

Aus der Klinik für Neurologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. D. Kömpf

# **Störungen der Auge-Hand-Koordination beim Essentiellen Tremor**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

**- Aus der Medizinischen Fakultät -**

vorgelegt von  
**Julia Führer**  
aus Soltau

München 2006

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Christoph Helmchen

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Andreas Broocks

Tag der mündlichen Prüfung: 11.04.2007  
zum Druck genehmigt. Lübeck, 11.04.2007

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach  
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Essentieller Tremor	1
1.2 Auge-Hand-Koordination	3
1.3 Fragestellung	5
2 Probanden und Methoden	7
2.1 Probanden	7
2.1.1 Patienten mit Essentiellem Tremor	7
2.1.2 Gesunde Probanden	8
2.2 Methoden	8
2.2.1 Versuchsablauf	8
2.2.1.1 Ablauf der Messung	10
2.2.2 Experimentelle Paradigmen und Datenanalyse	11
2.2.2.1 Paradigmen	11
2.2.2.2 Aufzeichnung der Augenbewegung	12
2.2.2.3 Aufzeichnung der Handbewegung	13
2.2.2.4 Datenanalyse der Augenbewegung	14
2.2.2.5 Datenanalyse der Handbewegung	14
2.2.3 Statistik	15
3 Ergebnisse	16
3.1 Klinische Untersuchungsergebnisse	16
3.2 Augenbewegung	17
3.2.1 Latenz der ersten Sakkade	18
3.2.2 Gain der Amplitude der ersten Sakkade	21
3.2.3 Maximale Geschwindigkeit der ersten Sakkade, Anzahl der Sakkaden bis zum Zielpunkt, Dauer der ersten Sakkade	21
3.3 Handbewegung	22
3.3.1 Latenz	23
3.3.2 Maximale Geschwindigkeit	23
3.3.3 Maximale Akzeleration	25
3.3.4 Maximale Dezeleration	26
3.3.5 Dauer	27
3.3.6 Zielphase	28
3.3.7 Gain der Endposition	28
4 Diskussion	29
4.1 Sakkaden	30
4.2 Handbewegungen	32
4.3 Kombinierte Auge-Handbewegung	35
5 Zusammenfassung	39
6 Anhang	42
7 Literaturverzeichnis	46
8 Danksagung	51
9 Lebenslauf	52

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Smith Prädiktor Modell.....	4
Abbildung 2:	Darstellung der „Gap“-Kondition .....	5
Abbildung 3:	Schematischer Versuchsaufbau und Foto vom Labor.....	10
Abbildung 4:	Schematischer Ablauf einer kombinierten Auge-Handbewegung .....	11
Abbildung 5:	Darstellung der Auge- und Handbewegung im Zeitablauf .....	12
Abbildung 6:	Sklerale Magnetspule. ....	13
Abbildung 7:	Sakkadenlatenzen der Patienten und gesunden Kontrollpersonen in den verschiedenen Paradigmen .....	19
Abbildung 8:	Latenzen der Handbewegung in der „NoGap“- vs. „Gap“- Kondition .....	23
Abbildung 9:	Latenz der maximalen Geschwindigkeit der Handbewegung im Gruppenvergleich .....	24
Abbildung 10:	Maximale Akzeleration der Handbewegung im Gruppenvergleich.....	25
Abbildung 11:	Latenz der maximalen Dezeleration im Gruppenvergleich.....	27

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Sakkadenlatenzen der Kollektive.....	19
Tabelle 2:	Mittelwerte der Kollektive.....	19
Tabelle 3:	Sakkadenlatenzen der Untergruppen.....	21
Tabelle 4:	Mittelwerte der Untergruppen.....	21
Tabelle 5:	Latenz der maximalen Geschwindigkeit der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen.....	24
Tabelle 6:	Maximale Akzeleration der Handbewegung der Kollektive.....	25
Tabelle 7:	Latenz der maximalen Dezeleration der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen.....	27
Tabelle 8:	Dauer der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen.....	28
Tabelle 9:	Zielphase der Zeigebewegung der Kollektive und Untergruppen.....	28
Tabelle 10:	Klinische Daten der Patienten.....	42
Tabelle 11:	Gain der ersten Sakkade der Kollektive und Untergruppen.....	42
Tabelle 12:	Maximale Geschwindigkeit der ersten Sakkade der Kollektive und Untergruppen.....	43
Tabelle 13:	Dauer der ersten Sakkade der Kollektive und Untergruppen.....	43
Tabelle 14:	Anzahl der Sakkaden bis zum Zielpunkt der Kollektive und Untergruppen. ..	43
Tabelle 15:	Latenz der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen.....	44
Tabelle 16:	Maximale Geschwindigkeit der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen.....	44
Tabelle 17:	Maximale Akzeleration der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen.....	44
Tabelle 18:	Latenz der maximalen Akzeleration der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen.....	45
Tabelle 19:	Maximale Dezeleration der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen.....	45
Tabelle 20:	Gain der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen.....	45

## Abkürzungsverzeichnis

BBG	Brainstem burst generator
ET	Essentieller Tremor
ET <sub>IT</sub>	Essentieller Tremor mit überwiegendem Intentionstremor
ET <sub>PT</sub>	Essentieller Tremor mit überwiegendem posturalem Tremor
FAF	Frontales Augenfeld
IT	Intentionstremor
ITS	Intentionstremorscore
PPC	Posteriorer parietaler Kortex
PMC	Premotorkortex
PPRF	Paramediane pontine Formatio reticularis
PRP	Parieale reach region
riMLF	Rostraler interstitieller Kern des Fasciculus longitudinalis medialis
SC	Colliculus superior
SMA	Supplementärmotorische Area

# 1 Einleitung

## 1.1 *Essentieller Tremor*

Der Essentielle Tremor (ET) wurde bereits 1863 durch Most als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben [1]. Nach dem Consensus Statement der „Movement Disorders Society“ ist der ET definiert als ein Zittern der Hände und Unterarme, welches beim Halten der Arme in einer Position gegen die Schwerkraft (posturaler oder Haltetremor) oder bei willkürlicher Bewegung (kinetischer Tremor) sichtbar wird. Dabei kann ein isolierter oder zusätzlicher Tremor des Kopfes vorkommen [2]. Er unterscheidet sich von anderen, klinisch markanten Tremores (z. B. Parkinson-Tremor) nicht nur durch sein überwiegendes Auftreten bei Haltebewegungen, sondern auch durch seine Frequenz (5-10 Hz).

Das klinische Bild wird in der Mehrzahl der Fälle vom Haltetremor dominiert. In 20 % der Fälle lässt sich ein Intentionstremor nachweisen. Ruhetremorformen kommen selten vor [3-5]. Die Erkrankung kann ab dem Jugendalter bis ins hohe Alter hin auftreten, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 40 Jahren. Mit einer Prävalenz von 0,4 – 5,6% der über 40jährigen ist der ET eine der häufigsten Bewegungsstörungen in der Neurologie [6;7], die den Bewegungsablauf stören und zu starken Behinderungen im Alltag führen kann. Dabei ist der Tremor in den verschiedenen Körperregionen unterschiedlich ausgeprägt: in 94% der Fälle sind die Hände betroffen, gefolgt vom Kopf (33%), der Stimme (13%), den Beinen (13%). Rumpf und Gesicht sind in 3% der Fälle betroffen. Bei fast allen Patienten sind soziale Einschränkungen die Folge; 25% der Patienten müssen ihren Beruf wechseln oder sich berentend lassen [4]. Im Verlauf der Erkrankung bildet sich bei etwa der Hälfte aller Betroffenen ein Intentionstremor (IT) aus [4;8]. Dieser Intentionstremor ist klinisch kaum von einem cerebellären Intentionstremor zu unterscheiden und wurde als „schwerer ET“ bezeichnet [5]. Eine große Zahl der Patienten mit IT weist auch eine Gangataxie auf [4;9].

Die Therapie des ET ist zur Zeit rein symptomatisch. Sie beinhaltet nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie neben der medikamentösen Therapie (Propranolol, Primidon, Gabapentin, Clozapin und Clonazepam) auch die Tiefenhirnstimulation.

Die Pathophysiologie des ET ist nicht hinreichend geklärt. Es werden Störungen im olivocerebellären System, im Mollaret'schen Dreieck (inferiore Olive, Thalamus und

Nucleus ruber), als auch im Cerebellum diskutiert. Seitdem bekannt ist, dass Patienten mit ET neben dem posturalen auch einen kinetischen Tremor in Form des o.g. Intentionstremors aufweisen, liegt die Hypothese sehr nahe, dass das Cerebellum eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie spielen könnte [8]. Untermuert wird diese Hypothese durch Bewegungsanalysen. So kann das Gangbild, insbesondere der Seiltänzerengang, durch einen breitbasigen, ataktischen Gang gekennzeichnet sein [9;10], wie er auch bei cerebellären Störungen auftritt. Greif- und Zeigebewegungen weisen im Ablauf Störungen auf, die sich ebenfalls bei Patienten mit Kleinhirnläsionen finden. So ist die Dezeleration (Abbremsen) verringert, die Bewegungsdauer verlängert und das Bewegungsende durch ein Überschießen, im Sinne einer Dysmetrie geprägt [11]. Augenbewegungsregistrierungen weisen ebenfalls auf cerebelläre Funktionsstörungen beim Essentiellen Tremor hin. Die bei ET-Patienten reduzierte initiale Beschleunigung sowie reduzierte Maximalgeschwindigkeit der langsamen Augenfolgebewegung und die mangelnde Unterdrückung des vestibulookulären Reflexes ist am ehesten auf eine Störung im kaudalen Vermis zurück zu führen [12]. Hingegen scheinen Sakkaden beim ET ungestört zu bleiben, auch in einem Stadium, in dem eine Intentionstremorkomponente nachzuweisen ist.

Die bisherigen Ergebnisse auf neuroanatomischer Ebene sind teilweise widersprüchlich. So konnte durch Bildgebungsstudien eine gesteigerte Aktivität in Thalamus, Nucleus ruber und dem Kleinhirn nachgewiesen werden [13-15]. Die Generierung des Tremors könnte im olivocerebellären System erfolgen [2]. Tierexperimentell konnte durch Harmaline induzierte Läsionen der inferioren Olive ein dem ET sehr ähnlicher posturaler Tremor hervorgerufen werden [16;17]. Neuere PET-Studien sprechen hingegen für eine Störung der Kleinhirnhemisphären [18;19].

Die Tatsache, dass Alkoholkonsum zu einer Verbesserung des Tremors führt, wird dadurch erklärt, dass Alkohol den cerebellären Hypermetabolismus reduziert [20]. Ebenso können laterale Kleinhirnfarkte, Läsionen der cerebellären Hemisphären, der pontinen Kerne und die Tiefenhirnstimulation der cerebello-thalamischen Fasern zu einer Abnahme des Tremors führen [21-25]. Hingegen konnte mittels Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie eine metabolische Störung nachgewiesen werden, die mit neuronalem Untergang im Cerebellum vereinbar ist [26].

Trotz dieser Hinweise auf eine cerebelläre Funktionsstörung bleibt unklar, ob das Kleinhirn im Laufe der Erkrankung nur mitbetroffen oder primär an der Krankheitsentstehung beteiligt ist.

Ziel dieser Arbeit ist es, diese cerebellären Defizite der Zeigebewegungen unter möglichst natürlichen Bedingungen zu charakterisieren. Störungen der über das Kleinhirn rückgekoppelten (visuomotorischen) zielgerichteten Bewegungen können z. B. nicht nur zu dysmetrischen Bewegungen, sondern bei entsprechender Signalverzögerung und Veränderung im Verstärkungsfaktor (Gain) im Kleinhirn auch zu Oszillationen führen, die sich klinisch gegebenenfalls auch als Tremor manifestieren könnten [12;27;28]. Diese Oszillation sollte jedoch erst zum Ende der Zielbewegung erfolgen. Natürliche Zeigebewegungen erfolgen aber nicht isoliert, sondern in Kombination mit zielgerichteten schnellen Augenbewegungen (Sakkaden). Zu diesem Zweck wurde eine kombinierte Auge-Handbewegung in Form einer schnellen Zeigebewegung untersucht. Im Vordergrund standen zum einen die Analyse der Sakkaden sowie der kinematischen Parameter der Handbewegung und der Koordination zweier gleichzeitig ablaufender und aufeinander abgestimmter Bewegungen in Form der Auge-Handbewegung.

### ***1.2 Auge-Hand-Koordination***

Eine zeitliche und räumliche Koordination zielgerichteter Augen- und Handbewegungen ist im alltäglichen Leben von immenser Bedeutung. Die Bedeutung der Bewegungsplanung und -koordination wird meist erst dann deutlich, wenn die neuronale Kontrolle entweder der Augen- oder der Handbewegungen gestört ist. Darüber hinaus ist es auch denkbar, dass isoliert die Koordination beider Bewegungsabläufe bei funktionell ungestörten Einzelkomponenten gestört sein könnte. Im Falle des ET muss das Gehirn die durch die Intentions- und Haltetremor-Komponenten gestörte Zielbewegung der Hand bei der sakkadischen Kontrolle berücksichtigen.

An der Auge-Hand-Koordination sind mehrere verschiedene Strukturen des Gehirns beteiligt. Der posteriore parietale Kortex (PPC) mit dem medialen Anteil des intraparietalen Sulcus, auch als „parietal reach region“ bezeichnet [29], sowie der Premotorkortex (PMC) sind Teil eines supratentoriellen Netzwerkes zur Umkodierung visueller Informationen in motorische Signale und Bewegungsabläufe [29;30]. Entscheidende infratentorielle Stelle der visuomotorischen Transformation ist der

Colliculus superior (SC), der verschiedene Zellpopulationen enthält, die blick- oder körperzentrierte Koordinatensysteme berücksichtigen. Seine Zellen sind sowohl vor als auch während der Sakkade bzw. der Handbewegung aktiv [31]. Der SC ist mit seinen verschiedenen Verbindungen zum Cerebellum, Thalamus, zu vestibulären und okulomotorischen Kerngebieten sowie zur Formatio reticularis an der Umsetzung visueller Reize in motorische Signale beteiligt [32].

Das Cerebellum ist an der Planung, Steuerung und Korrektur von Bewegungsabläufen, der Stützmotorik sowie der Stabilisierung der Blickmotorik beteiligt [33]. Dabei obliegt ihm wahrscheinlich nicht nur die rückgekoppelte Kontrolle von dysmetrisch durchgeführten Bewegungen, sondern auch die Kontrolle von sich gerade im Ablauf befindenden Bewegungen. Neuere Befunde postulieren, dass das Kleinhirn auch an der Bewegungsplanung beteiligt ist. Nach dem sog. „Smith Prädiktor Modell“ (siehe Abbildung 1) wird im Sinne einer vorwärts gerichteten Bewegungskontrolle die visuelle Information der vorangegangenen Sakkade für eine effiziente und genaue Bewegungsausführung der Hand genutzt [34-38].

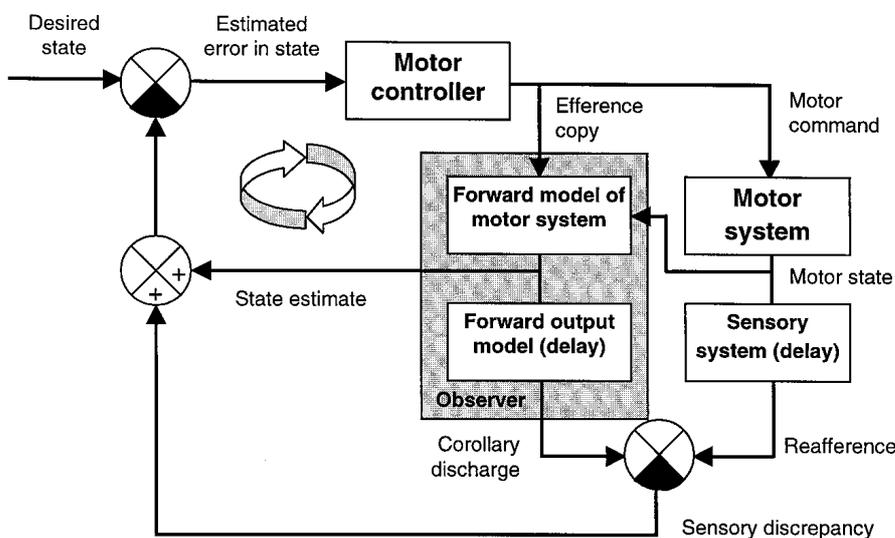


Abbildung 1: Smith Prädiktor Modell

Die äußere Schleife stellt eine motorische Rückkopplungsschleife (feedback loop) dar, in der Befehle einer motorischen Kontrollstation (motor controller) (motorischer Kortex) den Zustand des motorischen Systems (motor system) verändern und somit reafferente sensorische Eingaben (inputs) erzeugen. Das vorwärts gerichtete Modell (forward model of motor system) im Cerebellum erhält diese motorischen Befehle (efference copy) und erstellt einen geschätzten Soll-Zustand (state estimate), welcher innerhalb einer schnellen internen Rückkopplungsschleife genutzt wird. Im visuo-motorischen System bringen die motorischen und sensorischen Pfade signifikante rückgekoppelte Verzögerungen ein, so dass das vorwärtsgerichtete Modell (forward output model) innerhalb des Smith Prädiktor Modells ein internes Modell dieser Verzögerungen darstellt. Seine Ausgaben (output) können mit den reafferenten Eingaben, erzeugt durch die motorische Aktion, verglichen werden.

Zahlreiche kinematische Parameter kombinierter Auge-Handbewegungen zeigen, dass sich die Bewegung der Hand und der Augen gegenseitig beeinflussen. Die Amplitudengröße der Sakkade korreliert mit der Größe der Amplitude der Handbewegung. Im zeitlichen Ablauf einer koordinierten Auge-Handbewegung ist die primäre Sakkade meist bereits abgeschlossen, wenn die Handbewegung ihre maximale Geschwindigkeit erreicht [39]. Die Beschleunigung (Akzeleration) der Handbewegung ist vom Beginn der Sakkade abhängig [29]. Bewegungen unter visueller Kontrolle sind schneller und genauer als solche, die ohne vorangegangene Sakkade oder zu einem der Augenbewegung entgegen gesetzten Ziel ausgeführt werden [40]. Umgekehrt kann aber auch eine sich noch im Ablauf befindliche Handbewegung die Generierung einer weiteren Sakkade (Sakkadenlatenz), zu einem neuen Ziel verlängern [31]. Ein weiterer Hinweis auf die Interaktion beider Systeme ist der zeitliche Vorteil, den sowohl die Sakkade als auch die Handbewegung in der „Gap“-Kondition haben [40]. Unter einem „Gap“ versteht man eine zeitliche Lücke – z. B. von 200 ms – die zwischen dem Ausschalten des Fixierpunktes und dem Einschalten bzw. Erscheinen des neuen Zielpunktes liegt (siehe Abbildung 2). Diese Lücke führt zu einer schnellen Initiierung der jeweiligen Bewegung, die Latenz verkürzt sich.

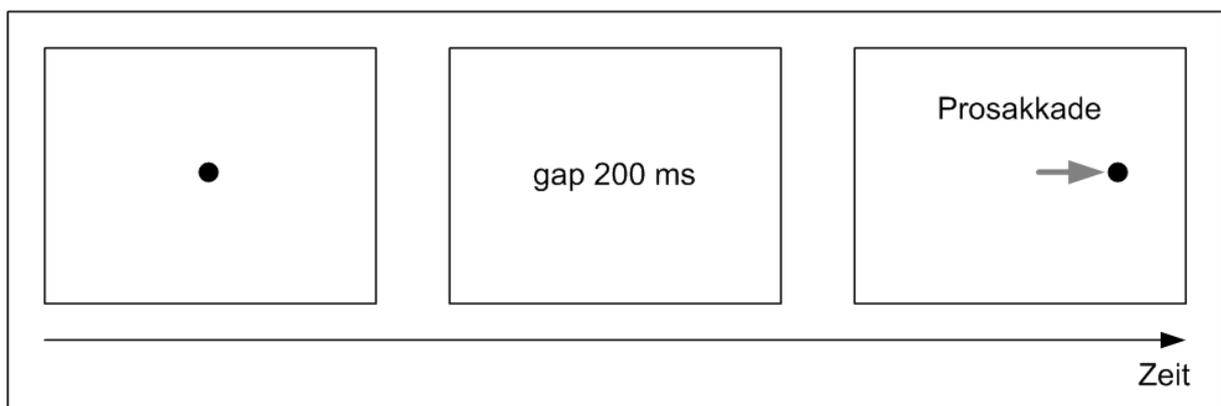


Abbildung 2: Darstellung der „Gap“-Kondition.

### ***1.3 Fragestellung***

Patienten mit ET haben häufig Probleme beim Zeigen und Greifen. Es gibt mehrere Hinweise, dass das Kleinhirn an der Pathophysiologie des Essentiellen Tremors beteiligt ist, insbesondere bei den ET-Patienten, die auch einen Intentionstremor aufweisen. Ziel war es daher, cerebelläre Funktionsstörungen der Auge-Hand-Koordination zu

identifizieren. Ein Kardinalsymptom cerebellärer Funktionsstörungen ist eine Dysmetrie von Zeigebewegungen und sakkadischen Augenbewegungen. Es wurde eine Methodik entwickelt, um beide Bewegungen präzise und simultan zu registrieren. Da sakkadische Augenbewegungen in vorherigen Studien unbeeinträchtigt waren [12], wurden zum einen (i) Sakkaden während der Zeigebewegung mit Sakkaden bei isolierten Blickbewegungen (ohne Handbewegung) verglichen, um eine mögliche sakkadische Störung in der erschwerten kombinierten Auge-Handbewegung zu demaskieren. Des Weiteren wurde (ii) die Koordination der Auge- und Handbewegung in der kombinierten Bewegung auf cerebelläre Defizite hin untersucht. Da die Zielbewegung durch die Tremorkomponente des ET überlagert sein kann, stellt sich zum anderen die Frage (iii) nach cerebellären Defiziten in der Frühphase der Bewegung.

Darüber hinaus wurde untersucht, ob sich die Untergruppen - solche mit posturalem Tremor ( $ET_{PT}$ ) und solche mit vorwiegendem Intentionstremor ( $ET_{IT}$ ) voneinander unterscheiden; insbesondere ob sich Hinweise dafür finden lassen, dass die Patienten mit Intentionstremor auch die größeren Defizite haben.

## 2 Probanden und Methoden

### 2.1 Probanden

Die Auge-Hand-Koordination in Form einer gerichteten Blick- und Zeigebewegung wurde bei insgesamt 26 Probanden untersucht. 12 Patienten, die zuvor alle in stationärer Behandlung im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, behandelt worden waren, wurden für die Messungen einmalig nach Lübeck eingeladen. Vor der Messung wurden sie einer vollständigen klinisch-neurologischen Untersuchung, sowie einer klinisch standardisierten Tremorevaluation unterzogen. Ihnen stand eine Kontrollgruppe, bestehend aus 14 gesunden, altersgleichen Personen gegenüber.

#### 2.1.1 Patienten mit Essentiellem Tremor

Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten erfüllten alle diagnostischen Kriterien eines klassischen Essentiellen Tremors nach Definition des „Consensus Statement“ der „Movement Disorders Society“ [2], das folgende Einschlusskriterien beinhaltet:

1. Ein beidseitiges, überwiegend symmetrisches Zittern der Hände und Unterarme, das a) beim Halten der Arme in einer Position gegen die Schwerkraft (posturaler Tremor) oder b) bei willkürlichen Bewegungen (kinematischer Tremor) sichtbar ist.
2. Ein isolierter oder zusätzlicher fakultativer Kopftremor.

Alle Patienten wiesen einen eindeutigen posturalen Tremor auf. Bei 7 von ihnen zeigte sich zusätzlich ein Intentionstremor, so dass eine weitere Unterteilung der Patientengruppe in 2 Untergruppen vorgenommen wurde: solche mit vorwiegend posturalem Tremor ( $ET_{PT}$ ), und solche mit zusätzlichem Intentionstremor ( $ET_{IT}$ ) (siehe auch 2.2.1). Ebenso waren bei allen Patienten die Ausschlusskriterien des „Consensus Statement“ der „Movement Disorders Society“ erfüllt:

1. Andere neurologische Erkrankungen, insbesondere Dystonie
2. Bekannte Ursachen für einen verstärkten physiologischen Tremor, einschließlich tremorerzeugende Medikamente (z. B. Lithium etc.)
3. Nachweis eines psychogenen Tremors
4. Nachweis eines plötzlichen Beginns oder einer schrittweisen Verschlechterung

5. Primärer orthostatischer Tremor
6. Isolierter Stimm-, Kinn -, Zungen-, oder Beintremor
7. Isolierter positionsspezifischer oder aufgabenspezifischer Tremor (z. B. primärer Schreibtremor).

Bei keinem Patienten fanden sich Hinweise auf weitere neurologische Erkrankungen.

Die Patienten waren zwischen 24 und 81 Jahren alt ( $54,6 \pm 17,9$ ). Sechs waren weiblich und sechs männlich. Die Erkrankung trat zwischen dem siebten und 64. Lebensjahr auf und dauerte bis zum Untersuchungszeitpunkt zwischen sechs und 74 Jahren ( $24,8 \pm 21,2$ ) an. Bei zehn der Patienten bestand eine positive Familienanamnese. Sieben Patienten gaben eine Besserung des Tremors nach Alkoholgenuss an. Vier Patienten wurden krankheitsbezogen medikamentös behandelt (Patient Nr. 3 mit Primidon, Nr. 10 und Nr. 13 mit Metoprolol, Nr. 8 mit Propanolol).

In der ET<sub>PT</sub>-Gruppe war die jüngste Patientin zum Zeitpunkt der Messung 25 Jahre alt, der älteste Patient 70 Jahre alt ( $46,8 \pm 16,3$ ). Die Gruppe bestand aus drei Frauen und zwei Männern. Die ET<sub>IT</sub> Gruppe bestand aus drei Frauen und vier Männern. Die jüngste Patientin war 24, der älteste Patient 81 Jahre alt ( $60,2 \pm 17,9$ ). Diese klinischen Details finden sich im Anhang (siehe Tabelle 10).

### **2.1.2 Gesunde Probanden**

Die Kontrollgruppe setzte sich aus sechs Frauen und acht Männern zusammen. Sie waren zwischen 31 und 67 Jahren alt ( $54,9 \pm 10,4$ ). Die Kontrollpersonen berichteten über keine neurologische Erkrankung in der Vergangenheit oder eine Tremorerkrankung in der Familie. Zum Zeitpunkt der Messung litt keine der gesunden Kontrollpersonen an einem Tremor, einer Augenerkrankung oder einer anderen Störung (z. B. Schmerzen, arthrotische Erkrankung), die die Handbewegung beeinflussen könnte.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Versuchsablauf**

Die Patienten wurden in Kooperation mit der Neurologischen Klinik des UK-SH, Campus Kiel, rekrutiert.

Die Aufzeichnungen wurden im Labor der Neurologischen Klinik des UK-SH, Campus Lübeck, durchgeführt. Vor der Messung erfolgte die Aufklärung des Probanden über den Versuchsablauf sowie mögliche Risiken bzw. Nebenwirkungen des Versuches. Die Aufzeichnung der Auge-Handbewegung mittels skleraler Magnetspule und 3D Ultraschall-System wurde vom Ethik-Komitee der Universität zu Lübeck genehmigt, alle Probanden unterzeichneten nach einer ausführlichen Aufklärung eine Einverständniserklärung.

Nach einer ausführlichen Anamnese (Alter, Beginn der Erkrankung, Erkrankungsdauer, Familienanamnese, Beeinflussbarkeit des Tremors durch Alkohol, Medikamente) folgte eine körperliche neurologische Untersuchung und die Tremorevaluation. Hier wurde in modifizierter Weise nach der klinischen Tremorevaluations-Skala nach Fahn et al. [41] verfahren.

Zur Quantifizierung des Intentionstremors wurde der Finger-Nase-Test mit Vergabe von 4 Punkten (0-4) für jeden Arm benutzt: 0 = kein Tremor, 1 = fraglicher Tremor, 2 = sichere Tremorkomponente, 3 = schwerer Intentionstremor mit Funktionsausfall. Dabei war nach dem „Consensus Statement“ der „Movement Disorders Society“ dann ein Intentionstremor vorhanden, wenn die Amplitude der Zielbewegung mit offenen Augen am Ende der Bewegung zunahm. Gleichzeitig muss die Möglichkeit eines Haltetremors oder positionsspezifischen Tremors an Anfang und Ende der Bewegung ausgeschlossen sein.

Um die Beeinträchtigung der Hände durch einen ein- oder beidseitigen Tremor zu berücksichtigen, wurden die erreichten Punkte in der Tremorbewertung zum Intentionstremorscore (ITS) zusammengezählt [12]. Demzufolge bekam ein Patient mit fraglichem Tremor in beiden Händen einen ITS von 2, ebenso wie ein Patient mit sicherem Tremor einer Hand. Patienten, die einen definierten Intentionstremor wenigstens einer Hand (Tremorbewertung 2) zeigten, wurden der ET<sub>IT</sub> Gruppe zugewiesen.

Die Quantifizierung des posturalen Tremors erfolgte – ebenfalls modifiziert nach Fahn et al. [41] – anhand der Fähigkeit, Wasser von einem Reagenzglas in ein anderes zu gießen. Analog zum Intentionstremor wurden auch hier 4 Punkte vergeben: 0 = kein sichtbarer Tremor; 1 = sauberes Umfüllen des Wasser bei leichtem, aber sichtbarem Tremor; 2 = weniger als 30 % des Wasser wurde beim Umfüllen verschüttet, stärkerer Tremor; 3 = mehr als 30 % des Wasser wurden verschüttet, starker Tremor.

Keiner der Patienten litt an einem Ruhetremor. Ein Kopftremor war bei zwei Patienten vorhanden.

In der klinisch-neurologischen Untersuchung wurden Sakkaden, langsame Augenfolgebewegungen sowie die Blickhaltefunktion untersucht.

### 2.2.1.1 Ablauf der Messung

Die Versuchsteilnehmer wurden in einen abgedunkelten Raum geführt. Sie saßen auf einem Holzstuhl vor einem Tisch, auf dem sich in 41 cm Entfernung eine Scheibe befand, auf die mittels LEDs Zielpunkte projiziert werden konnten (siehe Abbildung 3). Die Hand ruhte in der Mitte des Tisches auf einer handtellergroßen Ablage. Auf dem Zeigefinger der rechten Hand befand sich ein Ultraschallsender. Ausgangspunkt der Augen war ein Fixierpunkt auf Augenhöhe in der Mitte der Scheibe. Um Kopfbewegungen während der Messung zu minimieren, wurde das Kinn auf einer speziellen Haltevorrichtung abgelegt. Auf der Scheibe erschienen Zielpunkte mit einer Amplitude von  $\pm 10^\circ$  in zufälliger Reihenfolge rechts oder links von dem Geradeaus-Fixierpunkt (siehe Abbildung 4a). Die Probanden bekamen die Anweisung, so schnell und so genau wie möglich auf die Punkte zu blicken (siehe Abbildung 4c) und zu zeigen (siehe Abbildung 4d-e). Dabei wurde die Bewegung der rechten Hand mittels eines 3D-Ultraschallsystems, sowie die Bewegung des rechten Auges mit dem Magnetspulensystem (Search-Coil) registriert. Nach dem Zeigen mussten Augen und Hand jeweils wieder in die Ausgangsposition zurückkehren, bevor der nächste Durchlauf begann. Der Proband hatte während der Messung keinerlei visuelle Rückkopplung seiner Bewegung.

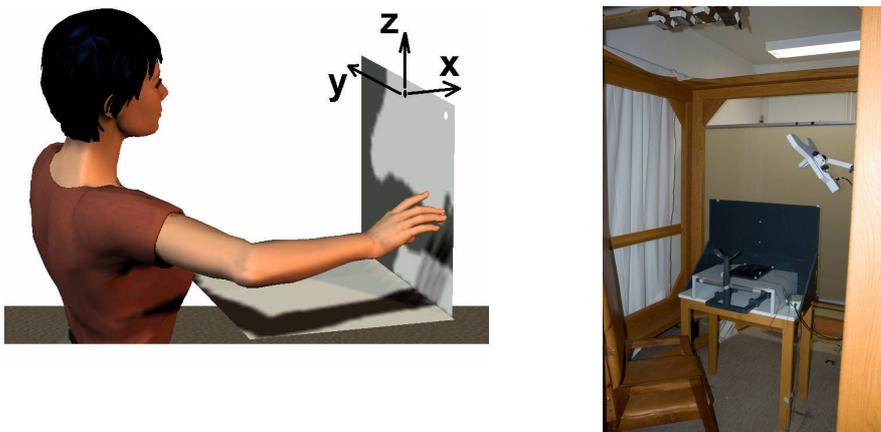


Abbildung 3: Schematischer Versuchsaufbau und Foto vom Labor

X, y und z markieren die 3 Richtungen im Raum (x horizontal vorne-hinten, y horizontal rechts-links, z vertikal).

Nach 20 Übungsdurchläufen wurden insgesamt vier verschiedene Paradigmen mit je 20 Wiederholungen pro Proband durchgeführt.

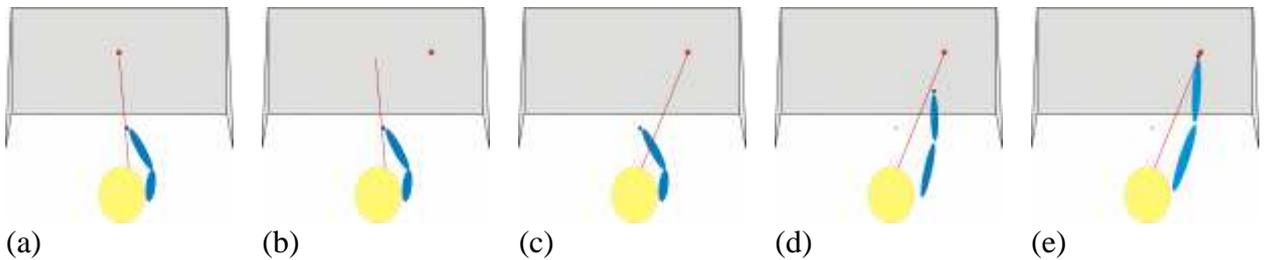


Abbildung 4: Schematischer Ablauf einer kombinierten Auge-Handbewegung

## 2.2.2 Experimentelle Paradigmen und Datenanalyse

Während der Zeigebewegung wurden die horizontalen Blickzielbewegungen als Sakkaden, sowie die gerichtete Bewegung der Hand aufgezeichnet und analysiert (siehe Abbildung 5).

### 2.2.2.1 Paradigmen

Sowohl die kombinierte Auge-Handbewegung als auch die isolierte Augenbewegung (ohne Handbewegung) wurden unter zwei Bedingungen aufgezeichnet:

- „NoGap“-Kondition: die auf  $\pm 10^\circ$  erscheinende Leuchtdiode ist sofort nach Erlöschen des Fixierpunktes sichtbar,
- „Gap“-Kondition: die auf  $\pm 10^\circ$  erscheinende Leuchtdiode ist 200 ms nach Erlöschen des Fixierpunktes sichtbar,

(Erläuterung der „Gap“-Kondition siehe Abbildung 1 sowie Abschnitt 1.2).

Daraus ergaben sich vier verschiedene Paradigmen, die je aus 20 Durchläufen bestanden und je zwei Minuten dauerten.

Kombinierte Auge-Handbewegung unter „NoGap“-Kondition	Isolierte Augenbewegung unter „NoGap“-Kondition
Kombinierte Auge-Handbewegung unter „Gap“-Kondition	Isolierte Augenbewegung unter „Gap“-Kondition

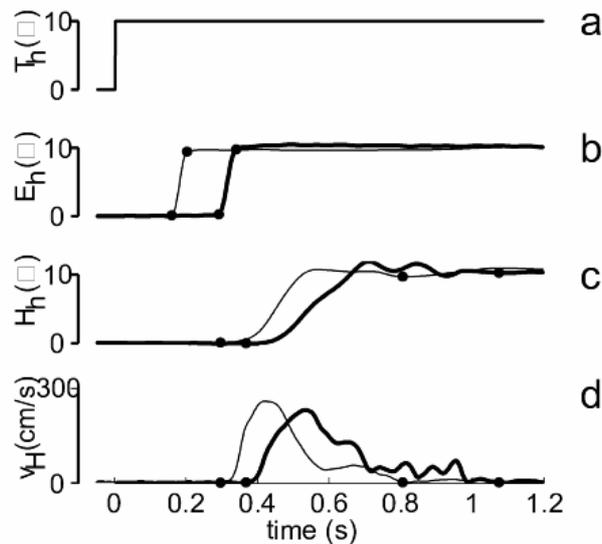


Abbildung 5: Darstellung der Auge- und Handbewegung im Zeitablauf  
 Von oben nach unten sind aufgetragen: (a) Zielposition, (b) Sakkadenposition ( $E_h$ ) - und (c) Handposition ( $H_h$ ), (d) Handgeschwindigkeit ( $v_H$ ) einer Kontrollperson (dünne Linie) im Vergleich mit einem ET-Patienten (dicke Linie) bei einer raschen Bewegung des Zielpunktes ( $T_h$ ) um  $10^\circ$  nach rechts. Anfang und Ende der Bewegungen (siehe Methodik) sind mit Punkten gekennzeichnet.

### 2.2.2.2 Aufzeichnung der Augenbewegung

Für die Aufzeichnung der Augenbewegung wurden ein Magnetspulsystem (Search-Coil-System) (CNC Engineering, Seattle/USA) und Standard Magnetspulen (Skalar, Delft/NL) verwendet. Die Technik der skleralen Magnetspule (Search-Coil) wurde erstmals 1963 von Robinson verwendet [42]. Sie basiert auf dem Prinzip der Strominduktion. Das magnetische Feld wird durch Helmholtz-Spulen erzeugt, die in einem würfelförmigen Rahmen untergebracht sind, in dessen Mitte der Patient sitzt. Die Messspule befindet sich als dünner Draht in einer schützenden Kunststoff-Kontakthaftschale (sklerale "Search-Coil"), die der Patient während der Messung auf dem rechten Auge trägt (siehe Abbildung 6). Durch das Wechselfeld wird in der Spule ein Strom induziert, der proportional zum Sinus des Winkels zwischen der Search-Coil und der Ausrichtung des Magnetfeldes ist. In der Mitte der Search-Coil befindet sich ein Loch, so dass der Visus unbeeinträchtigt bleibt. Das durch die Search-Coils verursachte Fremdkörpergefühl wurde minimiert, indem die Kornea mittels Lokalanästhetikum (Oxybuprocain, Conjucaïn EDO®, Mann Pharma, Berlin) desensibilisiert wurde. Die Aufzeichnung der Daten erfolgte digital mit einer Frequenz von 500 Hz über eine Analog-Digital-Wandlerkarte (PCI 6170, National Instruments München).

Zu Beginn der etwa 20 Minuten andauernden Messung wurde eine in-vivo-Kalibrierung der Augenbewegung durchgeführt. Hierzu schaute der Patient auf definierte Punkte, um so eine eindeutige Beziehung zwischen Blickziel und Messwert herzustellen. Anschließend erfolgte die oben beschriebene Messung.



Abbildung 6: Sklerale Magnetspule

### 2.2.2.3 Aufzeichnung der Handbewegung

Das Messverfahren des Zebris-Systems (Zebris Medizintechnik GmbH, Isny-Tübingen) beruht auf der Bestimmung der räumlichen Koordinaten von Miniatur-Ultraschallsendern, die als Markierungspunkte an den interessierenden Körperteilen angebracht werden. Die Position der Sender wird mittels Laufzeitmessung der Schallimpulse zwischen Sendern und Mikrofonen, integriert im Messaufnehmer, berechnet. Während der Messung ist das System mit einem Daten-PC zur Aufzeichnung verbunden. Mittels Berechnung und graphischer Darstellung kinematischer Parameter ist so die Analyse von Bewegungen und Bewegungsstörungen möglich.

Die Aufzeichnung der Handbewegung erfolgt mit einer Aufzeichnungsrate von 200 Hz.

Während der kombinierten Auge-Handbewegung befand sich ein Ultraschallsender am Zeigefinger der rechten Hand. Zur Berechnung der Handposition im Raum wurden 8 weitere Marker mit bekannten Positionen im Raum verteilt. Die Daten wurden anschließend so umgewandelt, dass sie in einem raumzentrierten Koordinatensystem dargestellt werden konnten. Hierzu erfolgte die Berechnung der orthogonalen Matrix  $A$  Soll-Wert -  $(A * \text{Ist-Wert})^2$  und der Translation  $b$  unter Minimierung des Fehlers

$\text{Error} = \sum \text{Soll-Wert} - (b + A * \text{Ist-Wert})^2$ . Dabei lässt sich jede Rotation durch drei Euler Winkel beschreiben. Die Minimierung des Fehlers erfolgt mittels Downhill-simplex Algorithmus [43]. Die jeweilige Position des Fingers errechnete sich dreidimensional durch Positionsänderungen in Bezug auf die restlichen 8 Marker.

#### **2.2.2.4 Datenanalyse der Augenbewegung**

Die Analyse der gewonnenen Daten erfolgte interaktiv mit Programmen, geschrieben in MATLAB 6.5 (The Mathworks, Natick, MA, USA). Die Augenpositionsspur wurde mit einem 100 Hz Gaußfilter (-3db) gefiltert. Um die Blickzielbewegung beziehungsweise die Sakkaden zu erkennen, wurden vom Computerprogramm alle Bewegungen mit einer Geschwindigkeit über 30°/s. markiert. Anfang- und Endpunkte der Sakkade wurden anhand eines Geschwindigkeitsabfalls sowie einer Geschwindigkeitszunahme von 20 % der Maximalgeschwindigkeit erkannt. Anschließend erfolgte die Überprüfung jedes einzelnen Versuchsdurchgangs mittels interaktiver Programme. Hierbei wurde auf die Richtigkeit der vom Computer bestimmten Anfangs- und Endpunkte der Sakkaden geachtet und diese wenn notwendig korrigiert. Im zweiten Analyseschritt wurden in allen Versuchsdurchgängen Zielsakkaden sowie Korrektursakkaden markiert und ungültige Versuchsdurchgänge verworfen. Die Latenz der ersten Zielsakkade sowie deren Maximalgeschwindigkeit (Peak Velocity) wurden durch das Analyseprogramm ausgewertet. Die Genauigkeit der Sakkade (Gain) wurde berechnet als Verhältnis der Amplitude der Primärsakkade und der Zielamplitude. Zur Berechnung der Dysmetrie wurde der sakkadische Fehler als Absolutwert herangezogen. Im dritten Analyseschritt wurden Extremwerte ausgeschlossen. In die statistische Analyse wurden Versuchsdurchgänge einbezogen, in denen der Gain größer als 0.5 und kleiner als 1.3 war bei einer Latenz von mehr als 120 ms. Somit wurden Expresssakkaden und antizipatorische Sakkaden aus der weiteren Bearbeitung ausgeschlossen.

#### **2.2.2.5 Datenanalyse der Handbewegung**

Die vom Messsystem aufgezeichneten Daten wurden so rotiert, dass der 0-Punkt mit dem Fixierpunkt in der Mitte identisch war und die x-Achse die Horizontale vorne-hinten, die y-Achse die Horizontale rechts-links und die z-Achse die Vertikale darstellt (s. Abbildung 3). Im ersten Analyseschritt wurde die Qualität jeder aufgezeichneten Handbewegung manuell überprüft. Insbesondere wurden mögliche Artefakte eliminiert, die bei der gleichzeitigen Messung von Ultraschall- und Magnetfeld-Daten in Form von z. B. Spikes in den Ultraschalldaten entstehen können. Die Spuren  $(x(n), y(n), z(n))$ - entsprechend der Handbewegung im Raum (siehe Abbildung 3) wurden anschließend mit einem 50Hz Gaußfilter gefiltert. Die Geschwindigkeit der Zeigebewegung wurde durch numerische Differenzierung der Einzelspuren errechnet, z. B. für  $v_x(n)$ :

$$v_x(n) = \frac{x(n+1) - x(n-1)}{2 \times \Delta t}.$$

Die Werte  $v_y(n)$  sowie  $v_z(n)$  wurden ebenso berechnet. Die Zeigegeschwindigkeit ist dabei der resultierende Vektor der Einzelgeschwindigkeiten

$$v(n) = \sqrt{v_x^2(n) + v_y^2(n) + v_z^2(n)}.$$

Die Beschleunigung  $a$  als tangentielle Akzeleration berechnete sich über

$$a(n) = \frac{v(n+1) - v(n-1)}{2 \times \Delta t}.$$

Anschließend wurde der Beginn und das Ende der Zeigebewegung als der Zeitpunkt definiert, in dem die Zeigegeschwindigkeit über 2 cm/s lag [8]. Im zweiten Analyseschritt wurde in einem interaktiven Auswertungsprogramm, analog zur Sakkadenerkennung, die Erkennung der Zeigebewegung überprüft. Im dritten Analyseschritt wurden die korrekte Ausführung der Zeigebewegung überprüft und einzelne Versuchsdurchgänge gegebenenfalls verworfen (z. B. irrtümliches Zeigen auf den Mittelpunkt). Dabei wurden die maximale Geschwindigkeit, Be- und Entschleunigung (Akzeleration, Dezeleration) sowie deren Latenzen in Bezug auf den zeitlichen Anfang der jeweiligen Handbewegung bestimmt. Weiterhin wurden die Dauer der Handbewegung, die Zielphase und der Gain als Maß der Dysmetrie berechnet.

### 2.2.3 Statistik

Die Variablen der Augen- und Handbewegung wurden gruppenbezogen unter den Gesichtspunkten der vier verschiedenen Paradigmen (siehe 2.2.2.1) mit dem Statistik-Programm SPSS (SPSS Inc., Chicago IL, USA) mittels ANOVA, univariater Varianzanalyse sowie T-Test für gepaarte Stichproben verglichen. Die Grenze für einen signifikanten Einfluss des Gruppenfaktors wurde auf  $p = 0.05$  festgelegt.

Ebenfalls wurde ein möglicher Einfluss des Alters, sowie des Tremorscores mittels nonparametrischer Korrelation nach Pearson untersucht.

### 3 Ergebnisse

Es wurde die kombinierte Auge-Handbewegung in Form einer schnellen Zeigebewegung bei Patienten mit Essentiellem Tremor mit gesunden Kontrollpersonen verglichen. In allen Tabellen und Grafiken sind die Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen dargestellt.

#### 3.1 *Klinische Untersuchungsergebnisse*

Ein Ruhetremor wurde bei keinem Patienten, ein Haltetremor wurde bei allen 12 Patienten festgestellt. Wie bereits in Abschnitt 2.1.1 und 2.2.1 beschrieben, wurden sieben Patienten mit einem definitiven Intentionstremor (Tremorbewertung  $\geq 2$ ) zur Gruppe der ET<sub>IT</sub> zusammengefasst. Die restlichen Patienten wurden der Gruppe mit überwiegend posturalem Tremor ET<sub>PT</sub> zugewiesen.

Die Kontrollpersonen wiesen keine Form von Tremor auf.

Die Patienten und Kontrollen unterschieden sich weder im Alter noch in der Geschlechterverteilung signifikant voneinander. Die Patienten waren im Mittel (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)  $54,6 \pm 17,9$  Jahre alt, die gesunden Probanden im Mittel  $54,9 \pm 10,4$  Jahre. Zwar waren die Patienten der ET<sub>IT</sub> – Gruppe im Mittel älter ( $60,2 \pm 17,9$ ) als die ET<sub>PT</sub> - Patienten ( $46,8 \pm 16,3$ ), aber auch dieser Unterschied war nicht signifikant. Die Patienten der ET<sub>PT</sub> - Gruppe erkrankten im Mittel mit  $35 \pm 7,2$  Jahren, bis zum Untersuchungszeitpunkt dauerte die Erkrankung im Mittel  $11,8 \pm 6,5$  Jahre an. Die ET<sub>IT</sub> - Patienten erkrankten in einem Alter von  $27 \pm 2,1$  Jahren und waren bis zum Zeitpunkt der Untersuchung  $32 \pm 7,1$  Jahre vom ET betroffen, signifikant länger als die Patienten der ET<sub>PT</sub> - Gruppe.

### **3.2 Augenbewegung**

Zur Beurteilung der visuell geführten raschen Augenbewegung (Sakkaden) wurden folgende Sakkadenparameter ermittelt:

- Latenz der ersten Sakkade,
- Dauer der ersten Sakkade,
- Anzahl der Sakkaden bis zum Zielpunkt,
- Maximale Geschwindigkeit der ersten Sakkade,
- Gain der ersten Sakkade.

Diese Parameter wurden anschließend nach folgenden Gesichtspunkten untersucht:

#### **A. Vergleich der Mittelwerte der Sakkadenparameter des Gesamtpatientenkollektivs mit den Mittelwerten des Kontrollkollektivs**

- isolierte Sakkade in der „NoGap“- vs. „Gap“- Kondition,
- Sakkaden mit simultaner Zeigebewegung der Hand, sowohl in der „NoGap“- als auch in der „Gap“-Kondition,
- Vergleich der Mittelwerte der Sakkaden ohne simultane Zeigebewegung der Hand mit Mittelwerten der kombinierten Augen-Handbewegung in der „NoGap“- als auch in der „Gap“-Kondition.

#### **B. Vergleich der Mittelwerte der Sakkadenparameter der Untergruppen (ET<sub>PT</sub>, ET<sub>IT</sub>) mit den Mittelwerten des Kontrollkollektivs**

- isolierte Sakkade in der „NoGap“- vs. „Gap“- Kondition,
- Sakkaden mit simultaner Zeigebewegung der Hand, sowohl in der „NoGap“- als auch in der „Gap“-Kondition,
- Vergleich der Mittelwerte der Sakkaden ohne simultane Zeigebewegung der Hand mit Mittelwerten der kombinierten Augen-Handbewegung in der „NoGap“- als auch in der „Gap“-Kondition.

### 3.2.1 Latenz der ersten Sakkade

#### A. Vergleich der Mittelwerte des Gesamtpatientenkollektives mit den Mittelwerten des Kontrollkollektives

##### *Isoliertes Sakkadenparadigma*

Die Latenz der primären Sakkade im *isolierten Sakkadenparadigma* war nicht signifikant verschieden zwischen den Patienten und den gesunden Probanden ( $F(1)= 3,61$ ;  $p > .05$ ). Beide Kollektive zeigten erwartungsgemäß eine Reduktion der Latenzzeit in der „Gap“-Kondition gegenüber der „NoGap“-Kondition, 34,5 ms in der Gruppe der gesunden Probanden und 31,3 ms in der Gruppe der Patienten bei Sakkadenlatenz von knapp 200 ms in der „NoGap“-Kondition:

- gesunde Probanden: (gepaarter T-Test ( $T(6)=7,58$   $p < .001$ ));
- Patienten: (gepaarter T-Test ( $T(10)=3,76$   $p < .005$ )), (Tabelle 1,2).

##### *Kombiniertes Auge-Hand-Paradigma*

Im kombinierten *Auge-Hand-Paradigma* fand sich bei den ET - Patienten eine Reduktion der Sakkadenlatenz in der „Gap“-Kondition gegenüber der „NoGap“-Kondition um 40,7 ms (gepaarter T-Test( $T(10)=4,05$   $p < .005$ )) (Tabelle 1, Tabelle 2).

Dabei war die Sakkadenlatenz der Patienten in der „NoGap“-Kondition signifikant länger als die der Kontrollpersonen (Univariate Varianzanalyse ( $F(1,17)= 4.93$ ,  $p < .05$ ). In der „Gap“-Kondition war dieser Unterschied tendenziell noch vorhanden, aber nicht mehr signifikant ( $F(16)= 11,17$ ,  $p < .05$ ).

##### *Isoliertes Sakkadenparadigma im Vergleich mit kombiniertem Auge-Hand-Paradigma*

Bei den gesunden Probanden war die Latenz der primären Sakkade im *kombinierten Auge-Hand-Paradigma* in der „NoGap“-Kondition um 18,8 ms kürzer als im *isolierten Sakkadenparadigma* (gepaarter T-Test ( $T(6)=-3,84$   $p < .01$ )). Bei den Patienten fehlt diese Reduktion der Sakkadenlatenz in der kombinierten Bewegung. Im Gegensatz zu den gesunden Probanden zeigten die Patienten eine Verlängerung der Sakkadenlatenz bei gleichzeitiger Handbewegung, um 22,5 ms in der „NoGap“-Kondition bzw. 12,8 ms in der „Gap“-Kondition (Abbildung 7, Tabelle 2).

## Ergebnisse

		„NoGap“		„Gap“	
		Auge-Hand	Nur Auge	Auge-Hand	Nur Auge
Versuchsgruppe	Gesund	179,6 (27,4)	198,4 (30,4)	163,1(25,6)	163,9 (25)
	ET	217,6 (39,9)	195,4 (19,4)	176,9 (43,5)	164,1 (26)
Signifikanzen	Ges./ET	p <.05	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 1: Sakkadenlatenzen der Kollektive: in ms des Sakkadenparadigmas als auch des kombinierten Auge-Hand-Paradigmas der Patienten und gesunden Probanden in der „NoGap“- und „Gap“-Kondition.

Signifikanzen	„NoGap“	„Gap“	nur Auge	Auge-Hand
	Auge&Auge-Hand	Auge&Auge-Hand	„NoGap“&“Gap“	„NoGap“&“Gap“
Gesund	p< .01	n.s.	p<.01	n.s.
ET	n.s.	n.s.	p< .01	p<.01

Tabelle 2: Mittelwerte der Kollektive: Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Sakkadenlatenz in den unterschiedlichen Paradigmen, gruppenbezogen.

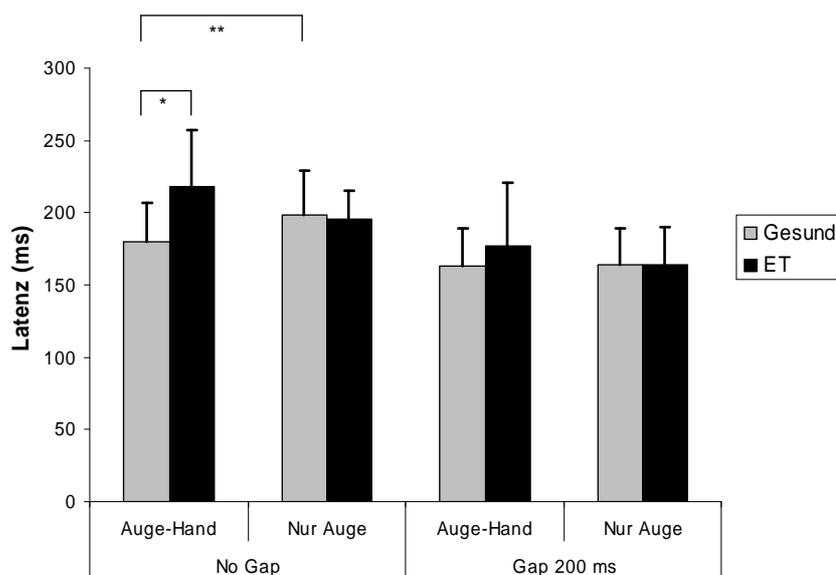


Abbildung 7: Sakkadenlatenzen der Patienten und gesunden Kontrollpersonen in ms in den verschiedenen Paradigmen \* p< .05, \*\* p<.01.

Die Sakkadenlatenz korrelierte nicht mit Alter oder Tremorscore der Patienten.

## **B. Vergleich der Untergruppen ET<sub>PT</sub> vs. ET<sub>IT</sub> vs. Kontrollen**

### *Isoliertes Sakkadenparadigma*

Die Mittelwerte der Latenzen der primären Sakkade im *isolierten Sakkadenparadigma* unterschieden sich zwischen den 3 Untergruppen weder in der „NoGap“- noch in der „Gap“-Kondition signifikant voneinander (Tabelle 3).

Die gesunden Probanden zeigten erwartungsgemäß signifikant kürzere Sakkadenlatenzen in der „Gap“-Kondition (gepaarter T-Test ((T(6)=7,59 p<.001)). Ebenso war die Latenz in der ET<sub>IT</sub>-Gruppe signifikant um 38,5 ms verkürzt (gepaarter T-Test(T(5)=3,04 p<.05)) (Tabelle 4). In der Gruppe der ET<sub>PT</sub> gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konditionen (Tabelle 3, Tabelle 4).

### *Kombiniertes Auge-Hand-Paradigma*

Die Sakkadenlatenzen im *kombinierten Auge-Hand-Paradigma* unterschieden sich zwischen den 3 Gruppen (Kontrollen, ET<sub>PT</sub>, ET<sub>IT</sub>) weder in der „NoGap“- noch in der „Gap“-Kondition signifikant voneinander.

Im Paarvergleich zeigten die ET<sub>PT</sub>-Patienten eine um 53,1 ms signifikant kürzere Sakkadenlatenz in der „Gap“-Kondition verglichen mit der „NoGap“-Kondition (gepaarter T-Test T(4)=5.13 p<.01)) (Tabelle 4).

### *Isoliertes Sakkadenparadigma im Vergleich mit kombiniertem Auge-Hand-Paradigma*

Stellt man anschließend die Sakkadenlatenz des *Sakkadenparadigmas* und die Sakkadenlatenz der Sakkaden im *kombinierten Auge-Hand-Paradigma* gegenüber, so zeigte sich im Kontrollkollektiv die o.g. Verkürzung der Sakkadenlatenz im *kombinierten Paradigma*, welche in der „NoGap“-Kondition signifikant wird: (gepaarter T-Test (T (6)= -3.84 p<.01)) (Tabelle 3, Tabelle 4).

Die ET<sub>PT</sub> – Patienten hingegen zeigten in der „NoGap“-Kondition eine Verlängerung der Sakkadenlatenz (18,8 ms) im *kombinierten Auge-Hand-Paradigma* (gepaarter T-Test (T (4) = 2,973 p <.05)) (Tabelle 3, Tabelle 4), die bei den ET<sub>IT</sub>-Patienten weder in der „NoGap“-Kondition (24,2 ms) noch in der „Gap“-Kondition (30,8 ms) signifikant wurde.

		„NoGap“		„Gap“	
		Auge-Hand	Nur Auge	Auge-Hand	Nur Auge
Versuchsgruppe	Gesund	179,6 (27,4)	198,4 (30,5)	163,1 (25,6)	163,9 (25,1)
	ET <sub>PT</sub>	202,8 (27,2)	185 (18,3)	149,7 (8,5)	162,5 (33,5)
	ET <sub>IT</sub>	228,3 (46)	204,1(16,6)	196,4 (48,7)	165,6 (21,3)
Signifikanzen	Ges./...	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 3: Sakkadenlatenzen der Untergruppen: in ms im Sakkadenparadigma und im kombinierten Auge-Hand-Paradigma der Untergruppen und gesunden Probanden in der „NoGap“- und „Gap“-Kondition.

Signifikanzen	„No Gap“	„Gap“	nur Auge	Auge-Hand
	Auge&Auge-Hand	Auge&Auge-Hand	„NoGap“&“Gap“	„NoGap“&“Gap“
Gesund	p >.01	n.s.	p>.01	n.s.
ET <sub>PT</sub>	p>.05	n.s.	n.s.	p>.01
ET <sub>IT</sub>	n.s.	n.s.	p>.01	n.s.

Tabelle 4: Mittelwerte der Untergruppen: Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Sakkadenlatenz in den unterschiedlichen Paradigmen, bezogen auf die jeweilige Untergruppe.

### 3.2.2 Gain der Amplitude der ersten Sakkade

Der Gain der primären Sakkade zeigte sowohl im *isolierten Sakkadenparadigma* als auch im *kombinierten Auge-Hand-Paradigma* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder den Untergruppen, weder in der „NoGap“- noch in der „Gap“-Kondition (siehe Tabelle 11 im Anhang).

### 3.2.3 Maximale Geschwindigkeit der ersten Sakkade, Anzahl der Sakkaden bis zum Zielpunkt, Dauer der ersten Sakkade

Diese Sakkadenparameter (maximale Geschwindigkeit der ersten Sakkade, Anzahl der Sakkaden bis zum Zielpunkt und Dauer der ersten Sakkade) unterschieden sich weder im Vergleich der Kollektive, noch im Vergleich der Untergruppen signifikant voneinander. Es bestanden keine Unterschiede innerhalb der Gruppen weder im Vergleich der *isolierten Sakkaden* vs. der *kombinierten Auge-Handbewegung* noch in der „NoGap“ vs.-„Gap“-Kondition. Es lag keine signifikante Korrelationen der Parameter mit dem Alter oder dem Tremorscore vor.

Weitere Details (z. B. Mittelwerte und Standardabweichungen, etc.) sind in den jeweiligen Tabellen (Tabelle 12, Tabelle 13, Tabelle 14) im Anhang zu finden.

### **3.3 Handbewegung**

Über die Parameter Latenz und Dauer der Handbewegung lassen sich Aussagen über den zeitlichen Ablauf der Bewegung treffen. Der Gain dient – wie bei der Sakkade - der Analyse der Zielungenauigkeit (Dysmetrie). Das kinematische Profil einer Bewegung wird durch die Variablen maximale Geschwindigkeit, maximale Akzeleration und maximale Dezeleration sowie deren Latenzen beschrieben. Die hier aufgeführten Parameter wurden - analog zu den Sakkaden- unter folgenden Gesichtspunkten untersucht:

#### **A. Vergleich aller Patienten vs. Kontrollen**

- In der „NoGap“-Kondition,
- In der „Gap“-Kondition.

#### **B. Vergleich der Untergruppen ET<sub>PT</sub> vs. ET<sub>IT</sub> vs. Kontrollen**

- In der „NoGap“-Kondition,
- In der „Gap“-Kondition.

### 3.3.1 Latenz

Die *Latenz der Handbewegung* der Patienten unterschied sich nicht signifikant von der gesunder Kontrollpersonen, weder zwischen der „NoGap“- (um 320 ms) und der „Gap“-Kondition (um 335ms), noch im Vergleich der  $ET_{PT}$  - und  $ET_{IT}$  -Gruppen untereinander und gegenüber dem Kontrollkollektiv (Tabelle 15 im Anhang).

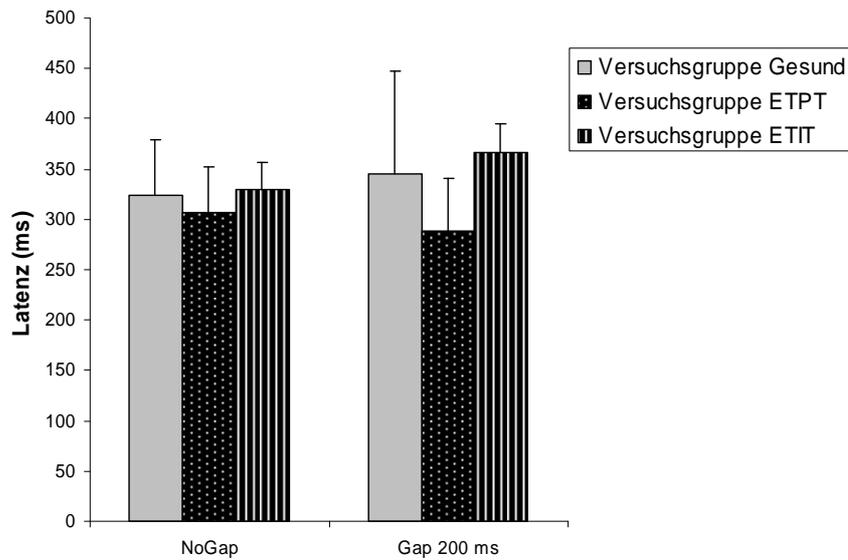


Abbildung 8: Latenzen der Handbewegung (ms) in der „NoGap“- vs. „Gap“- Kondition.

Im Gesamtpatientenkollektiv korrelierte die Latenz der Handbewegung mit dem Tremorscore („Gap“-Kondition,  $r = .583$ ,  $p = .047$ , Spearman-Rho) positiv.

### 3.3.2 Maximale Geschwindigkeit

Die *maximale Geschwindigkeit der Handbewegung* der Patienten unterschied sich weder in der „NoGap“- noch in der „Gap“- Kondition von der maximalen Geschwindigkeit der gesunden Kontrollpersonen (um 100 cm/sek.). Auch die Untergruppen ( $ET_{PT}$  und  $ET_{IT}$ ) unterschieden sich nicht von den Kontrollpersonen oder zwischen den „NoGap“ – und „Gap“-Konditionen (Tabelle 16, im Anhang). Die Korrelation der maximalen Geschwindigkeit mit dem Tremorscore war signifikant („Gap“-Kondition,  $r = .745$ ,  $p = .005$ , Spearman-Rho).

Die *Latenz der maximalen Geschwindigkeit* war bei den Patienten signifikant länger als bei den Kontrollpersonen (Tabelle 5, 1. Abschnitt). In der „NoGap“-Kondition war diese

Verlängerung mit 27,79 ms (gepaarter T-Test ( $T(22,5) = -2,50$   $p < .05$ ), in der „Gap“-Kondition mit 40,64 ms signifikant ( $T(20,9) = -2,87$   $p < .01$ ), (Tabelle 5; 1. Abschnitt; Abbildung 9).

Betrachtet man die Untergruppen, fällt vor allem eine signifikante Verlängerung der  $ET_{PT}$ -Patienten mit 49,65 ms gegenüber dem Kontrollkollektiv in der „Gap“-Kondition auf (univariate Varianzanalyse  $F(2) = 4,303$ ,  $p < .05$ ), (Tabelle 5, 2. Abschnitt).

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	168,86 (27,02)	171,55 (32,02)
	ET	196,65 (29,58)	212,19 (40,18)
Signifikanzen	Ges./ET	$p = .02$	$p = .008$

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	168,86 (27,02)	171,55 (32,02)
	$ET_{PT}$	195,53 (33,91)	221,2 (17,24)
	$ET_{IT}$	197,45 (28,9)	205,76 (51,43)
Signifikanzen	Ges./..	n.s.	Kon/ $ET_{PT}$ $p = .049$

Tabelle 5: Latenz der maximalen Geschwindigkeit der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen: in ms für Patientenkollektiv, Untergruppen  $ET_{PT}$  und  $ET_{IT}$  für die „NoGap“ und „Gap“-Kondition.

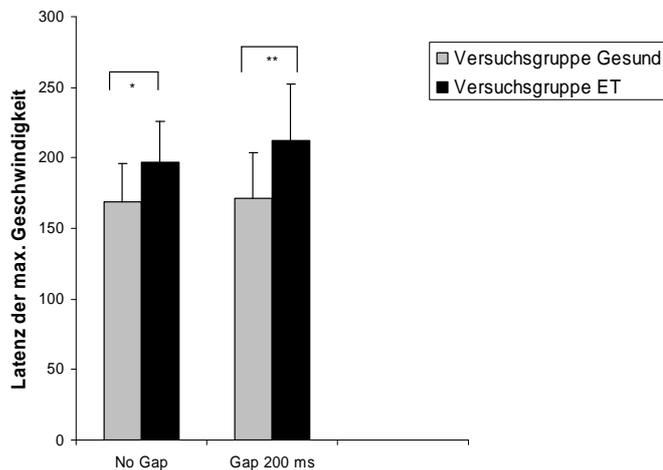


Abbildung 9: Latenz der maximalen Geschwindigkeit (ms) der Handbewegung im Gruppenvergleich \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

### 3.3.3 Maximale Akzeleration

Die Patienten beschleunigten die Handbewegung signifikant geringer als die gesunden Probanden (Tabelle 6). In der „NoGap“-Kondition war der Unterschied mit  $760,90 \text{ cm/s}^2$  signifikant (T-Test (T (16,2)=2,18  $p < .05$ )), in der „Gap“-Kondition mit  $890,01 \text{ cm/s}^2$  (T-Test (T (18,3)=2,31  $p < .05$ )), (Abbildung 10, Tabelle 6).

Im Untergruppenvergleich gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den  $ET_{PT}$ - und den  $ET_{IT}$ -Patienten und den gesunden Probanden (s. Tabelle 17 im Anhang).

Die maximale Akzeleration korrelierte positiv mit dem Intentionstremorscore „(NoGap“-Kondition ( $r = .641$   $p = .025$ ), „Gap“-Kondition knapp nicht signifikant ( $r = .529$   $p = .077$ )).

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	2302,38 (1224,35)	2443,43 (1367,73)
	ET	1542,19 (405,34)	1550,42 (594,91)
Signifikanzen	Ges./ET	$p = .044$	$p = .047$

Tabelle 6: Maximale Akzeleration der Handbewegung der Kollektive: in  $\text{cm/s}^2$  im des Patienten- und Kontrollkollektives in der „NoGap“- und „Gap“-Kondition.

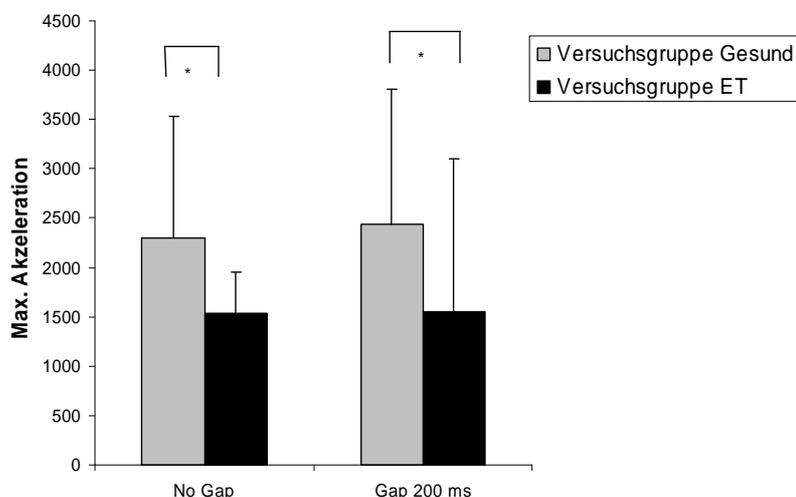


Abbildung 10: Maximale Akzeleration der Handbewegung im Gruppenvergleich; ( $\text{cm/s}^2$ ), \* =  $p < .05$ .

Die *Latenz der maximalen Akzeleration* war zwischen Patienten und Kontrollpersonen nicht signifikant unterschiedlich, auch nicht im Hinblick auf die beiden verschiedenen Konditionen (siehe Tabelle 18 im Anhang).

### 3.3.4 Maximale Dezeleration

Die *maximale Dezeleration* der Handbewegung unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten (um  $-600 \text{ cm/s}^2$ ) und den gesunden Probanden (um  $-745 \text{ cm/s}^2$ ), (siehe Tabelle 19 im Anhang). Auch die  $ET_{PT}$  - und  $ET_{IT}$  - Patienten unterschieden sich nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 19 im Anhang). In der „Gap“-Kondition zeigten die Patienten eine um  $116,07 \text{ cm/sek}^2$  signifikant geringere maximale Dezeleration im Vergleich zur „NoGap“-Kondition (gepaarter T-Test:  $(T(11))=-2,91 \text{ p}<.05$ ), (siehe Tabelle 19 im Anhang).

Die maximale Dezeleration korrelierte signifikant mit dem Intentionstremorscore („Gap“-Kondition  $r = .687 \text{ p} = .014$ , Spearman-Rho).

Die Patienten benötigten bis zum Zeitpunkt der maximalen Dezeleration signifikant länger als die Kontrollpersonen. So war die *Latenz der maximalen Dezeleration* sowohl in der „NoGap“-Kondition mit  $45,58 \text{ ms}$  (gepaarter T-Test  $(T(19,8))= -3,25 \text{ p}<.005$ )) als auch in der „Gap“-Kondition mit  $65,87 \text{ ms}$  (gepaarter T-Test  $(T(23,2))= -4,27 \text{ p}<.005$ )) signifikant länger als die der gesunden Probanden (Tabelle 7, Abschnitt 1, Abbildung 11).

In der Betrachtung der Untergruppen war diese Zunahme der Latenz ebenfalls zu finden. Im „NoGap“-Kondition unterschied sich nur die Gruppe der  $ET_{IT}$  signifikant von den gesunden Probanden, in der „Gap“-Kondition auch die Gruppe der  $ET_{PT}$ . In der „NoGap“-Kondition war der Unterschied zwischen den gesunden Kontrollpersonen und der Gruppe der  $ET_{IT}$  mit  $61,68 \text{ ms}$  ( $F(2)= 6,9, \text{ p}=.005$ ), in der „Gap-Kondition“ mit  $64,19 \text{ ms}$  (Univariate Varianzanalyse ( $F(2)= 8,97, \text{ p}=.011$ )) signifikant. Die Gruppe der  $ET_{PT}$  zeigte einen signifikanten Unterschied von  $74,91 \text{ ms}$  (Univariate Varianzanalyse ( $F(2)=8,97, \text{ p}=.008$ )) in der „Gap“-Kondition (Tabelle 7, Abschnitt 2) zu den gesunden Kontrollpersonen.

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	225,63 (31,22)	226,79 (40,39)
	ET	274,11 (42,69)	295,56 (41,32)
Signifikanzen		Ges./ET p < .001	p < .005

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	225,63 (31,22)	226,79 (40,39)
	ET <sub>PT</sub>	255,63 (52,68)	301,97 (48,46)
	ET <sub>IT</sub>	287,31 (31,68)	290,98 (28,8)
Signifikanzen		Ges./.. Kon/ET <sub>IT</sub> p=.005	Kon/ET <sub>IT</sub> : p=.011 Kon/ET <sub>PT</sub> : p=.008

Tabelle 7: Latenz der maximalen Dezeleration der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen: in ms im Vergleich der Kollektive und der Untergruppen sowohl in der „NoGap“- als auch in der „Gap“-Kondition.

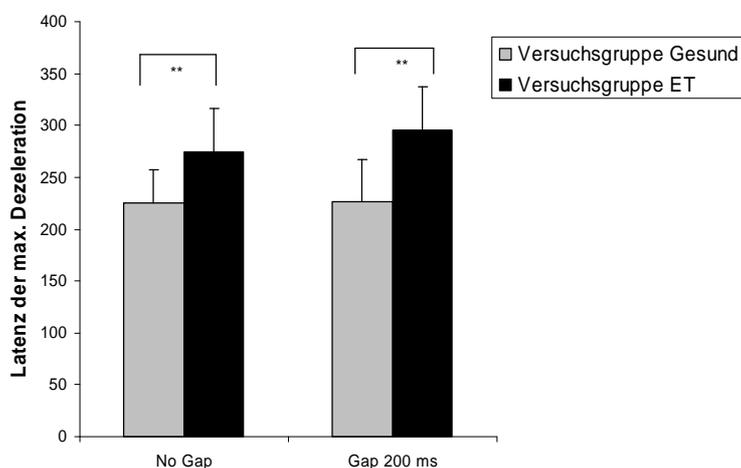


Abbildung 11: Latenz der maximalen Dezeleration im Gruppenvergleich; in ms, \*\* p < .01

### 3.3.5 Dauer

Die *Dauer der Handbewegung* der Patienten war gegenüber den gesunden Probanden signifikant in der „NoGap“-Kondition mit 272,23 ms (gepaarter T-Test (T(24)=-2,60 p<.05)) und in der „Gap“-Kondition mit 320,38 ms (gepaarter T-Test (T(24)=-2,62 p<.05)) verlängert (Tabelle 8, 1. Abschnitt). ET<sub>PT</sub> – Patienten benötigten in der „Gap“-Kondition für die Ausführung der Handbewegung signifikant länger als die Kontrollen, 352,59 ms (Univariate Varianzanalyse (F(2)=5,07, p=.016)) (Tabelle 8, 2. Abschnitt).

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	821,3 (178,43)	803,88 (191,5)
	ET	1093,58 (314,2)	1124,26 (407,66)
Signifikanzen	Ges./ET	p = .015	p= .016

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	821,3 (178,43)	803,88 (191,5)
	ET <sub>PT</sub>	1241,2 (453,64)	1156,47 (539,1)
	ET <sub>IT</sub>	988,14 (212,38)	1101,26 (330,81)
Signifikanzen	Ges./..	n.s.	Kon/ET <sub>PT</sub> p= .016

Tabelle 8: Dauer der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen: in ms im Kollektiv- und Untergruppenvergleich, sowohl in der „NoGap“ – als auch in der „Gap“-Kondition.

### 3.3.6 Zielphase

Die *Zielphase der Handbewegung* der Patienten war gegenüber den Kontrollen signifikant verlängert. In der „NoGap“-Kondition mit 243,3 ms (gepaarter T-Test (T(24)= -2,35 p<.05)), in der „Gap“-Kondition mit 250,05 ms (gepaarter T-Test (T(24)= -2,15 p<.05), (siehe Tabelle 9, 1. Abschnitt). Im Untergruppenvergleich benötigten die ET<sub>PT</sub> – Patienten in der „NoGap“-Kondition signifikant länger als die Kontrollen (siehe Tabelle 9, 2. Abschnitt) (Univariate Varianzanalyse (F(2)=4,68, p=.02)).

		"NoGap"	"Gap"
Versuchsgruppe	Gesund	588,58 ( 166,72)	582,13 ( 182, 11)
	ET	831,98 (342,78)	832,18 (389,12)
Signifikanzen	Ges./ET	p < .05	p<.05

		"NoGap"	"Gap"
Versuchsgruppe	Gesund	588,58 ( 166,72)	582,13 ( 182, 11)
	ET <sub>PT</sub>	987,33 ( 440,80)	853,33 ( 499,80)
	ET <sub>IT</sub>	721,02 (226,72)	817,07 (332,29)
Signifikanzen	Ges./...	Kon/ET <sub>PT</sub> p<.05	

Tabelle 9: Zielphase der Zeigebewegung der Kollektive und Untergruppen: in ms für Patientenkollektiv, Untergruppen ET<sub>PT</sub> und ET<sub>IT</sub> für die „NoGap“ und „Gap“-Kondition.

### 3.3.7 Gain der Endposition

Der *Gain der Handbewegung* unterschied sich zwischen den Patienten und den gesunden Probanden nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 20 im Anhang). Die Patienten zeigten somit keine Dysmetrie in den Zeigebewegungen.

## 4 Diskussion

Diese vorliegende Studie ist die erste, welche die Auge-Hand-Koordination bei Patienten mit Essentiellem Tremor untersucht, um die pathophysiologische Hypothese der cerebellären Dysfunktion zu überprüfen, die sich aus vorangegangenen Studien, basierend auf Bewegungsanalysen, Bildgebung und Tiermodellen [10;12;44] entwickelt hat.

Da vorherige Arbeiten auf eine vermale Funktionsstörung hinweisen, sicher aber keine Sakkadenstörungen fanden [12] war es Ziel dieser Arbeit herauszufinden, (i) inwieweit sich ein mögliches cerebelläres Defizit der Sakkaden in einer kombinierten Auge-Handbewegung demaskiert, (ii) Läsionsmuster der kombinierten Auge-Handbewegung zu charakterisieren sowie (iii) cerebelläre Defizite in der Frühphase der Handbewegung nachzuweisen.

Übereinstimmend mit vorangegangenen Studien [8;12;45], wurden die Patienten zum einen im Gesamtkollektiv und darüber hinaus in zwei Gruppen betrachtet: Patienten mit überwiegend posturalem Tremor sowie Patienten mit überwiegendem Intentionstremor. Auf diesem Wege sollte überprüft werden, ob  $ET_{IT}$ - Patienten die größeren Defizite aufweisen.

Es konnte erstmals gezeigt werden, dass: (i) zwar der Ablauf sowie die Metrik der Sakkaden in der kombinierten Auge-Handbewegung, in Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien [12] nicht gestört ist, (ii) sich aber bei den Patienten mit ET im Gegensatz zu den gesunden Probanden die Latenz der Sakkaden in der kombinierten Auge-Handbewegung nicht verkürzt und, (iii) das kinematische Muster der Handbewegung in der Anfangsphase der Bewegung gestört ist. Die Patienten erreichten aufgrund einer geringeren Beschleunigung die Maximalgeschwindigkeit der zielgerichteten Handbewegung später als die gesunden Probanden. Die Handbewegung wurde zudem langsamer abgebremst (geringere Dezeleration). Die Störung in der Anfangsphase sowie die verlängerte Zielphase führen zu einer Gesamtverlängerung der Handbewegung bei den Patienten. Diese kinematischen Muster sind bei fehlender Latenzverzögerung gut vereinbar mit einer cerebellären Dysfunktion.

Einer zielgerichteten Zeigebewegung liegt die räumliche und zeitliche Koordination zweier Bewegungssysteme zugrunde: der Augenbewegung in Form von Sakkaden zur Fovealisierung des Zielpunktes und der zielgerichteten Handbewegung. Daher werden die Resultate im folgenden Teil zunächst separat für die beiden Bewegungssysteme diskutiert,

um anschließend auf die Veränderungen der kombinierten Auge-Handbewegung und ihre Bedeutung für den ET einzugehen.

#### **4.1 Sakkaden**

Bei der Frage nach Störungen der Sakkade durch die neuroanatomischen Defizite des Essentiellen Tremors bietet eine kombinierte Auge-Handbewegung zwei Ansatzpunkte: Zum einen kann die Sakkadenmetrik bei alleiniger Durchführung der zielgerichteten Augenbewegung gestört sein. Zum anderen kann trotz normaler Sakkade die zeitliche und räumliche Koordination bei einer kombinierten Auge-Handbewegung gestört sein.

Um eine akkurate Sakkade zu gewährleisten, müssen die verschiedenen Elemente des okulomotorischen Apparates mit seinen verschiedenen Viskoelastizitäten in die Bewegung mit einberechnet werden. Daraus ergibt sich, dass aktive neuronale Leistung erforderlich ist, um das Auge rasch in eine andere Position zu bewegen („Puls“) und es aber auch in der neuen Augenposition zu halten („Step“). Der so genannte „Puls“ stellt eine phasische Komponente dar, welche die Geschwindigkeit einer Sakkade erhöht und so ihre Dauer verkürzt. Ein Missverhältnis zwischen „Puls“ und „Step“ (so genannter „Puls-Step-Mismatch“) erzeugt eine zu lang oder zu kurz dauernde Sakkade, was eine Hypo- oder Hypermetrie zur Folge hätte [32]. Die kortikalen Sakkadenneurone unterliegen cerebellärer Kontrolle. Entsprechend sind Sakkaden bei cerebellären Läsionen zielungenau (dysmetrisch) und weisen eine hohe Anzahl von Korrektursakkaden auf [46]. Die Beziehung zwischen Sakkadendauer und Sakkadenamplitude sowie deren Latenzen und Geschwindigkeiten sind hingegen nicht betroffen [32]. Die verantwortlichen Strukturen sind dabei mittelliniennahe, vor allem vermale Kleinhirnstrukturen. So haben unilaterale cerebelläre Störungen des okulomotorischen Vermis (Lobulus VII) vor allem eine kontralaterale Sakkadenhypermetrie und eine ipsilaterale Hypometrie zur Folge, während Läsionen der nachgeschalteten medialen tiefen Kleinhirnkerne (Nucleus fastigii) zu einer kontralateralen Hypometrie sowie ipsilateralen Hypermetrie führen [47]. Asymmetrische Sakkadendysmetrien sind zumeist hinweisend auf eine Kleinhirnstörung, während Sakkadenverlangsamungen auf Störungen des Sakkadengenerators im Hirnstamm hinweisen. Diese klinische und elektrophysiologisch gut nachvollziehbare Differenzierung erlaubt eine präzise Lokalisationsdiagnostik in der klinischen Neurologie. Diese Lokalisationsdiagnostik könnte daher gerade bei Krankheiten unbekanntem

Schädigungsortes und unbekannter Ätiologie, wie z. B. beim ET, bei dem bildgebende Untersuchungen bislang wenig weiterführend waren, hilfreich sein. So konnte z. B. gezeigt werden, dass die Sakkadendysmetrie bei dem häufigsten klinischen Hirnstammsyndrom, dem Infarkt der dorsolateralen Medulla oblongata (Wallenbergssyndrom), am wahrscheinlichsten cerebellären Ursprungs ist [48]. Hierbei sind die Kletterfasern der unteren Olive zum Vermis auf Höhe des Pedunculus cerebelli inferior geschädigt. Dabei führt eine Deaktivierung der Kletterfasern zu einer Aktivitätszunahme der Purkinjezellen im okulomotorischen Vermis und somit zur stärkeren Inhibition des nachgeschalteten Nucleus fastigii. Diese Hirnstammläsionen erzeugen über die Deafferenzierung der tiefen Kleinhirnkerne eine funktionelle Kleinhirnläsion. Unter dieser Prämisse wurde die Sakkadenmetrik in der vorliegenden Studie untersucht.

Die hier untersuchten visuell-geführten Sakkaden haben die Aufgabe, das Ziel auf der Fovea, dem Punkt des schärfsten Sehens, abzubilden. Die Fovealisierung des Zielpunktes ist eine Voraussetzung für zielsichere Zeigebewegungen. In Übereinstimmung mit früheren Daten [49], lagen die mittleren Sakkadenlatenzen zwischen 180 und 200 ms (Kontrollpersonen 198 ms, Patienten 195 ms). Die Dauer der Sakkaden betrug in Übereinstimmung mit anderen Studien ca. 0,05 s (Kontrollpersonen 0,043 s, Patienten 0,049 s) [32]. Die Maximalgeschwindigkeit für eine 10° Amplitude zeigte keinen Unterschied zwischen den Kontrollpersonen (309°/s) und den Patienten (291°/s) [32]. Die Zielgenauigkeit (Gain) war weder bei den Patienten noch bei den Kontrollpersonen pathologisch. Eine leichte Hypometrie entspricht der Norm [32].

Die Sakkaden der an ET erkrankten Patienten wiesen keinerlei Defizite auf, weder in der Sakkadengenerierung (Latenz), noch in der Geschwindigkeit oder der Zielgenauigkeit (Dysmetrie, Korrektursakkaden). Auch die länger an ET erkrankten Patienten der ET<sub>IT</sub>-Gruppe, welche einen für cerebelläre Störungen typischen Intentionstremor aufwiesen, wiesen normale Sakkaden auf. Daraus resultieren mindestens zwei Erklärungsansätze: entweder sind der okulomotorische Vermis bzw. die medialen Kleinhirnkerne beim ET nicht mitbeteiligt oder eine sakkadische Dysmetrie bestand nur vorübergehend und lässt sich nicht mehr nachweisen. Sakkadendysmetrien treten im Rahmen einer akuten Schädigung des Cerebellums, z. B. bei Infarkten auf [50;51]. Bei länger bestehenden Läsionen kann die Dysmetrie durch die ständige Rekalibrierung des Kortex verschwinden [52]. Gegen die letzte These spricht jedoch, dass sich auch bei den klinisch weniger schwer betroffenen ET<sub>PT</sub>-Patienten keine Sakkadendysmetrie nachweisen ließ. Des Weiteren muss

hinzugefügt werden, dass sich Sakkadendysmetrien auch bei einer Reihe von degenerativen oder toxischen cerebellären Läsionen nicht nachweisen lassen [53].

Bisher gab es keine Hinweise dafür, dass kortikale Strukturen oder der SC an der Pathogenese des ET beteiligt sind. Die normale Reaktion des sakkadischen Systems der ET-Patienten mit einer regelhaften Verkürzung der Sakkadenlatenz in der „Gap“-Kondition bestärkt diese Annahme. Unter der „Gap“-Kondition versteht man eine Latenz zwischen dem Abschalten des Fixierpunktes und dem Anschalten des Zielpunktes (s. Kap. 2.2.2.1). Der „Gap“-Effekt beruht auf der Annahme, dass die Pause zwischen dem Ausschalten des Fixierungspunktes und dem Erscheinen des Zielpunktes über eine geringere Suppression von Neuronen in der PPRF die Initiierung von Sakkaden und Handbewegungen erleichtert [39;54;55].

Es war allerdings eine signifikant längere Sakkadenlatenz in der kombinierten Auge-Handbewegung der Patienten gegenüber den gesunden Probanden nachweisbar. Dieses Ergebnis wird im Abschnitt 4.3 diskutiert.

### ***4.2 Handbewegungen***

Bewegungsanalysen zielgerichteter Handbewegungen bei ET-Patienten haben indirekte Hinweise für cerebelläre Funktionsstörungen ergeben.

Köster und Mitarbeiter stellten mittels Elektromyographie (EMG) einen dreiphasigen Bewegungsablauf der beteiligten Muskeln bei eingelenkigen zielgerichteten Handbewegungen dar: Initiierung und Beschleunigung (Akzeleration) werden vom Agonisten ausgeführt. Es folgt eine bremsende Bewegung (Dezeleration) durch den antagonistischen Muskel. Die dritte Phase, die Zielphase dient der Dämpfung der Dezeleration durch erneute Aktivierung des Agonisten und führt zu einem flüssigen Bewegungsablauf. Die Koordination dieses Zusammenspiels wird unter anderem vom Cerebellum gesteuert, so dass sich cerebelläre Defizite als Ataxie, Dysmetrie oder Intentionstremor bemerkbar machen [44].

So konnte durch die EMG-Analyse von eingelenkigen ballistischen Handbewegungen der oberen Extremität gezeigt werden, dass Patienten mit ET eine relative Verkürzung der Dezelerationsphase und eine verzögerte 2. Aktivierung des Agonisten mit geringerer Dämpfung der Dezeleration hatten [44;56]. Zudem wiesen ET-Patienten mit zusätzlichem

Intentionstremor eine Verlängerung der ersten Agonistenaktivität und eine verspätete Antagonistenaktivierung im Sinne eines fehlerhaften zeitlichen Ablaufs auf. Hierdurch vergrößerte sich die Zeit bis zum Erreichen der Maximalgeschwindigkeit. Dieser fehlerhafte zeitliche Ablauf wird durch die mutmaßliche Beteiligung des Kleinhirns hervorgerufen [44].

Im Gegensatz zu den EMG-Studien war Gegenstand der vorliegenden Studie, Handbewegungen unter natürlichen Umweltbedingungen in Form einer mehrgelenkigen schnellen und akkuraten Zeigebewegung zu untersuchen. Sowohl bei Greif- als auch bei Zeigebewegungen wurde bei ET-Patienten eine verlängerte Gesamtdauer der Handbewegung festgestellt [8]. Diese Verlängerung wurde durch eine zu spät einsetzende, verzögerte Dezeleration und eine somit verlängerte Zielphase erklärt. Vergleichbare Defizite wurden mit derselben Untersuchungstechnik bei Kleinhirmpatienten (Multiple Sklerose, spinocerebelläre Ataxie, Cerebellitis) gefunden, so dass diese Defizite in der späten Bewegungsphase durchaus mit einer cerebellären Funktionsstörung vereinbar sind [8;45].

Die o.g. Studie der Greif- und Zeigebewegung lässt aufgrund der technischen Durchführung offen, inwiefern auch die Anfangsphase der Handbewegung bei ET-Patienten betroffen ist. Schließlich war auch bei den ET<sub>PT</sub>-Patienten, die per Definition keine oder eine reduzierte Intentionstremorkomponente aufweisen, die Gesamtbewegungszeit der Handbewegung verlängert [8;45].

Die vorliegende Studie ist die erste, die eine kombinierte Auge-Handbewegung dreidimensional in Form einer schnellen Zeigebewegung bei Patienten mit ET untersuchte. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf den Anfang des zeitlichen Ablaufs der Handbewegung und die zeitliche Koordination mit dem sakkadischen System (siehe 4.1.3) gelegt.

Im Vergleich mit gesunden altersgleichen Probanden zeigten die ET-Patienten in Übereinstimmung mit den oben aufgeführten Studien eine signifikante Verlängerung der Gesamtbewegungszeit. Dabei konnte gezeigt werden, dass vornehmlich eine zu niedrige Akzeleration der Patienten ursächlich war. Entsprechend erreichten die Patienten die maximale Geschwindigkeit signifikant später als die gesunden Probanden. Ebenso wies die Latenz der maximalen Dezeleration eine signifikante Verlängerung im Patientenkollektiv auf. Die Patienten bremsten die Handbewegung auch weniger stark ab (geringere

Dezeleration); dieser Unterschied war jedoch im Vergleich mit den Kontrollpersonen nicht signifikant. Ebenfalls in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Greifbewegungsanalysen bei ET-Patienten war auch die Zielphase der Handbewegung signifikant verlängert [8;45].

Im Gegensatz zur Studie von Deuschl und Mitarbeiter [8] hatten die Probanden keine visuelle Kontrolle der Handbewegung. Die Instruktion war so schnell und so genau wie möglich zu zeigen und die Bewegung endete, wenn der Bildschirm berührt wurde, so dass diese Aufgabenkonstruktion weniger stark einen Intentionstremor fördert als eine Greifaufgabe, bei der das Ziel unbedingt erreicht werden muss. Übereinstimmend mit vorangegangenen Studien [8;12;45], wurden die Patienten in zwei Gruppen betrachtet: Patienten mit überwiegend posturalem Tremor (ET<sub>PT</sub>) sowie Patienten mit überwiegendem Intentionstremor (ET<sub>IT</sub>). Die ET<sub>IT</sub>-Patienten waren signifikant länger am ET erkrankt und entsprachen einer fortgeschritteneren Form des ET. Allerdings waren die ET<sub>IT</sub>-Patienten dieser Studie nicht konsistent schlechter als die ET<sub>PT</sub>-Patienten. Sie benötigten aber mehr Zeit um die maximale Dezeleration zu erreichen.

Zwischen der „NoGap“- und der „Gap“-Kondition zeigten sich keine Unterschiede. In Einklang mit früheren Studien verkürzte sich die Latenz der Handbewegung der ET-Patienten wie auch der Kontrollpersonen in der „Gap“-Kondition signifikant gegenüber der „NoGap“-Kondition [40]. Auch zeigten die anderen Geschwindigkeitsparameter der Handbewegung der ET-Patienten keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrollpersonen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass auch in dieser Studie die ET-Patienten eine Verlangsamung der Zeigebewegung aufweisen, wie sie typisch für cerebelläre Störungen und den Essentiellen Tremor ist [8;44;45]. Allerdings konnte neben der bereits beschriebenen Verlängerung der Zielphase [8;8;45] auch eine verlängerte Anfangsphase der Handbewegung nachgewiesen werden, welche nicht alleine durch eine Intentionstremorkomponente erklärt werden kann, die erst am Ende der Bewegung auftritt. In Analogie zu den Ergebnissen der o.g. EMG-Studien [44] kann die Verlängerung der Anfangsphase, mit einer verringerten Beschleunigung, entstanden durch ein Missverhältnis der beteiligten agonistischen und antagonistischen Muskeln, erklärt werden. So konnte dargestellt werden, dass es neben dem Intentionstremor weitere Veränderungen der Handbewegung gibt, die auf ein Defizit des Kleinhirns hinweisen und darüber hinaus auch schon bei Patienten auftreten, die noch keinen Intentionstremor ausgebildet haben.

### **4.3 Kombinierte Auge-Handbewegung**

Das Cerebellum ist maßgeblich an der Abstimmung und Feinkoordination von zielgerichteten Bewegungen beteiligt [34-38]. Wenn an der Bewegungsausführung mehrere Systeme beteiligt sind (Sakkaden, Handbewegung), kann eine cerebelläre Funktionsstörung auch in der Koordination beider Systeme zum Ausdruck kommen, selbst wenn ein Bewegungssystem (Sakkaden) keine Defizite aufweist [12].

Deuschl und Mitarbeiter verglichen Zeige- und Greifbewegungen bei ET-Patienten und Patienten mit cerebellären Läsionen und fanden in beiden Gruppen eine Verlängerung der Gesamtbewegungsdauer der Zeigebewegung mit verlängerter Beschleunigungszeit, Bremszeit und einer verlängerten Zielphase. Sie schlossen daraus, dass das Cerebellum bzw. das olivo-cerebelläre System eine Rolle in der Pathophysiologie des ET spielt [8;45]. In unserer vorangegangenen Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei ET-Patienten okulomotorische Störungen auftreten, die typisch für cerebelläre Läsionen sind, z. B. gestörte langsame Augenfolgebewegungen sowie eine gestörte Hemmung des otholiten- okulären Reflexes als Ausdruck eines Funktionsdefizites im Vestibulocerebellum [12].

Bei der Betrachtung beider Systeme in der kombinierten Auge-Handbewegung fällt auf, dass sich die Sakkadenlatenz unter Zunahme der Hand in der Gruppe der ET-Patienten nicht verkürzt; sie zeigt im Gegenteil eine Latenzzunahme (siehe 3.2.1). Weitere Änderungen der Sakkadenparameter ließen sich nicht feststellen. Gesunde Probanden zeigen normalerweise eine Verkürzung der Sakkadenlatenz bei simultaner Zeigebewegung im Gegensatz zu rein visuell-geführten Sakkaden von 4,5 ms in der „NoGap“-Kondition und von 9 ms, in der „Gap“-Kondition [40]. Unsere Kontrollpersonen zeigten ebenfalls eine deutliche Verkürzung der Sakkadenlatenz in der kombinierten Auge-Handbewegung (18,8 ms in der „NoGap“-Kondition) auf. Demgegenüber zeigten die Patienten eine Zunahme der Sakkadenlatenz bei simultaner Zeigebewegung (22,2 ms in der „NoGap“-Kondition und 12,8 ms in der „Gap“-Kondition). Die länger erkrankten ET<sub>IT</sub>-Patienten zeigten die größten Latenzen.

Es stellt sich nun die Frage, ob es sich bei der fehlenden Verkürzung der Sakkadenlatenz der ET-Patienten um die Demaskierung eines cerebellären Defizits handelt, dass sowohl eine gestörte Handbewegung als auch eine mangelnde zeitliche Koordination der beiden Systeme zur Folge hat.

Zielgenaue Handbewegungen benötigen eine intakte Auge-Hand-Koordination, um über eine frühe und stabile retinale Abbildung des Ziels eine zielgerichtete Bewegung sicherzustellen. Sowohl die Erfassung des Ziels durch das Auge als auch die visuelle Kontrolle der Handbewegung, tragen durch mehr Informationen über die Position von Hand und Ziel im Raum sowie durch die extraretinalen Informationen anhand der Augenposition zur Präzision der Handbewegung bei [39;57]. Dabei leisten verschiedene Hirnstrukturen verschiedene Aufgaben.

Der posteriore parietale Kortex (PPC) und der Premotorkortex (PMC) werden als Teile eines Netzwerkes zur Umkodierung von visuellen Informationen in motorische Antworten und Bewegungsabläufe angesehen [29;30]. Die Zellen der PMC repräsentieren das Ziel in einem armzentrierten Koordinatensystem und werden durch visuelle und okulomotorische Signale beeinflusst. Die parietale Greifregion (engl. PRR) innerhalb des PPC ist für die Planung der Armbewegung in einem Auge-zentrierten Koordinatensystem zuständig und während der Sakkade aktiv [29;30].

Der Colliculus superior scheint an der online-Kontrolle der Handbewegungen beteiligt zu sein. Er enthält neben Neuronenpopulationen des sakkadischen Systems auch Neurone die abhängig vom Blick vor, während und nach der Handbewegung aktiv sind [39]. Die Nachbarschaft dieser Neuronengruppen könnte eine gegenseitige Beeinflussung sowie die Nutzung der gleichen Informationen erleichtern. Wie auch in den kortikalen Arealen werden im Colliculus superior die gleichen Informationen jeweils in einem Blick- oder armzentrierten Koordinationssystem genutzt [31].

Auf der verhaltensphysiologischen Ebene geht die Sakkade üblicherweise der Handbewegung voraus. In verschiedenen Studien konnten Hinweise für die Verknüpfung des Sakkadenablaufes und der Handbewegung gefunden werden, wodurch eine zielgenaue Handbewegung gewährleistet wird. So erreicht die Sakkade bereits ihr Ziel, wenn die Hand maximal beschleunigt [58]. Mit Abschluss der Sakkade ist die Maximalgeschwindigkeit der Handbewegung erreicht [59]. Dabei ist die Beschleunigung der Hand abhängig vom Beginn der Sakkade [29]. Sakkaden mit einer kürzeren Latenz haben dementsprechend schnellere Handbewegungen zur Folge und umgekehrt [54]. Sollen Probanden auf zwei kurz hintereinander erscheinende Ziele zeigen, wird die 2. Sakkade zum 2. Zielpunkt erst dann initiiert, wenn die Hand den ersten Zielpunkt erreicht [60]. Ein weiterer Hinweis auf die Verknüpfung der Systeme ist die Verkürzung der Sakkadenlatenz in einer kombinierten

Auge-Handbewegung [40] sowie die Tatsache, dass beide Systeme eine Verkürzung der Latenzen unter „Gap“-Bedingungen zeigen können [40;55].

Bisher gab es keine Hinweise dafür, dass kortikale Strukturen oder der SC an der Pathophysiologie des ET beteiligt sind. Wie bereits in Abschnitt 4.1 und 4.2 erwähnt, wird der „Gap“-Effekt auf kortikaler Ebene und im SC vermittelt. Durch eine verminderte Suppression der Sakkadenneurone wird die Initiierung der Sakkaden und damit wahrscheinlich auch der Handbewegung erleichtert [39;54;55]. Unsere ET-Patienten zeigten wie auch die gesunden Probanden eine Verkürzung der Sakkadenlatenz sowie der Latenz der Handbewegung in der „Gap“-Kondition gegenüber der „NoGap“-Kondition. Es fällt demnach kein pathologisches Muster unter der „Gap“-Bedingung auf, das auf eine Störung in der Bewegungsinitiierung im Kortex oder SC hinweist.

Mittels fMRI-Studien konnte gezeigt werden, dass bei einer kombinierten Auge-Handbewegung die laterale Kleinhirnhemisphäre im Bereich des ansiformen Lobulus sowie der okulomotorische Vermis aktiv sind. Bei Affen wurde eine erhebliche Anzahl an cerebellären Purkinjezellen nachgewiesen, die bereits vor der eigentlichen Handbewegung für die benötigte Richtung kodieren [34;37]. In Verbindung mit dem Kortex, dem SC und dem Thalamus könnte das Cerebellum anhand eines vorwärtsgerichteten Modells (siehe Abbildung 1: Smith Prädiktor Modell) an der Kontrolle der Handbewegung beteiligt sein. Die Reaktionszeit der Handbewegung ist nach Erscheinen des Zielpunktes viel zu lang, würde sie ausschließlich reaktiv dem Auge folgen. Vielmehr muss die Planung der Handbewegung schon vor der eigentlichen Bewegung abgeschlossen sein, und das Auge scheint diese Signale zu nutzen. Die Zielgenauigkeit einer Handbewegung ist am besten, wenn die Hand dem Auge mit einer Verzögerung von 75-100 ms folgt. Beginnt die Sakkade verfrüht oder verspätet, so ist die Zielgenauigkeit der Handbewegung herabgesetzt [34]. So wäre denkbar, dass ET-Patienten aufgrund ihrer Defizite im Ablauf der Zeigebewegung auch keine Verkürzung der Sakkadenlatenz aufweisen. Denn dem vorwärtsgerichteten Modell von Miall und Mitarbeiter zufolge, würde die Sakkade viel zu früh beginnen, da die Handbewegung aufgrund der verminderten Beschleunigung deutlich verlangsamt ist, und sich so die Zeigegenauigkeit verschlechtert.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass bei Patienten mit ET (i) die Sakkadenmetrik nicht gestört ist. Sie (ii) Veränderungen am Anfang der Zeigebewegung aufweisen, die nicht durch den Intentionstremor bedingt sind, sondern ein weiterer Hinweis auf eine cerebelläre Dysfunktion sind. Des Weiteren ist (iii) eine Veränderung der Auge-

Handkoordination ersichtlich, die entweder als Kompensationsmechanismus aufgrund der defizitären Handbewegung zustande kommt oder ein weiterer Hinweis auf eine cerebelläre Genese des ET ist.

Dass sich die Patienten der ET<sub>PT</sub> und ET<sub>IT</sub> -Gruppe in vielen Punkten nicht signifikant voneinander unterscheiden, kann darauf hin deuten, dass sich das cerebelläre Defizit auch dann schon bemerkbar macht, wenn die Patienten noch keinen Intentionstremor aufweisen, also in einem mutmaßlich frühen Stadium der Erkrankung.

Vor diesem Hintergrund wäre denkbar erneute fMRI Studien mit ET-Patienten durchzuführen und z. B. die Aktivierung des Kleinhirns während einer Zeigebewegung genauer zu analysieren.

## 5 Zusammenfassung

Der Essentielle Tremor (ET), erstmals 1863 als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben [1], stellt mit einer Prävalenz von 0,4 -5,6% [7] eine der häufigsten Bewegungsstörungen in der Neurologie dar die zu starken Behinderungen im Alltag führen kann. Dabei tritt der für den ET typische Tremor v.a. an der oberen Extremität als posturaler Tremor auf. Im Laufe der Erkrankung entwickelt etwa die Hälfte der Patienten einen Intentionstremor [8]. Die Ätiologie des ET ist noch nicht hinreichend geklärt. Zahlreiche bildgebende [13-15] und elektrophysiologische Untersuchungen der Gang- und Standkontrolle [9;10], der Okulomotorik [12] und der Greif- und Zeigebewegung [8;44;45] weisen darauf hin, dass das Kleinhirn maßgeblich an der Pathogenese des ET beteiligt ist.

Ziel dieser Arbeit war es, aufbauend auf einer vorangegangenen Studie, welche umschriebene cerebelläre Störungen der Augenbewegungen [12] bei ET-Patienten identifizieren konnte, (i) möglicherweise maskierte cerebelläre Augenbewegungsstörungen durch die Untersuchung einer kombinierten Auge-Handbewegung (in Form einer schnellen Zeigebewegung) bei Patienten mit ET zu demaskieren, (ii) Läsionsmuster der kombinierten Auge-Handbewegung zu charakterisieren sowie (iii) cerebelläre Defizite in der Frühphase der Handbewegung nachzuweisen.

Die Aufgaben des Cerebellums liegen in der Steuerung und Korrektur von Bewegungsabläufen, sowie der Stützmotorik und der Blickmotorik. Augen- und Handbewegungen zeigen bei Kleinhirnstörungen charakteristische Läsionsmuster (z. B. Sakkadendysmetrie), die sich eindeutig von Läsionsmustern anderer Hirnregionen abgrenzen lassen. Da sie sich mit modernen Verfahren (Search Coil-Methode, Ultraschall-Verfahren) präzise messen lassen, eignen sie sich zur Überprüfung der aus der aktuellen Studienlage abgeleiteten Hypothese, dass cerebelläre Funktionsstörungen maßgeblich an der Pathophysiologie des ET beteiligt sind.

In dieser Arbeit wurde die Auge-Hand-Koordination in Form einer gerichteten Blick- und Zeigebewegung zu einem horizontalen Zielpunkt bei 12 Patienten mit ET und 14 altersgleichen gesunden Kontrollpersonen untersucht. Die Augenbewegung in Form von Sakkaden wurde mittels Magnetspulenverfahren (Search-Coil), die Bewegung der Hand in Form von Zeigebewegungen mit einem 3D-Ultraschallsystem registriert. Im Vorfeld wurden die Patienten in Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad des Essentiellen

Tremors in 2 Gruppen unterteilt, solche mit vorwiegendem posturalen Tremor (ET<sub>PT</sub>), und solche mit überwiegendem Intentionstremor (ET<sub>IT</sub>). Des Weiteren wurde untersucht, ob sich die Untergruppen ET<sub>PT</sub> und ET<sub>IT</sub> voneinander unterscheiden. Arbeitshypothese war, dass die Patienten mit Intentionstremor auch die größeren Defizite haben.

Es fanden sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus früheren Arbeiten [12] nicht nur bei zielgerichteten Sakkaden, sondern auch in der kombinierten Auge-Handbewegung normale Sakkadenamplituden- und Geschwindigkeitsparameter, sowohl in der „NoGap“- als auch in der „Gap“-Kondition. Entgegen unserer Ausgangshypothese wird durch die kombinierte Bewegung beider Systeme eine Sakkadendysmetrie nicht demaskiert. In Kombination mit einer zielgerichteten Handbewegung zeigten die ET-Patienten eine Verlängerung der Sakkadenlatenz von im Mittel 38 ms („NoGap“-Kondition) gegenüber den gesunden Probanden. Im Gegensatz zu den gesunden Probanden war bei den Patienten mit ET keine Verkürzung der Sakkadenlatenz bei gleichzeitiger Handbewegung nachweisbar.

Die Handbewegung der ET-Patienten zeigte eine Verlängerung der Bewegungsdauer (um 273,2 ms „NoGap“-Kondition, 320,3 ms „Gap“-Kondition) gegenüber den gesunden Probanden, die neben der bekannten und wahrscheinlich tremorbedingten Verlängerung der Zielphase auf Veränderungen in der Anfangsphase der Handbewegung beruhen. So beschleunigten die Patienten die Handbewegung (maximale Akzeleration) weniger (um 760,0 cm/s<sup>2</sup> „NoGap“-Kondition, 890,01 cm/s<sup>2</sup> „Gap“-Kondition) als die gesunden Probanden. Die maximal erreichte Akzeleration korrelierte positiv mit dem Intentionstremorscore. Die maximale Geschwindigkeit wurde ebenfalls später erreicht (um 27,8 ms „NoGap“-Kondition, 40,6 ms „Gap“-Kondition). Das Abbremsen der Bewegung (maximale Dezeleration) erfolgte verzögert im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv (um 45,6 ms „NoGap“-Kondition, 65,9 ms „Gap“-Kondition).

Die Störungen am Anfang der Handbewegung sind vereinbar mit Ergebnissen aus elektromyographischen Studien ballistischer Bewegungen bei Patienten mit ET. Das cerebelläre Defizit bewirkt eine defizitäre Aktivierung der agonistischen und antagonistischen Muskeln, was sich in einer fehlerhaften Akzeleration und Dezeleration niederschlägt [44].

Normalerweise verkürzt sich die Sakkadenlatenz bei einer kombinierten Auge-Handbewegung [40]. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die Sakkaden und die

Handbewegung abgestimmt aufeinander ablaufen. So folgt die Handbewegung der Sakkade mit einer gewissen Latenz. Da die Handbewegung der Patienten weniger gut beschleunigt wird und somit länger dauert als bei gesunden Kontrollpersonen, wäre es denkbar, dass die Initiierung der Sakkade ebenfalls langsamer abläuft, um an dieses Zeitdefizit angepasst zu werden [34].

Diese Studie hat zusammenfassend zeigen können, dass auch die Interaktion zwischen beiden Bewegungssystemen (Hand- und Augenbewegungen) beim ET beeinträchtigt ist. Eine kombinierte Auge-Handbewegung stellt eine natürlichere Bedingung dar als eine bislang nur untersuchte isolierte Augen- oder isolierte Handbewegung. Da auch die vom Intentionstremor nicht betroffene Anfangsphase einer kombinierten Auge-Handbewegung pathologische Bewegungsmuster aufzeigt, liefert die Studie weitere wichtige Hinweise für einen cerebellären Pathomechanismus des ET. Teile dieser Ergebnisse sind bereits publiziert worden [61].

## 6 Anhang

Gruppe	Nr.	Alter	Geschlecht	Krankheitsdauer	ITS	Untergruppe	Kopftremor	Familienanamnese	Alkohol sensibel	Propranolol sensibel
ET <sub>PT</sub>	3	70	männlich	11 Jahre	2	ET <sub>PT</sub>	vorhanden	positiv	nicht bekannt	nicht bekannt
	9	25	weiblich	9 Jahre	1	ET <sub>PT</sub>	nicht vorhanden	positiv	nicht sensibel	nicht unbekannt
	10	44	männlich	23 Jahre	1	ET <sub>PT</sub>	nicht vorhanden	positiv	sensibel	sensibel
	12	43	weiblich	6 Jahre	2	ET <sub>PT</sub>	nicht vorhanden	positiv	sensibel	sensibel
	16	52	weiblich	10 Jahre	0	ET <sub>PT</sub>	nicht vorhanden	positiv	nicht sensibel	nicht bekannt
ET <sub>IT</sub>	2	71	männlich	7 Jahre	4	ET <sub>IT</sub>	nicht vorhanden	positiv	nicht bekannt	nicht bekannt
	4	65	weiblich	47 Jahre	3	ET <sub>IT</sub>	nicht vorhanden	negativ	nicht sensibel	nicht bekannt
	6	81	männlich	74 Jahre	4	ET <sub>IT</sub>	nicht vorhanden	positiv	sensibel	sensibel
	8	58	männlich	9 Jahre	3	ET <sub>IT</sub>	nicht vorhanden	positiv	sensibel	sensibel
	13	66	weiblich	33 Jahre	4	ET <sub>IT</sub>	vorhanden	positiv	sensibel	sensibel
	14	57	männlich	43 Jahre	4	ET <sub>IT</sub>	nicht vorhanden	positiv	sensibel	nicht bekannt
	17	24	weiblich	17 Jahre	3	ET <sub>IT</sub>	nicht vorhanden	negativ	sensibel	nicht bekannt

Tabelle 10: Klinische Daten der Patienten: Gruppeneinteilung anhand des Intentionstremorscores, Nr. für Patientenummer; Alter für Patientenalter; Geschlecht ausgeschrieben; Krankheitsdauer in Jahren; ITS für Intentionstremorscore; Kopftremor; Familienanamnese: positiv für vorhanden, negativ für nicht vorhanden; Alkoholsensibel: Abnahme des Tremors nach Alkoholkonsum; Propranololsensibel: Abnahme des Tremors nach Propranololgabe.

		„NoGap“		„Gap“	
		Auge-Hand	Nur Auge	Auge-Hand	Nur Auge
Versuchsgruppe	Gesund	0,9 (0,05)	0,9 (0,05)	0,86 (0,131)	0,89 (0,07)
	ET	0,89 (0,12)	0,87 (0,07)	0,85 (0,07)	0,87 (0,08)
Signifikanzen	Ges./ET	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

		„NoGap“		„Gap“	
		Auge-Hand	Nur Auge	Auge-Hand	Nur Auge
Versuchsgruppe	Gesund	0,9 (0,05)	0,9 (0,05)	0,86 (0,13)	0,9 (0,07)
	ET <sub>PT</sub>	0,84 (0,12)	0,86 (0,1)	0,86 (0,06)	0,85 (0,1)
	ET <sub>IT</sub>	0,91 (0,13)	0,88 (0,04)	0,85 (0,08)	0,89 (0,07)
Signifikanzen	Ges./..	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 11: Gain der ersten Sakkade der Kollektive und Untergruppen: im Kollektiv- und Untergruppenvergleich.

## Anhang

		„NoGap“		„Gap“	
		Auge-Hand	Nur Auge	Auge-Hand	Nur Auge
Versuchsgruppe	Gesund	305,58 (37,38)	309,77 (36,31)	293,38 (64)	295,09 (49,12)
	ET	297,85 (37,79)	291,83 (34,62)	292,82 (35,49)	295,9 (31,69)
Signifikanzen		Ges./ET	n.s.	n.s.	n.s.

		„NoGap“		„Gap“	
		Auge-Hand	Nur Auge	Auge-Hand	Nur Auge
Versuchsgruppe	Gesund	305,58 (37,38)	309,77(36,31)	293,38 (64)	295,09 (49,12)
	ET <sub>PT</sub>	281,29 (38,96)	287,51 (31,51)	293,48 (36,46)	288,32 (22,11)
	ET <sub>IT</sub>	309,55 (34,98)	295,42 (39,61)	292,35 (37,72)	302,21 (38,89)
Signifikanzen		Ges./..	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 12: Maximale Geschwindigkeit der ersten Sakkade der Kollektive und Untergruppen: in %/s im Kollektiv- und Untergruppenvergleich.

		„NoGap“		„Gap“	
		Auge-Hand	Nur Auge	Auge-Hand	Nur Auge
Versuchsgruppe	Gesund	43,88 (3,62)	43,88 (3,89)	45,12 (3,92)	45,36 (3,66)
	ET	45,15 (3,29)	47,39 (9,06)	44,92 (4,22)	44,79 (2,08)
Signifikanzen		Ges./ET	n.s.	n.s.	n.s.

		„NoGap“		„Gap“	
		Auge-Hand	Nur Auge	Auge-Hand	Nur Auge
Versuchsgruppe	Gesund	43,88 (3,62)	43,88 (3,89)	45,12 (3,92)	45,36 (3,66)
	ET <sub>PT</sub>	45,43 (1,64)	48,47 (8,74)	44,8 (2,63)	45,27 (1,16)
	ET <sub>IT</sub>	44,95 (4,23)	46,5 (10,04)	45 (5,29)	44,39 (2,68)
Signifikanzen		Ges./..	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 13: Dauer der ersten Sakkade der Kollektive und Untergruppen: in ms im Kollektiv- und Untergruppenvergleich.

		„NoGap“		„Gap“	
		Auge-Hand	Nur Auge	Auge-Hand	Nur Auge
Versuchsgruppe	Gesund	1,57 (0,53)	1,64 (0,48)	1,57 (0,79)	1,93 (0,61)
	ET	1,33 (0,49)	1,64 (0,5)	1,54 (0,54)	1,73 (0,47)
Signifikanzen		Ges./ET	n.s.	n.s.	n.s.

		„NoGap“		„Gap“	
		Auge-Hand	Nur Auge	Auge-Hand	Nur Auge
Versuchsgruppe	Gesund	1,57 (0,53)	1,64 (0,48)	1,57 (0,79)	1,93 (0,61)
	ET <sub>PT</sub>	1,2 (0,45)	1,6 (0,55)	1,5 (0,71)	1,8 (0,45)
	ET <sub>IT</sub>	1,43 (0,53)	1,67 (0,52)	1,57 (0,45)	1,67 (0,52)
Signifikanzen		Ges./..	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 14: Anzahl der Sakkaden bis zum Zielpunkt der Kollektive und Untergruppen: im Kollektiv- und Untergruppenvergleich.

## Anhang

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	323,8 (55)	345,3 (101,7)
	ET	319,8 (36,2)	333,7 (58,9)
Signifikanzen	Ges./ET	n.s.	n.s.

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	323,8 (55)	345,3 (101,7)
	ET <sub>PT</sub>	306,8 (45,8)	288 (52,6)
	ET <sub>IT</sub>	329,1 (27,8)	366,4 (39,3)
Signifikanzen	Ges./..	n.s.	n.s.

Tabelle 15: Latenz der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen: in ms im Kollektiv- und Untergruppenvergleich.

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	106,09 (25,56)	108,01 (35,45)
	ET	97,17 (14,27)	96,01 (21,59)
Signifikanzen	Ges./ET	n.s.	n.s.

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	106,1 (25,6)	108 (35,5)
	ET <sub>PT</sub>	88,8 (13,8)	81,4 (14,5)
	ET <sub>IT</sub>	103,1 (21,1)	106,4 (20,3)
Signifikanzen	Ges./..	n.s.	n.s.

Tabelle 16: Maximale Geschwindigkeit der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen: in cm/s der Handbewegung im Kollektiv- und Untergruppenvergleich.

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	2302,38 (1224,35)	2443,43 (1367,73)
	ET <sub>PT</sub>	1252,57 (191,53)	1217,58 (256,44)
	ET <sub>IT</sub>	1762,23 (329,43)	1788,35 (660,37)
Signifikanzen	Ges./..	n.s.	n.s.

Tabelle 17: Maximale Akzeleration der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen: in cm/s<sup>2</sup> im Kollektiv- und Untergruppenvergleich.

## Anhang

		“No Gap”	“Gap”
Versuchsgruppe	Gesund	71,26 (14,58)	74,44 (24,3)
	ET	93,99 (51,28)	75,04 (24,34)
Signifikanzen	Ges./ET	n.s.	n.s.

		“No Gap”	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	71,26 (14,58)	74,44 (24,3)
	ET <sub>PT</sub>	86 (19,07)	159 (187,28)
	ET <sub>IT</sub>	186,95(283,13)	81,79 (31,95)
Signifikanzen	Ges./...	n.s.	n.s.

Tabelle 18: Latenz der maximalen Akzeleration der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen: in ms im Kollektiv- und Untergruppenvergleich.

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	-706,49 (385,79)	-782,08 (577,05)
	ET	-650,57 (199,93)	-534,5 (114,25)
Signifikanzen	Ges./ET	n.s.	n.s.

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	-706,49 (385,79)	-782,08 (577,05)
	ET <sub>PT</sub>	-538,64 (158,67)	-465,36 (110,76)
	ET <sub>IT</sub>	-730,51 (196,47)	-583,88 (94,46)
Signifikanzen	Ges./..	n.s.	n.s.

Tabelle 19: Maximale Dezeleration der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen: in cm/s<sup>2</sup> im Kollektiv - und Untergruppenvergleich.

		„NoGap“	„Gap“
Versuchsgruppe	Gesund	0,97 (0,12)	1,02 (0,19)
	ET	0,93 (0,16)	0,91 (0,14)
Signifikanzen	Ges./ET	n.s.	n.s.

		“No Gap”	“Gap”
Versuchsgruppe	Gesund	0,97 (0,12)	1,02 (0,19)
	ET <sub>PT</sub>	1,01 (0,08)	0,96 (0,03)
	ET <sub>IT</sub>	0,87 (0,18)	0,88 (0,18)
Signifikanzen	Ges./..	n.s.	n.s.

Tabelle 20: Gain der Handbewegung der Kollektive und Untergruppen: im Kollektiv- und Untergruppenvergleich.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Most G, Enc de Med Praxis. 2, 555. 1836.
2. Deuschl G, Bain P, und Brin M: Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee, *Mov Disord.*, 13 Suppl 3 (1998) 2-23.
3. Larsson T, und Sjogrent T: Essential tremor: a clinical und genetic population study, *Acta Psychiatr. Scand.*, 36(Suppl 144) (1960) 1-176.
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien Tremor. 2005.
5. Mardsen CD: Origins of normal an pathologic tremor. In: Findley LJ, Capildeo R (Eds.), *Movement Disorders: Tremor 1984*, pp. 37-84.
6. Louis ED, Marder K, Cote L, Pullman S, Ford B, Wilder D, Tang MX, Lantigua R, Gurland B, und Mayeux R: Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY, *Arch. Neurol.*, 52 (1995) 1201-1205.
7. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, und Kurland LT: Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47 (1984) 466-470.
8. Deuschl G, Wenzelburger R, Loffler K, Raethjen J, und Stolze H: Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor, *Brain*, 123 ( Pt 8) (2000) 1568-1580.
9. Singer C, Sanchez-Ramos J, und Weiner WJ: Gait abnormality in essential tremor, *Mov Disord.*, 9 (1994) 193-196.
10. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, und Deuschl G: The gait disorder of advanced essential tremor, *Brain*, 124 (2001) 2278-2286.
11. Wessel K, Moschner C, Wandinger KP, Kömpf D, und Heide W: Oculomotor testing in the differential diagnosis of degenerative ataxic disorders, *Arch. Neurol.*, 55 (1998) 949-956.
12. Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, Sprenger A, Rambold H, Wenzelburger R, Heide W, und Deuschl G: Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction, *Brain*, 126 (2003) 1319-1332.

13. Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD, Findley LJ, und Brooks DJ: Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study, *Ann. Neurol.*, 36 (1994) 636-642.
14. Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD, Findley LJ, und Brooks DJ: A positron emission tomography study of cerebral activation associated with essential and writing tremor, *Arch. Neurol.*, 52 (1995) 299-305.
15. Becker H, Brooks DJ: Functional imaging of tremor, *Mov Disord.*, (1998) 13:64-72.
16. Wilms H, Sievers J, und Deuschl G: Animal models of tremor, *Mov Disord.*, 14 (1999) 557-571.
17. Elble RJ: Animal models of action tremor, *Mov Disord.*, 13 Suppl 3 (1998) 35-39.
18. Colebatch J, Findley L, Frackowiak R, Mardsen C, und Brooks DJ: Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *lancet* 336, 1028-1030. 1990.
19. Jenkins I, Bain P, Colebatch J, und et al.: A positron emission tomography study of essential tremor: evidence of overactivity of cerebellar connections. *Neurol* 34, 82-90. 1993.
20. Boecker H, Wills AJ, Ceballos-Baumann A, Samuel M, Thompson PD, Findley LJ, und Brooks DJ: The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor, *Ann*, 39 (1996) 650-658.
21. Zeuner K, Molloy F, Shoge R, Goldenstein S, Wesley R, und Hallet M: Effekt of alcohol on the central oscillator in essential tremor. *Neurology* 58, 219. 2002.
22. Nagaratnam N, und Kalasabail G: Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke. *J Neurol Sci.* 149, 195-206. 1997.
23. Dupuis M, Delwaide P, Boucquey D und Gonsette RE: Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord.* 4, 183-197. 1989.
24. Gironell A, Kulisevsky J, Lorenzo J, Barbanoj M, Pascual-Sedano B, und Otermin P: Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor. *Arch.Neurol.* 59, 413-417. 2004.
25. Zackowski K, Bastina A, Hakimian S, Mink J, Perlmutter J, Kroller W , und Thach WJr: Thalamic stimulation reduces essential tremor but not the delayed antagonist muscle timing. *Neurology* 58, 402-410. 2002.

26. Louis ED, Shungu DC, Chan S, Mao X, Jurewicz EC, und Watner D: Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study, *Neurosci. Lett.*, 333 (2002) 17-20.
27. Quaia C, Lefevre P, und Optican LM: Model of the control of saccades by superior colliculus and cerebellum, *J Neurophysiol.*, 82 (1999) 999-1018.
28. Wong AM, Musallam S, Tomlinson RD, Shannon P, und Sharpe JA: Opsoclonus in three dimensions: oculographic, neuropathologic and modelling correlates, *J Neurol Sci.*, 189 (2001) 71-81.
29. Van Donkelaar P, Lee JH, und Drew AS: Cortical frames of reference for eye-hand coordination, *Prog. Brain Res.*, 140 (2002) 301-310.
30. Desmurget M, Epstein CM, Turner RS, Prablanc C, Alexander GE, und Grafton S: Role of the posterior parietal cortex in updating reaching movements to a visual target, *Nat. Neurosci.*, 2 (1999) 563-567.
31. Lünenburger L, Kleiser R, Stuphorn V, Miller LE, und Hoffmann KP: A possible role of the superior colliculus in eye-hand coordination, *Prog. Brain Res.*, 134 (2001) 109-125.
32. Straumann D, und Henn V: Das sakkadische System aus: Das okulomotorische System- die Efferenz. 2004.
33. Poeck K, und Hacke W: Neurologie. 2001.
34. Miall RC, und Reckess GZ: The cerebellum and the timing of coordinated eye and hand tracking, *Brain Cogn*, 48 (2002) 212-226.
35. Miall RC, Reckess GZ, und Imamizu H: The cerebellum coordinates eye and hand tracking movements, *Nat. Neurosci.*, 4 (2001) 638-644.
36. Miall RC, Imamizu H, und Miyauchi S: Activation of the cerebellum in coordinated eye and hand tracking movements: an fMRI study, *Exp. Brain Res.*, 135 (2000) 22-33.
37. Miall RC: The cerebellum, predictive control and motor coordination, *Novartis. Found. Symp.*, 218 (1998) 272-284.
38. Miall RC, Weir DJ, und Stein JF: Visuo-motor tracking during reversible inactivation of the cerebellum, *Exp. Brain Res.*, 65 (1987) 455-464.
39. Bekkering H, und Sailer U: Commentary: coordination of eye and hand in time and space, *Prog. Brain Res.*, 140 (2002) 365-373.

40. Lünenburger L, Kutz DF, und Hoffmann KP: Influence of arm movements on saccades in humans, *Eur. J. Neurosci.*, 12 (2000) 4107-4116.
41. Fahn S, Tolosa E, und Marin C: Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic, J., Tolosa, E. (Eds.), *Parkinson's diseases and movement disorders*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1993, pp. 271-289.
42. Robinson DA: A method of measuring eye movement using a scleral search coil in a magnetic field, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 10 (1963) 137-145.
43. Borse G: *Numerical methods with MATLAB*. Brooks/Cole, Boston. 1997.
44. Köster B, Deuschl G, Lauk M, Timmer J, Guschlbauer B, und Lücking C: Essential tremor and cerebellar dysfunction: abnormal ballistic movements, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 73 (2002) 400-405.
45. Hagenow A: *Kinematische Analyse von Greif- und Zeigebewegungen bei Patienten mit Tremorerkrankungen*. Med. Diss. Kiel, 2001.
46. Buttner U, Glasauer S, Glonti L, Guan Y, Kipiani E, Kleine J, Siebold C, Tchelidze T, und Wilden A: Multimodal signal integration in vestibular neurons of the primate fastigial nucleus, *Ann N. Y. Acad. Sci.*, 1004 (2003) 241-251.
47. Bötzel K, Rottach K, und Büttner U: Normal and pathological saccadic dysmetria, *Brain*, 116 ( Pt 2) (1993) 337-353.
48. Helmchen C, Straube A, und Buttner U: Saccadic lateropulsion in Wallenberg's syndrome may be caused by a functional lesion of the fastigial nucleus, *J Neurol*, 241 (1994) 421-426.
49. Hopp JJ, und Fuchs AF: The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity, *Prog. Neurobiol.*, 72 (2004) 27-53.
50. Fetter M, Klockgether T, Schulz JB, Faiss J, Koenig E, und Dichgans J: Oculomotor abnormalities and MRI findings in idiopathic cerebellar ataxia. 241, 234-241. 1994. *Neurol.*
51. Moschner C, Perlman S, und Baloh R: Comparison of oculomotor findings in the progressive ataxia syndromes. 117, 15-25. 1994. *Brain*.
52. Barash S, Melikyan A, Sivakov A, Zhang M, Glickstein M, und Their P: Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex, *J. Neurosci.*, 19 (1999) 10931-10939.

53. Fetter M, Klockgether T, Schulz JB, Faiss J, Koenig E, und Dichgans J: Oculomotor abnormalities and MRI findings in idiopathic cerebellar ataxia. 241, 234-241. 1994. *Neurol.*
54. Carey DP, Della SS, und Ietswaart M: Neuropsychological perspectives on eye-hand coordination in visually-guided reaching, *Prog. Brain Res.*, 140 (2002) 311-327.
55. Bekkering H, Pratt J, und Abrams RA: The gap effect for eye and hand movements, *Percept. Psychophys.*, 58 (1996) 628-635.
56. Britton TC: Essential tremor and its variants, *Curr. Opin. Neurol.*, 8 (1995) 314-319.
57. Henriques DY, Medendorp WP, Khan AZ, und Crawford JD: Visuomotor transformations for eye-hand coordination, *Prog. Brain Res.*, 140 (2002) 329-340.
58. Binsted G, Chua R, Helsen W, und Elliott D: Eye-hand coordination in goal-directed aiming, *Hum. Mov Sci.*, 20 (2001) 563-585.
59. Bekkering H, Adam JJ, van den AA, Kingma H, und Whiting HT: Interference between saccadic eye and goal-directed hand movements, *Exp. Brain Res.*, 106 (1995) 475-484.
60. Gribble PL, Everling S, Ford K, und Mattar A: Hand-eye coordination for rapid pointing movements., *Exp. Brain Res.*, 145 (2002) 372-382.
61. Trillenber P, Fuhrer J, Sprenger A, Hagenow A, Kompf D, Wenzelburger R, Deuschl G, Heide W, und Helmchen C: Eye-hand coordination in essential tremor, *Mov Disord.*, 21 (2006) 373-379.

## 8 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Kömpf für die Bereitstellung aller Arbeitsmittel, und bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Helmchen für das Thema der Dissertation und die stets angenehme und produktive Anleitung. Darüber hinaus gilt mein Dank Prof. Dr. Deuschl für die Kooperation mit der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Ganz besonders danke ich meinen Betreuern Diplom-Psychologe Andreas Sprenger und Dr. Peter Trillenbergl für das gute Anlernen und die unermüdliche Bereitschaft jederzeit mit Rat und Tat bei Problemen zur Seite zu stehen sowie allen Mitarbeitern aus dem Okulomotoriklabor, ohne deren Hilfe diese Disseration sicherlich nicht zustande gekommen wäre.

Meinen Eltern sowie vor allem Lars und Kathrin möchte ich danken, dass Sie mir jederzeit mit gutem Rat zur Seite standen.

Möglich wurde diese Studie jedoch erst durch die Mitarbeit der vielen Probanden, insbesondere den Tremorpatienten bin ich dankbar, dass sie lange Wege und Mühe nicht gescheut haben um an dieser Studie teilzunehmen.

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten

03.10.1978  
Julia Führer  
Geboren in Soltau  
Ledig

### Schulbildung

09/1985 - 06/1998  
06/1998  
Grundschule und Gymnasium in Emden  
Abschluss: Abitur, Note sehr gut

### Hochschulbildung

03/2001  
03/2001 – 07/2005  
04/2002  
04/2004  
06/2005  
06/2005  
**Studium der Vorklinik an der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald**  
Physikum, Note befriedigend  
**Studium der Klinik an der Universität zu Lübeck**  
1. Staatsexamen, Note befriedigend  
2. Staatsexamen, Note gut  
3. Staatsexamen, Note gut  
**Approbation als Ärztin**

### **Famulaturen**

08 - 09/2001  
07 - 08/2002  
09/2002  
07 - 08/2003  
09/2003  
Neurologische Klinik, Hans Susemihl Krankenhaus Emden, Prof. Dr. Büttner  
Neurologisches Zentrum, Frührehabilitation, Segeberger Kliniken, Dr. Kutzner  
Dr. Wybitul, Arzt für Innere Medizin/ Kardiologie Rehabilitationswesen, Freiburg  
Dermatologische Abteilung, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Prof. Dr. Wolff  
Poliklinik der neurologischen Klinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus  
Lübeck, Prof. Dr. Kömpf

### **Praktisches Jahr**

04 - 06/2004  
06 - 08/2004  
08 - 11/2004  
11/2004 – 01/2005  
01 - 03/2005  
Kardiologische Klinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck,  
Prof. Dr. Schunkert  
Nephrologische Klinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck,  
Prof. Dr. Fehm  
Allgemeinchirurgische und traumatologische Klinik, Universitätsklinikum Schleswig-  
Holstein Campus Lübeck, Prof. Dr. Bruch  
Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck,  
Prof. Dr. Kömpf  
Schweizer Epilepsie-Zentrum, Zürich, Dr. Krämer

### **Dissertation**

02/2003 – QIV/2006  
Störungen der Auge-Hand-Koordination beim Essentiellem Tremor, Prof. Dr. Helmchen,  
Forschungsgruppe Okulomotorik, neurologische Klinik, Universitätsklinikum Schleswig-  
Holstein Campus Lübeck

### **Publikationen/ Vorträge**

09/2003  
03/2006  
Führer J, Sprenger A, Trillenber P, Hagenow A, Deuschl G, Helmchen C, Heide W,  
(2003) Auge-Hand Koordination beim essentiellen Tremor. AKT Neurologie 30 ( Suppl  
1): 206, (Vorgestellt DGN Hamburg 2003)  
Trillenber P, Führer J, Sprenger A, Hagenow A, Kömpf D, Wenzelburger R, Deuschl G,  
Heide W, Helmchen C, Eye-and hand coordination in essential tremor. Mov Disord., 21  
(2006) 373-379.

### Berufstätigkeit

seit 08/2005  
Assistenzärztin der Neurologie, Neurologische Klinik, Klinikum Ingolstadt,  
Prof. Dr. Ochs