

**Diplomarbeit**

**Alkohol-Challenge-Test zur Differentialdiagnose von  
verschiedenen Tremorsyndromen**

eingereicht von

**Tamara Pendl**

Geb.Dat.: 25.11.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt**

**Dr. Petra Schwingenschuh**

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, November 2012*

*Unterschrift*

# Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei all jenen Personen bedanken, die mich während meiner Studienzeit und bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern, Herrn Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt und Frau Dr. Petra Schwingenschuh, die mir nicht nur das Schreiben der Diplomarbeit an der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Graz ermöglicht haben, sondern mich auch mit Ihrem profunden Wissen und Ihrer Hilfestellung bei etwaigen Fragen unterstützt und motiviert haben.

Weiters bedanke ich mich bei all jenen Personen, die mit soviel Eifer und Freude bei der Studie mitgearbeitet haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden für das Korrekturlesen, die große Geduld und die mentale Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich vor allem bei meinen Eltern bedanken, die mich während meines gesamten Studiums unterstützt haben, mir stets ein großer Rückhalt waren, mir uneingeschränktes Vertrauen entgegenbrachten und mir meinen Traum eines Medizinstudiums ermöglicht haben.

**Hintergrund:** Die klinische Zuordnung von Tremores, welche mit einem Aktionstremor einhergehen, ist oft schwierig und es besteht häufig Uneinigkeit in den Differentialdiagnosen essentieller Tremor (ET) und dystoner Tremor (DT), aber gelegentlich auch zum Tremor bei idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS). Zurzeit gilt ein positives Ansprechen auf Alkohol als unterstützendes, anamnestisch erhebbares Diagnosekriterium bei ET. Ein Ansprechen auf Alkohol anderer Tremorsyndrome, wie zum Beispiel des DT, wurde bisher jedoch noch nicht systematisch untersucht. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob sich der ET von den anderen häufigen Tremorsyndromen – DT und IPS – in einem plazebokontrollierten, doppelblinden „Alkohol-Challenge-Test“ bezüglich des Einflusses von Alkohol objektiv unterscheidet.

**Methoden:** Es wurden vier Patient/innen mit ET, drei Patient/innen mit DT und acht Patient/innen mit IPS (Patient/innen mit DT und IPS wurden als Non-ET-Patient/innen zusammengefasst) rekrutiert. Die Studie wurde an zwei nicht aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. In einem Cross-Over-Design wurde in zufälliger Reihenfolge an einem Studientag Alkohol und am anderen Studientag Plazebo als Getränk verabreicht. Sämtliche Messparameter (Tremoranalyse mittels Akzelerometer und EMG, klinische Beurteilung, Blutalkoholkonzentration) wurden zur Baseline und 30, 60 und 120 Minuten nach Verabreichung des Studiengetränks eruiert.

**Ergebnisse:** Als Hauptmessparameter wurde die TETRAS-Skala (Essential Tremor Rating Assessment Scale) herangezogen. Wir führten eine ANOVA mit Messwiederholungen (baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) durch. In der ET-Gruppe zeigte sich eine signifikante Besserung des Tremors nach Alkoholgabe ( $F_{(1, 3)}=5,3; p=0,023$ ), aber keine signifikante Interaktion Messtag x Messzeitpunkt ( $F_{(1.4, 4)}=2,2; p=0,218$ ). In der Non-ET-Gruppe zeigte sich eine signifikante Besserung des Tremors nach Alkoholgabe ( $F_{(1.7, 17)}=11,4; p=0,001$ ), und ebenfalls keine signifikante Interaktion Messtag x Messzeitpunkt ( $F_{(3, 30)}=1,7; p=0,187$ ). Die Interaktion Messtag x Messzeitpunkt x Gruppe war nicht signifikant ( $F_{(1, 13)}=1,6; p=0,2$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse der Studie ergaben, dass alle Patient/innen auf Alkohol positiv ansprachen, zeigten jedoch, hinsichtlich der Tremorlinderung, keinen signifikanten Unterschied zwischen ET-Gruppe und Non-ET-Gruppe. Weiters zeigte sich kein signifikant günstigerer Effekt bezüglich Tremorlinderung durch Alkohol im Vergleich zu Plazebo. Sollten diese Ergebnisse in einer größeren Studie bestätigt werden, würde dies die These, dass ein mildernder Effekt von Alkohol auf die Tremorintensität als unterstützendes diagnostisches Kriterium für den essentiellen Tremor gewertet werden kann, widerlegen.

**Background:**

Since the clear clinical assignment of action tremores is not always obvious, there is frequently a disagreement in the differential diagnosis between essential tremor (ET) and dystonic tremor (DT), but also tremor in Idiopathic Parkinson's disease (IPS). Currently a positive response of tremor to alcohol is suggested as a supporting anamnestic diagnostic criterion for ET. The effect of alcohol on DT has not been investigated systematically so far. The aim of the study was to investigate if the three most common tremor syndroms – ET, DT and IPS – differ objectively in an alcohol-challenge.

**Methods:**

We recruited four patients with ET, three patients with DT and eight patients with IPS – patients with DT and those with IPS were grouped as non-ET-patients. The challenge-test was performed on two different days in a randomised cross-over design. On a given day an alcoholic drink was administered to the probands and a placebo-drink on the other day. All measured parameters (tremor analysis determined by EMG and accelerometer, clinical tremor rating, blood alcohol concentration) were determined at baseline, 30, 60, and 120 minutes after the administration of the study-drink.

**Results:**

The main measuring parameter was the TETRAS-Scale (Essential Tremor Rating Assessment Scale). An ANOVA with repeated measurements (baseline / post 30 / post 60 / post 120 minutes) has been performed. In the ET-group, there was a significant improvement of tremor after the alcoholic drink ( $F_{(1, 3)}=5,3$ ;  $p=0,023$ ), but no significant interaction of measuring day x time ( $F_{(1.4, 4)}=2,2$ ;  $p=0,218$ ). In the non-ET-group, there was a significant improvement of tremor after the administration of alcohol ( $F_{(1.7, 17)}=11,4$ ;  $p=0,001$ ), and again no significant interaction of measuring day x time ( $F_{(3, 30)}=1,7$ ;  $p=0,187$ ). The interaction measuring day x time x group was not significant ( $F_{(1, 13)}=1,6$ ,  $p=0,2$ ).

**Conclusion:**

Our results demonstrate that all patients showed an improvement of tremor after alcohol administration, without any significant difference between ET and non-ET-patients. Furthermore, the improvement of tremor after alcohol was not significant better than after placebo. If confirmed in a larger study cohort, our findings would suggest to refute the assertion, that an improvement of tremor due to alcohol serves as a supportive diagnostic criterion for ET.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>I</b>
<b>Danksagungen</b> .....	<b>II</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>III</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>IV</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Abkürzungen</b> .....	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Definition</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Physiologischer Tremor .....	1
<b>1.2 Klassifikation</b> .....	<b>4</b>
1.2.1 Phänomenologie .....	5
1.2.2 Tremor-Syndrome .....	7
<b>1.3 Diagnostik</b> .....	<b>25</b>
1.3.1 Klinische Prüfung.....	25
1.3.2 Elektromyogramm und Akzelerometrie.....	27
<b>1.4 Differentialdiagnostik</b> .....	<b>32</b>
1.4.1 Rhythmischer Myoklonus.....	32
1.4.2 Asterixis .....	32
1.4.3 Klonus .....	33
1.4.4 Epilepsia partialis continua .....	33
1.4.5 Rhythmische Dyskinesien und Stereotypien .....	34
<b>1.5. Therapie</b> .....	<b>34</b>
1.5.1 Medikamentöse Therapie .....	34
1.5.2 Nicht-medikamentöse Therapie .....	37
<b>1.6 Alkohol und Tremor</b> .....	<b>39</b>
1.6.1 Alkohol und seine Auswirkung auf das Gehirn.....	39
1.6.2 Alkohol-induzierter Tremor .....	40

1.6.3 Klinischer Effekt von Alkohol bei essentiellen Tremor.....	40
<b>Alkohol-Challenge-Test.....</b>	<b>50</b>
<b>2 Zielsetzung der Studie / Hypothesen.....</b>	<b>50</b>
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>51</b>
<b>3.1 Patienten .....</b>	<b>51</b>
<b>3.2 Messmethoden .....</b>	<b>52</b>
<b>3.3 Datenanalyse und Sicherung.....</b>	<b>56</b>
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>57</b>
<b>4.1 TETRAS.....</b>	<b>59</b>
4.1.1 ET.....	59
4.1.2 Non-ET.....	60
4.1.3. ET versus Non-ET, Äthanol versus Plazebo .....	60
<b>4.2 VAS.....</b>	<b>61</b>
4.2.1 ET.....	61
4.2.2 Non-ET.....	62
4.2.3 ET versus Non-ET, Äthanol versus Plazebo .....	63
<b>4.3 Tremoranalyse (Akzelerometrie) .....</b>	<b>64</b>
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>65</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>70</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>75</b>
<b>Anhang 1: The Essential Tremor Rating Assessment Scale.....</b>	<b>75</b>
<b>Anhang 2: Movement Disorder Society Sponsored Revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale.....</b>	<b>77</b>
<b>Anhang 3: Burke Fahn Marsden Scale .....</b>	<b>108</b>
<b>Anhang 4: Visuelle Analogskala .....</b>	<b>109</b>
<b>Curriculum Vitae .....</b>	<b>110</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Eigenfrequenz $w$ .....	2
Abbildung 2: syndromale Klassifikation des Tremors .....	7
Abbildung 3: Purkinje-Zell-Anzahl: A zeigt den cerebellären Kortex eines gesunden Kontrollbeispiels; B jenen eines Patienten mit essentiellm Tremor .....	11
Abbildung 4: geschwollenen Axone (Torpedos) und Dendriten der Purkinje-Zellen .....	11
Abbildung 5: orthostatischer Tremor mit einer Frequenz von 13-18 Hz .....	27
Abbildung 6: Asterixis .....	28
Abbildung 7: Patient mit dystonem Kopftremor .....	28
Abbildung 8: Patient mit essentiellm Tremor .....	28
Abbildung 9: Tremor bei Parkinson-Erkrankung .....	29
Abbildung 10: physiologischer Tremor OHNE- und MIT Gewichtsbelastung .....	30
Abbildung 11: verstärkter physiologischer Tremor .....	30
Abbildung 12: Tremor zentraler Genese .....	31
Abbildung 13: Effekt von oral zugeführtem Alkohol auf essentiellen Tremor.....	43
Abbildung 14: Effekt von intra-arteriell-appliziertem Alkohol auf essentiellen Tremor ...	43
Abbildung 15: Amplituden-Veränderung von jedem Patient zu Beginn und 60 Minuten nach der jeweiligen Medikation .....	44
Abbildung 16: Alkoholperiode-weiße Felder; Diazepam-Periode-graue Felder .....	45
Abbildung 17: Wirkung von Alkohol versus Plazebo auf den Tremor bei ET und Non-ET gemessen an der Tetras Skala .....	61
Abbildung 18: Wirkung von Alkohol versus Plazebo auf den Tremor bei ET und Non-ET gemessen an VAS.....	64

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologische Klassifikation des Tremors .....	24
Tabelle 2: Demographische und klinische Daten der Patienten .....	57
Tabelle 3: Demographische und klinische Daten der beiden Hauptgruppen .....	58
Tabelle 4: Blutalkoholkonzentration am Äthanol-Studientag .....	58
Tabelle 5: Tremoranalyse am Alkoholtag und Plazebotag.....	64

# Abkürzungen

<b>A</b>	aufgenommene Masse des Alkohols
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>Acetyl-CoA</b>	Acetyl-Coenzym A
<b>ANOVA</b>	analysis of variance
<b>BFM</b>	Burke-Fahn-Marsden-Skala
<b>c</b>	Alkoholkonzentration im Blut
<b>CIDP</b>	chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathien
<b>COMT</b>	Catechol-O-Methyltransferase
<b>D</b>	Steifigkeit
<b>d.h.</b>	das heißt
<b>DaT</b>	Dopamintransporter
<b>DT</b>	dystoner Tremor
<b>e</b>	Alkoholvolumenanteil
<b>EMG</b>	Elektromyografie
<b>ET</b>	essentieller Tremor
<b>GABA</b>	<i>gamma</i> -Aminobutyric acid
<b>IPS</b>	idiopathisches Parkinsonsyndrom
<b>K</b>	Kalium
<b>lat.</b>	lateinisch
<b>m</b>	Masse der Person
<b><i>m</i></b>	Trägheit
<b>MAO</b>	Monoaminoxidase
<b>MDS-UPDRS</b>	Movement Disorder Society Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NAD</b>	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
<b>NMDA</b>	N-Methyl-D-Aspartat
<b>p</b>	Dichte von Alkohol
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>r</b>	Reduktions- oder Verteilungsfaktor im Körper

<b>SPECT</b>	single photon emission computed tomography
<b>SWEDD</b>	Scans without Evidence of Dopaminergic Deficit
<b>T3</b>	Triiodthyronin
<b>T4</b>	Tetraiodthyronin
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TETRAS</b>	The Essential Tremor Rating Assessment Skale
<b>TETRAS-ADL</b>	The Essential Tremor Rating Assessment Skale-Activities of Daily Living Subscale
<b>TETRAS-P</b>	The Essential Tremor Rating Assessment Skale-Performance Subscale
<b>TSH</b>	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
<b>UPDRS</b>	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
<b>V</b>	Volumen des Getränks
<b>VAS</b>	visuelle Analog-Skala
<b>VIM</b>	nucleus ventralis intermedius thalami
<b>w</b>	Eigenfrequenz
<b>z.B.</b>	zum Beispiel

Anmerkung: Im Hinblick auf eine bessere Lesbarkeit des Textes wurde auf die durchgehende Anführung der weiblichen Formen und Endungen verzichtet. Es findet die gebräuchliche maskuline Bezeichnung Anwendung. Sinngemäß werden in einem solchen Fall jedoch stets beide Geschlechter erfasst.

# 1 Einleitung

Der Tremor zählt zu den häufigsten Bewegungsstörungen in der Neurologie. Das Symptom ist ätiologisch heterogen und tritt bei unterschiedlichen Erkrankungen auf (1,2).

## 1.1 Definition

Unter Tremor (lat. Tremor = das Zittern, tremere = zittern) versteht man die unwillkürliche aber rhythmische Oszillation eines Körperteils oder mehrerer Glieder, bei wechselnder Aktivität von Agonisten und Antagonisten. Die oszillierenden Bewegungen sind dabei annähernd amplitudengleich (3-5).

### 1.1.1 Physiologischer Tremor

Jeder Mensch weist einen physiologischen, benignen, hoch-frequenten, niedrig amplitudären posturalen Tremor auf. Dieser ist für gewöhnlich mit freiem Auge nicht sichtbar, jedoch mit apparativen Untersuchungen nachweisbar.

Da der Tremor ein Teil des normalen Bewegungsrepertoires ist, liegt jeder willkürlichen und unwillkürlichen Bewegung eine physiologische, oszillierende Muskelaktivität, die jedoch meist nicht wahrnehmbar ist, zugrunde. Dies ist Voraussetzung für das Ausführen von schnellen Folgebewegungen oder synchronisierten Haltebewegungen. Verantwortlich für die oszillierende Muskelaktivität sind mechanische und neurale Faktoren. Die Amplitude des physiologischen Tremors ist sehr gering und ohne bestimmte Verstärkungsmechanismen, wie zum Beispiel emotionale Erregung, klinisch schwerlich zu beobachten. Die Frequenz in den verschiedenen Körperteilen ist dabei unterschiedlich. Für Hände und Finger ist sie beispielsweise höher als für proximale Gelenke (1,6-8).

### 1.1.1.1 Entstehungsmechanismen

Grundsätzlich entsteht Tremor durch passive und gedämpfte Oszillation der Extremitäten. Für die Entwicklung und Aufrechterhaltung des Tremors können unterschiedliche Mechanismen verantwortlich sein: die mechanische Komponente, Reflexe und der zentrale Oszillator (3).

#### *Mechanische Komponente*

Das menschliche Gelenk und die korrespondierenden Muskeln unterliegen den physikalischen Naturgesetzen und weisen daher mechanische Eigenschaften auf. Physikalisch gesehen, kann man ein Gelenk und seine Muskeln mit einem Federpendel vergleichen. Die Masse ist durch ihre Trägheit  $m$  und die Feder ist durch ihre Steifigkeit  $D$  charakterisiert. In diesem Modell oszilliert das System mit einer Eigenfrequenz  $w$ .

Die Frequenz  $w$  wird mit folgender Formel dargestellt:

$$w = \sqrt{D/m}$$

Abb.1: Eigenfrequenz  $w$   
(9)

Da physikalische Systeme immer Energie an ihre Umgebung abgeben, beispielsweise durch Reibung, kommt es zu einer gedämpften Schwingung (9).

Das Modell der Hand soll nun diesen Mechanismus im menschlichen Gelenk darstellen:

Wird die Hand, bei gestütztem Unterarm, ausgestreckt gehalten, schwingt sie mit einer Eigenfrequenz  $w$ . Nach der Formel  $w = \sqrt{D/m}$  bestimmen die Masse der Hand und die elastischen Eigenschaften der Sehnen und der Muskeln, durch welche die Hand stabilisiert wird, die Eigenfrequenz  $w$  der Hand. Abhängig von der Trägheit der entsprechenden Masse  $m$  und der elastischen Beschaffenheit der entsprechenden Sehnen und Muskeln, schwingt ein Ellbogengelenk mit einer Frequenz von 3-5 Hz, ein Handgelenk mit einer Frequenz von 8-12 Hz und ein Metacarpal-Phalangealgelenk mit einer Frequenz von 17-30 Hz.

Es handelt sich um eine gedämpfte Schwingung. Die Oszillation klingt somit schnell ab, sofern die Hand nicht erneut ausgelenkt wird. Wodurch werden aber neue Auslenkungen immer wieder verursacht? Unter anderem werden Irregularitäten der Muskelaktivität, die

zu wiederholten, kleinen Bewegungsausschlägen führen, dafür verantwortlich gemacht (3,10).

### ***Reflexvermittelte Aktivität***

Man nimmt an, dass Muskeldehnungsreflexe diesen peripheren Tremor unterhalten oder sogar verursachen können. Bei entsprechender Dauer des Tremors führt die Dehnung des Muskels reflektorisch zu seiner Kontraktion. Die Aktivierung des Reflexes ruft den nächsten Tremorschlag hervor. Durch Interaktion von peripherem Muskel und zentralem Reflexzentrum entsteht der Tremor, der als sich selbst unterhaltende Oszillation interpretiert werden kann.

Für solch eine Interpretation spricht die Zunahme des reflexvermittelten Tremoranteils bei Beta-2-Rezeptor-Erregung der Muskelspindeln. Aufgrund der erhöhten Spindelsensitivität kommt es zu einer stärker synchronisierten Entladungssalve der Muskelspindeln bei willkürlicher Muskelaktivität. Dies hat eine stärkere Synchronisation der einzelnen Motoneuronen zur Folge, welche einen verstärkten, peripheren Tremor erzeugen (3).

### ***Zentraler Oszillator***

Ein dritter Mechanismus, der eine wesentliche Rolle bei der Tremorgenese spielt, ist der zentrale Oszillator. Funktionelle Hyperaktivität und rhythmische Oszillationen von neuronalen Bahnen sind für diese Oszillation verantwortlich. Verschiedene zentrale Regionen können als Oszillator fungieren. Im Gegensatz zu den Reflexzentren sind diese jedoch unabhängig von peripheren Impulsen. Die exakte Lokalisation solcher zentraler Oszillatoren ist zwar unbekannt, dennoch sind zwei neuronale Netzwerke von besonderer Bedeutung: die corticostriathalamocorticale Bahn und das Guillain-Mollaret-Dreieck.

Die corticostriathalamocorticale Bahn sorgt für die Integration und Abstimmung diverser Muskelgruppen in komplexen Bewegungsabläufen. Eine weitere Aufgabe dieser Bahn besteht in der Verhinderung einer Störung eines ablaufenden Bewegungsprogramms, durch einen kleinen irrelevanten, äußeren Einfluss.

Die Hauptaufgabe des Guillain-Mollaret-Dreieck, welches einen funktionellen Bahnenkreis zwischen Nucleus olivaris, dem Nucleus ruber und Nucleus dentatus bildet, besteht in der Feinabstimmung von willkürlichen Präzisionsbewegungen. Eine besondere Bedeutung wird hierbei dem Nucleus olivaris inferior zugeschrieben. Er erhält Afferenzen aus dem motorischen Kortex und aus dem Nucleus ruber und sendet Efferenzen in den

cerebellären Kortex zu den Purkinje-Zellen. Die Purkinje-Zellen haben mit ihren Afferenzen wiederum einen inhibitorischen Effekt auf den Nucleus dentatus.

In den Neuronen des Nucleus olivaris inferior kommt es zu regelmäßigen Depolarisationen, welche als Schrittmacher für die cerebelläre Modulation von Präzisionsbewegungen fungieren. Die Erregbarkeit des Nucleus olivaris inferior kann mittels den  $\beta$ -Carbolinen Harmin, Harmalin und Tetrahydroharmin gesteigert werden. Neben Halluzinationen kommt es auch zu cerebellären Syndromen mit Dysmetrie, Nystagmus, Intentions- und posturalem Tremor. Somit scheint der Nucleus olivaris inferior in der Tremorgenese eine wichtige Rolle zu spielen (3,10,11).

## 1.2 Klassifikation

Tremor ist durch eine Vielzahl unterschiedlicher Charakteristika bestimmt:

- Lokalisation bzw. betroffener Körperteil
- Aktivierungsbedingungen
- Frequenz:
  - niederfrequent:  $< 4$  Hz
  - mittelfrequent:  $4 - 7$  Hz
  - hochfrequent:  $> 7$  Hz
- Amplitude: fein-, mittel- oder grobschlägig
- Dauer der Erkrankung
- Erbllichkeit
- Ätiologie
- sonstige Erkrankungen
- zusätzliche neurologische Symptomatik

Somit gibt es viele Möglichkeiten Tremor zu klassifizieren.

In einem 1998 verfassten Konsensuspapier der „Movement Disorder Society“ wurde eine umfassende Klassifikation aller Tremorformen entworfen. Diese hat sich, basierend auf

spezifischen klinischen Eigenschaften, als Goldstandard etabliert und erfolgt nach syndromalen oder nach phänomenologischen Kriterien (2,3,6,8,12).

## **1.2.1 Phänomenologie**

Das ausschlaggebende Kriterium bei der phänomenologischen Klassifikation, sind die Umstände und Bedingungen unter welchen der Tremor auftritt (3,12).

### **1.2.1.1 Ruhetremor**

Ein Ruhetremor liegt dann in einem Körperteil vor, wenn dieser nicht willkürlich aktiviert wird und vollständig entgegen der Schwerkraft gestützt wird. Die Muskeln des betroffenen Gliedes sind entspannt. In der Regel wird die Amplitude unter mentaler Belastung, wie zum Beispiel Rückwärtszählen oder bei Bewegungen von anderen Körperteilen, größer. Auch emotionale Anspannung führt zu einer Verstärkung. Wird aus Ruhebedingungen heraus eine Willkürbewegung durchgeführt, vermindert sich die Amplitude oder der Tremor verschwindet sogar. In den meisten Fällen tritt der Ruhetremor bei Parkinson-Erkrankungen auf (1,3,12-15).

### **1.2.1.2 Aktionstremor**

Der Aktionstremor ist definiert als Tremor, der bei willkürlicher Muskelkontraktion auftritt. Je nach Art der Muskelaktivität unterscheidet man zwischen posturalem Tremor, kinetischem Tremor, Intentionstremor, aufgabenspezifischem und isometrischem Tremor (1,3,12).

#### ***1.2.1.2.1 Posturaler Tremor***

Der posturale oder Haltetremor tritt beim Beibehalten einer Position durch willkürliche, tonische Aktivität gegen die Schwerkraft auf. Bei Entspannung der Gliedmaßen sistiert der Tremor. Diese Art von Tremor kann sich bei bestimmten Haltungen verschlimmern oder

sogar erst in dieser Position auftreten. In diesem Fall spricht man dann von positionsspezifischem oder positionsensitivem posturalen Tremor (12,13).

#### **1.2.1.2.2 Kinetischer Tremor**

Der kinetische Tremor tritt während willkürlicher Bewegungen auf. Man unterscheidet zwischen einfachem kinetischen Tremor und Intentionstremor.

**Einfacher kinetischer Tremor:** Dieser Tremor kommt bei willkürlichen, nichtzielgerichteten Bewegungen zum Vorschein. Man überprüft ihn mittels einfacher Pronations-/Supinations oder Flexions-/Extensionsbewegungen im entsprechenden Gelenk. Es ist möglich, dass er während willkürlicher, zielgerichteter Bewegung zwar persistiert, ohne dass die Amplitude bei fortschreitender Annäherung an das Ziel zunimmt, so wie dies der Fall beim Intentionstremor ist.

**Intentionstremor:** Der klassische Intentionstremor tritt bei willkürlichen, zielgerichteten Bewegungen auf. Ausschlaggebendes Kriterium ist die Zunahme der Amplitude bei Annäherung an das Ziel. Häufig kommt es zusätzlich zu arrhythmisch imponierenden Amplitudenvariationen bei Zielnäherung (1,3,12).

#### **1.2.1.3 Aufgabenspezifischer Tremor**

Der aufgabenspezifische Bewegungstremor tritt nur beim Ausführen bestimmter Tätigkeiten auf. Typische Beispiele dafür sind der Schreibtremor und jener Tremor, der beim Spielen von Musikinstrumenten auftritt. Er kommt vor allem bei Handlungen, die einen hohen Grad an Geschick und Koordination erfordern, zum Vorschein (3,12,15).

#### **1.2.1.4 Isometrischer Tremor**

Der isometrische Tremor ist definiert als kinetischer Tremor, der bei tonischer Halteinnervation eines schweren Objekts auftritt. Es kommt zur aktiven isometrischen Muskelkontraktion gegen einen nicht nachgebenden Widerstand (3,15).

## 1.2.2 Tremor-Syndrome

Tremor ist ein ätiologisch unspezifisches Symptom und begleitet viele unterschiedliche Erkrankungen. Bestimmte Konstellationen von neurologischen Zusatzbefunden und anamnestischen Angaben zum Symptom Tremor, lassen sich zu spezifischen Tremorsyndromen kombinieren. Abb.2 zeigt einen kurzen Überblick über die ausschlaggebenden Charakteristika der einzelnen Tremor-Syndrome, bevor diese einzeln erläutert werden (1,3).

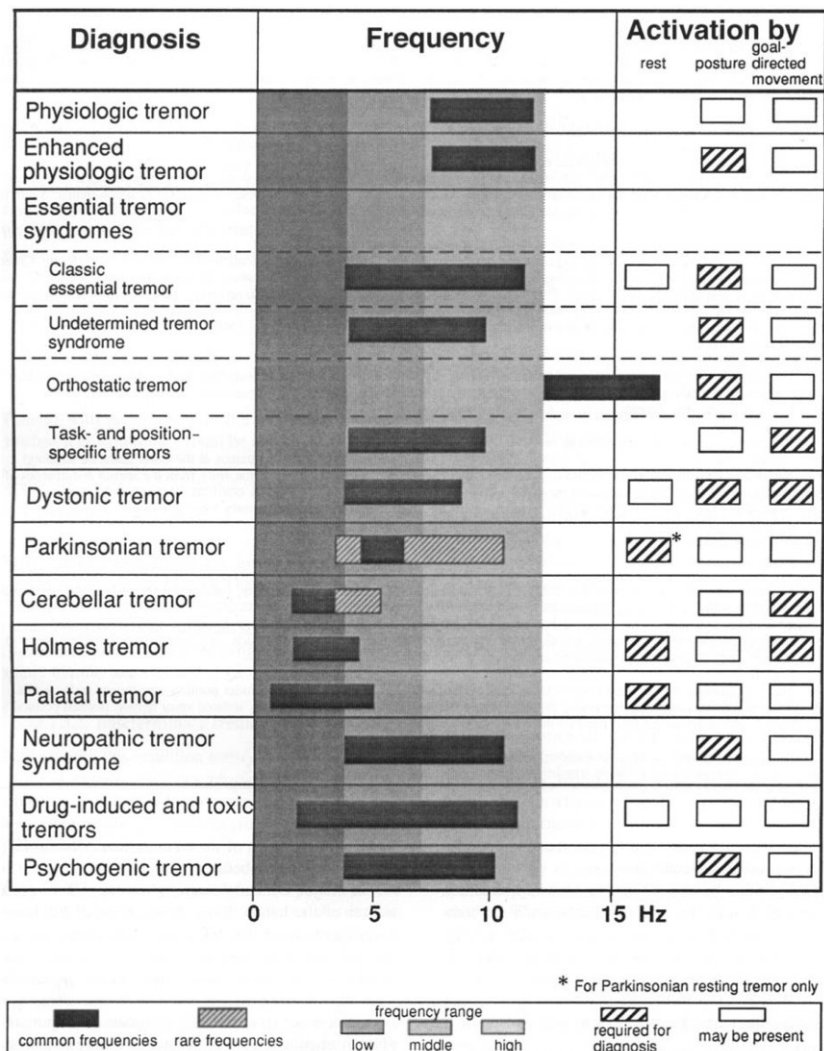


Abb.2: syndromale Klassifikation des Tremors (12)

### 1.2.2.1 Verstärkter physiologischer Tremor

Der verstärkte physiologische Tremor ist feinschlägig, oft asymptomatisch und hat eine Frequenz von 5-12 Hz, ähnlich dem physiologischen Tremor. Kennzeichnende Kriterien sind:

- die gute Sichtbarkeit mit freiem Auge, im Gegensatz zum physiologischen Tremor
- besteht erst seit kürzerer Zeit
- tritt überwiegend unter Haltebedingungen auf und zeigt sich somit als posturaler Tremor
- hat eine hohe Frequenz
- es gibt keinen Hinweis auf eine tremorassoziierte neurologische Erkrankung
- zeichnet sich durch eine prinzipielle Reversibilität aus, wenngleich mit unterschiedlichem Zeitgang

Der Tremor tritt individuell unterschiedlich stark auf, wird emotional verstärkt und besitzt keinen Krankheitswert. Das heißt, er kann unter bestimmten Bedingungen auch bei einem gesunden Menschen auftreten. Beispiele dafür sind das Zittern bei Kälte, bei Angst und bei emotionaler Anspannung, die Hyperventilation, die Hyperthyreose und andere hormonelle Dysfunktionen, sowie metabolische Störungen und Entzugssyndrome. Des Weiteren kann der Tremor bei einigen Medikamenten als unerwünschte Begleiterscheinung zum Vorschein kommen, vor allem bei jenen, die das ( $\beta$ -)adrenerge System stimulieren. Diese beeinflussen dabei die Aktivität, nicht jedoch die Frequenz des zentralen Schrittmachers (2,3,6).

#### ***Tremorgenese:***

Grundsätzlich sind zwei Mechanismen für den verstärkten physiologischen Tremor verantwortlich. Er kann durch verstärkte Reflexe aktiviert werden oder ein bestimmter zentraler Oszillator weist verstärkte Aktivität auf und ist somit Ursache für den Tremor (3).

#### ***Therapie:***

Therapeutisch gesehen stehen sowohl Abklärung als auch Behebung der Ursache im Vordergrund. Die Anwendung erlernter Entspannungstechniken, wie beispielsweise

autogenes Training, kann dabei helfen die Beschwerden zu lindern. Kommt es trotz beruhigender Methoden zu keiner Besserung, gibt es die Möglichkeit eines Therapieversuchs mit  $\beta$ -Blockern (z.B. Propranolol 30 bis 320 mg/Tag) (2,3).

### **1.2.2.2 Essentielle Tremorsyndrome**

Der Essentielle Tremor (ET) ist die häufigste Tremorform und tritt ab dem 40. Lebensjahr mit einer Prävalenz von 0,4 bis 5,6 % in der Bevölkerung auf. Es gibt zwei Häufigkeitsgipfel: Der erste liegt noch vor dem 20. Lebensjahr und der zweite um die sechste Dekade. Inzidenz und Prävalenz steigen dabei mit höherem Alter. Bei bis zu 60% der Patienten besteht eine positive Familienanamnese, wobei der Erbgang autosomal-dominant ist. Studien machen Genloculi auf den Chromosomen zwei, drei und sechs dafür verantwortlich, wobei dem Gendefekt auf Chromosom 2p22-p25 eine besondere Rolle zugesprochen wird. Jedoch lässt sich kein definitives Gen, dessen Defekt ausschlaggebend für die Vererbung bei essentiellen Tremor ist, bestimmen (1-4,6,16).

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen drei essentiellen Tremorsyndromen, deren exakte Ursachen gleichermaßen unbekannt sind:

#### ***1.2.2.2.1 Klassischer essentieller Tremor***

Beim klassischen essentiellen Tremor handelt es sich um einen posturalen Tremor und oder milden kinetischen Tremor. Folgende Kriterien sind für die Diagnose ausschlaggebend:

- bilateraler, zumeist symmetrischer, selten auch assymmetrischer, Halte- und zusätzlich Intentionstremor
- typischerweise mit einer Frequenz von 3 – 10 Hz
- im Normalfall kein Ruhetremor (in 10% der Fälle persistiert der Tremor jedoch auch unter Ruhebedingungen)
- der übrige neurologische Befund ist unauffällig

In der früheren Literatur wurde weiters zwischen definitivem und wahrscheinlichem essentiellen Tremor unterschieden. Bei ersterem wurde eine Dauer des Symptoms von mehr als fünf Jahren vorausgesetzt, bei letzterem eine Dauer von mehr als drei Jahren (1,3,6,7,12,14).

Studien haben gezeigt, dass dieser Tremor eine typische topographische Verteilung aufweist. In 80-100% der Fälle sind die Hände betroffen, wobei eine stärkere Ausprägung in der nicht-dominanten Hand beobachtet wurde, in 20-40% der Kopf, in 9-20% die Stimme, in 0-9% das Kinn, in 3% das Gesicht und der Rumpf in 0-3% (3,17).

Der essentielle Tremor weist Unterschiede in ethnischer Hinsicht, im Alter des Symptombeginns und in der Progressionsrate auf. Laut Studien sollen bei der heterogenen Erkrankung neben der genetischen Komponente auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen (18,19).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Patienten mit essentiellen Tremor ein erhöhtes Risiko haben im weiteren Verlauf ein Parkinson-Syndrom zu entwickeln. 1991 beschrieben Lou und Jankovic in ihrer Studie, dass 20% der Patienten mit essentiellen Tremor später eine Parkinson-Symptomatik aufwiesen (20).

Es sind jedoch weder die dafür verantwortlichen biologischen Mechanismen geklärt, noch kann man jene Faktoren identifizieren, die darüber entscheiden welche Patienten im späteren Verlauf an Parkinson erkranken werden (21-24).

Bei zwei Dritteln der Patienten wird eine Besserung des Tremors nach Alkoholgenuss beschrieben. Dabei verringert sich nur die Amplitude, nicht aber die Frequenz (3,6,25).

### ***Tremorgenese***

Für die Entstehung des essentiellen Tremors macht man einen zentralen Oszillator verantwortlich. Man vermutet eine rhythmische Aktivität von Neuronenpopulationen im Nucleus olivaris inferior oder Thalamus. Auch Pathologien im Cerebellum werden als wichtiger Aspekt in der Tremorgenese des essentiellen Tremors gesehen. Dieser Verdacht wird durch einen erhöhten cerebellären Stoffwechsel bei entsprechenden Patienten in PET-Untersuchungen und damit einhergehender zerebellärer Hyperaktivität erhärtet.

Jüngste Untersuchungen widerlegen die These, dass der essentielle Tremor eine nicht-degenerative Erkrankung sei und allein durch abnorme Erregbarkeit von bestimmten Neuronenverbänden entstünde. Dennoch bestehen nach wie vor große Kontroversen, ob essentieller Tremor als neurodegenerative Erkrankung vorgestellt werden soll, oder nicht (3,11,24,25).

Post-mortem Studien bei Patienten mit essentiellen Tremor, verglichen mit altersgleichen Kontrollgruppen, weisen auf folgende pathologisch morphologische Veränderung im Cerebellum hin:

- *Purkinje-Zell-Verlust*

Patienten mit essentiellen Tremor weisen im Schnitt etwa 40% weniger Purkinje Zellen auf als Patienten der Kontrollgruppen

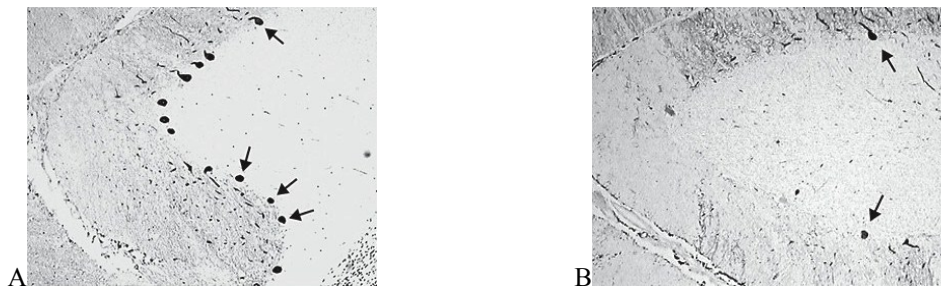


Abb.3: Purkinje-Zell-Anzahl: A zeigt den cerebellären Kortex eines gesunden Kontrollbeispiels; B jenen eines Patienten mit essentiellen Tremor (26).

Die Purkinje-Zellen senden Efferenzen zum Nucleus dentatus, üben auf dessen Neurone einen inhibitorischen Effekt aus und beeinflussen somit das Guillain-Mollaret-Dreieck und dessen neuronale Bahnen.

- *Anschwellen der Axone (sogenannte Torpedos) und der Dendriten der übrigen Purkinje-Zellen*

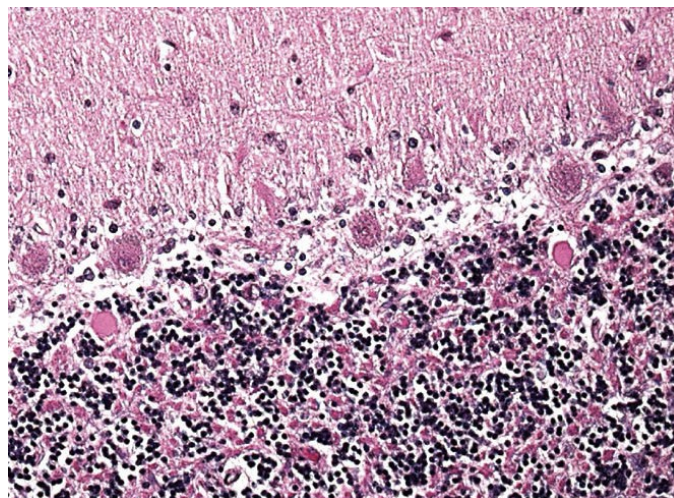


Abb.4: geschwollenen Axone (Torpedos) und Dendriten der Purkinje-Zellen (27).

Die Kontrollgruppen zeigten auch jene Torpedos, jedoch war deren Anzahl und Dichte bei weitem nicht so groß wie bei Patienten mit essentiellen Tremor. Weiters wurde gezeigt, dass eine inverse Korrelation zwischen der Dichte von Purkinje-Zellen und der Anzahl an Torpedos vorliegt.

- *Auftreten von Lewy-Bodies*

Diese waren im Locus caeruleus bei Patienten, die keinen Purkinje-Zell-Verlust oder Torpedos aufwiesen, zu finden.

Lewy-Bodies finden sich zwar auch bei der Parkinson-Erkrankung, doch im Gegensatz zum essentiellen Tremor sind diese nicht nur auf den Locus caeruleus beschränkt, sondern in mehreren verschiedenen Hirnregionen zu finden.

Durch die Funktionseinschränkung des Locus caeruleus, ist auch die noradrenogene Wirkung auf die Purkinje-Zellen herabgesetzt. Es kommt wiederum zum vermindert hemmenden Einfluss auf den Nucleus dentatus und in weiterer Folge auf das Guillain-Mollaret-Dreieck. Auch die Wirkung des Nucleus dentatus mit seinen Efferenzen auf den Nucleus ventralis intermedius thalami wird dadurch beeinflusst.

Je nach dem pathologischen Muster im zentralen Nervensystem, wurde zwischen cerebellärem essentiellen Tremor, mit Purkinje-Zell-Verlust und Torpedos, und dem Lewy-Body-essentiellen Tremor unterschieden.

Ebenso ist noch nicht geklärt, ob jene Patienten mit Lewy-Bodies einem höheren Risiko ausgesetzt sind ein Parkinson-Syndrom zu entwickeln (11,26-28).

Grundsätzlich führen all diese Veränderungen zu einer abnormen Funktionalität des Cerebellums. In Studien wurde beobachtet, dass dadurch der Beginn der antagonistischen Aktivität, welche im Normalfall die agonistische Bewegung unterbricht, sowie die Aktivität des darauf folgenden Agonisten, verzögert waren. Die Folge ist ein abnormes Bewegungsmuster (29).

### ***Therapie***

Zur Therapie wird ein stufenweises Vorgehen empfohlen. Der primäre Behandlungsschritt sollte mit Primidon (30 bis 500 mg/Tag), Propranolol (30 bis 320 mg/Tag) oder mit einer Kombination erfolgen. Bei unbefriedigendem Ergebnis oder Kontraindikationen sollte Topiramate (400 bis 800 mg/Tag), Gabapentin (1.800 bis 2.400 mg/Tag) oder Clonazepam (0,75 bis 6 mg/Tag) oder Botulinumtoxin verabreicht werden. Bei Therapieresistenz und

erheblicher Behinderung steht die tiefe Hirnstimulation im VIM (Nucleus ventralis intermedius thalami) des Thalamus zur Verfügung (2,3).

Der essentielle Tremor kann auch sehr schwach ausgeprägt sein und zu keinerlei Funktionseinschränkung führen. Solche Patienten, die den Tremor kaum wahrnehmen, benötigen keine Therapie (30).

#### ***1.2.2.2.2 Orthostatischer Tremor***

Der orthostatische Tremor ist charakterisiert durch:

- subjektive Standunsicherheit  
Diese tritt selten beim Gehen auf, sistiert aber im Sitzen oder im Liegen. Selten können Patienten aus dem Stand hinfallen.
- gelegentlich sichtbares, aber palpables und auskultierbares hochfrequentes Zittern der Beinmuskulatur bei ansonsten klinisch nahezu unauffälligem Befund
- Bestätigung der Diagnose durch elektromyographische Ableitung mit dem charakteristischen 13-18 Hz- Muster der Beinmuskeln im Stehen (1-3,12)

#### ***Tremorgenese:***

Für das Vorkommen des orthostatischen Tremors wird der zentralen Komponente die Hauptverantwortung zugeschrieben. Man nimmt dafür einen Oszillator im Hirnstamm an (3).

#### ***Therapie:***

Zur Therapie des orthostatischen Tremors kommen Gabapentin (1.200 bis 2.400 mg/Tag), Clonazepam (1,5 bis 6 mg/Tag) und Primidon (62,5 bis 500 mg/Tag) zum Einsatz (2).

#### ***1.2.2.2.3 Aufgabenspezifischer Tremor***

Diese Form kommt bei besonders schwierigen, feinmotorischen Aufgaben mit einer Frequenz von 4-11 HZ als Unterform des essentiellen Tremors zum Vorschein. Er tritt nur in bestimmten Situationen beziehungsweise Positionen auf und ist häufig bei Musikern und Hochleistungssportlern zu beobachten. Je nach verursachender Situation oder Position wird der Tremor unterteilt. Klassische Beispiele dafür sind der Schreibtremor und der Stimmtremor (1,3,12,14).

#### *1.2.2.2.3.1 Primärer Schreibtremor*

Der primäre Schreibtremor ist dadurch definiert, dass er nur beim Schreiben auftritt, nicht jedoch beim Ausführen anderer Aufgaben mit der dominanten Hand. Weiters wird der Schreibtremor in zwei Formen unterteilt. Bei Typ A tritt der Tremor nur beim Schreiben selbst auf. Bei Typ B kommt der Tremor bereits dann vor, wenn die Hand eine Schreibposition einnimmt, in manchen Fällen sogar ohne das Halten eines Stiftes (1,12).

#### *1.2.2.2.3.2 Isolierter Stimmtremor*

Es kommt zur tremorartigen Modulation der Vokalisation, ohne dass andere Körperregionen vom Tremor betroffen sind. In der Literatur ist man sich uneinig, ob der Stimmtremor eine Variation der fokalen Dystonie oder eine Untergruppe des essentiellen Tremors ist (1,12).

#### *Tremorgenese*

Man geht davon aus, dass für die Entstehung dieser Untergruppe zentrale Mechanismen verantwortlich sind.

#### *Therapie*

Der aufgabenspezifische Tremor ist schwer zu behandeln. Grundsätzlich werden dieselben Richtlinien wie beim essentiellen Tremor vorgeschlagen. Um Bewegungs- und Haltungsmuster zu optimieren, wird in jedem Fall ein physio- und ergotherapeutisches Training empfohlen (3).

### **1.2.2.3 Parkinson-Tremor**

Dieser Tremor tritt bei der Parkinson-Erkrankung neben Rigor, Akinese und posturaler Instabilität als Leitsymptom auf. Der Tremor ist in ca 70% der Fälle das Erstsymptom, wobei er keineswegs obligat ist. Bei 75% der Patienten imponiert er als grobschlägiger Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-6 Hz, kann aber auch als Halte- oder Aktionstremor zum Vorschein kommen. Er beginnt, ebenso wie Rigor und Akinese, stets halbseitig und bleibt im Verlauf meist asymmetrisch und distal betont.

Zu Beginn der Erkrankung kann der Tremor auch als „inneres Zittern“ erlebt werden und nur durch bestimmte Verstärkungsmechanismen wie emotionaler Anspannung, kontralateraler Muskelaktivität oder Gehen, zum Vorschein kommen. Im Schlaf jedoch sistiert der Tremor.

Weiters lässt sich bei der Parkinson-Erkrankung der sogenannte „Reemergent-Tremor“ beobachten. Der Tremor wird beim Einnehmen einer neuen Position, wie beispielsweise das Vorhalten der Arme, einige Zeit unterdrückt um sich in ähnlicher Ausprägung wie in Ruhe wieder aufzubauen. Dieser Haltetremor wird als Fortsetzung des Ruhetremors interpretiert.

Der Parkinson-Tremor betrifft meist die Hände und zeigt sich bei ausgeprägtem Tremor der Hand als sogenannter „Pillendreh-Tremor“ oder „Geldzahl-Tremor“. Dieses Phänomen kommt durch alternierende Pronations- und Supinations-Bewegungen der Hand und gleichzeitig abwechselnden geringfügigen Beuge- und Streck-Bewegungen der Finger zum Vorschein.

Abgesehen von den Händen, können auch die Beine, der Kopf (Tremor capitis), der Unterkiefer („Rabbit-Phänomen“), die Lippen und die Zunge betroffen sein (2-5,14,31).

Je nach Erscheinungsform des Tremors bei der Parkinson-Erkrankung, unterscheidet man vier unterschiedliche Parkinson-Tremores:

#### ***1.2.2.3.1 Typ 1 - klassischer Parkinson-Tremor***

Es handelt sich um einen Ruhetremor, mit oder ohne Halte- oder kinetischen Tremor, bei Morbus Parkinson. Ruhe- und Aktionstremor haben dabei ähnliche Frequenz, welche bei 5-6 Hz liegt, wobei Schwankungen bis zu 1,5 Hz akzeptiert werden. Im Anfangsstadium können auch höhere Frequenzen von bis zu 9 Hz beobachtet werden. Posturaler- und kinetischer Tremor werden als eine Fortsetzung des Ruhetremors unter Aktionsbedingungen gesehen (1,3,12).

#### ***1.2.2.3.2 Typ 2 – Ruhe- und Haltetremor unterschiedlicher Frequenz***

Typ 2 des Parkinson-Tremors liegt dann vor, wenn neben dem Ruhetremor ein zweiter Tremor, postural oder kinetisch, vorhanden ist und der Frequenzunterschied mehr als 1,5 Hz beträgt (1,3,12).

#### ***1.2.2.3.3 Typ 3 – reiner posturaler- und kinetischer Tremor***

In seltenen Fällen, findet sich bei Morbus Parkinson kein Ruhetremor, sondern ein Aktionstremor. Die Frequenz des posturalen- oder kinetischen Tremors liegt dabei zwischen 4–9 Hz. Am wahrscheinlichsten ist diese Tremorform beim akinetisch-rigiden Typ der Parkinson-Erkrankung zu finden (1,3,12).

#### ***1.2.2.3.4 Monosymptomatischer Ruhetremor***

Der monosymptomatische Ruhetremor ist ein reiner Ruhetremor bei der Parkinson-Erkrankung, der mindestens zwei Jahre klinisch nachweisbar ist. Er unterscheidet sich hinsichtlich der Symptome nicht vom klassischen Typ 1-Parkinson-Tremor, jedoch reicht die Ausprägung der klinischen Krankheitszeichen, wie Bradykinesie, Rigor oder posturale Instabilität, nicht aus, um die Diagnose Morbus Parkinson zu stellen. Studien zeigen bei entsprechenden Patienten mittels PET-Untersuchungen ein typisches dopaminerges Defizit. Bis zum Auftreten klassischer Parkinson-Syndrome kann die Latenz über zehn Jahre betragen (1,3,12,21).

#### ***1.2.2.3.5 Parkinson ohne dopaminerges Defizit***

Einer der wichtigsten Aspekte bei der Parkinson-Erkrankung ist der Mangel an Dopamin, der für das Entstehen der entsprechenden Symptomatik verantwortlich ist. Diagnostisch ist der Nachweis eines dopaminergen Defizits mittels SPECT oder F-Dopa-PET wegweisend. Dennoch weisen bis zu 10% der klinisch diagnostizierten Parkinson-Patienten einen normalen dopaminergen Metabolismus auf. In diesem Fall spricht man von sogenannten SWEDDs (Scans without Evidence of Dopaminergic Deficit). Klinisch ist es schwierig zwischen SWEDD-Patienten mit asymmetrischem Ruhetremor und dem Parkinsontremor zu differenzieren. Die 2010 publizierte Studie von Schwingenschuh et al. hat gezeigt, dass das wertvollste Kriterium zur klinischen Differenzierung das Symptom Bradykinesie darstellt. Während Parkinson-Patienten diese Symptomatik in den meisten Fällen aufweisen, ist es bei SWEDD-Patienten nur selten zu finden. Weiters deuten Dystonie und Kopftremor auf SWEDD hin. Im Gegensatz dazu sind das Ansprechen auf eine dopaminerge Medikation, sowie die Kombination von Reemergent Tremor und das Auftreten der größten Tremoramplitude in Ruhe charakteristisch für Morbus Parkinson. Die Tremorsymptomatik alleine lässt jedoch keine eindeutige Charakterisierung zu (21,32).

### ***Tremorgenese***

Bei der Parkinson-Erkrankung kommt es durch den fortschreitenden Rückgang der melaninhaltigen Zellen der Substantia nigra zum Dopaminmangel. Die Folge ist ein Ungleichgewicht zwischen dopaminergem und cholingerem System. Rigor und Tremor werden dabei durch das Überwiegen von Acetylcholin erklärt.

Der verminderte Dopamingehalt hat zur Folge, dass der normalerweise inhibitorische Effekt auf die direkten- und indirekten Bahnen des Striatums vermindert ist. Dies hat Auswirkungen auf den gesamten Regelkreis der Basalganglien und in weiterer Folge auf den Thalamus und den motorischen Kortex. Der tremorverursachende Oszillator liegt innerhalb dieser Verbindungsbahnen von motorischem Kortex, Basalganglien und Thalamus. Einzelnen Kernen, wie dem Nucleus subthalamicus oder Thalamus, wird aufgrund ihrer Schlüsselstellung im Regelkreis eine besondere Rolle zugesprochen (3,11,13).

### ***Therapie***

Zunächst ist es wichtig, dass die dopaminerge Medikation mit L-Dopa, Dopaminagonisten, COMT-, MAO-Hemmer, sowie Amantadin optimiert wird. Häufig führt diese Optimierung schon zu einer Reduktion des Tremors. Bei unzureichender oder ausbleibender Besserung, wird die zusätzliche Verabreichung eines Anticholinergikums, beispielsweise Trihexyphenidyl (3 bis 15 mg/Tag), empfohlen, wobei hier vor allem auf kognitive Nebenwirkungen geachtet werden muss. Steht ein Halte- oder Aktionstremor im Vordergrund, kann der Einsatz von Propranolol (30 bis 320 mg/Tag) hilfreich sein. Des Weiteren kann bei nicht zufriedenstellendem Ergebnis Clozapin (12,5 bis 75 mg/Tag) eingesetzt werden. Bei entsprechender Indikationsstellung kann die tiefe Hirnstimulation äußerst wirksam sein (2,3,11,31).

## **1.2.2.4 Dystoner Tremor**

Prinzipiell kommt das Symptom Tremor bei dystonen Erkrankungen häufig vor. Der Tremor tritt in einer Extremität oder einem Körperteil, das von der Dystonie betroffen ist, fokal oder aber bilateral mit höherer Frequenz in den Händen auf. Der fokale Tremor ist durch eine irreguläre Amplitude und eine variable Frequenz, in den meisten Fällen unter 7

Hz, gekennzeichnet. In der Regel handelt es sich um einen posturalen und kinetischen Tremor, der jedoch unter Ruhebedingungen sistiert.

Bei vielen Patienten führen Trickmanöver zu einer Verminderung der Tremoramplitude. Dabei handelt es sich um sogenannte „gestes antagonistiques“. Beim dystonen Kopftremor erfolgt dies beispielweise durch Auflegen der Hand an die Wange. Typische Beispiele des dystonen Tremors sind der dystone Schreibtremor, mit einer Frequenz von 5-7 Hz, der Kopftremor beim Torticollis spasmodicus oder der Stimmtremor im Rahmen der spasmodischen Dysphonie. Beim Auftreten eines bilateralen Tremors, der bei Dystonie anderer Körperregionen vorkommt, spricht man vom dystonieassoziierten Tremor. Charakteristisches Beispiel dafür ist der bilaterale Tremor der Hände.

Noch ungeklärt ist, inwieweit sich essentieller und dystoner Tremor überlappen beziehungsweise wo genau deren Assoziationspunkte sind. Ebenso ist es umstritten, dass Patienten mit dystonem Tremor einem erhöhten genetischen Risiko ausgesetzt sind einen essentiellen Tremor zu entwickeln oder vice versa (1,3,6,11,12,20,21).

### ***Tremorgenese***

Stereotaktisch gewonnene Daten von Dystonie-Patienten zeigen eine Rhythmisierung der thalamischen Zellen, welche mit der peripheren Tremortätigkeit korreliert. Dies spricht zwar für eine zentrale Ursache, dennoch gibt es bisher keine befriedigende Hypothese zur Entstehung von dystonem Tremor (3).

### ***Therapie***

Handelt es sich um einen fokalen dystonen Tremor, wird mit Botulinumtoxin therapiert. Im Rahmen einer generalisierten Dystonie kommen Trihexyphenidyl (3-15 mg/Tag), Propranolol (120-240 mg/Tag), Baclofen (15-60 mg/Tag) oder Clonazepam (2-6 mg/Tag) zum Einsatz. Bei schweren Fällen kann die tiefe Hirnstimulation des Globus pallidum internum oder aber auch des VIM (Nucleus ventralis intermedius thalami) des Thalamus durchgeführt werden (2,3).

### **1.2.2.5 Cerebellärer Tremor**

Der cerebelläre Tremor ist durch einen reinen oder überwiegend uni- oder bilateralen Intentionstremor mit einer Frequenz von unter 5 Hz definiert. Es kann auch ein posturaler Tremor auftreten, jedoch kein Ruhetremor. In der Regel ist er mit anderen cerebellären Symptomen assoziiert. Titubation ist eine weitere cerebelläre Tremorform, die sich in Form eines niederfrequenten proximalen Wackeltremors äußert (1,3,12).

#### ***Tremorgenese***

Ursache für das Auftreten jener Tremorform ist eine cerebelläre strukturelle Läsion oder Funktionsstörung. Die Kleinhirnschädigung kann dabei aufgrund von entzündlichen, degenerativen, ischämischen oder raumfordernden Prozessen verursacht werden. Diese Art wird am häufigsten bei multipler Sklerose, olivopontocerebellären Atrophien und nach Schädel-Hirn-Traumen gefunden (3,11).

#### ***Therapie***

Der cerebelläre Tremor lässt sich medikamentös sehr schwer behandeln. Nur selten wird eine Besserung durch Clonazepam, Carbamazepin, Propranolol oder Topiramate bewirkt. Bei gegebener Indikation kann eine tiefe Hirnstimulation des Thalamus im Nucleus ventralis intermedius zu einer deutlichen Reduktion des Tremors führen. Dabei werden jedoch andere cerebelläre Symptome nicht gebessert (2,3,6).

### **1.2.2.6 Holmes-Tremor**

In der früheren Literatur wurde diese Tremorform auch als Mittelhirntremor, rubraler Tremor, Myorhythmie oder Bendikt-Syndrom bezeichnet.

Da dieser Tremor unter allen Aktivierungsbedingungen gleichermaßen vorhanden ist, kann er als Ruhe-, posturaler oder Intentionstremor erscheinen. Es handelt sich um einen niederfrequenten Tremor mit 2-5 Hz und er ist meist nicht ganz so rhythmisch wie andere Tremorformen. Ein weiteres wichtiges Charakteristikum ist, dass der Holmes-Tremor immer auf eine Läsion oder Degeneration des zentralen Nervensystems zurückzuführen ist, wobei das Cerebellum eine wesentliche Rolle spielt. Somit kann er sowohl mit einem

cerebellären als auch mit einem Parkinson-Syndrom einhergehen. Normalerweise findet sich eine bestimmte Latenzzeit zwischen der Läsion und dem Auftreten des Tremors (1-3,11,12,14).

### ***Tremorgenese***

Damit es zum Auftreten eines Holmes-Tremors kommt, muss sowohl das nigrostriatale dopaminerge als auch das cerebellothalamische System von der Läsion betroffen sein. Der Tremor tritt, wie bereits erwähnt, nicht zeitgleich mit der Schädigung auf, sondern mit einer Latenz von einem Monat bis zu 24 Monaten (1,2,11,12).

### ***Therapie***

Grundsätzlich werden dieselben Therapieformen wie beim cerebellären Tremor empfohlen, wobei diese beim Holmes-Tremor erfolgversprechender sind (2,3).

## **1.2.2.7 Gaumensegeltremor**

Prinzipiell unterscheidet man beim Gaumensegeltremor, früher auch Gaumensegelmyoklonus oder Gaumensegelnystagmus genannt, zwei Varianten, die durch unterschiedliche Symptome eindeutig voneinander abzugrenzen sind (1,3,12).

### ***1.2.2.7.1 Symptomatischer Gaumensegeltremor***

Es kommt dabei zu rhythmischen Gaumensegelbewegungen, wobei weitere Muskeln im Hirnnervenbereich oder den Extremitäten betroffen sein können. Häufig wird ein zeitsynchroner Pendelnystagmus beobachtet. Für den Tremor des Gaumensegels ist die rhythmische Aktivität des Musculus levator veli palatini verantwortlich. Die Gaumensegelbewegungen können uni- oder bilateral sein (1,3,10,12,14).

### ***Tremorgenese***

Der Tremor entsteht durch eine Läsion oder Degeneration im Hirnstamm oder im Cerebellum mit nachfolgender kompensatorischer Pseudohypertrophie der inferioren Olive (1,3,10-12).

### ***Therapie***

Beim symptomatischen Tremor stehen oft Zusatzsymptome aufgrund der entsprechenden Läsion im Vordergrund, welche einer spezifischen Behandlung bedürfen (3).

#### ***1.2.2.7.2 Essentieller Gaumensegeltremor***

Dieser Tremor des weichen Gaumens entsteht durch rhythmische Aktivität des Musculus Tensor veli palatini oder auch anderer Muskeln im Rachen. Dadurch kommt es zu einem objektiv hörbaren, klickenden Ohrgeräusch, welches zeitgleich zum Tremor auftritt. Extremitäten oder Augenmuskeln sind nicht betroffen (1,3,10,12).

### ***Tremorgenese***

Im Gegensatz zum symptomatischen Gaumensegeltremor ist die essentielle Form nicht durch eine Läsion oder eine oliväre Hypertrophie verursacht. Dem für den essentiellen Gaumensegeltremor verantwortlichen zentralen Oszillator kann keine genaue Lokalisation zugeschrieben werden (1,10,12).

### ***Therapie***

Das tremorassoziierte Klickgeräusch kann mit Valproinsäure, Trihexyphenidyl oder Flunarizin behandelt werden. Bei ausbleibendem Erfolg besteht die Möglichkeit Botulinumtoxin in den Musculus Tensor veli palatini zu injizieren (3).

#### **1.2.2.8 Neuropathischer Tremor**

Entwickelt sich der Tremor im Rahmen einer peripheren Neuropathie, spricht man vom neuropathischen Tremor. Diese Tremorform ist sehr selten. Sie tritt am häufigsten bei demyelinisierenden Neuropathien auf, besonders bei Gammopathien und bei chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathien (CIDP). In den meisten Fällen handelt es sich um einen posturalen oder kinetischen Tremor, es kann aber auch ein Ruhetremor auftreten. Der neuropathische Tremor kann proximale oder distale Extremitätenabschnitte betreffen, irregulär oder rhythmisch sein und eine Frequenz zwischen 5 und 10 Hz zeigen (1-3,12-14).

### ***Tremorgenese***

Als pathophysiologischer Mechanismus wird die abnorme Interaktion zwischen peripheren- und zentralen Strukturen angenommen (1,12).

### ***Therapie***

Prinzipiell steht die ursächliche Behandlung der Neuropathie im Vordergrund. Des Weiteren können Primidon und Propranolol therapeutisch verwendet werden (2,3).

## **1.2.2.9 Psychogener Tremor**

Der psychogene Tremor stellt die häufigste psychogen bedingte Bewegungsstörung dar. Die Symptomatik kann dabei sehr variabel sein. Es gibt einige Kriterien, aufgrund derer man auf einen psychogen bedingten Tremor schließen kann. Der Tremor tritt abrupt auf, es kommt zu einer ebenso plötzlichen Remission oder beides ist der Fall. Er zeigt sich als unübliche klinische Kombination von Ruhe-, posturalem und Intentionstremor. Bei Ablenkung nimmt die Amplitude ab, verändert sich die Frequenz oder der Tremor sistiert. Die Frequenz ändert sich auch bei repetitiven Willkürbewegungen der kontralateralen Hand. Dieses Phänomen bezeichnet man als Entrainment-Zeichen. Koaktivierung antagonistischer Muskelgruppen, ein abnehmender Gradient des Tremors von proximal nach distal, sowie anamnestische Hinweise für eine Somatisierung sprechen ebenfalls für einen psychogenen Tremor (1-3,6,12).

### ***Tremorgenese***

Aufgrund der Kokontraktion der Muskulatur und daraus resultierender erhöhter Muskelspannung kommt es zu einem klonusartigen Mechanismus (3).

### ***Therapie***

Die Behandlung verlangt eine enge Kooperation von Neurologen, Psychiatern und Physiotherapeuten. Die Therapie erfolgt dabei vorwiegend symptomorientiert, wobei es noch keine etablierten Behandlungsrichtlinien gibt (2,33).

### **1.2.2.10 Medikamenteninduzierter und toxischer Tremor**

Tremor kann durch eine Vielzahl von Substanzen ausgelöst werden. Die klinische Präsentation hängt dabei stark von der auslösenden Substanz oder der Noxe ab. Auch die individuelle Disposition des Patienten spielt bei der Phänomenologie eine wichtige Rolle. Klassische Beispiele sind der verstärkte physiologische Tremor nach Einnahme von Sympathomimetika oder Antidepressiva oder der klassische Parkinsontremor nach Einnahme von Neuroleptika oder Dopaminrezeptorblockern. Eine besondere Form ist der tardive Tremor mit einer Frequenz von 3-5 Hz, welcher nach Langzeitbehandlung mit Neuroleptika auftritt. Am deutlichsten ist dieser unter Halteinnervation zu beobachten, aber auch unter Ruhe- oder Intentionsbedingungen ist er erkennbar. Als Abkömmling des tardiven Tremors wird das sogenannte Rabbit-Syndrom gesehen. Es handelt sich dabei um „mümmelnde“ rhythmische Lippen- und Mundbewegungen.

Eine weitere tremorgene Substanz ist Lithium. Lithium kann nach Intoxikation zu einem cerebellären Tremor führen. Durch den Entzug von Alkohol oder andere Drogen verursachter Tremor zeigt sich als verstärkter physiologischer Tremor mit einer Frequenz von über 6 Hz. Der Intentionstremor bei chronischem Alkoholabusus, welcher wahrscheinlich auf eine cerebelläre Schädigung durch den chronischen Alkoholkonsum zurückzuführen ist, ist vom Entzugstremor abzugrenzen. Die Liste der potentiell Tremorverursachenden Substanzen ist lange (siehe Tab.1) (1,3,12,14).

#### ***Therapie***

Grundsätzlich ist eine Reduktion oder sogar ein Absetzen des tremorgenen Medikaments anzustreben.

### **1.2.2.11 Andere Erkrankungen mit möglicher Tremorsymptomatik**

Viele unterschiedliche Erkrankungen können einen Tremor als Symptom aufweisen. Tab.1 stellt eine ätiologische Klassifikation des Tremors dar. Ein typisches Beispiel ist der Tremor der Morbus Wilson-Erkrankung, der auch als „Flügel-Schlag-Tremor“ bekannt ist (1,11,12).

## Ätiologische Klassifikation des Tremors

<b><i>Hereditäre, degenerative und idiopathische Erkrankungen</i></b>		Charcot-Marie-Tooth	P,I
Morbus Parkinson	R,P	Roussy-Levy-Syndrom	P,I
Juvenile Parkinson-Erkrankung	R,P	Malabsorbtionsneuropathie	P
Essentieller Tremor	R,P,I	Reflexdystrophie	P
Pallidonigrale Degeneration	P	Polyneuropathien unterschiedlicher Ätiologie (Diabetes, Urämie, Porphyrrie)	P
Multisystematrophie (MSA)		Spinale Muskelatrophie	P
• olivopontocerebelläre Atrophie	R,P,I	Kennedy-Syndrom	P,I
• striatonigrale Degeneration	R,P,I	<b><i>Toxine</i></b>	
Morbus Wilson	R,P,I	Nikotin	P
Progressive Pallidumatrophie	R	Quecksilber	P,(R,I)
Chorea Huntington	R,P,I	Blei	P,(R,I)
Benigne hereditäre Chorea	P,I	DDT(Dichlordiphenyltrichlorethan)	P,(R,I)
Morbus Fahr	R,I	Lindan	P,I
Paroxysmal dystone Choreoathetose	I	Kohlenmonoxid	P,(R,I)
Familiärer Intentionstremor und Lipofuszinose	I	Mangan	P,(R,I)
Ramsey-Hunt-Syndrom	P,I	Arsen	P,(R,I)
Ataxia teleangiectatica	P	Cyanid	P
Dystonia musculorum deformans	P	Naphthalin	P,I
Dopa-responsive-Dystonie	R,P	Alkohol	P,I
Spasmodischer Tortikollis	P	Toluol	P
Meige-Syndrom	P	Kepon	P,I
Essenzieller Myoklonus und Tremor	P,I	Dioxin	P
Aufgabenspezifischer Tremorformen	P,I	<b><i>Drogen</i></b>	
• Schreibtremor		<i>Zentral wirksame Substanzen</i>	
• Stimmtremor		Neuroleptika	R,P
• „Golfer“-Tremor		Reserpin	R,P
• Lachtremor		Tetrabenazin	R,P
Klinefelter-Syndrom	P,I	Metoclopramid	R,P
<b><i>Cerebelläre Erkrankungen verschiedener Ätiologien</i></b>		Antidepressiva (v.a. Trizyklische AD)	P
<i>Infektionskrankheiten und andere Entzündungen</i>		Lithium	R,P,I
Multiple Sklerose	R,P,I	Cocain	P
Neurosyphilis	R,P,I	Alkohol	P,I
Neuroborreliose	R,P,I	<i>Sympathomimetika</i>	
HIV	P	Bronchodilatoren (β-2-Agonisten)	P
Pocken, Masern	P	Theophyllin	P
Typhus	P	Coffein	P

<i>Raumforderungen</i>		Dopamin	P
Tumoren	R,P,I	<i>Steroide</i>	
Zysten	R,P,I	Progesteron	R,P
Hämatome	R,P,I	Antiöstrogene	P
AV-Fehlbildungen	R,P,I	Adrenokortikosteriode	P
Zerebrovaskuläre Insulte	R,P,I	<i>Verschieden</i>	
Traumen	R,P,I	Valproat	P
<b><i>Stoffwechselerkrankungen</i></b>		Perhexilin	R,P
Hyperthyreose	P	Antiarrhythmika	P
Hyperparathyreoidismus	R,P	Mexiletin, Procainamid	P
Hypomagnesämie	R,P	Calcitonin	P
Hypokalzämie	R,I	Schilddrüsenhormone	P
Hyponaträmie	P	Zytostatika	P
Hypoglykämie	P	Immunsuppressiva	P
Chronische hepatozerebrale Degeneration	P,I	<i>Anderes</i>	
Hepatische Enzephalopathie	P,I	Emotionen und Stress	P
Nierenstörungen	P,I	Erschöpfung	P
Vitamin-B12-Mangel	R,P,I	Kälte	P
Eosinophilie, Myalgiesyndrom	P,I	Peripheres Trauma, Reflexdystrophie, Dystrophie	P,I
<b><i>Periphere Neuropathie</i></b>		Drogenentzug	P
Chronische demyelinisierende Neuropathie	P,I	Alkoholentzug	P,I
Chronisches Guillain-Barré-Syndrom	P,I	Cocainentzug	R,P
Gammopathien (IgM, IgG)	P	Psychogener Tremor	R,P,I

Tab.1: Legende zu Tab.1: R=Ruhetremor, P=posturaler Tremor, I=Intentionstremor; ätiologische Klassifikation des Tremors (1)

## 1.3 Diagnostik

### 1.3.1 Klinische Prüfung

Für die Differenzierung unterschiedlicher primärer Tremorformen sind Klinik, eine genaue Anamnese und eine ausführliche neurologische Untersuchung ausschlaggebend. Akinese/Bradykinese, Muskeltonus, posturale Störungen, Zeichen einer Dystonie, cerebelläre Symptome, Pyramidenbahnzeichen, Zeichen einer Neuropathie, sowie Gang- und Standveränderungen sind Untersuchungsaspekte, auf die ein besonderes Augenmerk gerichtet werden sollte. Zum Ausschluss einer sekundären Tremorgenese bei sonstigen

Grunderkrankungen ist die Abnahme eines Routinelabors (Leberwerte, Nierenwerte, TSH, T3,T4, Elektrolyte) üblich.

Die Tremorabklärung umfasst die Beschreibung des klinischen Erscheinungsbildes des Patienten, die Erfassung der topographischen Verteilung beziehungsweise welche Körperteile betroffen sind, das Erfassen sonstiger neurologischer Symptome und eine grobe Einschätzung der Frequenz. Ein weiterer unabdingbarer Aspekt ist die Untersuchung, die klärt unter welchen Aktivierungsbedingungen der Tremor auftritt (1-3,7,8).

- ***Ruhetremor***

Üblicherweise erfolgt die Überprüfung beim sitzenden Patienten mit aufgelegten, entspannten Armen oder beim auf dem Rücken liegenden Patienten. Der Patient soll eine entspannte Haltung einnehmen und jegliche aktive Innervation vermeiden. Ist ein Tremor zu beobachten, wird der Patient aufgefordert eine Willkürbewegung durchzuführen und es wird beobachtet ob der Tremor dann verschwindet.

- ***posturaler Tremor***

Um eine tonische Aktivität gegen die Schwerkraft, wie sie beim posturalen Tremor vorkommt, nachzuweisen, wird der Patient aufgefordert, bestimmte Körperhaltungen einzunehmen und diese für mehrere Sekunden ruhig beizubehalten. Typischerweise erfolgt dies mittels Armvorhalte-Versuchs in Pronationsstellung.

- ***kinetischer Tremor***

Der kinetische Tremor tritt bei jeder Art von Bewegung auf und ist bei alternierenden Flexions-/Extensionsbewegungen gut zu beobachten.

- ***Intentionstremor***

Liegt ein Intentionstremor vor, wird der „Crescendo-Charakter“ der Amplitude während einer zielgerichteten Bewegung vor allem durch den Finger-Nase-Versuch veranschaulicht (3,8).

Die exakte Bestimmung der Tremorfrequenz erfolgt mittels Oberflächen-EMG. Dies ist vor allem beim orthostatischen Tremor von Bedeutung. Um strukturelle Läsionen nachzuweisen oder neurodegenerative Erkrankungen auszuschließen ist eine MRT-Untersuchung sinnvoll. Bei diagnostischen Schwierigkeiten bezüglich der Unterscheidung zwischen Parkinson-Tremor, essentiellen Tremor und dystonem Tremor können DaT-SPECT oder F-Dopa-PET wegweisend sein (2).

## 1.3.2 Elektromyogramm und Akzelerometrie

### 1.3.2.1 EMG

Das Oberflächen-EMG kann bei der Diagnose Tremor sehr hilfreich sein. Es ist die beste Methode um jene Muskeln und Körperregionen zu verifizieren, die in die Tremorbewegung involviert sind. Dafür werden zeitgleich mehrere Antagonistenpaare abgeleitet. Mittels Fourier-Analyse lassen sich dann Frequenz und Amplitude aus den Tremor-Kurven ableiten.

Vor allem in der Diagnostik des orthostatischen Tremors und zum Ausschluss einer Asterixis ist das EMG von besonderer Bedeutung. Weiters kann das Verfahren hilfreich bei der Diagnose des dystonen Tremors sein. Als weniger wegweisend erweist es sich jedoch beim Parkinson-Tremor und beim essentiellen Tremor (3,10,12).

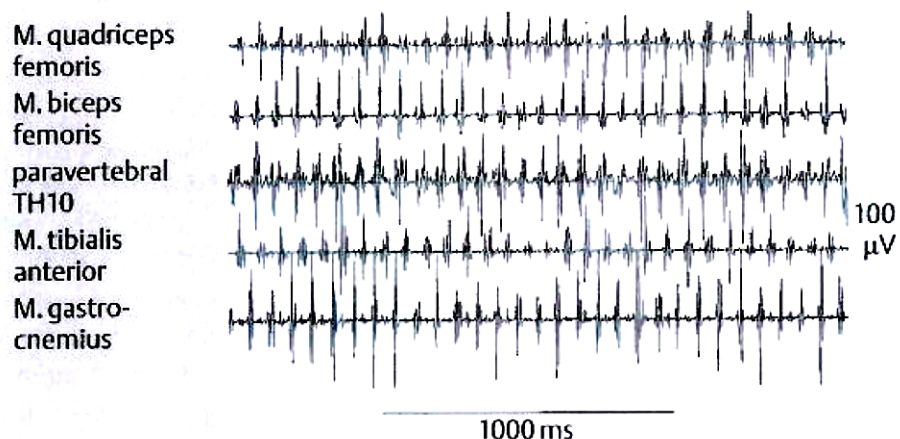


Abb.5: orthostatischer Tremor mit einer Frequenz von 13-18 Hz; Befund bei Patient im Stehen erhoben; im Sitzen oder im Liegen ist das Polyelektromyogramm jedoch unauffällig (3)

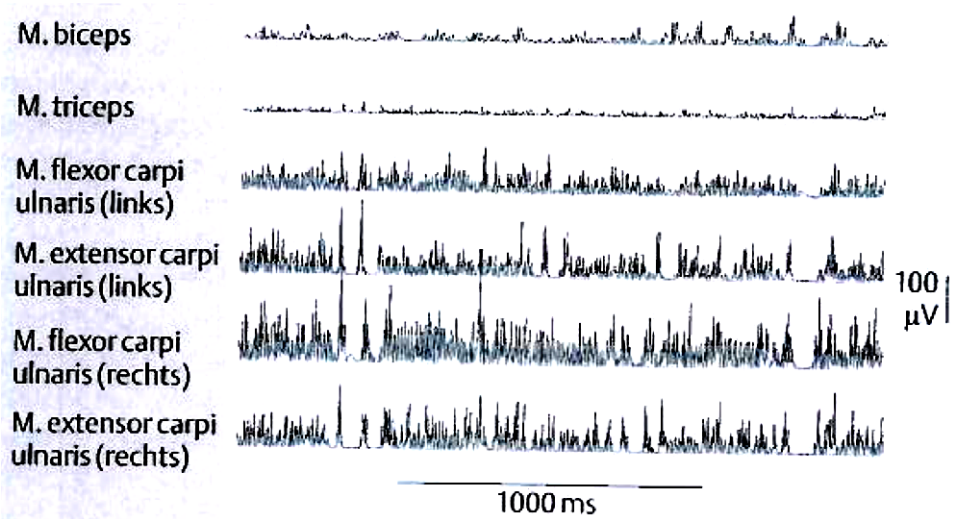


Abb.6: Asterixis; die synchronen Entladungspausen aller Muskeln einer Extremität bestätigen die Diagnose (3)

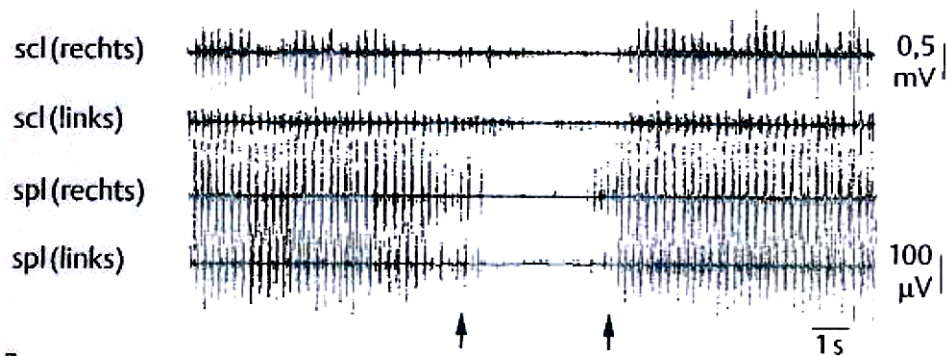


Abb.7: Patient mit dystonem Kopftremor; während der „Geste antagonistique“ sistiert die Tremoraktivität (3)

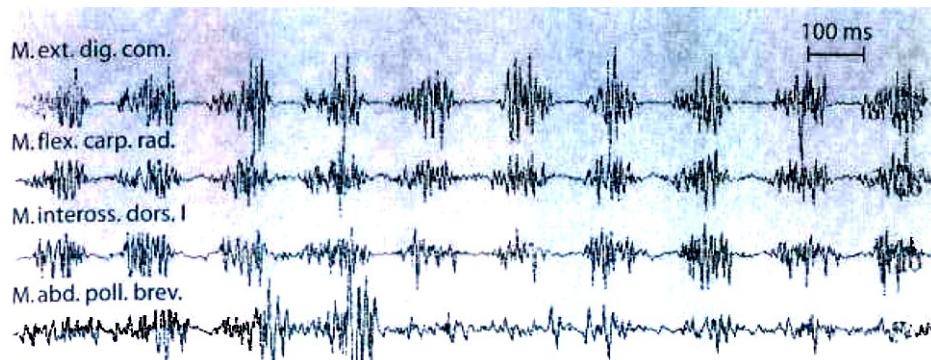


Abb.8: Patient mit essentiellem Tremor (6)

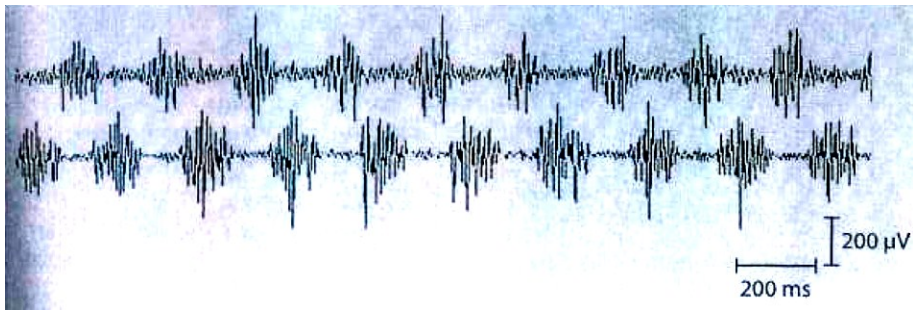


Abb.9: Tremor bei Parkinson-Erkrankung (6)

### 1.3.2.2 Akzelerometer

Üblicherweise wird ein uniaxiales Akzelerometer verwendet. Gemessen wird die Beschleunigung des tremorösen Körperteils. Auch der Rhythmus, die ungefähre Frequenz und Amplitudenvariation können mittels Akzelerometer ermittelt werden (10).

### 1.3.2.3 EMG und Akzelerometrie mit zusätzlichem Gewicht

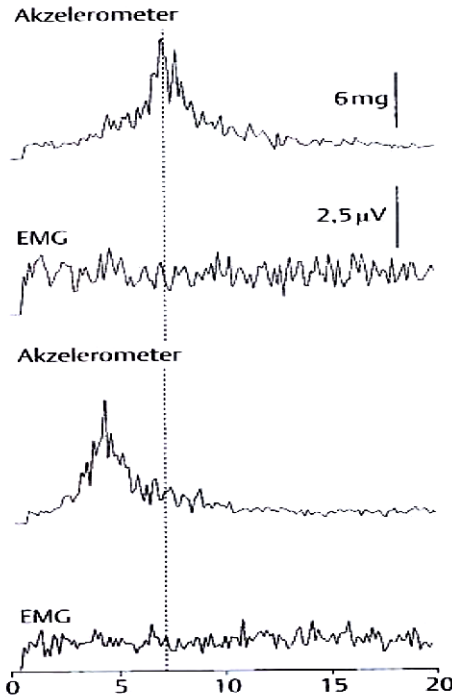
Da die Frequenz bei mechanischen- und Reflex-vermittelten Tremores beim Anstieg der Massen-Trägheit sinkt, kann man jene Tremores mit zusätzlichem Gewicht von Tremores zentraler Genese unterscheiden (3,10).

#### 1.3.2.3.1 *Rein mechanisch-bedingter Tremor*

In diesem Fall zeigt sich im Akzelerometer ein Beschleunigungsgipfel, oder sogenannter Peak, während es im EMG zu keiner Synchronisation kommt.

Bei Belastung sinkt die Eigenfrequenz und in Folge dessen auch die Tremorfrequenz. Dies ist auch im Akzelerogramm zu beobachten. Ansonsten kommt es zu keinen Veränderungen (3,10).

OHNE Gewichtsbelastung:



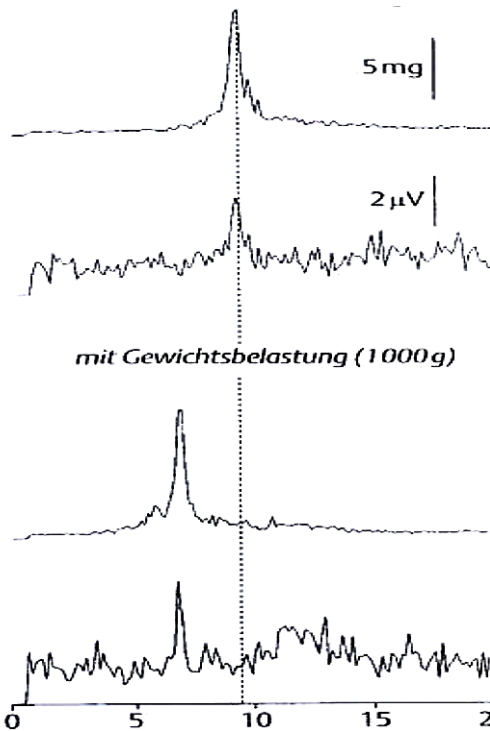
MIT Gewichtsbelastung:

Abb.10: physiologischer Tremor OHNE- und MIT Gewichtsbelastung (1000g)  
(3)

### 1.3.2.3.2 Reflex-vermittelter Tremor

Unbelastet zeigt sich im EMG als auch in der Akzelerometrie eine Tremoraktivität gleicher Frequenz. Mit zusätzlichem Gewicht sinkt die Frequenz beider Gipfel in gleicher Art und Weise ab (3,10).

OHNE Gewichtsbelastung:



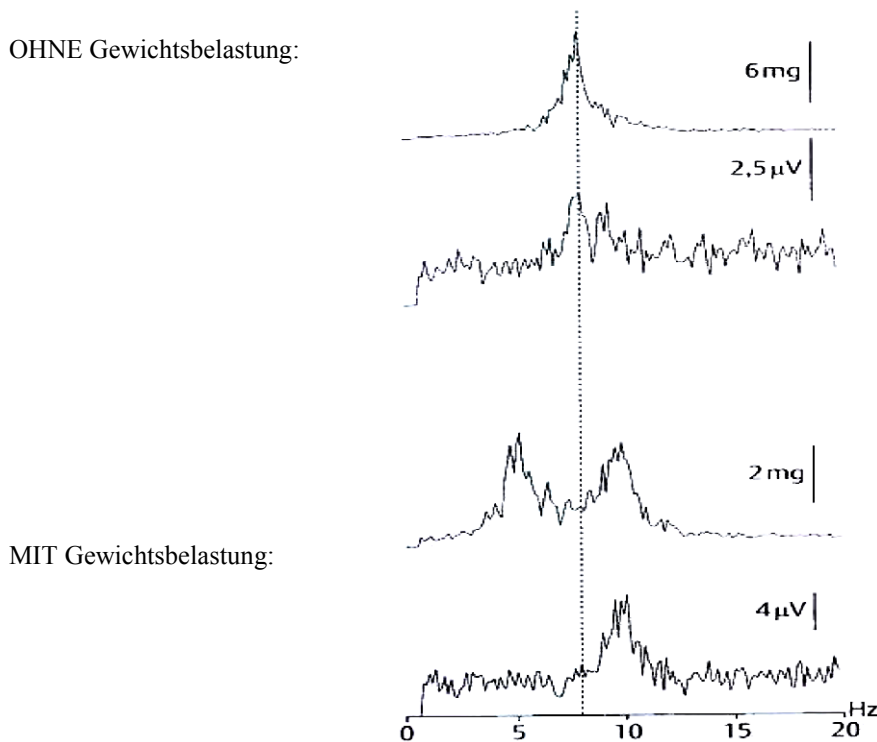
MIT Gewichtsbelastung:

Abb.11: verstärkter physiologischer Tremor (3)

### 1.3.2.3.3 Zentraler Tremor

Beim zentral verursachten Tremor zeigt sich ohne zusätzliche Belastung im EMG und in der Akzelerometrie eine Synchronisation. Unter Belastung ist im EMG ein persistierender Gipfel erkennbar. Im Akzelerogramm zeigen sich zwei Gipfel, wobei jener, der die mechanische Tremorkomponente darstellt, verkleinert beziehungsweise niederfrequent ist. Der zweite Gipfel, der für den zentralen Tremoranteil steht, präsentiert sich in derselben Weise wie in der Abbildung 12 ohne Gewichtsbelastung.

Zusammengefasst bedeutet das, dass sich der Tremor im Beispiel ohne Gewicht als einzelner Gipfel darstellt. Mechanische und zentrale Komponente haben den Bewegungsbeginn an derselben Frequenz. Unter Belastung lässt sich im Akzelerogramm der persistierende zentrale Gipfel von einem mechanischen Gipfel trennen (3,10).



MIT Gewichtsbelastung:

Abb.12: Tremor zentraler Genese (3)

## **1.4 Differentialdiagnostik**

### **1.4.1 Rhythmischer Myoklonus**

Differentialdiagnostisch bereitet der rhythmische Myoklonus bei der eindeutigen Diagnose des Holmes-Tremor Schwierigkeiten. Er zeichnet sich durch folgende Charakteristika aus:

- langsame, rhythmische Hyperkinese, wobei die Frequenz meist unter 5 Hz liegt
- die rhythmische Hyperkinese ist oft segmental begrenzt
- intermittierende, kurze Muskelzuckungen, die im zentralen Nervensystem entstehen und rhythmischen oder irregulären Charakter haben
- In manchen Fällen sind die Muskelkontraktionen derart lebhaft, dass es zu längeren Pausen zwischen den einzelnen Zuckungen kommt (1,3,12)

#### **1.4.1.1 Kortikaler Tremor**

Beim kortikalen Tremor handelt es sich im Grunde genommen um keinen Tremor sondern um einen speziellen Subtyp des rhythmischen Myoklonus. Es ist schwer einen hochfrequenten Haltetremor vom kortikalen Tremor abzugrenzen. Der kortikale Tremor kann sich als hereditäre Form zeigen und ist grundsätzlich wie folgt definiert:

- unter posturalen und Aktionsbedingungen kommt es zu hochfrequenten und meist irregulären Myoklonien
- im Elektromyogramm zeigen sich kurze hochfrequente Entladungen mit einer Frequenz von 7-18 Hz (1,12)

#### **1.4.2 Asterixis**

Asterixis wird als negativer Myoklonus mit plötzlichem Nachlassen der Innervation beschrieben. Als meist symptomatische Bewegungsstörung kann sie fokal oder segmental

auftreten. Sie ist häufiges Symptom mit bilateralem Charakter bei Intoxikationen, sowie bei metabolischen oder endokrinen Dysfunktionen. Die Ursache für eine unilaterale Asterixis ist in den meisten Fällen eine fokale Läsion der kontralateralen Hemisphäre. Elektromyographisch zeigen sich zeitsynchrone Innervationspausen unterschiedlicher Muskeln. Sind diese Pausen sehr lange, also größer als 200 ms, imponiert die Asterixis bei tonischer Muskelanspannung als typischer „flapping-tremor“ beziehungsweise „Flügel Schlagtremor“. Diese groben, arrhythmischen Bewegungen sind kaum mit einem Tremor zu verwechseln. Sind die Innervationspausen jedoch kurz, zeigt sich ein hochfrequenter, leicht irregulärer Tremor, welcher als verstärkter physiologischer- oder essentieller Tremor fehlinterpretiert werden kann. Als ausschlaggebendes Kriterium für die Diagnose Asterixis, dienen die elektromyographisch dargestellten synchronen EMG-Pausen bei Halteinnervation antagonistischer Muskeln (1,3,12).

### **1.4.3 Klonus**

Der Klonus ist als rhythmische Bewegung meist in einem Gelenk, manchmal aber auch an einer ganzen Extremität zu beobachten. Auslösender Mechanismus ist ein gesteigerter Muskeldehnungsreflex. Je nach Modulation des Muskeldehnungsreflexes, präsentiert sich der Klonus in unterschiedlicher Stärke.

Wichtiges Unterscheidungsmerkmal zum Tremor ist die Zunahme des Klonus bei passiver Dehnung, welche beim Tremor ausbleibt (1,3,12).

### **1.4.4 Epilepsia partialis continua**

Die Epilepsia partialis continua äußert sich als fokale Epilepsie und kann rhythmische Bewegungen mit meist niedriger Frequenz einer Extremität oder anderer Körperteile verursachen. Sie kann einen Ruhe- oder auch einen Intentionstremor imitieren, wodurch vor allem die Diagnose des Holmes-Tremors erschwert wird (1,3,12).

## **1.4.5 Rhythmische Dyskinesien und Stereotypien**

In seltenen Fällen können sich L-Dopa-induzierte, diphaseische Dyskinesien mit ihrem repetitiven, langsamen und rhythmischen Charakter auch tremorartig darstellen (1,12).

## **1.5. Therapie**

Es gibt eine Vielzahl an medikamentösen Optionen um einen Tremor zu behandeln. In den meisten Fällen handelt es sich um eine symptomatische Behandlung, die individuell unterschiedlich gut anspricht. Bei schweren Fällen und entsprechender Indikation, stehen chirurgische Maßnahmen zur Verfügung (3,6,12).

### **1.5.1 Medikamentöse Therapie**

#### **1.5.1.1 Beta-Blocker**

Beta-Blocker wirken bei nahezu allen Tremorformen, deren Ursache auf adrenerge Mechanismen oder auf Verstärkung des physiologischen Tremors zurückzuführen ist. Sie zeigen sowohl zentrale als auch periphere Effekte, wobei der peripheren Komponente durch die inhibitorische Wirkung auf Muskelspindeln eine besondere Rolle zugesprochen wird. Die Wirksamkeit der verschiedenen Substanzen hängt von den jeweiligen pharmakodynamischen Eigenschaften ab. Der unselektive Beta-1- und Beta-2-Antagonist Propranolol zeigt dabei die beste Wirksamkeit zur Behandlung des Tremors (3,6).

#### ***Indikationen***

Aufgrund der peripheren Wirkung wird sich bei all jenen Tremorformen eine Besserung zeigen, bei welchen reflexvermittelte Mechanismen eine mitverursachende Komponente in der Tremorgenese sind. Beim verstärkten physiologischen-, essentiellen- und dystonen Tremor sind Beta-Blocker Mittel der ersten Wahl (3,6).

### **1.5.1.2 Primidon**

Primidon und seine Metaboliten Phenylethylmalonamid und Phenobarbital sind zentralgängige Substanzen. Jedoch zeigt nur Primidon selbst einen tremor-reduzierenden Effekt, der aber von Patient zu Patient sehr stark variiert. Für die Wirkung werden membranstabilisierende Mechanismen verantwortlich gemacht (3,6).

#### ***Indikation***

Die Behandlung mit Primidon wird beim klassischen essentiellen und orthostatischen Tremor empfohlen (3).

### **1.5.1.3 Benzodiazepine**

Die wichtigsten Vertreter sind Clonazepam und Alprazolam. Durch die GABA-agonistische Wirkung kommt es zur Tremorreduktion (3).

#### ***Indikation***

Angesichts des Abhängigkeitspotentials werden Benzodiazepine nur als Medikamente zweiter oder dritter Wahl und nur für einen begrenzten Zeitraum eingesetzt. Mögliche Anwendungsgebiete sind der klassische essentielle, der orthostatische und der cerebelläre Tremor (3,6).

### **1.5.1.4 Gabapentin**

Gabapentin entfaltet seine Wirkung bei der Behandlung von Tremor durch die Aktivierung inhibitorischer GABAerger Mechanismen im zentralen Nervensystem. Der therapeutische Effekt ist individuell unterschiedlich (3).

#### ***Indikation***

Gabapentin kann beim klassischen essentiellen- und orthostatischen Tremor eingesetzt werden, gegebenenfalls auch in Kombination mit anderen Substanzen (3).

### **1.5.1.5 Botulinumtoxin**

Als hochpotentes Neurotoxin, welches vom Bakterium *Clostridium botulinum* produziert wird, hemmt Botulinumtoxin die präsynaptische Freisetzung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte. Die Folge ist eine pharmakologische Teildenerverung mit Schwächung der überaktiven Muskulatur (3).

#### ***Indikation***

Botulinumtoxin wird bei fokalem dystonen Tremor des Kopfes oder der Stimme und wird bei essentiellen Kopf- oder Stimmtremor eingesetzt (2,3).

### **1.5.1.6 Dopaminerge Substanzen**

Die klassischen Antiparkinsonmittel L-Dopa, Dopamin-Agonisten und Apomorphin dienen dem Ausgleich des dopaminergen Defizits bei der Parkinson-Erkrankung. Es kommt vor allem zur Besserung von Akinese und Rigor. Jedoch wirken diese auf das Symptom Tremor selbst nur beschränkt (3,6).

#### ***Indikation***

Morbus Parkinson stellt die Indikation zur Behandlung mit dopaminergen Substanzen dar (3,6).

### **1.5.1.7 Anticholinergika**

Anticholinergika wirken inhibitorisch an den zentralen muscarinischen Acetylcholinrezeptoren. Die Dysbalance zwischen Dopamin und Acetylcholin, welche durch das dopaminerge Defizit entsteht, wird dadurch ausgeglichen. Da der Tremor durch das Überwiegen des cholinergen Systems entsteht, wird dieser damit reduziert (3,6).

### ***Indikation***

Hauptindikation für die Behandlung mit Anticholinergika sind therapieresistenter Parkinson-Tremor und dystoner Tremor. Die vor allem kognitiven Nebenwirkungen sind jedoch häufig therapielimitierend (3,6).

## **1.5.2 Nicht-medikamentöse Therapie**

### **1.5.2.1 Stereotaktische Läsion und Stimulation**

Früher kam vor allem die läsionelle Thermokoagulation der Zona incerta und des Nucleus ventralis intermedius zum Einsatz. Dieses irreversible Verfahren wurde aufgrund der hohen Komplikationsrate größtenteils durch die reversible tiefe Hirnstimulation des Nucleus ventralis intermedius (VIM) des Thalamus oder in den Nucleus subthalamicus abgelöst. Die Erfolgsaussichten sind von der Art des Tremors abhängig. Die Prognose ist bei Tremores mit distaler Betonung besser als bei jenen mit proximalem Schwerpunkt (3,34,35).

### ***Indikation***

Prinzipiell kann diese Behandlungsmethode für die meisten zentral verursachten Tremorformen eingesetzt werden, vor allem beim Parkinson-Tremor, essentiellen-, cerebellären- oder monosymptomatischen Ruhetremor.

Da chirurgische Eingriffe stets mit einem gewissen Risiko behaftet sind, müssen für die Indikation folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- der Tremor führt zu einer schweren Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten
- die konservativen Behandlungsoptionen sind gänzlich ausgeschöpft
- es sind keine neurochirurgischen Kontraindikationen vorhanden
- der Patient ist weder schwer dement noch schwer depressiv

Treffen jene Kriterien zu, sollte schlussendlich, unter Berücksichtigung sozialer, beruflicher und familiärer Faktoren, eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse erstellt werden (3,34).

### **1.5.2.2 Radiochirurgie**

An der Wirksamkeit eines radiochirurgischen Eingriffes mittels Gamma-Knife im Bereich des VIM-Kerns wird derzeit geforscht. Durch die Strahlenfokussierung im Zielbereich wird das umliegende Gewebe geschont. Ein negativer Aspekt ist, dass es anders als bei der tiefen Hirnstimulation zu einer irreversiblen Parenchymläsion kommt (3).

### **1.5.2.3 Physiotherapie**

Bei relevanter Begleitsymptomatik wie beispielsweise Gangunsicherheit oder Ataxie sollte die Möglichkeit einer Physiotherapie in Erwägung gezogen werden. Der Tremor selbst bleibt aber dadurch unbeeinflusst (3).

### **1.5.2.4 Psychotherapie**

Nicht nur beim psychogenen Tremor kann eine psychologische Begleittherapie hilfreich sein. Weiters können Entspannungstechniken, wie autogenes Training oder progressive Muskelrelaxation, zu einer Besserung der Symptomatik führen (3).

## 1.6 Alkohol und Tremor

### 1.6.1 Alkohol und seine Auswirkung auf das Gehirn

Äthanol wird als primärer Alkohol mit der Formel  $R-CH_2-OH$  dargestellt und ist in herkömmlichen alkoholischen Getränken enthalten. Der prozentuelle Anteil von Äthanol variiert dabei in den unterschiedlichen Alkoholsorten. Äthanol wird nach dem Genuss unterschiedlich schnell aus dem Magen resorbiert. In der Leber wird es durch die NAD-abhängige Dehydrogenase zu Acetaldehyd abgebaut. Dieses wird dann weiter mittels der NAD-abhängigen Aldehyddehydrogenase über Acetyl-CoA in Acetat umgewandelt.

Typische klinische Effekte wie Verhaltensveränderung, Störungen in der motorischen Koordination und Verlangsamung der kognitiven Fähigkeiten treten üblicherweise bei einer Plasmakonzentration von 2,000 mg/l (= 2,0 Promille) auf (36-38).

Das Zwischenprodukt Acetaldehyd scheint grundsätzlich die ausschlaggebende und schädigende Komponente zu sein. Das toxische Abbauprodukt bindet sich unter anderem an Phospholipide, Aminosäuren, Hormone und Zellmembranen. Ferner entstehen durch den Einfluss auf die Kollagensynthese, den Elektrolyttransport und den Lipidstoffwechsel reaktive Sauerstoffradikale (36,37).

Bei der Wirkung von Alkohol auf das zentrale Nervensystem spielen postsynaptische Ionenkanäle eine wesentliche Rolle. Studien zeigen, dass Äthanol zu einer Aktivierung von GABA-Rezeptoren und einer Hemmung von glutaminergen NMDA-Rezeptoren führt. Des Weiteren werden purinerge und Serotonin Rezeptoren moduliert. Äthanol aktiviert vor allem  $K^+$ -Kanäle, welche die zelluläre Erregbarkeit und Transmitter-Ausschüttung kontrollieren. Bestimmte  $K^+$ -Kanäle spielen eine Schlüsselrolle für das automatisierte Depolarisationspotential der olivocerebellären Bahnen.

Somit hat Äthanol durch die Interaktion mit verschiedenen Rezeptoren von Ionen-Kanälen und Neurotransmittern, unter anderem Einfluss auf die oliväre und cerebelläre Aktivität, welche, wie oben beschrieben, beim essentiellen Tremor Einfluss hat (38,39).

## **1.6.2 Alkohol-induzierter Tremor**

Chronischer Alkoholkonsum führt zu pathologischen Veränderungen des zentralen Nervensystems, wobei die cerebelläre Degeneration im Vordergrund steht.

Studien konnten bei verschiedenen Bewegungsstörungen wie zum Beispiel bei Morbus Parkinson, Dyskinesie, Chorea, Asterixis und Tremor eine Assoziation mit chronisch erhöhtem Alkoholabusus nachweisen. Der Tremor zeigt sich dabei als Aktions- oder Ruhetremor. Typisches Beispiel ist ein rhythmischer 3Hz Tremor des Beins, der aufgrund einer alkohol-bedingten cerebellären Degeneration auftritt.

Ferner konnte gezeigt werden, dass Äthanol als cerebelläres Toxin sowohl die Anzahl als auch die Dichte von Purkinje-Zellen verringert. Da das Cerebellum eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie des essentiellen Tremors spielt, schließt man daraus, dass ein erhöhter chronischer Alkoholkonsum ein Risikofaktor für das spätere Entstehen eben dieser Tremorform ist (38,40).

### **1.6.2.1 Tremor bei Alkohol-Entzug**

Tremor gehört zu den typischen Alkohol-Entzugssymptomen. Meist handelt es sich dabei um einen irregulären generalisierten Tremor mit klassischen Charakteristika eines verstärkten physiologischen Tremors, der sich bei Bewegung verschlechtert. Er zeigt sich nach einer Periode relativer oder absoluter Abstinenz. Auch ohne Behandlung verschwindet der Tremor nach einigen Tagen wieder. Manche Patienten spüren jedoch noch für einige Wochen ein inneres Zittern (41,42).

## **1.6.3 Klinischer Effekt von Alkohol bei essentiellem Tremor**

Jau-Shin Lou und Jankoviv erhoben die Wirkung von Alkohol von über 350 Patienten mit essentiellem Tremor anhand anamnestischer Daten. 144 der Patienten gaben an, Alkohol zu konsumieren. 66,7 % davon berichteten von einer Verbesserung der

Tremorsymptomatik. 14,8% dieser Patienten gaben an, mehr als vier Mal täglich Alkohol zu sich zu nehmen. Die restlichen 33,3% der Patienten gaben an, keinen Effekt zu bemerken (20).

Auch Koller et al. berichteten in ihrer Untersuchung von 678 Patienten mit essentiellm Tremor. Sie sprachen von einer Korrelation zwischen essentiellm Tremor und anderen Bewegungsstörungen. Des Weiteren informiert ihre Arbeit über ein positives Ansprechen auf Alkohol in 74% der Fälle (23).

Objektiv wurde das tremorsupprimierende Potential von Alkohol bei essentiellm Tremor erstmals 1975 von Rajput et al. in einer Studie mit 39 Patienten eruiert. Die Patienten zeigten unterschiedliche neurologische Krankheitsbilder, wie essentieller Tremor, Morbus Parkinson, olivopontocerebelläre Degeneration, Ataxie-Teleangiektasie-Syndrom und cervikale Rückenmarksverletzung mit Aktionstremor. Alle Patienten wiesen einen Aktionstremor auf. Zu Beginn wurde der Tremor mit Hilfe von Schreib-Beispielen, Verknüpfen von Perlen und dem Zeichnen von Linien entlang eines Labyrinths evaluiert. Danach wurden die Patienten gebeten, Alkohol mit Wasser gemischt innerhalb von drei Minuten zu trinken. Dreißig Minuten später wurde der Blutalkoholspiegel bestimmt und die Funktionstests wiederholt. Des Weiteren bekamen 20 Patienten Propranolol mit einer mittleren Dosis von 92 mg täglich für mehr als drei Monate. Eine Verbesserung des Aktionstremors durch Alkohol konnte bei 13 von 21 Patienten (61,9 %) mit essentiellm Tremor und bei sieben von 15 Parkinson-Patienten (46,6%) beobachtet werden. Auch die beiden Patienten mit Ataxie-Teleangiektasie-Syndrom beziehungsweise mit einer Rückenmarksverletzung in C6 zeigten eine Milderung der Tremorsymptomatik. Der mittlere Blutalkoholspiegel betrug 0,36 Promille. Eine Tremor Verschlechterung nach Alkoholgenuss trat lediglich bei einem Patienten mit olivopontocerebellärer Degeneration auf. Drei bis sechs Monate nach Beginn der Propranolol-Therapie konnte bei elf von zwölf Patienten mit essentiellm Tremor, allen fünf Parkinson-Patienten, dem Patienten mit Ataxie-Teleangiektasie-Syndrom und bei jenem Patienten mit einer cervikalen Rückenmarksverletzung eine Minderung des Tremors erfasst werden. Bei dem Patienten mit olivopontocerebellären Degeneration kam es selbst hier zu einer Tremorverschlechterung.

Somit konnte einerseits gezeigt werden, dass alle Patienten, die positiv auf Alkohol ansprachen, auch eine Linderung des Tremors unter Propranolol erfuhren. Andererseits

konnte deutlich gemacht werden, dass Alkohol nicht nur bei Patienten mit essentiellen Tremor einen positiven Effekt auf die Tremorsymptomatik hat (43).

Dieses Ergebnis wurde auch in der Studie von Koller und Biary 1984 bestätigt. 15 Patienten mit essentiellen Tremor, fünf Parkinson-Patienten und fünf Patienten mit cerebellärem Tremor wurden untersucht. Zwölf der Patienten mit essentiellen Tremor gaben an, eine Milderung des Symptoms nach dem Genuss einer moderaten Menge Alkohol zu bemerken. Zwei Patienten mit essentiellen Tremor wurden zuvor schon mit Propranolol behandelt, wobei während der gesamten Studie keine Medikation erfolgte. Jeder Patient erhielt, zufällig gewählt, eine intravenöse Injektion eines 50 ml Bolus, der entweder Äthanol oder 5%ige Glucose enthielt. Zusätzlich wurde separat eine 200 ml Infusion derselben Lösungen über 30 Minuten verabreicht. Tremorfrequenz und Tremoramplitude wurden vor und nach der Behandlung, nach jeder Bolus-Gabe und zehn Minuten nach jeder Infusion gemessen. Die Messungen erfolgten dabei in Ruhe, unter Halte- und unter Intentions-Bedingungen. Anschließend erhielten alle Patienten mit essentiellen Tremor eine Propranolol-Therapie, wobei die maximale Dosis 320 mg pro Tag betrug.

Man kam zu folgendem Ergebnis: Placebo Bolus & Infusion, aber auch die Bolus-Injektion von Äthanol führten zu keiner wesentlichen Tremor-Veränderung. Die Äthanol-Infusion hingegen, bewirkte eine signifikante Verminderung der Amplitude bei posturalem Tremor. Der mittlere Blut-Alkohol-Spiegel nach der Infusion betrug dabei 30,3 (+/- 2,3) mg/dl. Sowohl der Ruhe-Tremor bei Parkinson-Patienten als auch der Intentions-Tremor blieben unbeeinflusst. Die Tremor-Frequenz zeigte in keinem Fall eine Veränderung. In allen essentiellen Tremor-Fällen kam es zu einer Amplitudenverringerng um mindestens 50 %. Dieser Effekt hielt für 30 – 60 Minuten an. Einige Patienten beschrieben ein bis zwei Stunden nach der Infusion eine Tremor-Verschlechterung. Unter Propranolol kam es bei elf Patienten mit essentiellen Tremor zu einer Verbesserung der Symptomatik um mehr als 25 %. Vier Patienten nahmen keine Veränderung wahr. Daraus wurde geschlossen, dass das positive Ansprechen von Patienten mit essentiellen Tremor auf Alkohol, kein eindeutig vorhersagender Aspekt bezüglich einem gleichermaßen guten Ansprechen desselben Patienten auf Propranolol sei (44).

Growdon et al. untersuchten den peripheren und zentralen Effekt von Alkohol an fünf Patienten mit essentiellen Tremor. Es wurde eine Äthanol-Lösung von 100 – 500 mg in 20

cl Kochsalzlösung intraarteriell verabreicht. Dadurch wurde ein bestimmter Blut-Alkohol-Spiegel lokal erreicht, ohne dass es zu systemischen Effekten kam. Tremorfrequenz und -amplitude wurden in Halteposition und alle fünf Minuten während der Infusion, sowie 15 Minuten nach der Infusion gemessen. An einem weiteren Studientag bekamen dieselben Patienten oral 45 ml Alkohol in Form von 80%igem Wodka gemischt mit Orangensaft. Die Patienten waren dabei in nüchternem Zustand. Die Tremoreigenschaften wurden auf dieselbe Art und Weise gemessen, wie bei der intraarteriellen Infusion. Bei der oralen Alkoholaufnahme konnte 10-15 Minuten später bei jedem Patienten eine signifikante Amplitudenverringerng festgestellt werden und der Effekt hielt für ein bis drei Stunden an.

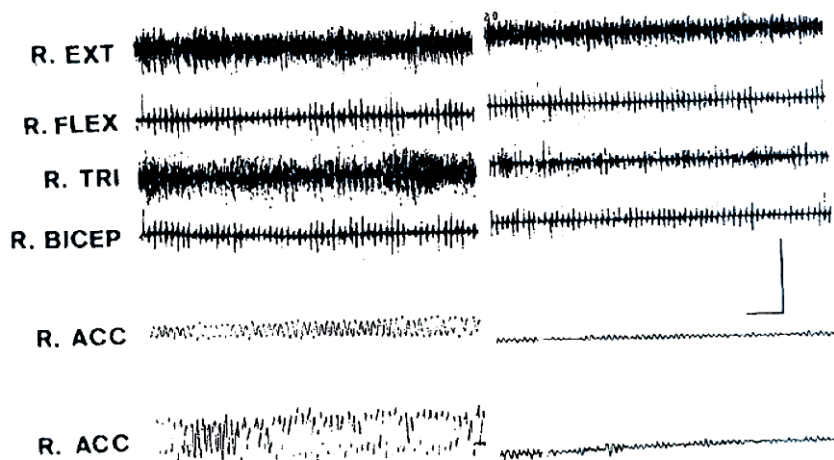


Abb.13: Effekt von oral zugeführtem Alkohol auf essentiellen Tremor. Es kommt zu einer deutlichen Amplitudenverkleinerung (45)

Bei der intraarteriellen Applikation, zeigten sich hingegen keine Veränderungen.

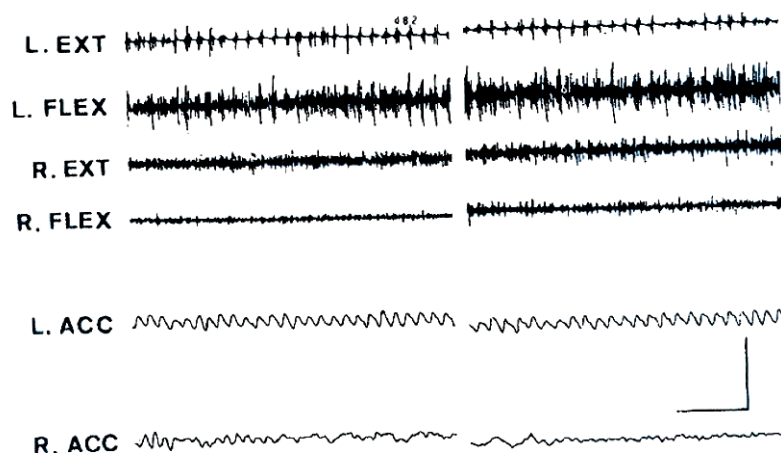


Abb.14: Effekt von intra-arteriell-appliziertem Alkohol auf essentiellen Tremor (45)

Die Autoren schlussfolgerten, dass der Tremor-lindernde Effekt von Alkohol bei essentiellen Tremor primär auf das Einwirken von Äthanol auf den zerebralen Metabolismus zurückzuführen ist. Periphere neuromuskuläre Strukturen, wie beispielsweise den Muskelspindeln, dürften keine signifikante Rolle spielen (45).

In der von Zeuner et al. 2003 veröffentlichten doppelblinden „Cross-over“-Studie wurde der Effekt von einerseits Äthanol und andererseits Diazepam auf den essentiellen Tremor verglichen. Kernfrage der Studie war, ob Äthanol und Diazepam die zentrale-, die mechanische- und/oder die reflex-vermittelte Tremorkomponente beeinflussen. Untersucht wurden zehn Patienten, welche seit mindestens drei Jahren einen posturalen oder kinetischen Tremor aufwiesen. Die Studie wurde an zwei verschiedenen Tagen durchgeführt. Die Patienten bekamen entweder eine 0,07 mg/kg Diazepam Kapsel und Orangensaft, 0,8 g/l Äthanol gemischt mit Orangensaft oder eine Placebo-Kapsel. Alkohol- und Diazepam-Blut-Spiegel wurden zu Beginn, 20, 40, 80 und 120 Minuten nach Einnahme gemessen. Nach 40 und nach 80 Minuten waren diese am höchsten. Die Tremoreigenschaften wurden anfangs, nach 30, 60, 90 und nach 120 Minuten gemessen. Um zwischen zentraler und mechanischer Komponente zu differenzieren, wurde bei der zweiten Messungen 500 g Gewicht auf dem Handrücken platziert.

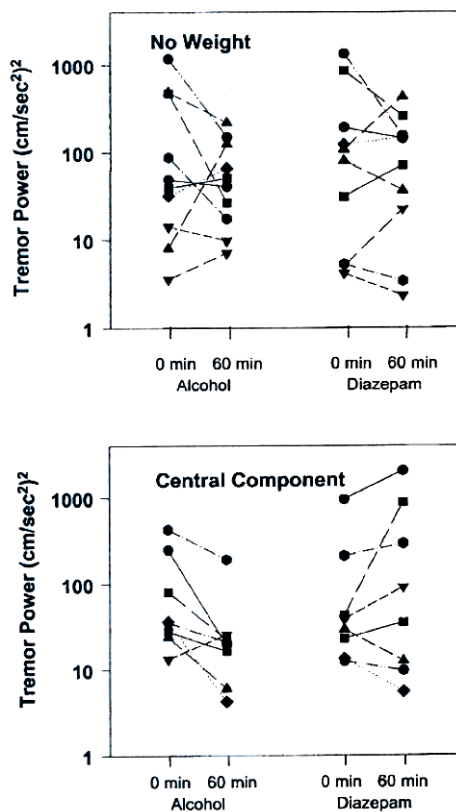


Abb.15: zeigt die Amplituden-Veränderung von jedem Patient zu Beginn und 60 Minuten nach der jeweiligen Medikation, wobei in der unteren Grafik die zentrale Komponente repräsentiert wird (46)

Bei acht der zehn Patienten konnte bereits vor der Alkoholeinnahme ein zentraler Tremor nachgewiesen werden. Sieben dieser acht Patienten zeigten in der gewichtsbezogenen Messung während der Alkohol-Periode eine Amplitudenverminderung. Am deutlichsten war dies nach 60 Minuten zu sehen. Im Gegensatz dazu, kam es in der Diazepam-Periode, zu einer Amplitudenzunahme (46).

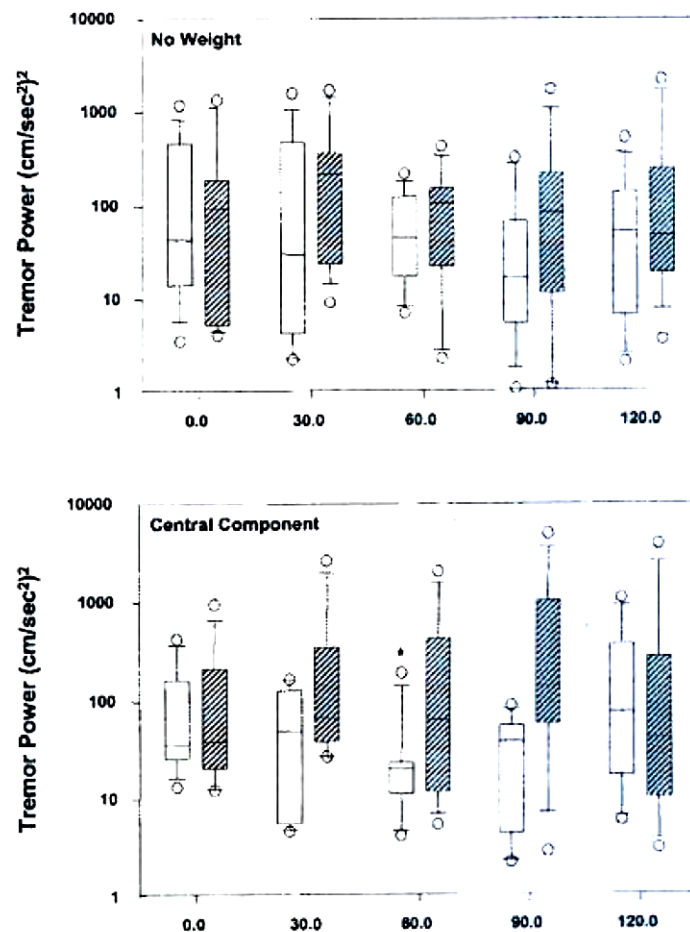


Abb.16: Die weißen Felder repräsentieren die Alkoholperiode; die grauen Felder stehen für die Diazepam-Periode (46)

Klebe et al. konnten in ihrer Studie mit 16 Patienten eine signifikante Verbesserung des Gangbildes bei Patienten mit essentiellen Tremor nachweisen. Sie stellten einen Zusammenhang zwischen der Besserung und der Einnahme von Alkohol fest. Mittels 3-D-optoelektronischem Gang-Analyse-System, wurde das Gangbild jener 16 Patienten vor und nach der Alkoholeinnahme untersucht. Analysiert wurde der Gang bei frei wählbarer, bei gegebener Geschwindigkeit und im Tandemgang. Dies wurde dann mit einer

altersentsprechenden Kontrollgruppe verglichen. Als ausschlaggebende Kriterien wurden die Anzahl an Fehlschritten und ein Ataxie-Score herangezogen. Vor der Einnahme von Äthanol waren jene Charakteristika bei der Patientengruppe deutlich abweichend von der Norm. Jedoch konnte keine Korrelation zwischen gemessener Ataxie und Tremorausmaß nachgewiesen werden. Während in der Patientengruppe bei einem Blutalkoholspiegel von 0,45 Promille eine deutliche Verbesserung beider Kriterien zu beobachten war, zeigte die Kontrollgruppe nach der Einnahme von Alkohol eine leichte, aber nicht signifikante Verschlechterung bezüglich beider Charakteristika. Man vermutet, dass Äthanol aufgrund seiner Wirkung auf den Nucleus olivaris inferior oder aber aufgrund seines direkten Effekts auf alkohol-sensitive GABA-Rezeptoren im Cerebellum zu diesem Ergebnis führte. Zusätzlich zur Ganganalyse wurden Tremorfrequenz und Amplitude vor und 30 Minuten nach der Alkoholeinnahme gemessen. Auch hier zeigte sich eine positive Reaktion der Tremoramplitude (47).

Bildgebende Verfahren wie beispielsweise die Positronen-Emissions-Tomographie zeigen, wie Alkohol den regionalen zerebralen Blutfluss beeinflusst. In der PET-Studie von Boecker et al. wurde 1996 der Effekt von Äthanol auf den regionalen zerebralen Blutfluss anhand von 6 Patienten mit alkohol-responsivem essentiellen Tremor untersucht. Die PET-Aufnahmen der Patienten wurden in Ruheposition und bei ausgestrecktem rechten Arm gemacht. Kontrollpersonen wurden ebenfalls in Ruhe und während passiver Gelenksoszillation des rechten Arms bei Tremorfrequenz untersucht. Gemessen wurde sowohl vor als auch nach der Äthanoleinnahme. Der mittlere Blut-Alkohol-Spiegel lag bei 35,3 (+/- 20,0) mg/dl. Die Patienten zeigten eine deutliche Tremor-Verminderung. In den PET-Aufnahmen wurde beobachtet, dass Äthanol bei den Tremor-Patienten und den Kontrollpersonen zu einer Abnahme des cerebellären Blutflusses führt. Des Weiteren wurde bei den Patienten ein erhöhter zerebraler Blutfluss im Nucleus olivaris inferior nachgewiesen. Dieser Effekt blieb in der Kontrollgruppe aus. Stattdessen zeigte sich ein vermehrter Blutfluss in der Pons, im Mittelhirn und im Thalamus, welcher bei der Patientengruppe nicht nachweisbar war. Da der regionale zerebrale Blutfluss die synaptische Aktivität widerspiegelt, nahm man infolgedessen an, dass Äthanol einen unspezifischen inhibitorischen Effekt auf die Aktivität der cerebellären Synapsen ausübt. Durch die folglich verminderte Inhibition des cerebellären Kortex auf entsprechende zentrale Kerne, scheint es zu einer vermehrten Aktivität der inferioren Olive zu kommen (48).

Folglich untersuchte man weitere Substanzen um deren Wirkung auf den zentralen Metabolismus genauer zu beschreiben:

### ***Propranolol***

Einige Studien beobachteten, dass all jene Patienten, welche unter Alkoholeinfluss eine Besserung des Tremors zeigten, auch eine wesentliche Linderung des Tremors bei Propranololgabe zeigten. Dies wurde unter anderem in den Arbeiten von Rajput et al. 1975 und Koller und Biary 1984 bestätigt (43,44).

Die exakte Assoziation beziehungsweise der gemeinsame Aspekt von Alkohol und Propranolol konnte jedoch noch nicht identifiziert werden (43,44).

### ***Koffein***

Koffein ist bereits als Risikofaktor für neurologische Erkrankungen bekannt. Ebenso interessant ist der Aspekt, dass Kaffeekonsum jedoch mit einem verminderten Risiko für Morbus Parkinson assoziiert ist. Chronischer Kaffeekonsum führt über eine vermehrte Anzahl an GABA-A Rezeptoren zu einer erhöhten GABA-Sensitivität. Weiters sind  $\beta$ -Carboline vor allem im Nahrungs- und Genussmittel Kaffee enthalten. Beiden Mechanismen wird eine wesentliche Rolle beim essentiellen Tremor zugeschrieben. Louis et al. beschrieben, dass zwar viele Patienten deutlich weniger Kaffee als Kontrollpersonen konsumieren, dennoch konnten sie keinen negativen Einfluss von Koffein auf das Symptom Tremor nachweisen. Aber auch der Nachweis eines positiven Effekts blieb aus (49).

### ***Histamin-3 Rezeptor-Agonisten***

Des Weiteren wurde auch den histaminergen Neuronen mit ihren Projektionen in die inferiore Olive eine mögliche Rolle in der Genese von essentiellen Tremor zugesprochen. Da das histaminerge System an verschiedenen Funktionen wie Erregung, Sättigung, Aufmerksamkeit und Kognition beteiligt ist, untersuchte man mittels Histamin-3-Rezeptor-Agonisten im speziellen die verschiedenen Rezeptoren und deren Modulation. Ein wesentlicher Effekt auf die Ausprägung der Tremor-Symptomatik konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (50).

### ***Octanol und Octansäure***

Neben Äthanol wurde im Harmalin-Tiermodell auch dem langkettigen Alkohol Octanol eine Tremor-mindernde Wirkung zugesprochen. In späteren Studien wurde dieses Phänomen anhand von Patienten mit alkohol-responsivem essentiellen Tremor bestätigt. Ähnlich wie Äthanol soll 1-Octanol niedrigschwellige Kalziumkanäle im Bereich des Nucleus olivaris inferior blockieren. Im Gegensatz zu Äthanol, hielt der Tremor-lindernde Effekt durch 1-Octanol jedoch länger an. Zusätzlich weist 1-Octanol ein deutlich geringeres Intoxikationsrisiko auf. Nahab et al. zeigten in einer 2011 publizierten Studie, dass das Tremor-supprimierende Potential von Octanol bei Patienten mit essentiellen Tremor, vor allem seinem primären Metaboliten Octansäure zuzusprechen ist. Bereits fünf Minuten nach Octanol-Einnahme konnte Octansäure in hoher Konzentration nachgewiesen werden. Octanol selbst war hingegen nur in sehr geringen Mengen vorhanden. Eine signifikante Tremorreduktion wurde 90 Minuten und 180 Minuten nach 1-Octanol-Gabe gemessen und hielt für bis zu sechs Stunden an. Im Gegensatz zu Äthanol kam es in den darauffolgenden 24 Stunden zu keinem Rebound-Phänomen (51).

In einer rezenten plazebokontrollierten „Cross-over“-Studie an 19 Patienten mit essentiellen Tremor stellten Haubenberger et al. fest, dass Octansäure (Dosis 4mg/kg) nach 80 Minuten (primärer Endpunkt) im Vergleich zu Plazebo zu keiner signifikant besseren Tremorlinderung führt. Zu den Messzeitpunkten 180 und 300 Minuten nach Einnahme des Medikamentes fand sich jedoch eine statistisch signifikante Abnahme der Tremoramplitude. Dieses Ergebnis muss jedoch erst in einer größeren Studie bestätigt werden, in der auch die Überprüfung höherer Dosierungen geplant ist (52).

In der im Juli 2011 veröffentlichten Studie von Knudsen, Loren und Deuschl wurde nicht nur die objektive Messung der Tremorintensität nach Alkoholeinnahme beschrieben, sondern auch die Umsetzbarkeit eines solchen Tests als sogenannten „home-test“.

Mittels quantitativer Tremor-Aufzeichnungen, modifizierter Fahn Skala, VAS (visuell analog scale), Archimedes Spirale und Bestimmung des Blutalkoholspiegels wurde bei zehn ET-Patienten die Alkoholsensitivität objektiv ermittelt. 15 weitere Patienten mit essentiellen Tremor führten den Alkohol-Test zu Hause selbst durch.

Die Alkoholdosis wurde individuell adaptiert um bei jedem Patienten eine Blutalkoholspiegel von 0,8 Promille zu erreichen. Das alkoholische Getränk sollte dabei in fünf bis zehn Minuten getrunken werden.

Tests und Messungen wurden vor der Alkoholeinnahme, nach 10, 20, 30, 40, 50, 60 und 90 Minuten, sowie abends und am darauf folgenden Morgen durchgeführt. Die Patienten, die den Test zu Hause durchführten, hatten einen Fragebogen zu beantworten, Archimedes Spiralen mit jeder Hand separat zu zeichnen und eine VAS auszufüllen. In beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante Tremorverminderung um bis zu 50%. Ein Reboundphänomen zeigte sich nach drei Stunden, sowie am darauf folgenden Morgen. Anhand der Resultate dieser Studie wird der „home-test“ als unterstützende Maßnahme für die Diagnose eines essentiellen Tremors vorgeschlagen. Um den Alkohol-Test selbst generell als differentialdiagnostisches Kriterium zu empfehlen, fehlt es noch an weiteren Studien (53).

# Alkohol-Challenge-Test

## 2 Zielsetzung der Studie / Hypothesen

Die klinische Zuordnung von Tremores die mit einem Aktionstremor einhergehen ist oft schwierig und es besteht oft Uneinigkeit – selbst unter Bewegungsstörungsexperten – in den Differentialdiagnosen essentieller Tremor (ET) und dystoner Tremor (DT). Auch die klinische Abgrenzung des Parkinsontremors kann schwierig sein. Obwohl es nur wenige systematische Studien zum klinischen Effekt von Alkohol auf die unterschiedlichen Tremorsyndrome gibt, gilt ein positives Ansprechen auf Alkohol als unterstützendes anamnestisch erhebbares Kriterium für die Diagnose ET. Zwar gibt es Berichte, dass es auch bei Patienten mit dystonem Tremor zu einer Verbesserung der Symptomatik durch Alkohol kommt, doch wurde dies noch nicht systematisch untersucht (21,32).

Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob sich der essentielle Tremor von den anderen häufigen Tremorsyndromen – dystoner Tremor (DT), idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS) – in einem plazebokontrollierten, doppelblinden „Alkohol-Challenge-Test“ bezüglich des Einflusses von Alkohol, auf die objektivierte, mittels klinischer Beurteilungsskalen und Akzelerometrie eruierte Tremorausprägung unterscheidet.

### **Haupthypothese:**

Wir stellen die Hypothese auf, dass ein objektiver „Alkohol-Challenge-Test“ zwischen den beiden Gruppen ET und Non-ET (DT, IPS) unterscheiden kann. Als Hauptmessparameter wurde hierfür die TETRAS-Skala (54) herangezogen. Als Nebemessparameter wurden die visuelle Analogskala und Tremoramplitude (Akzelerometrie) herangezogen.

# 3 Material und Methoden

## 3.1 Patienten

Zwischen Juli 2011 und Juli 2012 wurden 86 Patienten mit den Diagnosen ET, DT oder Tremor bei IPS an der Bewegungsstörungen-Ambulanz der Universitätsklinik für Neurologie gesehen und unabhängig davon, ob Alkohol subjektiv einen Einfluss auf den Tremor hat, über die Möglichkeit zur Studienteilnahme informiert. Bei prinzipiellem Interesse an einer Studienteilnahme, wurden die Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien, die im Folgenden erläutert werden, überprüft.

Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit folgender Nummer vor: EK23-406 ex 10/11. Alle Probanden gaben vor Studienbeginn, nach Lesen der Patienten-Information und mündlicher Aufklärung, ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

### **Einschlusskriterien:**

- Eine anhand klinischer Diagnosekriterien gesicherte Diagnose von ET, DT oder IPS (12)
- Vorhandensein von Tremor in den oberen Extremitäten.
- Bereitschaft, die Einverständniserklärung zu unterschreiben.
- Begleitperson für die beiden Studientage

### **Ausschlusskriterien:**

- Fehlende Bereitschaft, die Einverständniserklärung zu unterschreiben.
- Patienten, die nicht gewährleisten können, an den Studientagen kein Fahrzeug in Betrieb zu nehmen bzw. keine gefährlichen Maschinen zu bedienen.
- Patienten mit früherem oder derzeitigem Alkoholabusus
- Begleiterkrankungen/Begleitmedikationen die eine Kontraindikation für Alkoholkonsum sind (z.B. dekompensierte Leberzirrhose, chronische Pankreatitis)
- Schwangerschaft (muss bei Teilnehmerinnen im gebärfähigen Alter mittels Schwangerschaftstest ausgeschlossen werden)
- Personen, die niemals Alkohol konsumieren

## 3.2 Messmethoden

An beiden Studientagen (Äthanol-Tag; Plazebo-Tag) gab es vier Untersuchungszeitpunkte: (1) Baseline, (2) 30 Minuten, (3) 60 Minuten, (4) 120 Minuten nach Studiengetränk. Sämtliche Messparameter (klinische Beurteilung, Blutalkoholkonzentration, Tremoranalyse) wurden zu allen vier Untersuchungszeitpunkten jedes Studientages durchgeführt.

Die Patienten wurden gebeten mindesten 24 Stunden vor Studienbeginn jegliche, den Tremor beeinflussende, Medikation zu stoppen, beziehungsweise keinen Alkohol zu konsumieren. Ein leichtes Frühstück am Studientag war erlaubt. Die Probanden sollten mindestens vier Stunden vor dem Experiment nüchtern sein, um die Alkoholresorption zu fördern.

Die Studie wurde an zwei nicht aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. In einem Cross-Over-Design wurde in zufälliger Reihenfolge an einem Studientag Alkohol und am anderen Studientag ein Plazebogetränk verabreicht. Die Probanden wurden aufgefordert das Getränk innerhalb von 15 Minuten zu trinken.

### STUDIEN TAG-A (Äthanol)

Es galt innerhalb von 30 Minuten nach Alkoholkonsum eine Blutalkoholkonzentration von 0,4 Promille zu erreichen. Die dazu benötigte Menge 40%igen Alkohols wurde nach unten genannter Formel berechnet und verdünnt auf 250 ml Orangensaft mit Rumaroma verabreicht.

### STUDIEN TAG-B (Plazebo)

Der Patient erhielt 250 ml Orangensaft mit Rumaroma.

Faktoren, welche die Blutalkoholkonzentration beeinflussen, sind Menge des konsumierten Alkohol, Resorptionsrate des Alkohols im Körper, Menge des Körperwassers in dem sich der Alkohol verteilt und die Abbaurate des Alkohols im Blut. Der schwedische Chemiker Widmark entwickelte eine Formel zur Bestimmung der theoretischen maximalen Blutalkoholkonzentration  $c=A/(m \cdot r)$ , wobei  $c$  die Alkoholkonzentration im Blut in

Gramm pro Kilogramm Blut, **A** die aufgenommene Masse des Alkohols in Gramm (g), **r** den Reduktions- oder Verteilungsfaktor im Körper (Männer 0,7, Frauen 0,6) und **m** die Masse der Person in Kilogramm (kg) darstellt.

Um bei einem Getränk die Masse **A** des Alkohols herauszufinden, muss das Volumen **V** des Getränks (in Milliliter) mit dem Alkoholvolumenanteil **e** und der Dichte von Alkohol **p** ( $p \approx 0,8 \text{ kg/l}$  bzw.  $0,8 \text{ g/ml}$ ) multipliziert werden ( $A = V * e * p$ ). Hat beispielsweise ein Liter Bier einen Volumenanteil von 0,05 (d.h. 5%) Alkohol, entsprechen 50 ml Alkohol einem Gewicht von 40 g.

Von der so errechneten Blutkonzentration müssen zwischen 10 und 30% abgezogen werden, da der Alkohol nicht vollständig resorbiert wird. Als stündlicher Abbauwert ist ein Wert zwischen 0,1 Promille und 0,2 Promille anzunehmen. In der forensischen Literatur geht man auch von einer Abbaurate von ca. 1 g Alkohol pro Stunde und pro 10 kg Körpergewicht aus.

Zur Baseline wurde bei allen Patienten der Krankheitsschweregrad des Tremors anhand der TETRAS-Skala (54,55) erhoben. Bei den Parkinson-Patienten wurde zusätzlich der Schweregrad der Parkinsonsymptomatik mittels des motorischen Teils des MDS-UPDRS (=MDS-UPDRS Teil 3) erfasst (56,57). Bei den Patienten mit dystonem Tremor wurde zusätzlich die Burke-Fahn-Marsden-Skala durchgeführt (58-60). Zu jedem weiteren Untersuchungszeitpunkt wurde bei allen Patienten die „Performance Subscale“ der TETRAS-Skala wiederholt. Sämtliche klinische Tests wurden von einem Untersucher, der bezüglich Verabreichung von Äthanol bzw. Placebo verblindet war, durchgeführt. Mittels visueller Analogskala wurde die subjektive Empfindung der Probanden bezüglich einer Verbesserung des Zitterns zum Zeitpunkt post 30, 60 und 120 Minuten in Prozent eruiert. Des Weiteren wurden die Probanden nach dem Vorhandensein von Nebenwirkungen befragt.

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurde eine Tremoranalyse mittels Akzelerometrie und Oberflächen-EMG durchgeführt (siehe unten).

Zur Baseline wurde eine Venenverweilkanüle in eine Kubitalvene gesetzt und zu allen vier Untersuchungszeitpunkten wurde eine Blutabnahme zum Zweck der Bestimmung der Blutalkoholkonzentration durchgeführt.

## TETRAS-SKALA

Die „Essential Tremor Rating Assessment Skale“ (TETRAS) besteht aus zwei Teilen:

1. Activities of Daily Living Subscale (TETRAS-ADL)
2. Performance Subscale (TETRAS-P) (maximal 64 Punkte)

Beim ersten Teil wird der Tremorschweregrad anamnestisch bei 12 verschiedenen Aktivitäten des täglichen Lebens beurteilt, wobei 0 kein Tremor und 4 starker Tremor bedeutet (maximal 48 Punkte). Im Teil zwei wird der aktuell vorhandene Aktionstremor verschiedener Körperteile in verschiedenen Positionen / Aufgaben vom Untersucher beurteilt. Der Aktionstremor wird von 0 bis 4 im 0,5-Intervall bewertet, wobei 0 kein Tremor und 4 starker Tremor bedeutet (maximal 64 Punkte). Abgesehen von der Überprüfung des Tremors im Stehen, sitzt der Patient stets aufrecht in einem bequemen Sessel mit Armlehnen (54,55).

## MDS-UPDRS

Die „Movement Disorder Society Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale“ (MDS-UPDRS) ist ein Score zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei Morbus Parkinson und ist in vier Unterkategorien gegliedert. Neben kognitiven Faktoren, Verhalten und Stimmung werden Aktivitäten des täglichen Lebens, motorische Fähigkeiten und therapiebedingte Komplikationen beurteilt. Jeder Punkt kann von 0 bis 4 bewertet werden, wobei 0 für normal steht und 4 für schwer bzw. massiv. Die maximale Punktzahl des motorischen Teils des MDS-UPDRS beträgt 132 Punkte (56,57).

## BURKE-FAHN-MARSDEN-SKALA

Die BFM-Skala dient zur Einschätzung des Ausprägungs- bzw. Schweregrads einer Dystonie. Das Ergebnis setzt sich einerseits aus der Beurteilung der Bewegung, mithilfe von neurologischen Untersuchungen, zusammen und andererseits aus der von dem Patienten subjektiv empfundenen bzw. beschriebenen Einschränkung bei alltäglichen Tätigkeiten. Für die Bewertung der Bewegungsabläufe, werden neun verschiedene Körperregionen separat und unter verschiedenen Bedingungen, wie provozierenden Faktoren und zusätzlichem Gewicht, untersucht. Insgesamt können 120 Punkte erreicht werden (58-60).

## VISUELLE ANALOG SKALA

Die VAS ist eine Messung zur subjektiven Empfindung. Die befragte Person gibt ihre subjektive Einschätzung, in unserem Fall bezüglich der Verbesserung des Tremors, in Prozent an. Die Befragung erfolgt 30 Minuten, 60 Minuten und 120 Minuten nach dem Studiengetränk.

## TREMORANALYSE

Zur objektiven Beurteilung des Tremors wird eine Tremoranalyse durchgeführt. Dabei sitzen die Patienten aufrecht in einem bequemen Sessel mit Armlehnen. Es werden zwei triaxiale Akzelerometer (AVL 300, Sensitivität +/- 100 mV/G) auf die dorsale Seite der Mittelphalanx des Indexfingers angebracht. Oberflächen-EMG-Elektroden werden an den Handgelenksflexoren und Handgelenksextensoren beider Seiten positioniert. EMG-Signale werden verstärkt (Digitimer-Verstärker), analog gefiltert (Tiefpass bei 1,000 Hz und Hochpass mit 3 ms Zeitkonstante) und bei 1,000 Hz aufgezeichnet.

Der Tremor wurde unter jeder der folgenden Bedingung für 30 Sekunden aufgezeichnet und analysiert:

1. Arme auf den Armlehnen aufliegend, die Hände dabei frei hängend (Ruheposition)
2. Mit ausgestreckten Armen in Schulterhöhe (Halteposition)
3. Während der Durchführung eines repetitiven Finger-Nase-Zeigerversuchs (Aktion)

Mittels Fourier-Analyse der akzelerometrisch-abgeleiteten Daten, wurde die maximale Frequenz (peak tremor frequency) und die totale Tremor-Power als Surrogatmarker für die Tremor-Amplitude eruiert. Alle Parameter wurden für jede Akzelerometerachse (x, y, z) berechnet und anschließend gemittelt.

Die Analyse von EMG und Akzelerometrie zur Ermittlung von Tremorfrequenz und Amplitude erfolgte offline nach standardisierten Methoden (32).

### 3.3 Datenanalyse und Sicherung

Die Datenanalyse erfolgt mittels Spike2 (Version 6; Cambridge Electronic Design) offline. In den verschiedenen Aufnahmebedingungen werden die Tremorfrequenz und die totale Tremor-Power als Indikator der Tremoramplitude errechnet und gemeinsam mit den demographischen Daten, klinischen Untersuchungsergebnissen und Blutalkoholkonzentrationswerten in einer elektronischen Datenbank archiviert. Die statistische Berechnung erfolgte mittels SPSS 17.0 an der Universitätsklinik für Neurologie.

Baseline-demographische beziehungsweise -klinische Daten wurden mittels T-Tests für unabhängige Stichproben zwischen ET und Non-ET verglichen. Es wurden multifaktorielle ANOVAs mit Messwiederholungen (baseline, post 30, post 60, post 120), mit Gruppe (ET, Non-ET) als Zwischensubjektfaktor und TETRAS-P beziehungsweise VAS als Innersubjektfaktoren durchgeführt. Post-Hoc-Tests wurden mit der Bonferroni-Methode korrigiert. Zur Auswertung der Tremoranalyse-Daten, definierten wir Ansprechen auf Äthanol als mindestens 25%ige Reduktion der Tremoramplitude (stärker betroffene Hand, Position mit stärkstem Tremor) zu den Zeitpunkten post 30 und post 60 Minuten. Chi-Quadrat-Tests wurden durchgeführt um die Anzahl der Responder / Non-Responder in beiden Gruppen (ET, Non-ET) zu vergleichen.

## 4 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 15 Patienten in die Studie eingeschlossen (vier ET, acht IPS, drei DT). Die demographischen Daten befinden sich in Tabelle 2.

Kein Proband klagte über ausgeprägte Nebenwirkungen, die zum Studienabbruch geführt hätten.

### Demographische und klinische Daten der Patienten

	ET (n=4)	IPS (n=8)	DT (n=3)
M:F	4:0	6:2	2:1
Alter (a)	58,5 ± 28,64	61,9 ± 13,45	62,3 ± 9,29
Krankheitsdauer (a)	37,8 ± 33,97	4,8 ± 3,28	21,3 ± 29,19
TETRAS-ADL	21,3 ± 9,39	14,4 ± 11,55	15,0 ± 15,87
TETRAS-P	23,6 ± 10,06	19,1 ± 9,21	16,5 ± 12,13
UPDRS-III	NZ	40,4 ± 18,68	NZ
BFM	NZ	NZ	5,3 ± 1,53

Tab.2: Legende zu Tab.2: ET=Essentieller Tremor; IPS=ideopathisches Parkinsonsyndrom; DT=dystoner Tremor; M=Männer; F=Frauen; TETRAS-ADL=The Essential Tremor Rating Assessment Scale-Activities of Daily Living Subscale; TETRAS-P=The Essential Tremor Rating Assessment Scale-Performance; UPDRS-III=Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Part-III; BFM=Burke-Fahn-Marsden-Scale; NZ=nicht zutreffend; Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Probanden, wurden zum Zweck der statistischen Analyse zwei Hauptgruppen definiert: (1) ET (n=4), (2) Non-ET (n=11) (siehe auch Tabelle 3). Diese unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des Tremorschweregrades zur Baseline-Untersuchung.

## Demographische und klinische Daten der beiden Hauptgruppen

	ET (n=4)	Non-ET (n=11)	Signifikanz ( <i>p</i> )
M:F	4:0	8:3	
Alter (a)	58,5 ± 28,64	62,0 ± 12,00	n.s.
Krankheitsdauer (a)	37,8 ± 33,97	9,3 ± 15,43	0,039
TETRAS-ADL	21,3 ± 4,69	14,5 ± 3,62	n.s.
TETRAS-P	23,6 ± 5,03	18,4 ± 2,86	n.s.

Tab.3: Legende zu Tab.3: ET=Essentieller Tremor; IPS=ideopathisches Parkinsonsyndrom; DT=dystoner Tremor; M=Männer; F=Frauen; TETRAS-ADL=The Essential Tremor Rating Assessment Scale-Activities of Daily Living Subscale; TETRAS-P=The Essential Tremor Rating Assessment Scale-Performance; n.s.=nicht signifikant; Aufteilung der 15 Patienten in ET-Gruppe und Non-ET-Gruppe; Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Der Blutalkoholspiegel wurde an beiden Untersuchungstagen zur Baseline, nach 30, nach 60 und nach 120 Minuten bestimmt. Am Plazebo-Tag betrug die Blutalkoholkonzentration zu jedem Messzeitpunkt bei jedem Patienten 0 mg/dl. Die mittlere Blutalkoholkonzentration am Äthanol-Tag zu jedem Messzeitpunkt ist in Tabelle 4 dargestellt. Wir berechneten eine ANOVA mit Messwiederholungen mit Messzeitpunkt (baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) als Innersubjektfaktor und Gruppe (ET/Non-ET) als Zwischensubjektfaktor. Es zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen Messzeitpunkt x Gruppe ( $F_{(1, 18)}=0,4$ ;  $p=0,599$ ).

### Blutalkoholkonzentration am Äthanol-Studentag

Blutalkoholkonzentration	ET	Non-ET
baseline	0,01 ± 0,03	0,01 ± 0,01
post 30 Minuten	0,45 ± 0,26	0,37 ± 0,16
post 60 Minuten	0,29 ± 0,06	0,29 ± 0,08
post 120 Minuten	0,18 ± 0,05	0,13 ± 0,07

Tab.4: Legende zu Tabelle 4: ET=Essential-Tremor-Gruppe; Non-ET= Non-Essential-Gruppe Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

## 4.1 TETRAS

### 4.1.1 ET

#### 4.1.1.1 Äthanol

Wir untersuchten, ob sich bei den ET-Patienten der Tremor nach Alkoholgabe änderte. Dafür führten wir eine ANOVA mit Messwiederholungen (baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) durch. Es zeigte sich eine signifikante Besserung des Tremors nach Alkoholgabe ( $F_{(1,3)}=5,3$ ;  $p=0,023$ ) (siehe Abb.17).

#### 4.1.1.2 Plazebo

Wir eruierten, ob sich bei den ET-Patienten der Tremor nach Plazebogabe änderte. Dafür führten wir eine ANOVA mit Messwiederholungen (baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) durch. Es zeigte sich eine Besserung des Tremors nach Plazebogabe. Dieser Effekt war allerdings nicht signifikant ( $F_{(1,3)}=2,0$ ;  $p=0,183$ ) (siehe Abb.17).

#### 4.1.1.3 Äthanol versus Plazebo

Wir überprüften, ob sich bei den ET-Patienten der Tremor nach Alkoholgabe stärker änderte als unter Plazebogabe. Dafür führten wir eine ANOVA mit den Innersubjektfaktoren Messtag (Äthanol / Plazebo) und Messzeitpunkt (baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) durch. Die Interaktion Messtag x Messzeitpunkt war nicht signifikant ( $F_{(1,4, 4)}=2,2$ ;  $p=0,218$ ) (siehe Abb.17).

Zusammenfassend zeigte sich in der ET-Gruppe, gemessen an der TETRAS-P Skala, eine signifikante Besserung nach der Einnahme von Äthanol. Diese Änderung war aber nicht signifikant stärker als bei der Verabreichung des Plazebos.

## 4.1.2 Non-ET

### 4.1.2.1 Äthanol

Wir ermittelten, ob sich bei den Non-ET-Patienten der Tremor nach Alkoholgabe änderte. Dafür führten wir eine ANOVA mit Messwiederholungen (baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) durch. Es zeigte sich eine signifikante Besserung des Tremors nach Alkoholgabe ( $F_{(1,7, 17)}=11,4; p=0,001$ ) (siehe Abb.17).

### 4.1.2.2 Plazebo

Wir prüften, ob sich bei den Non-ET-Patienten der Tremor nach Plazebogabe änderte. Dafür führten wir eine ANOVA mit Messwiederholungen (baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) durch. Es zeigte sich eine Besserung des Tremors nach Plazebogabe. Dieser Effekt war signifikant ( $F_{(3,30)}=10,7; p<0,001$ ) (siehe Abb.17).

### 4.1.2.3 Äthanol versus Plazebo

Wir untersuchten, ob sich bei den Non-ET-Patienten der Tremor nach Alkoholgabe stärker änderte als nach Plazeboreichung. Dafür führten wir eine ANOVA mit den Innersubjektfaktoren Messtag (Äthanol / Plazebo) und Messzeitpunkt (baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) durch. Die Interaktion Messtag x Messzeitpunkt war nicht signifikant ( $F_{(3, 30)}=1,7; p=0,187$ ) (siehe Abb.17).

Zusammenfassend stellte sich in der Non-ET-Gruppe, gemessen an der TETRAS-P Skala, eine signifikante Besserung nach der Verabreichung von Äthanol dar. Diese Änderung war aber nicht signifikant stärker als nach der Einnahme des Plazebos.

## 4.1.3. ET versus Non-ET, Äthanol versus Plazebo

Entsprechend unserer Haupthypothese untersuchten wir, ob sich die Wirkung von Alkohol im Vergleich zu Plazebo, auf den Tremor gemessen, anhand der klinischen Tremorbeurteilungsskala (TETRAS-P), in den beiden Gruppen (ET, Non-ET) unterscheidet.

Dazu führten wir eine ANOVA mit Messwiederholungen mit den Innersubjektfaktoren Messtag (Äthanol / Plazebo) und Messzeitpunkt (baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (ET/ Non-ET) durch. Die Interaktion Messtag x Messzeitpunkt x Gruppe war nicht signifikant ( $F_{(1,13)}=1,6, p=0,2$ ).

## Wirkung von Alkohol versus Plazebo auf den Tremor bei ET und Non-ET gemessen an der TETRAS Skala

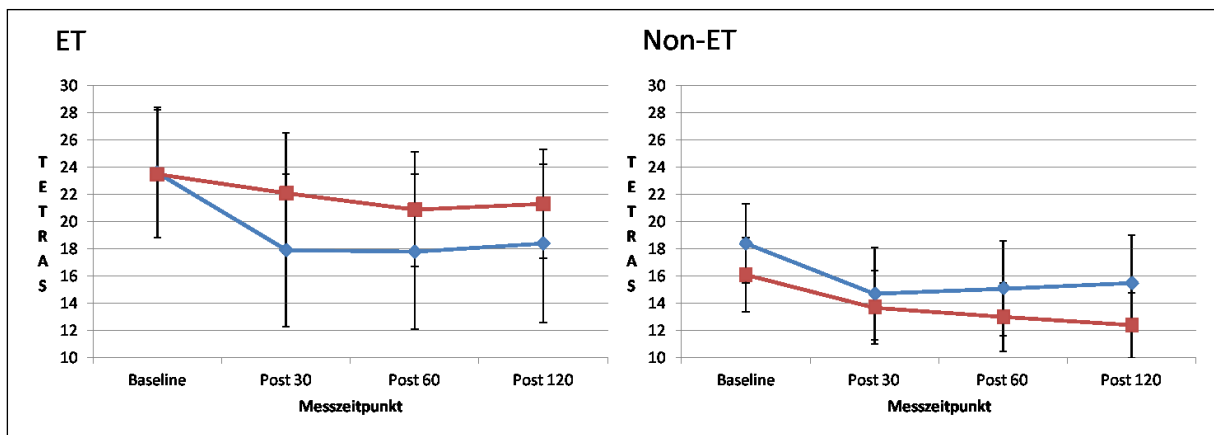


Abb.17: Legende zu Abb.17: Blaue Linien (Alkohol), Rote Linien (Plazebo). Datenpunkte entsprechen Mittelwerten. Fehlerindikatoren entsprechen Standardfehler.

## 4.2 VAS

### 4.2.1 ET

#### 4.2.1.1 Äthanol

Wir prüften, ob sich bei den ET-Patienten subjektiv der Tremor nach Alkoholgabe änderte. Dafür führten wir eine ANOVA mit Messwiederholungen (baseline / post 30 / post 60 /

post 120 Minuten) durch. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zur Besserung des Tremors nach Alkoholgabe ( $F_{(1,3)}=7,0; p=0,076$ ) (siehe Abb.18).

#### **4.2.1.2 Plazebo**

Wir untersuchten, ob sich bei den ET-Patienten subjektiv der Tremor nach Plazebogabe änderte. Dafür führten wir eine ANOVA mit Messwiederholungen (baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) durch. Es zeigte sich keine signifikante Besserung des Tremors nach Plazebogabe ( $F_{(3,9)}=2,3; p=0,144$ ) (siehe Abb.18).

#### **4.2.1.3 Äthanol versus Plazebo**

Des Weiteren wurde eruiert, ob sich bei den ET-Patienten der Tremor nach Alkoholgabe subjektiv stärker änderte als unter Plazeboverabreichung. Dafür führten wir eine ANOVA mit den Innersubjektfaktoren Messtag (Äthanol / Plazebo) und Messzeitpunkt (baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) durch. Die Interaktion Messtag x Messzeitpunkt war nicht signifikant ( $F_{(3, 9)}=2,6; p=0,114$ ) (siehe Abb.18).

Zusammenfassend zeigte sich in der ET-Gruppe, gemessen an der VAS Skala, ein nicht signifikanter Trend zur Besserung nach Äthanolapplikation. Diese Änderung war aber nicht signifikant stärker als nach Plazebogabe.

### **4.2.2 Non-ET**

#### **4.2.2.1 Äthanol**

Wir überprüften, ob sich bei den Non-ET-Patienten der Tremor subjektiv nach Alkoholgabe änderte. Dafür führten wir eine ANOVA mit Messwiederholungen (baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) durch. Es zeigte sich eine signifikante Besserung des Tremors nach Alkoholgabe ( $F_{(2, 20)}=6,1; p=0,008$ ) (siehe Abb.18).

#### **4.2.2.2 Plazebo**

Wir analysierten, ob sich bei den Non-ET-Patienten der Tremor subjektiv nach Plazeboapplikation änderte. Dafür führten wir eine ANOVA mit Messwiederholungen

(baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) durch. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zur Besserung des Tremors nach Plazebogabe ( $F_{(3,30)}=2,6; p=0.068$ ) (siehe Abb.18).

#### **4.2.2.3 Äthanol versus Plazebo**

Wir untersuchten, ob sich bei den Non-ET-Patienten subjektiv der Tremor nach Alkoholgabe stärker änderte als unter Plazebogabe. Dafür bedienten wir uns der ANOVA mit den Innersubjektfaktoren Messtag (Äthanol / Plazebo) und Messzeitpunkt (baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) durch. Die Interaktion Messtag x Messzeitpunkt war nicht signifikant ( $F_{(2, 17)}=1,4; p=0,269$ ) (siehe Abb.18).

Zusammenfassend war in der Non-ET-Gruppe, gemessen an der VAS Skala, eine signifikante Besserung nach Äthanolverabreichung zu beobachten. Diese Änderung war aber nicht signifikant stärker als nach Plazebogabe.

### **4.2.3 ET versus Non-ET, Äthanol versus Plazebo**

Wir prüften, ob sich die Wirkung von Alkohol im Vergleich zu Plazebo auf den Tremor, gemessen anhand der VAS Skala, in den beiden Gruppen (ET, Non-ET) unterscheidet.

Dazu führten wir eine ANOVA mit Messwiederholungen mit den Innersubjektfaktoren Messtag (Äthanol / Plazebo) und Messzeitpunkt (baseline / post 30 / post 60 / post 120 Minuten) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (ET/ Non-ET) durch. Die Interaktion Messtag x Messzeitpunkt x Gruppe war nicht signifikant ( $F_{(2,23)}=0,9, p=0,396$ ).

## Wirkung von Alkohol versus Plazebo auf den Tremor bei ET und Non-ET gemessen an VAS

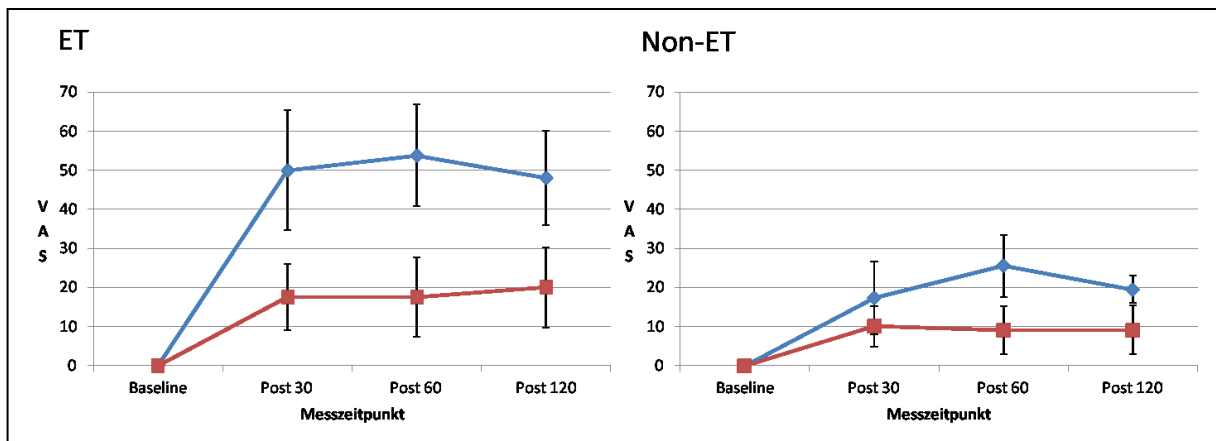


Abb.18: Legende zu Abb.18: Blaue Linien (Alkohol), Rote Linien (Plazebo). Datenpunkte entsprechen Mittelwerten. Fehlerindikatoren entsprechen Standardfehler.

### 4.3 Tremoranalyse (Akzelerometrie)

Wir definierten Ansprechen auf Äthanol als mindestens 25%ige Reduktion der Tremoramplitude (stärker betroffene Hand, Position mit stärkstem Tremor) zu den Zeitpunkten post 30 und post 60 Minuten. Chi-Quadrat-Test wurde durchgeführt, um die Anzahl der Responder/Non-Responder in beiden Gruppen zu vergleichen. Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

#### Tremoranalyse am Alkoholtag und Plazebotag

	Äthanol		Plazebo	
	Responder	Non-Responder	Responder	Non-Responder
ET (n=4)	2 (50%)	2 (50%)	1 (25%)	3 (75%)
Non-ET (n=11)	4 (36%)	7 (64%)	2 (18%)	9 (82%)

Tab.5: Legende zu Tab.5: ET=Essential-Tremor; Non-ET= Non-Essential-Tremor

## 5 Diskussion

Tremor ist ein ätiologisch unspezifisches Symptom und begleitet viele unterschiedliche Erkrankungen. Bestimmte Konstellationen von neurologischen Zusatzbefunden und anamnestischen Angaben zum Symptom Tremor lassen sich zu spezifischen Tremorsyndromen kombinieren. In manchen Fällen gestaltet es sich schwierig, eine exakte Diagnose zu stellen, da vor allem die Differenzierung zwischen unterschiedlichen Aktionstremores nicht immer eindeutig ist. Laut derzeit gültigen Richtlinien, gilt ein Ansprechen des Tremors auf Alkohol, als unterstützendes Kriterium für die Diagnose ET.

Diese Annahme beruht auf Ergebnissen von Studien, die eine Alkoholverbesserung des ET teilweise rein anamnestisch, teils nach Alkoholverabreichung gezeigt haben. So wurde das grundsätzlich positive Ansprechen des Tremors auf Alkohol bei ET-Patienten bereits von Jau-Shin Lou und Jankovic anhand anamnestischer Daten von über 350 Tremor-Patienten gezeigt. 144 der Patienten gaben an, Alkohol zu konsumieren und 66,7 % davon berichteten über eine Verbesserung der Tremorsymptomatik (20). Auch Koller et al. berichteten in ihrer Untersuchung von 678 Patienten mit essentiellen Tremor in 74% der Fälle von einem positiven Ansprechen auf Alkohol (23). Koller und Biary bestätigten dieses Ergebnis. 15 Patienten mit essentiellen Tremor, fünf Parkinson-Patienten und fünf Patienten mit cerebellärem Tremor wurden untersucht. In allen Fällen mit essentiellen Tremor kam es nach Verabreichung einer Äthanol-Infusion zu einer Amplitudenverringerng von zumindest 50%, wobei der Effekt für 30-60 Minuten anhielt. In der Placebogruppe kam es hier zu keiner wesentlichen Tremor-Veränderung (44). Growdon et al. untersuchten den peripheren und zentralen Effekt von Alkohol an fünf Patienten mit essentiellen Tremor. Es wurde eine Äthanol-Lösung von 100 – 500 mg in 20 cl Kochsalzlösung intraarteriell verabreicht. An einem weiteren Studientag bekamen dieselben Patienten 45 cc Alkohol in Form von 80%igem Wodka gemischt mit Orangensaft oral verabreicht. Bei der oralen Alkoholaufnahme konnte 10-15 Minuten später, bei jedem Patienten eine signifikante Amplitudenverringerng festgestellt werden und dieser Effekt hielt für ein bis drei Stunden an.

In der von Zeuner et al. 2003 veröffentlichten doppelblinden „Cross-over“-Studie wurde einerseits der Effekt von Äthanol mit andererseits dem von Diazepam auf den essentiellen

Tremor verglichen. Die Studie wurde an zwei verschiedenen Tagen durchgeführt. Die Patienten bekamen entweder eine 0,07 mg/kg Diazepam Kapsel und Orangensaft, 0,8 g/l Äthanol gemischt mit Orangensaft oder eine Placebo-Kapsel. Die Ergebnisse zeigten während der Alkohol-Periode eine Amplitudenverminderung, aber während der Diazepam-Periode zeigte sich eine Zunahme der Amplitude. Auf einen Vergleich mit der Placebogruppe wurde nicht näher eingegangen. Klebe et al. konnten in ihrer Studie mit 16 Patienten eine signifikante Besserung des Gangbildes, bei Patienten mit essentiellen Tremor, aufgrund der Gabe von Alkohol, nachweisen. Zusätzlich zur Ganganalyse, wurden auch Tremorfrequenz und Tremoramplitude vor und 30 Minuten nach der Alkoholeinnahme gemessen. Auch hier zeigte sich ein positives Ansprechen der Tremoramplitude (47). Auch in der jüngst, unter anderem zu diesem Thema, durchgeführten Studie von Knudsen et al. wurde mittels objektiver Messung die Verminderung der Tremorintensität nach Alkoholeinnahme bei ET-Patienten und des Weiteren die Umsetzbarkeit eines solchen Testes als sogenannter „home-test“ beschrieben. Bei zehn ET-Patienten wurde die Alkoholsensitivität objektiv ermittelt. 15 weitere Patienten mit essentiellen Tremor führten den Alkohol-Test selbst zu Hause durch. In beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante Tremorverminderung von bis zu 50%. Anhand der Resultate dieser Studie wird der „home-test“ als unterstützende Maßnahme für die Diagnose ET vorgeschlagen (53).

Unsere Daten unterstützen die zuvor beschriebenen Studien insofern, als auch wir ein positives Ansprechen des Tremors in der ET-Gruppe nachweisen konnten.

Dennoch, um Ansprechen auf Alkohol als differentialdiagnostisch hilfreiches Charakteristikum für den ET zu rechtfertigen, müsste ein fehlendes Ansprechen bei anderen – klinisch oft ähnlich imponierenden - Tremorsyndromen gezeigt werden. Solch vergleichende Studien wurden bisher nur wenige durchgeführt.

Rajput et al. beschrieben in einer Studie mit 39 Patienten nicht nur ein Tremor-supprimierendes Potential von Alkohol bei Patienten mit essentiellen Tremor, sondern auch eine Verbesserung des Aktionstremors unter Alkohol bei sieben von fünfzehn Parkinson-Patienten (46,6%). Es konnte einerseits gezeigt werden, dass alle Patienten, welche positiv auf Alkohol ansprachen, auch eine Linderung des Tremors unter Propranolol erfuhren. Andererseits wurde deutlich gemacht, dass Alkohol nicht nur bei

Patienten mit essentiellm Tremor einen positiven Effekt auf die Tremorsymptomatik hat (43).

Das vom ET am schwierigsten zu unterscheidende Tremorsyndrom ist der dystone Tremor. In Fällen, in denen klinischer Zweifel ob der Zuordnung zu ET oder DT besteht, wird meistens bei positivem Ansprechen auf Alkohol automatisch die Diagnose ET gestellt. Ob dies jedoch gerechtfertigt ist, wurde bisher noch nicht untersucht.

Wir haben hier jedoch erstmals gezeigt, dass sich eine gemischte Gruppe von IPS- und DT-Patienten bezüglich des Ansprechens auf Alkohol nicht vom ET unterscheidet. Eine Limitation für die Interpretation unserer Ergebnisse ist die bisher geringe Anzahl an Probanden, sodass eine Weiterführung der Studie mit größerer Fallzahl und schlussendlichem Vergleich von drei Gruppen (ET, IPS, DT) notwendig sein wird, um hier eine endgültige Dateninterpretation zu ermöglichen. Dennoch lassen bereits diese Ergebnisse an der Wertigkeit des Alkoholansprechens als differentialdiagnostisches Kriterium zweifeln. Die Bestätigung dieser Ergebnisse durch ein größeres Patientenkollektiv hätte weitreichende Folgen.

Es würde einerseits bedeuten, dass – da bisher Alkoholansprechen als starker Indikator für die Diagnose ET galt - ET wahrscheinlich im klinischen Alltag überdiagnostiziert wurde und eventuell ein Teil der Tremor-Patienten, da fehldiagnostiziert, nicht optimal therapiert wurden.

In diesem Zusammenhang ist auch eine derzeit in Untersuchung befindliche Substanz von Bedeutung: Derzeit wird hinsichtlich möglicher Medikamente, welche den tremorlindernden Effekt des Alkohols nachahmen sollen, ohne dabei die Nebenwirkungen von Äthanol hervorzurufen, intensiv geforscht. Im Harmalin-Tiermodell wurde, neben Äthanol, auch dem langkettigen Alkohol Octanol eine Tremor-mindernde Wirkung zugesprochen. Ähnlich wie Äthanol soll 1-Octanol niedrigschwellige Kalziumkanäle im Bereich des Nucleus olivaris inferior blockieren. Eine signifikante Tremorreduktion wurde 90 Minuten und 180 Minuten nach 1-Octanol-Gabe gemessen und dauerte bis zu sechs Stunden an. Im Gegensatz zu Äthanol kam es in den darauffolgenden 24 Stunden zu keinem Rebound-Phänomen (51). In einer rezenten plazebokontrollierten „Cross-over“-Studie an 19 Patienten mit essentiellm Tremor beobachteten Haubenberger et al., dass

sich zu den Messzeitpunkten 180 und 300 Minuten nach Einnahme von Octansäure, eine statistisch signifikante Abnahme der Tremoramplitude zeigte. Dieses Ergebnis muss jedoch erst in einer größeren Studie bestätigt werden, wobei auch die Überprüfung höherer Dosierungen geplant ist (52).

Sollten sich unsere Ergebnisse in einem größeren Patientenkollektiv bestätigen, wäre in Zukunft auch eine Überprüfung der Wirkung von Octansäure bei Parkinson-Patienten und Patienten mit dystonem Tremor indiziert.

Ein Überdiagnostizieren von Tremores als ET, bedingt durch Alkohol-Ansprechen, hätte jedoch nicht nur in Bezug auf die Therapie der Patienten eine Bedeutung, sondern man könnte weiter spekulieren, dass bisher Patienten als ET in Studien eingeschlossen worden waren, die eigentlich zum Beispiel einen DT hatten. Dies hätte zum Beispiel auch für genetische und epidemiologische Studien eine große Bedeutung.

Unsere Studie unterschied sich auch in anderen Aspekten von bisher durchgeführten Studien. Im Vergleich zu anderen Studien zum Thema Alkohol und Tremor, wurde in unserer Studie Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob sie subjektiv ein Ansprechen auf Alkohol im Alltag bemerkt hatten, was die Ursache dafür sein könnte, dass die mittels Akzelerometrie erhobene Ansprechrate auf Alkohol von 50% beim ET niedriger war als bisher in der Literatur beschrieben (20,23).

Als weitere Stärke unserer Arbeit ist zu nennen, dass wir, neben Alkohol, doppelblind auch die Wirkung von Plazebo auf den Tremor untersuchten. Ein Plazeboeffekt war in den meisten vorangegangenen Studien nicht berücksichtigt worden. Wir stellten fest dass, obwohl beide untersuchte Hauptgruppen (ET, Non-ET) eine signifikante Besserung nach Alkohol zeigten, dieser Effekt nicht signifikant stärker war als unter Plazebo. Daraus ergibt sich, dass der Placeboeffekt, bezüglich der Tremorlinderung nach Alkoholeinnahme, ein nicht zu vernachlässigender Faktor ist. Dies soll des Weiteren unterstreichen, dass Studien bezüglich Medikamente zur Tremorlinderung ohne entsprechende Plazebokontrolle, stets mit Vorsicht zu genießen sind.

Wie bereits kurz erwähnt, muss als Kritikpunkt dieser Arbeit die geringe Anzahl der untersuchten Probanden genannt werden. An der Studie nahmen bisher vier Patienten mit

essentiellen-, drei Patienten mit dystonem- und acht Patienten mit parkinsonoidem Tremor teil. Es ist jedoch geplant die Studie bis auf eine Gesamtzahl von vorerst 30 Probanden (10 pro Gruppe) weiterzuführen.

Die Mechanismen, welche beim ET zu einer Linderung durch Alkohol führen, werden aktuell nur unzureichend verstanden. Diskutiert wird unter anderem die Wirkung von Äthanol auf entsprechende postsynaptische Ionenkanäle im zentralen Nervensystem. Bestimmte K<sup>+</sup>-Kanäle spielen eine Schlüsselrolle bezüglich des automatisierten Depolarisations-Potentials der olivocerebellären Bahnen. Somit hat Äthanol durch die Interaktion mit verschiedenen Rezeptoren von Ionen-Kanälen und Neurotransmittern, unter anderem Einfluss auf die oliväre und cerebelläre Aktivität, welche vor allem beim essentiellen Tremor mitwirkt (38,39). Auch beim dystonen Tremor wird eine cerebelläre Beteiligung an der Entstehung des Tremors diskutiert, sodass hier ein, dem ET ähnlicher Mechanismus der Alkoholwirkung vermutet werden kann (61).

Zusammengefasst bestätigt unsere Arbeit die Ergebnisse bisheriger Studien, dass Patienten mit essentiellen Tremor eine Verbesserung des Tremors nach Alkoholkonsum zeigen. Aber, da ebenfalls Patienten mit Parkinson-Tremor, als auch mit dystonem Tremor ein positives Ansprechen auf Alkohol zeigten, widerlegt sie die Hypothese, dass ein mildernder Effekt von Alkohol auf die Tremorintensität nur bei Patienten mit essentiellen Tremor zu beobachten ist und somit als unterstützendes Kriterium für die Diagnose ET herangezogen werden kann. Des Weiteren zeigten wir einen ausgeprägten Plazeboeffekt bei Tremorpatienten. Nachdem die korrekte Diagnosestellung Voraussetzung für die richtige Therapie und bestmögliche Prognose ist, gilt es vor allem, bezüglich differentialdiagnostisch schwieriger Fragen, weitere Untersuchungen und Studien auf diesem Gebiet durchzuführen.

# Literaturverzeichnis

- (1) Deuschl G, Bain P. Klassifikation des Tremors.
- (2) "Petra Schwingenschuh". CliniCum Neuropsy - Das Medium für Psychiatrie und Neurologie. 2010 02/2010:48-50.
- (3) "Andres Ceballos-Baumann" , "Bastian Conrad". Tremor. Bewegungsstörungen. 2.Auflage ed.: Thieme, Stuttgart; 2005. p. 255-286.
- (4) "Karl, Zeiler" , "Eduard Auff". Tremor-Syndrome. Klinische Neurologie II: Die wichtigsten neurologischen Erkrankungen für Human- und Zahnmediziner. 2. Auflage ed.: Facultas Universitätsverlag; 2007. p. 180-184.
- (5) "Karl F. Masuhr" , "Marianne Neumann". Tremor; Parkinson-Erkrankung; Hepatische Enzephalopathie; psychosomatische Störungen. In: "Dr. med. Alexander Bob" , "Dr. med. Konstantin Bob", editor. Duale-Reihe Neurologie. 6. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2007. p. 88-89; 199-207; 252-256; 545-551.
- (6) "Klaus Poeck" , "Werner Hacke". Tremor. Neurologie. 12. Auflage ed.: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co.; 2006. p. 530-535.
- (7) Smaga S. Tremor. Am Fam Physician 2003 Oct 15;68(8):1545-1552.
- (8) "Karl Zeiler" , "Eduard Auff" , "Lüder Deecke". unwillkürliche Bewegungen. Klinische Neurologie I: Grundlagen für Human- und Zahnmediziner. 2. Auflage ed.: Facultas Universitätsverlag; 2006. p. 34-39.
- (9) Ulrich Harten. Mechanische Schwingungen und Wellen. Physik für Mediziner. 12. Auflage ed.: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007. p. 102-117.
- (10) Hallett M. Overview of human tremor physiology. Mov Disord 1998;13 Suppl 3:43-48.
- (11) Puschmann A, Wszolek ZK. Diagnosis and treatment of common forms of tremor. Semin Neurol 2011 Feb;31(1):65-77.
- (12) 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.
- (13) Reinhard Rohkamm. Tremor. Taschenatlas Neurologie. 3. Auflage ed.: Thieme, Stuttgart; 2008. p. 138-140.
- (14) "Mumenthaler Marco" , "Mattle Heinrich". extrapyramidale Syndrome. Neurologie. 12. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag Stuttgart . New York; 2008. p. 200-236.

- (15) "Marco Mumenthaler , Heinrich Mattle". Tremor. Neurologie. 11. Auflage ed.: Thieme, Stuttgart; 2002. p. 270-273.
- (16) "Mattle Heinrich" , "Mumenthaler Marco". Kurzlehrbuch Neurologie. 3. Auflage ed.: George Thieme Verlag Stuttgart . New York; 2011.
- (17) Louis ED, Wendt KJ, Pullman SL, Ford B. Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor. Arch Neurol 1998 Dec;55(12):1553-1559.
- (18) Louis ED, Barnes LF, Ford B, Pullman SL, Yu Q. Ethnic differences in essential tremor. Arch Neurol 2000 May;57(5):723-727.
- (19) Louis ED, Ford B, Barnes LF. Clinical subtypes of essential tremor. Arch Neurol 2000 Aug;57(8):1194-1198.
- (20) Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. (0028-3878; 0028-3878).
- (21) Quinn NP, Schneider SA, Schwingenschuh P, Bhatia KP. Tremor--some controversial aspects. Mov Disord 2011 Jan;26(1):18-23.
- (22) Fekete R, Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. Mov Disord 2011 Feb 15;26(3):391-398.
- (23) Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. (0364-5134; 0364-5134).
- (24) Raethjen J, Deuschl G. Tremor. (1473-6551; 1080-8248).
- (25) Zeuner KE, Molloy FM, Shoge RO, Goldstein SR, Wesley R, Hallett M. Effect of ethanol on the central oscillator in essential tremor. Mov Disord 2003 Nov;18(11):1280-1285.
- (26) Axelrad JE, Louis ED, Honig LS, Flores I, Ross GW, Pahwa R, et al. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study. Arch Neurol 2008 Jan;65(1):101-107.
- (27) Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, Lawton A, Moskowitz C, Ford B, et al. Essential tremor associated with pathologic changes in the cerebellum. Arch Neurol 2006 Aug;63(8):1189-1193.
- (28) Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? Arch Neurol 2009 Oct;66(10):1202-1208.
- (29) Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. Mov Disord 2002;17 Suppl 3:S41-8.

- (30) Louis ED, Ford B, Wendt KJ, Cameron G. Clinical characteristics of essential tremor: data from a community-based study. *Mov Disord* 1998 Sep;13(5):803-808.
- (31) Marija Krzovska. Parkinson-Syndrome. *Neurologie-Basics*. 1. Auflage ed.: Urban & Fischer Verlag; 2006. p. 93-97.
- (32) Schwingenschuh P, Ruge D, Edwards MJ, Terranova C, Katschnig P, Carrillo F, Silveira-Moriyama L, Schneider SA, Kägi G, Palomar FJ, Talelli P, Dickson J, Lees AJ, Quinn N, Mir P, Rothwell JC, Bhatia KP. Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. (1531-8257; 0885-3185).
- (33) Dafotakis M, Schonfeldt-Lecuona C, Fink GR, Nowak DA. Psychogenic tremor. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2008 Nov;76(11):647-654.
- (34) Krack P, Mehdorn H,M., Müller D, Benabid A –L, Deuschl G, Pollak P. Tiefe Hirnstimulation bei M. Parkinson, Tremor und Dystonie: Patientenselektion.
- (35) Krack P, Müller D, Mehdorn H,M., Deuschl G. Chirurgische Behandlung von Bewegungsstörungen.
- (36) Florian Hornbach, Isabelle Moc, Nadine Schneider, Christian Grillhösl, Silke Berghold, Gerd Lindenmeier. *der Alkoholstoffwechsel. Biochemie des Menschen*. 3. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG; 2005. p. 543-545.
- (37) W. Böcker, H. Denk, Ph. U. Heitz, H. Molch. *toxische und medikamentöse Leberschäden. Pathologie*. 4. Auflage ed.: Urban & Fischer Verlag; 2008. p. 797-799.
- (38) Mostile G, Jankovic J. Alcohol in essential tremor and other movement disorders. *Mov Disord* 2010 Oct 30;25(14):2274-2284.
- (39) Dr. Dietrich Haubenberger, Prof. Dr. Eduard Auff. Essentieller Tremor - ein Update. P-aktuell: Information zu Morbus Parkinson und extrapyramidalen Bewegungsstörungen; Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft 2008 2/2008.
- (40) Louis ED, Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F. Population-based study of baseline ethanol consumption and risk of incident essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 May;80(5):494-497.
- (41) Anouti A, Koller WC. Tremor disorders. Diagnosis and management. *West J Med* 1995 Jun;162(6):510-513.
- (42) Brust JC. Substance abuse and movement disorders. (1531-8257; 0885-3185).
- (43) Rajput AH, Jamieson H, Hirsh S, Quraishi A. Relative efficacy of alcohol and propranolol in action tremor. (0317-1671; 0317-1671).
- (44) Koller WC, Biary N. Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. (0028-3878; 0028-3878).

- (45) Growdon JH, Shahani BT, Young RR. The effect of alcohol on essential tremor. (0028-3878; 0028-3878).
- (46) Zeuner KE, Molloy FM, Shoge RO, Goldstein SR, Wesley R, Hallett M. Effect of ethanol on the central oscillator in essential tremor. (0885-3185; 0885-3185).
- (47) Klebe S, Stolze H, Gensing K, Volkmann J, Wenzelburger R, Deuschl G. Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor. (1526-632; 0028-3878).
- (48) Boecker H, Wills AJ, Ceballos-Baumann A, Samuel M, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. (0364-5134; 0364-5134).
- (49) Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L, Luchsinger JA, Factor-Litvak P, Parides M. Semiquantitative study of current coffee, caffeine, and ethanol intake in essential tremor cases and controls. (0885-3185; 0885-3185).
- (50) Zoethout RW, Iannone R, Bloem BR, Palcza J, Murphy G, Chodakewitz J, Buntinx A, Gottesdiener K, Marsilio S, Rosen L, van Dyck K, Louis ED, Cohen AF, Schoemaker RC, Tokita S, Sato N, Koblan KS, Hargreaves RH, Renger J, van Gerven JM. The effects of a novel histamine-3 receptor inverse agonist on essential tremor in comparison to stable levels of alcohol. (1461-7285; 0269-8811).
- (51) Nahab FB, Wittevrongel L, Ippolito D, Toro C, Grimes GJ, Starling J, Potti G, Haubenberger D, Bowen D, Buchwald P, Dong C, Kalowitz D, Hallett M. An Open-Label, Single-Dose, Crossover Study of the Pharmacokinetics and Metabolism of Two Oral Formulations of 1-Octanol in Patients with Essential Tremor. (1878-7479; 1878-7479).
- (52) D. Haubenberger, G.J. McCrossin, S. Auh, C. Lungu, L. Scheider, F.B. Nahab, E. Considine, M. Hallett. Safety and efficacy of octanoic acid in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 2011(Vol 26):Suppl. 2: S241.
- (53) Knudsen K, Lorenz D, Deuschl G. A clinical test for the alcohol sensitivity of essential tremor. (1531-8257; 0885-3185).
- (54) Elble RJ, Comella S, Fahn S, et al. The essential tremor rating assessment scale (TETRAS). *Mov Disord* 2008;23(Suppl 1):S357. .
- (55) Mostile G, Giuffrida JP, Adam OR, Davidson A, Jankovic J. Correlation between Kinesia system assessments and clinical tremor scores in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2010 Sep 15;25(12):1938-1943.
- (56) Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008 Nov 15;23(15):2129-2170.

- (57) Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 2007 Jan;22(1):41-47.
- (58) Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T, Dystonia Study Group. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Mov Disord* 2003 Mar;18(3):303-312.
- (59) Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985 Jan;35(1):73-77.
- (60) Fahn S. Assessment of the primary dystonias. In: Munsat TL, editor. *Quantification of neurological deficit*. London: Butterworth; 1989. p 241–270. .
- (61) Sadnicka A, Hoffland BS, Bhatia KP, van de Warrenburg BP, Edwards MJ. The cerebellum in dystonia - help or hindrance? *Clin Neurophysiol* 2012 Jan;123(1):65-70.

# Anhang

## Anhang 1: The Essential Tremor Rating Assessment Scale

### Instructions TETRAS ADL

#### 1. Speaking

0 = Normal.

1 = Slight voice tremulousness, only when "nervous".

2 = Mild voice tremor. All words easily understood.

3 = Moderate voice tremor. Some words difficult to understand.

4 = Severe voice tremor. Most words difficult to understand.

#### 2. Feeding with a spoon

0 = Normal.

1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with feeding with a spoon.

2 = Mildly abnormal. Spills a little.

3 = Moderately abnormal. Spills a lot or changes strategy to complete task such as using two hands or leaning over.

4 = Severely abnormal. Cannot feed with a spoon.

#### 3. Drinking from a glass

0 = Normal.

1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with drinking from a glass.

2 = Mildly abnormal. Spills a little.

3 = Moderately abnormal. Spills a lot or changes strategy to complete task such as using two hands or leaning over.

4 = Severely abnormal. Cannot drink from a glass or uses straw or sippy cup.

#### 4. Hygiene

0 = Normal.

1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with hygiene.

2 = Mildly abnormal. Some difficulty but can complete task.

3 = Moderately abnormal. Unable to do most fine tasks such as putting on lipstick or shaving unless changes strategy such as using two hands or using the less affected hand.

4 = Severely abnormal. Cannot complete hygiene activities independently.

#### 5. Dressing

0 = Normal.

1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with dressing.

2 = Mildly abnormal. Able to do everything but has difficulty due to tremor.

3 = Moderately abnormal. Unable to do most dressing unless uses strategy such as using Velcro, buttoning shirt before putting it on or avoiding shoes with laces.

4 = Severely abnormal. Cannot dress independently.

#### 6. Pouring

0 = Normal.

1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with pouring.

2 = Mildly abnormal. Must be very careful to avoid spilling but may spill occasionally.

3 = Moderately abnormal. Must use two hands or uses other strategies to avoid spilling.

4 = Severely abnormal. Cannot pour.

#### 7. Carrying food trays, plates or similar items

0 = Normal.

1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not interfere with carrying food trays, plates or similar items.

2 = Mildly abnormal. Must be very careful to avoid spilling items on food tray.

3 = Moderately abnormal. Uses strategies such as holding tightly against body to carry.

4 = Severely abnormal. Cannot carry food trays or similar items.

#### 8. Using Keys

0 = Normal.

1 = Slightly abnormal. Tremor is present but can insert key with one hand without difficulty.

2 = Mildly abnormal. Commonly misses target but still routinely puts key in lock with one hand.

3 = Moderately abnormal. Needs to use two hands or other strategies to put key in lock.

4 = Severely abnormal. Cannot put key in lock

#### 9. Writing

0 = Normal.

1 = Slightly abnormal. Tremor present but does not interfere with writing.

2 = Mildly abnormal. Difficulty writing due to the tremor.

3 = Moderately abnormal. Cannot write without using strategies such as holding the writing hand with the other hand, holding pen differently or using large pen.

4 = Severely abnormal. Cannot write.

#### 10. Working. If patient is retired, ask as if they were still working. If the patient is a housewife, ask the question as it relates to housework:

0 = Normal .

1 = Slightly abnormal. Tremor is present but does not affect performance at work or at home.

2 = Mildly abnormal. Tremor interferes with work; able to do everything, but with errors. .

3 = Moderately abnormal. Unable to continue working without using strategies such as changing jobs or using special equipment.

4 = Severely abnormal. Cannot perform any job or household work.

#### 11. Overall disability with the most affected task (Name task, e.g. Using computer mouse, writing, etc) Task \_\_\_\_\_

0 = Normal.

1 = Slightly abnormal. Tremor present but does not affect task.

2 = Mildly abnormal. Tremor interferes with task but is still able to perform task.

3 = Moderately abnormal. Can do task but must use strategies.

4 = Severely abnormal. Cannot do the task.

#### 12. Social Impact

0 = None

1 = Aware of tremor, but it does not affect lifestyle or professional life.

2 = Feels embarrassed by tremor in some social situations or professional meetings.

3 = Avoids participating in some social situations or professional meetings because of tremor.

4 = Avoids participating in most social situations or professional meetings because of tremor.

## Instructions TETRAS Performance

Scoring is 0 – 4. For most items, the scores are defined only by whole numbers, but 0.5 increments may be used if you believe the rating is between two whole number ratings and cannot be reconciled to a whole number. Each 0.5 increment in rating is specifically defined for the assessment of upper limb postural and kinetic tremor and the dot approximation task (items 4 and 8). All items of the examination, except standing tremor, are performed with the patient seated comfortably. For each item, score the highest amplitude seen at any point during the exam. Instruct patients not to attempt to suppress the tremor, but to let it come out.

### 1. Head tremor

The head is rotated fully left and right and then observed for 10s in mid position. Patient then is instructed to gaze fully to the left and then to the right with the head in mid position. The nose should be used as the landmark to assess and rate the largest amplitude excursions during the examination.

- 0 = no tremor
- 1 = slight tremor (< 0.5 cm)
- 2 = mild tremor (0.5- < 2.5 cm)
- 3 = moderate tremor (2.5-5 cm)
- 4 = severe or disfiguring tremor (> 5 cm)

### 2. Face (including jaw) tremor

Smile, close eyes, open mouth, purse lips. The highest amplitude of the most involved facial anatomy is scored, regardless of whether it occurs during rest or activation. Repetitive blinking or eye fluttering should not be considered as part of facial tremor.

- 0 = no tremor
- 1 = slight; barely perceptible tremor
- 2 = mild; noticeable tremor
- 3 = moderate; obvious tremor, present in most voluntary facial contractions
- 4 = severe; gross disfiguring tremor

### 3. Voice tremor

First ask subject to produce an extended “aaah” sound and “eee” sound for 5 seconds each. Then assess speech during normal conversation by asking patients “How do you spend your average day?”.

- 0 = no tremor
- 1 = slight: tremor during aaah, and eee and no tremor during speech
- 2 = mild: tremor in “aaah” and “eee” and minimal tremor in speech
- 3 = moderate: obvious tremor in speech that is fully intelligible
- 4 = severe: some words difficult to understand

### 4. Upper limb tremor

Tremor is assessed during three maneuvers: forward horizontal reach posture, lateral “wing beating” posture and finger-nose-finger testing. Each upper limb is scored separately. The forward horizontal reach posture is held for 5 seconds. The lateral wing beating posture is held for 20 seconds. The finger-nose-finger movement is executed three times. Amplitude assessment should be estimated using the maximally displaced point of the hand at the point of greatest displacement along any single plane. For example, the amplitude of a pure supination-pronation tremor, pivoting around the wrist would be assessed at either the thumb or fifth digit.

- a. Forward outstretched postural tremor: Subjects should bring their arms forward, slightly lateral to midline and parallel to the ground. The wrist should also be straight and the fingers abducted so that they do not touch each other.
- b. Lateral “wing beating” postural tremor: Subjects will abduct their arms parallel to the ground and flex the elbows so that the two hands do not quite touch each other and are at the level of the nose. The fingers are abducted so that they do not touch each other. The posture should be held for 20 seconds.
- c. Kinetic tremor: Subjects extend only their index finger. They then touch a set object or the examiners finger located to the full extent of their reach, which is located at the same height (parallel to the ground) and slightly lateral to the midline. Subjects then touch their own nose (or chin if the tremor is severe) and repeat this back and forth three times. Only the position along the trajectory of greatest tremor amplitude is assessed. This will typically be either at the nose or at the point of full limb extension.

For all three hand tremor ratings

- 0 = no tremor
- 1 = tremor is barely visible
- 1.5 = tremor is visible, but less than 1 cm
- 2 = tremor is 1- < 3 cm amplitude
- 2.5 = tremor is 3- < 5 cm amplitude

- 3 = tremor is 5- < 10 cm amplitude
- 3.5 = tremor is 10- < 20 cm amplitude
- 4 = tremor is  $\geq$  20 cm amplitude

### 5. Lower limb tremor:

Raise each lower limb horizontally parallel to the ground for 5 seconds. Then perform a standard heel to shin maneuver with each leg, three times. The maximum tremor in either maneuver is scored, and only the limb with the largest tremor is scored. Tremor may exist in any part of the limb, including foot.

- 0 = no tremor
- 1 = slight: barely perceptible
- 2 = mild, less than 1 cm at any point
- 3 = moderate tremor, less than 5 cm at any point
- 4 = severe tremor, greater than 5 cm

### 6. Archimedes spirals

Demonstrate how to draw Archimedes spiral that approximately fills  $\frac{1}{4}$  of an unlined page of standard (letter) paper. The lines of the spiral should be approximately 1.3 cm (0.5 inch) apart. Then ask the subject to copy the spiral. Score each hand separately. Use a ballpoint pen. The pen should be held such that no part of the limb touches the table. Secure the paper on the table in a location that is suitable for the patient’s style of drawing. Score the tremor in the spiral, not the movement of the limb.

- 0 = normal
- 1 = slight: tremor barely visible.
- 2 = mild: obvious tremor
- 3 = moderate: portions of figure not recognizable.
- 4 = severe: figure not recognizable

### 7. Handwriting

Have patient write the standard sentence “This is a sample of my best handwriting” using the dominant hand only. Patients must write cursively (i.e., no printing). They cannot hold or stabilize their hand with the other hand. Use a ballpoint pen. Secure the paper on the table in a location that is suitable for the patient’s style of writing. Score the tremor in the writing, not the movement of the limb.

- 0 = normal
- 1 = slight: untidy due to tremor that is barely visible.
- 2 = mild: legible, but with considerable tremor.
- 3 = moderate: some words illegible.
- 4 = severe: completely illegible

### 8. Dot approximation task

The examiner makes a dot or X and instructs the subject to hold the tip of the pen “as close as possible to the dot (or center of an X) without touching it, (ideally approximately 1 mm) for 10 seconds”. Each hand is scored separately.

- 0 = no tremor
- 1 = tremor is barely visible
- 1.5 = tremor is visible, but less than 1 cm
- 2 = tremor is 1- < 3 cm amplitude
- 2.5 = tremor is 3- < 5 cm amplitude
- 3 = tremor is 5- < 10 cm amplitude
- 3.5 = tremor is 10- < 20 cm amplitude
- 4 = tremor is  $\geq$  20 cm amplitude

### 9. Standing tremor

Subjects are standing, unaided if possible. The knees are 10-20 cm apart and are flexed 10-20°. The arms are down at the subject’s side. Tremor is assessed at any point on the legs or trunk

- 0 = no tremor
- 1 = barely perceptible tremor
- 2 = obvious but mild tremor, does not cause instability
- 3 = moderate tremor, impairs stability of stance
- 4 = severe tremor, unable to stand without assistance

## Anhang 2: Movement Disorder Society Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale

### MDS-UPDRS

The *Movement Disorder Society* (MDS)-sponsored new version of the UPDRS is founded on the critique that was formulated by the Task Force for Rating Scales in Parkinson's disease (*Mov Disord* 2003;18:738-750). Thereafter, the MDS recruited a Chairperson to organize a program to provide the Movement Disorder community with a new version of the UPDRS that would maintain the overall format of the original UPDRS, but address issues identified in the critique as weaknesses and ambiguities. The Chairperson identified subcommittees with chairs and members. Each part was written by the appropriate subcommittee members and then reviewed and ratified by the entire group. These members are listed below.

The MDS-UPDRS has four parts: Part I (non-motor experiences of daily living), Part II (motor experiences of daily living), Part III (motor examination) and Part IV (motor complications). Part I has two components: IA concerns a number of behaviors that are assessed by the investigator with all pertinent information from patients and caregivers, and IB is completed by the patient with or without the aid of the caregiver, but independently of the investigator. These sections can, however, be reviewed by the rater to ensure that all questions are answered clearly and the rater can help explain any perceived ambiguities. Part II is designed to be a self-administered questionnaire like Part IB, but can be reviewed by the investigator to ensure completeness and clarity. Of note, the official versions of Part IA, Part IB and Part II of the MDS-UPDRS do not have separate on or off ratings. However, for individual programs or protocols the same questions can be used separately for on and off. Part III has instructions for the rater to give or demonstrate to the patient; it is completed by the rater. Part IV has instructions for the rater and also instructions to be read to the patient. This part integrates patient-derived information with the rater's clinical observations and judgments and is completed by the rater.

The authors of this new version are:

Chairperson: Christopher G. Goetz  
Part I: Werner Poewe (chair), Bruno Dubois, Anette Schrag  
Part II: Matthew B. Stern (chair), Anthony E. Lang, Peter A. LeWitt  
Part III: Stanley Fahn (chair), Joseph Jankovic, C. Warren Olanow  
Part IV: Pablo Martínez-Martin (chair), Andrew Lees, Olivier Rascol, Bob van Hilten  
Development Standards: Glenn T. Stebbins (chair), Robert Holloway, David Nyenhuis  
Appendices: Cristina Sampaio (chair), Richard Dodel, Jaime Kulisevsky  
Statistical Testing: Barbara Tilley (chair), Sue Leurgans, Jean Teresi,  
Consultant: Stephanie Shaftman, Nancy LaPelle

Contact person: Christopher G. Goetz, MD  
Rush University Medical Center  
1725 W. Harrison Street, Suite 755  
Chicago, IL USA 60612

Telephone 312-942-8016  
Email: [cgoetz@rush.edu](mailto:cgoetz@rush.edu)

July 1, 2008

## Part I: Non-Motor Aspects of Experiences of Daily Living (nM-EDL)

**Overview:** This portion of the scale assesses the non-motor impact of Parkinson's disease (PD) on patients' experiences of daily living. There are 13 questions. Part 1A is administered by the rater (six questions) and focuses on complex behaviors. Part 1B is a component of the self-administered Patient Questionnaire that covers seven questions on non-motor experiences of daily living.

### Part 1A:

In administering Part 1A, the examiner should use the following guidelines:

1. Mark at the top of the form the primary data source as patient, caregiver, or patient and caregiver in equal proportion.
2. The response to each item should refer to a period encompassing the prior week including the day on which the information is collected.
3. All items must have an integer rating (no half points, no missing scores). In the event that an item does not apply or cannot be rated (e.g., amputee who cannot walk), the item is marked UR for Unable to Rate.
4. The answers should reflect the usual level of function and words such as "usually", "generally", "most of the time" can be used with patients.
5. Each question has a text for you to read (Instructions to patients/caregiver). After that statement, you can elaborate and probe based on the target symptoms outlined in the Instructions to examiner. You should NOT READ the RATING OPTIONS to the patient/caregiver, because these are written in medical terminology. From the interview and probing, you will use your medical judgment to arrive at the best response.
6. Patients may have co-morbidities and other medical conditions that can affect their function. You and the patient must rate the problem as it exists and do not attempt to separate elements due to Parkinson's disease from other conditions.

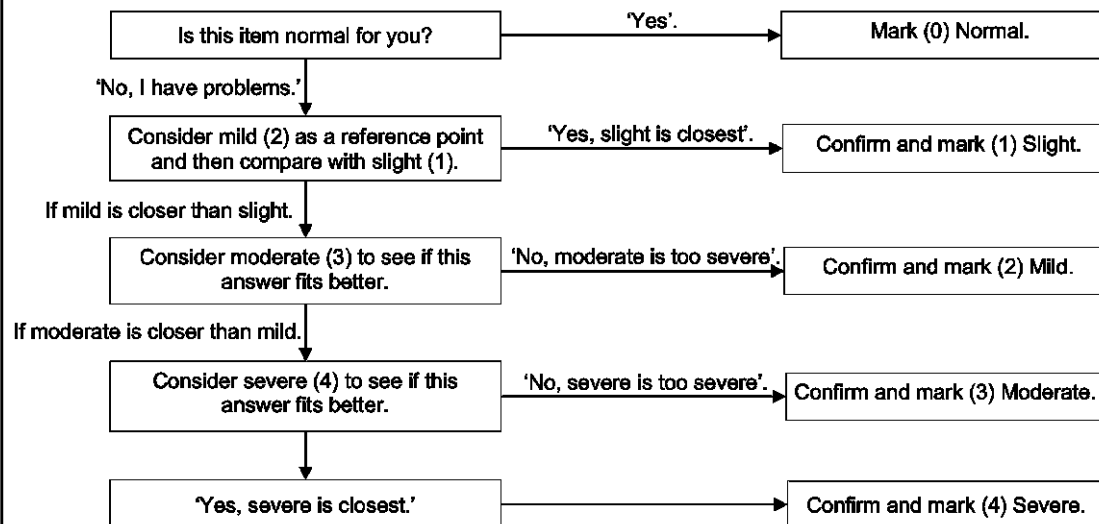
### EXAMPLE OF NAVIGATING THROUGH THE RESPONSE OPTIONS FOR PART 1A

**Suggested strategies for obtaining the most accurate answer:**

After reading the instructions to the patient, you will need to probe the entire domain under discussion to determine Normal vs. problematic: If your questions do not identify any problem in this domain, record 0 and move on to the next question.

If your questions identify a problem in this domain, you should work next with a reference anchor at the mid-range (option 2 or Mild) to find out if the patient functions at this level, better or worse. You will not be reading the choices of responses to the patient as the responses use clinical terminology. You will be asking enough probing questions to determine the response that should be coded.

Work up and down the options with the patient to identify the most accurate response, giving a final check by excluding the options above and below the selected response.



_____ Patient Name or Subject ID	_____ Site ID	_____ - _____ - _____ (mm-dd-yyyy) Assessment Date	_____ Investigator's Initials
-------------------------------------	------------------	--	----------------------------------

**MDS UPDRS**  
**Part I: Non-Motor Aspects of Experiences of Daily Living (nM-EDL)**

**Part 1A: Complex behaviors: [completed by rater]**

Primary source of information:

- Patient
  Caregiver
  Patient and Caregiver in Equal Proportion

To be read to the patient: I am going to ask you six questions about behaviors that you may or may not experience. Some questions concern common problems and some concern uncommon ones. If you have a problem in one of the areas, please choose the best response that describes how you have felt MOST OF THE TIME during the PAST WEEK. If you are not bothered by a problem, you can simply respond NO. I am trying to be thorough, so I may ask questions that have nothing to do with you.

**1.1 COGNITIVE IMPAIRMENT**

**SCORE**

**Instructions to examiner:** Consider all types of altered level of cognitive function including cognitive slowing, impaired reasoning, memory loss, deficits in attention and orientation. Rate their impact on activities of daily living as perceived by the patient and/or caregiver.

*Instructions to patients [and caregiver]: Over the past week have you had problems remembering things, following conversations, paying attention, thinking clearly, or finding your way around the house or in town? [If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information]*

- 0: Normal: No cognitive impairment.
- 1: Slight: Impairment appreciated by patient or caregiver with no concrete interference with the patient's ability to carry out normal activities and social interactions.
- 2: Mild: Clinically evident cognitive dysfunction, but only minimal interference with the patient's ability to carry out normal activities and social interactions.
- 3: Moderate: Cognitive deficits interfere with but do not preclude the patient's ability to carry out normal activities and social interactions.
- 4: Severe: Cognitive dysfunction precludes the patient's ability to carry out normal activities and social interactions.

1.2 HALLUCINATIONS AND PSYCHOSIS	SCORE
<p><b>Instructions to examiner:</b> Consider both illusions (misinterpretations of real stimuli) and hallucinations (spontaneous false sensations). Consider all major sensory domains (visual, auditory, tactile, olfactory and gustatory). Determine presence of unformed (for example sense of presence or fleeting false impressions) as well as formed (fully developed and detailed) sensations. Rate the patients insight into hallucinations and identify delusions and psychotic thinking.</p> <p><b>Instructions to patients [and caregiver]:</b> <i>Over the past week have you seen, heard, smelled or felt things that were not really there? [If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information]</i></p> <p>0: Normal: No hallucinations or psychotic behaviour.</p> <p>1: Slight: Illusions or non-formed hallucinations, but patient recognizes them without loss of insight.</p> <p>2: Mild: Formed hallucinations independent of environmental stimuli. No loss of insight.</p> <p>3: Moderate: Formed hallucinations with loss of insight.</p> <p>4: Severe: Patient has delusions or paranoia.</p>	<input data-bbox="1254 562 1321 629" type="text"/>
<p><b>1.3 DEPRESSED MOOD</b></p> <p><b>Instructions to examiner:</b> Consider low mood, sadness, hopelessness, feelings of emptiness or loss of enjoyment. Determine their presence and duration over the past week and rate their interference with the patient's ability to carry out daily routines and engage in social interactions.</p> <p><b>Instruction to the patient (and caregiver):</b> <i>Over the past week have you felt low, sad, hopeless or unable to enjoy things? If yes, was this feeling for longer than one day at a time? Did it make it difficult for you carry out your usual activities or to be with people? If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information]</i></p> <p>0: Normal: No depressed mood.</p> <p>1: Slight: Episodes of depressed mood that are not sustained for more than one day at a time. No interference with patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p> <p>2: Mild: Depressed mood that is sustained over days, but without interference with normal activities and social interactions.</p> <p>3: Moderate: Depressed mood that interferes with, but does not preclude, the patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p> <p>4: Severe: Depressed mood precludes patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p>	<input data-bbox="1254 1323 1321 1391" type="text"/>

1.4 ANXIOUS MOOD	SCORE
<p><b>Instructions to examiner:</b> Determine nervous, tense, worried or anxious feelings (including panic attacks) over the past week and rate their duration and interference with the patient's ability to carry out daily routines and engage in social interactions.</p> <p><b>Instructions to patients (and caregiver):</b> Over the past week have you felt nervous, worried or tense? If yes, was this feeling for longer than one day at a time? Did it make it difficult for you to follow your usual activities or to be with other people? [If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information.]</p> <p>0: Normal: No anxious feelings.</p> <p>1: Slight: Anxious feelings present but not sustained for more than one day at a time. No interference with patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p> <p>2: Mild: Anxious feelings are sustained over more than one day at a time, but without interference with patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p> <p>3: Moderate: Anxious feelings interfere with, but do not preclude, the patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p> <p>4: Severe: Anxious feelings preclude patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p>	<input data-bbox="1289 546 1358 613" type="text"/>
<p><b>1.5 APATHY</b></p> <p><b>Instructions to examiner:</b> Consider level of spontaneous activity, assertiveness, motivation and initiative and rate the impact of reduced levels on performance of daily routines and social interactions. Here the examiner should attempt to distinguish between apathy and similar symptoms that are best explained by depression.</p> <p><b>Instructions to patients (and caregiver):</b> Over the past week, have you felt indifferent to doing activities or being with people? If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information.]</p> <p>0: Normal: No apathy.</p> <p>1: Slight: Apathy appreciated by patient and/or caregiver, but no interference with daily activities and social interactions.</p> <p>2: Mild: Apathy interferes with isolated activities and social interactions.</p> <p>3: Moderate: Apathy interferes with most activities and social interactions.</p> <p>4: Severe: Passive and withdrawn, complete loss of initiative.</p>	<input data-bbox="1289 1357 1358 1424" type="text"/>

1.6 FEATURES OF DOPAMINE DYSREGULATION SYNDROME	SCORE
<p><b>Instructions to examiner:</b> Consider involvement in a variety of activities including atypical or excessive gambling (e.g. casinos or lottery tickets), atypical or excessive sexual drive or interests (e.g., unusual interest in pornography, masturbation, sexual demands on partner), other repetitive activities (e.g. hobbies, dismantling objects, sorting or organizing), or taking extra non-prescribed medication for non-physical reasons (i.e., addictive behavior). Rate the impact of such abnormal activities/behaviors on the patient's personal life and on his family and social relations (including need to borrow money or other financial difficulties like withdrawal of credit cards, major family conflicts, lost time from work, or missed meals or sleep because of the activity).</p> <p><b>Instructions to patients [and caregiver]:</b> Over the past week, have you had unusually strong urges that are hard to control? Do you feel driven to do or think about something and find it hard to stop? [Give patient examples such as gambling, cleaning, using the computer, taking extra medicine, obsessing about food or sex, all depending on the patients.</p> <p>0: Normal: No problems present.</p> <p>1: Slight: Problems are present but usually do not cause any difficulties for the patient or family/caregiver.</p> <p>2: Mild: Problems are present and usually cause a few difficulties in the patient's personal and family life.</p> <p>3: Moderate: Problems are present and usually cause a lot of difficulties in the patient's personal and family life.</p> <p>4: Severe: Problems are present and preclude the patient's ability to carry out normal activities or social interactions or to maintain previous standards in personal and family life.</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>
<p>The remaining questions in Part I (Non-motor Experiences of Daily Living) [Sleep, Daytime Sleepiness, Pain and Other Sensation, Urinary Problems, Constipation Problems, Lightheadedness on Standing, and Fatigue] are in the <b>Patient Questionnaire</b> along with all questions in Part II [Motor Experiences of Daily Living].</p>	

## Patient Questionnaire:

### Instructions:

This questionnaire will ask you about your experiences of daily living.

There are 20 questions. We are trying to be thorough, and some of these questions may therefore not apply to you now or ever. If you do not have the problem, simply mark 0 for NO.

Please read each one carefully and read all answers before selecting the one that best applies to you.

We are interested in your average or usual function over the past week including today. Some patients can do things better at one time of the day than at others. However, only one answer is allowed for each question, so please mark the answer that best describes what you can do most of the time.

You may have other medical conditions besides Parkinson's disease. Do not worry about separating Parkinson's disease from other conditions. Just answer the question with your best response.

Use only 0, 1, 2, 3, 4 for answers, nothing else. Do not leave any blanks.

Your doctor or nurse can review the questions with you, but this questionnaire is for patients to complete, either alone or with their caregivers.

Who is filling out this questionnaire (check the best answer):

Patient       Caregiver       Patient and Caregiver in Equal Proportion

**Part I: Non-Motor Aspects of Experiences of Daily Living (nM-EDL)**

**1.7 SLEEP PROBLEMS**

Over the past week, have you had trouble going to sleep at night or staying asleep through the night? Consider how rested you felt after waking up in the morning.

- 0: Normal: No problems.
- 1: Slight: Sleep problems are present but usually do not cause trouble getting a full night of sleep.
- 2: Mild: Sleep problems usually cause some difficulties getting a full night of sleep.
- 3: Moderate: Sleep problems cause a lot of difficulties getting a full night of sleep, but I still usually sleep for more than half the night.
- 4: Severe: I usually do not sleep for most of the night.

**SCORE**

**1.8 DAYTIME SLEEPINESS**

Over the past week, have you had trouble staying awake during the daytime?

- 0: Normal: No daytime sleepiness.
- 1: Slight: Daytime sleepiness occurs but I can resist and I stay awake.
- 2: Mild: Sometimes I fall asleep when alone and relaxing. For example, while reading or watching TV.
- 3: Moderate: I sometimes fall asleep when I should not. For example, while eating or talking with other people.
- 4: Severe: I often fall asleep when I should not. For example, while eating or talking with other people.

<b>1.9 PAIN AND OTHER SENSATIONS</b>	<b>SCORE</b>
<p>Over the past week, have you had uncomfortable feelings in your body like pain, aches tingling or cramps?</p> <p>0: Normal: No uncomfortable feelings.</p> <p>1: Slight: I have these feelings. However, I can do things and be with other people without difficulty.</p> <p>2: Mild: These feelings cause some problems when I do things or am with other people.</p> <p>3: Moderate: These feelings cause a lot of problems, but they do not stop me from doing things or being with other people.</p> <p>4: Severe: These feelings stop me from doing things or being with other people.</p>	<input data-bbox="1289 591 1355 656" type="text"/>
<p><b>1.10 URINARY PROBLEMS</b></p> <p>Over the past week, have you had trouble with urine control? For example, an urgent need to urinate, a need to urinate too often, or urine accidents?</p> <p>0: Normal: No urine control problems.</p> <p>1: Slight: I need to urinate often or urgently. However, these problems do not cause difficulties with my daily activities.</p> <p>2: Mild: Urine problems cause some difficulties with my daily activities. However, I do not have urine accidents.</p> <p>3: Moderate: Urine problems cause a lot of difficulties with my daily activities, including urine accidents.</p> <p>4: Severe: I cannot control my urine and use a protective garment or have a bladder tube.</p>	<input data-bbox="1289 1308 1355 1373" type="text"/>

1.11 CONSTIPATION PROBLEMS	SCORE
<p>Over the past week have you had constipation troubles that cause you difficulty moving your bowels?</p> <p>0: Normal: No constipation.</p> <p>1: Slight: I have been constipated. I use extra effort to move my bowels. However, this problem does not disturb my activities or my being comfortable.</p> <p>2: Mild: Constipation causes me to have some troubles doing things or being comfortable.</p> <p>3: Moderate: Constipation causes me to have a lot of trouble doing things or being comfortable. However, it does not stop me from doing anything.</p> <p>4: Severe: I usually need physical help from someone else to empty my bowels.</p>	<input data-bbox="1294 589 1358 651" type="checkbox"/>
<p><b>1.12 LIGHT HEADEDNESS ON STANDING</b></p> <p>Over the past week, have you felt faint, dizzy or foggy when you stand up after sitting or lying down?</p> <p>0: Normal: No dizzy or foggy feelings.</p> <p>1: Slight: Dizzy or foggy feelings occur. However, they do not cause me troubles doing things.</p> <p>2: Mild: Dizzy or foggy feelings cause me to hold on to something, but I do not need to sit or lie back down.</p> <p>3: Moderate: Dizzy or foggy feelings cause me to sit or lie down to avoid fainting or falling.</p> <p>4: Severe: Dizzy or foggy feelings cause me to fall or faint.</p>	<input data-bbox="1294 1305 1358 1368" type="checkbox"/>



<p><b>2.2 SALIVA &amp; DROOLING</b></p> <p>Over the past week, have you usually had too much saliva during when you are awake or when you sleep?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I have too much saliva, but do not drool.</p> <p>2: Mild: I have some drooling during sleep, but none when I am awake.</p> <p>3: Moderate: I have some drooling when I am awake, but I usually do not need tissues or a handkerchief.</p> <p>4: Severe: I have so much drooling that I regularly need to use tissues or a handkerchief to protect my clothes.</p>	<p><b>SCORE</b></p>     <input data-bbox="1302 591 1369 654" type="text"/>
<p><b>2.3 CHEWING AND SWALLOWING</b></p> <p>Over the past week, have you usually had problems swallowing pills or eating meals? Do you need your pills cut or crushed or your meals to be made soft, chopped or blended to avoid choking?</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: I am aware of slowness in my chewing or increased effort at swallowing, but I do not choke or need to have my food specially prepared.</p> <p>2: Mild: I need to have my pills cut or my food specially prepared because of chewing or swallowing problems, but I have not choked over the past week.</p> <p>3: Moderate: I choked at least once in the past week.</p> <p>4: Severe: Because of chewing and swallowing problems, I need a feeding tube.</p>	     <input data-bbox="1302 1279 1369 1341" type="text"/>



<p><b>2.6 HYGIENE</b></p> <p>Over the past week, have you usually been slow or do you need help with washing, bathing, shaving, brushing teeth, combing your hair or with other personal hygiene?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I am slow but I do not need any help.</p> <p>2: Mild: I need someone else to help me with some hygiene tasks.</p> <p>3: Moderate: I need help for many hygiene tasks.</p> <p>4: Severe: I need help for most or all of my hygiene tasks.</p>	<p><b>SCORE</b></p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p><b>2.7 HANDWRITING</b></p> <p>Over the past week, have people usually had trouble reading your handwriting?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: My writing is slow, clumsy or uneven, but all words are clear.</p> <p>2: Mild: Some words are unclear and difficult to read.</p> <p>3: Moderate: Many words are unclear and difficult to read.</p> <p>4: Severe: Most or all words cannot be read.</p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<p><b>2.8 DOING HOBBIES AND OTHER ACTIVITIES</b></p> <p>Over the past week, have you usually had trouble doing your hobbies or other things that you like to do?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I am a bit slow but do these activities easily.</p> <p>2: Mild: I have some difficulty doing these activities.</p> <p>3: Moderate: I have major problems doing these activities, but still do most.</p> <p>4: Severe: I am unable to do most or all of these activities.</p>	<p><input type="checkbox"/></p>

	SCORE
<p><b>2.9 TURNING IN BED</b></p> <p>Over the past week, do you usually have trouble turning over in bed?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I have a bit of trouble turning, but I do not need any help.</p> <p>2: Mild I have a lot of trouble turning and need occasional help from someone else.</p> <p>3: Moderate: To turn over I often need help from someone else.</p> <p>4: Severe: I am unable to turn over without help from someone else.</p>	<input data-bbox="1297 465 1362 533" type="checkbox"/>
<p><b>2.10 TREMOR</b></p> <p>Over the past week, have you usually had shaking or tremor?</p> <p>0: Normal: Not at all. I have no shaking or tremor.</p> <p>1: Slight: Shaking or tremor occurs but does not cause problems with any activities.</p> <p>2: Mild: Shaking or tremor causes problems with only a few activities.</p> <p>3: Moderate: Shaking or tremor causes problems with many of my daily activities.</p> <p>4: Severe: Shaking or tremor causes problems with most or all activities.</p>	<input data-bbox="1297 943 1362 1010" type="checkbox"/>
<p><b>2.11 GETTING OUT OF BED, A CAR, OR A DEEP CHAIR</b></p> <p>Over the past week, have you usually had trouble getting out of bed, a car seat, or a deep chair?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I am slow or awkward, but I usually can do it on my first try.</p> <p>2: Mild: I need more than one try to get up or need occasional help.</p> <p>3: Moderate: I sometimes need help to get up, but most times I can still do it on my own.</p> <p>4: Severe: I need help most or all of the time.</p>	<input data-bbox="1297 1420 1362 1487" type="checkbox"/>

<b>2.12 WALKING AND BALANCE</b>	<b>SCORE</b>
<p>Over the past week, have you usually had problems with balance and walking?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I am slightly slow or may drag a leg. I never use a walking aid.</p> <p>2: Mild: I occasionally use a walking aid, but I do not need any help from another person.</p> <p>3: Moderate: I usually use a walking aid (cane, walker) to walk safely without falling. However, I do not usually need the support of another person.</p> <p>4: Severe: I usually use the support of another persons to walk safely without falling.</p>	<input data-bbox="1289 504 1355 568" type="checkbox"/>
<p><b>2.13 FREEZING</b></p> <p>Over the past week, on your usual day when walking, do you suddenly stop or freeze as if your feet are stuck to the floor.</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I briefly freeze but I can easily start walking again. I do not need help from someone else or a walking aid (cane or walker) because of freezing.</p> <p>2: Mild: I freeze and have trouble starting to walk again, but I do not need someone's help or a walking aid (cane or walker) because of freezing.</p> <p>3: Moderate: When I freeze I have a lot of trouble starting to walk again and, because of freezing, I sometimes need to use a walking aid or need someone else's help.</p> <p>4: Severe: Because of freezing, most or all of the time, I need to use a walking aid or someone's help.</p>	<input data-bbox="1289 1099 1355 1164" type="checkbox"/>
<p style="text-align: center;">This completes the questionnaire. We may have asked about problems you do not even have, and may have mentioned problems that you may never develop at all. Not all patients develop all these problems, but because they can occur, it is important to ask all the questions to every patient. Thank you for your time and attention in completing this questionnaire.</p>	

### Part III: Motor Examination

Overview: This portion of the scale assesses the motor signs of PD. In administering Part III of the MDS-UPDRS the examiner should comply with the following guidelines:

At the top of the form, mark whether the patient is on medication for treating the symptoms of Parkinson's disease and, if on levodopa, the time since the last dose.

Also, if the patient is receiving medication for treating the symptoms of Parkinson's Disease, mark the patient's clinical state using the following definitions:

**ON** is the typical functional state when patients are receiving medication and have a good response.

**OFF** is the typical functional state when patients have a poor response in spite of taking medications.

The investigator should "rate what you see". Admittedly, concurrent medical problems such as stroke, paralysis, arthritis, contracture, and orthopedic problems such as hip or knee replacement and scoliosis may interfere with individual items in the motor examination. In situations where it is absolutely impossible to test (e.g., amputations, plegia, limb in a cast), use the notation "UR" for Unable to Rate. Otherwise, rate the performance of each task as the patient performs in the context of co-morbidities.

All items must have an integer rating (no half points, no missing ratings).

Specific instructions are provided for the testing of each item. These should be followed in all instances. The investigator demonstrates while describing tasks the patient is to perform and rates function immediately thereafter. For Global Spontaneous Movement and Rest Tremor items (3.14 and 3.17), these items have been placed purposefully at the end of the scale because clinical information pertinent to the score will be obtained throughout the entire examination.

At the end of the rating, indicate if dyskinesia (chorea or dystonia) was present at the time of the examination, and if so, whether these movements interfered with the motor examination.

**3a** Is the patient on medication for treating the symptoms of Parkinson's Disease?  No  Yes

**3b** If the patient is receiving medication for treating the symptoms of Parkinson's Disease, mark the patient's clinical state using the following definitions:

ON: On is the typical functional state when patients are receiving medication and have a good response.

OFF: Off is the typical functional state when patients have a poor response in spite of taking medications.

**3c** Is the patient on Levodopa ?  No  Yes

**3.C1** If yes, minutes since last levodopa dose: \_\_\_\_\_



3.3 RIGIDITY	SCORE
<p><u>Instructions to examiner:</u> Rigidity is judged on slow passive movement of major joints with the patient in a relaxed position and the examiner manipulating the limbs and neck. First, test without an activation maneuver. Test and rate neck and each limb separately. For arms, test the wrist and elbow joints simultaneously. For legs, test the hip and knee joints simultaneously. If no rigidity is detected, use an activation maneuver such as tapping fingers, fist opening/closing, or heel tapping in a limb not being tested. Explain to the patient to go as limp as possible as you test for rigidity.</p> <p>0: Normal: No rigidity.</p> <p>1: Slight: Rigidity only detected with activation maneuver.</p> <p>2: Mild: Rigidity detected without the activation maneuver, but full range of motion is easily achieved.</p> <p>3: Moderate: Rigidity detected without the activation maneuver; full range of motion is achieved with effort.</p> <p>4: Severe: Rigidity detected without the activation maneuver and full range of motion not achieved.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 338 1353 405" type="checkbox"/>            Neck         </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 501 1353 568" type="checkbox"/>            RUE         </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 665 1353 732" type="checkbox"/>            LUE         </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 828 1353 896" type="checkbox"/>            RLE         </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 992 1353 1059" type="checkbox"/>            LLE         </div>
<p><b>3.4 FINGER TAPPING</b></p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Each hand is tested separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to tap the index finger on the thumb 10 times as quickly AND as big as possible. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the tapping movement; b) slight slowing; c) the amplitude decrements near the end of the 10 taps.</p> <p>2: Mild: Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during tapping; b) mild slowing; c) the amplitude decrements midway in the 10-tap sequence.</p> <p>3: Moderate: Any of the following: a) more than 5 interruptions during tapping or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing; c) the amplitude decrements starting after the 1st tap.</p> <p>4: Severe: Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 1290 1353 1357" type="checkbox"/>            R         </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 1453 1353 1520" type="checkbox"/>            L         </div>

3.5 HAND MOVEMENTS	SCORE
<p><u>Instructions to examiner:</u> Test each hand separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to make a tight fist with the arm bent at the elbow so that the palm faces the examiner. Have the patient open the hand 10 times as fully AND as quickly as possible. If the patient fails to make a tight fist or to open the hand fully, remind him/her to do so. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p> <p>0: Normal: No problem.</p> <p>1: Slight: Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the movement; b) slight slowing; c) the amplitude decrements near the end of the task.</p> <p>2: Mild: Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during the movements; b) mild slowing; c) the amplitude decrements midway in the task.</p> <p>3: Moderate: Any of the following: a) more than 5 interruptions during the movement or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing; c) the amplitude decrements starting after the 1st open-and-close sequence.</p> <p>4: Severe: Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 501 1355 568" type="checkbox"/>  R </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 665 1355 732" type="checkbox"/>  L </div>
<p><b>3.6 PRONATION-SUPINATION MOVEMENTS OF HANDS</b></p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Test each hand separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to extend the arm out in front of his/her body with the palms down; then to turn the palm up and down alternately 10 times as fast and as fully as possible. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the movement; b) slight slowing; c) the amplitude decrements near the end of the sequence.</p> <p>2: Mild: Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during the movements; b) mild slowing; c) the amplitude decrements midway in the sequence.</p> <p>3: Moderate: Any of the following: a) more than 5 interruptions during the movement or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing c) the amplitude decrements starting after the 1st supination-pronation sequence.</p> <p>4: Severe: Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 1182 1355 1249" type="checkbox"/>  R </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 1346 1355 1413" type="checkbox"/>  L </div>



3.9 ARISING FROM CHAIR	SCORE
<p>Instructions to examiner: Have the patient sit in a straight-backed chair with arms, with both feet on the floor and sitting back in the chair (if the patient is not too short). Ask the patient to cross his/her arms across the chest and then to stand up. If the patient is not successful, repeat this attempt a maximum up to two more times. If still unsuccessful, allow the patient to move forward in the chair to arise with arms folded across the chest. Allow only one attempt in this situation. If unsuccessful, allow the patient to push off using his/her hands on the arms of the chair. Allow a maximum of three trials of pushing off. If still not successful, assist the patient to arise. After the patient stands up, observe the posture for item 3.13</p> <p>0: Normal: No problems. Able to arise quickly without hesitation.</p> <p>1: Slight: Arising is slower than normal; or may need more than one attempt; or may need to move forward in the chair to arise. No need to use the arms of the chair.</p> <p>2: Mild: Pushes self up from arms of chair without difficulty.</p> <p>3: Moderate: Needs to push off, but tends to fall back; or may have to try more than one time using arms of chair, but can get up without help.</p> <p>4: Severe: Unable to arise without help.</p>	<input data-bbox="1294 584 1358 651" type="text"/>
<p><b>3.10 GAIT</b></p> <p>Instructions to examiner: Testing gait is best performed by having the patient walking away from and towards the examiner so that both right and left sides of the body can be easily observed simultaneously. The patient should walk at least 10 meters (30 feet), then turn around and return to the examiner. This item measures multiple behaviors: stride amplitude, stride speed, height of foot lift, heel strike during walking, turning, and arm swing, but not freezing. Assess also for "freezing of gait" (next item 3.11) while patient is walking. Observe posture for item 3.13</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Independent walking with minor gait impairment.</p> <p>2: Mild: Independent walking but with substantial gait impairment.</p> <p>3: Moderate: Requires an assistance device for safe walking (walking stick, walker) but not a person.</p> <p>4: Severe: Cannot walk at all or only with another person's assistance.</p>	<input data-bbox="1289 1335 1353 1402" type="text"/>

3.11 FREEZING OF GAIT	SCORE
<p><u>Instructions to examiner:</u> While assessing gait, also assess for the presence of any gait freezing episodes. Observe for start hesitation and stuttering movements especially when turning and reaching the end of the task. To the extent that safety permits, patients may NOT use sensory tricks during the assessment.</p> <p>0: Normal: No freezing.</p> <p>1: Slight: Freezes on starting, turning or walking through doorway with a single halt during any of these events, but then continues smoothly without freezing during straight walking.</p> <p>2: Mild: Freezes on starting, turning or walking through doorway with more than one halt during any of these activities, but continues smoothly without freezing during straight walking.</p> <p>3: Moderate: Freezes once during straight walking.</p> <p>4: Severe: Freezes multiple times during straight walking.</p>	<input data-bbox="1289 548 1353 616" type="checkbox"/>
<p><b>3.12 POSTURAL STABILITY</b></p> <p><u>Instructions to examiner:</u> The test examines the response to sudden body displacement produced by a <u>quick, forceful</u> pull on the shoulders while the patient is standing erect with eyes open and feet comfortably apart and parallel to each other. Test retropulsion. Stand behind the patient and instruct the patient on what is about to happen. Explain that s/he is allowed to take a step backwards to avoid falling. There should be a solid wall behind the examiner, at least 1-2 meters away to allow for the observation of the number of retropulsive steps. The first pull is an instructional demonstration and is purposely milder and not rated. The second time the shoulders are pulled briskly and forcefully towards the examiner with enough force to displace the center of gravity so that patient <b>MUST</b> take a step backwards. The examiner needs to be ready to catch the patient, but must stand sufficiently back so as to allow enough room for the patient to take several steps to recover independently. Do not allow the patient to flex the body abnormally forward in anticipation of the pull. Observe for the number of steps backwards or falling. Up to and including two steps for recovery is considered normal, so abnormal ratings begin with three steps. If the patient fails to understand the test, the examiner can repeat the test so that the rating is based on an assessment that the examiner feels reflects the patient's limitations rather than misunderstanding or lack of preparedness. Observe standing posture for item 3.13</p> <p>0: Normal: No problems: Recovers with one or two steps.</p> <p>1: Slight: 3-5 steps, but subject recovers unaided.</p> <p>2: Mild: More than 5 steps, but subject recovers unaided.</p> <p>3: Moderate: Stands safely, but with absence of postural response; falls if not caught by examiner.</p> <p>4: Severe: Very unstable, tends to lose balance spontaneously or with just a gentle pull on the shoulders.</p>	<input data-bbox="1289 1243 1353 1310" type="checkbox"/>

3.13 POSTURE	SCORE
<p>Instructions to examiner: Posture is assessed with the patient standing erect after arising from a chair, during walking, and while being tested for postural reflexes. If you notice poor posture, tell the patient to stand up straight and see if the posture improves (see option 2 below). Rate the worst posture seen in these three observation points. Observe for flexion and side-to-side leaning.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Not quite erect, but posture could be normal for older person.</p> <p>2: Mild: Definite flexion, scoliosis or leaning to one side, but patient can correct posture to normal posture when asked to do so.</p> <p>3: Moderate: Stooped posture, scoliosis or leaning to one side that cannot be corrected volitionally to a normal posture by the patient.</p> <p>4: Severe: Flexion, scoliosis or leaning with extreme abnormality of posture.</p>	<input data-bbox="1249 477 1310 539" type="checkbox"/>
<p><b>3.14 GLOBAL SPONTANEITY OF MOVEMENT (BODY BRADYKINESIA)</b></p> <p>Instructions to examiner: This global rating combines all observations on slowness, hesitancy, and small amplitude and poverty of movement in general, including a reduction of gesturing and of crossing the legs. This assessment is based on the examiner's global impression after observing for spontaneous gestures while sitting, and the nature of arising and walking.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Slight global slowness and poverty of spontaneous movements.</p> <p>2: Mild: Mild global slowness and poverty of spontaneous movements.</p> <p>3: Moderate: Moderate global slowness and poverty of spontaneous movements.</p> <p>4: Severe: Severe global slowness and poverty of spontaneous movements.</p>	<input data-bbox="1249 925 1310 987" type="checkbox"/>
<p><b>3.15 POSTURAL TREMOR OF THE HANDS</b></p> <p>Instructions to examiner: All tremor, including re-emergent rest tremor, that is present in this posture is to be included in this rating. Rate each hand separately. Rate the highest amplitude seen. Instruct the patient to stretch the arms out in front of the body with palms down. The wrist should be straight and the fingers comfortably separated so that they do not touch each other. Observe this posture for 10 seconds.</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: Tremor is present but less than 1 cm in amplitude.</p> <p>2: Mild: Tremor is at least 1 but less than 3 cm in amplitude.</p> <p>3: Moderate: Tremor is at least 3 but less than 10 cm in amplitude.</p> <p>4: Severe: Tremor is at least 10 cm in amplitude.</p>	<input data-bbox="1249 1283 1310 1346" type="checkbox"/> R  <input data-bbox="1249 1440 1310 1503" type="checkbox"/> L

3.16 KINETIC TREMOR OF THE HANDS	SCORE
<p><u>Instructions to examiner:</u> This is tested by the finger-to-nose maneuver. With the arm starting from the outstretched position, have the patient perform at least three finger-to-nose maneuvers with each hand reaching as far as possible to touch the examiner's finger. The finger-to-nose maneuver should be performed slowly enough not to hide any tremor that could occur with very fast arm movements. Repeat with the other hand, rating each hand separately. The tremor can be present throughout the movement or as the tremor reaches either target (nose or finger). Rate the highest amplitude seen.</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: Tremor is present but less than 1 cm in amplitude.</p> <p>2: Mild: Tremor is at least 1 but less than 3 cm in amplitude.</p> <p>3: Moderate: Tremor is at least 3 but less than 10 cm in amplitude.</p> <p>4: Severe: Tremor is at least 10 cm in amplitude.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 465 1356 533" type="checkbox"/>  R </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 627 1356 694" type="checkbox"/>  L </div>
<p><b>3.17 REST TREMOR AMPLITUDE</b></p> <p><u>Instructions to examiner:</u> This and the next item have been placed purposefully at the end of the examination to allow the rater to gather observations on rest tremor that may appear at any time during the exam, including when quietly sitting, during walking and during activities when some body parts are moving but others are at rest. Score the maximum amplitude that is seen at any time as the final score. Rate only the amplitude and not the persistence or the intermittency of the tremor. As part of this rating, the patient should sit quietly in a chair with the hands placed on the arms of the chair (not in the lap) and the feet comfortably supported on the floor for 10 seconds with no other directives. Rest tremor is assessed separately for all four limbs and also for the lip/jaw. Rate only the maximum amplitude that is seen at any time as the final rating.</p> <p>Extremity ratings</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight.: &lt; 1 cm in maximal amplitude.</p> <p>2: Mild: &gt; 1 cm but &lt; 3 cm in maximal amplitude.</p> <p>3: Moderate: 3 - 10 cm in maximal amplitude.</p> <p>4: Severe: &gt; 10 cm in maximal amplitude.</p> <p>Lip/Jaw ratings</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: &lt; 1 cm in maximal amplitude.</p> <p>2: Mild: &gt; 1 cm but &lt; 2 cm in maximal amplitude.</p> <p>3: Moderate: &gt; 2 cm but &lt; 3 cm in maximal amplitude.</p> <p>4: Severe: &gt; 3 cm in maximal amplitude.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 884 1356 952" type="checkbox"/>  RUE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 1041 1356 1108" type="checkbox"/>  LUE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 1198 1356 1265" type="checkbox"/>  RLE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 1355 1356 1422" type="checkbox"/>  LLE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1289 1512 1356 1579" type="checkbox"/>  Lip/Jaw </div>



## Part IV: Motor Complications

**Overview and Instructions:** In this section, the rater uses historical and objective information to assess two motor complications, dyskinesias and motor fluctuations that include OFF-state dystonia. Use all information from patient, caregiver, and the examination to answer the six questions that summarize function over the past week including today. As in the other sections, rate using only integers (no half points allowed) and leave no missing ratings. If the item cannot be rated, place UR for Unable to Rate. You will need to choose some answers based on percentages, and therefore you will need to establish how many hours generally are awake hours and use this figure as the denominator for "OFF" time and Dyskinesias. For "OFF dystonia", the total "Off" time will be the denominator. Operational definitions for examiner's use.

**Dyskinesias:** Involuntary random movements

Words that patients often recognize for dyskinesias include "irregular jerking", "wiggling", "twitching". It is essential to stress to the patient the difference between dyskinesias and tremor, a common error when patients are assessing dyskinesias.

**Dystonia:** contorted posture, often with a twisting component:

Words that patients often recognize for dystonia include "spasms", "cramps", "posture".

**Motor fluctuation:** Variable response to medication:

Words that patients often recognize for motor fluctuation include "wearing out", "wearing off", "roller-coaster effect", "on-off", "uneven medication effects".

**OFF:** Typical functional state when patients have a poor response in spite of taking medication or the typical functional response when patients are on NO treatment for parkinsonism. Words that patients often recognize include "low time", "bad time", "shaking time", "slow time", "time when my medications don't work."

**ON:** Typical functional state when patients are receiving medication and have a good response:

Words that patients often recognize include "good time", "walking time", "time when my medications work."

### A . DYSKINESIAS [exclusive of OFF-state dystonia]

#### 4.1 TIME SPENT WITH DYSKINESIAS

**Instructions to examiner:** Determine the hours in the usual waking day and then the hours of dyskinesias. Calculate the percentage. If the patient has dyskinesias in the office, you can point them out as a reference to ensure that patients and caregivers understand what they are rating. You may also use your own acting skills to enact the dyskinetic movements you have seen in the patient before or show them dyskinetic movements typical of other patients. Exclude from this question early morning and nighttime painful dystonia.

**Instructions to patient [and caregiver].** Over the past week, how many hours do you usually sleep on a daily basis, including nighttime sleep and daytime napping? Alright, if you sleep \_\_\_ hrs, you are awake \_\_\_ hrs. Out of those awake hours, how many hours in total do you have wiggling, twitching or jerking movements? Do not count the times when you have tremor, which is a regular back and forth shaking or times when you have painful foot cramps or spasms in the early morning or at nighttime. I will ask about those later. Concentrate only on these types of wiggling, jerking and irregular movements. Add up all the time during the waking day when these usually occur. How many hours \_\_\_ (use this number for your calculation).

- |              |                         |
|--------------|-------------------------|
| 0: Normal:   | No dyskinesias.         |
| 1: Slight:   | ≤ 25% of waking day.    |
| 2: Mild:     | 26 - 50% of waking day. |
| 3: Moderate: | 51 - 75% of waking day. |
| 4: Severe:   | > 75% of waking day.    |

- |                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| 1. Total Hours Awake:           | _____ |
| 2. Total Hours with Dyskinesia: | _____ |
| 3. % Dyskinesia = ((2/1)*100):  | _____ |

**SCORE**



4.4 FUNCTIONAL IMPACT OF FLUCTUATIONS	SCORE
<p><u>Instructions to examiner:</u> Determine the degree to which motor fluctuations impact on the patient's daily function in terms of activities and social interactions. This question concentrates on the difference between the ON state and the OFF state. If the patient has no OFF time, the rating must be 0, but if patients have very mild fluctuations, it is still possible to be rated 0 on this item if no impact on activities occurs. Use the patient's and caregiver's response to your question and your own observations during the office visit to arrive at the best answer.</p> <p><u>Instructions to patient [and caregiver]:</u> Think about when those low or "OFF" periods have occurred over the past week. Do you usually have more problems doing things or being with people than compared to the rest of the day when you feel your medications working? Are there some things you usually do during a good period that you have trouble with or stop doing during a low period?</p> <p>0: Normal: No fluctuations or No impact by fluctuations on performance of activities or social interactions.</p> <p>1: Slight: Fluctuations impact on a few activities, but during OFF, the patient usually performs all activities and participates in all social interactions that typically occur during the ON state.</p> <p>2: Mild: Fluctuations impact many activities, but during OFF, the patient still usually performs all activities and participates in all social interactions that typically occur during the ON state.</p> <p>3: Moderate: Fluctuations impact on the performance of activities during OFF to the point that the patient usually does not perform some activities or participate in some social interactions that are performed during ON periods.</p> <p>4: Severe: Fluctuations impact on function to the point that, during OFF, the patient usually does not perform most activities or participate in most social interactions that are performed during ON periods.</p>	<input data-bbox="1289 645 1353 712" type="text"/>
<p><b>4.5 COMPLEXITY OF MOTOR FLUCTUATIONS</b></p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Determine the usual predictability of OFF function whether due to dose, time of day, food intake or other factors. Use the information provided by the patients and caregiver and supplement with your own observations. You will ask if the patient can count on them always coming at a special time, mostly coming at a special time (in which case you will probe further to separate slight from mild), only sometimes coming at a special time or are they totally unpredictable? Narrowing down the percentage will allow you to find the correct answer.</p> <p><u>Instructions to patient [and caregiver]:</u> For some patients, the low or "OFF" periods happen at certain times during day or when they do activities like eating or exercising. Over the past week, do you usually know when your low periods will occur? In other words, do your low periods <u>always</u> come at a certain time? Do they <u>mostly</u> come at a certain time? Do they <u>only sometimes</u> come at a certain time? Are your low periods totally unpredictable?"</p> <p>0: Normal: No motor fluctuations.</p> <p>1: Slight: OFF times are predictable all or almost all of the time (&gt; 75%).</p> <p>2: Mild: OFF times are predictable most of the time (51-75%).</p> <p>3: Moderate: OFF times are predictable some of the time (26-50%).</p> <p>4: Severe: OFF episodes are rarely predictable. (≤ 25%).</p>	<input data-bbox="1289 1344 1353 1411" type="text"/>

**C. "OFF" DYSTONIA**

**4.6 PAINFUL OFF-STATE DYSTONIA**

Instructions to examiner: For patients who have motor fluctuations, determine what proportion of the OFF episodes usually includes painful dystonia? You have already determined the number of hours of "OFF" time (4.3). Of these hours, determine how many are associated with dystonia and calculate the percentage. If there is no OFF time, mark 0.

Instructions to patient [and caregiver]: In one of the questions I asked earlier, you said you generally have \_\_\_ hours of low or "OFF" time when your Parkinson's disease is under poor control. During these low or "OFF" periods, do you usually have painful cramps or spasms? Out of the total \_\_\_ hrs of this low time, if you add up all the time in a day when these painful cramps come, how many hours would this make?

- 0: Normal: No dystonia OR NO OFF TIME.
- 1: Slight: < 25% of time in OFF state.
- 2: Mild: 26-50% of time in OFF state.
- 3: Moderate: 51-75% of time in OFF state.
- 4: Severe: > 75% of time in OFF state.

1. Total Hours Off:	_____
2. Total Off Hours w/Dystonia:	_____
3. % Off Dystonia = ((2/1)*100):	_____



Summary statement to patient: READ TO PATIENT

This completes my rating of your Parkinson's disease. I know the questions and tasks have taken several minutes, but I wanted to be complete and cover all possibilities. In doing so, I may have asked about problems you do not even have, and I may have mentioned problems that you may never develop at all. Not all patients develop all these problems, but because they can occur, it is important to ask all the questions to every patient. Thank you for your time and attention in completing this scale with me.

_____	_____	____-____-____ (mm-dd-yyyy) Assessment Date	_____
Patient Name or Subject ID	Site ID		Investigator's Initials

### MDS UPDRS Score Sheet

1.A	Source of information	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Caregiver <input type="checkbox"/> Patient + Caregiver	3.3b	Rigidity- RUE	
			3.3c	Rigidity- LUE	
			<b>Part I</b>		3.3d
1.1	Cognitive impairment		3.3e	Rigidity- LLE	
1.2	Hallucinations and psychosis		3.4a	Finger tapping- Right hand	
1.3	Depressed mood		3.4b	Finger tapping- Left hand	
1.4	Anxious mood		3.5a	Hand movements- Right hand	
1.5	Apathy		3.5b	Hand movements- Left hand	
1.6	Features of DDS		3.6a	Pronation- supination movements- Right hand	
1.6a	Who is filling out questionnaire	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Caregiver <input type="checkbox"/> Patient + Caregiver	3.6b	Pronation- supination movements- Left hand	
			3.7a	Toe tapping-Right foot	
1.7	Sleep problems		3.7b	Toe tapping- Left foot	
1.8	Daytime sleepiness		3.8a	Leg agility- Right leg	
1.9	Pain and other sensations		3.8b	Leg agility- Left leg	
1.10	Urinary problems		3.9	Arising from chair	
1.11	Constipation problems		3.10	Gait	
1.12	Light headedness on standing		3.11	Freezing of gait	
1.13	Fatigue		3.12	Postural stability	
<b>Part II</b>			3.13	Posture	
2.1	Speech		3.14	Global spontaneity of movement	
2.2	Saliva and drooling		3.15a	Postural tremor- Right hand	
2.3	Chewing and swallowing		3.15b	Postural tremor- Left hand	
2.4	Eating tasks		3.16a	Kinetic tremor- Right hand	
2.5	Dressing		3.16b	Kinetic tremor- Left hand	
2.6	Hygiene		3.17a	Rest tremor amplitude- RUE	
2.7	Handwriting		3.17b	Rest tremor amplitude- LUE	
2.8	Doing hobbies and other activities		3.17c	Rest tremor amplitude- RLE	
2.9	Turning in bed		3.17d	Rest tremor amplitude- LLE	
2.10	Tremor		3.17e	Rest tremor amplitude- Lip/jaw	
2.11	Getting out of bed		3.18	Constancy of rest	
2.12	Walking and balance			Were dyskinesias present	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
2.13	Freezing			Did these movements interfere with ratings?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
3a	Is the patient on medication?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes		Hoehn and Yahr Stage	
3b	Patient's clinical state	<input type="checkbox"/> Off <input type="checkbox"/> On	<b>Part IV</b>		
3c	Is the patient on Levodopa?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	4.1	Time spent with dyskinesias	
3.C1	If yes, minutes since last dose:		4.2	Functional impact of dyskinesias	
<b>Part III</b>			4.3	Time spent in the OFF state	
3.1	Speech		4.4	Functional impact of fluctuations	
3.2	Facial expression		4.5	Complexity of motor fluctuations	
3.3a	Rigidity- Neck		4.6	Painful OFF-state dystonia	

July 1, 2008

Copyright © 2008 Movement Disorder Society. All rights reserved.

This chart may not be copied, distributed or otherwise used in whole or in part without prior written consent of the Movement Disorder Society

## Anhang 3: Burke Fahn Marsden Scale

**The Fahn-Marsden (BFM) Scale: Movement Scale**

Region	Provoking Factor	Severity	Weight Factor	Product	
Eyes	0-4	X	0-4	0.5	0-8
Mouth	0-4	X	0-4	0.5	0-8
Speech					
Swallow	0-4	X	0-4	1.0	0-16
Neck	0-4	X	0-4	0.5	0-8
R arm	0-4	X	0-4	1.0	0-16
L arm	0-4	X	0-4	1.0	0-16
Trunk	0-4	X	0-4	1.0	0-16
R leg	0-4	X	0-4	1.0	0-16
L leg	0-4	X	0-4	1.0	0-16
				Sum:	
				Maximum=120	

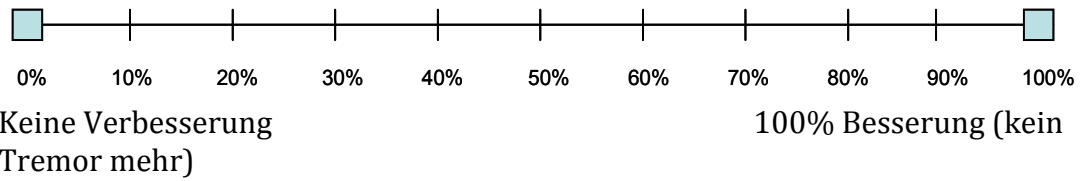
<p><b>I. Provoking Factor</b></p> <p><b>A. General</b></p> <p>0. No dystonia at rest or with action</p> <p>1. Dystonia only with particular action</p> <p>2. Dystonia with many actions</p> <p>3. Dystonia on action of distant part of body or intermittently at rest</p> <p>4. Dystonia present at rest</p> <p><b>B. Speech and swallowing</b></p> <p>0. Occasional, either or both</p> <p>1. Frequent either</p> <p>2. Frequent one and occasional other</p> <p>3. Frequent both</p> <p><b>II. Severity Factors</b></p> <p><b>Eye</b></p> <p>0. No dystonia</p> <p>1. Slight. Occasional blinking</p> <p>2. Mild. Frequent blinking without prolonged spasms of eye closure</p> <p>3. Moderate. Prolonged spasms of eyelid closure, but eyes open most of the time</p> <p>4. Severe. Prolonged spasms of eyelid closure, with eyes closed at least 30% of the time</p> <p><b>Mouth</b></p> <p>0. no dystonia present</p> <p>1. Slight. Occasional grimacing or other mouth movements (e.g., jaw opened or clenched; tongue movement)</p> <p>2. Mild. Movement present less than 50% of the time</p> <p>3. Moderate dystonic movements or contractions present most of the time</p> <p>4. Severe dystonic movements or contractions present most of the time</p>	<p><b>Speech and swallowing</b></p> <p>0. Normal</p> <p>1. Slightly involved; speech easily understood or occasional choking</p> <p>2. Some difficulty in understanding speech or frequent choking</p> <p>3. Marked difficulty in understanding speech or inability to swallow firm foods</p> <p>4. Complete or almost complete anarthria, or marked difficulty swallowing soft foods and liquids</p> <p><b>Neck</b></p> <p>0. No dystonia present</p> <p>1. Slight. Occasional pulling</p> <p>2. Obvious torticollis, but mild</p> <p>3. Moderate pulling</p> <p>4. Extreme pulling</p> <p><b>Arm</b></p> <p>0. No dystonia present</p> <p>1. Slight dystonia. Clinically insignificant</p> <p>2. Mild. Obvious dystonia, but not disabling</p> <p>3. Moderate. Able to grasp, with some manual function</p> <p>4. Severe. No useful grasp</p> <p><b>Trunk</b></p> <p>0. No dystonia present</p> <p>1. Slight bending; clinically insignificant</p> <p>2. Definite bending, but not interfering with standing or walking</p> <p>3. Moderate bending; interfering with standing or walking</p> <p>4. Extreme bending of trunk preventing standing or walking</p> <p><b>Leg</b></p> <p>0. No dystonia present</p> <p>1. Slight dystonia, but not causing impairment; clinically insignificant</p> <p>2. Mild dystonia. Walks briskly and unaided</p> <p>3. Moderate dystonia. Severely impairs walking or requires assistance</p> <p>4. Severe. Unable to stand or walk on involved leg</p>
--	--

## Anhang 4: Visuelle Analogskala

Im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung, um wieviel % hat sich Ihr Zittern verbessert?

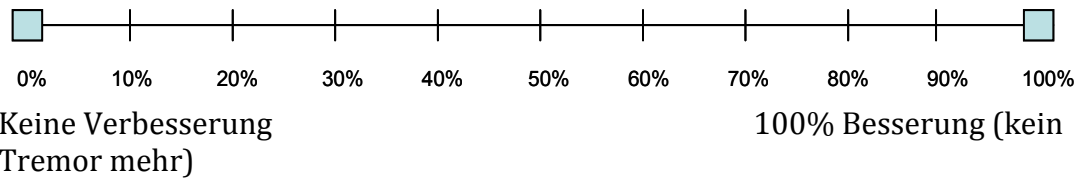
**Post 30 Minuten:**

NW? \_\_\_\_\_



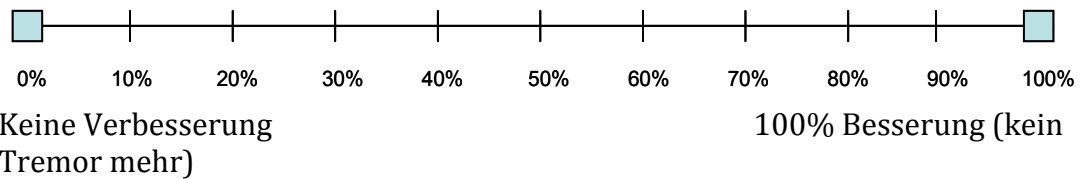
**Post 60 Minuten:**

NW? \_\_\_\_\_



**Post 120 Minuten:**

NW? \_\_\_\_\_





# Curriculum Vitae

## Angaben zur Person:

Name:

**Tamara Pendl**

Adresse:

Prof. Franz Spathring 23/12  
8042 Graz

e-mail:

tamara.pendl@gmx.at

Tel.:

+43 664 3889658

Geb.:

25.11.1987

Staatsbürgerschaft:

Österreich

## Ausbildung: seit Okt. 2007:

**Diplomstudium Humanmedizin:** 3. Abschnitt  
*medizinische Universität Graz*

## Famulaturen:

August 2012:

LKH - Univ.Klinikum Graz: Abteilung der Neurologie  
(*zwei Wochen*)

Februar 2012:

Victoria's-Hospital - Ministry of Health of Seychelles-  
Republic: Gynaecology (*vier Wochen*)

August 2011:

Beijing University of Chinese Medicine: Traditional  
Chinese Medicine (*vier Wochen*)

Juni – Juli 2010:

Krankenhaus der Elisabethinen GmbH Graz: Abteilung  
der Internen Medizin (*vier Wochen*)

Juli – August 2009:

Krankenhaus der Elisabethinen GmbH Graz: Abteilung  
der Anästhesie (*vier Wochen*)

spezielle Module /  
vertiefte Ausbildung:

Mai 2011:

Neurophysiologie und Signaltransduktion

Sept. 2009:

Medizinische Parasitologie

Nov. 2009:

Gesundheits- und Medizinökonomie

Feb. 2008:

Case-based-learning in Klinik und Praxis

Dez. 2008:

Grundlagen der Ernährung, oxidativer Stress und Sport

**Okt. 2006 – Juni 2007:**

**Masterstudium Biomedical Engineering &  
Masterstudium Architektur**  
*Technische Universität Graz*

**Sept. 1998 – Mai 2006:**

**BG/BRG Lichtenfels Graz**

**2003 - 2012**

**diverse Ferialpraktika; Sprachkurs an EF-  
international Language Centers, Santa Barbara**

**Zusatzqualifikationen:**

**Sprachen:**

Deutsch: Muttersprache

Englisch: exzellent in Wort und Schrift

Französisch: Grundkenntnisse

Spanisch: Grundkenntnisse

**IT-Fähigkeiten:**

Grundkenntnisse im Umgang mit MS Office und AutoCAD

**Persönliche Interessen:**

**Sport:** Seit meinem 13.Lebensjahr nehme ich Tanzunterricht in verschiedenen Streetdance-Stilen wie HipHop, Videoclip-dancing oder Showdance. Unser Team nimmt dabei an nationalen und internationalen Wettbewerben teil. Des weiteren begeistere ich mich für Yoga, Joggen, Wakeboarden, Snowboarden und Radfahren.

**Klavier-spielen:** Ich beschäftige mich bevorzugt mit Klassik und Jazz

**Lesen:** Gerne entspanne ich mich beim Lesen eines Romans oder eines Sachbuchs.