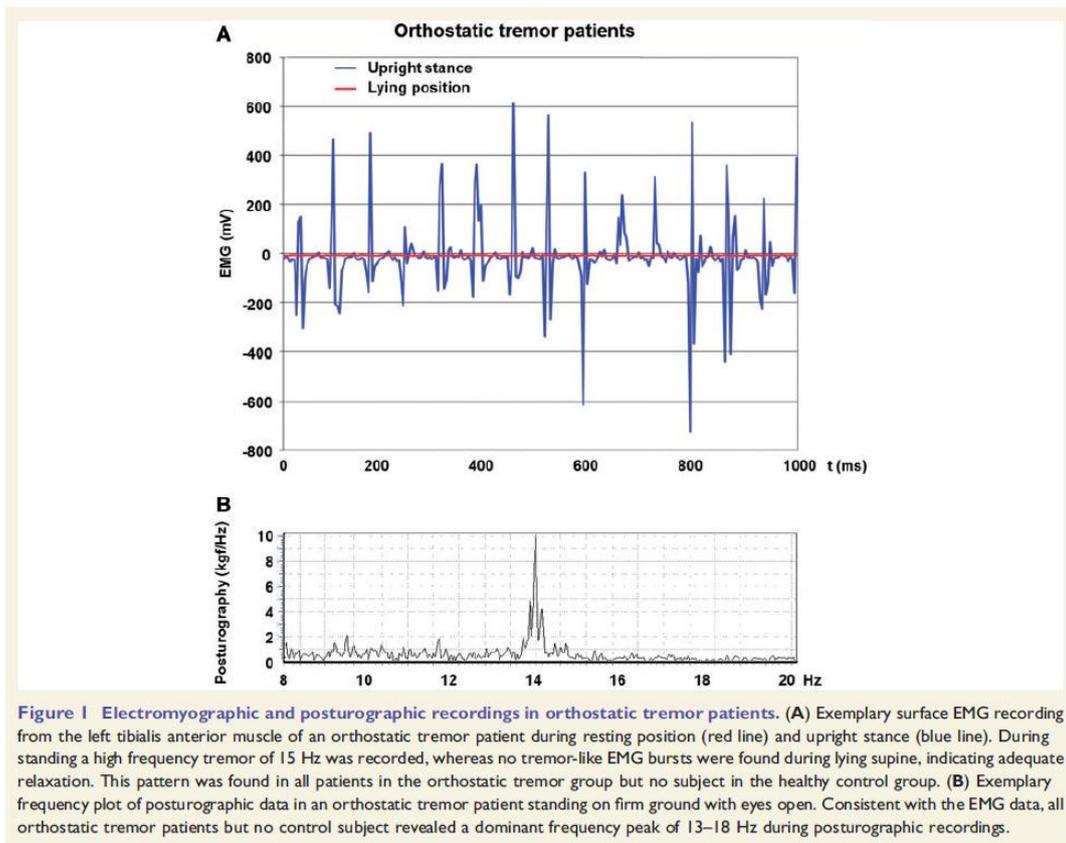


Abbildung 16: Beispiel einer Oberflächen-EMG Untersuchung in verschiedenen Positionen sowie der Posturographie bei einem Patienten mit primären orthostatischen Tremor.⁹⁹

Table 1 Patient characteristics

Patient	Sex	Age	Tremor frequency (Hz)	Duration (years)	Medication	Neurological findings	BDI score	DHI score
1	F	56	17.2	7	Baclofen 15 mg/d	1, 4	14	42
2	F	64	16.0	15	Gabapentin 600 mg/d	1, 2, 3, 4	10	76
3	M	72	14.0	23	Gabapentin 1800 mg/d	1, 3, 4	8	16
4	M	73	16.7	10	Gabapentin 1200 mg/d	1, 2, 4	13	72
5	F	68	15.5	20	Clonazepam 2 mg/d	1, 2, 4	14	68
6	M	74	14.2	11	Gabapentin 1800 mg/d	1, 2, 3, 4, 5	17	64
7	M	73	13.5	23	None	1, 3, 4	12	48
8	F	73	16.5	8	Primidone 500 mg/d Clonazepam 2 mg/d	1, 2, 3, 4	24	84
9	M	73	14.5	16	Clonazepam 1 mg/d	1, 2, 3, 4	10	44
10	F	73	14.2	11	Gabapentin 1200 mg/d	1, 2, 4, 5	25	60

Overview of clinical characteristics of orthostatic tremor patients including neurological findings, medication and subjective sources for balance impairment, depression and anxiety. F = female; M = male; neurological findings: 1 = postural instability, 2 = dysmetria, dysidiadochinesia or intention tremor upper limbs (uni- or bilateral), 3 = dysmetria lower limbs (uni- or bilateral), 4 = diminished ankle reflexes and/or reduced vibration sense, 5 = rigidity, 6 = dysarthria; Beck Depression Inventory (BDI): 0–8: no depression, 9–13: minimal depression, 14–19: minor depression, 20–28: moderate depression, 29–64: major depression; Dizziness Handicap Inventory (DHI): 0–15: no handicap in everyday life, 16–34: minor handicap 35–52: moderate handicap, > 52: major handicap.

Abbildung 17: Klinische Daten der Patienten.⁹⁹

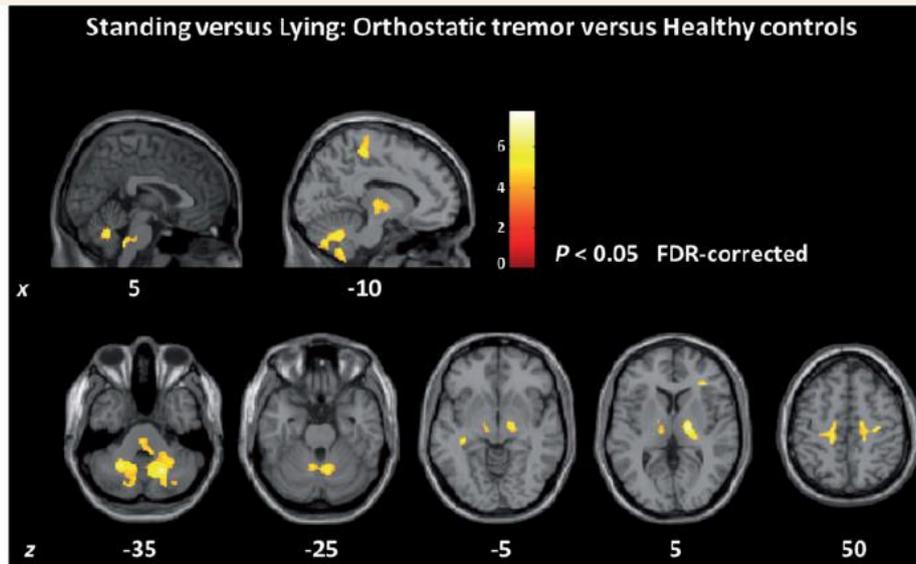


Figure 2 Comparison of cerebral glucose metabolism during standing versus lying in the orthostatic tremor and healthy control group. During standing compared to lying rCGM was relatively increased in the pontine brainstem tegmentum, dentate nuclei, paravermal and vermal cerebellum, ventral intermediate nucleus and ventral posterolateral nucleus of the thalamus as well as primary motor cortex in patients with orthostatic tremor ($P < 0.05$ FDR-corrected). See Table 2 for a summary of areas of regional glucose uptake change including the anatomical labelling, Talairach coordinates (x,y,z), cluster size, Z- and T-scores and significance levels.

Abbildung 18: Vergleich des cerebralen Glukosemetabolismus im Stehen und Liegen bei Patienten mit primären orthostatischen Tremor im Vergleich mit einem gesunden Kontrollkollektiv.⁹⁹

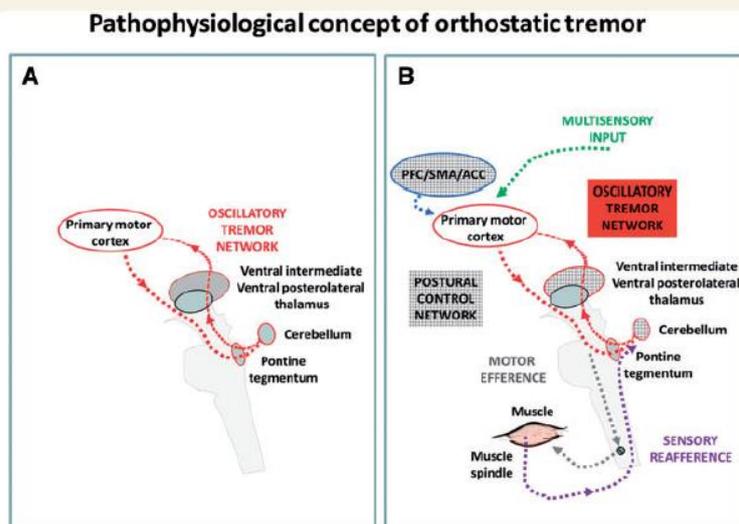


Figure 6 A hypothetical pathophysiological concept of an orthostatic tremor oscillatory circuit and its modulation during upright stance and locomotion. (A) During the resting condition an intrinsic oscillatory circuit exists but there is no apparent clinical tremor (red). The circuit comprises the pontine brainstem tegmentum, the cerebellum, ventral intermediate and posterolateral nucleus of the thalamus, and primary motor cortex bilaterally. All these components may have oscillatory properties, but the pontine tegmentum may play a pivotal role in tremor generation compared to other tremor disorders. (B) Upright stance triggers the network oscillations and consequently causes clinical signs and symptoms. Potential modulatory factors are the following: (i) proprioceptive afferents from the muscle spindle or vestibular afferents from the labyrinths project to the cerebellum and thalamus (purple); (ii) cortical multisensory inputs to the primary motor cortex (green) affect transmission of oscillatory activation to motor efferent pathways (grey); (iii) key structures of the cerebral network of postural control, namely the cerebellum, the thalamus and prefrontal cortex areas (indicated as chequered areas) show a great overlap with the ponto-cerebello-thalamo-cortical areas involved in pathophysiology of primary orthostatic tremor. Deactivations in mesiofrontal areas important for postural control such as the medial prefrontal cortex (PFC), anterior cingulate cortex (ACC) and supplementary motor area (SMA) may contribute to uncoupling of coherence between the cerebral hemispheres and affect the oscillatory network via the primary motor cortex; and (iv) walking could reduce orthostatic tremor either by an alteration of proprioceptive feedback or a synchronization of hemispheric rhythmicity.

Abbildung 19: Hypothese zur Pathophysiologie des primären orthostatischen Tremor mit Darstellung des zentralen oszillatorischen Netzwerks.⁹⁹

3.3.3. Dynamische Haltungskontrolle bei Patienten mit primärem orthostatischem Tremor

Möhwald K, Wühr M, **Feil K**, Schenkel F, Schlick C, Jahn K, Dieterich M, Brandt T, Schniepp R. P31. *Gait disturbance in patients with orthostatic tremor. Clinical Neurophysiology, 2018. 129(8): p. e79-e80.*

Hintergrund

Bislang ist nicht bekannt, inwieweit Patienten mit einem primären orthostatischen Tremor während der dynamischen Haltungskontrolle beeinträchtigt sind. Während viele Patienten über eine Linderung der Beschwerden zumindest zu Beginn des Gehens berichten, wurde bislang gezeigt, dass die Tremoraktivität dennoch auch während des Gehens anhält.¹³⁴ Dieses kann sowohl die zentrale als auch periphere Rückkopplungskontrolle des Gangs bei diesen Patienten beeinflussen. Außerdem wurde bislang gezeigt, dass der hochfrequente Tremor in den Beinen die afferente propriozeptive Signalgebung bei Patienten mit einem primären orthostatischen Tremor erheblich beeinträchtigt.³⁷ Denkbar wäre daher, dass auch der primäre orthostatische Tremor mit einer bestimmten Gangstörung assoziiert ist, wie es zum Beispiel auch beim essentiellen Tremor mittlerweile bekannt ist.¹⁰⁷ Ziel dieser bislang nicht veröffentlichten Studie war es daher, mögliche Beeinträchtigungen des Gehens und der dynamischen Haltungsverstärkung bei Patienten mit einem primären orthostatischen Tremor zu evaluieren.

Methoden

Das unter 3.3.1 beschriebene Patientenkollektiv erhielt zusätzlich eine standardisierte Ganganalyse mittels GAITRite® Sensormatte und wurde mit einem altersgematchten gesunden Kontrollkollektiv verglichen. Sieben verschiedene Bedingungen wurden ausgewertet: Gehen mit bevorzugter, langsamer und maximaler Geschwindigkeit, mit Kopfhebung, geschlossenen Augen und unter Durchführung von Dual-Task-Aufgaben (kognitiv, motorisch).⁸²

Ergebnisse

Die Patienten zeigten im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikante Beeinträchtigung des Gehens, u.a. gekennzeichnet durch eine erhöhte Gangvariabilität. Die Ganggeschwindigkeit war moderat verlangsamt bei verkürzter Schrittlänge und mehr Unterstützung. Beim langsamen Gehen wurde die Gangstörung noch deutlicher. Ein Drittel der Patienten berichtete anamnestisch von krankheitsbedingten Sturzereignissen.⁸²

Schlussfolgerungen

Der primäre orthostatische Tremor war mit einer spezifischen Gangstörung assoziiert mit einem breiten Gangmuster, das typisch bei Störungen des Kleinhirns ist. Die Zunahme der Ganginstabilität bei visueller Perturbation deutete zudem auf ein propriozeptives Defizit hin, während die Zunahme unter Dual-task-Aufgaben kognitive Verarbeitungsdefizite widerspiegeln könnte.⁸²

4. Therapie cerebellärer Syndrome und Okulomotorikstörungen

Die Behandlung von degenerativen cerebellären Ataxien und Kleinhirnerkrankungen ist schwierig, nachdem die meisten Pharmakotherapiestudien bislang negativ waren.¹³⁶ Ziel wäre eine ursächliche Behandlung der zugrundeliegenden Kleinhirnerkrankung, wobei dies nur in wenigen Ausnahmefällen besonderer seltener Ataxieformen möglich ist, wie bei der Vitamin E- oder Coenzym-Q-Mangel-assoziierten Ataxie, der Refsum Erkrankung, der Xanthomatosis cerebrotendinosus sowie in Teilen bei Niemann-Pick Typ C.^{30, 58, 128} Die symptomatische Therapie von Gangstörungen bei cerebellären Erkrankungen beschränkt sich auf physikalisch-medizinische Maßnahmen mit moderaten Effekten im Langzeitverlauf der degenerativen Erkrankungen.⁵⁸⁻⁶⁰ Aus dem zunehmenden Wissen um die Pathophysiologie cerebellärer Erkrankungen ergeben sich jedoch Möglichkeiten für symptomatische medikamentöse Therapieansätze.⁵⁸⁻⁶⁰

4.1. Symptomatische Behandlung des Downbeatnystagmus Syndrom

Der Downbeatnystagmus gehört zu den häufigsten Formen eines erworbenen persistierenden Nystagmus.^{131, 132} Es handelt sich um einen Fixationsnystagmus, der in Primärposition nach unten schlägt und sich meist bei Seitwärts- und Abblick sowie in Bauchlage verstärkt.⁷⁸ Der Nystagmus manifestiert sich bei 80% der Patienten mit einer Stand- und Gangunsicherheit und bei 40% mit vertikalen Oszillopsien.^{131, 132} Der Downbeatnystagmus beruht meist auf einer beidseitigen Schädigung des cerebellären Flocculus.⁷⁸ Ursachen sind am häufigsten degenerative Kleinhirnerkrankungen, cerebelläre Ischämie oder Arnold-Chiari-Malformation, in Einzelfällen paramediane Läsionen in der Medulla oblongata.^{131, 132} Durch die Störung des Flocculus kommt es zu einer verminderten Freisetzung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und damit zu einer Disinhibition vestibulärer Kerngebiete.⁷⁸

4.1.1. Behandlung mit Aminopyridinen

Feil K*, Claassen J*, Bardins S, Teufel J, Spiegel R, Kalla R, Schneider E, Jahn K, Schniepp R, Strupp M. *Dalfampridine in patients with downbeat nystagmus-an observational study. J Neurol. 2013 Aug;260(8):1992-6.*

Feil K, Claassen J, Bardins S, Teufel J, Habs M, Kalla R, Strupp M. *Transition from downbeat to upbeat nystagmus caused by 4-aminopyridine. J Neurol. 2013 May;260(5):1426-8.*

Strupp M, Feil K, Bardins S, Waidelich R. *4-aminopyridine improves lower urinary tract symptoms (LUTS) in a patient with benign prostatic hyperplasia and downbeat nystagmus syndrome – a case report. Int Neurourol J. 2014 Dec;18(4):221-5. doi: 10.5213/inj.2014.18.4.221*

*Gleichberechtigte Autoren.

Hintergrund

Aminopyridine hemmen die spannungsabhängigen Kalium-Kanäle KV1.5 und führen zu einer verlängerter Repolarisationsdauer mit Verstärkung des entsprechenden Aktionspotentials.¹⁰⁵

Neben klinischen Einsatzmöglichkeiten beim Lambert-Eaton Myasthenie Syndrom¹⁰¹ und bei multipler Sklerose⁵ gibt es Evidenz für die Behandlung von cerebellären Okulomotorikstörungen, Gangstörungen und der episodischen Ataxie^{9, 55, 63, 64, 106, 111, 112, 114}. Die Effekte von Aminopyridinen wurden in verschiedenen prospektiven randomisierten Placebo-kontrollierten Studien untersucht.^{9, 55, 114} Der stärkste Effekt zeigte sich hierbei bei Patienten mit cerebellärer Atrophie.⁶³ Als spezifischer Wirkmechanismus bei cerebellären Erkrankung wurde eine Erhöhung der Ruheaktivität und Erregbarkeit der cerebellären Purkinje-Zellen angenommen, was in-vitro-Experimente bestätigten.²⁴ Weitere tierexperimentelle Arbeiten zeigten außerdem, dass durch Aminopyridine die irreguläre Spontanaktivität von Purkinje-Zellen synchronisiert werden kann.³ Dadurch soll sich über eine erhöhte Freisetzung von GABA der inhibitorische Einfluss von Purkinje-Zellen auf vestibuläre und/oder cerebelläre Kerngebiete verstärken.³ Aufgrund der nur kurzen Halbwertszeit von 4-Aminopyridin wurden die Wirkungen des Retardpräparats Dalfampridin (Fampyra®) bei Patienten mit Downbeatnystagmus klinisch untersucht. Erstmals Aufmerksamkeit erlangte die retardierte Form als symptomatische Therapie der Gangstörung bei Multipler Sklerose.⁴⁵⁻⁴⁷

Methoden

Die Effekte der Medikation mit Fampyra® auf die Slow-Phase Velocity (SPV) und die Sehschärfe („visual acuity“, VA) wurden Downbeatnystagmus-Patienten untersucht mittels einer standardisierten Videookulographie mit Eyesee®-Cam.⁴⁴ Zehn Patienten erhielten über zwei Wochen 10 mg Fampyra® zweimal täglich. Eine Videookulographie erfolgte bei Einschluss, 180 Minuten nach der erstmaligen Einnahme von Fampyra®, nach zweiwöchiger Einnahme und nachfolgend nach einer vierwöchigen Auswaschphase.²⁰

Ergebnisse

Die klinischen Merkmale der Patienten sind in Abbildung 20 ersichtlich. Die mittlere SPV verringerte sich gegenüber dem Ausgangswert von $2,12 \pm 1,72$ °/s (Mittelwert \pm SD) auf $0,51 \pm 1,00$ °/s 180 Minuten nach der Ersteinahme von 10 mg Fampyra® und $0,89 \pm 0,75$ °/s nach zweiwöchiger Einnahme. Nach der Auswaschphase lag die mittlere SPV bei $2,30 \pm 1,6$ °/s (siehe Abbildung 21). Auch die Sehschärfe verbesserte sich signifikant. 50% der Patienten berichteten über Nebenwirkungen, u.a. gastrointestinale Beschwerden und Schwindel.²⁰

Schlussfolgerungen

Die Studie bestätigte die Wirkung von Fampyra® bei insgesamt besserer Tolerierbarkeit und längerer Wirkdauer.²⁰ Im Rahmen der Behandlung konnten weitere pathophysiologische Überlegungen bestätigt werden, insbesondere nachdem sich bei einem Patienten unter der Behandlung initial ein Upbeatnystagmus zeigte.³² In diesem Fall wurde eine vorübergehende Überaktivität der Purkinje-

Zellen und damit eine erhöhte Hemmung der vestibulären Neurone und des M. rectus superior diskutiert. Die erhöhte Hemmung verursachte ein langsames Abdriften, welches durch den dokumentierten Upbeatnystagmus kompensiert wurde.³² Grundsätzlich wird ein ähnlicher Mechanismus auch als mögliche Ursache eines Upbeatnystagmus angenommen.⁹⁰ Bei einem anderen Patienten mit einem idiopathischen Downbeatnystagmus und einer benignen Prostatahyperplasie wurde unter der Behandlung mit Fampyra® eine signifikante Verbesserung der urologischen Symptome dokumentiert. Nachgewiesen wurde diese Verbesserung durch die Uroflowmetrie (siehe Abbildung 22).¹¹⁰ In tierexperimentellen Studien wurden die Effekte verschiedener Kaliumkanalblocker auf das Urothel und den Detrusormuskel, der die Blasenfunktion reguliert, untersucht.⁵⁷ Selektive und nicht-selektive Kaliumkanalblockaden mit 4-Aminopyridin führte zu einer erhöhten Kontraktionsrate des Detrusors im Rattenmodell.⁸⁶ Dementsprechend ist ein direkter Wirkmechanismus möglich. Auf der anderen Seite ist bekannt, dass Aminopyridine die Ausschüttung verschiedener Neurotransmitter beeinflussen und der Detrusormuskel parasymphatisch gesteuert wird.^{48, 95} Zusammenfassend kann ein Einfluss sowohl auf das sympathische als auch parasymphatische autonome Nervensystem diskutiert werden. Unter der Behandlung mit 3,4-DAP beim Lambert-Eaton-Syndrom wurde ebenfalls von einer Verbesserung einer neurogenen Blasenentleerungsstörung berichtet.⁹⁴

Table 1 Clinical characteristics of the patients with downbeat nystagmus, categorised by patient number, gender, age, neuro-ophthalmological findings, other neurological symptoms (Polyneuropathy = impaired ankle reflexes and/or pallesthesia), magnetic resonance imaging (MRI) findings, etiology of downbeat nystagmus and duration of disease (in years) since onset of symptoms

Pat.	Sex/age	Etiology	Duration of disease	Brain-MRI findings	Neuro-ophthalmological findings (apart from DBN)	Polyneuropathy	BVP	Gait
1	F/87	Idiopathic	3	Normal	1, 2, 6, 7, incomplete OTR	No	No	Ataxia
2	F/77	Secondary	2	Cerebellar atrophy	1, 2, 5 (bilateral), 6, 7	Yes	Yes	Ataxia
3	M/80	Idiopathic	2	Normal	1, 2, 5 (bilateral), 6, 7	No	Yes	Normal
4	M/79	Idiopathic	12	Normal	1, 2, 3, 5 (bilateral), 6	Yes	No	Normal
5	M/71	Idiopathic	2	Normal	1, 2, 3, 5	No	No	Ataxia
6	M/72	Idiopathic	9	Normal	1, 2, 3, 6, 7, hypometric saccades downward	No	No	Ataxia
7	F/59	Idiopathic	5	Normal	1, 2, 3, 5, 6, SVV deviation	No	No	Normal
8	F/68	Idiopathic	1	Normal	1, 2, 3, 6, 7	No	No	Normal
9	M/71	Secondary (degeneration)	6	Cerebellar atrophy	1, 2, 3, 5, central positional nystagmus	Yes	No	Ataxia
10	M/65	Idiopathic	2	Unknown	1, 2, 5 (bilateral)	Yes	Yes	Ataxia

BVP bilateral vestibulopathy detected by caloric irrigation, *1* saccadic smooth pursuit, *2* gazed-evoked nystagmus, *3* provocation nystagmus, *4* rebound nystagmus, *5* pathological Head Thrust test developed by Halmagyi and Curthoys (uni- and/or bilateral), *6* impaired visual fixation suppression of the VOR, *7* pathological optokinetic reflex

Abbildung 20: Klinische Merkmale der in der Studie behandelten Patienten.²⁰

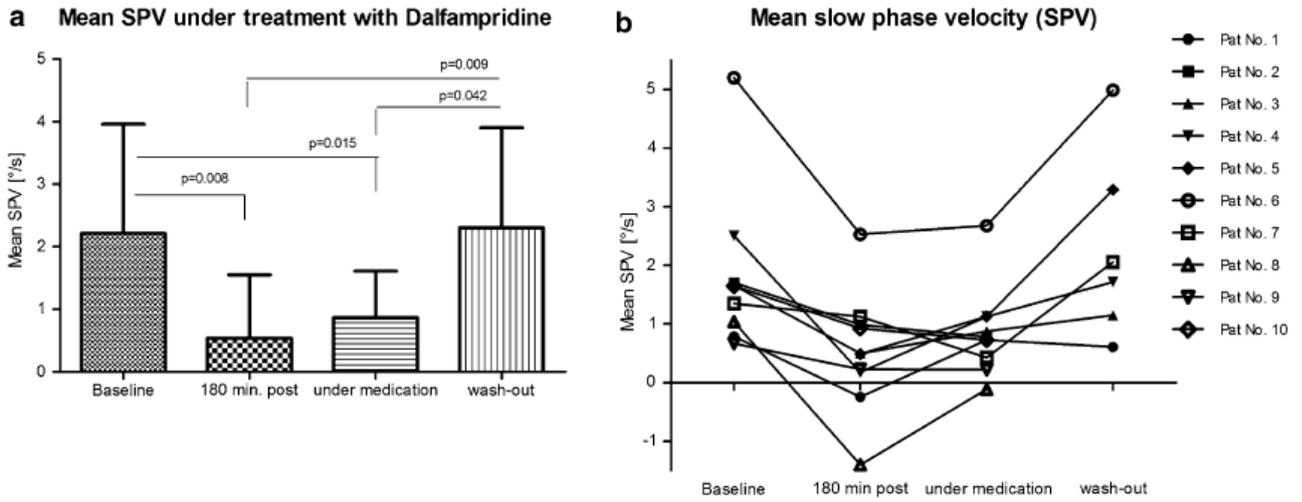


Fig. 2 a Mean SPV of all patients at baseline, 180 min after first drug administration, after 2 weeks of drug administration and after 4 weeks of wash-out. SPV was significantly lower under medication than at baseline or after the wash-out period (*left*). **b** Mean SPV of every

patient at baseline, 180 min after first drug administration, after 2 weeks of drug administration and after 4 weeks of wash-out. Note: Data of SPV after wash-out is missing in four patients

Abbildung 21: Ergebnisse der Behandlung mit Fampyra® und Auswirkungen auf die Slow-phase velocity (SPV) in der Videookulographie.²⁰

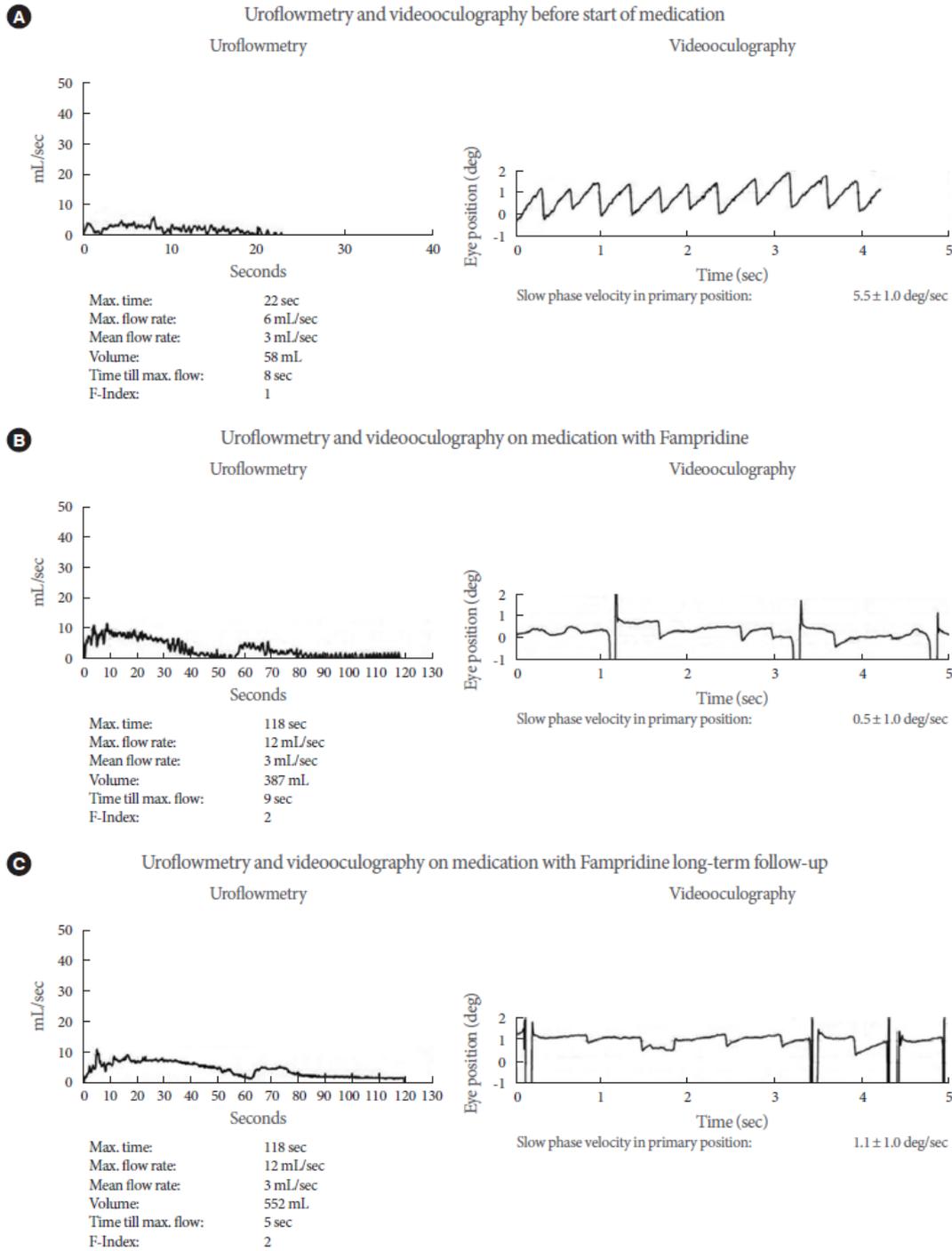


Fig. 1. (A) Uroflowmetry (left) and videooculography (right) in the primary position without medication; (B) uroflowmetry and videooculography after two weeks of treatment with the sustained-release form of 4-aminopyridine (Fampridine); (C) uroflowmetry and videooculography after long-term treatment with Fampridine. Uroflowmetry shows the improved emptying of the bladder and an increase in voided volume. Videooculography comprises original recordings of vertical eye movements of the patient in the primary position. Values given are mean slow upward phase velocity (SPV) in deg/sec. It shows the downbeat nystagmus decreasing in terms of mean SPV.

Abbildung 22: Videookulographie und Uroflowmetrie eines Patienten mit Downbeatnystagmus, der unter Behandlung mit Fampyra® eine Verbesserung der urologischen Beschwerden bei benigner Prostatahyperplasie bemerkt hatte.¹¹⁰

4.1.2. Behandlung mit Chlorzoxazone

Feil K*, **Claaßen J***, **Bardins S**, **Teufel J**, **Krafczyk S**, **Schneider E**, **Schniepp R**, **Jahn K**, **Kalla R**, **Strupp M**. *Effect of chlorzoxazone in patients with downbeat nystagmus: a pilot-trial. Neurology. 2013 Sep 24;81(13):1152-8*

*Gleichberechtigte Autoren.

Hintergrund

Bei Chlorzoxazone handelt es sich um einen nicht-selektiven Aktivator von Kalzium-aktiviertem Kaliumkanälen, der ebenfalls im Tiermodell die Aktivität cerebellärer Purkinje-Zellen modifizierte.^{2, 3, 41, 116} Ähnliche Auswirkungen werden von Aminopyridinen vermutet, u.a. im Tiermodell für die episodische Ataxie Typ 2 (EA2).^{2, 3, 116} Chlorzoxazone ist in den USA ein rezeptfreies Medikament, das bei schmerzhaften muskuloskelettalen Erkrankungen sowie Muskelkrämpfen eingesetzt wird.^{18, 19} Aufgrund der theoretischen und pharmakologischen Effekte und insbesondere der Auswirkungen auf cerebelläre Purkinje-Zellen wurden im Rahmen dieser Pilotstudie mit Anwendungsbeobachtung die klinischen Effekte von Chlorzoxazone bei Patienten mit Downbeatnystagmus untersucht.³¹

Methoden

Zehn Patienten mit Downbeatnystagmus-Syndrom (siehe Abbildung 23) erhielten 500 mg Chlorzoxazone dreimal täglich für 1 oder 2 Wochen. Untersucht wurden die Slow-Phase Velocity (SPV) des Downbeatnystagmus, die Sehschärfe („visual acuity“, VA), die Haltungskontrolle mittels Posturographie („postural sway“) sowie mögliche Nebenwirkungen der Einnahme. Die Untersuchungen wurden vor der Einnahme, 90 Minuten nach der ersten Verabreichung von Chlorzoxazone sowie nach ein- bzw. zweiwöchiger Einnahme durchgeführt.³¹

Ergebnisse

Die mittlere SPV verringerte sich signifikant unter Verbesserung der Sehschärfe sowie Abnahme der Haltungsinstabilität in der Posturographie. 50% der Patienten haben die Medikation gut vertragen; die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden und Schwindel (siehe Abbildung 24).³¹

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend ergab sich eine weitere symptomatische Therapiemöglichkeit für den Downbeatnystagmus.³¹

Table 1 Clinical characteristics of patients with DBN

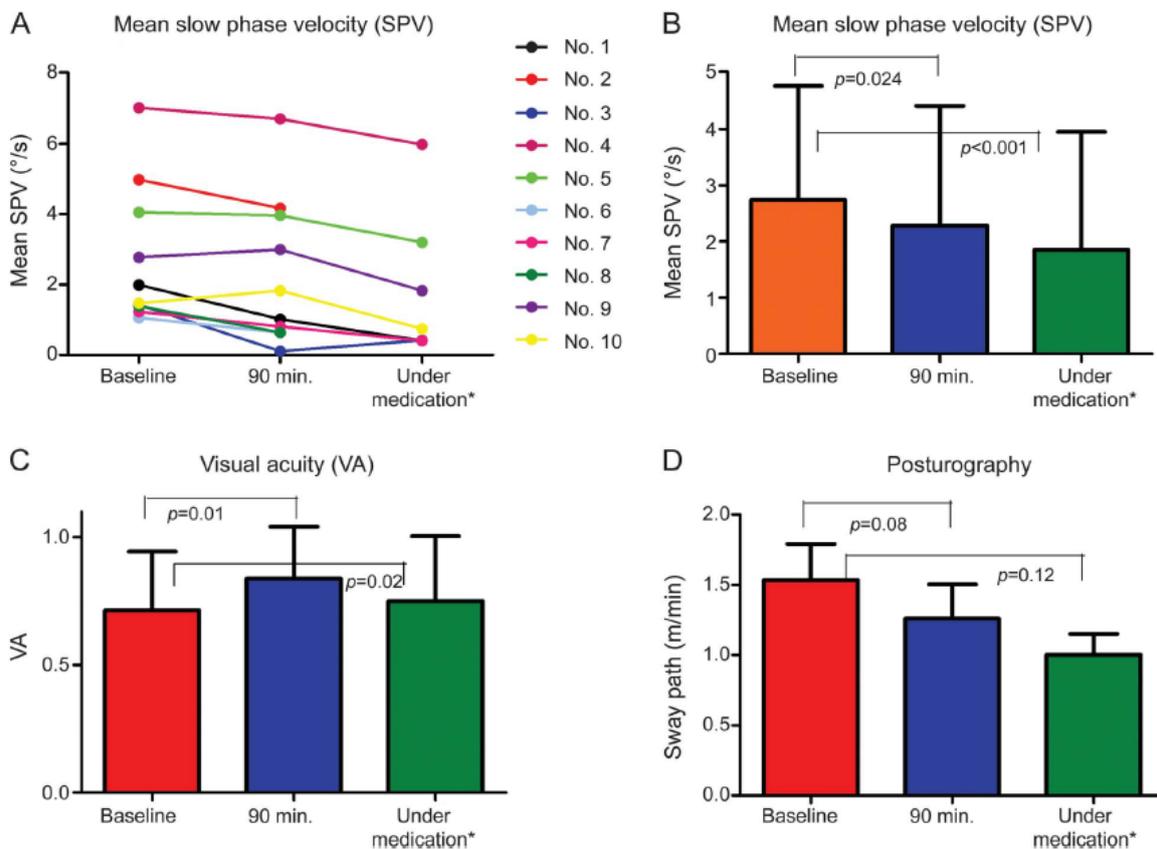
Patient	Sex	Age, y	Etiology	Age at onset of disease, y	Duration of disease, y	Brain MRI findings	Neuro-ophthalmologic findings (apart from DBN) ^a	Polyneuropathy (impaired ankle reflexes and/or pallesthesia)	BVP	Romberg	Gait
1	Male	76	Idiopathic	62	1,4	Normal	1, 2, 3, 5 (Bilateral), 6, 7	No	No	Normal	Normal
2	Male	71	Idiopathic	63	8	Normal	1, 2, 3, 6, 7, Hypometric saccades downward	No	No	Pathologic	Ataxic
3	Female	51	Idiopathic	49	2	Microangiopathy	1, 2, 6, Hypermetric saccades, complete OTR	No	No	Normal	Normal
4	Male	56	Secondary (cerebellar degeneration)	48	8	Cerebellar atrophy	1, 2, 6, 7	No	No	Normal	Normal
5	Female	73	Idiopathic	67	6	Normal	1, 2, 6, 7	Yes	No	Pathologic	Ataxic
6	Male	79	Idiopathic	78	1	Normal	1, 2, 5 (Bilateral), 6, 7	No	Yes	Normal	Normal
7	Male	73	Secondary (cerebellar degeneration)	68	5	Atrophy of vermis	1, 2, 3, 5 (Bilateral), 6, 7	Yes	No	Pathologic	Ataxic
8	Female	78	Secondary (cerebellar degeneration)	72	6	Microangiopathy and cerebellar atrophy	1, 2, 4, 5 (Bilateral), 6, 7	Yes	No	Pathologic	Ataxic
9	Female	59	Idiopathic	54	5	Normal	1, 2, 6, 7, SVV deviation	No	No	Normal	Normal
10	Female	65	Idiopathic	63	2	Normal	1, 2, 3, 6, SVV deviation	Yes	No	Normal	Normal

Abbreviations: BVP = bilateral vestibulopathy; DBN = downbeat nystagmus; OTR = ocular tilt reaction; SVV = subjective visual vertical.

Shown are clinical characteristics of the patients with DBN, categorized by patient number, sex, age, neuro-ophthalmologic findings, other neurologic symptoms, MRI findings, etiology of DBN, and duration of disease (since the beginning of symptoms).

^aFindings: 1 = saccadic smooth pursuit; 2 = gaze-evoked nystagmus; 3 = head-shaking nystagmus; 4 = rebound nystagmus; 5 = pathologic head-thrust test (uni- or bilateral); 6 = impaired visual fixation suppression of the vestibulo-ocular reflex; 7 = pathologic optokinetic reflex.

Abbildung 23: Klinische Merkmale der Patienten, die mit Chlorzoxazone behandelt wurden.³¹

Figure 2 Effect of treatment with chlorzoxazone 500 mg 3 times a day in patients with downbeat nystagmus

Effect of chlorzoxazone (CHZ) on mean slow-phase velocity (SPV) (A, B), visual acuity (VA) (C), and posturography (D). Measurements performed at baseline, 90 minutes after medication, and on medication (1 or 2 weeks of CHZ 500 mg 3 times a day). Posturography only shown in condition 1: upright position with eyes open and head inclined backward (30°) on firm ground. *On medication: 1 or 2 weeks under CHZ 500 mg 3 times a day. VA improved on medication.

Abbildung 24: Effekte von Chlorzoxazone auf die Slow-phase velocity (SPV), die Sehschärfe („visual acuity“, VA) sowie die Posturographie.³¹

4.2. Behandlungsmöglichkeiten mit Acetyl-DL-Leucin (Tanganil®)

Strupp M*; Teufel J*; Habs M; Feuerecker R; Muth C; van de Warrenburg B P, Klopstock T, **Feil K**. Effects of acetyl-DL-leucine in patients with cerebellar ataxia: a case series. *J Neurol* 2013 Oct;260(10):2556-61.

Schniepp, R, Strupp M, Wuehr M, Jahn K, Dieterich M, Brandt T, **Feil K**. Acetyl-DL-Leucine improves gait variability in patients with cerebellar ataxia – a case series. *Cerebellum Ataxias*. 2016 Apr 12; 3:8

Feil K, Adrion C, Teufel J, Bösch S, Dienter H-C, Giordano I, Jacobi H, Klockgether T, Klopstock T, Küpper C, Nachbauer W, Schöls L, Schuele-Freyer R, Timmann-Braun D, van de Warrenburg B, Berger I, Naumann I, Bayer O, Mansmann U, Strupp M. Effects of acetyl-DL-leucine on cerebellar ataxia (ALCAT trial): study protocol for a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-way crossover phase III trial. *BMC Neurol*. 2017 Jan 10;17(1):7. doi: 10.1186/s12883-016-0786-x.

Strupp M, Bayer O, **Feil K**, Straube A *J Neurol.* Prophylactic treatment of migraine with and without aura with acetyl-DL-leucine - a case series. *J Neurol.* 2018 Dec 13. doi: 10.1007/s00415-018-9155-6.

Eine weitere Substanz zur symptomatischen Therapie bei cerebellären Erkrankungen ist die Aminosäure Acetyl-DL-Leucin, die seit Mitte der 1960er Jahre als Substanz zur Behandlung von akutem Schwindel und Gleichgewichtsstörungen eingesetzt wird. Der mutmaßliche Wirkmechanismus besteht in einer Verbesserung der zentral-vestibulären Kompensation.³⁵

Im Kontext cerebellärer Erkrankungen gibt es aktuell verschiedene Theorien zum möglichen Wirkmechanismus auf Basis einer Bed-to-Bench Forschung. Eine FDG-PET Studie, welche noch nicht veröffentlicht ist, unterstützt die Annahme einer Funktionsverbesserung vestibulo-cerebellärer Areale durch die Substanz in Patienten mit cerebellärer Ataxie.⁶

Acetyl-DL-Leucin zeigt in unkontrollierten Fallserien eine Verbesserung des SARA, des Sprechens im PATA Test und des Gehens im 8m Gehtest bei Patienten mit sporadischen und mit hereditären Ataxieformen¹¹⁵ (siehe Abbildung 25 und Abbildung 26) und bei Patienten mit Niemann-Pick Typ C¹⁶ Diese positiven Daten konnten in einer Fallserie einer anderen Arbeitsgruppe nicht reproduziert werden, wobei eine andere Substitution des Medikaments verwendet wurde.⁸⁹ Im Hinblick auf eine Modifikation der Gangstörung bei cerebellärer Ataxie (siehe Abbildung 27 und Abbildung 28) zeigte eine Studie mit 18 Patienten und mittlerer Schwere der Ataxie (Median SARA 13) eine Reduktion der Gangvariabilität unter Therapie mit 5g Acetyl -DL-Leucin nach 1-2 Wochen sowie nach >4 Wochen, wobei nur die Reduktion nach >4 Wochen signifikant war. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich bei 15 von 18 Patienten eine Reduktion der Gangvariabilität für die Bedingung des langsamen Gehens.⁹⁶ Dies impliziert einen anderen Wirkmechanismus als unter Aminopyridinen.⁹⁶⁻⁹⁸ FES-I und ABC verbesserten sich bei 12 der 18 Patienten. All diese Patienten hatten auch eine signifikante Reduktion der Gangvariabilität. Der SARA-Punktwert war im Median signifikant auf 11 Punkte gesunken.⁹⁶ Auf Grundlage der beschriebenen Beobachtungsstudien wurde eine kontrollierte internationale multizentrische Studie im Cross-over Design begonnen. Die Patientenrekrutierung ist abgeschlossen und die Auswertung läuft zum aktuellen Zeitpunkt.²⁵

Aufgrund des mutmaßlichen in-vivo Wirkmechanismus von Acetyl-DL-Leucin mit einer Normalisierung des neuronalen Membranpotentials¹³⁰ und der Überlegungen zur Pathogenese der Migräne („spreading depression“, Schwankungen des Membranpotentials)¹⁷ wurde die Hypothese aufgestellt, dass Acetyl-DL-Leucin auch in der prophylaktischen Behandlung der Migräne potenziell wirksam sein könnte. Dies konnte in einer ebenfalls unkontrollierten prospektiven Fallserie bei zehn Patienten (Altersgruppe 18-70 Jahre, 6 Frauen) bestätigt werden unter einer Behandlung von 01/2017 bis 09/2018.¹⁰⁸ Alle Patienten erfüllten die Diagnosekriterien für Migräne mit oder ohne Aura⁵³, zwei ebenfalls für eine zusätzliche vestibuläre Migräne⁸⁰. Unter der Behandlung zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Migränetage pro Monat.¹⁰⁸

Table 1 Patient characteristics, categorized by patient number, gender, age, etiology, age at onset, duration of disease, MRI, and neuro-ophthalmological findings

Patient no.	Sex	Age	Type	Age at onset	Duration (in years)	Brain MRI findings	Neurological findings
1	Male	60	SAOA	58	2	Normal	1, 5 (unilateral), 6, 7, horizontal hypermetric saccades, square wave jerks
2	Male	51	SAOA	48	3	Normal	1, 2, 3, 6, 7 hypometric saccades
3	Male	54	SAOA	51	3	Normal	1, 2, 7, 8
4	Female	63	SAOA	38	25	Atrophy of vermis	1, 2, 3, 4, 6, 7
5	Male	23	SCA2	20	3	Atrophy of cerebellum	1, 2, 7, slow saccades
6 ^a	Female	57	ADCA	44	9	Atrophy of the vermis	1, 3
7 ^a	Female	68	ADCA	54	14	Atrophy of the vermis	1, 2, 3, 6, 7, 8, hypometric saccades, SVV deviation
8	Female	47	SCA1	44	3	Atrophy of the cerebellum	1, 2, 5 (bilateral), 6, 7, hypermetric saccades
9	Female	56	SAOA	54	2	Atrophy of the vermis and anterior lobe	1, 6
10 ^b	Male	25	AOA	12	13	Atrophy of cerebellum	1, 2, 7 PNP, muscle atrophy, dysarthrophonia, ocular apraxia
11 ^b	Male	23	AOA	11	12	Atrophy of cerebellum	1, 2, 7 PNP, muscle atrophy, dysarthrophonia, ocular apraxia
12 ^b	Male	19	AOA	10	9	Atrophy of cerebellum	1, 7 PNP, muscle atrophy, dysarthrophonia, ocular apraxia
13 ^b	Male	13	AOA	11	2	Atrophy of cerebellum	7 Dysarthrophonia

AOA Ataxia with oculomotor apraxia (AOA1 and AOA2 genetically excluded), SAOA sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology, ADCA autosomal dominant cerebellar ataxia, SVV subjective visual vertical, PNP polyneuropathy, 1 saccadic smooth pursuit, 2 gaze-evoked nystagmus, 3 head-shaking nystagmus, 4 rebound nystagmus, 5 pathological head-thrust test (uni- or bilateral), 6 impaired visual fixation suppression of the VOR, 7 pathological optokinetic reflex, 8 downbeat nystagmus

^a Relatives of family one (cousins)

^b Relatives of family two (siblings)

Abbildung 25: Klinische Merkmale der Patienten, die in der unkontrollierten Fallserie mit Acetyl-DL-Leucin behandelt wurden.¹¹⁵

Fig. 2 Value changes on a Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) and Spinocerebellar Ataxia Functional Index (SCAFI) subscore items in terms of b 8 m walk (8 MW), c PATA word count in 10 s and d 9-hole-peg-test (9HPT) of the dominant and non-dominant hand before and during the therapy with acetyl-DL-leucine (5 g/day) (mean ± SD)

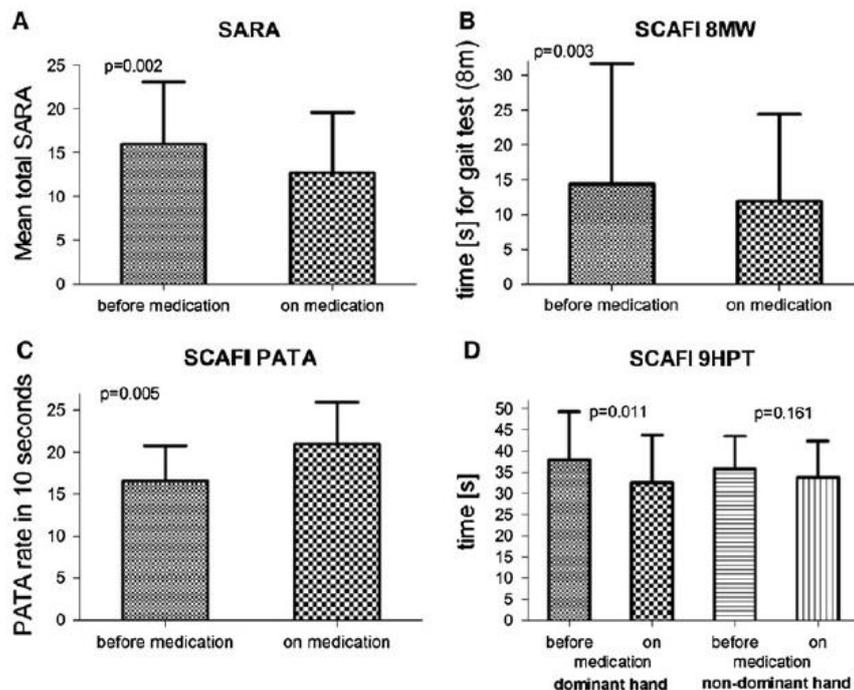


Abbildung 26: Therapieeffekte von Acetyl-DL-Leucin auf SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) und SCAFI (Spinocerebellar Ataxia Functional Index).¹¹⁵

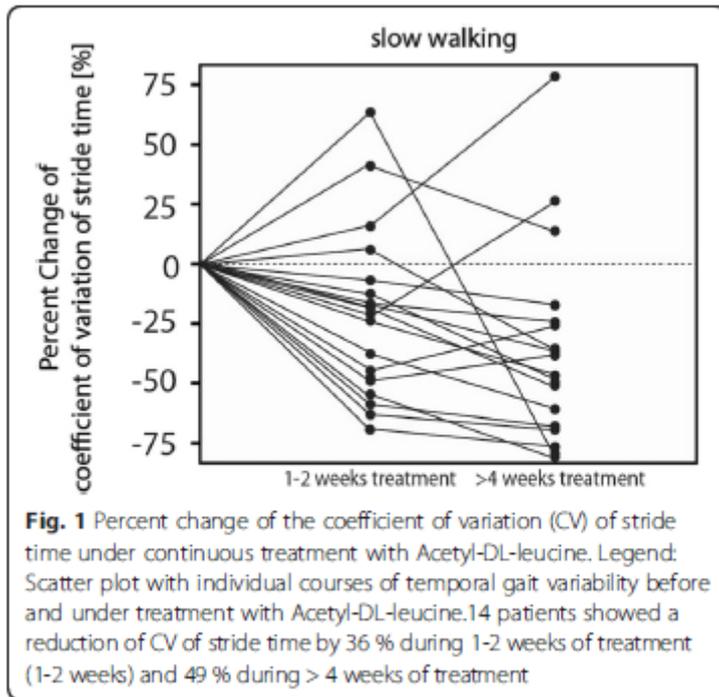


Abbildung 27: Veränderungen der Gangvariabilität unter der Behandlung mit Acetyl-DL-Leucin.⁹⁶

Table 2 Patient characteristics, categorized by patient number, gender, age, etiology, duration of disease, neuro-ophthalmological findings, participation in a previous case study [3] as well a clinical outcome scores before and under treatment with Acetyl-DL-leucine

ID	Age gender	ataxia type	duration	neuro-ophthalmological findings	SARA pre	SARA post	Study Strupp et al. 2013 [3]
1	73, m	SAOA	>24	8	12.5	9.5	
2	57, w	ADA	>120	1, 3	8.0	6.0	X
3	73, w	SAOA	24	1, 2, 4	20.0	15.0	
4	54, w	MSA-C	36	1, 2, 5, 8	13.0	12.0	
5	59, m	SCA 2	56	1, 2, 7, slow saccades	16.0	12.5	
6	23, m	SCA 2	36	1, 2, 7, slow saccades	13.0	9.0	X
7	68, w	ADA	>120	1, 2, 3, 6, 7, 8, hypometric saccades	17.0	11.0	X
8	60, m	SAOA	24	1, 6	14.0	12.5	X
9	68, w	MSA-C	36	1, 2	10.0	9.5	
10	54, m	SAOA	60	1, 2, 6, 8	12.0	9.5	
11	63, w	SAOA	>120	1, 2, 3, 4, 6, 7	14.5	12.5	X
12	51, m	SAOA	36	1, 2, 3, 6, 7 hypometric saccades	14.0	12.0	X
13	51, w	EA 2	24	1	17.0	16.0	
14	49, m	SAOA	36	1, 2, 6, 7	16.5	15.5	
15	63, w	SAOA	>120	1, 2, 3, 4, 6, 7	11.5	7.0	X
16	67, m	SAOA	48	1, 2, 4	13.5	11.5	
17	60, m	SAOA	36	1, 3, 5, 8	16.0	12.5	
18	47, w	SCA 1	36	1, 2, 5 (bilateral), 6, 7, hypermetric saccades	17.0	9.5	X

Legend: Abbreviations: m man, w woman, SCA spino cerebellar ataxia, EA 2 episodic ataxia type 2, MSA-C multiple system atrophy with cerebellar features, SAOA sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology, ADA autosomal dominant cerebellar ataxia, 1 saccadic smooth pursuit, 2 gaze-evoked nystagmus, 3 head-shaking nystagmus, 4 rebound nystagmus, 5 pathological head-thrust test (uni- or bilateral), 6 impaired visual fixation suppression of the VOR, 7 pathological optokinetic reflex, 8 downbeat nystagmus

Abbildung 28: Klinische Merkmale der mit Acetyl-DL-Leucin behandelten Patienten im Rahmen einer weiteren Fallserie.⁹⁶

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Arbeitsablauf der Implementierung des Expertensystems ⁴⁹	9
Abbildung 2:	Table 1 ⁴⁹ zeigt das Beispiel eines statistischen Validierungsprozesses.	9
Abbildung 3:	Figure 1 zeigt die medx iPad Benutzeroberfläche. ³³	12
Abbildung 4:	Table 1 zeigt anhand eines Beispiels die Berechnung der diagnostischen Parameter zur Evaluierung des medx-Systems ³³	13
Abbildung 5:	Table 2 ³³ beschreibt die klinischen Merkmale der Diagnosen der Studienpatienten.	14
Abbildung 6:	Table 3 ³³ beschreibt die statistischen Ergebnisse bei Vergleich des Goldstandards ("expert opinion") mit der medx-Diagnose (Multiklassenproblem)	15
Abbildung 7:	Table 4 ³³ beschreibt die statistischen Ergebnisse bei Vergleich des Goldstandards mit der erstvorgeschlagenen medx-Diagnose (Einklassen-Problem).	15
Abbildung 8:	Screenshot der Dateneingabemaske im Web-Tool.	19
Abbildung 9:	Ätiologie der unterschiedlichen cerebellären Diagnosen. ³⁴	22
Abbildung 10:	Table 1 zeigt die klinischen Charakteristika der Studienkohorte unterteilt nach verschiedenen Ätiologien (degenerativ, genetisch/hereditär und erworben-nicht degenerativ). ³⁴	22
Abbildung 11:	Häufigkeit verschiedener charakteristischer Befunde der neuro-orthoptischen Untersuchung (A) sowie typischer klinischer Befunde (B) bei ausgewählten Kleinhirnkrankheiten.	24
Abbildung 12:	Flussdiagramm zum Studienablauf ²⁶	26
Abbildung 13:	Zusammenfassung der klinischen Patientendaten bei der Studiervisite ²⁶	27
Abbildung 14:	Darstellung der Ergebnisse der Verlaufs-Posturographie ²⁶	27
Abbildung 15:	Klinische Daten der einzelnen Studienpatienten. ²⁶	28
Abbildung 16:	Beispiel einer Oberflächen-EMG Untersuchung in verschiedenen Positionen sowie der Posturographie bei einem Patienten mit primären orthostatischen Tremor. ⁹⁹	30
Abbildung 17:	Klinische Daten der Patienten. ⁹⁹	30
Abbildung 18:	Vergleich des cerebralen Glukosemetabolismus im Stehen und Liegen bei Patienten mit primären orthostatischen Tremor im Vergleich mit einem gesunden Kontrollkollektiv. ⁹⁹	31
Abbildung 19:	Hypothese zur Pathophysiologie des primären orthostatischen Tremor mit Darstellung des zentralen oszillatorischen Netzwerks. ⁹⁹	31
Abbildung 20:	Klinische Merkmale der in der Studie behandelten Patienten. ²⁰	35
Abbildung 21:	Ergebnisse der Behandlung mit Fampyra® und Auswirkungen auf die Slow-phase velocity (SPV) in der Videookulographie. ²⁰	36
Abbildung 22:	Videookulographie und Uroflowmetrie eines Patienten mit Downbeatnystagmus, der unter Behandlung mit Fampyra® eine Verbesserung der urologischen Beschwerden bei benigner Prostatahyperplasie bemerkt hatte. ¹¹⁰	37
Abbildung 23:	Klinische Merkmale der Patienten, die mit Chlorzoxazone behandelt wurden. ³¹	39
Abbildung 24:	Effekte von Chlorzoxazone auf die Slow-phase velocity (SPV), die Sehschärfe („visual acuity“, VA) sowie die Posturographie. ³¹	40
Abbildung 25:	Klinische Merkmale der Patienten, die in der unkontrollierten Fallserie mit Acetyl-DL-Leucin behandelt wurden. ¹¹⁵	42
Abbildung 26:	Therapieeffekte von Acetyl-DL-Leucin auf SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) und SCAFI (Spinocerebellar Ataxia Functional Index). ¹¹⁵	42
Abbildung 27:	Veränderungen der Gangvariabilität unter der Behandlung mit Acetyl-DL-Leucin. ⁹⁶	43
Abbildung 28:	Klinische Merkmale der mit Acetyl-DL-Leucin behandelten Patienten im Rahmen einer weiteren Fallserie. ⁹⁶	43

6. Literaturverzeichnis

1. Committee on hearing and equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in meniere's disease. American academy of otolaryngology-head and neck foundation, inc. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113:181-185
2. Alvina K, Khodakhah K. Kca channels as therapeutic targets in episodic ataxia type-2. *J Neurosci.* 2010;30:7249-7257
3. Alvina K, Khodakhah K. The therapeutic mode of action of 4-aminopyridine in cerebellar ataxia. *J Neurosci.* 2010;30:7258-7268
4. Anderson TJ, MacAskill MR. Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neurology.* 2013;9:74
5. Arnold LM, Blom TJ, Welge JA, Mariutto E, Heller A. A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial of duloxetine in the treatment of general fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics.* 2015;56:242-253
6. Becker-Bense S FR, Xiong G, Feil K, Bartenstein P, Strupp M, Dieterich M. Effects of acetyl-dl-leucine on the cerebral activation pattern in cerebellar ataxia (fdg-pet study) - oral sessions no. O1201. *European Journal of Neurology.* 2015;22:21-117
7. Benito-Leon J, Rodriguez J, Orti-Pareja M, Ayuso-Peralta L, Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA. Symptomatic orthostatic tremor in pontine lesions. *Neurology.* 1997;49:1439-1441
8. Benko W, Ries M, Wiggs EA, Brady RO, Schiffmann R, FitzGibbon EJ. The saccadic and neurological deficits in type 3 gaucher disease. *PLoS One.* 2011;6:e22410
9. Bense S, Best C, Buchholz HG, Wiener V, Schreckenberger M, Bartenstein P, et al. 18f-fluorodeoxyglucose hypometabolism in cerebellar tonsil and flocculus in downbeat nystagmus. *Neuroreport.* 2006;17:599-603
10. Blakley BW, Goebel J. The meaning of the word "vertigo". *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125:147-150
11. Bodranghien F, Bastian A, Casali C, Hallett M, Louis ED, Manto M, et al. Consensus paper: Revisiting the symptoms and signs of cerebellar syndrome. *Cerebellum.* 2016;15:369-391
12. Brandt T. Bilateral vestibulopathy revisited. *Eur J Med Res.* 1996;1:361-368
13. Brandt T, Strupp M, Dieterich M. Five keys for diagnosing most vertigo, dizziness, and imbalance syndromes: An expert opinion. *J Neurol.* 2014;261:229-231
14. Brandt T. DM, Strupp M. *Vertigo and dizziness - common complaints* Springer; 2013.
15. Bremova-Ertl T, Schiffmann R, Patterson M, Belmatoug N, Billette de Villemeur T, Bardins S, et al. Oculomotor and vestibular findings in gaucher disease type 3 and their correlation with neurological abnormalities. *Frontiers in Neurology.* 2017;8:711
16. Bremova T MV, Amraoui Y, Mengel E, Reinke J, Kolníková M, Strupp M Acetyl-dl-leucine in niemann-pick type c: A case series. *Neurology. Neurology.* 2015;In press
17. Brennan KC, Pietrobon D. A systems neuroscience approach to migraine. *Neuron.* 2018;97:1004-1021
18. Cao Y, Dreixler JC, Roizen JD, Roberts MT, Houamed KM. Modulation of recombinant small-conductance ca(2+)-activated k(+) channels by the muscle relaxant chlorzoxazone and structurally related compounds. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296:683-689
19. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: A systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:140-175
20. Claassen J, Feil K, Bardins S, Teufel J, Spiegel R, Kalla R, et al. Dalfampridine in patients with downbeat nystagmus--an observational study. *J Neurol.* 2013;260:1992-1996
21. Corrales CE, Bhattacharyya N. Dizziness and death: An imbalance in mortality. *Laryngoscope.* 2016;126:2134-2136
22. 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
23. Dieterich M, Krafczyk S, Querner V, Brandt T. Somatoform phobic postural vertigo and psychogenic disorders of stance and gait. *Adv Neurol.* 2001;87:225-233
24. Etzion Y, Grossman Y. Highly 4-aminopyridine sensitive delayed rectifier current modulates the excitability of guinea pig cerebellar purkinje cells. *Exp Brain Res.* 2001;139:419-425
25. Feil K, Adrion C, Teufel J, Bosch S, Claassen J, Giordano I, et al. Effects of acetyl-dl-leucine on cerebellar ataxia (alcat trial): Study protocol for a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover phase iii trial. *BMC Neurol.* 2017;17:7
26. Feil K, Bottcher N, Guri F, Krafczyk S, Schoberl F, Zwergal A, et al. Long-term course of orthostatic tremor in serial posturographic measurement. *Parkinsonism & related disorders.* 2015;21:905-910
27. Feil K, Bottcher N, Guri F, Krafczyk S, Schoberl F, Zwergal A, et al. Response to the letter regarding

- our publication "long-term course of orthostatic tremor in serial posturographic measurement". *Parkinsonism & related disorders*. 2015;21:1292-1293
28. Feil K, Bottcher N, Kremmyda O, Muth C, Teufel J, Zwergal A, et al. [pharmacotherapy of vestibular disorders, nystagmus and cerebellar disorders]. *Laryngo- rhino- otologie*. 2018;97:14-23
 29. Feil K, Bottcher N, Kremmyda O, Muth C, Teufel J, Zwergal A, et al. [pharmacotherapy of vestibular disorders, nystagmus and cerebellar disorders]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2015;83:490-498
 30. Feil K, Bremova T, Muth C, Schniepp R, Teufel J, Strupp M. Update on the pharmacotherapy of cerebellar ataxia and nystagmus. *Cerebellum*. 2016;15:38-42
 31. Feil K CJ, Bardins S, Teufel J, Krafczyk S, Schneider E, Schniepp R, Jahn K, Kalla R, Strupp M. Effect of chlorzoxazone in patients with downbeat nystagmus: A pilot-trial. *Neurology*. 2013
 32. Feil K, Claassen J, Bardins S, Teufel J, Habs M, Kalla R, et al. Transition from downbeat to upbeat nystagmus caused by 4-aminopyridine. *J Neurol*. 2013;260:1426-1428
 33. Feil K, Feuerecker R, Goldschagg N, Strobl R, Brandt T, von Muller A, et al. Predictive capability of an ipad-based medical device (medx) for the diagnosis of vertigo and dizziness. *Frontiers in neurology*. 2018;9:29
 34. Feil K, Strobl R, Schindler A, Krafczyk S, Goldschagg N, Frenzel C, et al. What is behind cerebellar vertigo and dizziness? *Cerebellum*. 2018
 35. Ferber-Viart C, Dubreuil C, Vidal PP. Effects of acetyl-dl-leucine in vestibular patients: A clinical study following neurotomy and labyrinthectomy. *Audiology & neuro-otology*. 2009;14:17-25
 36. Fleischmann R, Duhm J, Hupperts H, Brandt SA. Tablet computers with mobile electronic medical records enhance clinical routine and promote bedside time: A controlled prospective crossover study. *J Neurol*. 2015;262:532-540
 37. Fung V, Sauner D, Day B. A dissociation between subjective and objective unsteadiness in primary orthostatic tremor. *Brain*. 2001;124:322-330
 38. Furman JM, Cass SP. Benign paroxysmal positional vertigo. *The New England journal of medicine*. 1999;341:1590-1596
 39. Gabellini AS, Martinelli P, Gulli MR, Ambrosetto G, Ciucci G, Lugaresi E. Orthostatic tremor: Essential and symptomatic cases. *Acta Neurol Scand*. 1990;81:113-117
 40. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone M. Efn guidelines for diagnosis, therapy and prevention of wernicke encephalopathy. *European Journal of Neurology*. 2010;17:1408-1418
 41. Gao Z, Todorov B, Barrett CF, van Dorp S, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, et al. Cerebellar ataxia by enhanced cav2.1 currents is alleviated by ca2+-dependent k+-channel activators in cacna1a218l mutant mice. *J Neurosci*. 2012;32:15533-15546
 42. Gatti R, Perlman S. Ataxia-telangiectasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, et al., eds. *GeneReviews(r)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
 43. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71:670-676
 44. Glasauer S, Hoshi M, Kempermann U, Eggert T, Buttner U. Three-dimensional eye position and slow phase velocity in humans with downbeat nystagmus. *J Neurophysiol*. 2003;89:338-354
 45. Goodman AD, Bethoux F, Brown TR, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, et al. Long-term safety and efficacy of dalfampridine for walking impairment in patients with multiple sclerosis: Results of open-label extensions of two phase 3 clinical trials. *Mult Scler*. 2015;21:1322-1331
 46. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68:494-502
 47. Goodman AD, Cohen JA, Cross A, Vollmer T, Rizzo M, Cohen R, et al. Fampridine-sr in multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Mult Scler*. 2007;13:357-368
 48. Grijalva I, Guizar-Sahagun G, Rodriguez-Pacheco D, Francisco-Arguelles C, Castaneda-Hernandez G, Palma-Aguirre JA. Gastric emptying effect by 4-aminopyridine in patients with chronic spinal cord injury. *Arch Med Res*. 2007;38:392-397
 49. Grill E, Groezinger M, Feil K, Strupp M. Developing and implementing diagnostic prediction models for vestibular diseases in primary care. *Stud Health Technol Inform*. 2016;228:735-739
 50. Grill E, Penger M, Kentala E. Health care utilization, prognosis and outcomes of vestibular disease in primary care settings: Systematic review. *J Neurol*. 2016;263 Suppl 1:S36-44
 51. Grill E, Strupp M, Muller M, Jahn K. Health services utilization of patients with vertigo in primary care: A retrospective cohort study. *J Neurol*. 2014;261:1492-1498
 52. Grimaldi G, Manto M. Topography of cerebellar deficits in humans. *Cerebellum*. 2012;11:336-351
 53. Headache Classification Committee of the International Headache S. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808
 54. Heilman KM. Orthostatic tremor. *Arch Neurol*. 1984;41:880-881

55. Helmchen C, Gottschalk S, Sander T, Trillenber P, Rambold H, Sprenger A. Beneficial effects of 3,4-diaminopyridine on positioning downbeat nystagmus in a circumscribed uvulo-nodular lesion. *J Neurol*. 2007;254:1126-1128
56. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of eq-5d (eq-5d-5l). *Qual Life Res*. 2011;20:1727-1736
57. Hidayat Santoso AG, Liang W. Bladder contractility is mediated by different k⁺ channels in the urothelium and detrusor smooth muscle. *J Pharmacol Sci*. 2011;115:127-134
58. Ilg W, Bastian AJ, Boesch S, Burciu RG, Celnik P, Claassen J, et al. Consensus paper: Management of degenerative cerebellar disorders. *Cerebellum*. 2014;13:248-268
59. Ilg W, Schatton C, Schicks J, Giese MA, Schols L, Synofzik M. Video game-based coordinative training improves ataxia in children with degenerative ataxia. *Neurology*. 2012;79:2056-2060
60. Ilg W, Synofzik M, Brotz D, Burkard S, Giese MA, Schols L. Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology*. 2009;73:1823-1830
61. Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: Overview. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2013;15:673-683
62. Juhola M, Laurikkala J, Viikki K, Kentala E, Pyykko I. Classification of patients on the basis of otoneurological data by using kohonen networks. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2001;545:50-52
63. Kalla R, Glasauer S, Buttner U, Brandt T, Strupp M. 4-aminopyridine restores vertical and horizontal neural integrator function in downbeat nystagmus. *Brain*. 2007;130:2441-2451
64. Kalla R, Glasauer S, Schautzer F, Lehnen N, Buttner U, Strupp M, et al. 4-aminopyridine improves downbeat nystagmus, smooth pursuit, and vor gain. *Neurology*. 2004;62:1228-1229
65. Kentala E. Characteristics of six otologic diseases involving vertigo. *Am J Otol*. 1996;17:883-892
66. Kentala E, Auramo Y, Juhola M, Pyykko I. Comparison between diagnoses of human experts and a neurotologic expert system. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107:135-140
67. Kentala E, Pyykko I, Auramo Y, Juhola M. Otoneurological expert system. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105:654-658
68. Kentala E, Pyykko I, Auramo Y, Laurikkala J, Juhola M. Otoneurological expert system for vertigo. *Acta Otolaryngol*. 1999;119:517-521
69. Kim JS, Lee H. Vertigo due to posterior circulation stroke. *Semin Neurol*. 2013;33:179-184
70. Kim S, Oh YM, Koo JW, Kim JS. Bilateral vestibulopathy: Clinical characteristics and diagnostic criteria. *Otol Neurotol*. 2011;32:812-817
71. Klockgether T. Sporadic adult-onset ataxia. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:217-225
72. 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
73. Kraus L KO, Barceló S, Feil K, Bremova T, Strupp M. An algorithm as a diagnostic tool for central ocular motor disorders, also to diagnose rare disorders. *Submitted/ in Revision: Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019
74. Lasker AG, Zee DS. Ocular motor abnormalities in huntington's disease. *Vision research*. 1997;37:3639-3645
75. Laurikkala JP, Kentala EL, Juhola M, Pyykko IV. A novel machine learning program applied to discover otological diagnoses. *Scand Audiol Suppl*. 2001:100-102
76. Lee H. Neuro-otological aspects of cerebellar stroke syndrome. *J Clin Neurol*. 2009;5:65-73
77. Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2015.
78. Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements*. Oxford university press. 2015
79. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2012;22:167-172
80. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, et al. [vestibular migraine: Diagnostic criteria. Consensus document of the barany society and the international headache society]. *Rev Neurol (Paris)*. 2014;170:401-406
81. Lizak N, Clough M, Millist L, Kalincik T, White OB, Fielding J. Impairment of smooth pursuit as a marker of early multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*. 2016;7:206
82. Möhwald K, Wühr M, Feil K, Schenkel F, Schlick C, Jahn K, et al. P31. Gait disturbance in patients with orthostatic tremor. *Clinical Neurophysiology*. 2018;129:e79-e80
83. Neudorfer O, Pastores GM, Zeng BJ, Gianutsos J, Zaroff CM, Kolodny EH. Late-onset tay-sachs disease: Phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. *Genetics in Medicine*. 2005;7:119
84. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Lezius F, Feldmann M, Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med*. 2008;168:2118-2124
85. Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: A neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005;65:898-904
86. Ning Lo W, Liang W. Blockade of voltage-sensitive k⁺ channels increases contractility more in transverse than in longitudinal rat detrusor strips. *Urology*. 2009;73:400-404

87. Patterson MC, Clayton P, Gissen P, Anheim M, Bauer P, Bonnot O, et al. Recommendations for the detection and diagnosis of niemann-pick disease type c: An update. *Neurology: Clinical Practice*. 2017;7:499-511
88. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA, Muller A, Schwierin B, Drevon H, et al. Disease and patient characteristics in np-c patients: Findings from an international disease registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8:12
89. Pelz JO, Fricke C, Saur D, Classen J. Failure to confirm benefit of acetyl-dl-leucine in degenerative cerebellar ataxia: A case series. *J Neurol*. 2015;262:1373-1375
90. Pierrot-Deseilligny C, Milea D. Vertical nystagmus: Clinical facts and hypotheses. *Brain*. 2005;128:1237-1246
91. Rieger A, Mansmann U, Maier W, Seitz L, Brandt T, Strupp M, et al. [management of patients with the cardinal symptom dizziness or vertigo]. *Gesundheitswesen*. 2014;76:e32-38
92. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: A review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:159
93. Royl G, Ploner CJ, Mockel M, Leithner C. [neurological chief complaints in an emergency room]. *Nervenarzt*. 2010;81:1226-1230
94. Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in lambert-eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2000;54:603-607
95. Satoh K, Motomura M, Suzu H, Nakao Y, Fujimoto T, Fukuda T, et al. Neurogenic bladder in lambert-eaton myasthenic syndrome and its response to 3,4-diaminopyridine. *J Neurol Sci*. 2001;183:1-4
96. Schniepp R SM, Wuehr M, Jahn K, Dieterich M, Brandt T, Feil K. Acetyl-dl-leucine improves gait variability in patients with cerebellar ataxia – a case series. *Cerebellum & Ataxia*. 2016;in revision
97. Schniepp R, Wuehr M, Ackl N, Danek A, Brandt T, Strupp M, et al. 4-aminopyridine improves gait variability in cerebellar ataxia due to cacna 1a mutation. *J Neurol*. 2011;258:1708-1711
98. Schniepp R, Wuehr M, Neuhaeusser M, Benecke AK, Adrion C, Brandt T, et al. 4-aminopyridine and cerebellar gait: A retrospective case series. *J Neurol*. 2012
99. Schoberl F, Feil K, Xiong G, Bartenstein P, la Fougere C, Jahn K, et al. Pathological ponto-cerebello-thalamo-cortical activations in primary orthostatic tremor during lying and stance. *Brain*. 2017;140:83-97
100. Schott N. [german adaptation of the "activities-specific balance confidence (abc) scale" for the assessment of falls-related self-efficacy]. *Z Gerontol Geriatr*. 2008;41:475-485
101. Sedehizadeh S, Keogh M, Maddison P. The use of aminopyridines in neurological disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35:191-200
102. Servillo G, Renard D, Taieb G, Labauge P, Bastide S, Zorzon M, et al. Bedside tested ocular motor disorders in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis international*. 2014;2014
103. Setta F, Jacquy J, Hildebrand J, Manto MU. Orthostatic tremor associated with cerebellar ataxia. *J Neurol*. 1998;245:299-302
104. Setta F, Manto MU. Orthostatic tremor associated with a pontine lesion or cerebellar disease. *Neurology*. 1998;51:923
105. Sherratt RM, Bostock H, Sears TA. Effects of 4-aminopyridine on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *Nature*. 1980;283:570-572
106. Sprenger A, Zils E, Rambold H, Sander T, Helmchen C. Effect of 3,4-diaminopyridine on the postural control in patients with downbeat nystagmus. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1039:395-403
107. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain*. 2001;124:2278-2286
108. Strupp M, Bayer O, Feil K, Straube A. Prophylactic treatment of migraine with and without aura with acetyl-dl-leucine: A case series. *J Neurol*. 2018
109. Strupp M, Brandt T. Diagnosis and treatment of vertigo and dizziness. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105:173-180
110. Strupp M, Feil K, Bardins S, Waidelich R. 4-aminopyridine improves lower urinary tract symptoms in a patient with benign prostatic hyperplasia and downbeat nystagmus syndrome. *Int Neurolog J*. 2014;18:221-225
111. Strupp M, Kalla R, Claassen J, Adrion C, Mansmann U, Klopstock T, et al. A randomized trial of 4-aminopyridine in ea2 and related familial episodic ataxias. *Neurology*. 2011;77:269-275
112. Strupp M, Kalla R, Dichgans M, Freilinger T, Glasauer S, Brandt T. Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine. *Neurology*. 2004;62:1623-1625
113. Strupp M, Kremmyda O, Adamczyk C, Böttcher N, Muth C, Yip C, et al. Central ocular motor disorders, including gaze palsy and nystagmus. *Journal of neurology*. 2014;261:542-558
114. Strupp M, Schuler O, Krafczyk S, Jahn K, Schautzer F, Buttner U, et al. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: A placebo-controlled study. *Neurology*. 2003;61:165-170
115. Strupp M, Teufel J, Habs M, Feuerecker R, Muth C, van de Warrenburg BP, et al. Effects of acetyl-dl-leucine in patients with cerebellar ataxia: A case series. *J Neurol*. 2013;260:2556-2561
116. Strupp M, Thurtell MJ, Shaikh AG, Brandt T, Zee DS, Leigh RJ. Pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders, including nystagmus. *J Neurol*. 2011;258:1207-1222

117. Strupp M, von Stuckrad-Barre S, Brandt T, Tonn JC. Teaching neuroimages: Compression of the eighth cranial nerve causes vestibular paroxysmia. *Neurology*. 2013;80:e77
118. Strupp M WS, Hartmann AM, Giegling I, Feil K, Konte B, Maul S, Rujescu D. A variation in fgf14 is associated with downbeat nystagmus in a genome-wide association study. *Submitted, unter review: Frontiers in Neuro-Otology*. 2019
119. Strupp M, Zwergal A, Feil K, Bremova T, Brandt T. Pharmacotherapy of vestibular and cerebellar disorders and downbeat nystagmus: Translational and back-translational research. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1343:27-36
120. Szmulewicz DJ, Roberts L, McLean CA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Storey E. Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (canvas). *Neurology: Clinical Practice*. 2016;6:61-68
121. Szmulewicz DJ, Roberts L, McLean CA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Storey E. Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (canvas). *Neurol Clin Pract*. 2016;6:61-68
122. Szmulewicz DJ, Waterston JA, Halmagyi GM, Mossman S, Chancellor AM, McLean CA, et al. Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology*. 2011;76:1903-1910
123. Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG, Mossman S, Chancellor AM, McLean CA, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (canvas): A review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1233:139-147
124. Teive HA, Moro A, Moscovich M, Arruda WO, Munhoz RP, Raskin S, et al. Ataxia-telangiectasia - a historical review and a proposal for a new designation: Atm syndrome. *Journal of the neurological sciences*. 2015;355:3-6
125. Termsarasab P, Thammongkolchai T, Rucker JC, Frucht SJ. The diagnostic value of saccades in movement disorder patients: A practical guide and review. *Journal of clinical movement disorders*. 2015;2:14
126. Thömke F. *Augenbewegungsstörungen*. Bad Honnef: Hippocampus Verlag; 2016.
127. Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Berardelli A, Dick JP, Kachi T, et al. The physiology of orthostatic tremor. *Arch Neurol*. 1986;43:584-587
128. van de Warrenburg BP, van Gaalen J, Boesch S, Burgunder JM, Durr A, Giunti P, et al. Efn/ens consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *Eur J Neurol*. 2014;21:552-562
129. Vanier MT, Gissen P, Bauer P, Coll MJ, Burlina A, Hendriksz CJ, et al. Diagnostic tests for niemann-pick disease type c (np-c): A critical review. *Molecular genetics and metabolism*. 2016;118:244-254
130. Vibert N, Vidal PP. In vitro effects of acetyl-dl-leucine (tanganil) on central vestibular neurons and vestibulo-ocular networks of the guinea-pig. *Eur J Neurosci*. 2001;13:735-748
131. Wagner J, Lehnen N, Glasauer S, Strupp M, Brandt T. Prognosis of idiopathic downbeat nystagmus. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1164:479-481
132. Wagner JN, Glaser M, Brandt T, Strupp M. Downbeat nystagmus: Aetiology and comorbidity in 117 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:672-677
133. Wills AJ, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. A positron emission tomography study of primary orthostatic tremor. *Neurology*. 1996;46:747-752
134. Wuehr M, Schlick C, Möhwald K, Schniepp R. Walking in orthostatic tremor modulates tremor features and is characterized by impaired gait stability. *Scientific Reports*. 2018;8:14152
135. Yardley L, Beyer N, Hauer K, Kempen G, Piot-Ziegler C, Todd C. Development and initial validation of the falls efficacy scale-international (fes-i). *Age Ageing*. 2005;34:614-619
136. Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo SH, Perlman S, Greenstein PE, Ying SH, et al. Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2018;90:464-471
137. Zhao JG, Piccirillo JF, Spitznagel EL, Jr., Kallogjeri D, Goebel JA. Predictive capability of historical data for diagnosis of dizziness. *Otol Neurotol*. 2011;32:284-290
138. Zubaran C, Fernandes J, Rodnight R. Wernicke-korsakoff syndrome. *Postgraduate medical journal*. 1997;73:27-31

7. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Michael Strupp für die Möglichkeit, mich in seiner Arbeitsgruppe unter seiner fachlichen und menschlichen Leitung zu entwickeln. Er hat dabei seinen weiten Erfahrungsschatz mit mir geteilt und mich mit seiner Begeisterungsfähigkeit und Motivation inspiriert. Der fachliche, intellektuelle und persönliche Austausch mit ihm haben meinen Horizont erweitert und mir viele neue Wege eröffnet.

Ich danke Frau Prof. Dr. Marianne Dieterich, der Leiterin der Neurologischen Klinik, für die Begleitung meiner sowohl klinischen und wissenschaftlichen Laufbahn während meiner Ausbildung zur neurologischen Fachärztin an ihrer Klinik. Zudem bedanke ich mich bei ihr herzlich für die Übernahme des Fachmentorats. Sie ist mir in Ihrer Position als erste weibliche Direktion einer Neurologischen Universitätsklinik im deutschsprachigen Raum ein Vorbild.

Außerdem danke ich den an den Publikationen beteiligten Kollegen und Arbeitsgruppen für den wesentlichen Beitrag zu dieser Arbeit, die kontinuierliche Diskussionsbereitschaft und viele hilfreiche Anregungen. Auch hier habe ich sowohl den fachlichen als auch privaten Austausch sehr geschätzt. Besonders erwähnt werden sollten die Mitglieder der Arbeitsgruppe sowie die Doktoranden für ihren Einsatz bei der Erhebung der Daten, die auch teilweise diese Arbeit stützten. Herrn PD Dr. Lars Kellert möchte ich danken für Motivation, Ratschläge, Tipps und Begleitung in vielen verschiedenen Bereichen.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken, insbesondere meinem Ehemann Felix Feil, für seinen Rückhalt, das Verständnis und die Unterstützung in kleinen und großen Dingen. Erst mit diesem Beistand sind mir viele Schritte meiner persönlichen und beruflichen Entwicklung möglich geworden. Auch meine Eltern Agnieszka und Marek Jaros haben mich stets aufgemuntert, unterstützt, motiviert und mir mit unermüdlichem Einsatz vieles ermöglicht, was zunächst undenkbar erschien. Ohne ihre kontinuierliche Unterstützung wäre mein Weg in die akademische Medizin viel schwieriger, wenn nicht unerreichbar gewesen.