

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
KLINIKUM DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktorin Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN

UND

AUS DEM DEUTSCHEN SCHWINDEL-UND GLEICHGEWICHTSZENTRUM (DSGZ)
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. Med. Dr. h.c. Thomas Brandt, FRCP, FANA, FEAN

**Orthostatischer Tremor:
Epidemiologie, Langzeitverlauf und Diagnostik**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Flavia Guri

aus Skrapar (Albanien)

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Strupp,
FANA, FEAN

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Oliver Pogarell

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Katarzyna Feil

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

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2021

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS.....	7
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	8
1. EINLEITUNG	9
1.1 DIAGNOSTISCHE KRITERIEN DES ORTHOSTATISCHEN TREMORS	10
1.2 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DES ORTHOSTATISCHEN TREMORS	11
1.3 THERAPIE DES ORTHOSTATISCHEN TREMORS	12
1.4 ZIELE DER ARBEIT	14
2. PATIENTEN UND METHODEN.....	15
2.1. DATENERHEBUNG	15
2.1.1. <i>Studienrahmen und Patientenrekrutierung</i>	15
2.1.2. <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	16
2.1.3. <i>Ethikkommission</i>	16
2.2. METHODEN.....	16
2.2.1. <i>Epidemiologische Daten und Anamneseerhebung</i>	16
2.2.2. <i>Klinische Untersuchung</i>	17
2.2.3. <i>Neuro-orthoptische Untersuchung</i>	17
2.2.4. <i>Standardisierte Fragebögen</i>	18
2.2.4.1. <i>ABC-D-Skala</i>	18
2.2.4.2. <i>FES-I</i>	19
2.2.4.3. <i>Gesundheitsfragebogen EQ-5D-5L</i>	20
2.2.4.4. <i>Sturzkalender</i>	22
2.2.5. <i>Posturographie</i>	26
2.2.5.1. <i>Technik der Posturographie</i>	26
2.2.5.2. <i>Plattform und Programm</i>	27
2.2.5.3. <i>Untersuchungsablauf</i>	29
2.2.5.4. <i>Berücksichtigte Messwerte</i>	31
2.2.6. <i>Oberflächen-Elektromyographie</i>	33
2.2.6.1. <i>Physiologische Grundlagen und Technik der Oberflächen-EMG</i>	33
2.2.6.2. <i>EMG-Versuchsaufbau im Rahmen der Studie</i>	34
2.2.6.3. <i>Ablauf der Studienuntersuchungen</i>	36
2.3. STATISTISCHE AUSWERTUNG	37
3. ERGEBNISSE	37
3.1. <i>Patientenkollektiv</i>	37
3.2. <i>Neurologische und neuro-orthoptische Untersuchung</i>	41
3.3. <i>Auswertung der Fragebögen</i>	43
3.3.1 <i>FES I Score</i>	43
3.3.2 <i>ABC(D) Skala</i>	43
3.3.3 <i>EQ-5D-5L</i>	44
3.3.4 <i>Sturzkalender</i>	44
3.4. <i>Ergebnisse der Posturographie</i>	45
3.4.1 <i>Beobachtungszeit zwischen Erstuntersuchung und Follow-up</i>	45
3.4.2 <i>Veränderung der SP-, RMS-Werte und der FFT Z im Verlauf</i>	45
3.4.4 <i>Veränderung des SP und RMS in Abhängigkeit einer aktuellen symptomatischen OT-Medikation</i>	47

3.4.5	<i>Veränderung der mittleren und individuellen Frequenz im Verlauf</i>	48
3.5.	<i>Vergleich der Tremorfrequenz aus Posturographie und Oberflächen-EMG</i>	49
4.	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	51
5.	LITERATURVERZEICHNIS	56
6.	LEBENS LAUF	64
7.	DANKSAGUNG	66
8.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	67

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: TITELBLATT DER ZEITSCHRIFT „RIVISTA SPERIMENTALE DI FRENIAITRIA“, IN DER VON PAZZAGLI ET AL. ERSTMALS ÜBER DREI PATIENTEN MIT DEN TYPISCHEN SYMPTOMEN EINES ORTHOSTATISCHEN TREMORS BERICHTET WURDE.	9
ABBILDUNG 2: PATHOGENESE DES ORTHOSTATISCHEN TREMORS (MODIFIZIERT NACH [52])	12
ABBILDUNG 3: FLOWCHART ZUR PATIENTENREKRUTIERUNG IN DER STUDIE.....	15
ABBILDUNG 4: ÜBERBLICK ÜBER DEN ZEITLICHEN ABLAUF DER STUDIE	16
ABBILDUNG 5: ORIGINALHEMPLAR DER VERWENDETEN ABC-D-SKALA.....	19
ABBILDUNG 6: ORIGINALHEMPLAR DER VERWENDETEN FALLS EFFICACY SCALE FES-I	20
ABBILDUNG 7: ORIGINALHEMPLAR DES VERWENDETEN GESUNDHEITSFRAGEBOGENS EQ-5D-5L.....	21
ABBILDUNG 8: EVALUATION DER GESUNDHEIT DURCH DEN PATIENTEN MITTELS VISUELLER ANALOGSKALA	22
ABBILDUNG 9: HEMPLAR DES VERWENDETEN STURZKALENDERS	25
ABBILDUNG 10: AN DER MESSPLATTFORM DER FA KISTLER MODELL 9281 A WIRKENDE KRÄFTE UND DREHMOMENTE GEMÄß DEM BEDIENERHANDBUCH. HIERAUS LASSEN SICH DIE KRÄFTE UND MOMENTE SOWIE VERSCHIEBUNGEN DES KRAFTANGRIFFSPUNKTES DER GESAMTKRAFT F BERECHNEN.....	28
ABBILDUNG 11: REPRÄSENTATIVE ORIGINALKURVE EINER MESSUNG EINER STUDIENPATIENTIN. DIE AUSLENKUNGEN DES COFX (BODYSWAY RE/LI, OBERE KURVE) UND COFY (MITTLERE KURVE) WERDEN IN MM ANGEZEIGT UND DIE ÄNDERUNGEN DES KÖRPERGEWICHTES (FZ, UNTERE KURVE) IN KG.	31
ABBILDUNG 12: FREQUENZSPEKTRUM DER ORIGINALDATEN DER PATIENTIN AUS ABB.11. IM GESAMTSPEKTRUM VOM 0,1 HZ BIS 20 HZ IST ORTHOSTATISCHE FREQUENZ NICHT SICHTBAR (A). ERST IN DER HÖHEREN AUFLÖSUNG DES SPEKTRUMS VON 9 -20 HZ WIRD DER ORTHOSTATISCHE TREMOR IN ALLEN KURVEN SICHTBAR (B).....	33
ABBILDUNG 13: EMG-ABLEITGERÄT DER FIRMA ZEBRIS. DIE MESSDATEN WERDEN ÜBER KABEL ZUM RECHNER ÜBERTRAGEN	34
ABBILDUNG 14: ABLEITUNG DES EMG MITTELS OBERFLÄCHENELEKTRODEN MIT DEM GERÄT DER FA. ZEBRIS. ABGELEITETE MUSKELN: KANAL 1: M. GASTROCNEMIUS, LINKS; KANAL 2: M. GASTROCNEMIUS, RECHTS; KANAL 3: M. TIBIALIS ANTERIOR, LINKS; KANAL 4: M. TIBIALIS ANTERIOR, RECHTS	35
ABBILDUNG 15: KORRESPONDIERENDE EMG ORIGINALKURVEN DER WEITER OBEN IN ABB.11 GEZEIGTEN POSTUROGRAPHISCHEN MESSUNG. KANAL 1: M. GASTROCNEMIUS,RECHTS; KANAL 2: M. TIBIALIS ANTERIOR,RECHTS (A).NACH DEHNUNG DER KURVEN DEMASKIERT SICH DER OT AUCH IN DER ZEITKURVE (B). IM FREQUENZSPEKTRUM VON 0 BIS 20HZ ZEIGT SICH DER ORTHOSTATISCHE TREMOR BEI F = 16 HZ (C)	36
ABBILDUNG 16: TRIGGERFAKTOREN ALKOHOLKONSUM UND TAGESVERLAUF	40
ABBILDUNG 17: VERÄNDERUNG DER SP-(A) UND RMS-WERTE (B) UNTER DER TESTBEDINGUNG „STEHEN MIT OFFENEN AUGEN“ IM ZEITLICHEN VERLAUF ZWISCHEN ERST- UND FOLLOW-UP UNTERSUCHUNG	45
ABBILDUNG 18: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER KORRELATION ZWISCHEN DER INDIVIDUELLEN ZUNAHME DES SP UND DER ZEITSPANNE ZWISCHEN DER ERST- UND FOLLOW-UP UNTERSUCHUNG. 46	
ABBILDUNG 19: VERÄNDERUNG FFT Z UNTER DER TESTBEDINGUNG „STEHEN MIT OFFENEN AUGEN“ IM VERLAUF	46
ABBILDUNG 20: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER INDIVIDUELLEN, PROZENTUALEN VERÄNDERUNG DES SP ZWISCHEN ERST-UND FOLLOW-UP UNTERSUCHUNG DER STUDIENPATIENTEN UNTER DER TESTBEDINGUNG „STEHEN MIT OFFENEN AUGEN“	47
ABBILDUNG 21: SUBGRUPPENVERGLEICH DER SP- (A) UND DER RMS-WERTE (B) ZWISCHEN PATIENTEN MIT UND OHNE OT-SPEZIFISCHER MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT DER FOLLOW-UP-UNTERSUCHUNG	48

ABBILDUNG 22: DARSTELLUNG DER INDIVIDUELLEN TREMORFREQUENZ DER STUDIENPATIENTEN IM ZEITVERLAUF.....	49
ABBILDUNG 23: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER KORRELATION DER POSTUROGRAPHISCH UND DER ELEKTROMYOGRAPHISCH ERMITTELTEN INDIVIDUELLEN MITTLEREN TREMORFREQUENZ	50

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DIFFERENTIALDIAGNOSE VON VERSCHIEDENEN TREMORARTEN	11
TABELLE 2: ZUSAMMENSCHAU DER DATEN ALLER STUDIENPATIENTEN IM HINBLICK AUF ALTER, GESCHLECHT SOWIE VERSCHIEDENE ANAMNESTISCHE DATEN ZU ERKRANKUNG UND SYMPTOMVERLAUF	39
TABELLE 3: KLINISCHE PARAMETER DER STUDIENPATIENTEN INKLUSIVE DER FREQUENZ DES OT BEI DER ERSTUNTERSUCHUNG IM VERGLEICH ZUR FREQUENZ BEI DER AKTUELL DURCHGEFÜHRTEN FOLLOW- UP VISITE	42
TABELLE 4: AUSWERTUNG DER STANDARDISIERTEN FRAGEBÖGEN ZU INDIVIDUELLEM STURZRISIKO UND LEBENSQUALITÄT IN DER FOLLOW-UP VISITE DER PATIENTEN MIT PRIMÄREM OT	43
TABELLE 5: AUSWERTUNG DER SP- UND RMS-WERTE ZUM ZEITPUNKT DER ERST- UND DER FOLLOW-UP UNTERSUCHUNG, JEWEILS ALS VERGLEICH ZWISCHEN PATIENTEN MIT AKTUELLER OT-MEDIKATION UND PATIENTEN OHNE AKTUELLER OT-MEDIKATION.....	48
TABELLE 6: AUSWERTUNG DER MITTLEREN TREMORFREQUENZ AUS DER POSTUROGRAPHIE UND OBERFLÄCHEN-EMG: DIE AUS DEN BEIDEN VERFAHREN ERMITTELTEN TREMORFREQUENZ DER PATIENTEN UNTERSCHIEDET SICH NICHT SIGNIFIKANT VONEINANDER.....	49

Abkürzungsverzeichnis

Ag	Argentum, Silber
ASR	Achillessehnenreflex
BRN	Blickrichtungsnystagmus
Cl	Chloridion
CFP	Center of foot pressure
COF	Center of force
DPG	Dynamische Posturographie
EMG	Elektromyographie
ET	Essentieller Tremor
Fa	Firma
FA	Familienanamnese
FFT	Fast-Fourier-Analyse
Hz	Hertz [Einheit der Frequenz]
idR	in der Regel
j	ja
LJ	Lebensjahr
LJZ	Lebensjahrzehnt
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
m	männlich
M.	Musculus, Muskel
MA	Mittlere Amplitude
MDS	Movement Disorder Society, Internationale Gesellschaft für Bewegungsstörungen
MRT	Magnetresonanztomographie
n	nein
N	Newton
Na	Natriumion
neg	negativ
Nr.	Nummer
OE	Obere Extremität
OKN	Optokinetischer Nystagmus
OT	Orthostatischer Tremor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pos	positiv
PPV	Posturaler phobischer Schwindel
PRN	Provokationsnystagmus
PSR	Patellarsehnenreflex
RLS	Restless legs Syndrom
RMS	root mean square
SA	Sway area
sec	Sekunden
SEM	Standard error of the mean
SP	Sway path (zurückgelegte Strecke des Kraftangriffspunktes auf einer Kraftmessplatte in mm)
SPG	Statische Posturographie
SPN	Spontannystagmus
TD	Tagesdosis
UE	Untere Extremität
VAS	Visuelle Analogskala
VE	Vorerkrankungen
Vgl.	Vergleiche
VOR	vestibulo-okulärer Reflex
w	weiblich

1. Einleitung

Der orthostatische Tremor (OT) ist eine sehr seltene und bis heute noch weitgehend unverstandene Erkrankung [61]. Die Symptome der Krankheit wurden erstmals im Jahre 1970 in einer Fallserie über drei Patienten durch den italienischen Neurologen P. Pazzaglia in der Zeitschrift „*Rivista Sperimentale di Freniatria*“ beschrieben [78]. Diese bestanden in einer Fehlfunktion im aufrechten Stehen mit einem kurz nach dem Aufstehen auftretenden, beinbetonten Tremor mit einer Frequenz von 14-16 Hz.



Abbildung 1: Titelblatt der Zeitschrift „*Rivista Sperimentale di Freniatria*“, in der von Pazzagli et al. erstmals über drei Patienten mit den typischen Symptomen eines orthostatischen Tremors berichtet wurde.

Als eigenständiges Krankheitsbild wurde die Erkrankung später durch Heilmann et al. 1984 definiert [52]. Patienten mit einem OT stellen sich dabei typischerweise mit einem Tremor der unteren Extremität vor. Häufig sind aber auch die obere Extremität sowie der Kopf betroffen, seltener hingegen der Rumpf. Die Beschwerden treten primär im Stehen auf. Die Patienten berichten von einem Zittern, das wenige Minuten nach Einnahme der aufrechten Körperhaltung beginnt und im Verlauf eher noch zunimmt. Das Zittern kann dabei ein so starkes Ausmaß erreichen, dass die Betroffenen sogar das Gefühl bekommen zu stürzen. Besserung erfahren die Patienten meist rasch, sobald sie ein paar Schritte gehen, sich hinsetzen oder hinlegen. [15, 67]

Es existieren bis zum heutigen Zeitpunkt keine epidemiologischen Daten über die Häufigkeit des Auftretens des OTs [24, 25]. Dies liegt zum einen an der Tatsache, dass die Erkrankung selten ist und zum anderen aber auch daran, dass die Patienten im klinischen Alltag unterdiagnostiziert sind. In der Literatur sind bislang nur Fallserien mit oftmals deutlich unter 100 Patienten beschrieben [41, 44, 99].

Der OT manifestiert sich überwiegend im mittleren bis höheren Lebensalter [43, 52]. Das Durchschnittsalter der Betroffenen liegt bei etwa fünfzig bis sechzig Jahren [43, 69]. Vereinzelt finden sich jedoch auch Fälle mit früherer Erstmanifestation der Symptome [9, 15, 42]. Die Krankheit scheint das weibliche Geschlecht etwas häufiger zu betreffen [42]. Es wird vermutet, dass bei der Entstehung genetische Ursachen eine Rolle spielen, da mehrfach familiäre Häufungen beschrieben wurden [9, 15, 34, 43, 91].

Mit Ausnahme einer positiven Familienanamnese konnten bis heute keine eindeutigen Risikofaktoren für die Entstehung eines OTs identifiziert werden [17, 34, 91].

1.1 Diagnostische Kriterien des orthostatischen Tremors

Die Diagnose eines OTs erfolgt gemäß der Leitlinie zur Differentialdiagnostik des Tremors der deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2008 [24] mittels ausführlicher Anamnese inkl. Medikamentenanamnese, klinisch-neurologischer Untersuchung sowie ergänzenden diagnostisch-apparativen Verfahren. Im Rahmen der klinischen Untersuchung kann eine orientierende internistische Untersuchung zur Abgrenzung beispielsweise kardiozirkulatorischer Erkrankungen hilfreich sein.

Diagnostisch-apparative Verfahren sind quantitative Tremoranalysen mittels einer Oberflächen-EMG-Untersuchung, die gemäß den neuesten diagnostischen Kriterien der Gesellschaft für Bewegungsstörungen (Movement Disorder Society) bei begründetem Verdacht eine eindeutige Diagnosestellung ermöglichen [8]. Beim OT zeigt sich hierbei in den betroffenen Muskeln, allen voran im M. quadriceps femoris, eine pathognomonische, rhythmisch-kontraktile Aktivität mit einer Frequenz von 13-18 Hz. Damit weist der OT die höchste Frequenz aller bekannten Tremor-Syndrome auf [22, 92]. Die Oberflächen-EMG-Untersuchung wird dabei als Goldstandard in der Diagnose angesehen [8].

Als alternatives, diagnostisch-apparatives Verfahren zur Diagnose eines OTs dient die Posturographie [56, 101]. Auch wenn diese Methode weder in der deutschen Leitlinie von 2008 [24] noch in den neuen Empfehlungen der MDS [8] eine entsprechende Beachtung findet, wurde die Posturographie bereits in mehreren Studien als eine valide und dabei doch einfache und unkompliziert durchführbare Untersuchungsmethode beschrieben [56, 101]. Bei der Posturographie wurde primär eine ermittelte Frequenz von 11-19Hz als diagnostisch richtungsweisend festgelegt, wobei jedoch auch andere zu ermittelnde Messwerte zur sicheren Einordnung herangezogen werden sollten [58].

Eine cerebrale Bildgebung (Magnetresonanztomographie (MRT)) dient dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen [13]. Hiervon gibt es eine Reihe vorwiegend neurologischer Erkrankungen, bei denen ebenfalls ein Tremor als klinisches Leitsymptom vorherrschend sein kann. Aus diesem Grund ist es wichtig, diese möglichen Differentialdiagnosen mit ihren jeweiligen Charakteristika genau zu kennen, um Fehldiagnosen zu vermeiden (Übersicht über verschiedene Tremorformen und Differentialdiagnosen siehe Tabelle 1).

Erkrankung	Art des Tremors	Frequenz	Sonstige Charakteristika
Orthostatischer Tremor	Beinbetonter Tremor der unteren Extremitäten im aufrechten Stehen (feinschlägig und meist unsichtbar)	13-18 Hz	Besserung der Tremorsymptomatik durch Sitzen, Anlehnen oder Gehen

Morbus Parkinson	Ruhetremor oft unilateral	4-7 Hz	Weitere Kardinalsymptome: Rigor, Bradykinese
Essentieller Tremor	Beidseitiger Haltetremor meistens sind die Hände betroffen	4-7 Hz 8-12 Hz (juvenil)	Gehäuft erblich bedingt Zwei Altersgipfel: - juveniler ET: 2.LJZ - seniler ET: 6.LJZ
Intentionstremor	Zunahme der Amplitude bei Annäherung an ein Ziel v.a. Hände/Finger betroffen	< 5 Hz	Vorkommen bei Kleinhirnerkrankungen Aufreten weiterer Kleinhirnsymptome (cerebelläre Ataxie)
Physiologischer Tremor	Halte- und Aktionstremor (fein- und mittelschlägig)	6-20 Hz (OE) < 6 Hz (UE)	Verstärkung durch Kälteexposition, Aufregung, Anstrengung
Psychogener Tremor	Variabler Tremor Bei Rigorprüfung gleichzeitiges Anspannen antagonistischer Muskeln Wechselnde Amplitude	wechselnd	plötzliches Auftreten, spontane Remissionen, Ablenkbarkeit gehäuftes Vorkommen bei psychischen Störungen und nach traumatischen Erlebnissen
Dystoner Tremor	Unregelmäßig in Frequenz und Amplitude Meist eine Extremität oder der Kopf betroffen	unregelmäßig	Auftreten im Rahmen dystoner Störungen
Holmes Tremor	Ruhe- oder Haltetremor	niedrig	Nach Verletzungen im Bereich des Mittelhirns

Tabella 1: Differentialdiagnose von verschiedenen Tremorarten [1, 10, 11, 13, 18, 21, 23, 30, 43, 50, 60, 66, 67, 96]

1.2 Ätiologie und Pathogenese des orthostatichen Tremors

Pazzaglia et al. mutmaßten bereits 1970, dass es sich beim OT um eine Fehlregulation des Haltetonus handeln müsse und damit sowohl spinale wie auch supraspinale Areale von der Störung betroffen seien [31, 78]. Heute wird der OT in einen primären (idiopathischen) und einen symptomatischen (sekundären) OT (OT plus) eingeteilt [15, 43]. Beim primären OT scheint sich durch eine Reihe neurophysiologischer und PET- sowie MRT-gestützter Studien die Theorie eines spontanen zentralen Oszillators zu verfestigen, der sich im Kleinhirn oder in der Pons befinden könnte [3, 6, 40, 61, 81, 85, 95]. Gestützt wird dies durch Fälle eines symptomatischen OTs nach Läsionen der Pons [6, 39]. Andere Studien schlagen den Hirnstamm [98] oder den Motokortex [88] als Ursprung der pathologischen Aktivität vor. In einem Fallbericht wurde ein OT bei einem Patienten nach einer Rückenmarkschädigung beobachtet, weshalb auch das Rückenmark als möglicher Ursprung in Betracht gezogen wurde [73].

In Zusammenschau aller bisherigen Studien zu diesem Thema scheint der Oszillator weniger einer anatomischen Einzelstruktur zu entsprechen, sondern vielmehr einem zentralen oszillatorischen Netzwerk [61, 81].

Anfangs als benigne Erkrankung eingestuft, zeigte neuere Untersuchungen, dass der natürliche Krankheitsverlauf des OTs mit schleichendem Beginn und progredienten Symptomen dem Verlauf bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen ähnelt, wird ursächlich auch ein neurodegenerativer Prozess diskutiert [5, 61]. Eine Reduktion der

N-Acetyl-Aspartat-Konzentration in verschiedenen Regionen des Kleinhirns [5] sowie ein Mangel an Dopamin [33, 96] könnten dabei eine Rolle spielen.

Abbildung 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen pathogenetischen Konzepte zur Entstehung des OTs.

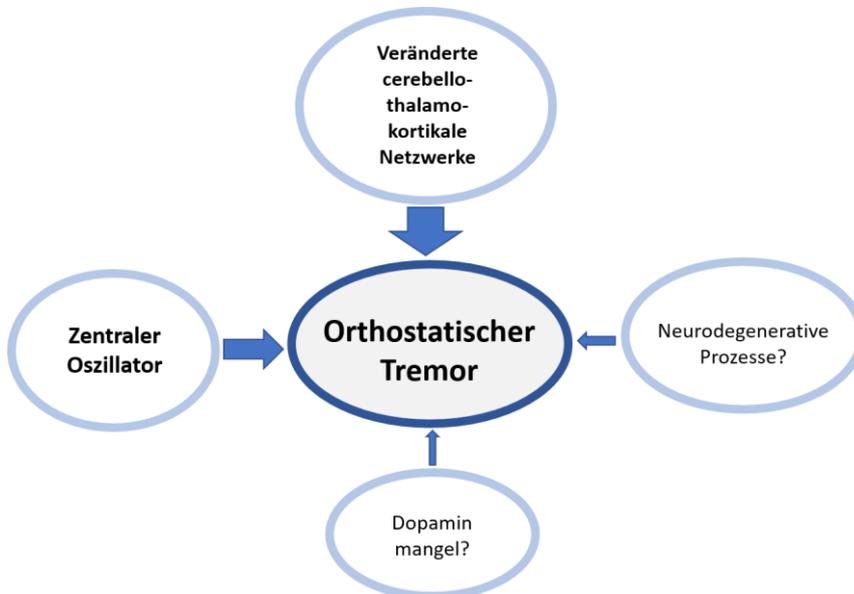


Abbildung 2: Pathogenese des orthostatischen Tremors (Modifiziert nach [61])

Das in Studien beschriebene Auftreten eines OTs bei anderen neurologischen Erkrankungen (OT plus), wie z.B. bei der Parkinson-Erkrankung, bei der progressiven supranukleären Blickparese (PSP), bei zerebellären Ataxien, beim Restless-Legs-Syndrom (RLS) und bei Gangstörungen mit zentralem Ursprung, macht eine Überschneidung oder zumindest einen Zusammenhang des OTs mit diesen neurologischen, meist neurodegenerativen Erkrankungen möglich [43, 67, 70, 84]. Nicht zuletzt wurde auch schon ein Zusammenhang zwischen dem OT und dem essentiellen Tremor (ET) diskutiert [67, 77].

1.3 Therapie des orthostatischen Tremors

Eine ursächliche Therapie existiert nicht [25]. Patienten mit OT leiden mit Fortschreiten ihrer Erkrankung in zunehmendem Maße an den Symptomen, durch die sie häufig in ihrem Alltagsleben stark eingeschränkt werden [5, 90]. Nicht selten entwickeln diese Patienten in der Folge eine Depression oder andere psychische Erkrankungen [3, 90]. Obwohl bis dato mit einer Reihe verschiedener Substanzen medikamentöse Therapieversuche unternommen wurden, bleibt der Therapierfolg oftmals unbefriedigend. Heilmann beschrieb in seiner Arbeit im Jahr 1984 erstmals ein Ansprechen der Krankheitssymptome auf Clonazepam bei zwei von drei seiner Patienten [52]. Studien in den darauffolgenden Jahren zeigten aber, dass Clonazepam als Monotherapie bei weitem nicht bei allen Patienten wirksam ist [15, 89]. Weitere als Mono- oder auch Kombinationstherapien eingesetzte Substanzen wie Propranolol, ein unselektiver β -Blocker, der bei einigen anderen Tremorformen erfolgreich eingesetzt wird, Benzodiazepine, Antikonvulsiva wie Levetiracetam, Phenytoin, Primidon oder

Carbamazepin zeigten weitgehend nur sehr geringe, nicht länger anhaltende Effekte [15, 44, 49, 53]. Ähnlich ernüchternde Ergebnisse erbrachten Versuche mit Dopaminagonisten wie L-Dopa oder Pramipexol [33]. Eine Verbesserung der Symptomatik wurde auch in einer kleinen Studie mit acht Patienten durch Injektion von Botulinumtoxin A in die Beinmuskeln beobachtet [7].

Den bisher größten nachgewiesenen Nutzen bei der Therapie des OTs zeigte Gabapentin, das auch bereits in der Therapie der Epilepsie und bei neuropathischen Schmerzen etabliert ist [76, 94]. In einer randomisierten, kontrollierten Studie konnten durch Gabapentin die subjektiven Symptome der Patienten um 50-75% und die Tremoramplitude um 79% reduziert werden. Mehrere darauffolgende Studien in den vergangenen Jahren konnten die Wirksamkeit einer Therapie mit Gabapentin bestätigen [13, 32, 74, 80].

Somit wird Gabapentin auch gemäß den aktuellsten Leitlinien [25, 80] heutzutage im klinischen Alltag als Medikament der ersten Wahl zur symptomatischen Therapie des OTs eingesetzt.

Neuere Therapieansätze gehen davon aus, dass der Oszillator, der den OT verursacht, im Thalamus liegt. Eine tiefe Hirnstimulation im Nucleus ventralis intermedius (VIM) des Thalamus wurde entsprechend als mögliche Therapieform des OTs beschrieben [47, 64, 68, 81]. Diese Art der invasiven Therapie ist für Patienten mit hohem Leidensdruck bei Versagen einer medikamentösen Therapie als ultima ratio in Erwägung zu ziehen.

1.4 Ziele der Arbeit

Obwohl seit der Erstbeschreibung des OTs inzwischen fast fünf Jahrzehnte vergangen sind [78], blieben die Erkenntnisse trotz zuletzt wachsender Anzahl an Studien über Ursachen, Pathophysiologie, Verlauf und Prognose der Erkrankung bis dato weiterhin rar. Ziel der Arbeit war eine systematische Untersuchung des Langzeitverlaufs von Patienten mit primärem OT sowohl subjektiv als auch objektivierbar mittels serieller Posturographieuntersuchungen darzustellen. Daneben sollten epidemiologische und klinische Daten zu eben jenen Patienten gesammelt werden. Insbesondere sollten hierbei folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Welche genaue Symptomatik präsentieren die Patienten in Bezug auf Schwindel- und Gleichgewichtsstörungen?
2. Welche klinischen Charakteristika zeigen sich einer standardisierten neurologischen Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf die neuroorthoptische Untersuchung?
3. Lassen sich Risikofaktoren definieren, die die Entstehung eines OTs im Laufe des Lebens begünstigen?
4. Ist die Posturographie als apparative Untersuchung in der Diagnostik des OTs ebenso aussagekräftig wie die Oberflächen-Elektromyographie?
5. Zeigt sich eine Veränderung der Posturographie im Langzeitverlauf?
6. Wie ist die Wirksamkeit bestehender medikamentöser Therapien des OTs einzuschätzen?

2. Patienten und Methoden

2.1. Datenerhebung

2.1.1. Studienrahmen und Patientenrekrutierung

Zur Initiierung der Studie wurden zunächst retrospektiv nach systematischer Durchsicht der Behandlungsakten alle Patienten aus dem ambulanten und stationären Patientenkollektiv der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München Großhadern sowie des Deutschen Zentrums für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen identifiziert, bei denen im Zeitraum vom 1993 bis einschließlich 2013 die Diagnose eines primären OTs gestellt oder bestätigt wurde. Patienten mit einem symptomatischen OT wurden nicht berücksichtigt. Die Diagnosestellung hatte gemäß den diagnostischen Kriterien der Gesellschaft für Bewegungsstörungen (Movement Disorder Society, [22]) durch einen erfahrenen neurologischen Facharzt zu erfolgen. Abbildung 3 zeigt das Vorgehen im Rahmen der Patientenrekrutierung.

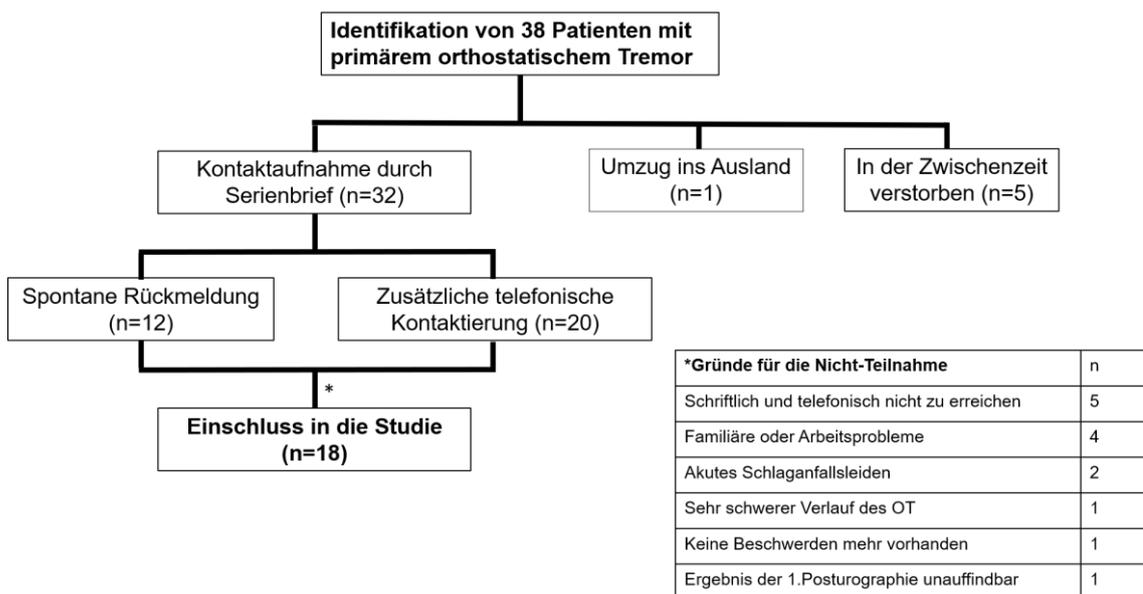


Abbildung 3: Flowchart zur Patientenrekrutierung in der Studie

Es erfolgte die Erstellung einer Datenbank mit allen epidemiologischen und klinischen Daten inklusive der Patientenfragebögen und der strukturierten klinisch-neurologischen und orientierend internistischen Untersuchung sowie Ergebnissen der diagnostisch-apparativen Untersuchungen (neuro-orthoptische-Untersuchungen, Posturographie-Untersuchungen, EMG-Untersuchungen).

2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie:

1. Eindeutige Diagnose eines primären OTs
2. Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten zur Teilnahme an der Studie nach ausführlicher Aufklärung
3. Kooperationsfähigkeit des Patienten

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie:

1. Präexistente andere neurologische oder psychiatrische Erkrankung die symptomatisch einem OT ähnelt (z.B. Morbus Parkinson, essentieller Tremor, Kleinhirnerkrankung, Dystoner Tremor, Holmes Tremor, physiologischer Tremor, phobischer Schwindel)
2. Fehlende Einverständniserklärung
3. Nicht einwilligungsfähiger Patient

2.1.3. Ethikkommission

Der Antrag zur Durchführung der vorliegenden klinischen Studie wurde an der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München unter der Projekt-Nummer 155-13 gestellt und von dieser genehmigt.

2.2. Methoden

2.2.1. Epidemiologische Daten und Anamneseerhebung

Abbildung 4 gibt einen Überblick über den zeitlichen Ablauf der Studie.

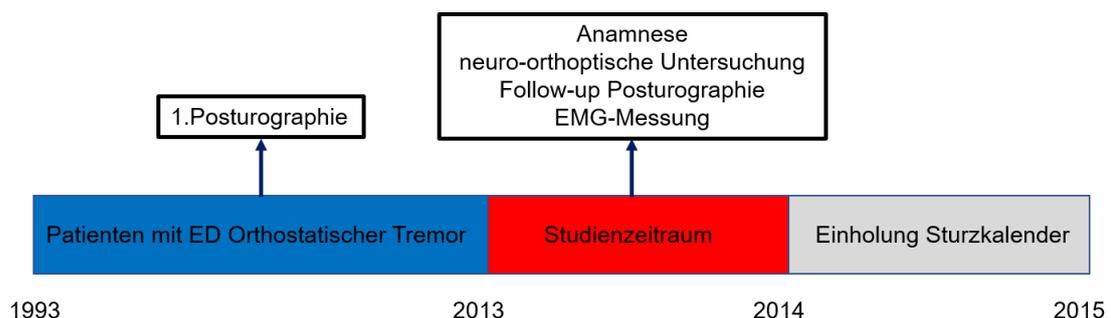


Abbildung 4: Überblick über den zeitlichen Ablauf der Studie

Es erfolgte eine standardisierte und strukturierte neurologische Anamnese mittels standardisierten Anamnesebögen.

Im Detail wurden folgende Parameter erfasst:

- Geburtsdatum, Geschlecht
- Größe, Gewicht, Schuhgröße
- Alter bei Diagnosestellung / Beginn der Erkrankung
- Erkrankungsdauer
- Datum der ersten Posturographie
- subjektiver Verlauf der Erkrankung
- Familienanamnese für neurologische Erkrankungen
- Vorerkrankungen (insbesondere neurologische und kardiovaskuläre VE)
- Alkohol-, Nikotin-, Drogenkonsum
- Alkohol- oder Koffeinempfindlichkeit der Symptome
- tageszeitliche Abhängigkeit der Symptome
- Gang- und Standunsicherheit
- Situationen, in denen Beschwerdefreiheit eintritt
- Anzahl zurückliegender Stürze
- tremorspezifische Medikation (zurückliegende und aktuelle)
- subjektives Therapieansprechen
- Erfassung der gesamten Vormedikation (auch OT unabhängig)

2.2.2. Klinische Untersuchung

Im Anschluss an die Anamnese folgte eine ausführliche strukturierte klinisch-neurologische und orientierend internistische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf folgende Bestandteile:

- systematische Untersuchung der Hirnnerven, des Muskeltonus, der Muskelkraft, der Sensibilität und der Muskeleigenreflexen
- systematische Erfassung möglicher Parkinson-Symptome
- Tests zur Erfassung einer möglichen zerebellaren Störung
- Tests zur Erfassung einer Polyneuropathie

Sowohl die Anamnese als auch die klinische Untersuchung wurden bei jedem Patienten von demselben Untersucher durchgeführt, um eventuelle Unstimmigkeiten bei der Erhebung der Daten zu vermeiden.

2.2.3. Neuro-orthoptische Untersuchung

Die neuro-orthoptische Untersuchung erfolgte durch speziell ausgebildete Orthoptistinnen und umfasste folgende Aspekte:

- Bestimmung der Sehschärfe mit Bestimmung des Nah- und Fernvisus sowie Akkomodation für jedes Auge
- Beurteilung der Pupillenform und Pupillenreaktion, um Störungen oder Stellungsanomalien zu detektieren
- Augenhintergrunduntersuchung sowie telemetrische Gesichtsfeldprüfung
- Blickfolgebewegungen

- Fundusverrollung mittels Laserscan/SLO
- Fixationssuppression des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) mittels Kopfimpulstest nach Halmagyi-Curthoys [48]

Im Anschluss erfolgte mittels Frenzel-Brille die Prüfung auf:

- Einen Spontannystagmus (SPN): Hierzu wurden die Patienten nach Aufsetzen der Frenzel-Brille gebeten, den Blick geradeaus zu richten, um einen Spontannystagmus zu detektieren
- Einen optokinetischen Nystagmus (OKN): Zur Provokation wurde eine rotierende Nystagmus-Trommel im Blickfeld des Patienten platziert
- Einen Blickrichtungsnystagmus (BRN): Dieser wurde getestet, indem der Patient im Wechsel horizontal von etwa 10° bis 40° blickt
- Einen Provokationsnystagmus: Hierzu wurden die Patienten zum Kopfschütteln aufgefordert

2.2.4. Standardisierte Fragebögen

2.2.4.1. ABC-D-Skala

Zur Erfassung der individuellen Sturzgefahr eines Patienten mittels Selbsteinschätzung wurde die deutsche Adaptation der Activities-Specific Balance Confidence ABC(-D)-Skala verwendet [82]. Dieser Fragebogen erfasst, inwieweit der Patient sich in der Lage fühlt, 16 verschiedene Aktivitäten des täglichen Lebens ausführen zu können, ohne dabei aus dem Gleichgewicht zu geraten. Die Antworten werden in Prozent angegeben von „0%: überhaupt nicht zuversichtlich“ bis „100%: absolut zuversichtlich“. Für jeden Patienten kann damit durch Aufsummierung der einzelnen Prozentzahlen ein Gesamtscore berechnet werden (siehe Abbildung 5).

	Aktivitäten	Keinerlei Bedenke n 1	Einige Bedenke n 2	Ziemi- ch e Bedenke n 3	Sehr große Bedenke n 4
1	Den Hausputz machen (z. B. kehren, staubsaugen oder Staub wischen)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
2	Sich an- oder ausziehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
3	Einfache Mahlzeiten zubereiten	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4	Ein Bad nehmen oder duschen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
5	In einem Laden einkaufen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
6	Von einem Stuhl aufstehen oder sich hinsetzen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
7	Eine Treppe hinauf- oder hinuntergehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
8	In der Nähe der Wohnung draußen umhergehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
9	Etwas erreichen, was sich oberhalb des Kopfes oder auf dem Boden befindet	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
10	Das Telefon erreichen, bevor es aufhört zu klingeln	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
11	Auf einer rutschigen Oberfläche gehen (z. B. wenn es nass oder vereist ist)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
12	Einen Freund oder Verwandten besuchen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
13	In einer Menschenmenge umhergehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
14	Auf unebenem Boden gehen (z. B. Kopfsteinpflaster, ungepflegter Gehweg)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
15	Eine Steigung hinauf- oder hinunter gehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
16	Eine Veranstaltung besuchen (z. B. ein Familientreffen, eine Vereinsversammlung oder	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
	Gottesdienst				

Abbildung 6: Originalexemplar der verwendeten Falls Efficacy Scale FES-I

2.2.4.3. Gesundheitsfragebogen EQ-5D-5L

Die Erfassung der individuellen Lebensqualität erfolgte mittels EQ-5D-5L-Gesundheits-Fragebogen verwendet [54]. Dieser Fragebogen erfasst den Grad der Beeinträchtigung in verschiedenen Teilbereichen mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten. Hieraus erfolgt die Berechnung eines Index auf Grundlage eines auf spezifischen Länderwerten beruhenden Algorithmus. Ein Indexwert von 1 stellt den bestmöglichen Gesundheitszustand dar, während ein Indexwert von < 0 (variabel) den schlechtesten Gesundheitszustand darstellt (siehe Abbildung 7).

EQ-5D-5L – Gesundheitsfragebogen (Beurteilung der Lebensqualität)

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

FÜR SICH SELBST SORGEN

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Abbildung 7: Originalexemplar des verwendeten Gesundheitsfragebogens EQ-5D-5L

Zu dem EQ-5D-5L-Gesundheits-Fragebogen zählt auch die visuelle Analogskala. Hier wurden die Patienten gebeten, ihre Gesundheit am Tag der Untersuchung mittels der visuellen Analogskala von 0-100% zu evaluieren (siehe Abbildung 8). Ein Prozentwert von 100 bedeutete dabei die beste, vorstellbare Gesundheit, ein Prozentwert von 0 die schlechteste Gesundheit, die sich der Patient vorstellen könne.

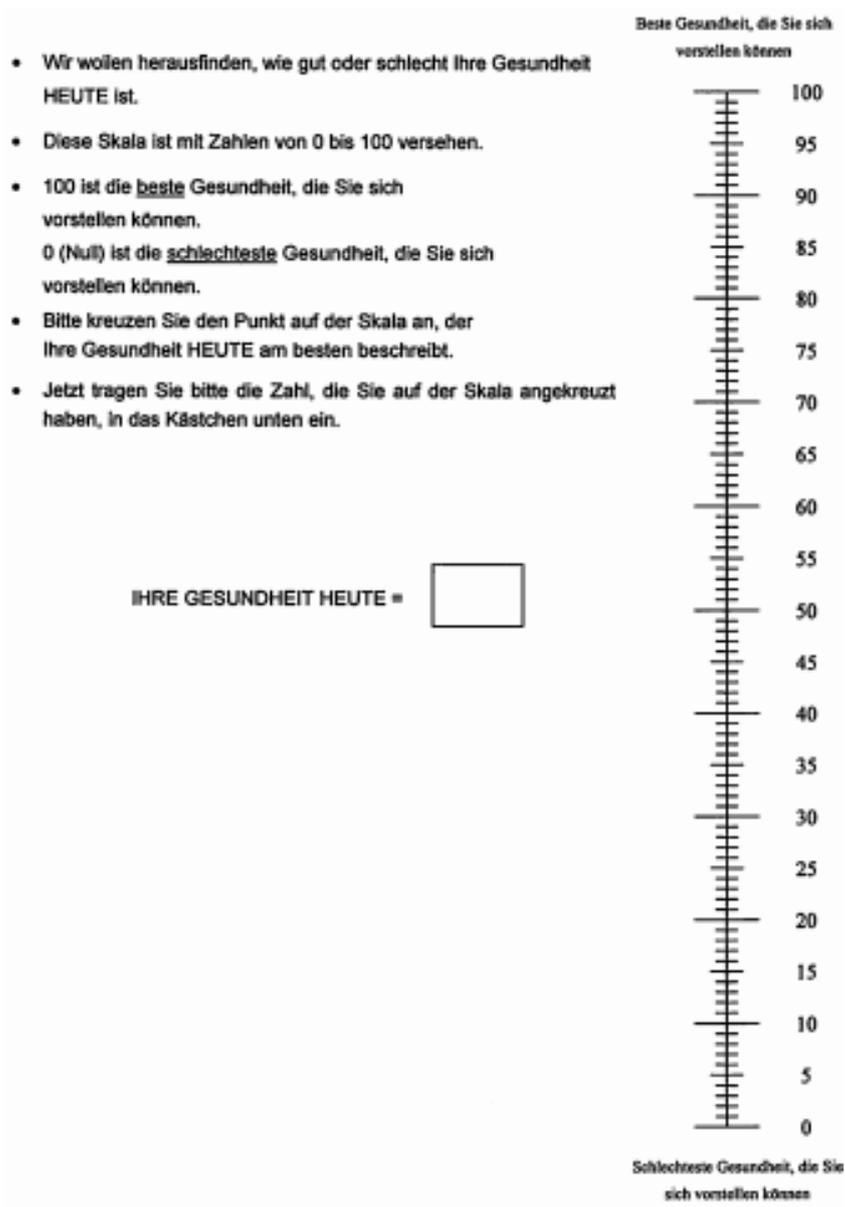


Abbildung 8: Evaluation der Gesundheit durch den Patienten mittels visueller Analogskala

2.2.4.4. Sturzkalender

Zur prospektiven Erhebung der Sturzinzidenz und der sturzinduzierten Verletzungsfolgen wurden standardisierte Sturzkalender (siehe Abbildung 9) verwendet über den Zeitraum der folgenden drei Monate.

Der Sturzkalender war dabei in zwei Teile untergliedert: Im ersten Teil des Sturzkalenders sollten die Patienten täglich notieren, ob ein Sturz an dem Tage eingetreten war oder nicht. Der zweite Teil des Sturzkalenders wurde nur ausgefüllt im Falle eines Sturzereignisses und diente der genauen Dokumentation des Sturzes mit folgenden Angaben: Datum, Uhrzeit, Intensität und Grund des Sturzes. Bei einer Einlieferung ins Krankenhaus war zusätzlich die Liegedauer im Krankenhaus anzugeben.

Sturzkalender

Der Sturzkalender ist in zwei Teilen aufgebaut. Im ersten Teil beantworten Sie bitte täglich die Frage, ob Sie gestürzt sind. Falls Sie gestürzt sind, kreuzen Sie bitte auf der Monatsübersicht an diesem Tag das Feld „ja“ an, bei keinem Sturz das Feld „nein“.

Der zweite Teil des Sturzkalenders dient zur genauen Dokumentation eines Sturzes („detaillierte Sturzangaben“). Falls Sie gestürzt sind, ist es wichtig, dass Sie für jeden einzelnen Sturz zusätzlich folgende Angaben machen: Datum, Uhrzeit, Intensität, Liegedauer und Grund des Sturzes. Bitte tragen Sie auf den Seiten zu den detaillierten Sturzangaben das Datum und die Uhrzeit jedes einzelnen Sturzes ein und kreuzen jeweils die richtige Antwortmöglichkeit an. Bitte streichen Sie Zeiträume, die nicht dokumentiert werden müssen (z.B. bei Monaten mit nur 30 Tage muss der 31. Tag gestrichen werden). Bitte senden Sie uns den Sturzkalender nach 3 Monaten per Post zu.

Intensität des Sturzes - Einstufung nach Hopkins -

1	Grad 1: Beinahe-Sturz - Ausweichen, Stolpern, Verlust des Gleichgewichts - Kein Sturz auf den Boden oder auf eine niedrigere Ebene (z.B. Stuhl)	
2	Grad 2: Sturz - Sturz auf den Boden oder niedrigere Ebene (z.B. Stuhl) - Hilfe durch medizinisches Personal wird nicht in Anspruch genommen	
3	Grad 3: Sturz - Sturz auf den Boden oder niedrigere Ebene (z.B. Stuhl) - Hilfe durch medizinisches Personal wird in Anspruch genommen, jedoch ohne Krankenhausaufenthalt	
4	Grad 4: Sturz - Sturz auf den Boden oder niedrigere Ebene (z.B. Stuhl) - Schwere der Verletzung erfordert einen Krankenhausaufenthalt	

Monat: 201

Monat: 201

Monat: 201

Tag	Sind Sie heute gestürzt? (bitte ankreuzen)	
	ja	nein
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		
18.		
19.		
20.		
21.		
22.		
23.		
24.		
25.		
26.		
27.		
28.		
29.		
30.		
31.		

Tag	Sind Sie heute gestürzt? (bitte ankreuzen)	
	ja	nein
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		
18.		
19.		
20.		
21.		
22.		
23.		
24.		
25.		
26.		
27.		
28.		
29.		
30.		
31.		

Tag	Sind Sie heute gestürzt? (bitte ankreuzen)	
	ja	nein
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		
18.		
19.		
20.		
21.		
22.		
23.		
24.		
25.		
26.		
27.		
28.		
29.		
30.		
31.		

Falls „Ja“ angekreuzt, bitte jeden Sturz zusätzlich auf den folgenden Seiten „Detaillierte Sturzangaben“ dokumentieren.

Detaillierte Sturzangaben

Sturz 1		Datum: / /		Uhrzeit: :	
Intensität des Sturzes nach Hopkins:	<u>1</u> Beinahe-Sturz (nicht auf den Boden) <input type="radio"/>	<u>2</u> Sturz auf den Boden <input type="radio"/>	<u>3</u> Sturz mit Arztbesuch <input type="radio"/>	<u>4</u> Sturz mit Krankenhaus <input type="radio"/>	
Liegedauer:	<u>< 5 min</u> <input type="radio"/>	<u>5 - 30 min</u> <input type="radio"/>	<u>30 - 60 min</u> <input type="radio"/>	<u>> 60 min</u> <input type="radio"/>	
Grund des Sturzes:	<u>unklar</u> <input type="radio"/>	<u>Stolpern</u> <input type="radio"/>	<u>Bewußtseinsverlust</u> <input type="radio"/>	<u>Kraftverlust</u> <input type="radio"/>	<u>Schwindel</u> <input type="radio"/>
Sturz 2		Datum: / /		Uhrzeit: :	
Intensität des Sturzes nach Hopkins:	<u>1</u> Beinahe-Sturz (nicht auf den Boden) <input type="radio"/>	<u>2</u> Sturz auf den Boden <input type="radio"/>	<u>3</u> Sturz mit Arztbesuch <input type="radio"/>	<u>4</u> Sturz mit Krankenhaus <input type="radio"/>	
Liegedauer:	<u>< 5 min</u> <input type="radio"/>	<u>5 - 30 min</u> <input type="radio"/>	<u>30 - 60 min</u> <input type="radio"/>	<u>> 60 min</u> <input type="radio"/>	
Grund des Sturzes:	<u>unklar</u> <input type="radio"/>	<u>Stolpern</u> <input type="radio"/>	<u>Bewußtseinsverlust</u> <input type="radio"/>	<u>Kraftverlust</u> <input type="radio"/>	<u>Schwindel</u> <input type="radio"/>
Sturz 3		Datum: / /		Uhrzeit: :	
Intensität des Sturzes nach Hopkins:	<u>1</u> Beinahe-Sturz (nicht auf den Boden) <input type="radio"/>	<u>2</u> Sturz auf den Boden <input type="radio"/>	<u>3</u> Sturz mit Arztbesuch <input type="radio"/>	<u>4</u> Sturz mit Krankenhaus <input type="radio"/>	
Liegedauer:	<u>< 5 min</u> <input type="radio"/>	<u>5 - 30 min</u> <input type="radio"/>	<u>30 - 60 min</u> <input type="radio"/>	<u>> 60 min</u> <input type="radio"/>	
Grund des Sturzes:	<u>unklar</u> <input type="radio"/>	<u>Stolpern</u> <input type="radio"/>	<u>Bewußtseinsverlust</u> <input type="radio"/>	<u>Kraftverlust</u> <input type="radio"/>	<u>Schwindel</u> <input type="radio"/>

Abbildung 9: Exemplar des verwendeten Sturzkalenders

2.2.5. Posturographie

2.2.5.1. Technik der Posturographie

Die Posturographie (*englisch* "posture" = *Haltung*) ist ein Verfahren, das dazu dient, die Standstabilität eines Menschen zu erfassen und gegebenenfalls vorhandene Störungen zu objektivieren [28]. Die Standstabilität ist ein komplexer Vorgang, der eine exakte Koordination der Haltemuskulatur des Rumpfes und der unteren Extremität erfordert. Schon feine Störungen bei der muskulären Koordination dieser Muskelgruppen können zu einer Störung der posturalen Stabilität führen. Mit der Posturographie lassen sich diese Körperschwankungen im aufrechten Stand untersucherunabhängig und standardisiert erfassen [35, 97].

Moderne Geräte verwenden heutzutage eingebaute piezoelektrische Bauteile in den Ecken der Messplatten zur Aufzeichnung der einwirkenden Druckkräfte. Durch die Registrierung der spontanen Körperbewegungen des Probanden kann die Projektion des Kraftschwerpunktes bzw. Kraftangriffspunktes auf die Standfläche (Center of foot pressure CFP oder Center of force COF) berechnet werden. Mit den an den Eckpunkten der Messplatten eingebaute piezoelektrische Bauteile können anteriore, posteriore und laterale Anteile eines CFP/COF ermittelt werden. Die Lage des Kraftangriffspunktes entspricht damit der jeweiligen Gewichtsverlagerungen des Körpers zu einem bestimmten Zeitpunkt im Stand. Schwankt ein Patient zur Seite, geht dies mit einer Gewichtsverlagerung einher und der Kraftangriffspunkt wandert ebenfalls zur entsprechenden Seite. Das gleiche gilt für Schwankungen nach vorne oder hinten. Der mit den Messplatten errechnete Kraftangriffspunkt darf jedoch nicht mit dem Körperschwerpunkt verwechselt werden [35, 97].

Die Posturographie lässt sich in eine statische Posturographie (SPG) und eine dynamische Posturographie (DPG) einteilen. Die SPG dient der Messung der spontanen Körperschwankungen im aufrechten Stand, wodurch das Ausmaß der natürlichen Körperinstabilität und -unruhe quantifiziert werden kann. Die Fußplatte ist dabei unbeweglich und eben, der Proband steht in aufrechter Körperhaltung auf der Plattform, die Arme hängen locker neben dem Körper, die Augen sind je nach Untersuchungsbedingung offen oder geschlossen [28, 36]. Bei der DPG wird dagegen eine bewegliche Fußplatte verwendet. Es werden die spontanen oder bewegungsinduzierten Auslenkungen und Reaktionskräfte des Körpers des Probanden registriert [36]. Die dynamische Posturographie liefert bessere Aussagen bezüglich der Stabilität des Patienten in Alltagssituationen, welche durch diese Methodik in gewisser Weise simuliert werden können [71].

Beide Untersuchungsmethoden, sowohl die statische als auch die dynamische Posturographie, finden im klinischen Alltag Anwendung bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle, wie auch zur Objektivierung des Therapieansprechens bei zahlreichen Erkrankungen [71, 72, 93].

Aus den aufgezeichneten Messkurven der statischen Posturographie (SPG) lassen sich folgende Parameter errechnen [55]:

- 1) Swaypath (SP): entspricht dem Weg, den der Kraftangriffspunkt durch Körperschwankungen während einer Messperiode (i.d.R. 30 Sekunden) in allen Richtungen (lateral, anterior, posterior, z-Richtung) zurücklegt.

- 2) SA (sway area): entspricht der vom COF während der Aufzeichnungsphase umschriebenen Fläche
- 3) MA (mittlere Amplitude): Verwendung als abgeleiteter RMS-Wert (root mean square). Dieser wird aus der gleichgerichteten Messkurve berechnet (Brandt 1981)
- 4) MF (mittlere Frequenz): errechnet sich aus der lateralen und sagittalen Komponente und deren Quotienten

Um die Frequenzverteilung der Körperschwankungen zu analysieren, wird in der Auswertung eine Fast-Fourier-Analyse (FFT) durchgeführt [58]. Mit Hilfe dieser Methode lässt sich entscheiden, ob die Körperschwankungen mehr im niederfrequenten Bereich unter 1 Hz oder im Frequenzbereich über 1 Hz liegen. Für einzelne Krankheitsbilder lassen sich pathognomonische Gipfel innerhalb der Frequenzspektren nachweisen [28]. Von Oppenheim et al. konnten dabei zunächst vier Frequenzbereiche unterschieden, und von weiteren Arbeitsgruppen den posturalen Subsystemen zugeordnet werden [27, 75, 83, 87].

0,003-0,1 Hz:	visuelles System
0,1- 0,5 Hz:	peripher vestibuläres System
0,5 – 1 Hz:	propiozeptives System
> 1 Hz:	zentrales, zerebelläres System

2.2.5.2. Plattform und Programm

Die Posturographie wurde in dieser Studie mit einer speziellen, kommerziell erhältlichen Messplattform (Modell 9281A, Mehrkomponenten Messplattform mit Ladungsausgang, Kistler Instrumente AG, Winterthur, Switzerland) durchgeführt. In der Messplatte sind an den vier Ecken jeweils piezoelektrische Krafttransduktoren eingebaut, die der Registrierung der Kräfte in den drei Raumachsen (x,y,z) dienen. Die x-Achse entspricht dabei der lateralen Auslenkung des Kraftangriffspunktes COF, die y-Achse der anterposterioren Auslenkung. Zudem erfolgt die Registrierung des Gewichtes der zu untersuchenden Person als Kraft „z“ (siehe Abbildung 10).

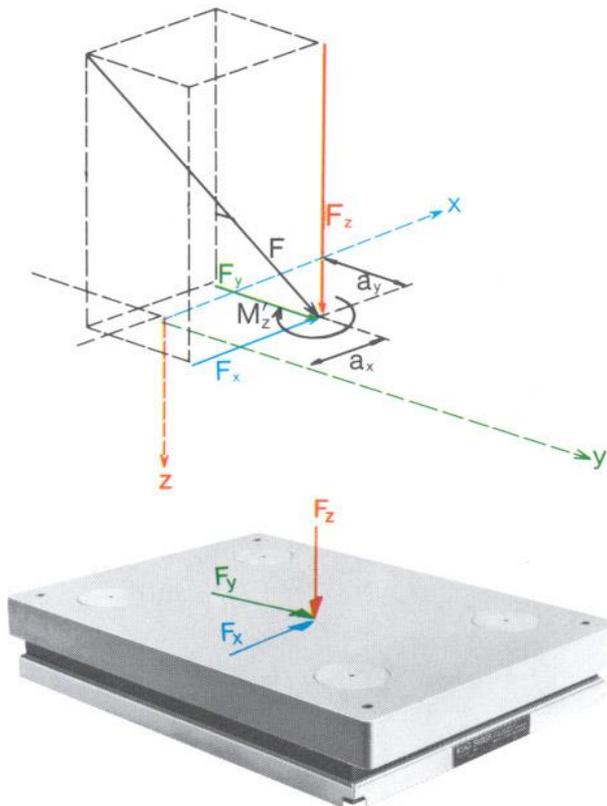


Abbildung 10: An der Messplattform der Fa Kistler Modell 9281A wirkende Kräfte und Drehmomente gemäß dem Bedienerhandbuch. Hieraus lassen sich die Kräfte und Momente sowie Verschiebungen des Kraftangriffspunktes der Gesamtkraft F berechnen

Die registrierten Daten wurden nach Ladungsverstärkung (Modell 9261A 8-Channel Electronic Unit, Kistler Instrumente AG, Winterthur, Switzerland) auf einen handelsüblichen Computer (Pentium IV 2,80 GHz 512 MB Ram, featuring Windows XP Professional 2002, Service Pack SP 2) übertragen.

Aus den gemessenen Kräften und den Abmessungen der Messplattform lassen sich gemäß Benutzerhandbuch der verwendeten Posturographieplattform der Fa Kistler und analog zu den Empfehlungen nach [55] und [14] mit folgenden Gleichungen die Auslenkungen des COF in mm und die Gewichtskraftänderungen berechnen.

Da F_x , F_y , F_z , M_x , M_y und M_z vom Messsystem gemessen werden, lassen sich die Gleichungen zur Bestimmung von a_x , a_y und a_z umschreiben:

$$0 \times a_x + F_z \times a_y - F_y \times a_z = M_z$$

$$-F_z \times a_x + 0 \times a_y + F_x \times a_z = M_y$$

$$F_y \times a_x - F_x \times a_y + 0 \times a_z = M_x$$

Für die Arbeitsebene der Messplattform gilt: $a_z = -54\text{mm}$

Mit diesem Wert können die Koordinaten a_x und a_y des Kraftangriffspunktes in der Arbeitsebene berechnet werden:

$$a_x = \frac{F_x \times a_z - M_y}{F_z} \quad \text{entspricht dem COF re/li und wird interpretiert als „Body-Sway right/left“}$$

$$a_y = \frac{F_y \times a_z + M_x}{F_z} \quad \text{entspricht dem COF vor/rück und wird interpretiert als „Body-Sway for/aft“}$$

$$F_z = F_{z1} + F_{z2} + F_{z3} + F_{z4} \quad \text{Gewichtskraft}$$

2.2.5.3. Untersuchungsablauf

Die posturographische Untersuchung folgte bei jedem Studienpatienten in immer gleicher, streng standardisierter Abfolge [58] von insgesamt zehn verschiedenen Untersuchungsbedingungen von jeweils 30 Sekunden Dauer. Ein kompletter Untersuchungsablauf dauerte damit theoretisch 5 Minuten. Zunächst sollte der Patient sich mit beiden Füßen so entspannt wie möglich auf die Messplattform stellen, die Fersen dabei nebeneinander und die Füße in einem 30°-Winkel zueinander. Die Arme sollten dabei locker am Körper hängen. Nur bei der neunten und zehnten Untersuchung sollte der sogenannte Tandemstand eingenommen werden, bei dem die beiden Füße direkt hintereinander in einer Linie platziert werden. Während der Untersuchung wurden die Patienten gebeten sich möglichst nicht zu bewegen [46]. Ab der fünften Testbedingung wurde eine Schaumstoffplatte (Höhe = 10 cm, spezifisches Gewicht=40g/dm³, Steifheit=3,7kPa) zwischen die Messplattform und die harte Standplattform eingebracht. Nach Platzierung der Schaumstoffplatte musste die Messplattform jeweils recalibriert werden. Vor der Messplattform befand sich ein hüfthohes Geländer, an dem sich die Patienten bei drohendem Sturz festhalten konnten. Zudem stand während der gesamten Untersuchung Assistenzpersonal direkt neben dem Patienten, um bei drohender Instabilität bzw. drohendem Sturz jederzeit eingreifen zu können.

Die zehn verschiedenen Testbedingungen waren durch einen jeweils zunehmenden Schwierigkeitsgrad gekennzeichnet. Dabei wurde die Zunahme der Schwierigkeit durch eine Variation einer der folgenden Parameter oder einer Kombination daraus herbeigeführt.

Augen offen: alle Sinnessysteme sind präsent

Augen geschlossen: die visuelle Rückkopplung der Balance fällt weg

Reklination des Kopfes:	der Kopf wird um ca. 30 Grad nach hinten geneigt (mit Fixation eines Sehzieles an der Decke); dadurch wird der optimale Arbeitsbereich der Vestibularorgane verlassen
Schaumstoffplatte:	durch Platzierung einer Schaumstoffplatte zwischen Messplattform und Standplatte wird der propriozeptive Eingang gedämpft
Tandemstand:	Platzierung der Füße hintereinander in einer Linie (auch der Gesunde ist bei geschlossenen Augen hier bereits im Bereich der Fallneigung)

Die Reihenfolge der Untersuchungen war damit wie folgt:

- 1- Stehen auf der Messplattform mit offenen Augen, Blick geradeaus.
- 2- Stehen auf der Messplattform mit geschlossenen Augen, Blick geradeaus.
- 3- Stehen auf der Messplattform mit offenen Augen, Kopf 30° rekliniert.
- 4- Stehen auf der Messplattform mit geschlossenen Augen, Kopf 30° rekliniert.
- 5- Stehen auf der Schaumstoffplatte mit offenen Augen, Blick geradeaus.
- 6- Stehen auf der Schaumstoffplatte mit geschlossenen Augen, Blick geradeaus.
- 7- Stehen auf der Schaumstoffplatte mit offenen Augen, Kopf 30° rekliniert.
- 8- Stehen auf der Schaumstoffplatte mit geschlossenen Augen, Kopf 30° rekliniert.
- 9- Tandemstand auf der Schaumstoffplatte mit offenen Augen, Blick geradeaus.
- 10- Tandemstand auf der Schaumstoffplatte mit geschlossenen Augen, Blick geradeaus.

Die Abbildung 11 zeigt beispielhaft repräsentative Originalkurven einer posturographischen Messung einer Studienpatientin.

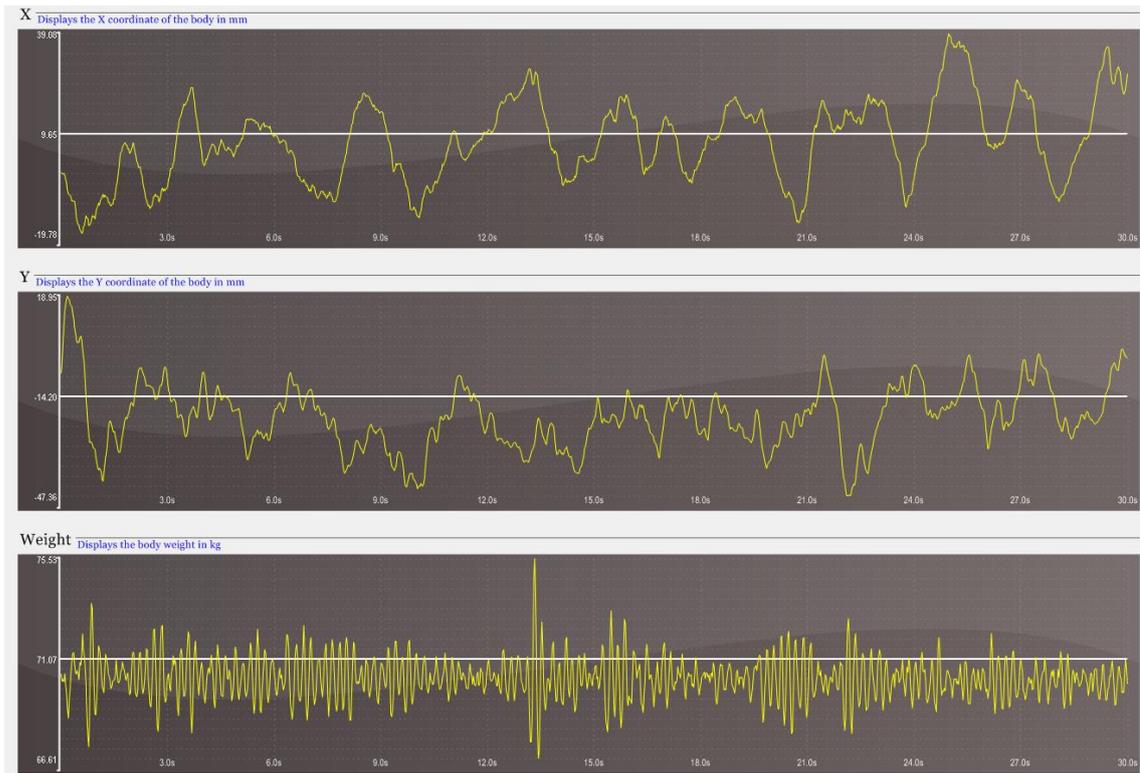


Abbildung 11: Repräsentative Originalkurve einer Messung einer Studienpatientin. Die Auslenkungen des COFx (Bodysway re/li, obere Kurve) und COFy (mittlere Kurve) werden in mm angegeben und die Änderungen des Körpergewichtes (Fz, untere Kurve) in kg.

2.2.5.4. Berücksichtigte Messwerte

Die posturographischen Messwerte wurden über einen analog-digital A/D Wandler (Multilab, Fa. Sorcus, Heidelberg) aufgenommen und mit einer speziellen Messsoftware verarbeitet. Für jeden Patienten wurde im Idealfall für jede der 10 Testbedingungen, sofern der Patient diese absolvieren konnte, eine Messdatei im Ascii-Format angelegt, die die Signale für die Auslenkungen des Kraftangriffspunktes COF in der lateralen x-Achse in [mm], die Auslenkungen des COF in der antero-posterioren y-Achse in [mm] sowie die durch das Körpergewicht senkrecht in z-Richtung auf die Platte einwirkende Kraft [N], enthielt. Die Abtastrate der einzelnen Messwerte betrug $f=40\text{Hz}$. Für die Berechnung der relevanten Haltungparameter (SP, RMS, FFT siehe unten) wurde hierzu die Software MatLab (MatLab 7, The Math Works Inc., Natick, Massachusetts, U.S.A) und eine in der Klinik entwickelte Software (Posturographic Explorer 2.5) verwendet. Der Posturographic Explorer ist in vielen Jahren in der Klinik entwickelt und kontinuierlich verbessert worden. Die Darstellung der posturalen Antworten wurden wie in vorangegangenen Studien der Klinik vorgenommen [58]. Folgende Parameter wurden berechnet [14, 55]:

Berechnung des Swaypath SP:

$$SwaypathGesamt = \sum_{i=1}^{N-1} \sqrt{(x_{i+1} - x_i)^2 + (y_{i+1} - y_i)^2}$$

N: Gesamtanzahl der Messpunkte

x: zurückgelegter Weg innerhalb einer 30s-Periode in der lateralen Achse in [mm]

y: zurückgelegter Weg innerhalb einer 30s-Periode in der antero-posterioren Achse in [mm]

x_i^{norm} normierter x-Wert: $x^{norm} = x - x_0$

x_0 : erster Messwert

Der SP entspricht damit dem insgesamt zurückgelegten Weg des COF innerhalb einer 30s-Periode mit der Einheit [mm].

Umrechnung in [m] pro Minute:
$$SPm = SP \cdot \frac{2}{1000}$$

Daraus resultiert die endgültige, bei der Auswertung verwendete Einheit: [m/min].

Berechnung des Effektivwerts der Körperschwankungen (root mean square, RMS):

$$RMS - gesamt = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2 + (y_i - \bar{y})^2}$$

Einheit: [mm]

Mit den Originaldaten wurde im Anschluss nach Anwendung eines Hamming-Filters zur Fensterfunktion mittels MatLab (MatLab 7, The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, U.S.A.) eine Fast Fourier Analyse FFA durchgeführt, um die Frequenzaufteilung im aufgezeichneten Körperschwingungsspektrum zu bestimmen. Darüber hinaus wurde die Aktivität der Körperschwingungen in den verschiedenen Frequenzbereichen als Integral ($\sum(x_i)$) vom Frequenzspektrum der spezifischen Bereiche berechnet [58].

Dabei können folgende Frequenzbereiche definiert werden [58]:

- **(FFT1: 0,1 – 2,4 Hz):** niedrigfrequenter Bereich (Vorzugsbereich gesunder Probanden)
- **(FFtm: 2,43 – 3,5 Hz):** mittelfrequenter Bereich (z.B. erhöht bei Patienten mit zerebellärer Vorderlappenatrophie und 3 Hz-Sway)
- **(FFTh: 3,53 – 8,0 Hz):** hochfrequenter Bereich (z.B. global erhöht bei Patienten mit PPV (Posturaler phobischer Schwindel) oder bei Patienten mit einem Parkinsontremor)
- **(FFTvh: 11 – 19 Hz):** sehr hochfrequenter Bereich (Erhöht bei Patienten mit orthostatischem Tremor, der zwischen 11 und 20 Hz liegt)

Messungen, bei denen durch drohende Stürze eine mehrmalige Unterstützung durch den Untersucher erforderlich war, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Abbildung 12 zeigt das Frequenzspektrum der Originaldaten der Patientin aus Abbildung 11.

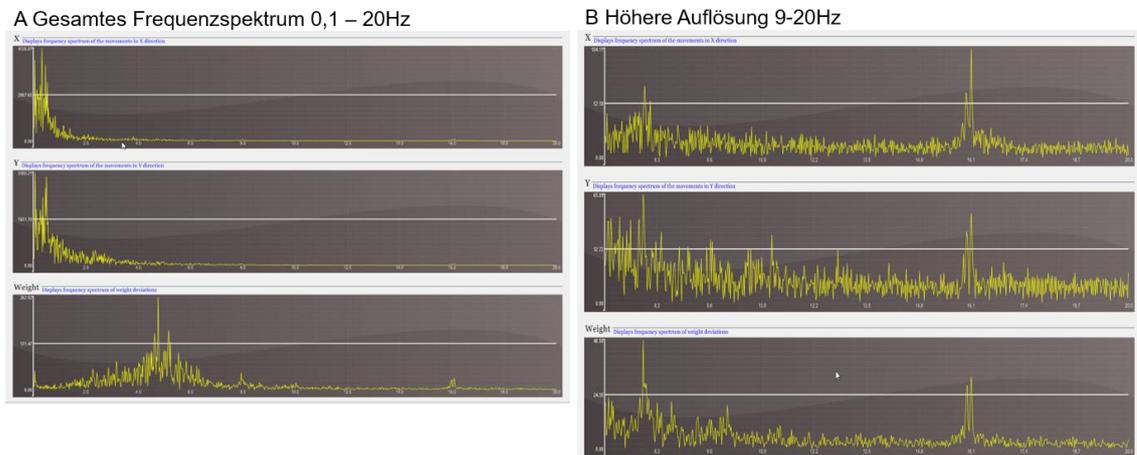


Abbildung 12: Frequenzspektrum der Originaldaten der Patientin aus Abb. 11. Im Gesamtspektrum vom 0,1 Hz bis 20 Hz ist orthostatische Frequenz nicht sichtbar (A). Erst in der höheren Auflösung des Spektrums von 9 -20 Hz wird der orthostatische Tremor in allen Kurven sichtbar (B).

2.2.6. Oberflächen-Elektromyographie

2.2.6.1. Physiologische Grundlagen und Technik der Oberflächen-EMG

Um die EMG-Funktionsweise zu verstehen, ist ein tieferes Verständnis zur Funktionsweise von Muskelfasern, der motorischen Einheit und dem Entstehen von Aktionspotentialen eine notwendige Voraussetzung. Die motorische Einheit ist die kleinste funktionelle Einheit, die der neuronalen Kontrolle der Muskelkontraktion dient. Sie umfasst ein einzelnes Motoneuron und alle durch dieses Neuron innervierten Muskelfasern [51].

Das EMG-Signal entspricht dabei der Summe der Aktionspotentiale mehrerer Muskelfasern und dem zugrundeliegenden Wechsel zwischen Depolarisation und Repolarisation [19] durch die Überlagerung aller Aktionspotentiale der motorischen Einheit [16, 57]. Die Ableitung eines EMG-Signals erfolgt mittels Elektroden, die an die zu untersuchenden Muskeln angebracht werden müssen. Je nach Art der Elektroden kann man zwischen einem intramuskulären EMG und einem Oberflächen-EMG unterscheiden. Beim intramuskulären EMG werden Nadelelektroden, die in die Muskulatur gestochen werden, verwendet. Somit lassen sich genaue und selektive Aussagen über die tiefe liegende Muskulatur gewinnen[12]. Beim Oberflächen-EMG werden dagegen Oberflächenelektroden verwendet, wodurch nur die oberflächlichen Muskeln erfasst werden. Ein Vorteil gegenüber der Methode mit Nadelelektroden ist die deutlich geringere Invasivität des Verfahrens und dass durch die Oberflächen-Elektromyographie bessere Aussagen bezüglich der Funktion und Aktivierung eines gesamten Muskels getroffen werden können. Die Elektrode über dem Muskelbauch wird als aktive Elektrode bezeichnet, die weiter entfernte als inaktive Elektrode. Ein Differentialverstärker dient einerseits der Aufnahme und Verstärkung der elektrischen

Signale und andererseits der Eliminierung von Störspannungen und ganz entscheidend: der Differenzbildung zwischen aktiver und inaktiver Elektrode. Diese Ableittechnik wird als bipolare Messung bezeichnet. Zur Unterdrückung von Störspannungen auf der Haut wird eine zusätzliche Elektrode (Erd- oder Masseelektrode) geklebt, die dem Differenzverstärker als „Erdung“ zugeführt wird [12].

Bei einem gesunden Probanden besteht das abgeleitete EMG aus einer mehr oder weniger flachen Nulllinie bzw. Grundlinie, welche die Ruhephase des Muskels im entspannten Zustand repräsentiert, bei Kontraktion zeigen sich spikeartige Ausschläge. Das Rauschen der Grundlinie hängt von der Qualität des EMG-Verstärkers, von der Qualität der Ableitbedingungen sowie von externen Störfaktoren ab und sollte vor jeder Untersuchung optimiert werden, um spätere Fehlinterpretationen zu vermeiden [57].

2.2.6.2. EMG-Versuchsaufbau im Rahmen der Studie

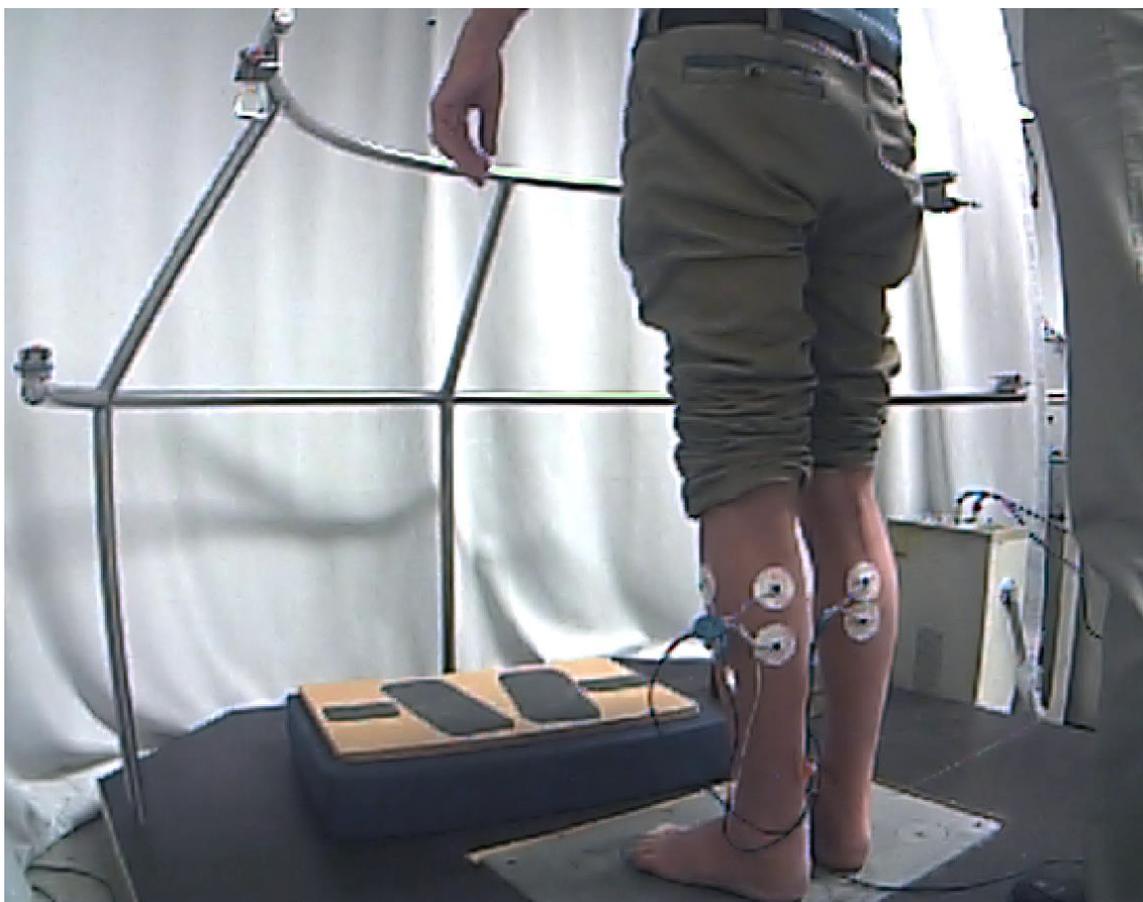
In der vorliegenden Studie wurde ein EMG-Gerät der Firma Zebris verwendet (Fa Zebris medical GmbH, Isny, siehe Abbildung 13). Es handelt sich hierbei um ein Oberflächen-EMG, welches Muskelaktionspotentiale über bipolare Hautelektroden ableitet. Die Ableitung mittels Nadelelektroden ist zwar genauer, selektiver und liefert für einzelne Muskeln spezifischere Ergebnisse, bei Untersuchungen der Muskelfunktionen beim Gehen und Stehen hat sich das Oberflächen-EMG jedoch durchgesetzt.



Abbildung 13: EMG-Ableitgerät der Firma Zebris. Die Messdaten werden über Kabel zum Rechner übertragen

Vor Positionierung der Oberflächenelektroden musste die Haut zur Reduktion des Hautwiderstandes mit einem Hautdesinfektionsmittel (Cutasept, farblose Lösung, Fa Bode Chemie, Hamburg) gereinigt werden. Es handelte sich bei den verwendeten Oberflächenelektroden (Fa Noraxon, Scottsdale, USA) um Ag/AgCl-Einmalklebe-

elektroden, deren Ableitfläche in ein Gelkissen eingebettet war und somit die Verwendung von zusätzlichem Elektrodengel überflüssig machte. Der Elektrodendurchmesser betrug ca. 10mm. Die Positionierung der Elektroden erfolgte auf den Muskelbäuchen im Muskelfaserverlauf der beiden antagonistisch wirkenden M. gastrocnemius und M. tibialis anterior mit einem Abstand zwischen den Mittelpunkten der Ableitfläche von ca. 20 mm. Um ein Verrutschen der Elektroden während der Untersuchung bestmöglich zu vermeiden und eine Zugentlastung zu erhalten, wurden die Elektrokabel mittels Klebebandes fixiert. Das EMG-Gerät wurde am Patienten mittels eines im Lieferumfang des Gerätes enthaltenen Bauchgurtes angebracht. Die Erdungs-Elektrode wurde über dem Sprunggelenk und damit einer weitgehend muskelfreien Region angebracht (siehe Abbildung 14).



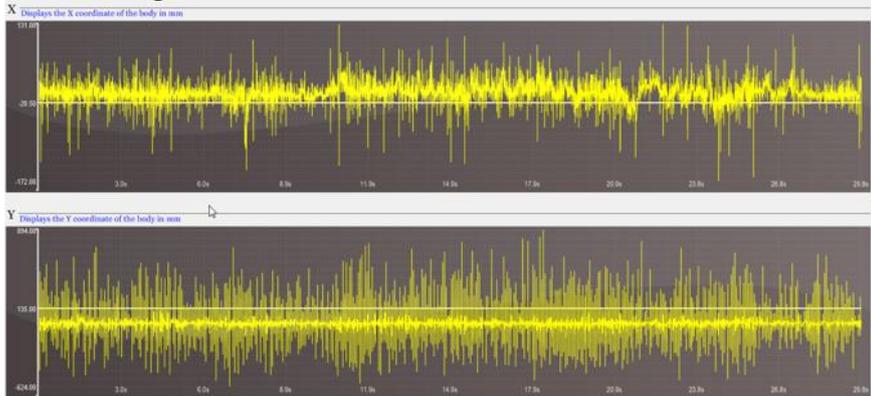
*Abbildung 14: Ableitung des EMG mittels Oberflächen-elektroden mit dem Gerät der Fa. Zebris.
Abgeleitete Muskeln: Kanal 1: M. gastrocnemius, links; Kanal 2: M. gastrocnemius, rechts; Kanal 3: M. tibialis anterior, links; Kanal 4: M. tibialis anterior, rechts*

Der EMG-Vorverstärker war in die Elektrokabel integriert, um somit eine störungsfreie und bewegungsunabhängige Erfassung der Signale zu ermöglichen. Die Abtastrate pro Kanal betrug 250Hz. Der Hauptverstärker war in dem durch den Bauchgurt direkt am Patienten fixierten Gerät untergebracht. Die Daten wurden von dort über ein Adapterkabel auf den USB-Eingang des Mess- und Auswerterechners übertragen.

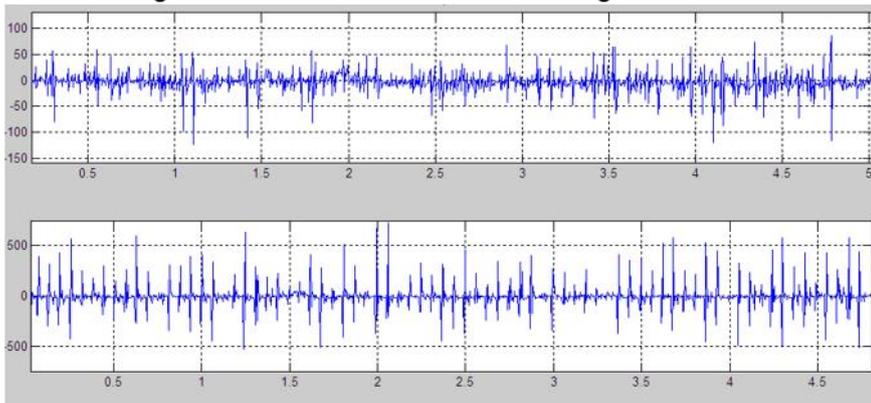
Durch einen integrierten, internen Pufferspeicher konnte sichergestellt werden, dass keine Daten während etwaiger Störungen der Funkverbindung verloren gehen konnten. Zur Darstellung der Signale wurde eine spezielle, mitgelieferte Software verwendet.

Die Abbildung 15 A/B zeigt die korrespondierenden EMG-Kurven zur posturographischen Messung der Studienpatientin aus Abbildung 11. Das Frequenzspektrum konnte analog der Posturographie mittels Fast-Fourier-Analyse (FFT) aus den EMG-Kurven ermittelt werden (siehe Abbildung 15C).

A EMG Originalkurve



B EMG Originalkurve nach zeitlicher Dehnung



C Frequenzspektrum der EMG-Kurve

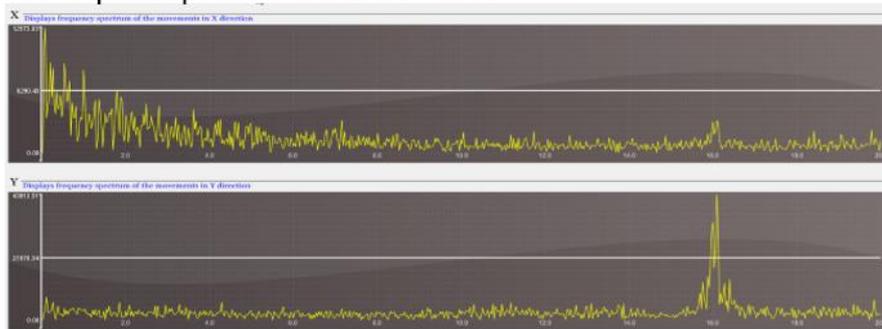


Abbildung 15: Korrespondierende EMG Originalkurven der weiter oben in Abb. 11 gezeigten posturographischen Messung. Kanal 1: *M. gastrocnemius*, rechts; Kanal 2: *M. tibialis anterior*, rechts (A). Nach Dehnung der Kurven demaskiert sich der OT auch in der Zeitkurve (B). Im Frequenzspektrum von 0 bis 20 Hz zeigt sich der orthostatische Tremor bei $f = 16$ Hz (C)

2.2.6.3. Ablauf der Studienuntersuchungen

Die EMG-Messung erfolgte simultan zur Posturographiemessung. Die Patienten wurden direkt vor Betreten der Messplatte an das EMG-Gerät angeschlossen. Bevor mit der Untersuchungsreihe begonnen werden konnte, wurden die abgeleiteten EMG-Signale zunächst auf Plausibilität und noch vorhandene Störeinflüsse überprüft. Hierzu wurden

die Patienten in sitzender Position gebeten, eine Plantarflexion (M.gastrocnemius) im oberen Sprunggelenk sowie Dorsalextension des Fußes im Sprunggelenk (M.tibialis anterior) durchzuführen zur Darstellung der Ruheinnervation und Maximalinnervation der untersuchten Muskeln. Die ausgewählten Muskeln sind die wichtigsten an der Aufrechterhaltung der Standstabilität beteiligten Muskelgruppen der unteren Extremität. Nach dieser Überprüfung konnte mit der ersten Testbedingung, dem Stand bei geöffneten Augen begonnen werden.

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit und die Erstellung der Diagramme und Graphen erfolgte mit dem Statistikprogramm Rstudio (Rstudio, Delaware Corp, USA).

Eine ausführliche Datenbank mit den Angaben aus Anamnese und körperlicher Untersuchung aller Patienten zur statistischen Auswertung sowie ein Teil der Diagramme wurde mit Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) erstellt.

Die Darstellung der Ergebnisse der Fragebögen erfolgte jeweils als Mittelwerte \pm SEM (standard error of the mean). Analysiert wurde jeweils die Gesamtkohorte sowie ausgewählte Subgruppen, unterteilt nach Geschlecht und Krankheitsdauer mit dem cut-off Wert < 10 Jahre bzw. ≥ 10 Jahre. Der Vergleich der Subgruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte, unverbundene Stichproben.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5% wurde von einem signifikanten Unterschied der Mittelwerte ausgegangen ($p < 0,05$).

Bei Auswertung der Posturographie wurden der Swaypath SP, der Effektivwert der Körperschwingung RMS sowie das Frequenzspektrum in der z-Achse wurden jeweils als Mittelwerte \pm SEM (standard error of the mean) dargestellt. Der statistische Vergleich der Mittelwerte zwischen Erstuntersuchung und follow-up Untersuchung erfolgte mittels Wilcoxon-signed ranged Test. Subgruppenvergleiche der einzelnen Parameter wurden mittels Mann-Whitney-U-Test vorgenommen. Die Korrelation verschiedener Parameter eines Patienten erfolgte mit der Spearman Korrelation. Der statistische Vergleich der individuellen Tremorfrequenz der Patienten im Zeitverlauf erfolgte mittels T-Test (for paired). Der statistische Vergleich der aus der Posturographie bzw. der OEMG ermittelten Tremorfrequenzen erfolgte mittels Wilcoxon-signed ranged Test. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5% wurde von einem signifikanten Unterschied zwischen zwei Messgrößen ausgegangen ($p < 0,05$).

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt 18 Patienten eingeschlossen werden (Durchschnittsalter $70,5 \pm 5,7$ Jahre; Spannweite 54-78 Jahre, davon 10 Frauen/56%). Das Durchschnittsalter unterschied sich nicht bezogen auf das

Geschlecht (Durchschnittsalter Frauen $68,2 \pm 6,9$ Jahre und Männer $73,4 \pm 2,3$ Jahre, $p=0,085$).

Die mittlere Symptombdauer aller Patienten betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung $14,1 \pm 6,8$ Jahre (Spannweite 1-26 Jahre). Das Alter bei Symptombeginn war vergleichbar zwischen beiden Geschlechtern (Frauen: $61,0 \pm 8,4$ Jahre vs. Männer: $61,6 \pm 6,9$ Jahre, $p=0,86$).

3 der 18 Patienten gaben eine subjektive Verbesserung ihrer Erkrankung im Verlauf seit Diagnosestellung an, 14 Patienten eine subjektive Verschlechterung. Ein Patient erlebte seinen Krankheitsverlauf als stabil.

Zwei der Patienten (Patienten 6 und 11) waren Geschwister. Sie berichteten, dass ihre bereits verstorbene Mutter ebenfalls unter ähnlichen Symptomen gelitten habe (eine Diagnosestellung sei nicht erfolgt). Insgesamt ließ sich bei 6 Patienten eine positive Familienanamnese für neurologische Erkrankungen erheben.

Tabelle 2 gibt einen Überblick zu den epidemiologischen und klinischen Daten des Studienkollektivs.

Im Hinblick auf subjektive Veränderungen der Symptomintensität in Abhängigkeit von äußeren Faktoren, die zum Teil in der Literatur beschrieben wurden, ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Alkoholkonsum war kein eindeutiger Einflussfaktor (siehe Abbildung 16A)
- Auch eine tageszeitliche Abhängigkeit zeigte sich in unserem Patientenkollektiv nicht (siehe Abbildung 16B).

Patienten-Nummer	Geschlecht	Alter	Erkrankungsdauer [Jahre]	Subjektiver Krankheitsverlauf	Pos. FA für neurologische Erkrankungen	Alkoholabusus in der Vorgeschichte	Änderung der Symptome nach Alkoholkonsum	Veränderung der Symptome im Tagesverlauf	Aktuelle Medikation für den OT Angebe der Tagesdosis	Subjektive Besserung durch die Medikation	Vorhergehende Medikation für den OT
1	w	54	7	↑	Encephalomyelitis disseminata	n	k.A.	↑	Bac ^{30mg}	j	n
2	w	73	26	↑	Demenz ^{k.A.}	n	k.A.	↓	Prim ^{12,5mg}	n	n
3	m	77	23	↓	nein	n	n	→	-	-	Clon, Bac, Gab
4	m	72	23	↓	nein	n	n	→	-	-	n
5	w	62	15	↓	nein	n	n	↓	-	-	Clon, Prim, Gab
6*	m	72	16	↓	OT ^{Mutter, Schwester}	j	↑	↓	Clon ^{5mg}	j	Pram, β-BI
7	w	72	8	↓	nein	n	k.A.	↓	Gab ^{1200mg} Prim ^{375mg}	n	Clon
8	w	63	15	↓	nein	j	n	→	Preg ^{150mg}	n	n
9	w	69	19	↓	nein	j	↑	→	Gab ^{300mg}	n	n
10	m	72	10	↓	nein	j	↓	↓	-	-	n
11*	w	78	18	↓	OT ^{Mutter, Bruder}	j	↓	↓	Gab ^{900mg}	j	Clon
12	w	72	20	↓	Neuropathie ^{Schwester}	n	n	→	-	-	Prim, Gab
13	m	77	18	↓	nein	n	k.A.	→	Gab ^{2000mg}	j	n
14	m	73	8	↓	nein	n	n	→	-	-	n
15	m	71	1	↓	nein	n	↓	↓	-	-	n
16	w	72	5	↑	nein	n	↓	↑	Prop ^{k.A.}	n	n
17	m	73	11	→	nein	j	↑	↓	-	-	n
18	w	67	9	↓	Demenz ^{Mutter}	n	k.A.	→	Clon ^{k.A.}	n	Gab

Tabelle 2: Zusammenschau der Daten aller Studienpatienten im Hinblick auf Alter, Geschlecht sowie verschiedene anamnestische Daten zu Erkrankung und Symptomverlauf

Bei der Beurteilung des subjektiven Krankheitsverlaufs sollten die Patienten angeben, wie sie selbst den Symptomverlauf seit Beginn ihrer Erkrankung einschätzen:

↑: subjektive Verbesserung der Symptome

↓: subjektive Verschlechterung der Symptome

→: keine wesentliche Veränderung der Symptome seit Erkrankungsbeginn

Beim Punkt „Änderung der Symptome nach Alkoholkonsum“ sollten die Patienten eine Einschätzung über den Einfluss von Alkohol auf das subjektive Symptommempfinden abgeben:

↑: Symptomverbesserung durch Alkoholkonsum

↓: Symptomverschlechterung durch Alkoholkonsum

→: keine wesentliche Veränderung der Symptome durch Alkoholkonsum

Veränderung der Symptome im Tagesverlauf wurden entsprechend angegeben:

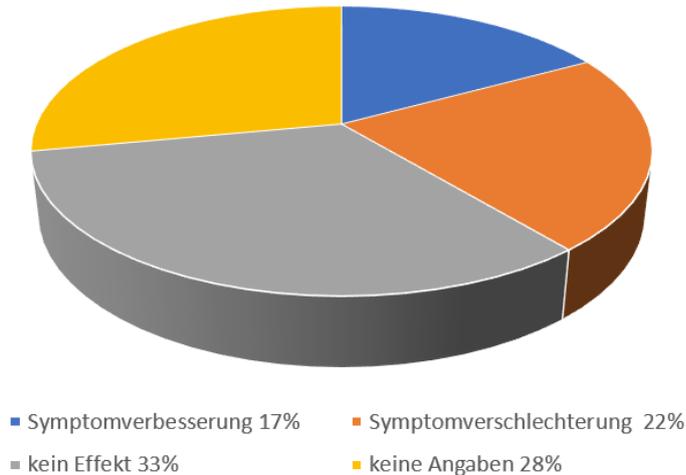
↑: Zunahme der Symptome im Tagesverlauf

↓: Abnahme der Symptome im Tagesverlauf

→: keine wesentliche Veränderung der Symptome im Tagesverlauf

Bac=Baclofen, Clon=Clonazepam, Gab=Gabapentin, Pram=Pramipexol, Preg= Pregabalin, Prim=Primidon, Prop= Propranolol, β-BI=beta-Blocker

A Subjektive Symptomänderung durch Alkohol



B Symptomveränderung im Tagesverlauf

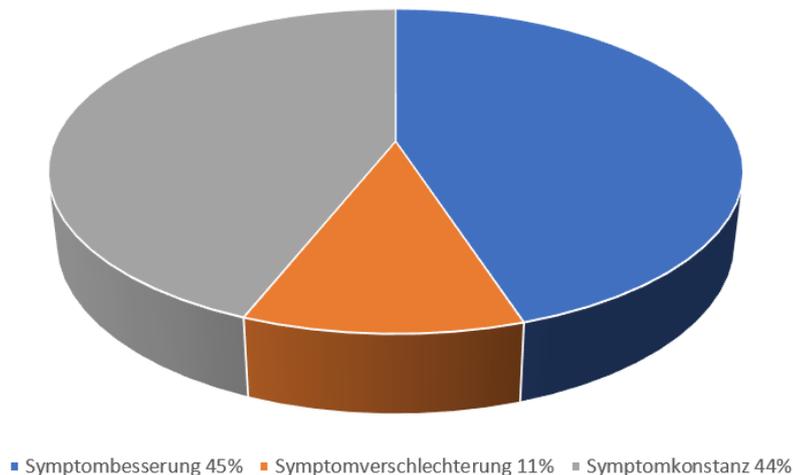


Abbildung 16: Triggerfaktoren Alkoholkonsum und Tagesverlauf

10 der 18 Patienten stellten sich unter einer aktuell eingenommenen, symptomatischen medikamentösen Therapie für den OT vor, im Einzelnen:

3 von 18 Patienten:	Gabapentin (TD 300, 900 bzw. 2000 mg)
2 von 18 Patienten:	Clonazepam (TD 5mg bzw. k.A.)
1 Patient:	Gabapentin (TD 1200mg) + Primidon (TD 375mg)
1 Patient:	Primidon (TD 12,5mg)
1 Patient:	Pregabalin (TD150mg)
1 Patient:	Baclofen (TD bis 30mg)
1 Patient:	Propranolol (TD k.A.)

4 der 10 Patienten gaben eine Besserung ihrer Symptome durch die medikamentöse Therapie an, 6 Patienten spürten keinerlei Verbesserung durch die medikamentöse Therapie. Die Wirkung wurde von jedem der behandelten Patienten, auch von denen, die eine Verbesserung der Symptome angaben, als nicht zufriedenstellend beschrieben.

3.2. Neurologische und neuro-orthoptische Untersuchung

In den neurologischen und neuro-orthoptischen Untersuchungen zeigten alle untersuchten Patienten zentrale Okulomotorikstörungen in unterschiedlicher Ausprägung. Alle Patienten zeigten hierbei zumindest sakkadierte Blickfolgebewegungen. Weitere Auffälligkeiten waren ein Blickrichtungsnystagmus, Kopfschüttelnystagmus oder ein pathologischer Kopf-Impuls-Test.

16 von 18 Patienten zeigten klinische Hinweise auf eine Polyneuropathie in der neurologischen Untersuchung, nachgewiesen anhand beeinträchtigter Muskeldehnungsreflexe der unteren Extremität [Achillessehnenreflex (ASR), Patellarsehnenreflex (PSR)] und Pallhypästhesie im Stimmgabelversuch.

Alle 18 Patienten zeigten eine Haltungsinstabilität im push-and-pull-Test. Der Romberg-Test war, außer bei zwei Patienten (Pat. Nr.: 8 und Nr.: 10), positiv.

Auffälligkeiten im Hinblick auf eine cerebelläre Mitbeteiligung zeigten sich bei 14 Patienten, v.a. eine Dysmetrie in Finger-Nase-Versuch, ein Intentionstremor oder eine Dysdiadochokinese bei schnell alternierenden Handbewegungen. Einen genauen Überblick gibt Tabelle 3.

Patienten-Nummer	Geschlecht	Alter	Tremorfrequenz (Hz) bei der ersten Untersuchung	Tremorfrequenz (Hz) bei der aktuellen Follow-up-Visite	Zeitspanne Erstuntersuchung bis Follow-up (Monate)	Alter bei Beginn der Symptomatik	Neuroophthalmologische Pathologien	Neurologische Pathologien	Polyneuropathie	Posturale Instabilität	Romberg-Test
1	w	54	17,2	17,0	17	53	SAK, SVV	3	n	j	pos
2	w	73	16,3	16,5	15	71	SAK, BRN, VOR, OV	-	j	j	pos
3	m	77	16,8	5,3/ 17,5	137	44	SAK, BRN, PRN ^{links} , horizontaler period. altern. Nystagmus	1,2,3	j	j	pos
4	m	72	14,0	13,5	31	62	SAK, KIT ^{bilateral}	3,6	j	j	pos
5	w	62	16,0	16,0	63	57	SAK, PRN ^{downbeat} , SVV	1,2,3	j	j	pos
6	m	72	14,5	-	-	58	SAK, BRN, PRN ^{downbeat} , KIT ^{bilateral}	1,2,3	j	j	pos
7	w	72	5,5/ 11,5/ 16,5	5,5/ 11,0/ 17,0	37	68	SAK, BRN, PRN ^{links} , KIT ^{bilateral}	1,2,3 4,5,6	j	j	pos
8	w	63	13,5	14,0	86	52	SAK, BRN, PRN ^{links} , SVV	1,2,6	j	j	neg
9	w	69	5,5/ 15,5	5,5/15,0	134	60	SAK, BRN, VOR	1,2,3 4,5,6 13	j	j	pos
10	m	72	16,7	17,0	137	63	SAK	1,2,6	j	n	neg
11	w	78	14,0	-	-	60	SAK, BRN, KIT ^{bilateral}	1,2,3,4	j	j	pos
12	w	72	15,5	16,0	135	61	SAK	1,2,9	j	j	pos
13	m	77	14,0	14,5	105	58	SAK, BRN, KIT ^{bilateral} , OV ^{einseitig}	1,2,5	j	j	pos
14	m	73	11,0	11,5	36	70	SAK	2,3,5, 10 ^{re>li}	j	j	pos
15	m	71	13,5	13,0	1	71	SAK, BRN, PRN ^{links} , KIT ^{bilateral} , VOR, HS, SVV	1,2,3,8	j	j	pos
16	w	72	10,5	11,0	3	72	SAK, VOR ^{vertikal} , HS	8,9,11	n	j	pos
17	m	73	7,2/ 14,2	7,3/14,0	51	62	SAK, BRN, KIT ^{rechts}	2,3,6,7	j	j	pos
18	w	67	15,5	-	-	62	SAK, BRN, PRN ^{links} , KIT ^{bilateral}	2,5,6, 12	j	j	pos

Tabelle 3: Klinische Parameter der Studienpatienten inklusive der Frequenz des OT bei der Erstuntersuchung im Vergleich zur Frequenz bei der aktuell durchgeführten Follow-up Visite

Neuro-orthoptische Auffälligkeiten:

SAK=Sakkaden bei Blickfolgebewegung; BRN=Blick-induzierter Nystagmus; PRN=Provokationsnystagmus; RN=Rebound-Nystagmus; KIT=Halmagy-Kopfimpulstest; FS=Fixationssuppression; OKN=Optokinetischer Reflex; SVV=Deviation der subjektiven visuellen Vertikalen, OV=okuläre Verdrehung, HS=hypometrische Sakkaden

Neurologische Auffälligkeiten:

1=Dysmetrie im Finger-Nase-Versuch; 2=Finger-Folge-Versuch; 3= Knie-Hacke-Versuch; 4=pathologische Dysdiadochokinese der Hände; 5=Intentionstremor; 6=posturaler Tremor; 7=Rigidität; 8=Dysarthrie, 9=Vorhalte-Unterarmpronationstest; 10=Muskelatrophie der unteren Extremität, 11=Bradydysdiadochokinese der Zunge, 12=hängender Mundwinkel rechts, 13=Kopftremor

3.3. Auswertung der Fragebögen

Eine Übersicht über die statistische Auswertung der Fragebögen gibt Tabelle 4.

	Punktwert im FES-I Fragebogen	Prozentzahl ABC-(D)- Skala	EQ-5D-5L	EQ-VAS [%]
Alle (n=18)	35,6 ± 10,3	46,7 ± 22,4	0,75 ± 0,21	62,2 ± 26,1
Frauen (n=10)	38,5 ± 10,9	43,2 ± 22,5	0,68 ± 0,23	58,3 ± 26,4
Männer (n=8)	31,9 ± 9,7	51,1 ± 24,4	0,84 ± 0,17 (n=7)	67,9 ± 28,7 (n=7)
	<i>p=0,25</i>	<i>p= 0,51</i>	<i>p=0,12</i>	<i>p=0,62</i>
KH-Dauer < 10 Jahre (n= 6)	33,8 ± 12,5	44,7 ± 27,8	0,73 ± 0,28	68,0 ± 29,4
KH-Dauer ≥ 10 Jahre (n=12)	36,4 ± 10,0	47,7 ± 21,6	0,75 ± 0,17 (n=11)	59,1 ± 24,7 (n=11)
	<i>p=0,54</i>	<i>p=0,96</i>	<i>p=0,88</i>	<i>p=0,54</i>

Tabelle 4: Auswertung der standardisierten Fragebögen zu individuellem Sturzrisiko und Lebensqualität in der follow-up Visite der Patienten mit primärem OT

Die Gesamtpunktzahl der „Falls Efficacy Scale“ FES-I reicht von 16 (keine Bedenken zu stürzen) bis 64 (sehr große Bedenken zu stürzen) Punkten.

Activities-specific Balance Confidence ABC-(D)-Skala: eine Gesamtprozentzahl von > 80% entspricht einer geringen Einschränkung bei einfachen Alltagssituationen, 50-80% einer mittleren Funktionseinschränkung und < 50% einer hohen Funktionseinschränkung bei einfachen Alltagssituationen.

Beim verwendeten Gesundheitsfragebogen EQ-5D-5L zur Beurteilung der Lebensqualität kann eine Indexwert mit Werten von < 0 (sehr schlechter Gesundheitszustand) und 1 (bestmöglicher Gesundheitszustand) erreicht werden. Eine übergeordnete Bewertung des Gesundheitszustandes am Tage der Befragung mittels visueller Analogskala EQ-VAS ist von 0 bis 100% möglich.

3.3.1 FES I Score

Der mittlere Punktwert betrug 35,6±10,3. Signifikante Geschlechtsunterschiede traten dabei nicht auf (p=0,25). Ebenso hatte die gesamte Krankheitsdauer (< 10 Jahre oder ≥ 10 Jahre) keinen signifikanten Einfluss auf die Einschätzung der Patienten bezüglich ihres Sturzrisikos (p=0,54).

3.3.2 ABC(D) Skala

Bei der Auswertung der der ABC(-D)-Skala zeigten die Patienten mit orthostatischem Tremor im Mittel mit 46,7±22,4% eine geringe Zuversicht, 16 verschiedene Alltagssituationen durchführen zu können, ohne dabei aus dem Gleichgewicht zu geraten. Auch hierbei ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern (p=0,51) oder durch die Krankheitsdauer (p=0,96).

3.3.3 EQ-5D-5L

Der mittlere Punktwert betrug $0,75 \pm 0,21$ entsprechend einer niedrigen Lebensqualität. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Geschlecht ($p=0,12$) oder Krankheitsdauer ($p=0,88$).

Die Gesamtbewertung der Gesundheit mittels visueller Analogskala von 0 bis 100% am Untersuchungstag wurde im Mittel bei $62,2 \pm 26,1$ angegeben. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Geschlecht ($p=0,62$) oder Krankheitsdauer ($p=0,54$).

Ein männlicher Patient mit einer Krankheitsdauer ≥ 10 Jahre füllte den EQ-5D-5L Fragebogen nicht vollständig aus und wurde somit von der Auswertung dieses Fragebogens ausgeschlossen.

3.3.4 Sturzkalender

Bei der prospektiven Auswertung der Sturzinzidenz kam es leider zu einem unbefriedigenden Rücklauf der Fragebögen. Nur 4 der 18 Patienten sendeten einen vollständig ausgefüllten Sturzkalender zur Auswertung zurück. Im Mittel kam es zu $4,7 \pm 3,3$ Stürzen pro Patienten im Zeitraum von drei Monaten. Schwere Stürze mit Notwendigkeit zur ärztlichen Behandlung wurden nicht beschrieben.

3.4. Ergebnisse der Posturographie

Eine Auswertung konnte bei 15 der 18 Patienten durchgeführt werden. Von den zehn verschiedenen Testbedingungen konnte nur die erste Bedingung „Stand auf der ebenen Messplattform mit geöffneten Augen“ ausgewertet werden. Bei den übrigen Testbedingungen 2-10 war aufgrund der ausgeprägten Standinstabilität der Patienten ein sehr häufiges Eingreifen durch das bereitstehende Assistenzpersonal erforderlich, um drohende Stürze abzufangen, so dass eine statistische Auswertung nicht sinnvoll erschien.

3.4.1 Beobachtungszeit zwischen Erstuntersuchung und Follow-up

Der zeitliche Abstand zwischen der Erstuntersuchung und der Verlaufsuntersuchung betrug bei unseren Patienten im Mittel $5,4 \pm 4,0$ Jahre (Spannweite 1 bis 137 Monate).

3.4.2 Veränderung der SP-, RMS-Werte und der FFT Z im Verlauf

Es zeigte sich eine signifikante Verschlechterung sowohl der SP-Werte mit einem Anstieg von 42% als auch der RMS-Werte mit einem Anstieg von 26% im Vergleich zur Voruntersuchung (siehe Abbildung 17 A/B).

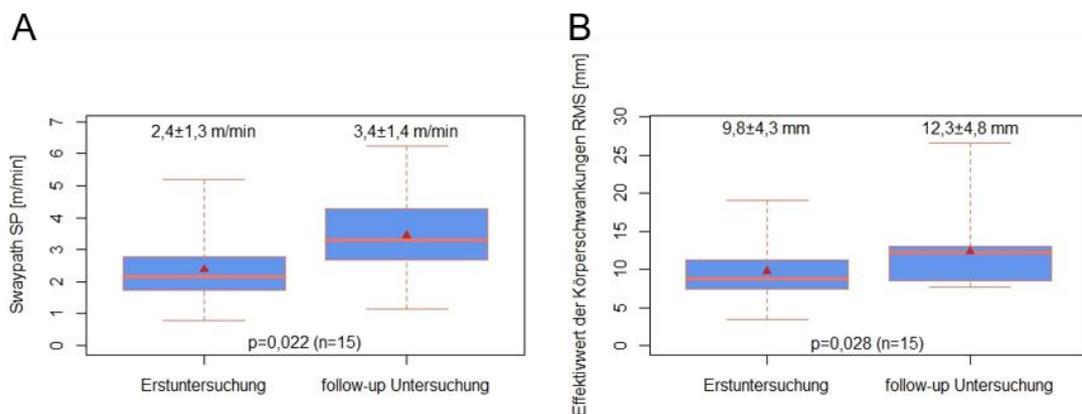


Abbildung 17: Veränderung der SP-(A) und RMS-Werte (B) unter der Testbedingung „Stehen mit offenen Augen“ im zeitlichen Verlauf zwischen Erst- und Follow-up Untersuchung

Es zeigte sich dabei eine signifikante Korrelation zwischen der individuellen Zunahme des Swaypath SP und der Zeitspanne zwischen der Erstuntersuchung- und dem Follow-up (Spearman $r=0,47$, $p=0,04$, siehe Abbildung 18).

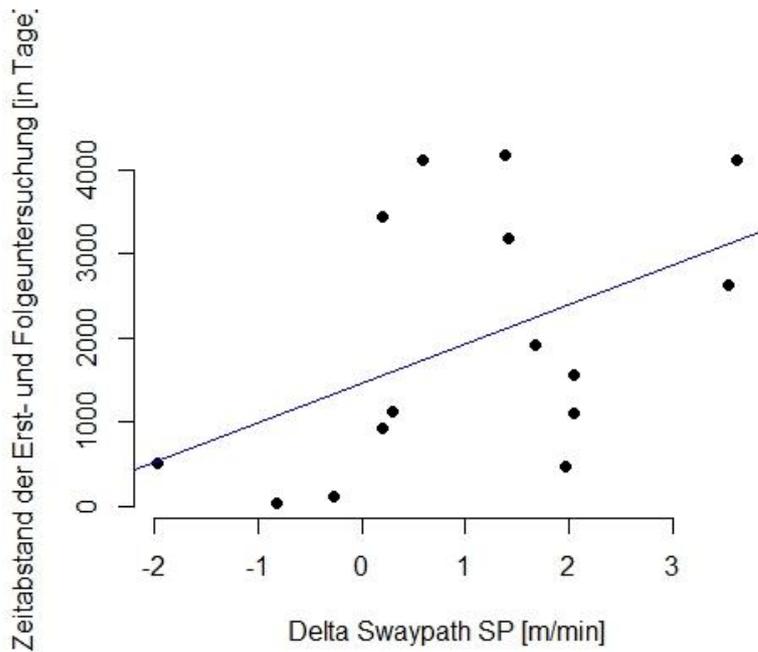


Abbildung 18: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen der individuellen Zunahme des SP und der Zeitspanne zwischen der Erst- und Follow-up Untersuchung

Das Frequenzspektrum im Bereich 11-19 Hz in der z-Achse erhöhte sich ebenfalls signifikant (siehe Abbildung 19)

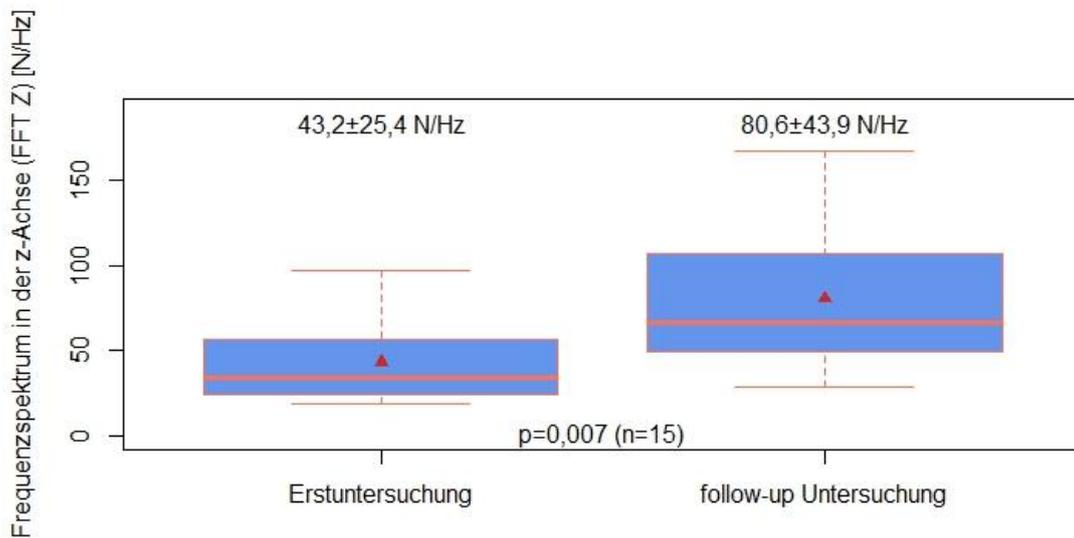


Abbildung 19: Veränderung FFT Z unter der Testbedingung „Stehen mit offenen Augen“ im Verlauf

Abbildung 20 zeigt die individuelle prozentuale Veränderung des SP der einzelnen Studienpatienten. Eine Änderung des SP von mehr als 20% wurde dabei als eine eindeutige Verschlechterung der Symptome angesehen. Dies war bei 10 der 15

Patienten erfüllt (67%). 80% gaben eine subjektive Verschlechterung ihrer Symptome im Krankheitsverlauf an. Bei 2 von 15 Patienten gab es dagegen sogar eine Reduktion des SP um mehr als 20% im Follow-up. Nur einer dieser beiden Patienten empfand dabei auch eine subjektive Verbesserung seiner Krankheitssymptome. Insgesamt zeigte sich eine gute Korrelation zwischen subjektiver Einschätzung des Krankheitsverlaufs und dem objektiven Verlauf, gemessen an der Änderung des SP (Spearman $r=0,45$, $p=0,045$). 73% der Patienten waren in der Lage ihren Krankheitsverlauf richtig einzuschätzen.

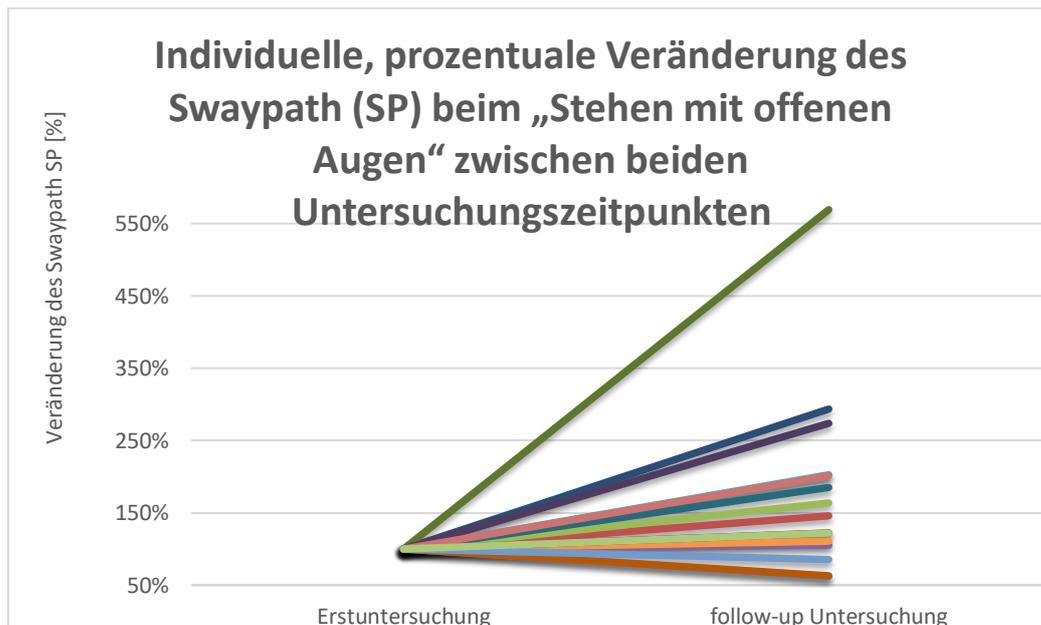


Abbildung 20: Graphische Darstellung der individuellen, prozentualen Veränderung des SP zwischen Erst- und Follow-up Untersuchung der Studienpatienten unter der Testbedingung „Stehen mit offenen Augen“

3.4.4 Veränderung des SP und RMS in Abhängigkeit einer aktuellen symptomatischen OT-Medikation

Die beiden Subgruppen „Patienten mit aktueller OT-Medikation“ und „Patienten ohne aktuelle OT-Medikation“ zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung zeigten zu beiden Untersuchungszeitpunkten (Erstuntersuchung, aktuelle follow-up Untersuchung) keinerlei Unterschiede in Bezug auf den SP und den RMS (siehe Tabelle 5 sowie Abbildungen 21 A/B). Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass nicht zu eruieren war, wie viele der aktuell therapierten Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung schon eine OT-spezifische Medikation einnahmen bzw. wie viele von den Patienten, die aktuell ohne OT-spezifische Medikation waren, bei der Erstuntersuchung noch eine OT-spezifische Medikation eingenommen hatten, ließ sich im Einzelfall nicht mehr differenzieren.

	Patienten mit Medikation (n=7)	Patienten ohne Medikation (n=8)	p-Wert
SP_{follow-up}	3,59 ± 1,65	3,31 ± 1,33	0,96
RMS_{follow-up}	11,45 ± 2,80	13,14 ± 6,12	0,54
SP_{Erstuntersuchung}	2,79 ± 1,51	2,01 ± 0,99	0,34

RMS Erstuntersuchung	9,20 ± 4,83	10,25 ± 4,03	0,69
-----------------------------	-------------	--------------	------

Tabelle 5: Auswertung der SP- und RMS-Werte zum Zeitpunkt der Erst- und der follow-up Untersuchung, jeweils als Vergleich zwischen Patienten mit aktueller OT-Medikation und Patienten ohne aktueller OT-Medikation

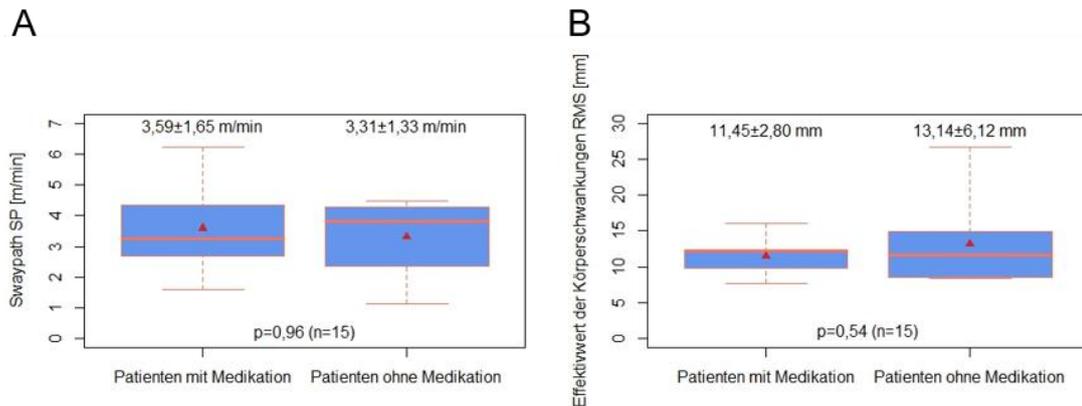


Abbildung 21: Subgruppenvergleich der SP- (A) und der RMS-Werte (B) zwischen Patienten mit und ohne OT-spezifischer Medikation zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung

3.4.5 Veränderung der mittleren und individuellen Frequenz im Verlauf

Die mittlere Frequenz des orthostatischen Tremors aller Patienten veränderte sich im Verlauf von der Erstuntersuchung ($14,7 \pm 1,9$ Hz) zur Follow-up Untersuchung ($14,9 \pm 2,0$ Hz) nicht ($p=0,08$). Auch die individuelle Tremorfrequenz der einzelnen Patienten mit OT veränderte sich im Verlauf nicht ($p=0,07$) (siehe Abbildung 22 A/B). Drei Patienten hatten bei der Follow-up Untersuchung zwei Frequenzspitzen (Patient Nr. 3 bei 5,3 und 17,3 Hz; Patient Nr. 17 bei 7,3 und 14,0 Hz; Patient Nr. 19 bei 5,5 und 15,0 Hz). Patient Nr. 3 hatte in der ersten Untersuchung dagegen nur eine Frequenzspitze gezeigt (16,8 Hz) und nun zwei im Follow-up, die anderen zwei Patienten hatten bereits in der Erstuntersuchung zwei Frequenzspitzen gezeigt. Einer der Patienten zeigte drei, im Verlauf fast unveränderte Frequenzspitzen (Patient Nr. 6 bei 5,5, 11,5 und 16,5 Hz in der ersten Untersuchung und 5,5, 11,0 und 17,0 in der Follow-up Untersuchung).

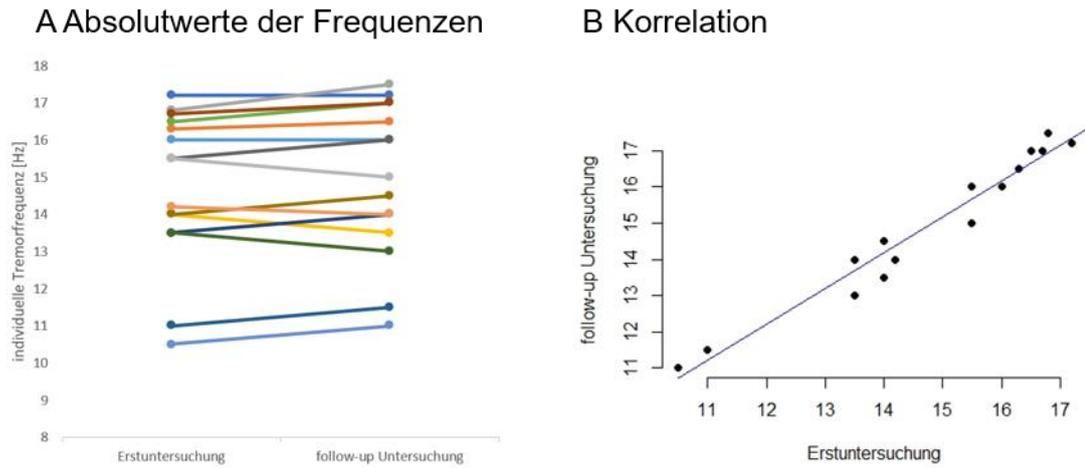


Abbildung 22: Darstellung der individuellen Tremorfrequenz der Studienpatienten im Zeitverlauf

3.5. Vergleich der Tremorfrequenz aus Posturographie und Oberflächen-EMG

Von den 18 Studienpatienten konnten aus technischen Gründen nur insgesamt 10 Patienten eine auswertbare EMG-Messung simultan zur Posturographie erhalten. Analog zur Posturographie wurde die Tremorfrequenz nur unter der Testbedingung „Stehen mit offenen Augen“ ermittelt. Die aus den beiden Verfahren ermittelten Tremorfrequenzen der Patienten unterschieden sich nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 6). Trotz der geringen Stichprobenmenge zeigte sich eine gute Korrelation (Spearman $r=0,34$ $p=0,33$) der posturographisch und der elektromyographisch ermittelten individuellen Tremorfrequenz (siehe Abbildung 23).

n=10	Posturographie	EMG	p-Wert
Mittlere Tremorfrequenz des OT	15,1±1,9 Hz	14,5±2,6 Hz	0,69

Tabelle 6: Auswertung der mittleren Tremorfrequenz aus der Posturographie und Oberflächen-EMG: Die aus den beiden Verfahren ermittelten Tremorfrequenz der Patienten unterscheidet sich nicht signifikant voneinander

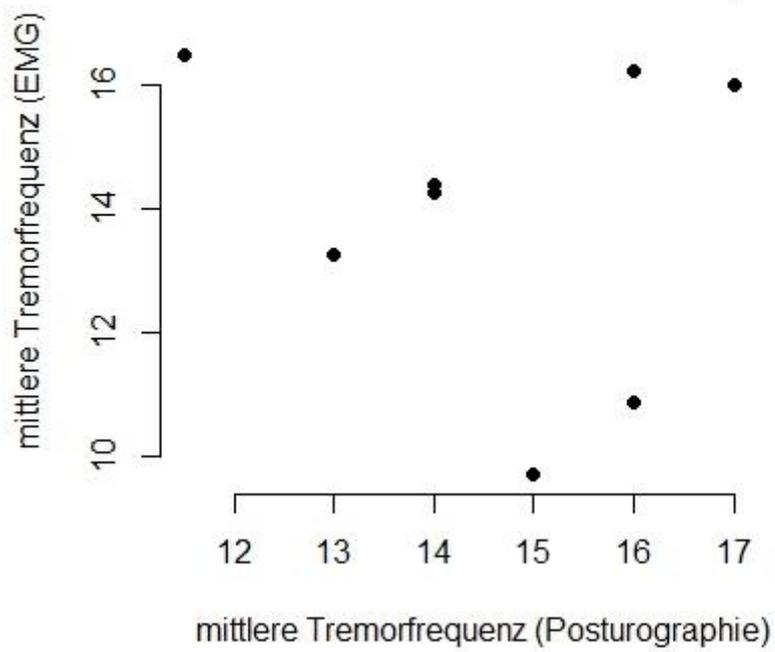


Abbildung 23: Graphische Darstellung der Korrelation der posturographisch und der elektromyographisch ermittelten individuellen mittleren Tremorfrequenz

4. Zusammenfassung und Diskussion

Der OT ist eine seltene Erkrankung des mittleren bis höheren Lebensalter. Das Hauptsymptom ist ein Tremor der unteren Extremität, welcher insbesondere kurz nach Einnahme einer aufrechten Körperhaltung einsetzt und durch die resultierende Stand- und Gangunsicherheit und dem damit verbundenen Sturzrisiko zu einer beträchtlichen Einbuße an Lebensqualität bei den betroffenen Patienten führt. In der Diagnostik des OTs zählt neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung, inklusive neurologischer und neuro-orthoptischer Untersuchung, die Durchführung eines Oberflächen-EMGs mit Nachweis der für den OT pathognomonischen Tremorfrequenz zwischen 13- 18 Hz als Goldstandard. Daneben gewinnt die Posturographie als weitere, einfach durchzuführende Untersuchungsmethode einen immer höheren Stellenwert. Trotz vermehrter Bemühungen in der Vergangenheit sind die Behandlungsmöglichkeiten beim OT weiterhin nicht zufriedenstellend.

Das übergeordnete Ziel der vorliegenden Studie an 18 Patienten mit primärem OT war es, weitere Erkenntnisse über den Langzeitverlauf bei Patienten mit diesem seltenen Krankheitsbild zu erhalten. Durch eine standardisierte Anamnese mittels Fragebögen, umfangreiche und strukturierte klinische Untersuchung sowie Objektivierung des Krankheitsverlaufs mittels Follow-up Posturographie sowie den Vergleich posturographisch gewonnener Parameter mit dem Oberflächen-EMG sollten neue Erkenntnisse zum Verständnis und Verlauf dieser Erkrankung gewonnen werden. Hierzu wurden einerseits subjektive Methoden zur Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich ihres Gesundheitszustandes mit besonderer Gewichtung des Sturzrisikos und der Einschränkungen im Alltagsleben anhand von Fragebögen und strukturierter Anamnese verwendet. Zum anderen sollten die in der Diagnostik des OTs etablierten Verfahren der Posturographie und der Oberflächenelektromyographie dazu beitragen, die subjektive Selbsteinschätzung der Patienten zu objektivieren und andererseits diese beiden Testverfahren miteinander zu vergleichen.

Das Geschlechterverhältnis in der vorliegenden Studienkohorte von 18 Patienten zeigte eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts (56% vs. 44%), wie sie auch in früheren Arbeiten beschrieben wurde [41, 42]. Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn lag bei etwa 61 Jahren. Dies fügt sich sehr gut in die epidemiologischen Beobachtungen anderer Autoren der letzten Jahre ein (vgl. mittleres Erkrankungsalter [69]: 61 Jahre, [41]: 54 Jahre). Mehrfach wurde von familiären Häufungen berichtet [9, 15, 34, 43, 91], so dass es nicht überrascht, dass auch in der hier untersuchten Studienkohorte ein Geschwisterpaar (Patienten Nr. 6 und 11) zu finden war, bei dem zudem die Mutter anamnestisch ebenfalls die typischen Symptome eines OTs gezeigt hatte. Andere Risikofaktoren, die die Entstehung eines OTs begünstigen könnten, ließen sich auch bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten nicht identifizieren. Insgesamt lässt sich sagen, dass sich die in dieser Arbeit untersuchte Kohorte in den genannten Faktoren nicht wesentlich von anderen publizierten Kohorten zum OT unterschied.

Bei einer mittleren Krankheitsdauer von etwa 14 Jahren seit Symptombeginn berichteten 78% der Patienten über eine subjektive Verschlechterung der Symptome seit Erkrankungsbeginn. Eine subjektive Krankheitsprogression bei Patienten mit OT wurde auch bereits in anderen Studien beschrieben [15, 39, 42]. In einer Fallserie mit 41 Patienten, von denen 28 Patienten nachverfolgt wurden, berichteten sechs dieser 28 Patienten von einer Symptomverschlechterung. Bei vier von diesen sechs Patienten

wurde sogar eine Ausbreitung des Tremors in anderen Körperpartien beobachtet. Dieser Symptomprogress wurde allerdings nur durch klinische Beobachtung und subjektives Empfinden der Patienten beschrieben und nicht durch weitere Testmethoden wie der Oberflächen-EMG oder der Posturographie objektiviert [42]. In der bislang größten durchgeführten Studie zum Langzeitverlauf des OTs von Ganos et al mit 68 Patienten berichteten 79% der Patienten über eine subjektive Verschlechterung ihrer Symptome über einen follow-up Zeitraum von mindestens 5 Jahren. Dabei kam es insbesondere zu einer Symptomverschlechterung bei Patienten, die bereits einen langen Krankheitsverlauf hinter sich hatten [41].

Besonders belastend empfinden Patienten mit OT dabei ihre erhöhte Sturzneigung, welche bei entsprechender Ausprägung zu relevanten Einschränkungen im Alltagsleben führt. Um diesen Sachverhalt genauer zu untersuchen, wurde die sturzassoziierte Selbstwirksamkeit der Patienten mit Hilfe der gut validierten, standardisierten Messinstrumente ABC-D-Skala und FES-I erhoben. Unter sturzassoziierte Selbstwirksamkeit versteht man dabei die antizipierte Fähigkeit einer Person, Aktivitäten des täglichen Lebens durchführen zu können, ohne dabei zu stürzen [82]. In der Auswertung der ABC-D-Skala erreichten die Patienten mit OT dabei einen Wert von 47%. Im Vergleich dazu erreichten ihre gesunden Altersgenossen bei Schott et al einen durchschnittlichen Wert von knapp 88% [82]. Auch bei der Auswertung des FES-I zeigten die Patienten mit OT mit einem Gesamtpunktwert von 35 eine geringe sturzassoziierte Selbstwirksamkeit. Diese lag dabei auf einem Niveau mit von Yardley et al untersuchten Subgruppen von Patienten mit chronischem Schwindel oder Patienten mit zurückliegenden Stürzen in der Anamnese [100]. Ab einem Gesamtpunktwert > 23 kann dabei bereits von einer großen Sturzangst gesprochen werden [20]. Dazu passend ließ sich bei den Patienten eine relevante Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem EQ-5D-5L und der EQ-VAS, konstatieren. Ergänzend sollte mit Hilfe eines Sturzkaltenders zudem prospektiv die Sturzinzidenz über einen Zeitraum von drei Monaten bestimmt werden. Leider war aufgrund des geringen Rücklaufs der Bögen (4 von 18 Patienten) keine statistisch valide Aussage zur genauen Sturzinzidenz zu erheben. Bei im Mittel knapp fünf angegebenen Stürzen pro Patienten im Dreimonatszeitraum ist jedoch sicherlich von einer deutlich erhöhten Sturzinzidenz innerhalb dieser Patientengruppe auszugehen.

Zur Objektivierung des Langzeitverlaufs der Erkrankung wurde in der vorliegenden Arbeit eine Posturographie durchgeführt und die ermittelten Messwerte mit den Vorwerten der Erstuntersuchung verglichen. Dabei zeigte sich im Verlauf eine signifikante Zunahme des SP um 42% bei gleichzeitigem Anstieg des RMS um 26%. Es kam also über den mittleren Follow-up-Zeitraum von 5,4 Jahren zu einer deutlichen Verschlechterung auch der objektivierbaren Krankheitsparameter im Sinne einer deutlichen Zunahme der posturalen Instabilität. Diese Ergebnisse sind dabei nicht einfach Ausdruck des normalen Alterungsprozesses: In einer Langzeitstudie konnte 2005 gezeigt werden, dass die posturographischen Messwerte neurologisch gesunder Patienten auch über einen längeren Zeitraum stabil blieben und nicht mit dem Alter korrelierten [37].

Die Verschlechterung sowohl des subjektiven Krankheitsempfindens in Kombination mit der Verschlechterung objektivierbarer posturographischer Messwerte im Krankheitsverlauf führt somit zu der Schlussfolgerung, dass es sich beim OT um eine progrediente Erkrankung handelt. Diese Erkenntnis wird durch weitere Arbeiten gestützt, bei denen

die Autoren durch ihre Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit OT zu ähnlichen Ergebnissen kamen [43, 99]. Ein progredienter Verlauf lässt sich mittlerweile auch bei anderen Formen des Tremors, wie dem ET [79] feststellen. Ebenso ist ein langsam progredienter Verlauf typisch für neurodegenerative Erkrankungen [5, 61]. Eine mögliche Rolle neurodegenerativer Prozesse wurden auch bereits bei der Entstehung des OTs diskutiert [3, 5]. Gestützt werden diese Thesen durch die erhöhten SP- und RMS-Werte, welche eine Ähnlichkeit zu den Mustern bei neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Kleinhirnerkrankungen aufweisen [4–6, 65]. Dies wird zusätzlich gestützt durch die von uns erhobenen klinischen Daten der Patienten: Hierbei ließen sich in der neurologischen und insbesondere neuro-orthoptischen Untersuchung bei allen untersuchten Patienten zumindest leichtgradige zerebelläre okulomotorische Störungen im Sinne von sakkadierten Blickfolgebewegungen nachweisen. Die meisten Patienten zeigten jedoch auch noch weitere zentrale Okulomotorikstörungen wie einen Blickrichtungsnystrismus, einen Provokationsnystrismus, einen positiven Kopfpulstest oder optokinetischen Nystrismus. Darüber hinaus zeigten klinisch 14 von 18 Patienten weitere Zeichen einer Kleinhirnstörung mit Auffälligkeiten beim Finger-Nase-Versuch, dem Fingerfolgeversuch oder eine Dysdiadochokinese. Der Romberg-Test war wenig überraschend bei fast allen Patienten positiv. 16 der 18 Patienten wiesen bei abgeschwächten Reflexen der unteren Extremität oder einer Pallhypästhesie Zeichen einer Polyneuropathie auf. Die klinische Untersuchung der Patienten im Rahmen dieser Arbeit, insbesondere auch die neuro-orthoptischen Untersuchungen, wurden sehr sorgfältig durchgeführt. Es lässt sich leider nicht mit Sicherheit sagen, wie ausgeprägt die erhobenen Störungen bei den Studienpatienten zu den früheren Untersuchungszeitpunkten bereits vorlagen, da eine retrospektive Evaluation nicht ausreichend möglich war. Somit lässt sich keine genaue Aussage über eine mögliche Progredienz dieser Befunde treffen. Heilman, der als einer der Ersten über die Erkrankung des OTs berichtete, beschrieb keine cerebellären Befunde bei seinen Patienten [52]. Auch in der Folge wurde zunächst nur in wenigen Fällen von cerebellären Befunden und Symptomen berichtet [84, 99]. Es ist jedoch möglich, dass gerade die oftmals diskreten Okulomotorikstörungen in den Untersuchungen nicht erfasst wurden. In darauffolgenden Studien, insbesondere in den letzten Jahren, wurde vermehrt über begleitende Kleinhirnstörungen bei Patienten mit OT berichtet [3, 5, 40, 61, 81].

Hinweise für einen Parkinsonismus ergaben sich bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten nicht. Dies steht im Gegensatz zu zwei anderen Arbeiten mit 41 bzw. 45 Patienten, bei denen die hauptsächlichen neurologischen Auffälligkeiten, neben der posturalen Instabilität, Zeichen eines Parkinsonismus oder eines Restless-Legs-Syndroms (RLS) waren [43, 99]. Dieser Unterschied ist dadurch zu erklären, dass bei den genannten Studien auch Patienten mit einem OT plus, also einem symptomatischen OT eingeschlossen werden konnten, während dies für die vorliegende Arbeit ein Ausschlusskriterium darstellte und nur Patienten mit einem primären OT eingeschlossen wurden.

Betrachtet man die untersuchten Patienten dieser Studie, so kann das Fortschreiten der Standunsicherheit pathophysiologisch einerseits durch eine progrediente Kleinhirnstörung zu erklären sein, oder andererseits durch eine Störung der Propriozeption. In einer früheren Studie wurde eine Diskordanz zwischen der subjektiv wahrgenommenen und der objektivierbaren Standunsicherheit bei Patienten mit OT festgestellt [38]. Die Autoren schlugen als Erklärung hierfür eine Störung afferenter propriozeptiver Bahnen

vor, da die propriozeptive Rückkopplung neben der visuellen Rückkopplung den wichtigsten Mechanismus bei der Aufrechterhaltung der Stabilität beim aufrechten Stehen darstellt [38]. Durch eine herabgesetzte Propriozeption ist die Erkennung kleinster Bewegungen, die für die posturale Feinjustierung des Bewegungsapparates so wichtig ist, gestört. Eine erhöhte Unsicherheit korreliert jedoch nicht zwangsläufig mit einem erhöhten SP. In den posturographischen Untersuchungen zeigte ein Teil der Patienten eine zweite Spitze der individuellen Tremorfrequenz bei etwa 5 Hz. In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein Frequenzspektrum eines Tremors zwischen 3-5 Hz mit einer Störung im Vermis cerebelli, dem Kleinhirnwurm, assoziiert ist [29]. Diese Befunde sind im Einklang mit weiteren Studien, die eine Störung auf Kleinhirnebene als pathophysiologische Komponente bei der Entstehung eines OTs vorschlagen [4, 6, 65]. Es fiel zudem auf, dass ein Großteil der Patienten die Symptome morgens am stärksten beschreibt mit Besserung im Tagesverlauf. Eine Symptomverschlechterung im Tagesverlauf war dabei die Ausnahme (2 von 18 Patienten). Dieser tageszeitliche Verlauf der Symptome weist eine hohe Ähnlichkeit zu einer anderen cerebellären Erkrankung, dem Downbeatnystagmus auf [86]. Post mortem Studien an Patienten mit ET konnten bei dieser Tremorform zudem strukturelle Kleinhirnschädigungen mit Purkinje-Zelldegeneration nachweisen [2, 59, 63], was auf eine Rolle neurodegenerativer Prozesse bei der Genese der Erkrankung hindeuten könnte [45, 62]. Unter Berücksichtigung der klinischen Merkmale sowie des langsam progressiven Verlaufs der Erkrankung kann man zusammenfassend zu dem Schluss kommen, dass sich auch der OT wie eine neurodegenerative Erkrankung verhält, welche durch eine Störung eines zentralen, im Kleinhirn lokalisierten Oszillators ausgelöst wird. Dies deckt sich ebenfalls mit den Erkenntnissen anderer, aktueller Arbeiten [3, 5, 81].

Als Goldstandard bei der Diagnosestellung zählt neben der charakteristischen Klinik die mittels Oberflächen-EMG eindeutig zu bestimmende pathognomonische Tremorfrequenz zwischen 13 und 18 Hz [8]. Daneben rückt in den letzten Jahren die Posturographie als einfach durchzuführende, nicht invasive Untersuchungsmethode immer mehr in den Fokus der Diagnostik. In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die mittels Oberflächen-EMG und Posturographie ermittelten, individuellen Tremorfrequenzen der Patienten nicht signifikant voneinander. Die Posturographie lieferte darüber hinaus mit der Bestimmung des Schwingungsweges SP und der Bestimmung des Effektivwertes der Körperschwankungen RMS wertvolle Parameter, um das Ausmaß der Standunsicherheit der Patienten zu quantifizieren und vor allem auch einen Longitudinalverlauf zu objektivieren. Eine weitere Zunahme des Stellenwertes der Posturographie bei der Diagnosestellung wie auch der Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit OT ist somit für die Zukunft zu erwarten.

In Anbetracht der Einschränkung, die die Patienten schon bei einfachsten Aktivitäten ihres Alltagslebens durch ihre Erkrankung erfahren, sind die Therapiemöglichkeiten weiterhin als äußerst unbefriedigend zu bezeichnen. Auffallend war in dieser Arbeit, dass von den 18 Patienten nur 10 Patienten zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung eine symptomatische medikamentöse Therapie des OTs erhielten und alle diese Patienten die Wirksamkeit als nicht zufriedenstellend beschrieben. Fünf der Patienten waren bezüglich ihres OTs sogar komplett therapienaiv. Auf der anderen Seite ließ sich die in Studien und Fallserien beschriebene Einschätzung eines insgesamt schlechten Therapieansprechens im Rahmen der vorliegenden Arbeit objektivieren. Bei den posturographischen Messwerten des SP und des RMS ließ sich kein Unterschied

zwischen den Patienten mit oder ohne medikamentöse Therapie feststellen. Dies zeigt, dass bei der Therapie des OTs eine deutliche Unterversorgung besteht und somit ein großer Bedarf an der Entwicklung weiterer therapeutischer Alternativen besteht. Die erfolgreichen Therapieversuche mittels tiefer Hirnstimulation bei ausgewählten Patienten [47, 64, 68] geben vorsichtigen Anlass zum Optimismus, um den Leidensdruck zumindest bei Patienten mit schweren Verlaufsformen und Versagen der medikamentösen Therapie senken zu können.

Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Arbeit müssen auch Einschränkungen beachtet werden. Da es sich nicht um eine prospektive Studie handelt, war der Zeitraum zwischen der Erstuntersuchung und der zum Zwecke dieser Arbeit durchgeführten Follow-up Untersuchung mit einer Zeitspanne zwischen 1 und 137 Monaten heterogen. Zudem war die Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit 18 relativ gering, wobei dies natürlich größtenteils der Tatsache geschuldet ist, dass es sich beim OT um eine sehr seltene Erkrankung handelt. Jedoch konnten von den ursprünglich 32 identifizierten Patienten mit primärem OT nur etwas mehr als die Hälfte der identifizierten Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Auch wenn nur bei zwei Patienten der OT, einmal wegen fehlender Symptome und einmal wegen zu ausgeprägten Symptomen, als Grund für die Absage an der Studie angegeben wurde, kann ein Selektionsbias somit nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Eine Posturographie konnte nur bei 15 der 18 Patienten durchgeführt werden. Eine EMG-Untersuchung war aufgrund von technischen Problemen zu Studienbeginn sogar nur bei 10 der 18 Patienten möglich. Von den ursprünglich geplanten 10 verschiedenen Testbedingungen der Posturographie konnte nur die erste Bedingung „Stand mit offenen Augen“ statistisch verwertet werden, da sich bereits die zweite Testbedingung „Stand mit geschlossenen Augen“ für die Mehrzahl der Patienten als zu anspruchsvoll erwies und erhebliche Hilfe von außen erforderte, um Stürze zu vermeiden. Zusammenfassend bestätigte sich in der Studie eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität der Patienten infolge einer erhöhten sturzassoziierten Selbstwirksamkeit. Die durch die Patienten beschriebene subjektive Verschlechterung der Symptomatik im Krankheitsverlauf ließ sich mittels der Posturographie im Sinne einer Zunahme von SP und RMS objektivieren. Die für den OT spezifische Tremorfrequenz blieb dabei im Verlauf unverändert. Die posturographisch bestimmte Tremorfrequenz unterschied sich dabei nicht von der elektromyographisch bestimmten Tremorfrequenz. Die subjektive wie objektivierbare Symptomverschlechterung im Krankheitsverlauf führte zu der Schlussfolgerung, dass es sich beim primären OT um eine progrediente Erkrankung handeln könnte. Das häufig assoziierte Auftreten von cerebellären Symptomen und Befunden in den neurologischen und neuro-orthoptischen Untersuchungen bekräftigt zudem die These einer Beteiligung eines zentralen Oszillators in der Fossa posterior sowie einer Veränderung cerebello-thalamo-kortikaler Netzwerke bei der Pathogenese des OTs. Dies konnte mittlerweile in einer Folgestudie mittels funktioneller Bildgebung bestätigt werden [81].

5. Literaturverzeichnis

1. Apartis E, Tison F, Arne P, Jedynak C, Vidailhet M Fast orthostatic tremor in Parkinson´s disease mimicking primary orthostatic tremor. *Mov. Disord.* 2001(16):1133–1136
2. Babij R, Lee M, Cortés E, Vonsattel J, Phyllis L, Faust P, Louis E Purkinje cell axonal anatomy: quantifying morphometric changes in essential tremor versus control brains. *Brain* 2013 Oct.(136(10)):3051–3061.
3. Benito-Leon J, Louis E de, Puertas-Martin V, Romero J, Matarazzo M, Molina-Arjona J, Domínguez-González C, Sánchez-Ferro A Cognitive and neuropsychiatric features of orthostatic tremor: A case–control comparison. *Journal of the Neurological Sciences* 2016. Feb.15(361):137–143
4. Benito-León J, Rodríguez J Orthostatic tremor with cerebellar ataxia. *Journal of Neurology* November 1998(245(12)):815
5. Benito-León J, Louis E, Mato-Abad V, Dydak U, Álvarez-Linera J, Hernández-Tamames J, Molina-Arjona J, Malpica N, Matarazzo M, Romero J, Sánchez-Ferro Á In vivo neurometabolic profiling in orthostatic tremor. *Medicine (Baltimore)* 2016 Sep.(95(37)):4848
6. Benito-León J, Rodríguez J, Ortí-Pareja M, Ayuso-Peralta L, Jiménez-Jiménez, , F. J., Molina JA Symptomatic orthostatic tremor in pontine lesions. *Neurology* 1997(49(5)):1439–1441
7. Bertram K, Sirisena D, Cowey M, Hill A, Williams Safety and efficacy of botulinum toxin in primary orthostatic tremor. *J Clin Neurosci.* 2013(20(11)):1503–1505
8. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G (2018) Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 33(1):75–87. doi:10.1002/mds.27121
9. Bhattacharyya, K.B. and Das, D. Familial orthostatic tremor and essential tremor in two young brothers: A rare entity. *Ann Indian Acad Neurol* 2013(16(2)):276–278
10. Bhidayasiri R. Differential diagnosis of common tremor syndromes. *Postgrad Med J.* 2005. Dec.(81(962)):756–762
11. Bie R de, Chen R, Lang A Orthostatic Tremor in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 2007 Jun 15(22(8)):1192–1194
12. Bischoff C, Schulte-Mattler W *Das EMG-Buch: EMG und periphere Neurologie in Frage und Antwort.* Thieme Verlag 2011.
13. Bötzel K, Tronnier V, Gasser T Differenzialdiagnose und Therapie des Tremors. *Deutsches Ärzteblatt* März 2014(13(111)):225–235

14. Brandt T, Krafczyk S, Malsbenden I Postural imbalance with head extension: improvement by training as a model for ataxia therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 1981(374):636–649
15. Britton TC, Thompson P.D., van der Kamp W, Rothwell JC, Day BL, Findley LJ, Marsden CD Primary orthostatic tremor: further observations in six cases. *Journal of Neurology* 1992 April(239 (4)):209–217
16. Cacioppo J, Tassinari L, Berntson G The Skeletomotor System: Surface electromyography. *Handbook of Psychophysiology.* New York: Cambridge University Press. 2007:267–299
17. Contarino MF, Welter ML, Agid Y, Hartmann A Orthostatic tremor in monozygotic twins. *Neurology* 2006(66):1600–1601
18. Crawford P, Zimmerman EE Differentiation and Diagnosis of Tremor. *American Family Physician* 2011(83(6)):697–702
19. Del Vecchio A, Negro F, Felici F, Farina D Associations between motor unit action potential parameters and surface EMG features. *J Appl Physiol* (1985) 2017 Oct 1.(123(4)):835–843
20. Delbaere K, Close J, Mikolalzak A, Sachdev P, Brodaty H, Lord, SR. The Efficacy Scale International (FES-I). A comprehensive longitudinal validation study. *Age Ageing* 2010. Mar(39(2)):201–206
21. Deuschl G, Elble R The pathophysiology of essential tremor. *Neurology* 2000(54(11 Suppl 4)):14-20. Review.
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. Deuschl G, Wenzelburger R, Löffler K, Raethjen J, Stolze H Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000 Aug.(123(8)):1568–1580
24. Deuschl G, Ghika J, Poewe W, Schulz JB, Spieker S, Schnitzler A Tremor-was gibt es neues: Primärer orthostatischer Tremor. *Leitlinien der DGN* 2008:7–9
25. Deuschl G, Kessler K., Poewe W, Schulz JB, Schwingenschuh P, Schnitzler A, Spieker S, Vingerhoets FJG Was gibt es neues?-Primärer orthostatischer Tremor. *Leitlinien der DGN* 2012:9–11
26. Dewan N, MacDermid J Fall Efficacy Scale-International (FES-I). *J Physiother.* 2014 Mar(60(1)):60
27. DeWitt G. Optic versus vestibular and proprioceptive impulses, measured by posturography. *Agressologie* 1972(13):79–82
28. Diener H-C, Dichgans J Anwendung und Nutzen der statischen und dynamischen Standmessung (Posturographie). *Fortschr. Neurol Psychiatrie.* 1988(56):249–258

29. Diener H, Dichgans J, Bacher M, Gompf B Quantification of postural sway in normals and patients with cerebellar diseases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1984. Feb(57(2)):134–142
30. Elble R Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000(54(11 Suppl 4)):2–6
31. Erro R, Antelmi E, Bhatia K A disorder which occurs on standing: the earliest account on orthostatic tremor by Pazzaglia. *Mov Disord Clin Pract.* 2015(2):39–40
32. Evidente V, Adler C, Caviness J, Gwinn KA Effective treatment of orthostatic tremor with Gabapentin. *Movement Disorders* 1998(13(5)):829–831
33. Finkel MF Pramipexole is a possible effective treatment for primary orthostatic tremor (shaky leg syndrome). *Arch. Neurol.* 2000(57(10)):1519–1520
34. Fischer M, Kress W, Reiners K, Rieckmann P Orthostatic tremor in three brothers. *J Neurol.* 2007 Dec.(254 (12)):1759–1760
35. Forsman P, Haeggström E, Wallin A, Toppila E, Pyykkö I Daytime Changes in Postural Stability and Repeatability of Posturographic Measurements. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2007 June(49(6)):591–596
36. Frenklach A, Louie S, Miller Koop, M. and Bronte-Stewart, H. Excessive Postural Sway and the Risk of Falls at Different Stages of Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2009(24(3)):377–385
37. Fujita T, Nakamura S, Ohue M, Fujii Y, Miyauchi A, Takagi Y, Tsugeno H Effect of age on body sway assessed by computerized posturography. *J Bone Miner Metab.* 2005(23(2)):152-6
38. Fung V, Sauner D, Day B A dissociation between subjective and objective unsteadiness in primary orthostatic tremor. *Brain* 2001 Feb(124(Pt 2)):322-30.
39. Gabellini A, Martinelli P, Gulli, Ambrosetto G, Ciucci G, Lugaresi E Orthostatic tremor: essential and symptomatic cases. *Acta Neurol Scand.* 1990 Feb.(81(2)):113–117
40. Gallea C, Popa T, García-Lorenzo D, Valabregue R, Legrand A, Apartis E, Marais L, Degos B, Hubsch C, Fernández-Vidal S, Bardinet E, Roze E, Lehericy S, Meunier S, Vidailhet M Orthostatic tremor: a cerebellar pathology? *Brain* 2016 Aug.(139(8)):2182–2197
41. Ganos C, Maugest L, Apartis E, Gasca-Salas C, Cáceres-Redondo MT, Erro R, Navalpotro-Gómez I, Batla A, Antelmi E, Degos B, Roze E, Welter M-L, Mestre T, Palomar FJ, Isayama R, Chen R, Cordivari C, Mir P, Lang AE, Fox SH, Bhatia KP, Vidailhet M The long-term outcome of orthostatic tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016(2):167–172. doi:10.1136/jnnp-2014-309942
42. Gerschlager W, Brown P Orthostatic tremor – A review. *Handb Clin Neurol.* 2011(100):457–462

43. Gerschlager W, Münchau A, Katzenschlager R, Brown P, Rothwell J, Quinn N, Lees A, Bhatia KP. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: a review of 41 patients. *Mov Disord.* 2004 Jul;19(7):788–795
44. Gerschlager W, Katzenschlager R, Schrag A, Lees AJ, Brown P, Quinn N, Bhatia KP. Quality of life in patients with orthostatic tremor. *J Neurol* 2003(2):212–215. doi:10.1007/s00415-003-0980-9
45. Grimaldi G, Manto M. Is essential tremor a Purkinjopathy? The role of the cerebellar cortex in its pathogenesis. *Mov Disord.* 2013 Nov.(28(13)):1759-61
46. Guerraz M, Day B. Expectation and the vestibular control of balance. *J Cogn Neurosci.* 2005 Mar.(17(3)):463-9
47. Guridi J, Rodriguez-Oroz M, Arbizu J, Alegre M, Prieto E, Landeche I, Manrique M, Artieda J, Obeso J. Successful thalamic deep brain stimulation for orthostatic tremor. *Mov Disord.* 2008 Oct 15(23(13)):1808–1811
48. Halmagyi G, Curthoys I. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol.* 1998 Jul(45(7)):737–739
49. Hassan A, Ahlskog J, Matsumoto J, Milber J, Bower J, Wilkinson, JR. Orthostatic tremor: Clinical, electrophysical and treatment findings in 184 patients. *Neurology* 2016. Feb 2(86(5)):458–464
50. Haubenberger D, Hallett M. Essential tremor. *N Engl J Med.* 2018 May 10(378(19)):1802–1810
51. Heckman C, Enoka R. Motor unit. *Compr Physiol.* 2012 Oct(2(4)):2629–2682
52. Heilman KM. Orthostatic tremor. *Arch Neurol.* 1984 Aug.(41(8)):880–881
53. Hellriegel H, Raethjen J, Deuschl G, Volkmann J. Levetiracetam in primary orthostatic tremor: a double – blind placebo controlled crossover study. *Mov. Disord.* 2011 September 23(26(13)):2431–2434
54. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonsel G, Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011 Dec.(20(10)):1727–1736
55. Hufschmidt A, Dichgans J, Mauritz K, Hufschmidt M. Some methods and parameters of body sway quantification and their neurological applications. *Arch Psychiatr Nervenkr (1970)* 1980(228(2)):135–150
56. Karlberg M, Fransson P, Magnusson M. Posturography can be used to screen for primary orthostatic tremor, a rare cause of dizziness. *Otol Neurotol* 2005 Nov.(26(6)):1200–1203
57. Konrad P. EMG-Fibel: Eine praxisorientierte Einführung in die kinesiologische Elektromyographie. Version 1.1. Neuraxon Inc. USA. Januar 2011

58. 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 Aug.(117(8)):1692–1698
59. Kuo S, Erickson-Davis C, Gillman A, Faust P, Vonsattel J, Louis E Increased number of heterotopic Purkinje cells in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 Sep.(82(9)):1038–1040
60. Leehey M Tremor: diagnosis and treatment. *Primary Care Case Rev.* 2001(4):32–39
61. Lenka A, Pal P, Bhatti D, Louis E Pathogenesis of Primary Orthostatic Tremor: Current Concepts and Controversies. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2017 Nov 17(7):513
62. Louis E Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol.* 2009 Oct.(66(10)):1202-8
63. Louis E, Babij R, Lee M, Cortés E, Vonsattel J Quantification of cerebellar hemispheric purkinje cell linear density: 32 ET cases versus 16 controls. *Mov Disord.* 2013 Nov.(28(13)):1854–1859
64. Lyons M, Behbahani M, Boucher O, Caviness J, Evidente V Orthostatic tremor responds to bilateral thalamic deep brain stimulation. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2012(1-4)
65. Manto M, Setta F, Legros B, Jacquy J, Godaux E Resetting of orthostatic tremor associated with cerebellar cortical atrophy by transcranial magnetic stimulation. *Arch Neurol.* 1999. Dec.(56(12)):1497-500.
66. Marsden CD Origins of normal and pathological tremor. *Movement disorders, tremor* 1984:37–84
67. McManis P, Sharbrough FW Orthostatic tremor: Clinical and electrophysiologic characteristic. *Muscle Nerve* 1993 November(16(11)):1254–1260
68. Merola A, Fasano A, Hassan A, Ostrem J, Contarino M, Lyons M, Krauss J, Wolf M, Klassen B, van Rootselaar A, Regidor I, Duker A, Ondo W, Guridi J, Volkmann J, Wagle Shukla A, Mandybur G, Okun M, Witt K, Starr P, Deuschl G, Espay A Thalamic deep brain stimulation for orthostatic tremor: A multicenter international registry. *Mov Disord.* 2017. Aug.(32(8)):1240–1244
69. Mestre TA, Lang AE, Lang AE, Ferreira JJ, Almeida V, Carvalho M de, Miyasaki J, Chen R, Fox S Associated movement disorders in orthostatic tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012(7):725–729. doi:10.1136/jnnp-2012-302436
70. Myers B, Scott B A case of combined orthostatic tremor and primary gait ignition failure. *Clin Neurol Neurosurg.* 2003 Sep.(105(4)):277–280
71. Nashner L Computerized dynamic posturography. In: Goebel JA (2ed) *Practical management of the dizzy patient.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008:152–182

72. Nieschek M, Delank K, Stoll W Posturographic registration of body sway after odor Stimulation. *HNO* 1995 Apr.(43(4)):234–238
73. Norton J, Wood D, Day B Is the spinal cord the generator of 16-Hz orthostatic tremor? *Neurology* 2004 Feb 24(62(4)):632–634
74. Onofrj M, Thomas A, Paci C, D'Andreamatteo G Gabapentin in orthostatic tremor: Results of a doubleblind crossover with placebo in four patients. *Neurology* 1998 Sep(51(3)):880–882
75. Oppenheim U, Kohen-Raz R, Alex D, Kohen-Raz A, Azarya M Postural characteristic of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1999 Feb(22(2)):328–332
76. Panebianco M, Al-Bachari S, Weston J, Hutton J, Marson A Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct. 24(10)
77. Patricia M, FitzGerald, Jankovic J Orthostatic tremor: an association with essential tremor. Patricia M. FitzGerald Dr. Joseph Jankovic. *Mov.Disord.* 1991(6(1)):60–64
78. Pazzaglia, P., Sabattini L, Lugaresi E On an unusual disorder of erect standing position (observation of 3 cases). *Riv Sper Freniatr Med Leg Alien Ment.* 1970 Apr 30(94(2)):450–457
79. Putzke J, Whaley N, Baba Y, Wszolek Z, Uitti R Essential tremor: predictors of disease progression in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006(77(11)):1235-7
80. Rodrigues J, Edwards D, Walters S, Byrnes M, Thickbroom G, Stell R, Mastaglia F Blinded placebo crossover study of gabapentin in primary orthostatic tremor. *Movement Disord.* 2006 Jul.(21(7)):900–905
81. Schöberl F, Feil K, Xiong G, Bartenstein P, La Fougère C, Jahn K, Brandt T, Strupp M, Dieterich M, Zwergal A Pathological ponto-cerebello-thalamo-cortical activations in primary orthostatic tremor during lying and stance. *Brain* 2017 Jan.(140(1)):83–97
82. Schott N (German adaption of the ``Activities-Specific Balance Confidence (ABC) scale`` for the assessment of falls-related self-efficacy). *Zeitschrift für Gerontologie + Geriatrie* 2008 April(41(6)):475-85
83. Schwesig R, Mueller K, Becker S, Kreutzfeldt A, Hottenrott K Sensomotorische Training im Alter und bei Osteoporose. *Akt Rheumatol* 2006(31):192–199
84. Setta F, Jacquy J, Hildebrand J, Manto M Othostatic tremor associated with cerebellar ataxia. *J. Neurol.* 1998 May(245(5)):299–302
85. Spiegel J, Krick C, Fuss G, Sood D, Becker G, Dillmann U Orthostatic tremor during modification of standing. *Mov Disord.* 2006 Feb.(21(2)):173–178
86. Spiegel R, Rettinger N, Kalla R, Lehnen N, Straumann D, Brandt T, Glasauer S, Strupp M The intensity of downbeat nystagmus during daytime. *Ann N Y Acad Sci* 2009 May(1164):293-9

87. Taguchi K Spectral analysis of the movement of the center of gravity in vertiginous and ataxic patients. *Agressologie* 1978(19):69–70
88. Tsai C, Semmler J, Kimber T, Thickbroom G, Stell R, Mastaglia F, Thompson P Modulation of primary orthostatic tremor by magnetic stimulation over the motor cortex. *J Neurology Neurosurg. Psychiatry* 1998 Jan(64(1)):33–36
89. Uncini A, Onofrij M, Basciani M, Cutarella R, Gambi D Orthostatic tremor: report of two cases and an elektrophysiological study. *Acta Neurol Scand.* 1989 Feb(79(2)):119–122
90. Vidailhet M, Roze E, Maugest L, Gallea C Lessons I have learned from my patients: everyday life with primary orthostatic tremor. *J Clin Mov Disord.* 2017 Jan(12;4:1)
91. Virmani T, Louis E, Waters C, Pullman S Familial orthostatic tremor: an additional report in siblings. *Neurology* 2012 Jul 17(79(3)):288–289
92. Walker F, McCormick G, Hunt V Isometric Features of Orthostatic Tremor: An Elektromyographic analysis. *Muscle Nerve* 1990(13):918–922
93. Weber U, Holzmann M, Vieregge P Assesment of routine mobility in geriatrics using static posturography-a population based study. *Zeitschrift für Gerontologie + Geriatrie* 2000 Nov.(33(5)):401–409
94. Wiffen P, Derry S, Bell R, Rice A, Tölle T, Phillips T, Moore R Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun(Issue 6)
95. Wills A, Thompson P, Findley L, Brooks D A positron emission tomography study of primary orthostatic tremor. *Neurology* 1996 Mar(46(3)):747–752
96. Wills A, Brusa L, Wang H, Brown P, Marsden C Levodopa may improve orthostatic tremor: case report and trial of treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 May(66(5)):681–684
97. Witte H, Recknagel S Ist die indirekte Posturographie mittels Kraftmessplatten der direkten Posturographie durch Bewegungsanalyse gleichwertig? Eine Physikalische Betrachtung. *Biomedizinische Technik* 1997(42(10)):280–283
98. Wu Y, Ashby P, Lang A Orthostatic tremor arises from an oscillator in the posterior fossa. *Mov Disord.* 2001 Mar(16(2)):272–279
99. Yalho T, Ondo WG Orthostatic tremor: a review of 45 cases. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014. Jul(20(7)):723–725
100. 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 November(34(6)):614–619
101. Yarrow K, Brown P, Gresty M, Bronstein A Force platform recordings in the diagnosis of primary orthostatic tremor. *Gait Posture* 2001 Feb(13(1)):27–34

6. Lebenslauf

Auf Grundlage der Daten der vorliegenden Dissertation ging folgende Veröffentlichung hervor:

Long-term course of orthostatic tremor in serial posturographic measurement.

Feil K, Böttcher N, Guri F, Krafczyk S, Schöberl F, Zwergal A, Strupp M.

Parkinsonism Relat Disord. 2015 Aug;21(8):905-10.
doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.05.021. Epub 2015 May 29.

7. Danksagung

Hiermit möchte ich mich, bei den wichtigsten Personen bedanken, die an der Fertigstellung dieser Arbeit beteiligt waren.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Strupp danke ich für die Vergabe dieses sehr interessanten Themas.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Frau Dr. med. K. Feil, für die geduldige Betreuung, umfassende Unterstützung und die wertvollen Anregungen zur Erstellung dieser Arbeit

Herrn Dr. rer. nat. Dipl.-Ing. S. Krafczyk danke ich für seine Unterstützung und Hilfe beim Erstellen und Auswertung der Ergebnisse.

Meiner Familie und insbesondere meiner Schwester Anjeza und meinem Lebenspartner Claus danke ich dafür, dass sie in jeder Lebenslage mich unterstützen und für mich immer da sind. Ohne Eure Unterstützung wäre dieser Arbeit nicht entstanden.

8. Eidesstattliche Versicherung

Guri, Flavia

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

Orthostatischer Tremor: Epidemiologie, Langzeitverlauf und Diagnostik

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

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

München, 02.05.2020

Flavia Guri