

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

Augenbewegungsstörungen bei Essentiellem Tremor

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von
Jochen Miesner
aus Rotenburg/Wümme

Lübeck 2003

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Christoph Helmchen

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Ursula Schmidt-Erfurth

Tag der mündlichen Prüfung 17.12.2004

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.12.2004

gez. Prof. Dr. med. Peter Dominiak

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	6
1.1 Der Essentielle Tremor.....	6
1.2 Fragestellung.....	7
1.3 Die Augenbewegungen.....	8
2. Probanden und Methoden.....	12
2.1 Probanden.....	12
2.1.1 Patienten mit Essentialem Tremor.....	12
2.1.2 Gesunde Probanden.....	13
2.2 Methoden.....	13
2.2.1 Klinische Daten.....	13
2.2.1.1 Anamnese.....	13
2.2.1.2 Klinische Untersuchung.....	13
2.2.1.3 Tremoranalyse und Untergruppen.....	14
2.2.2 Die Aufzeichnung der Augenbewegungen.....	14
2.2.2.1 Die magnetische Search-Coil-Technik.....	15
2.2.2.2 Das Elektrookulogramm.....	16
2.2.3 Experimentelle Paradigmen und Datenanalyse.....	16
2.2.3.1 Paradigmen der Untersuchung mit der magnetischen Search-Coil-Technik.....	16
2.2.3.2 Paradigmen der Untersuchung mit dem Elektrookulogramm.....	23
2.2.4 Statistische Methoden.....	24
3. Ergebnisse.....	26
3.1 Die Tremoranalyse.....	26
3.2 Die Analyse der Augenbewegungen.....	27
3.2.1 Langsame Augenfolgebewegungen.....	27
3.2.2 Sakkaden.....	31
3.2.3 Spontannystagmus und Blickhaltefunktion.....	33
3.2.4 Vestibulo-okulärer Reflex.....	33
3.2.5 Optokinetische Nystagmus.....	36
4. Diskussion.....	37
4.1 Die langsame Augenfolgebewegung.....	37
4.2 Sakkaden.....	39
4.3 Vestibulo-okulärer Reflex, Geschwindigkeitsspeicher und Blickhaltefunktion.....	40
4.4 Pathophysiologie des Essentiellen Tremors.....	41
5. Zusammenfassung.....	45
6. Literaturverzeichnis.....	47
7. Danksagung.....	57
8. Lebenslauf.....	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Step-Ramp-Paradigma.....	18
Abbildung 2: Analyse der initialen Phase des Step-Ramp-Paradigmas	20
Abbildung 3: Das sinusoidale Pursuit-Paradigma.....	21
Abbildung 4: Das Sakkaden-Paradigma.....	22
Abbildung 5: Der Blickhaltefunktionstest	24
Abbildung 6: Untergruppenvergleich beim Step-Ramp-Paradigma	29
Abbildung 7: Die initiale Beschleunigung beim Step-Ramp-Paradigma	30
Abbildung 8: Korrelation des Intentionstremor-Scores mit der initialen Beschleunigung und der Maximalgeschwindigkeit des Step-Ramp-Paradigmas	31
Abbildung 9: Korrektursakkaden als Maß der Dysmetrie	34
Abbildung 10: Vergleich der Reduktion der Zeitkonstante des postrotatorischen Nystagmus durch das Otholithen-Dumping in vier Gruppen.....	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die zwei Modi und sieben Systeme der Augenbewegungen	10
Tabelle 2: Klinik der ET-Patienten	27
Tabelle 3: Latenz, Amplitude und Positionsfehler der ersten Korrektursakkade beim Step-Ramp-Paradigma	32
Tabelle 4: Gain des sinusoidalen Pursuit	32
Tabelle 5: Latenz, Gain und Maximalgeschwindigkeit der Sakkaden.....	33
Tabelle 6: Positionsfehler der Primärsakkade	33
Tabelle 7: Gain des optokinetischen Nystagmus.....	37

Abkürzungsverzeichnis

AFB	Augenfolgebewegung
EOG	Elektrookulogramm
ET	Essentieller Tremor
ET _{IT}	Essentieller Tremor mit Intentionstremor
ET _{PT}	Essentieller Tremor mit überwiegend posturalem Tremor
ITS	Intentionstremor-Score
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
OKN	optokinetischer Nystagmus
VOR	vestibulo-okulärer Reflex

1. Einleitung

1.1 Der Essentielle Tremor

Der Essentielle Tremor (ET) ist eine der häufigsten Bewegungsstörungen. Er ist so verbreitet wie der Morbus Parkinson und die Multiple Sklerose. Die Prävalenz des ET wird in epidemiologischen Studien sehr unterschiedlich beschrieben und schwankt zwischen 0,31 und 4,02 % in der gesamten Bevölkerung (42, 52). Das Hauptmerkmal des ET ist der posturale Tremor, der nahe zu jeden Patienten betrifft. Bei einer Vielzahl kommt ein kinetischer Tremor hinzu. Beim kinetischen Tremor unterscheidet man zwischen dem einfachen kinetischen Tremor während ungerichteter Bewegungen, wie wiederholende Pronations-Supinations-Wechsel, und dem Intentionstremor am Ende von zielgerichteten Bewegungen, zum Beispiel beim Finger-Nase-Test. Häufig kommt es zu einer Verschlimmerung des Tremors bei Aufregung und zu einer Verbesserung nach dem Konsum von Alkohol. Der ET kann in jedem Alter beginnen, jedoch erkranken die meisten Patienten in der zweiten oder sechsten Lebensdekade (32).

Die Gründe für die großen Schwankungen der Prävalenz liegen im Fehlen einheitlicher Einschlusskriterien. Diese Studie richtete sich nach dem Consensus Statement der Movement Disorder Society von 1998 (13).

In diesem Übereinkommen wurden folgende Merkmale des ET beschrieben (13):

Einschlusskriterien

1. Ein beidseitiges, überwiegend symmetrisches Zittern der Hände und Unterarme, welches a) beim Halten der Arme in einer Position gegen die Schwerkraft (posturaler oder Haltetremor) oder b) bei willkürlichen Bewegungen (kinetischer Tremor) sichtbar ist.
2. Ein isolierter oder zusätzlicher Tremor des Kopfes darf vorkommen.

Ausschlusskriterien

1. Andere neurologische Störungen, insbesondere Dystonie
2. Bekannte Ursachen für einen verstärkten physiologischen Tremor, einschließlich tremorerzeugender Medikamente
3. Nachweis eines psychogenen Tremors
4. Nachweis eines plötzlichen Beginns oder einer schrittweisen Verschlechterung
5. Primärer orthostatischer Tremor

6. Isolierter Stimmtremor
7. Isolierter positionsspezifischer oder aufgabenspezifischer Tremor, wie primärer Schreibtremor
8. Isolierter Zungen- oder Kinn-tremor
9. Isolierter Beintremor

Obwohl der ET schon 1836 von Most als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben wurde (45), ist die Pathophysiologie ungeklärt. Eine Vielzahl von Studien deuten auf eine Störung im Zusammenwirken von medullären Anteilen des Hirnstammes und dem Kleinhirn hin. Eine besondere Bedeutung wird dabei dem Kerngebiet der unteren Olive beigemessen. Der Olivenkernkomplex ist eine wichtige Schaltstelle der Bewegungskoordination und liegt ventral in der Medulla oblongata, lateral der Pyramidenbahn. Sie erhält Afferenzen aus dem motorischen Kortex, dem Nucleus ruber und dem Rückenmark, die Efferenzen enden Kleinhirn. Aus Tiermodellen ist bekannt, dass durch Harmaline ein Tremor ausgelöst werden kann, der klinisch dem ET entspricht (76). Schrittmacher dieses Tremors sind oszillierende Entladungen der unteren Olive, die an das Kleinhirn weitergeleitet werden. Weiterhin wurde in Positronen-Emissions-Tomographie-(PET-) Studien eine bilateral gesteigerte Aktivität des Nucleus ruber, des Thalamus und des Kleinhirns nachgewiesen (75). In klinischen und elektro-physiologischen Studien wurden Zeichen von cerebellären Dysfunktionen in Armbewegungen (15, 35) und im Gang (64, 65) beschrieben. Auch der Intentionstremor, der bei einer Vielzahl von ET-Patienten beobachtet werden kann, ist klinisch nicht vom klassischen Intentionstremor einer Kleinhirnstörung zu unterscheiden (13).

Auch wenn eine Rolle des Kleinhirns in der Pathophysiologie des ET durch die bisherigen Studien angenommen wird, konnten bisher noch keine Aussagen über die Lokalisation der Störung innerhalb des Kleinhirns gemacht werden.

1.2 Fragestellung

Funktionsstörungen des Kleinhirns führen häufig zu Augenbewegungsstörungen, die heutzutage mit einer großen Präzision aufgezeichnet werden können. Interessant wird die Analyse der Augenbewegungen dadurch, dass es aufgrund der detaillierten Kenntnis der Steuerung von Augenbewegungen möglich ist,

Störungen von Augenbewegungssystemen sehr genau bestimmten Kerngebieten im Gehirn zuordnen zu können. Beim ET wird eine Beteiligung des Kleinhirns an der Pathogenese angenommen. So ist das Ziel dieser Studie, bei Patienten mit ET durch den Nachweis von Augenbewegungsstörungen, die sich dem Kleinhirn zuordnen lassen, diese Annahme zu belegen.

Im Einzelnen geht es darum, Störungen der Steuerung von Augenbewegungen bei Patienten mit ET überhaupt festzustellen. Sind die betroffenen Systeme dem Kleinhirn zuzuordnen? Ist es möglich, von bestimmten Augenbewegungsstörungen auf Kerngebiete innerhalb des Kleinhirns zu schließen?

Anhand eines klinischen Scores zur Bewertung des ET soll eine Korrelation zwischen den Augenbewegungsstörungen und dem klinischen Bild der Patienten überprüft werden. Haben Patienten, die schwerer vom ET betroffen sind, auch die größeren Defizite bei den verschiedenen Augenbewegungen? Unterscheiden sich die Untergruppen der ET-Patienten mit und ohne Intentionstremor in ihren Augenbewegungsstörungen?

Die Idee, die Aufzeichnung von Augenbewegungen zu nutzen, um mehr über den Ort der Entstehung des ET zu erfahren, wird in dieser Arbeit zum ersten Mal umgesetzt.

1.3 Die Augenbewegungen

Zur visuellen Wahrnehmung seiner Umwelt bewegt der Mensch seine Augen fast ununterbrochen. Diese unaufhörliche Arbeit der Augenmuskeln ist notwendig, weil zwei Bedingungen erfüllt sein müssen, um einen Gegenstand scharf sehen zu können. Einerseits ist es notwendig das Abbild des Gegenstands in den Punkt des schärfsten Sehens, die Fovea, zu lenken. Andererseits muss dieses Abbild auf der Netzhaut unabhängig von Eigen- oder Umweltbewegungen stabilisiert werden. Zur Bewältigung dieser Aufgabe stehen zwei Modi und sieben Systeme von Augenbewegungen zu Verfügung (Tabelle 1) (36):

Modus	System
<ol style="list-style-type: none">1. Schnelle Blickzielbewegungen2. Langsame Folgebewegungen	<ol style="list-style-type: none">1. Sakkaden2. Langsame Augenfolgebewegungen3. Optokinetischer Nystagmus4. Vestibulo-okulärer Reflex5. Fixation6. Blickhaltefunktion7. Vergenz

Tabelle 1: Die zwei Modi und sieben Systeme der Augenbewegungen

Sakkaden

Die Sakkaden sind schnelle Augenbewegungen (bis zu 600 °/s) zur Erfassung neuer Blickziele. Man unterscheidet verschiedene Formen von Sakkaden, von denen sich die meisten zwei Gruppen zuteilen lassen. Es gibt Willkürsakkaden, die intern getriggert werden, und Reflexsakkaden, die durch etwas plötzlich Auftretendes von außen ausgelöst werden. Die visuell geführten Sakkaden, die in dieser Studie untersucht werden, gehören zu den Willkürsakkaden.

Langsame Augenfolgebewegungen

Die langsame Augenfolgebewegung (AFB) ermöglicht die Verfolgung und Stabilisierung eines sich langsam bewegenden Objektes auf der Fovea. Ist es durch eine Sakkade gelungen, ein bewegtes Objekt auf der Fovea abzubilden, wird es dort durch langsame AFB stabilisiert. Objekte können mit Geschwindigkeiten bis etwa 100 °/s verfolgt werden.

Optokinetischer Nystagmus

Der optokinetische Nystagmus (OKN) stabilisiert vor allem großflächige Reize auf der Netzhaut. Ausgelöst wird der OKN, wenn sich die Umgebung bewegt und der Betrachter steht (Beispiel: Blick aus dem fahrenden Zug). Während der langsamen Phase wird das Bild eines Gegenstandes auf der Retina stabilisiert, bis mit einer schnellen Blickzielbewegung ein neuer Gegenstand fixiert wird. Wie bei der langsamen AFB ist auch beim OKN die retinale Bildverschiebung der auslösende Reiz.

Vestibulo-okulärer Reflex

Durch den vestibulo-okulären Reflex (VOR) wird der Blick bei Kopf- und Körperbewegungen stabilisiert. Der VOR ermöglicht es, alle Bewegungen des Kopfes und des Körpers durch entgegengesetzte Augenbewegungen auszugleichen. Die Verzögerung (Latenz) beträgt bei diesen Augenbewegungen weniger als 16 ms, weil die Bogengänge einer jeden Raumebene über einen 3-Neuronen-Reflexbogen direkt mit den jeweiligen Augenmuskeln verbunden sind. Nur diese extrem kurze Latenz ermöglicht es, einen Gegenstand bei Kopf- und Körperbewegungen weiter mit den Augen verfolgen und fixieren zu können.

Fixation

Ein zentrales, stationäres Objekt wird durch die Fixation auf der Fovea abgebildet. Die Fixation scheint ein eigenständiges System und mehr als eine langsame AFB bei einem fixen Objekt zu sein. Der auf der Fovea abgebildete Gegenstand wird durch Aktivierung der Augenmuskulatur stabilisiert. Während der Fixation wird ein unwillkürliches Abdriften der Augen vom Blickziel korrigiert. Extern getriggerte Sakkaden werden unterdrückt.

Blickhaltefunktion

Die Blickhaltefunktion ermöglicht die stabile Abbildung eines exzentrischen stationären Objektes auf der Fovea. Sie entspricht damit in der Funktion der Fixation, die Steuerung wird jedoch beim starren Blick zur Seite von anderen Kerngebieten geleistet.

Vergenz

Aufgabe der Vergenzbewegungen ist es, Objekte auf korrespondierenden Netzhautarealen beider Augen abzubilden. Können die Abbildungen nicht zur Deckung gebracht werden, entstehen Doppelbilder. Die Vergenzbewegungen sind die einzigen disjunktionalen Augenbewegungen, d. h., dass sich die Augen nicht in die gleiche Richtung, sondern gegenläufig bewegen.

Vergenzbewegungen wurden in dieser Studie nicht untersucht. Für die Analyse wäre eine Aufzeichnung der Bewegungen beider Augen notwendig, was mit dem vorhandenen Versuchsaufbau nicht möglich gewesen ist.

Die Messung von Augenbewegungen

Die Messung der Augenbewegungen bei Patienten mit ET hat einige Vorteile gegenüber anderen Untersuchungsmethoden. Sie kann (i) mit einer großen Genauigkeit durchgeführt, (ii) nicht durch Tremorartefakte gestört werden und (iii) bei Störungen von Augenbewegungen ist eine topische Zuordnung zu Strukturen auch innerhalb des Kleinhirns möglich.

2. Probanden und Methoden

2.1 Probanden

Die Messung von Augenbewegungen wurde bei 17 Patienten mit Essentiellem Tremor durchgeführt. Alle Patienten waren in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel in Behandlung und wurden für die Untersuchung einmalig in die Neurologische Klinik der Universität zu Lübeck eingeladen. Den Patienten wurde eine Kontrollgruppe von 11 gesunde Probanden gegenübergestellt.

2.1.1 Patienten mit Essentiellem Tremor

Die Patienten dieser Gruppe waren im Alter zwischen 24 und 81 Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung) ($54,8 \pm 16,8$ Jahre). Sieben von ihnen waren weiblich, zehn männlich. Alle erfüllten die Kriterien eines Essentiellen Tremors gemäß des Consensus Statement on Tremor der Movement Disorder Society (13). Die Erkrankung wurde im Alter zwischen sieben und 64 Jahren ($28,2 \pm 17,9$ Jahre) festgestellt und dauerte jetzt zwischen sechs und 74 Jahren ($26,7 \pm 18,6$ Jahre) an. 14 der 17 Patienten berichteten von Tremorerkrankungen in ihrer Familie. Sechs der Patienten waren zur Zeit der Untersuchung wegen der Tremorerkrankung in medikamentöser Behandlung und bei elf Patienten nahm der Tremor nach dem Genuss von Alkohol ab. Sieben Patienten zeigten zusätzlich einen Kopftremor.

In der Untergruppe mit überwiegend posturalen Tremor (ET_{PT}) war die jüngste Patientin 25, der älteste 70 Jahre alt ($44,4 \pm 14,2$ Jahre), vier waren weiblich, drei männlich.

In der Untergruppe mit zusätzlichem Intentionstremor (ET_{IT}) variierte das Alter der sieben Männer und drei Frauen von 24 bis 81 ($62,0 \pm 14,9$ Jahre).

Keiner der Patienten hatte in seiner Anamnese eine andere neurologische Erkrankung.

Alle Patienten wurden klinisch-neurologisch untersucht.

2.1.2 Gesunde Probanden

Die Kontrollgruppe bestand aus sechs Frauen und fünf Männern im Alter von 31 bis 74 Jahren ($56,6 \pm 11,9$ Jahre). Damit weicht das Alter nicht signifikant von dem der Patienten ab. Keiner der Probanden litt zur Zeit der Untersuchung an einer neurologischen Erkrankung.

2.2 Methoden

Die Patienten wurden zuerst zu ihrer Krankheitsgeschichte befragt, danach wurde ein Tremorating und eine klinische Untersuchung der Augenbewegungen durchgeführt. Abschließend wurden die Augenbewegungen mit der magnetischen Search-Coil-Technik und dem Elektrookulogramm (EOG) gemessen.

2.2.1 Klinische Daten

2.2.1.1 Anamnese

Es wurde eine ausführliche Anamnese über Alter, Krankheitsverlauf, Medikamenteneinnahme und Vorkommen von Tremorerkrankungen in der Familie erhoben. Diese Daten wurden gesammelt und ausgewertet.

2.2.1.2 Klinische Untersuchung

Das Tremorating, eine Vergabe von 0-3 Punkten für jeden Arm, wurde angelehnt an die klinische Tremorating-Skala von Fahn (18) für den Intentionstremor und den Haltetremor vorgenommen.

Ein *Intentionstremor* besteht nach dem Consensus Statement on Tremor der Movement Disorder Society (13), wenn die Amplitude bei Zielbewegungen am Ende der Bewegung und bei offenen Augen zunimmt und die Möglichkeit eines positionsspezifischen Tremors oder eines Haltetremors am Anfang oder Ende einer Bewegung ausgeschlossen ist. Der Finger-Nase-Test wurde zur Beurteilung des Intentionstremors angewandt: 0 = kein Intentionstremor, 1 = fragliche Intentionstremorkomponente, 2 = sichere Intentionstremorkomponente, 3 = schwerer Intentionstremor mit Funktionsausfall. Um die Beeinträchtigung der Probanden durch die Beteiligung nur eines oder beider Arme zu berücksichtigen, wurden die Punkte des Tremoratings für beide Arme zum Intentionstremor-Score (ITS) zusammengezählt. So erhält ein Proband mit einem fraglichen

Intentionstremor beider Arme einen ITS von 2, genauso wie ein Proband mit einem sicheren Intentionstremor bei einem Arm und keinem beim anderen, da die Einschränkungen beider Probanden vergleichbar sind.

Der *posturale*- oder *Haltetremor* ist nach dem Consensus Statement on Tremor (14) definiert durch sein Auftreten beim Halten einer Extremität in einer Position gegen die Schwerkraft. Der Haltetremor wurde bezüglich der Fähigkeit eingeteilt, Wasser von einem Reagenzglas in ein anderes zu kippen: 0 = kein Tremor sichtbar, 1 = leichter Tremor, aber kein Wasser verschüttet, 2 = etwas Wasser verschüttet, aber weniger als 30%, 3 = mehr als 30% verschüttet.

Ein Ruhetremor fand sich bei keinem der Probanden.

Bei der orientierenden klinischen Untersuchung der Augenbewegungen wurden die langsamen AFB und die Sakkaden jeweils in horizontaler und vertikaler Richtung durch den Finger-Folge-Test und außerdem die Blickhaltefunktion beurteilt.

Bei den Kontrollen wurde weder ein Tremor noch eine Augenbewegungsstörung beobachtet.

2.2.1.3 Tremoranalyse und Untergruppen

Um die Unterschiede zwischen den Patienten mit ET mit und ohne Beteiligung eines Intentionstremors darzustellen, wurden zwei Untergruppen eingeteilt.

Patienten, bei denen wenigstens an einem Arm ein sicherer Intentionstremor nachgewiesen wurde, bildeten die Untergruppe „Essentieller Tremor mit Intentionstremorkomponente“ (ET_{IT}) (n=10).

Patienten ohne einen sicheren Intentionstremor an den Armen wurden in der Untergruppe „Essentieller Tremor mit überwiegend posturalem Tremor“ (ET_{PT}) zusammengefasst (n=7).

2.2.2 Die Aufzeichnung der Augenbewegungen

Zur Aufzeichnung der Augenbewegungen wurden die magnetische Search-Coil-Technik und das konventionelle EOG verwendet.

Es wurden alle Patienten mit dem EOG untersucht, 14 zusätzlich mit der magnetischen Search-Coil-Technik. Bei den drei fehlenden Patienten konnten wegen eines Tiefenstimulators, eines Herzschrittmachers und wegen einer Unverträglichkeit von Kontaktlinsen die Augenbewegungen nicht mit der

magnetischen Search-Coil-Technik gemessen werden. Nur bei einem der gesunden Probanden konnte ebenfalls wegen Unverträglichkeit von Kontaktlinsen die Untersuchung mit der magnetischen Search-Coil-Technik nicht durchgeführt werden.

Die Aufzeichnungen mit der Search-Coil-Technik und dem EOG wurde vom Ethik-Komitee der Universität zu Lübeck genehmigt. Alle Probanden unterzeichneten nach einer ausführlichen Aufklärung eine Einverständniserklärung.

2.2.2.1 Die magnetische Search-Coil-Technik

Bei der magnetischen Search-Coil-Technik wird die Augenbewegung durch elektromagnetische Induktion gemessen. Diese Technik wurde zum ersten Mal 1963 von Robinson (57) verwendet. Der Proband sitzt in der Mitte eines würfelförmigen Rahmens und schaut auf einen Schirm, der sich in einem definierten Abstand vor ihm befindet. In dem zu messenden Auge trägt der Proband die Search-Coil. Dies ist ein Silikonring, der wie eine Kontaktlinse mit einem Loch in der Mitte geformt ist, in den ein hauchdünner Draht als Messspule eingelassen ist. Durch Helmholtz-Spulen, die sich in dem Rahmen befinden, werden zwei oszillierende Magnetfelder mit einer Frequenz von 60 und 100 kHz erzeugt. Bewegt sich nun die Search-Coil mit der Messspule in diesen oszillierenden Magnetfeldern, entsteht nach dem Faradayschen Gesetz durch Induktion Strom. Dieser Strom wird durch einen feinen Draht abgenommen, der die Messspule der Search-Coil über einen Messverstärker mit einem PC zur Offline-Analyse verbindet.

Für diese Untersuchung wurden ein 3D-Search-Coil-System (CNC Engineering, Seattle/USA) und Standard Search-Coils (Skalar, Delft/NL) verwendet. Die Daten wurden binär mit einer Aufzeichnungsfrequenz von 500 Hz über eine Analog-Digital-Wandlerkarte (PCI 6170, National Instruments, München/BRD) vom Daten-PC aufgezeichnet. Der Zielreiz, ein roter Laserpunkt (Durchmesser $0,1^\circ$), wurde in einem komplett abgedunkelten Raum 140 cm vor dem Auge des Probanden auf eine halbdurchlässige Scheibe (Marata Scheibe) projiziert. Der Stimulus-PC steuert den Laserpunkt mit einer analogen Ausgangskarte (AT-AO6/10, National Instruments, München/BRD) über zwei Galvano Scanner (GSI Lumonics, München/BRD).

Während der Untersuchung saß der Proband auf einem bequemen Stuhl, der wegen der magnetischen Felder ganz aus Holz gefertigt war. Das Kinn lag auf einer Stütze, um den Kopf zu fixieren. Um das Fremdkörpergefühl der Search-Coil im Auge zu mindern, wurde die Kornea mit einem Lokalanästhetikum (Oxybuprocain, Conjucaïn EDO®, Mann, Berlin/BRD) desensibilisiert. Zur Messung wurde stets das rechte Auge gewählt.

Zu Beginn der Messung wurde eine in-vivo-Kalibrierung der Augenbewegungen vorgenommen: Der Proband wurde aufgefordert, auf definierte Punkte zu schauen, um eine eindeutige Beziehung zwischen Blickziel und Messwert herzustellen. Anschließend erfolgte die Messung der Augenbewegungen nach den im Folgenden beschriebenen Paradigmen.

2.2.2.2 Das Elektroofokulogramm

Mit dem Elektroofokulogramm wurden der optokinetische und der vestibuläre Nystagmus untersucht (26).

Für die Untersuchung des optokinetischen Nystagmus projizierte eine Lichtquelle Lichtpunkte auf die Innenwand einer weißen Halbkugel. Der Proband saß auf einem Drehstuhl in einem abgedunkelten Raum mit dem Kopf im Zentrum der Halbkugel. Zur Aufzeichnung der Augenbewegungen wurden vier Elektroden medial und lateral beider Augen und zwei Elektroden über und unter einem Auge aufgeklebt. Die abgenommenen Spannungsschwankungen wurden verstärkt und Tiefpass gefiltert bei einer Oberfrequenz von 70 Hz. Das EOG wurde mit einem Papierschreiber mit einer Geschwindigkeit von 10 mm/s aufgezeichnet.

2.2.3 Experimentelle Paradigmen und Datenanalyse

Es wurden die langsame AFB, Sakkaden, die Blickhaltefunktion, der optokinetische Nystagmus und der horizontale vestibulo-okuläre Reflex nach folgenden Versuchsprotokollen analysiert.

2.2.3.1 Paradigmen der Untersuchung mit der magnetischen Search-Coil-Technik

Mit der magnetischen Search-Coil-Technik wurden die Augenbewegungen nach dem Step-Ramp-, Sinuspursuit-, Sakkaden- und Blickhalte-Paradigma untersucht.

Das Step-Ramp-Paradigma

Die initiale Phase und die Erhaltungsphase der langsamen horizontalen AFB wurde mit Hilfe von Step-Ramp-Stimuli gemäß dem Rashbass-Paradigma (55) beurteilt. Bei diesem Paradigma springt der Lichtpunkt aus der Mittelposition um 3° zu einer Seite und läuft anschließend mit einer gleichmäßigen Geschwindigkeit von $15^\circ/\text{s}$ für 800 ms weiter. Entweder läuft der Punkt weiter nach außen (foveofugal) oder entgegengesetzt wieder zurück (foveopetal) (Abbildung 1). Bei den foveopetalen Durchgängen überquert der Zielreiz die Ausgangsposition nach 200 ms, was in etwa der durchschnittlichen Verzögerung von Augenbewegungen auf einen sich langsam bewegenden Reiz entspricht.

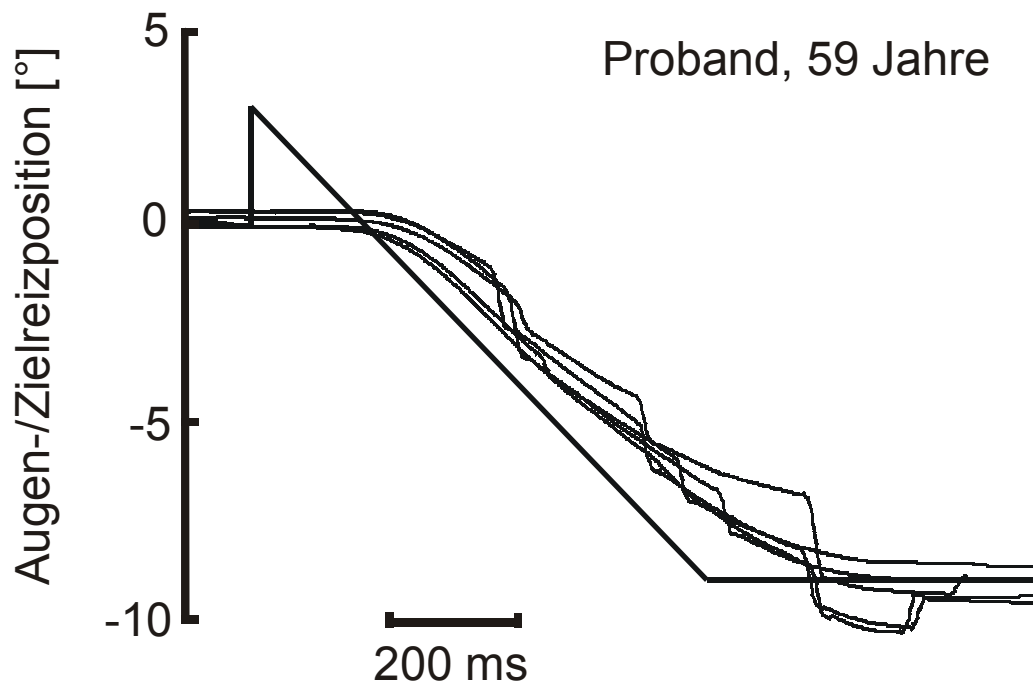


Abbildung 1: Das Step-Ramp-Paradigma: Aufgetragen sind die Zielreizposition (dicke Linie) und mehrere Spuren der Augenposition eines Probanden über die Zeit (ms). Bewegung nach links wird durch negative Werte abgebildet, nach rechts durch positive.

Den Probanden wurden zwei Durchgänge mit jeweils 28 Trials präsentiert. Jeder Durchgang setzte sich aus zehn foveopetalen und vier foveofugalen Rampen jeweils nach rechts und links zusammen. Die Reihenfolge der Rampen wurde vorher pseudorandomisiert. Um antizipatorische Augenbewegungen zu vermei-

den, wurde die Fixationsdauer vor jeder Rampe zwischen 1500 und 2000 ms variiert.

Die Analyse der Daten wurde offline mit einem interaktiven Programm (MATLAB®, The Mathworks, Natick/USA) durchgeführt. Zuerst wurde die Kurve der Augenbewegungen mit einem polynomialen smoothing Filter dritter Ordnung (Savatzky-Golay-Filter, 50) bereinigt und differenziert. Anschließend wurden die Sakkaden markiert und die Spur der Augenposition ohne Sakkaden linear interpoliert (53). In einem weiteren Schritt wurden noch einmal alle Trials mit Sakkaden in den ersten 400 ms herausgenommen, da diese Sakkaden in die Zeit der Analyse der initialen Phase der langsamen AFB fallen. Aus der so aufgearbeiteten Positionskurve wurden die Latenz, die initiale Beschleunigung, die erste Korrektursakkade und die Geschwindigkeit der Plateauphase der langsamen AFB analysiert.

Die Analyse der initialen Phase der langsamen AFB wurde an die Vorgehensweise von Carl und Gelmann (11) und an die Moschners (44) angelehnt (Abbildung 2). Die initiale Beschleunigung wurde in den ersten 60 ms der AFB bestimmt. Dafür wurde in den ersten 100 ms jedes Trials die Geschwindigkeit der Augenbewegungen während der Fixation gemessen. Wenn nun die 3,2fache Standardabweichung (grauer Balken) der Geschwindigkeit während der Fixation überschritten wurde, begann das Intervall zur Bestimmung der initialen Beschleunigung (Intervall zwischen gepunkteten Linien). Die initiale Beschleunigung ergab sich aus der linearen Regression (gestrichelte Linie) der Geschwindigkeit in den folgenden 60 ms.

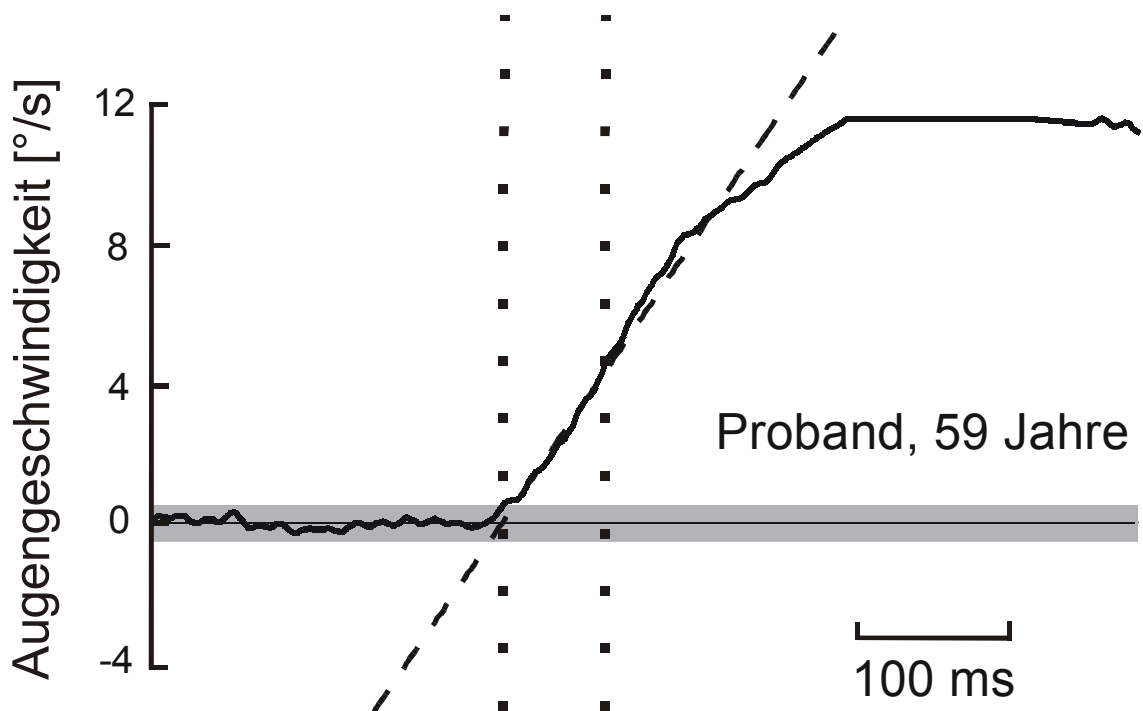


Abbildung 2: Analyse der initialen Phase des Step-Ramp-Paradigmas: Aufgetragen ist die Geschwindigkeitsspur der Augenbewegung zu Beginn des Step-Ramp-Paradigmas. Bewegung nach links wird durch negative Werte abgebildet, nach rechts durch positive. Nähere Erläuterung der Hilfslinien siehe Text oben.

Bei einer ersten Bestimmung wurde für jeden einzelnen Durchgang die initiale Beschleunigung errechnet. Die Messwerte wiesen eine sehr breite intraindividuelle Streuung auf, die sich durch das unterschiedliches Maß an Konzentrationsfähigkeit der Probanden erklärt. Um für alle Probanden adäquate Werte zu erhalten, wurden in einem zweiten Schritt für jeden die Spuren getrennt nach links/rechts und foveofugal/-petal übereinander gelegt. Dabei wurden die Spuren am Beginn der Augenbewegungen ausgerichtet. Der Median dieser übereinander gelegten Spuren Grundlage zur Bestimmung des Wertes der initialen Beschleunigung für die statistische Analyse.

Die Latenz war definiert als die Zeitspanne vom Sprung des Zielreizes zur Seite bis zum Beginn der AFB. Als Beginn der AFB wurde der Schnittpunkt der Regressionslinie der initialen Beschleunigung mit der Nulllinie der Ordinate angesetzt (Abbildung 2). Die Bestimmung der Verzögerung der Augenbewegung wurde für jeden Durchgang separat durchgeführt.

Die erste Korrektursakkade der langsamen AFB wurde analysiert, um eine mögliche Störung der Bewegungswahrnehmung festzustellen. Dazu wurde der Positionsfehler berechnet, definiert als Differenz zwischen der Position der

Augen-bewegungsspur und der Stimulusspur am Ende der erste Sakkade nach Beginn der AFB (44). Außerdem wurde die Latenz und die Amplitude der ersten Sakkade mit erfasst.

Abschließend wurde die Geschwindigkeit der Erhaltungsphase der AFB errechnet. In jedem einzelnen Durchgang wurde das Mittel eines 100 ms Intervalls beginnend 400, 600 und 800 ms nach Stimulusbeginn bestimmt. Per definitionem war die Maximalgeschwindigkeit die höchste dieser drei Intervalle.

Das sinusoidale Pursuit-Paradigma

Die langsame AFB wurde neben dem Step-Ramp-Paradigma zusätzlich mit einem sinusoidalen Pursuit-Paradigma untersucht. Bei diesem läuft der Zielreiz aus der Mittelposition mit einer Frequenz von 0,2 und 0,4 Hz und einer Amplitude von 15° sinusförmig nach rechts und links (Abbildung 3).

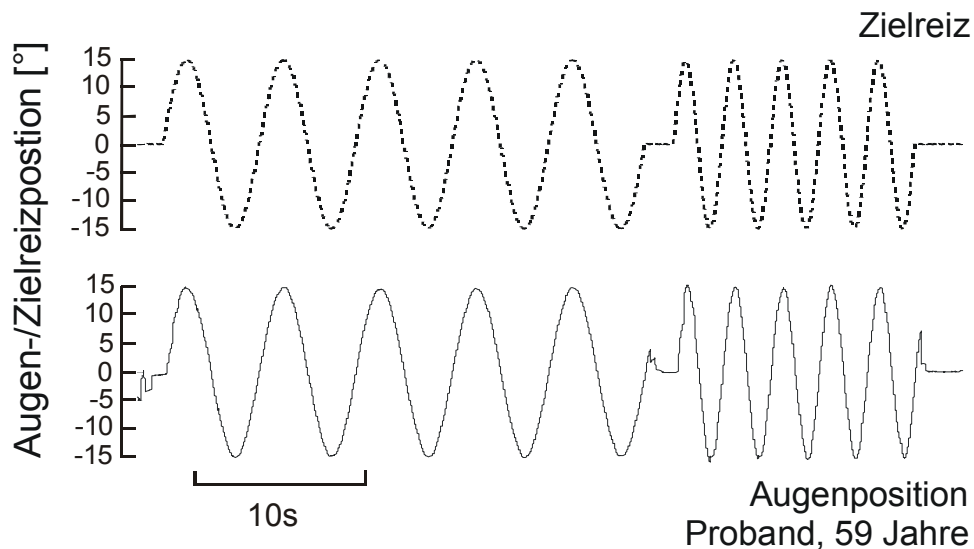


Abbildung 3: Das sinusoidale Pursuit-Paradigma: Aufgetragen sind die Zielreizposition (oben) und die Augenposition (unten) über die Zeit (s). Bewegung nach links wird durch negative Werte abgebildet, nach rechts durch positive.

Bei der Offline-Analyse wurden die Sakkaden markiert und herausgenommen. Diesmal wurden die Daten nicht interpoliert, sondern es wurden für den Zeitraum der Sakkadendauer keine Daten eingesetzt. Die Genauigkeit der Augenbewegung wird nach der Marquard-Levenberg-Methode (8) ermittelt. Nach dieser Methode wird für die Kurve der Augenbewegungsgeschwindigkeit die bestpassendste Funktion definiert durch Amplitude, Frequenz und Phasenversatz berechnet. Der Gain entspricht dann dem Verhältnis von Augenbewegungs- zu Stimulusgeschwindigkeit.

Das Sakkaden-Paradigma

Für die Untersuchung der schnellen horizontalen Blickzielbewegungen wurden 10° und 20° Blicksprünge verwendet. Der Lichtpunkt sprang aus der Mittelposition zur Seite und wieder zurück. Es wurden zentripetale und zentrifugale Sakkaden untersucht, wobei es wahrscheinlicher ist, Sakkadendysmetrien bei zentripetalen Sakkaden zu finden (29). Ein Durchgang bestand aus je fünf Blicksprüngen nach rechts und links außen und wieder zur Mitte, jeweils für 10° und 20° (Abbildung 4). Die Reihenfolge der Amplitude und die Richtung der Sakkaden war pseudorandomisiert, ebenso wie die Länge des Intervalls zwischen den Sakkaden (1000 – 1600 ms).

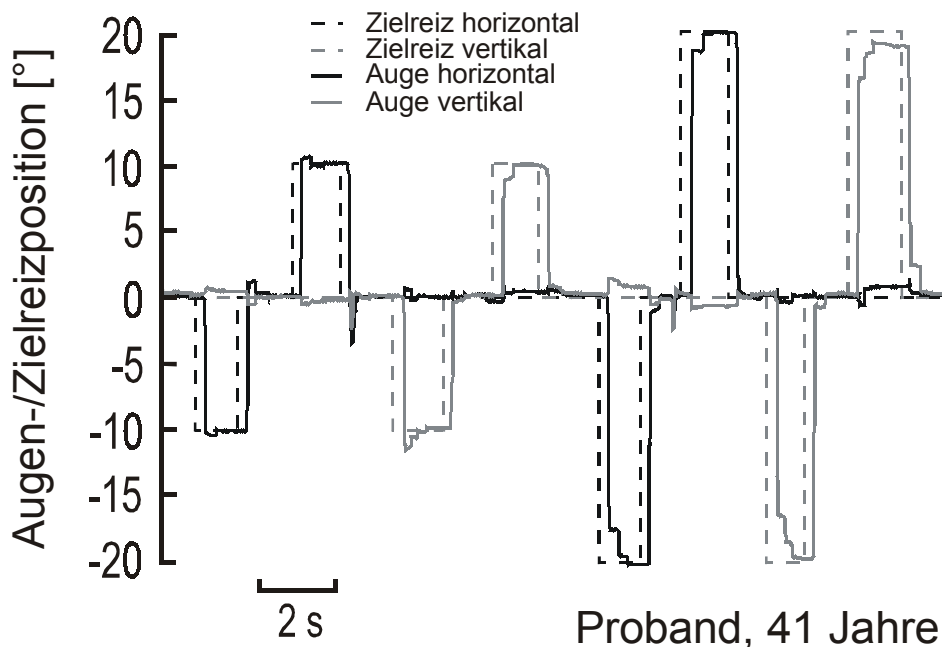


Abbildung 4: Das Sakkaden-Paradigma: Aufgetragen sind in einem Ausschnitt des Paradigmas die vertikale und horizontale Zielreizposition und die dazugehörige Augenposition über die Zeit (s). Bewegung nach links wird durch negative Werte abgebildet, nach rechts durch positive.

Die Spur der Augenposition wurde mit einem 100 Hz Gauß-Filter (-3db) gefiltert. Zur Erkennung aller Sakkaden wurden mit einem Computerprogramm alle Augenbewegungen mit Geschwindigkeiten über $30^\circ/s$ markiert. Anschließend wurde jeder Durchgang noch einmal gesichtet und die Markierungen gegebenenfalls geändert.

Die Sakkaden wurden nach ihrer Reichweite zusammengefasst, um den Effekt zu berücksichtigen, dass die Größe der Amplitude einer Sakkade einen direkten Einfluss auf die erreichbare Maximalgeschwindigkeit hat – bei größeren Amplituden werden höhere Geschwindigkeiten erreicht als bei kleineren. Bei den Blicksprüngen von 10° wurde der Amplitudenbereich von 8-11° gewählt, bei 20° der Bereich von 16-21°.

Der Gain der Sakkadenamplitude wurde errechnet als Verhältnis der Position am Ende der Primärsakkade zu der Position des Stimulus. Die Dysmetrie wurde als pathologisch bewertet, wenn bei den 10° Sakkaden der Gain kleiner als 0,93 und bei den 20° Sakkaden kleiner als 0,85 (hypometrisch) oder größer als 1,0 (hypermetrisch) war (7).

Um Pathologien beim Muster der Korrektursakkaden herauszufinden, wurden die Korrektursakkaden – sekundär, tertiär und quartär – ausgezählt und ihr Muster verglichen. Dabei wurden On- und Off-Sakkaden unterschieden. On-Sakkaden sind Korrektursakkaden, die bei hypometrischen Primärsakkaden in die gleiche Richtung laufen, Off-Sakkaden sind entsprechend Korrektursakkaden, die bei hypermetrischen Primärsakkaden entgegengesetzt laufen. Das Muster wurde für pathologisch erachtet, wenn es signifikant von dem der Kontrollen abwich (7).

Der Blickhaltefunktionstest

Das Vorkommen von pathologischen Nystagmen wurde mit dem Blickhaltefunktionstest überprüft. In völliger Dunkelheit bei offenen und bei geschlossenen Augen (jeweils 30 s) wurde untersucht, ob ein Spontannystagmus vorlag. Anschließend wurde der Fixationsnystagmus beim Blick geradeaus auf einen Laserpunkt getestet. Zur Prüfung des Blickhaltenystagmus war ein Punkt zu fixieren, der jeweils 3 - 5 s lang auf den 10°-Positionen vertikal und horizontal gezeigt wurde. Durch den Blick geradeaus nach exzentrischer Fixation von 15 s Dauer wurde ein Reboundnystagmus ausgeschlossen (Abbildung 5).

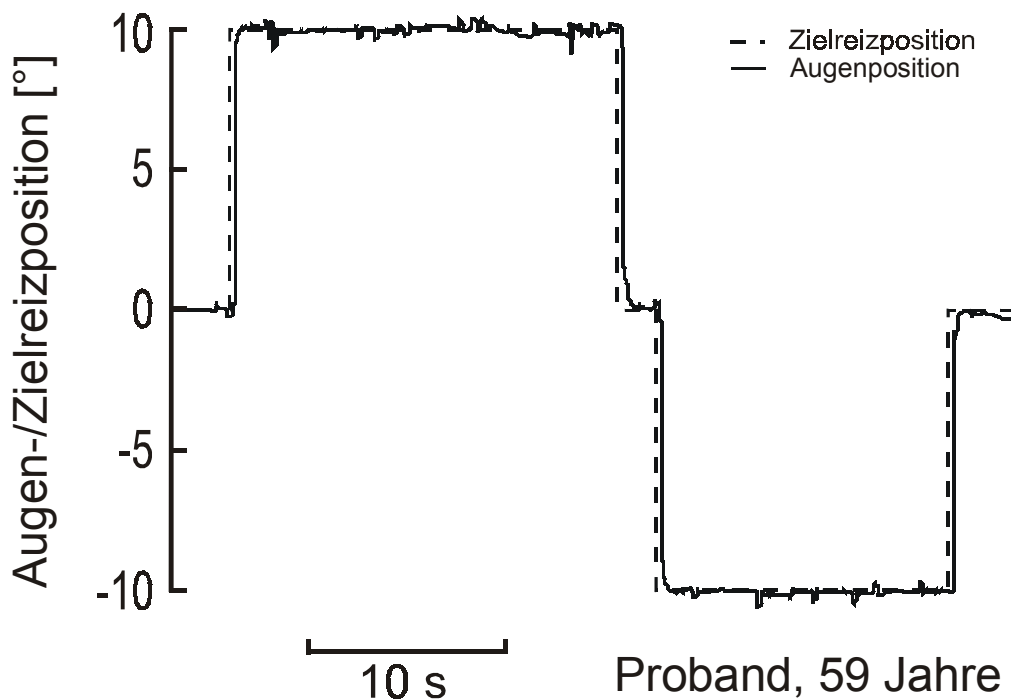


Abbildung 5: Der Blickhaltefunktionstest: Aufgetragen sind die vertikale und die horizontale Zielreiz- und die dazugehörige Augenposition über die Zeit (s) aus einem Ausschnitt des Blickhaltefunktionstests. Man sieht, dass die Augenposition exzentrisch gehalten werden kann und nicht zur Ausgangsposition zurückgleitet. Bewegung nach links wird durch negative Werte abgebildet, nach rechts durch positive.

2.2.3.2 Paradigmen der Untersuchung mit dem Elektrookulogramm

Mit dem EOG wurden der vestibulo-okuläre Reflex (VOR) und der optokinetische Nystagmus (OKN) untersucht.

Das VOR-Paradigma

Zur Messung der Leistung des vestibulo-okulären Systems wurde das vestibuläre System durch eine Drehung des Patienten stimuliert und dann die per- und postrotatorischen Nystagmen gemessen. Der perrotatorische Nystagmus wurde bei einer pendelförmigen Beschleunigung des Drehstuhls aufgezeichnet. Der postrotatorische Nystagmus und dessen Unterdrückung wurden nach dem Abbremsen einer längeren gleichmäßigen Drehung geprüft.

Die pendelförmige Drehstuhlprüfung wurde nach der Methode von Wessel (73) durchgeführt. Mit einer Frequenz von 0,2 und 0,33 Hz wurden die Patienten im Drehstuhl um ihre vertikale Achse bis zu einer Geschwindigkeit von 90 °/s abwechselnd zu beiden Seiten beschleunigt und wieder abgebremst.

Der VOR-Gain ist definiert als das Verhältnis zwischen der Geschwindigkeit der langsamen Phase des perrotatorischen Nystagmus und der Geschwindigkeit der Stuhldrehung.

Der postrotatorische Nystagmus wurde zur Prüfung des Mechanismus der Geschwindigkeitsspeicherung, einer Teilfunktion des vestibulären Systems, untersucht. Die Probanden wurden zunächst für etwa 60 s gleichmäßig mit einer Geschwindigkeit von 90 °/s um ihre vertikale Achse gedreht, bevor der Stuhl in einer Sekunde in den Stand abgebremst wurde. Die ersten beiden Drehungen waren rechtsherum, die letzten beiden linksherum. Beim ersten und letzten Durchgang wurde die Unterdrückung des vestibulo-okulären Reflexes gemessen, wie sie von Heide (24) und Wessel (73) beschrieben wurde. Die Probanden wurden bei diesen Durchgängen gebeten, etwa drei Sekunden nach Anhalten des Stuhls ruckartig das Kinn auf die Brust zu nehmen und dort zu halten („Otholithen-Dumping“). Nach allen Durchgängen wurde die Zeitkonstante τ gemessen, die Zeit nach der die Geschwindigkeit der langsamen Phase des postrotatorischen Nystagmus auf 37 % gefallen ist. Die Unterdrückung des VOR galt als normal, wenn die Zeitkonstante τ nach dem Dumping auf weniger als 70% der Zeitkonstante ohne Dumping verkürzt war (73). Die Entladung des Geschwindigkeitsspeichers durch das Otholithen-Dumping wird für eine Funktion des Kleinhirns gehalten (72).

Das OKN-Paradigma

Für die Analyse des OKN-Paradigma sitzen die Probanden in der Mitte einer Halbkugel und eine Lichtquelle über ihrem Kopf projiziert bewegte, weiße Lichtpunkte auf die Innenseite der Halbkugel. Die Lichtpunkte bewegen sich gleichmäßig mit einer Geschwindigkeit von 60 oder 90 °/s nach links oder rechts (73). Der Gain entspricht dem Verhältnis der Geschwindigkeit der langsamen Phase des OKN zur Geschwindigkeit der Lichtpunkte.

2.2.4 Statistische Methoden

Die Normalverteilung aller experimenteller Daten wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test nachgewiesen. Die Gruppen wurden mit der univariaten Varianzanalyse (ANOVA) verglichen. Bei Vorliegen eines signifikanten Einflusses des Gruppenfaktors auf die abhängige Variable wurden post hoc-Vergleiche nach

Bonferroni durchgeführt. Die Grenze für Signifikanz wurde auf $p=0,05$ festgelegt, wenn es nicht anders beschrieben ist. Für Korrelationsanalysen wurde Pearsons Test verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Die Tremoranalyse

Ein Ruhetremor wurde bei keinem der Patienten festgestellt, ein Haltetremor bei allen 17. 16 von ihnen hatten zusätzlich zumindest einen fraglichen Intentionstremor an einem Arm, nur bei einer Person wurde gar keine Intensionskomponente festgestellt. Die zehn Patienten mit einem definitiven Intentionstremor wurden zu der ET Untergruppe ET_{IT} (Essentieller Tremor mit Intentionstremor) zusammengefasst, die sechs mit einem fraglichen Intentionstremor und die eine Person ohne zu der Untergruppe ET_{PT} (Essentieller Tremor mit überwiegend posturalem Tremor) (Tabelle 2).

	Nr.	Alter	Geschlecht	Dauer	ITS	Kopftremor	Anamnese	Alkohol	Propranolol	Medikamente
ET _{PT}	3	70	m	11	2	ja	pos	unbekannt	unbekannt	Primidon
	5	34	m	25	2	ja	unbekannt	unbekannt	unbekannt	keine
	9	25	w	9	1	0	pos	neg	unbekannt	keine
	10	44	m	23	1	0	pos	pos	pos	Metoprolol
	11	43	w	28	1	ja/nein	pos	pos	pos	keine
	12	43	w	6	2	no	pos	pos	pos	keine
	16	52	w	10	0	0	pos	neg	unbekannt	keine
ET _{IT}	1	68	m	40	4	unbekannt	unbekannt	pos	pos	Primidon
	2	71	m	7	4	0	pos	unbekannt	unbekannt	keine
	4	65	w	47	3	0	neg	neg	unbekannt	keine
	6	81	m	74	4	0	pos	pos	pos	keine
	7	66	m	26	3	ja	pos	pos	unbekannt	Stimulator
	8	58	m	9	3	nein	pos	pos	pos	Propranolol
	13	66	w	33	4	ja/nein	pos	pos	pos	Metoprolol
	14	57	m	43	4	0	pos	pos	unbekannt	Metoprolol
	15	64	m	45	3	0	pos	neg	pos	keine
	17	24	w	17	3	0	neg	pos	neg	keine

Tabelle 2: Klinik der ET-Patienten: Nr. für die Patientennummer; Alter für Patientenalter; Geschlecht: m für männlich, w für weiblich; Dauer für die Dauer der Erkrankung in Jahren; ITS für den Intentionstremor-Score; beim Kopftremor steht 0 für keinen Tremor, ja für Kopfnicken und nein für Kopfschütteln; Anamnese für Familienanamnese; Alkohol für eine Abnahme des Tremors nach Alkoholkonsum; Propranolol für eine Abnahme des Tremors durch eine Therapie mit Propranolol; Medikamente für die derzeit angewandte Therapie, Stimulator meint einen Tiefenhirnstimulator.

Die beiden Untergruppen unterschieden sich in folgenden Aspekten signifikant: Die ET_{IT}-Patienten waren älter (ET_{PT} 44,4 ± 14,2 Jahre; ET_{IT} 62,0 ± 14,9 Jahre) und schon länger am ET erkrankt (ET_{PT} 16,0 ± 9,0 Jahre; ET_{IT} 34,3 ± 20,4 Jahre), obgleich die Erstmanifestation der Krankheit bei Patienten beider Gruppen im gleichen Alter auftrat (ET_{IT} 27,9 ± 18,8 Jahre; ET_{PT} 28,4 ± 18,1 Jahre).

Neben dem Zittern der Hände fand sich bei sieben Patienten zusätzlich ein Kopftremor (4 ET_{PT}; 3 ET_{IT}). Eine ET-Erkrankung in der Familienanamnese fand sich bei allen sieben ET_{PT}- und bei acht von zehn ET_{IT}-Patienten (Tabelle 2).

3.2 Die Analyse der Augenbewegungen

Mit der magnetischen Search-Coil-Technik wurden die horizontalen langsamen AFB, die Sakkaden und die Blickhaltefunktion analysiert. Beim Step-Ramp-Paradigma wurden die Ergebnisse einer Patientin (Nummer 13) nicht mit in die Analyse einbezogen. Insbesondere die initiale Phase der langsamen AFB war durch häufiges Augenzwinkern und zu viele Sakkaden gestört, sodass eine Auswertung dieses Teils der Untersuchung nicht sinnvoll erschien.

Das konventionelle EOG wurde verwandt, um Störungen beim VOR und OKN zu messen.

Bei den Patienten mit ET ließen sich Störungen der Augenbewegungen bei den langsamen AFB und dem VOR messen, während sich die Sakkaden, die Blickhaltefunktion und der OKN physiologisch zeigten.

3.2.1 Langsame Augenfolgebewegungen

Die Analyse der langsamen AFB wurde mit dem Step-Ramp- und dem sinusoidalen Pursuit-Paradigma vorgenommen. Dabei ergab sich eine Beeinträchtigung der ET-Patienten in der initialen und der Plateauphase.

Die Latenz der langsamen AFB gemessen beim Step-Ramp-Paradigma zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den ET-Patienten (169,4 ± 20,5 ms) und den gesunden Kontrollen (168,6 ± 15,6 ms).

Die initiale Beschleunigung der langsamen AFB war signifikant schlechter als die der Kontrollen (Abbildung 6). In den ersten 60 ms war die Beschleunigung bei den ET-Patienten (33,6 ± 15,0 °/s²) signifikant niedriger verglichen mit den Kontrollen dieser (41,3 ± 20,2 °/s²) und auch anderer Studien (34, 44).

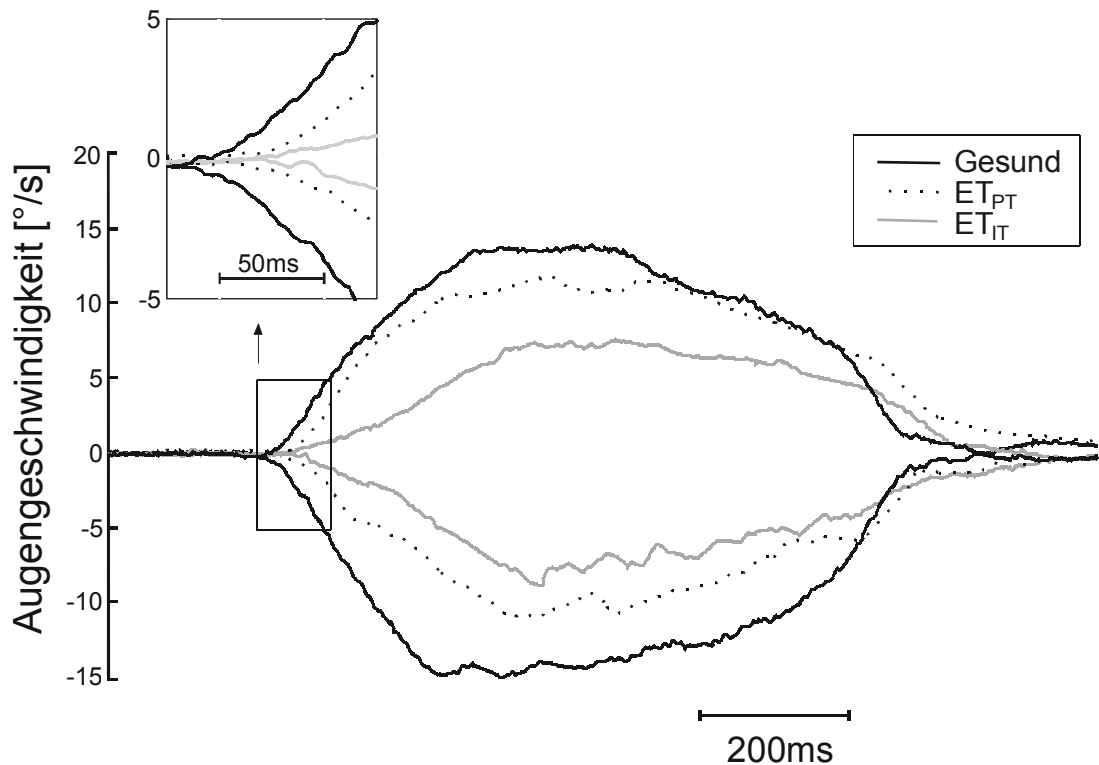


Abbildung 6: Untergruppenvergleich beim Step-Ramp-Paradigma: Abgebildet sind die gemittelten Spuren von Vertretern der drei Untergruppen ET_{PT} , ET_{IT} und der Kontrollen. Die Phase der initialen Beschleunigung ist in dem vergrößerten Ausschnitt noch einmal gesondert dargestellt. Bewegung nach links wird durch negative Werte abgebildet, nach rechts durch positive.

Beim Vergleich der gesunden Probanden mit den ET-Untergruppen zeigte die ET_{PT} -Untergruppe eine etwas größere Beschleunigung, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die initiale Beschleunigung bei der ET_{IT} -Untergruppe fiel signifikant niedriger aus als bei der ET_{PT} -Untergruppe (ET_{IT} $23,4 \pm 15,5$ $^{\circ}/s^2$, ET_{PT} $45,5 \pm 11,5$ $^{\circ}/s^2$), die Abweichung betrug fast 50 % (Abbildung 7).

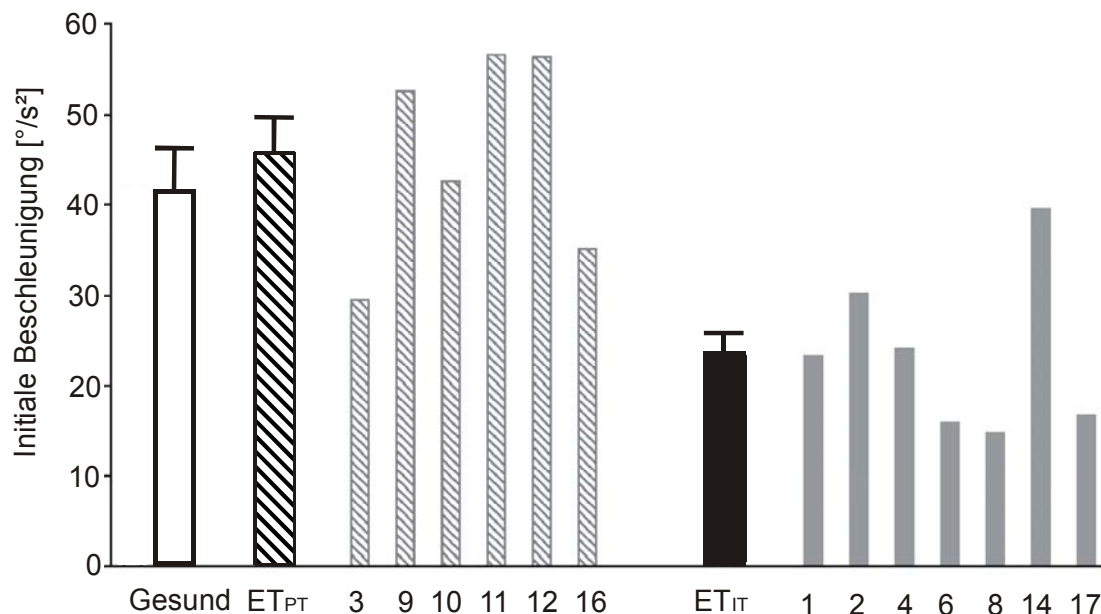


Abbildung 7: Die initiale Beschleunigung beim Step-Ramp-Paradigma: Die Beschleunigung der Augenbewegung in den ersten 60 ms des Step-Ramp-Paradigmas im Vergleich der Untergruppen: die Kontrollen (weißer Balken), ET_{PT}- (gestreifte Balken) und ET_{IT}- Patienten (ausgefüllte Balken). Die breiten Balken stellen die Medianwerte der einzelnen Untergruppen mit ihrem Standardfehler dar. Die dünnen Balken zeigen die Mittelwerte der einzelnen Patienten, die Zahlen unter den Kolumnen geben die Nummern der Patienten an.

Auch bei der Maximalgeschwindigkeit, die beim Step-Ramp-Paradigma in der Plateauphase erreicht wurde, ließen sich Gruppen- und Subgruppenunterschiede beobachten. Die Maximalgeschwindigkeit fiel bei der Gruppe der Erkrankten deutlich niedriger aus als bei den Gesunden (Gesund $11,7 \pm 2,2$ °/s, ET $9,18 \pm 2,6$ °/s) und auch bei der ET_{IT}-Untergruppe niedriger als bei der ET_{PT}-Untergruppe (ET_{IT} $8,0 \pm 1,6$ °/s, ET_{PT} $10,6 \pm 2,9$ °/s; alle Unterschiede signifikant).

Zwischen der initialen Beschleunigung und der Maximalgeschwindigkeit ließ sich ein Zusammenhang darstellen. Denn die initiale Beschleunigung zeigte eine positive Korrelation mit der Maximalgeschwindigkeit bei den gesunden (Spearman-Rho Korrelationskoeffizient $r=0,92$) wie auch bei den erkrankten Probanden (ET $r=0,82$; ET_{PT} $r=0,86$; ET_{IT} $r=0,66$).

Außerdem lag eine negative Korrelation zwischen dem gewählten quantitativen Maß der Tremor-Erkrankung, dem Intentionstremor-Score (ITS), und den Parametern der langsamen AFB vor. Die Korrelation zwischen dem ITS und der initialen Beschleunigung betrug $r=-0,58$ ($p<0,05$), zwischen dem ITS und der

3. Ergebnisse

Maximalgeschwindigkeit $r=-0,56$ ($p<0,05$) (Abbildung 8). Das bedeutet, je stärker die Einschränkung durch den Tremor, desto niedriger auch die initiale Beschleunigung und die Maximalgeschwindigkeit.

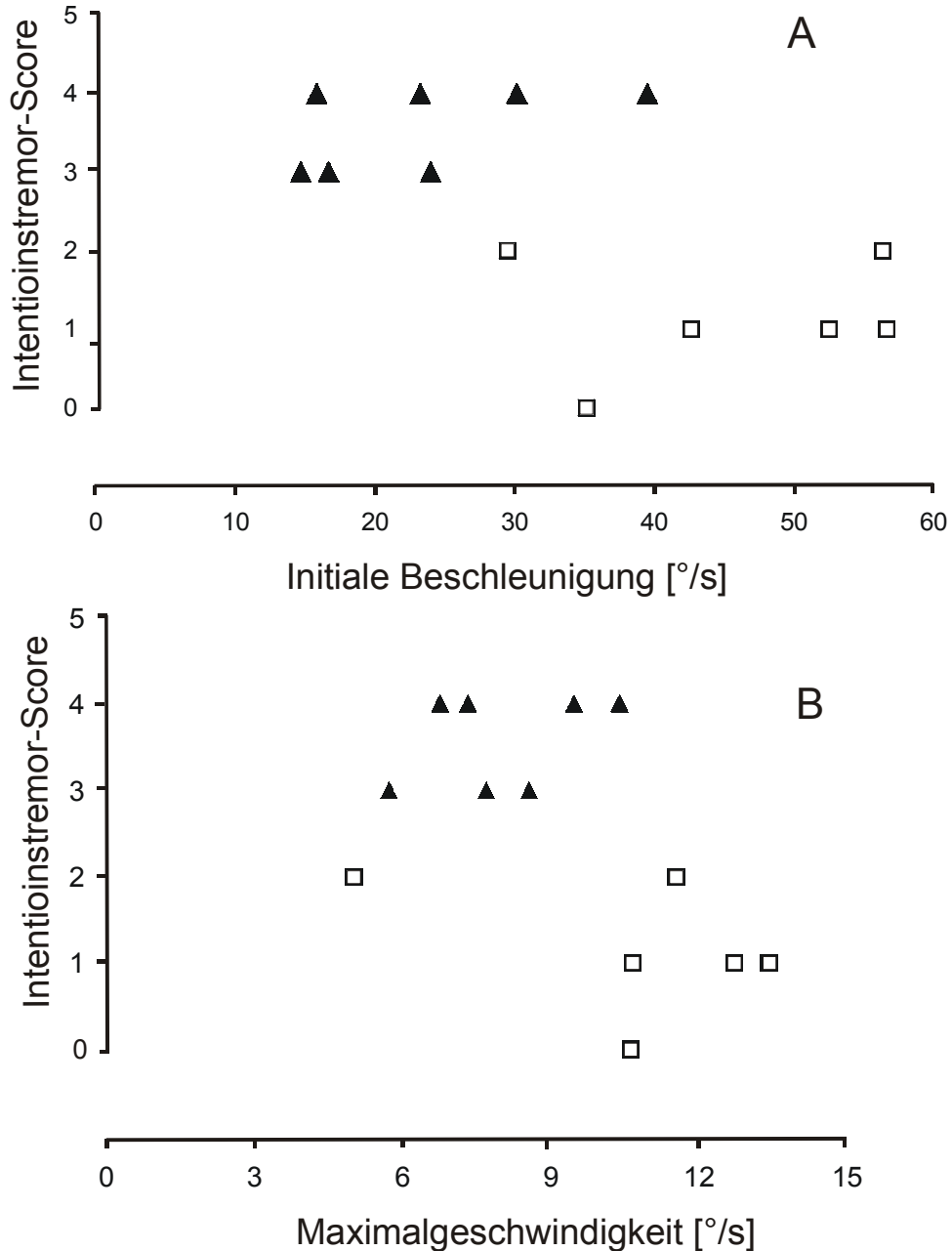


Abbildung 8: Korrelation des Intentionstremor-Scores mit der initialen Beschleunigung (A) und der Maximalgeschwindigkeit (B) des Step-Ramp-Paradigmas: Dargestellt ist der Zusammenhang der initialen Beschleunigung (in A) und der Maximalgeschwindigkeit (in B) mit dem ITS. Für die ET_{IT}-Patienten wurden Dreiecke verwendet, für die ET_{PT}-Patienten Quadrate. Initiale Beschleunigung und Maximalgeschwindigkeit nehmen mit steigendem ITS ab.

3. Ergebnisse

Bei der Analyse einer möglichen Störung der Bewegungswahrnehmung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den bestimmten Parametern Latenz, Amplitude und Positionsfehler der ersten Korrektursakkade, weder bei den Gruppen noch bei den Untergruppen (Tabelle 3).

	Gesund	ET	ET _{PT}	ET _{IT}
Latenz [ms]	412,8 ± 28,5	406,6 ± 29,0	402,6 ± 15,7	410,1 ± 38,1
Amplitude [°]	2,3 ± 0,8	2,1 ± 0,5	2,4 ± 0,5	1,9 ± 0,3
Positionsfehler [°]	0,8 ± 0,4	1,3 ± 0,7	1,0 ± 0,7	1,5 ± 0,5

Tabelle 3: Latenz, Amplitude und Positionsfehler der ersten Korrektursakkade beim Step-Ramp-Paradigma

Die Untersuchung der langsamen AFB mit dem horizontalen sinusoidalen Pursuit-Paradigma ergab eine Beeinträchtigung der ET-Patienten, v. a. der ET_{IT}-Untergruppe. Der Gain der gesunden Probanden unterschied sich signifikant von dem der kranken. Bei der Betrachtung der Subgruppen blieb nur der Vergleich der gesunden Probanden mit der ET_{IT}-, nicht jedoch mit der ET_{PT}-Untergruppe signifikant. Die Ergebnisse entsprachen sich bei beiden Geschwindigkeiten (0,2 und 0,4 Hz) hinsichtlich der Signifikanzen (Tabelle 4).

		Gesund	ET	ET _{PT}	ET _{IT}
Gain	0,2 Hz	0,98 ± 0,04	0,91 ± 0,06	0,91 ± 0,06	0,90 ± 0,06
	0,4 Hz	0,91 ± 0,08	0,78 ± 0,10	0,81 ± 0,1	0,75 ± 0,07

Tabelle 4: Gain des sinusoidalen Pursuit

3.2.2 Sakkaden

Die Analyse der schnellen Augenbewegungen blieb ohne signifikante Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen und Untergruppen. Untersucht wurden die Latenz, der Gain und die maximal erreichte Geschwindigkeit. In allen drei Parametern zeigten sich in allen Gruppen ähnliche Werte (Tabelle 5).

3. Ergebnisse

		Gesund	ET	ET _{PT}	ET _{IT}
Latenz [ms]	10°	229,9 ± 16,2	228,3 ± 52,2	207,0 ± 45,5	244,4 ± 55,6
	20°	237,3 ± 20,4	236,8 ± 55,3	208,2 ± 31,8	258,3 ± 61,1
Gain	10°	0,96 ± 0,02	0,96 ± 0,03	0,96 ± 0,03	0,96 ± 0,02
	20°	0,99 ± 0,02	0,98 ± 0,02	0,98 ± 0,02	0,99 ± 0,02
Max. Geschw. [°/s]	10°	310,9 ± 35,9	285,6 ± 29,5	288,0 ± 24,3	283,2 ± 35,8
	20°	409,5 ± 43,2	368,4 ± 62,3	380,2 ± 32,3	356,7 ± 84,6

Tabelle 5: Latenz, Gain und Maximalgeschwindigkeit der Sakkaden

Weiterhin wurde der sakkadische Positionsfehler errechnet, der als Differenz zwischen Signal- und Augenposition der Primärsakkade definiert ist. Die einzelnen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (Tabelle 6).

		Gesund	ET	ET _{PT}	ET _{IT}
Positionsfehler	10°	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,03	0,04 ± 0,02
	20°	0,02 ± 0,02	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,02	0,02 ± 0,01

Tabelle 6: Positionsfehler der Primärsakkade

Auch die Frequenz hypometrischer Sakkaden beider Gruppen lag unter der geforderten Marke von 23% (Gesund 20%, ET 16%) (7).

Als Maß für die Dysmetrie der Sakkaden wurden die Korrektursakkaden ausgezählt (8). Das Muster der Korrektursakkaden war gleich und es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Häufigkeit der tertiären Off-Sakkaden (siehe Methoden) der ET-Patienten lag unter 10% und war damit normal (7). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den ET-Patienten (6,1 %) und der Kontrollgruppe (4,0 %) (Abbildung 9).

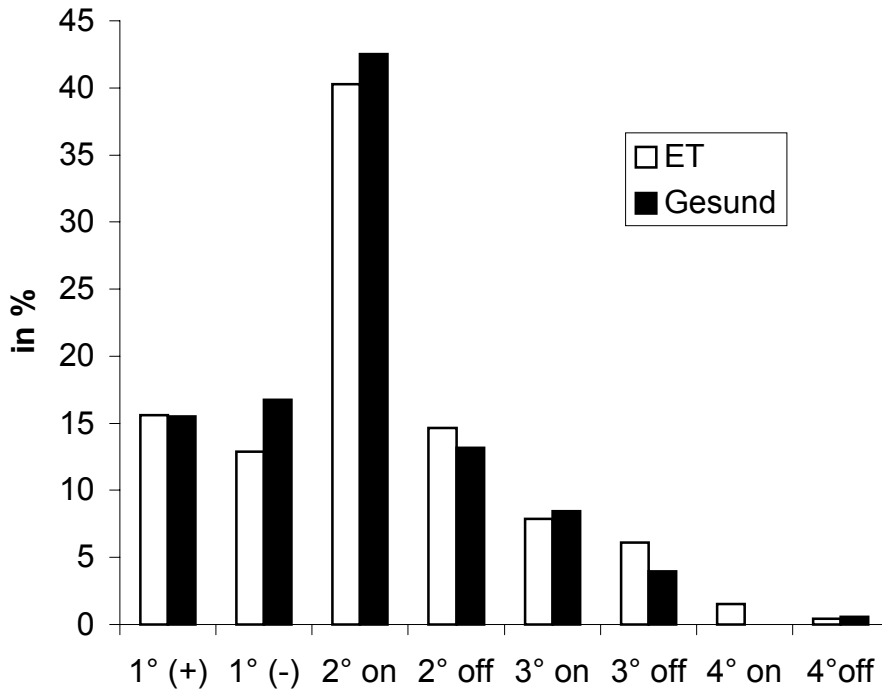


Abbildung 9: Korrektursakkaden als Maß der Dysmetrie: 1° = Primärsakkaden ohne weitere Korrektur, (+) für rechts, (-) für links; 2° = zweite; 3° = dritte; 4° = vierte Korrektursakkade. On-Sakkaden laufen weiter in die gleiche Richtung der Primärsakkade, Off-Sakkaden entgegengesetzt. Die Balken der beiden Gruppen (weiß für ET und schwarz für die gesunden Kontrollen) zeigen keinen signifikanten Unterschiede im Muster der Korrektursakkaden.

3.2.3 Spontannystagmus und Blickhaltefunktion

Beim Blickhaltefunktionstest ließen sich keine pathologischen Nystagmen beobachten. Kein Patient zeigte einen Spontannystagmus, der definitionsgemäß ab einer Geschwindigkeit der langsamen Phase von über 5°/s besteht. Es wurde kein Fixations-, Blickrichtungs-, Rebound- oder periodisch alternierender Nystagmus festgestellt.

3.2.4 Vestibulo-okulärer Reflex

Bei der Untersuchung des VOR wurde ein pathologisches Otholithen-Dumping in der Gruppe der Tremorkranken gemessen.

Der VOR-Gain unterschied sich nicht signifikant zwischen den gesunden Probanden ($0,85 \pm 0,12$) und den ET-Patienten ($0,77 \pm 0,16$) bzw. den ET-Untergruppen ($ET_{PT} 0,72 \pm 0,16$; $ET_{IT} 0,80 \pm 0,15$).

3. Ergebnisse

Der nächste gemessene Parameter gab Auskunft über die cerebelläre Modulationsfähigkeit des VOR durch Otholithenreize. Gemessen wurde die Dauer des postrotatorischen Nystagmus nach einer gleichmäßigen Drehung und wie dieser durch das Dumping, eine Reizung der Otholithen, verkürzt wurde. Verglichen wurde die Zeitkonstante τ . Bei den gesunden Probanden verkürzte sich τ durch das Dumping von 14,92 auf 8,49 s (Reduktion auf 58,1% \pm 4,9) und damit signifikant besser als die ET-Patienten (13,91 auf 9,75 s, Reduktion auf 69,9% \pm 13,9). Während die ET_{PT}-Untergruppe keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe zeigte (13,69 auf 8,52 s, Reduktion auf 62,1% \pm 13,9), wurde für die ET_{IT}-Untergruppe im Mittel eine nicht ausreichende Verkürzung gemessen (14,07 auf 10,62 s, Reduktion auf 75,3% \pm 11,6). Entsprechend war die absolute Verkürzung der Zeitkonstante τ bei der ET_{IT}-Untergruppe kleiner (3,45 s \pm 1,71) als bei ET_{PT}-(5,17 s \pm 1,88) und den gesunden Kontrollen (6,16 s \pm 1,13).

In der Einzelbetrachtung zeigt sich, dass bei alle gesunden Probanden eine Reduktion der Zeitkonstanten τ auf weniger als 70 % zu verzeichnen war. Aus der ET_{PT}-Subgruppe blieben drei von sieben darüber, aus der ET_{IT}-Subgruppe sieben von zehn.

In Abbildung 10 werden die Versuchspersonen einzeln dargestellt und mit fünf Patienten im Alter von 33-69 Jahren verglichen, die Kleinhirnläsionen des Vestibulo-Cerebellums aufwiesen (24). Bei diesen Patienten kam es durch die gleichen Otholithenreize zu keiner Reduktion der Zeitkonstante.

3. Ergebnisse

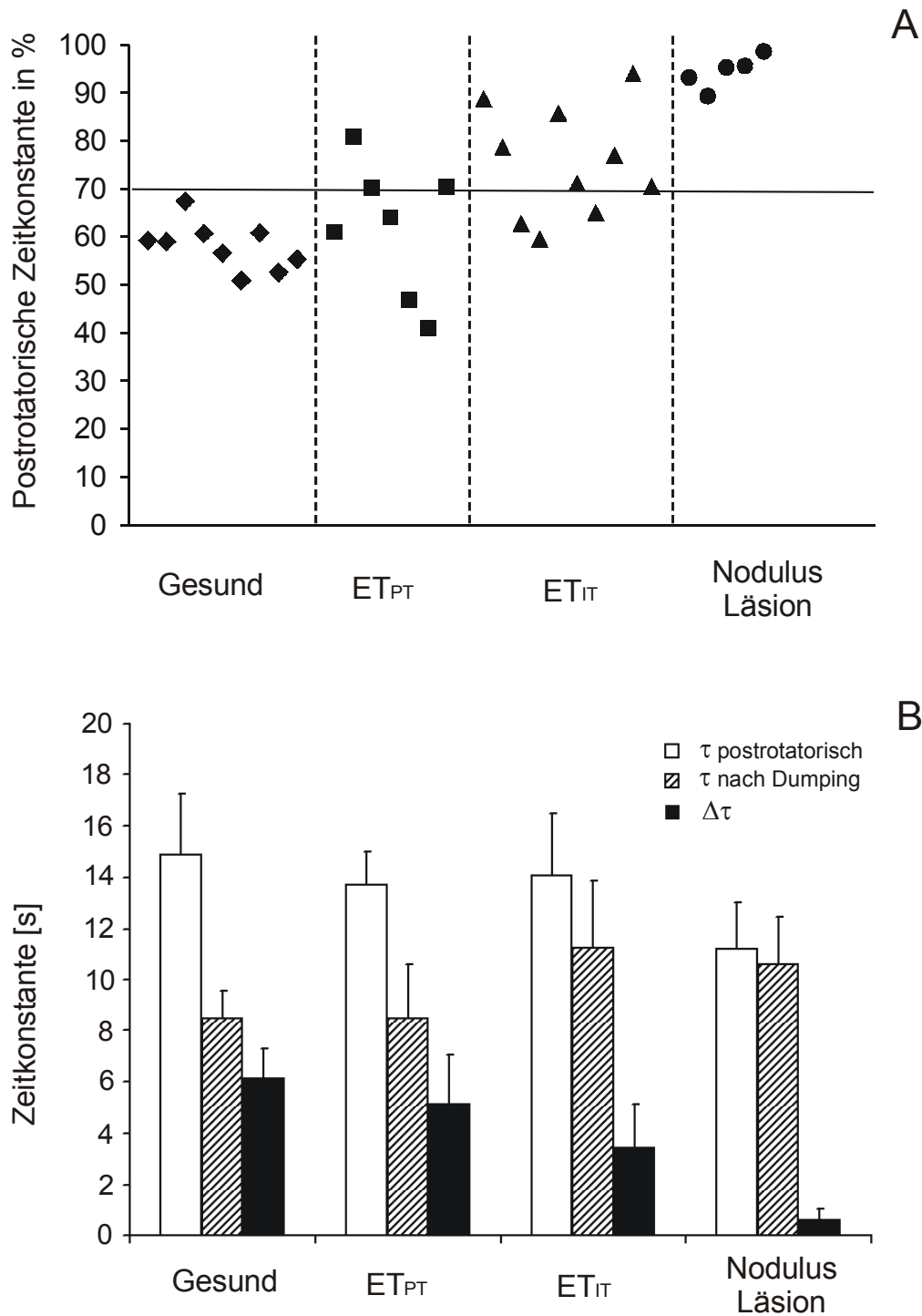


Abbildung 10: Vergleich der Reduktion der Zeitkonstante des postrotatorischen Nystagmus durch das Otholithen-Dumping in vier Gruppen: Verglichen wurden gesunde Kontrollen, ET_{PT}-Patienten, ET_{IT}-Patienten und Patienten mit vestibulo-cerebellären Läsionen (24). In **A** ist die Reduktion der Zeitkonstante aller Probanden in Prozent des Ausgangswertes aufgetragen. Physiologisch ist eine Reduktion auf weniger als 70 %. In **B** sind die Mittelwerte (mit Standardabweichung) der Zeitkonstante mit und ohne Otholithen-Dumping und die daraus resultierende Differenz abgebildet.

3.2.5 Optokinetische Nystagmus

Der optokinetische Nystagmus wurde mit Stimulusgeschwindigkeiten von 60 und 90 °/s getestet. Es ließen sich keine Gruppen- oder Subgruppenunterschiede feststellen (siehe Tabelle 7).

		Gesund	ET	ET _{PT}	ET _{IT}
Gain	60 °/s	0,95 ± 0,07	0,88 ± 0,15	0,92 ± 0,11	0,85 ± 0,17
	90 °/s	0,81 ± 0,18	0,70 ± 0,19	0,75 ± 0,18	0,67 ± 0,20

Tabelle 7: Gain des optokinetische Nystagmus

4. Diskussion

Dies ist die erste Studie, die Augenbewegungsstörungen bei Patienten mit Essentiellem Tremor nachweist. Vorherige Studien mit Tiermodellen (76), mit bildgebenden Methoden (12, 33, 51, 75), klinische und elektrophysiologische Studien (15, 35, 65) weisen alle auf eine Beteiligung des Kleinhirns an der Pathophysiologie des ET hin. Ziel dieser Arbeit ist es, durch die Analyse von Augenbewegungsstörungen bei ET-Patienten zu helfen, die Störungen des Kleinhirns genauer lokalisieren und charakterisieren zu können.

Gefunden wurden zwei okulomotorische Defizite, denen eine cerebelläre Genese nachgesagt wird: (i) eine herabgesetzte initiale Beschleunigung der langsamen AFB (44, 67) und (ii) eine Störung der Entladung des Geschwindigkeitsspeichers des vestibulären Systems, d. h. ein Funktionsdefizit des Vestibulocerebellums, die Zeitkonstante des postrotatorischen Nystagmus durch Kopfnicken zu verkürzen (23, 24, 73). Das Defizit der AFB ist durch die Korrelation mit der Stärke des Intentionstremors von klinischer Bedeutung.

Das bedeutet, die cerebelläre Dysfunktion beim ET beeinträchtigt nicht nur die Kleinhirnkontrolle der Arm- (15, 35) und Beinbewegung (65), sondern auch die zentralnervöse Kontrolle von Augenbewegungen und das vestibuläre System (diese Studie). Außerdem kann das beschriebene Defizit im VOR-Dumping zumindest teilweise topisch den vermalen Anteilen des Kleinhirns zugeschrieben werden. Auch wenn die beschriebenen Augenbewegungsstörungen einer klinischen Untersuchung nicht zugänglich sind, tragen sie dazu bei, die Pathophysiologie des ET besser zu verstehen. Infolgedessen sollen die Augenbewegungsstörungen im folgenden unter Beachtung topischer Zuordnungen und möglicher Folgerungen für die Pathomechanismen des ET diskutiert werden.

4.1 Die langsame Augenfolgebewegung

Die langsame AFB besteht aus einer initialen Beschleunigungs- und einer Erhaltungsphase mit einem Geschwindigkeitsplateau. Unter der initialen Phase versteht man die ersten 60 ms der Augenbeschleunigung, die open-loop-Periode, deren führender Stimulus die retinale Bildverschiebung ist. In der

Erhaltungsphase erreicht die Blickgeschwindigkeit die Geschwindigkeit des visuellen Zielreizes und bleibt bei einer konstanten Geschwindigkeit (closed-loop-Periode). Die ET-Patienten zeigten Defizite sowohl in der Beschleunigung als auch in der Aufrechterhaltung der Geschwindigkeit, während die Latenz nicht betroffen war. Eine derartige Störung der open-loop-Periode bei normaler Latenz kann weder durch kortikale, z. B. parieto-occipitale Läsionen, (25) noch durch mangelnde Aufmerksamkeit erklärt werden.

Auch mit einer reduzierten Wahrnehmung der Zielreizgeschwindigkeit kann die Beeinträchtigung der initialen Beschleunigung wohl nicht in Zusammenhang gebracht werden. Denn eine Wahrnehmungsstörung der Zielreizgeschwindigkeit führt zu dysmetrischen Sakkaden in der initialen Phase der AFB ohne eine Dysmetrie der großamplitudigen Sakkaden (25). Als Ursache eines solchen Defizits wurden Kleinhirnläsionen beschrieben (44, 47). Unsere Analyse der initialen Sakkade erbrachte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Latenz, Amplitude oder Positionsfehler zwischen den ET-Patienten und den Kontrollen, weder in den foveopetalen noch in den foveofugalen Sakkaden.

Störungen der langsamen AFB können auch bei pontinen Läsionen auftreten, doch fehlten dafür weitere Hinweise in der klinischen Untersuchung oder weitere pontine Okulomotorikstörungen.

Das Kleinhirn ist essentiell für langsame AFB. So konnte in Tierversuchen nachgewiesen werden, dass Cerebellectomie zu einem kompletten Verlust der langsamen AFB führt (9, 74). Vor allem zwei Komplexe sind an der Generierung der langsamen AFB beteiligt: (i) der Flokkulus/Paraflokkulus (54, 66, 78) und (ii) der Vermis (Lobuli VI, VII) und die Uvula (27) mit den tiefliegenden Kleinhirnkernen (68). Der komplette Ausfall der langsamen AFB kann jedoch nicht ausreichend nur mit Läsionen dieser Strukturen erklärt werden.

Die Aufrechterhaltung einer konstanten Geschwindigkeit in der closed-loop-Periode wird primär vom Flokkulus geleistet (66). Die Nuclei fastigii (59) und der posteriore Vermis (48, 70) sind beteiligt an der richtungsspezifischen Initiation und Aufrechterhaltung der langsamen AFB (37). Eine Magnetstimulation des posterioren Vermis führte bei Patienten zu einer Erhöhung (ipsilateral) oder Erniedrigung (kontralateral) der initialen Beschleunigung und der Plateaugeschwindigkeit (48). Folglich wird angenommen, dass Störungen der initialen Phase der langsamen AFB Hinweise auf cerebelläre Dysfunktionen

geben (67, 70) und der posteriore Vermis-Nucleus fastigii-Komplex dabei möglicherweise eine führende Rolle spielt (70).

Frühere Studien dokumentieren eine verminderte Beschleunigung der AFB sowohl bei diffusen (41, 44) als auch bei umschriebenen (67) Kleinhirnläsionen. Die Beteiligung von vermalen Mittellinienstrukturen führte jedoch nur in wenigen Fällen zu den genannten Defiziten (67). Bei Läsionen der okulomotorischen Anteile des Vermis (Lobuli VI, VII) hätte man auch dysmetrische Sakkaden erwartet (3, 48, 56, 62, 69, 70). Diese waren in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht nachzuweisen.

4.2 Sakkaden

Ein typisches Merkmal der sakkadischen Funktionsstörungen mit cerebellärer Genese ist die Dysmetrie (7). Die Metrik der Sakkaden wird im posterioren Vermis (30, 62) und in dem darunter liegenden Nucleus fastigii kontrolliert (20, 28). Läsionen des okulomotorischen Vermis (62, 69, 71) und des Nucleus fastigii (58) äußern sich in richtungsabhängigen dysmetrischen Sakkaden.

Mit Hinblick auf die Pathogenesemodelle des ET ist folgende Ursache für eine sakkadische Dysmetrie denkbar: Der abnorme Rhythmus des olivocerebellären Systems wird von der unteren Olive über die Medulla an die Purkinje-Zellen und die tiefen Kleinhirnkerne übertragen (39). Vorstellbar wäre eine cerebelläre Dysmetrie der Sakkaden durch Läsionen, die die afferenten Projektionen des Kleinhirns betreffen. Beim Wallenberg-Syndrom zum Beispiel verursachen geschädigte Kletterfasern des medullären Hirnstammes auf Höhe der unteren Olive eine richtungsspezifische Dysmetrie der Sakkaden durch eine gesteigerte Hemmung oder Inaktivierung des Nucleus fastigii (29).

Unter Berücksichtigung aller Kriterien (siehe Methoden, 7) wurden keine signifikanten Merkmale für eine Dysmetrie der Sakkaden bei den ET-Patienten gefunden, weder bei der ET_{PT}- noch bei der ET_{IT}-Untergruppe. Auch in Abhängigkeit von der Richtung oder der Amplitude gab es keine Anzeichen für eine Dysmetrie. Durch die ständige Rekalibrierung der Sakkaden durch den cerebellären Kortex (3) ist die sakkadische Dysmetrie möglicherweise nur eine vorübergehende Erscheinung und fehlt daher bei chronischen Erkrankungen des Kleinhirns (19, 43).

4.3 Vestibulo-okulärer Reflex, Geschwindigkeitsspeicher und Blickhaltefunktion

Das Vestibulocerebellum kontrolliert und reguliert den Gain des VOR. Bei Patienten mit Kleinhirnläsionen kann es zu einem gesteigerten Gain kommen (1, 2). Unsere Messungen führten allerdings zu keinen pathologischen Werten. Außerdem wurden auch keine Zeichen eines dynamischen vestibulären Ungleichgewichts wie etwa ein Spontannystagmus gefunden.

Eine andere Funktion des Vestibulocerebellums ist die Fähigkeit, den Geschwindigkeitsspeicher durch Otholithenreize zu entladen (63, 72). Anatomisch wird dies den kaudalen Lobuli des Vermis, der Uvula und dem Nodus zugeordnet. Gemessen wird diese Leistung durch die Verkürzung der Zeitkonstante des postrotatorischen VOR nach Auslösung von Otholithenreizen durch Kopfnicken (22). Patienten mit Läsionen des Vestibulocerebellums zeigten eine eingeschränkte oder aufgehobene Unterdrückung des postrotatorischen VOR durch Kopfnicken (23, 24). In dieser Studie wurde bei allen gesunden Probanden eine physiologische Unterdrückung des VOR gemessen, wogegen dies nur bei zwei der ET-Patienten mit Intentionstremor auftrat. Im Vergleich der Untergruppen waren die Patienten mit überwiegend posturalem Tremor viel weniger betroffen als die Patienten mit zusätzlichem Intentionstremor. Daher scheint eine eingeschränkte VOR-Suppression durch Otholithenreize ein sensitives Zeichen einer cerebellären Dysfunktion (Uvula/Nodus) im fortgeschrittenen Stadium von ET zu sein. Diese Einschränkung scheint jedoch verglichen mit den Defiziten bei Patienten mit Läsionen des Vestibulocerebellums (24) nicht vollkommen ausgeprägt zu sein (Abbildung 10, Seite 36). Läsionen von Uvula und Nodus sollen auch einen periodisch alternierenden Nystagmus auslösen (72), der jedoch bei keinem unserer Patienten gefunden wurde.

Schließlich unterhält das Kleinhirn, genauer der Flokkulus, die Blickhaltefunktion. Beispielsweise kann es durch eine Läsion des Kleinhirns zu einer Reduktion der Zeitkonstanten der langsamen Phase des Blickrichtungsnystagmus auf zwei Sekunden kommen (49). Da bei keinem der Patienten ein Blickrichtungsnystagmus festgestellt wurde, wird von einem intakten Flokkulus ausgegangen.

4.4 Pathophysiologie des Essentiellen Tremors

Die Erforschung der Pathophysiologie des ET konzentriert sich zur Zeit auf die Rolle des Kleinhirns. Resultate von Studien aus verschiedensten Richtungen weisen auf eine cerebelläre Dysfunktion hin. Die zwei Augenbewegungsstörungen, die in dieser Studie beschrieben wurden, gehören zu den neuesten Merkmalen dieser Erkrankung.

Von besonderer Bedeutung ist dabei die Einschränkung der langsamen AFB. Denn die Korrelation zwischen dem Beschleunigungsdefizit in der initialen Phase der AFB und dem klinischen ITS, dem quantitativen Maß des cerebellären Tremors, ist ein weiterer Hinweis auf die Beteiligung des Kleinhirns. Darüber hinaus deutet die Korrelation dieser Augenbewegungsstörung und des cerebellären Intentionstremors auf einen gemeinsamen pathophysiologischen Hintergrund hin. Außerdem wird die Hypothese gestützt, dass der Intentionstremor zu den Kleinhirnstörungen gehört, die auf ein fortgeschrittenes Stadium des ET hinweisen. Das würde bedeuten, dass nicht nur Störungen der Arm- und Beinbewegungen, sondern auch der langsamen Augenfolgebewegung Anzeichen für eine cerebelläre Dysfunktion im fortgeschrittenes Stadium des ET sind. Die Korrelation von Intentionstremor mit Augenbewegungsstörungen kann auch bei der Untersuchung der Patienten mit ET genutzt werden. Denn im Gegensatz zur kinematischen Analyse dysmetrischer Extremitätenbewegungen wird die Messung von Augenbewegungen nicht durch die Überlagerung verschiedener Tremores behindert. Die Daten dieser Studie unterstützen die Annahme, dass die ET_{PT} - und ET_{IT} -Patienten ein Kontinuum derselben Erkrankung ausmachen (15), deren cerebelläre (vermale) Merkmale sich in einem fortgeschrittenen Stadium nicht mehr von den Merkmalen von Patienten mit nodulären Läsionen unterscheiden lassen (Abbildung 10, Seite 36).

Eine verbreitete Hypothese der Pathogenese des ET geht von einer abnormen olivocerebellären Aktivität aus (14), die zu Kleinhirnstörungen führen kann. Die Kletterfasern entspringen der unteren Olive, ziehen durch den unteren Brückenfuß und enden im ipsilateralen cerebellären Kortex oder in den Kleinhirnkernen. Im Tiermodell des ET weisen der durch Harmaline induzierte Tremor (17, 38), der cerebelläre Kortex und die Kleinhirnkern eine synchrone Oszillation auf (76). Um die Genauigkeit von Bewegungen zu gewährleisten,

reguliert das Kleinhirn sowohl die Beschleunigung als auch das Abbremsen. Folgerichtig kann die pathologische olivocerebelläre Oszillation zu Störungen der Akzeleration und Dezeleration von Bewegungen nicht nur der Arme (15), sondern auch der Augen führen, wie man es in der initialen Beschleunigung der langsamen AFB der ET-Patienten sehen konnte.

Die Endungen der Kletterfasern, die für das Defizit der AFB verantwortlich sind, müssen noch bestimmt werden. Ein Herunterkühlen der unteren Olive führt zu einer Unterdrückung der Aktivität in den tiefen Kleinhirnkernen (5). Inaktivität oder Läsionen der Kletterfasern in der unteren Olive lösen möglicherweise Augenbewegungsstörungen aus, die eine Inaktivität der tiefen Kleinhirnerne vortäuschen, wie z. B. dysmetrische Sakkaden (29), die in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht gefunden wurden. Einige Moosfasern treten auf der Höhe der unteren Olive in den Brückenfuß des Kleinhirns ein und erreichen Flokkulus und Paraflokkulus über den unteren Brückenfuß (40). Doch auch Zeichen einer vom Flokkulus ausgehenden Störung, wie ein Blickrichtungsnystagmus, fehlten bei den ET-Patienten. Erst kürzlich wurde gezeigt, dass experimentelle Läsionen des ventralen Paraflokkulus die Erhaltungs- so wie die initiale Beschleunigungsphase während der open-loop-Periode der langsamen AFB beeinträchtigen (54). Folglich ist es möglich, dass die Funktionsstörungen der ET-Patienten durch eine Paraflokkulusläsion ausgelöst wurden.

Andere Studien zeigten Defizite in der initialen Phase der langsamen AFB von Patienten, die Folge einer Läsion der Kleinhirnhemisphäre und des Nucleus interpositus waren. Eine Beteiligung des Flokkulus oder Paraflokkulus war aber nicht nachzuweisen (67). Experimentelle Studien an Tieren, die Augenbewegungen während einer Kleinhirnstimulation untersuchten, kamen zum gleichen Ergebnis (60, 61). Die Beteiligung der lateralen Kleinhirnhemisphären an der Kontrolle der Genauigkeit von Extremitätenbewegungen scheint erwiesen (4). Aber der Nachweis, dass das Defizit der initialen langsamen AFB, der Intentionstremor und die Dysmetrie der ET-Patienten auf Läsionen der Kleinhirnhemisphären zurückzuführen ist, steht noch aus. Für eine Beteiligung von Läsionen der Kleinhirnhemisphären am ET sprechen neue spektroskopische Untersuchungen. Sie ergaben neurochemische Signalveränderungen in den Kleinhirnhemisphären bei ET-Patienten (51). Dies ist von besonderer Bedeutung, weil beim Nachweis von Hyperaktivität im Kleinhirn mit der PET bisher noch keine

Besonderheiten begrenzter Areale innerhalb des Kleinhirns nachgewiesen werden konnten (12, 33, 75).

Schließlich bleibt noch ein Kleinhirnareal, mit dem beide Augenbewegungsstörungen, sowohl die Störung der langsamen AFB als auch die der VOR-Unterdrückung, erklärt werden können. Dabei handelt es sich um den kaudalen Vermis, bestehend aus Nodulus und Uvula. Erstens erreichen die Uvula Projektionen, die sie mit Signalen für die visuelle Verarbeitung von Bewegungen versorgen. Diese sind entscheidend für die Generierung der langsamen AFB. Zweitens führen Läsionen der Uvula zu Störungen der langsamen AFB, einschließlich einer herabgesetzten initialen Augengeschwindigkeit (27), und zu einer herabgesetzten Unterdrückung des VOR durch Otholithenreize (Otholithen-Dumping). Drittens kommt es durch Läsionen des kaudalen Vermis nicht zu Beeinträchtigungen der Sakkaden.

Die Annahme der Beteiligung des Kleinhirns an der Genese des ET fußt auf einer Vielzahl von Beobachtungen. Bewegungen der Arme (15, 35), Beine (65) und der Augen (diese Arbeit) zeigen bei Patienten mit fortgeschrittenem ET Störungen, die dem Kleinhirn zugeordnet werden können. Das zeitliche Zusammenspiel von Agonisten und Antagonisten bei Bewegungen zeigt eine Verzögerung des zweiten Agonisten (10), was bei Patienten mit ET_{IT} besonders betont ist (35). Alkoholkonsum führt zur Abnahme eines cerebellären Hypermetabolismus (6), weil er wahrscheinlich einen zentralen Oszillator beeinflusst (79). Außerdem kommt es zu einer Verbesserung des ipsilateralen Tremors nach einem cerebellären Schlaganfall (16, 46), einer beidseitigen Besserung des ET durch Kleinhirnstimulation, gleichwohl durch direkte Magnetstimulation (21) als auch durch indirekte Tiefenhirn-(ventrolateral-thalamische-) Stimulation von cerebellär-thalamisch afferenten Fasern (77). Dies alles sind bedeutende Argumente, die für eine entscheidende Rolle des Kleinhirns in der Pathogenese des ET sprechen. Weiterführende Studien können somit auf einer gefestigten Hypothese der cerebellären Genese aufbauen.

Abschließend ist festzustellen, dass die gesammelten Daten dieser Studie die Annahme unterstützen, dass Kleinhirnstörungen v. a. bei ET_{IT}-Patienten zu den Merkmalen des fortgeschrittenen ET gehören. Bisher wurde den Augenbewegungsstörungen, AFB-Defizit und eingeschränkte VOR-Unterdrückung, wenig Aufmerksamkeit gewidmet (65), weil sie klinisch nur schwer zu untersuchen

sind und eine aufwendige Messapparatur erforderlich ist. Die Korrelation der Augenbewegungsstörungen mit dem cerebellären Intentionstremor deutet jedoch auf einen Zusammenhang hin, der für die Verlaufskontrolle der Krankheit verwendet werden kann.

Durch diese Studie konnte leider nicht beantwortet werden, ob die cerebellären Zeichen der Störungen von Arm- und Augenbewegungen in den fortgeschrittenen Stadien des ET auf die oszillierende olivocerebelläre Aktivität zurückzuführen sind oder das Kleinhirn selbst an der Genese des ET beteiligt ist.

5. Zusammenfassung

Die Ätiologie des Essentiellen Tremors ist nicht hinreichend geklärt. Jedoch scheint eine Beteiligung des Kleinhirns an der Pathophysiologie durch viele Daten aus klinischen und experimentellen Studien gesichert. Mit dieser Arbeit sollte erstmals beantwortet werden, ob die cerebellären Funktionsstörungen bei Patienten mit Essentiellem Tremor auch zu Beeinträchtigungen von Augenbewegungen führen und sich regionsspezifisch im Kleinhirn lokalisieren lassen.

Bei 17 Patienten und 11 Probanden wurden mit der magnetischen Search-Coil-Technik und dem Elektrookulogramm verschiedene Augenbewegungssysteme untersucht. Die Tremorpatienten wurden in eine Gruppe mit überwiegend posturalem Tremor (n=7) und eine mit deutlicher Intentionstremorkomponente (n=10) unterteilt.

Es fanden sich zwei Augenbewegungsstörungen bei den Tremorpatienten, denen eine cerebelläre Genese nachgesagt wird:

1. Bei der Analyse der langsamen Augenfolgebewegung anhand des Step-Ramp-Paradigmas war die Beschleunigung in den ersten 60 ms bei den Tremorpatienten mit im Mittel $33,6 \text{ }^\circ/\text{s}^2$ signifikant niedriger als bei den Kontrollen mit $41,3 \text{ }^\circ/\text{s}^2$. Die Patienten mit zusätzlichem Intentionstremor erreichten sogar nur $23,4 \text{ }^\circ/\text{s}^2$. Die Geschwindigkeit in der Erhaltungsphase des Step-Ramp-Paradigmas und der Gain der sinusförmigen Augenfolgebewegung waren bei den Patienten niedriger, während die Latenz nicht beeinträchtigt war. Das Beschleunigungsdefizit der langsamen Augenfolgebewegung korrelierte mit dem Intentionstremor-Score, einem quantitativen Maß der Tremorerkrankung.

2. Bei 41 % der Tremorpatienten, in der Mehrzahl Patienten mit Intentionstremorkomponente, kam es nicht zu einer ausreichenden Verkürzung der Zeitkonstante τ des vestibulo-okulären Reflexes durch Otholithenreize mittels Kopfnicken. Bei dem vestibulo-okulären Reflex, den Sakkaden, der Blickhaltefunktion und dem opto-kinetischen Nystagmus zeigten sich keine Veränderungen.

Die Initiierungsstörung der langsamen Augenfolgebewegung und die Korrelation mit dem Intentionstremor-Score sind ein Hinweis für eine Funktionsstörung des Kleinhirns bei Patienten mit Essentiellem Tremor, insbesondere bei vorliegendem Intentionstremor. Die Kombination eines Defizits der initialen Phase der Augenfolgebewegung und der gestörten Unterdrückung des vestibulo-okulären

Reflexes durch Otolithenreize kann die Folge von Läsionen dorsaler Vermisanteile sein. Die Augenbewegungsanalyse kann also erstmals die cerebelläre Funktionsstörungen bei ET-Patienten in einen topodiagnostischen und pathophysiologischen Kontext stellen kann.

Einige Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits publiziert (31).

6. Literaturverzeichnis

- 1) Baloh RW, Konrad HR, Honrubia V. Vestibulo-ocular function in patients with cerebellar atrophy. *Neurology* 1975; 25: 160-8.
- 2) Baloh RW, Demer JL. Optokinetic-vestibular interaction in patients with increased gain of the vestibulo-ocular reflex. *Exp Brain Res* 1993; 97: 334-42.
- 3) Barash S, Melikyan A, Sivakov A, Zhang M, Glickstein M, Thier P. Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *J Neurosci* 1999; 19: 10931-9.
- 4) Bastian AJ, Thach WT. Cerebellar outflow lesions: a comparison of movement deficits resulting from lesions at the levels of the cerebellum and thalamus. *Ann Neurol* 1995; 38: 881-92.
- 5) Benedetti F, Montarolo PG, Strata P, Tempia F. Inferior olive inactivation decreases the excitability of the intracerebellar and lateral vestibular nuclei in the rat. *J Physiol*. 1983; 340: 195-208.
- 6) Boecker H, Wills AJ, Ceballos-Baumann A, Samuel M, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1996; 39: 650-8.
- 7) Bötzel K, Rottach K, Büttner U. Normal and pathological saccadic dysmetria. *Brain* 1993; 116: 337-53.
- 8) Borse GJ, Data analysis and Modeling. In: Borse GJ, editor. *Numerical Methods with MATLAB*. Boston: Brooks Cole, 1997; pp 344.

- 9) Burde RM, Stroud MH, Roper-Hall G, Wirth FP, O'Leary JL. Ocular motor dysfunction in total and hemispherectomized monkeys. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 560-5.
- 10) Britton TC, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Findley LJ, Marsden CD. Rapid wrist movements in patients with essential tremor. The critical role of the second agonist burst. *Brain* 1994; 117: 39-47.
- 11) Carl JR, Gellman RS. Human smooth pursuit: stimulus-dependent responses. *J Neurophysiol* 1987; 57: 1446-63.
- 12) Colebatch JG, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 1990; 336 (8722): 1028-30.
- 13) Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3: 2-23.
- 14) Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology* 2000; 54, 11 Suppl 4: S14-20.
- 15) Deuschl G, Wenzelburger R, Loffler K, Raethjen J, Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction: clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000; 123: 1568-1580.
- 16) Dupuis MJ, Delwaide PJ, Boucquey D, Gonsette RE. Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord* 1989; 4: 183-7.

- 17) Elble RJ. Animal models of action tremor. *Mov Disord.* 1998; 13 Suppl 3: 35-39.
- 18) Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders.* Baltimore: Williams and Wilkins, 1993: 271-80.
- 19) Fetter M, Klockgether T, Schulz JB, Faiss J, Koenig E, Dichgans J. Oculomotor abnormalities and MRI findings in idiopathic cerebellar ataxia. *J Neurol* 1994; 241: 234-41.
- 20) Fuchs AF, Robinson FR, Straube A. Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. II. Neuronal discharge pattern. *J Neurophysiol* 1993; 70: 1723-40.
- 21) Gironell A, Kulisevsky J, Lorenzo J, Barbanj M, Pascual-Sedano B, Otermin P. Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study. *Arch Neurol* 2002; 59: 413-7.
- 22) Han GC, Cha HE, Hwang SH. Head tilt suppression test as a differential diagnostic tool in vertiginous patients. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2001; 545: 94-6.
- 23) Hain TC, Zee DS, Maria BL. Tilt suppression of vestibulo-ocular reflex in patients with cerebellar lesions. *Acta Otolaryngol* 1988; 105: 13-20.
- 24) Heide W, Schrader V, Koenig E, Dichgans J. Impaired discharge of the eye velocity storage mechanism in patients with lesions of the vestibulo-cerebellum. *Adv.Otorhinolaryngol* 1988; 41: 44-48.

25) Heide W, Kurzidim K, Kömpf D. Deficits of smooth pursuit eye movements after frontal and parietal lesions. *Brain* 1996; 119: 1951-69.

26) Heide W, Koenig E, Trillenber P, Kömpf D, Zee DS. Electrooculography: technical standards and applications. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52: 223-240.

27) Heinen SJ, Keller EL. The function of the cerebellar uvula in monkey during optokinetic and pursuit eye movements: single-unit responses and lesion effects. *Exp Brain Res* 1996; 110: 1-14.

28) Helmchen C, Straube A, Büttner U. Saccade-related activity in the fastigial oculomotor region of the macaque monkey during spontaneous eye movements in light and darkness. *Exp Brain Res* 1994; 98: 474-82.

29) Helmchen C, Straube A, Büttner U. Saccadic lateropulsion in Wallenberg's syndrome may be caused by a functional lesion of the fastigial nucleus. *J Neurol* 1994; 241: 421-426.

30) Helmchen C, Büttner U. Saccade-related Purkinje cell activity in the oculomotor vermis during spontaneous eye movements in light and darkness. *Exp Brain Res* 1995; 103: 198-208.

31) Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, Sprenger A, Rambold H, Wenzelburger R, W. Heide, Deuschl G. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003; 126: 1319-1332.

32) Jakovic J. Essential tremor: clinical characteristics. *Neurology* 2000; 54 Suppl 4; S21-S25.

- 33) Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG, et al. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 1993; 34: 82-90.
- 34) Kao GW, Morrow MJ. The relationship of anticipatory smooth eye movement to smooth pursuit initiation. *Vision Res* 1994; 34: 3027-3036.
- 35) Köster B, Deuschl G, Lauk M, Timmer J, Guschlbauer B, Lücking CH. Essential tremor and cerebellar dysfunction: abnormal ballistic movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002; 73: 400-05.
- 36) Kömpf D, Heide W. Zentralnervöse Strukturen. In: Huber A, Kömpf D, editors. *Klinische Ophthalmologie*. Stuttgart: Thieme, 1998; 48-58.
- 37) Krauzlis RJ, Miles FA. Role of the oculomotor vermis in generating pursuit and saccades: effects of microstimulation. *J Neurophysiol* 1998; 80: 2046-62.
- 38) Lamarre Y, Mercier LA. Neurophysiological studies of harmaline-induced tremor in the cat. *Can J Physiol Pharmacol* 1971; 49: 1049-1058.
- 39) Lamarre Y. Central mechanisms of experimental tremor and their clinical relevance. In: Findley LJ, Koller WC, editors. *Handbook of Tremor Disorders*. New York: Marcel Dekker, 1995; 103-118.
- 40) Langer T, Fuchs AF, Scudder CA, Chubb MC. Afferents to the flocculus of the cerebellum in the rhesus macaque as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 1985, 1; 235: 1-25.

41) Lekwuwa GU, Barnes GR, Grealy MA. Effects of prediction on smooth pursuit velocity gain in cerebellar patients and controls. In: Findlay JM, Walker R, Kentridge RE, editors. Eye movement research. Mechanisms, processes and applications. Amsterdam: Elsevier; 1995, 119-29.

42) Louis ED, Marder K, Cote L, Pullman S, Ford B, Wilder D, Tang MX, Lantigua R, Gurland B, Mayeux R. Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in Northern Manhattan, NY Arch Neurol 1995; 52: 1201-1205.

43) Moschner C, Perlman S, Baloh RW. Comparison of oculomotor findings in the progressive ataxia syndromes. Brain 1994; 117: 15-25.

44) Moschner C, Crawford TJ, Heide W, Trillenber P, Kömpf D, Kennard C. Deficits of smooth pursuit initiation in patients with degenerative cerebellar lesions. Brain 1999; 122: 2147-2158.

45) Most GF, Enc de Med Praxis 1836; 2: 555

46) Nagaratnam N, Kalasabail G. Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke. J Neurol Sci 1997; 149: 195-6.

47) Nawrot M, Rizzo M. Motion perception deficits from midline cerebellar lesions in human. Vision Res 1995; 35: 723-31.

48) Ohtsuka K, Enoki T. Transcranial magnetic stimulation over the posterior cerebellum during smooth pursuit eye movements in man. Brain 1998; 121: 429-35.

49) Optican LM, Robinson DA. Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system. *J Neurophysiol* 1980; 44: 1058-76.

50) Orfanidis SJ. In: Orfanidis SJ, editor. *Introduction to signal processing*. New Jersey: Prentice-Hall, 1995; Chapter 8: 434-462.

51) Pagan FL, Butman JA, Hallet M. Multivoxel magnetic resonance spectroscopy in essential tremor. *Neurology* 2002; 58 Suppl 3: p 140.

52) Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota; a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 466-470.

53) Rambold H, Heide W, Sprenger A, Händler G, Helmchen C. Pulse-synchronous pendular nystagmus elicited by a perilymph fistula. *Neurology* 2001; 56: 1769-71.

54) Rambold H, Churchland A, Selig Y, Jasmin L, Lisberger SG. Partial ablations of the flocculus and ventral paraflocculus in monkeys cause linked deficits in smooth pursuit eye movements and adaptive modification of the VOR. *J Neurophysiol* 2002; 87: 912-24.

55) Rashbass C. The relationship between saccadic and smooth tracking eye movements. *J Physiol* 1961; 159: 326-338.

56) Ritchie L. Effects of cerebellar lesions on saccadic eye movements. *J Neurophysiol* 1976; 39: 1246-56.

57) Robinson, DA. A method of measuring eye movements using a scleral search coil in a magnetic field. *IEEE Trans Biomed Eng* 1963; BME-10: 137-145.

58) Robinson FR, Straube A, Fuchs AF. Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. II. Effects of muscimol inactivation. *J Neurophysiol* 1993; 70: 1741-58.

59) Robinson FR, Straube A, Fuchs AF. Participation of caudal fastigial nucleus in smooth pursuit eye movements. II. Effects of muscimol inactivation. *J Neurophysiol* 1997; 78: 848-59.

60) Robinson FR, Brettler SC. Smooth pursuit properties of neurons in the ventrolateral posterior interpositus nucleus of the monkey cerebellum. *Soc Neurosci Abstr* 1998; 24: 1405.

61) Ron S, Robinson DA. Eye movements evoked by cerebellar stimulation in the alert monkey. *J Neurophysiol* 1973; 36: 1004-22.

62) Sato H, Noda H. Saccadic dysmetria induced by transient functional decortication of the cerebellar vermis. *Exp Brain Res* 1992; 88: 455-8.

63) Schrader V, Koenig E, Dichgans J. Direction and angle of active head tilts influencing the Purkinje effect and the inhibition of postrotatory nystagmus I and II. *Acta Otolaryngol* 1985; 100: 337-43.

64) Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord* 1994; 9: 193-6.

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

66) Stone LS, Lisberger SG. Visual responses of Purkinje cells in the cerebellar flocculus during smooth-pursuit eye movements in monkeys. II. Complex spikes. *J Neurophysiol* 1990; 63: 1262-75.

67) Straube A, Scheuerer W, Eggert T. Unilateral cerebellar lesions affect initiation of ipsilateral smooth pursuit eye movements in humans. *Ann Neurol* 1997; 42: 891-898.

68) Suzuki DA, Keller EL. The role of the posterior vermis of monkey cerebellum in smooth-pursuit eye movement control. II. Target velocity-related Purkinje cell activity. *J Neurophysiol* 1988; 59: 19-40.

69) Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ. Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. *J Neurophysiol* 1998; 80: 1911-31.

70) Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ. Effects of lesions of the oculomotor cerebellar vermis on eye movements in primate: smooth pursuit. *J Neurophysiol* 2000; 83: 2047-62.

71) Vahedi K, Rivaud S, Amarenco P, Pierrot-Deseilligny C. Horizontal eye movement disorders after posterior vermis infarctions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 91-4.

72) Waespe W, Cohen B, Raphan T. Dynamic modification of the vestibulo-ocular reflex by the nodulus and uvula. *Science* 1985; 228: 199-202.

73) Wessel K, Moschner C, Wandinger KP, Kömpf D, Heide W. Oculomotor testing in the differential diagnosis of degenerative ataxic disorders. *Arch.Neurol.* 1998; 55: 949-956.

74) Westheimer G, Blair SM. Functional organization of primate oculomotor system revealed by cerebellectomy. *Exp Brain Res* 1974; 21: 463-72.

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

76) Wilms H, Sievers J, Deuschl G. Animal models of tremor. *Mov Disord.* 1999; 14: 557-571.

77) Zackowski KM, Bastian AJ, Hakimian S, Mink JW, Perlmutter JS, Koller WC, Thach WT Jr. Thalamic stimulation reduces essential tremor but not the delayed antagonist muscle timing. *Neurology* 2002; 58: 402-10.

78) Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gucer G. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate. *J Neurophysiol* 1981; 46: 878-99.

79) Zeuner KE, Molloy FM, Shoge RO, Goldstein SR, Wesley R, Hallet M. Effect of alcohol on the central oscillator in essential tremor. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 3) p219.

7. 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. Vielen Dank auch an Prof. Dr. Deuschl für die Kooperation mit der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern aus dem Okulomotoriklabor, ohne deren Hilfe diese Dissertation sicherlich nicht zustande gekommen wäre. Ganz besonders danke ich meiner Betreuerin Dr. Anja Hagenow für die kurzweilige und effektive Zusammenarbeit. Diplom-Psychologe Andreas Sprenger war mit Rat und Tat bei allen Problemen zur Stelle. Frau Schneiderat, Frau Möller und Frau Kujath danke ich für die Hilfe bei der Aufzeichnung der EOG-Daten. Auch allen hier nicht genannten bin ich für die vielfältige Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit dankbar.

Meinen Eltern und vor allem Ilka möchte ich dafür danken, dass sie mir für die Dissertation jederzeit den Rücken freigehalten haben.

Möglich gemacht wurde diese Studie jedoch erst durch die vielen Probanden. Insbesondere den vielen Tremorpatienten bin ich dankbar, dass sie lange Wege und Mühe auf sich genommen haben, um an dieser Studie teilzunehmen.

8. Lebenslauf

Am 3. Mai 1977 wurde ich in Rotenburg/Wümme geboren. Die Schule besuchte ich von 1983 bis 1996 in Brockel und Rotenburg und legte im Juni 1996 meine Prüfung zur Allgemeinen Hochschulreife ab.

Nach der Schule leistete ich meinen Zivildienst in der Wümme-Aller-Werkstatt in Rotenburg. Im Oktober 1997 begann ich ein einjähriges Praktikum auf einem landwirtschaftlichen Lehrbetrieb in Heidenau in Vorbereitung auf ein Studium der Agrarwissenschaften. Während des Praktikums entschied ich mich jedoch für ein Medizinstudium und studiere seit dem Wintersemester 1998 an der Universität zu Lübeck. Im Herbst 2000 legte ich meine Ärztliche Vorprüfung ab und ein Jahr später das 1. Staatsexamen. Nach dem 1. Staatsexamen begann ich im September 2001 mit den Arbeiten an dieser Dissertation. Jetzt studiere ich im zehnten Semester und plane, im Herbst 2003 das 2. Staatsexamen abzulegen.