

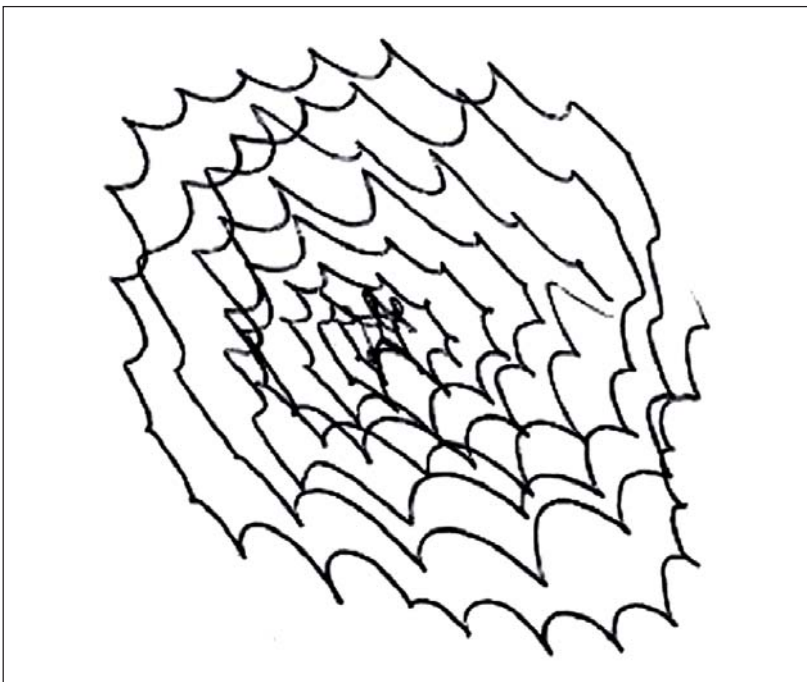
P-aktuell.

Informationen zu Morbus Parkinson und extrapyramidalen Bewegungsstörungen

Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

Essentieller Tremor – ein Update

Dr. Dietrich Haubenberger, Prof. Dr. Eduard Auff
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien



Archimedes-Spirale, gezeichnet von einer Tremor-Patientin.
Ein einfaches und valides Instrument, Tremor zu dokumentieren.

Editorial

Im vorliegenden zweiten P-aktuell-Heft möchten wir Ihnen nach vielen Jahren erstmals einen State-of-the-Art zum Thema »Essentieller Tremor« anbieten. Dazu konnten wir Dr. Haubenberger und Prof. Auff von der Univ.-Klinik für Neurologie in Wien gewinnen. Obgleich der essentielle Tremor (ET) eine der häufigsten Bewegungsstörungen darstellt, ist das Verständnis der Ursachen und Pathophysiologie immer noch sehr begrenzt.

Studien zur klinischen Präsentation des ET haben das Spektrum deutlich erweitert, welches offenbar Extremitäten- und Gangataxie, neuropsychologische Störungen, bestimmte Persönlichkeitstraits und Verhaltensauffälligkeiten umfassen kann. Die Ergebnisse von neuropathologischen und Imaging-Studien sind kontrovers mit Hinweisen für

Neurodegeneration oder nichtdegenerative Störungen funktioneller Regelkreise und Rezeptoren. Genetische Heterogenität des ET wurde durch Linkage zu drei distinkten Loci nachgewiesen. Eine Reihe von Tiermodellen unterstützen die Hypothese GABA-erger Mechanismen. Neue Medikamente für ET wurden evaluiert und zeigten da-

bei partielle Wirksamkeit. Insgesamt ist die traditionelle Lehrmeinung, der ET sei eine Krankheitsentität, der modernen Auffassung gewichen, dass es sich um eine komplexe und heterogene Erkrankung handelt.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre und sind wie immer für Rückmeldungen Ihrerseits sehr dankbar.

Univ.-Prof. Dr. G. Wenning
Doz. Dr. R. Katzenschlager

Einleitung und Diagnosekriterien

Der Essentielle Tremor (ET) zählt zu den häufigsten Bewegungsstörungen in der Neurologie und ist durch rhythmisches Zittern beider Arme und Hände charakterisiert. Oft als »gutartiges« Zittern beschrieben, besteht aufgrund des Tremors jedoch bei etwa drei Viertel der Patienten eine signifikante Beeinträchtigung im Alltag und eine damit verbundene Einschränkung der Lebensqualität.¹

Tremor beschreibt eine rhythmische, oszillierende, sinusförmige Bewegung eines Körperteils. Jeder Tremor ist daher durch Frequenz und Amplitude charakterisiert. Während das Ausmaß der Amplitude typischerweise je nach Aktivierungsbedingung schwanken kann, ist die Frequenz bei zentral generierten Tremorsyndromen (wie z.B. ET) konstant und variiert nur gering im Laufe der Erkrankungsjahre (Abnahme der Frequenz mit steigendem Lebensalter, bei gleichzeitiger Zunahme der Amplitude).² Gemäß des Konsensus Statements der Movement Disorder Society (MDS) zu Tremor zählen zu den essentiellen Tremor-Syndromen folgende Entitäten: →

- Klassischer essentieller Tremor
- Primärer orthostatischer Tremor
- Aufgaben- und positionsspezifischer Tremor (isolierter Stimmtremor, primärer Schreibtremor)
- Unbestimmte Tremorsyndrome (»in-determinate tremor syndrome«: ET, gemeinsam mit anderen neurologische Zeichen, die jedoch nicht für eine zusätzliche bzw. andere Diagnose ausreichen. Solche Zeichen wären etwa eine isolierte Hypomimie oder reduzierter Arm-Mitschwung)

Zum klassischen ET existieren mehrere klinische Diagnosekriterien, wobei die von *Bain et al* 2000 publizierten jeweils drei Kern- sowie sekundäre Kriterien zu den geläufigsten zählen.³

Diese Kriterien basieren auf den zuvor publizierten Diagnosekriterien der Movement Disorder Society sowie den Kriterien der Tremor Investigation Group.^{4,5}

Criteria for the diagnosis of essential tremor (nach: Bain et al, Neurology, 2000)

Kernkriterien

- Bilateraler Aktionstremor der Hände und Arme
- Keine anderen Auffälligkeiten im neurologischen Status
- Isolierter Kopftremor ohne Hinweis auf Dystonie ist möglich

Sekundäre Kriterien

- Langer Krankheitsverlauf (>3 Jahre)
- Positive Familienanamnese
- Besserung nach Alkoholeinnahme

Epidemiologie

Zur Prävalenz des ET besteht in der Literatur eine hohe Schwankungsbreite von 0,008% bis 22%. Diese ist jedoch auf teils unterschiedliche diagnostische Kriterien und unterschiedliche Populationen zurückzuführen. Rezente populationsbasierte Studien mit vergleichbaren Diagnosekriterien beschrieben mit 3,06% (Bruneck, Alter ab 50), 4,8% (Zentralspanien, ab 64) sowie 4,0% (Türkei, ab 40) durchaus ver-

gleichbare Daten zur Prävalenz.⁶⁻⁸ Die Inzidenz wurde in einer retrospektiven Studie über 45 Jahre mit 17,5/100.000/Jahr in der Gesamtbevölkerung angegeben. Eine rezente, prospektive Studie in einer Population ab 65 Jahren zeigte mit 616/100.000/Jahr eine deutlich höhere Inzidenz.^{9,10}

Während in jener retrospektiven Studie über 45 Jahre kein Unterschied hinsichtlich Mortalität zwischen ET-Patienten und Kontrollen bestand, wurde in einer rezente prospektiven populationsbasierten Studie über drei Jahre in Zentralspanien eine signifikant höhere Mortalität bei ET-Patienten beobachtet (16,4% vs. 13,90% in Kontrollen; $p = 0,01$).^{10,11}

Risikofaktoren, Genetik

An endogenen Risikofaktoren ist neben dem Alter eine vermutete genetische Prädisposition zu nennen. 60% der ET Patienten geben eine positive Familienanamnese an, charakteristischweise im Sinne eines autosomal-dominanten Vererbungsmuster (siehe Abb. 1). Es konnte jedoch bis dato keine genetische Veränderung nachgewiesen werden, die gesichert kausal mit ET in Zusammenhang steht. Ein an 16 isländischen Familien erstbeschriebener Kandidaten-locus auf 3q13 (ETM1) sowie ein in einer tschechisch-amerikanischen Familie nachgewiesener Locus auf 2p24.1 (ETM2) wurden zwar bestätigt, rezent präsentierte suspekter Genmutationen (ETM1: DRD3,

ETM2: HS1-BP3) konnten jedoch in unabhängigen Samples nicht verifiziert werden. Weiters wurde im Jahr 2005 ein möglicher neuer Locus auf Chromosom 6p23 vorgestellt.¹²

Untersuchungen an Zwillingen zeigen, dass bei monozygoten Zwillingen eine Konkordanz bezüglich des Auftretens von ET von 60% bis 93%, sowie 27% bis 29% bei dizygoten Zwillingen, besteht. Dies ließe sich einerseits durch eine inkomplette Penetranz, andererseits durch eine mögliche zusätzliche Relevanz von äußeren Einflussfaktoren erklären.^{13,14}

Während Kaffee- und Alkoholkonsum sowie Kontakt mit organischen Lösungsmitteln und Pestiziden in Studien keine Auswirkung auf das Risiko für ET hatten, konnten als mögliche exogene Risikofaktoren erhöhte Serumwerte von Harmanen und Harminen sowie Blei nachgewiesen und bestätigt werden.¹⁵⁻¹⁷ Harmine und Harmane treten als β -Carbolin-Alkaloide unter anderem in zu lange gebratenen Fleischprodukten auf, spielen in der Herstellung des ET-Tiermodelles in Form des Harmalins eine zentrale Rolle und stellen dadurch weitgehend gesichert tremorogene Substanzen dar. Eine rezente populationsbasierte Untersuchung, wonach das Rauchen von Zigaretten (Anzahl an pack years) einen protektiven Effekt bei ET haben soll, ist bis dato nicht bestätigt.¹⁸

Hypothesen, wonach eine gewisse genetische Prädisposition, die bei gleichzeitiger Exposition mit Umweltfak-

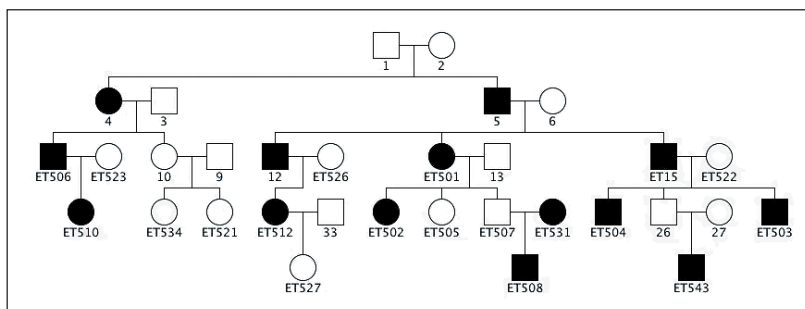


Abb. 1: Stammbaum einer ET-Familie mit charakteristischem autosomal-dominanten Verteilungsmuster

toren mit ET assoziiert ist, werden durch zwei rezente Studien unterstützt: Ein Vorliegen eines Polymorphismus im ALAD-Gen, welches bei der Hämsynthese eine relevante Rolle spielt sowie bei genetischem Defekt in der Gesamtbevölkerung zu einer erhöhten Rate von Bleivergiftungen führt, ist gemeinsam mit einer erhöhten Serum-Bleikonzentration signifikant mit ET assoziiert (odds ratio 80,29).¹⁹ Ebenso konnte ein Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus im GSTP1-Gen (Glutathion-S-Transferase, katalysiert Abbau von Karzinogenen, Herbiziden und Pestiziden) und einer erhöhten Pestizid-Exposition bei ET nachgewiesen werden.²⁰

Pathophysiologie, Neuropathologie

Die Pathophysiologie des ET ist bis heute nicht vollständig geklärt und basiert auf mehreren Hypothesen. Es besteht jedoch ein weitgehender Konsens über eine vermutliche Existenz eines zentralen Oszillators, der den Tremor steuert. Während eine exakte Lokalisation dieses Oszillators bis dato nicht möglich war, besteht der Verdacht auf eine Affektion im olivo-cerebello-thalamo-corticalen Bahnsystem mit Weiterleitung rhythmischer Tremorimpulse über das corticospinale System.²¹ Die inferiore Olive (IO) in der Medulla oblongata stellt eine zentrale Struktur des vermuteten Konzepts der ET-Pathophysiologie dar. Im Harmalin-induzierten ET-Tiermodell können im Bereich der IO rhythmische, tremorsynchrone Oszillationen gemessen werden. Es besteht die Annahme, dass es zu hypersynchronen, rhythmischen Entladungen der durch Gap Junctions verbundenen IO-Neurone kommt, im Sinne einer elektrotonischen Kopplung. Weiters besteht eine reduzierte GABAerge Inhibition dieser Zellen, die damit quasi ungebremst rhythmisch feuern. Diese rhythmischen Signale werden über die olivo-cerebello-thalami-

sche Schleife nach cortical weitergeleitet. Diese Beobachtung wird dadurch gestützt, dass Alkohol, eine potente tremorsupprimierende Substanz, jene Gap Junctions der IO blockiert.²²

Die bisherige Lehrmeinung, dass bei ET neuropathologisch keine Auffälligkeiten zu finden seien,²³ wird in rezent publizierten Arbeiten grundlegend in Frage gestellt. Louis und Mitarbeiter beschrieben bei drei Viertel der untersuchten ET-Patienten (n gesamt = 33) einen cerebellären Purkinje-Zell-Verlust mit Torpedo-Zellen und Purkinje-Zell-Heterotopien. Das restliche Viertel zeigte Lewy-Körperchen im Bereich des Hirnstamms, insbesondere des Locus coeruleus. Shill und Mitarbeiter bestätigten 2008 die cerebellären Auffälligkeiten, konnten jedoch keine erhöhte Lewy-Körperchen-Rate bei ET-Patienten im Vergleich zu Kontrollen nachweisen.^{24, 25} Im Bereich der IO wurden keine Auffälligkeiten beschrieben.

Klinische Charakteristika

ET ist charakteristischerweise mit einem Halte- und Aktionstremor beider oberer Extremitäten verbunden, der bilateral auftritt, aber nicht unbedingt streng symmetrisch sein muss. 94% der Patienten beschreiben einen Tremor der Hände bzw. Arme, weiters betroffene Areale sind: Kopf (33%), Stimme (16%), Beine (12%), Kinn (8%), Gesicht (3%), Rumpf (3%).²⁶

50% – 70% der Patienten berichten von einer Besserung des Tremors nach Alkoholeinnahme. Keine andere zur Zeit etablierte oral zu verabreichende Substanz zeigt diese »therapeutische« Potenz. Neben der Verstärkung GABAerger Inhibition wirkt Alkohol über die Blockierung von Gap Junctions im Bereich der IO, wodurch es zu einer Reduktion der spontanen hypersynchronen Oszillation der IO-Neurone kommt.^{27, 28} Die cerebelläre Dysfunktion, die bei fortgeschrittenem ET nachgewiesen werden kann, steht – auch im Licht der rezente neuropathologischen

Befunde – zunehmend im wissenschaftlichen Interesse. Bei 25% der ET-Patienten findet sich ein Intentionstremor, der von Patienten mit cerebellärer Gunderkrankung nicht unterscheidbar ist. Bei weiteren 33% lässt sich eine milde Intentionskomponente beschreiben. Dies betrifft vor allem ältere Patienten mit langer Krankheitsdauer und starker Tremorausprägung. Weitere cerebelläre Zeichen umfassen eine alkoholresponsive Gangataxie und Dysmetrie, die vor allem in der Gruppe von Patienten mit Intentionstremor nachzuweisen sind, sowie eine Störung der Okulomotorik mit einer gestörten Auge-Hand-Koordination bei gezielten Greifbewegungen.²⁹

Mehrere rezente Studien weisen auf milde neuropsychologische Auffälligkeiten bei ET im Sinne einer Aufmerksamkeits- sowie frontal-exekutiven Störung hin, begleitet von Defiziten des verbalen und des Arbeitsgedächtnisses sowie visuokonstruktiver Funktionen. Dies stellt die bisherige Annahme des ET als rein motorische Erkrankung in Frage. Ebenso konnte in einer prospektiven, populationsbasierten Untersuchung mit einem Beobachtungszeitraum von 3,2 Jahren eine erhöhte Inzidenz von Demenz bei ET-Patienten nachgewiesen werden.^{30, 31} Als weiteres mögliches nicht-motorisches Symptom bei ET wurde in mehreren rezente Studien auf eine signifikant häufiger auftretende Hypakusis hingewiesen, die mit der Tremorintensität korreliert.^{32, 33} Ebenso konnte bei ET eine erhöhte Rate an neuropsychiatrischen Störungen, insbesondere Angst, Sozialphobie, depressive Symptome und die Neigung zu psychotischen Symptomen und damit verbundener Reduktion der Lebensqualität nachgewiesen werden.³⁴

Neben der klinisch-neurologischen Untersuchung stehen weiterführende elektrophysiologische Methoden (Accelerometrie, EMG) zur Verfügung, die vor allem für die Differentialdiagnostik herangezogen werden können. Zur

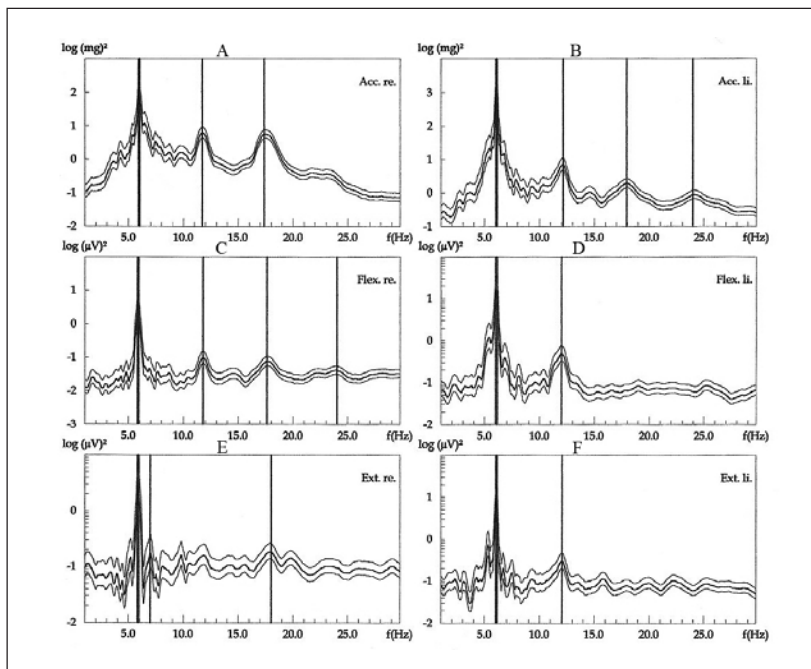


Abb. 3 Spektralanalyse des Tremors eines 67-jährigen ET-Patienten mit links-betontem Halte- und Aktionstremor: Frequenzspektrum nach 30 sec. Tremorregistrierung in Halteposition der OE mit charakteristischen 6Hz-Peaks, korrespondierend in allen 6 Kanälen (A/B Accelerometrie re/li; C/D Oberflächen EMG Flexor carpi ulnaris re/li, E/F Extensor carpi ulnaris re/li). X-Achse: Frequenzband, Y-Achse: Accelerometrie-Power (A,B) bzw. Oberflächen EMG Potential (C-F)

Accelerometrie werden piezosensitive Sensoren, die die Beschleunigung in den drei Ebenen des Raumes registrieren, typischerweise am Handrücken beidseits angebracht und unter verschiedenen Aktivierungsbedingungen (Halteversuch, Ruhe, Bewegung) über eine definierte zeitliche Periode die Tremorbewegungen registriert (siehe Abb. 3). Dieses Signal wird mit dem zeitgleich durchgeführten Oberflächen-EMG der Handgelenksflexoren und -extensoren gespeichert, sodass anschließend (offline) anhand des Accelerometrie- und EMG-Musters mittels standardisierter Algorithmen (Spektralanalyse, Fast Fourier Transformation) das Frequenzband mit dem Amplitudenausmaß dargestellt werden kann. Je nach klinischer Fragestellung und tech-

nischer Ausstattung können alternative oder zusätzliche EMG-Kanäle mitregistriert werden (z.B. Nackenmuskulatur, proximale Extremitäten, etc.) sowie Tests zur Ablenkbarkeit bzw. Entrainment (s.u.) durchgeführt werden. Mit Hilfe von rezent publizierten elektrophysiologischen Diagnosekriterien, wie etwa dem Nachweis von rhythmischen EMG-Bursts, einer Tremor-Frequenz von ≥ 4 Hz sowie fehlender Frequenzänderung nach Gewichtsbelastung der gemessenen Extremität, lassen sich eine hohe Sensitivität (97,7%) und Spezifität (82,3%) in der Diagnose des ET erreichen.³⁵ Methoden zur cerebralen Bildgebung spielen im klinischen Alltag nur eine untergeordnete Rolle, da diese im Routineverfahren bei ET einen Normalbefund zeigen (z.B. MRT).

Zur Differentialdiagnostik können jedoch gezielt eingesetzte bildgebende Verfahren durchaus wertvoll sein. So haben Dopamintransporter-SPECT bzw. F-Dopa-PET eine hohe Sensitivität in der Abgrenzung zur Parkinson-Erkrankung.

Mittels fMRI konnte eine Aktivierung im Bereich des Cerebellums beidseits, des Nucleus ruber, des Pallidums, jedoch nicht der IO nachgewiesen werden. MR-spektroskopisch weisen reduzierte N-Acetyl-Aspartat-Peaks (NAA) über beiden cerebellären Hemisphären auf einen möglichen neurodegenerativen Prozess hin. Ebenso auf eine bilaterale cerebelläre Pathologie weist eine rezente Studie mittels MR-Diffusion Tensor Imaging hin, die ebendort wie im Bereich des Nucleus ruber und im Marklager orbitofrontal beidseits eine reduzierte fraktionale Anisotropie zeigte.³⁶⁻³⁸ Eine alkoholresponsive cerebelläre Hyperperfusion bei ET wurde bereits mittels PET nachgewiesen, ebenso wie ein Hypermetabolismus im Bereich der Thalami sowie der Medulla.^{39, 40} Diese Methoden spielen jedoch im klinischen Alltag bis dato keine Rolle, bringen jedoch einen relevanten Beitrag zur Erforschung der zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse bei ET.

Differentialdiagnosen

Oft stellt der (vermeintlich) einfach zu diagnostizierende ET in der klinischen Abgrenzung zu anderen Tremorsyndromen eine Herausforderung dar. Bei bis zu 47% (!) von zuvor mit ET diagnostizierten Tremorpatienten lassen sich Zeichen einer Dystonie nachweisen, eines klinischen Zeichens, das mit der Diagnose eines essentiellen Tremors nicht kompatibel ist.⁴¹ So kann ein bilateraler Handtremor, der oft mit zervikaler Dystonie assoziiert ist, »ET-like« imponieren. Dieser ist jedoch elektrophysiologisch klar von ET unterscheidbar und zählt gemäß MDS-Konsensuskriterien zur Diagnose »Dystoner Tremor – Tremor assoziiert mit Dysto-

nie«. ⁴² Ein einfaches klinisches Zeichen zur Unterscheidung eines isolierten essentiellen von einem dystonen Kopftremor ist der sensorische Trick, der bei Dystonie-Patienten zu einer Amplitudenreduktion führt, nicht jedoch bei ET. ⁴²

Die klinische Differentialdiagnose zur *Parkinson-Erkrankung (PD)* kann insbesondere bei Parkinson-Patienten mit prädominantem Haltetremor oder monosymptomatischem Ruhetremor herausfordernd sein. Auch hier können diagnostische Unschärfen bestehen: bei 20% der ET-Patienten, die im Rahmen einer Studie klinisch nachuntersucht wurden, ließen sich Parkinson-Symptome nachweisen. ⁴¹ Tatsächlich dürfte jedoch bei ET-Patienten ein höheres Risiko bestehen, zusätzlich eine Parkinson-Erkrankung zu entwickeln. Im Rahmen einer rezent publizierten populationsbasierten Studie zur Inzidenz von PD bei ET zeigte sich, dass nach einem Beobachtungszeitraum von 3,3 Jahren 3% (6/201) der ET-Patienten zusätzlich an PD erkrankten, im Vergleich zu 0,7% (24/3.574) der Kontrollen ($p = 0,002$, RR 4,27). ⁴³ Ebenso ist das relative Risiko für ET-Angehörige, an Parkinson zu erkranken, höher als bei Kontrollen (odds ratio 10,8; $p < 0,0001$). Das Risiko bei erstgradig Verwandten von PD-Patienten (Manifestationsalter bis 66 Jahre) für ET ist signifikant erhöht (hazard ratio 2,24; $p = 0,006$). ^{44, 45} In einer Studie zur transkranialen Sonographie konnte ein signifikant höherer Anteil an ET-Patienten mit einer hyperechogenen Substantia nigra nachgewiesen werden als bei Kontrollen (16% vs 3%; $p = 0,007$). Diese Ergebnisse konnten jedoch in einer rezent veröffentlichten Studie – mit einer allerdings deutlich geringeren Anzahl an Patienten und Kontrollen sowie einer anderen cut-off-Berechnung zur Diskrimination zwischen normal und auffällig – nicht reproduziert werden. ^{46, 47}

Typische Zeichen eines *psychogenen Tremors* sind ein oft abrupter Beginn, eine variable klinische Ausprägung hinsicht-

lich des Tremormusters und der Frequenz, eine positive Anamnese hinsichtlich Somatisierung und psychiatrische Komorbidität. In der klinischen Untersuchung ist der psychogene Tremor ablenkbar (motorisch z.B. durch Fingertapping kontralateral oder mental z.B. Rechenaufgaben, etc.), zeichnet sich durch Entrainment aus (Übernahme einer vorgegebenen Frequenz – z.B. 2Hz Tapping der anderen Hand), und kann suggestibel sein (z.B. Besserung durch Aufsetzen der angeschlagenen Stimmgabel an der Schulter). Der psychogene Tremor zeigt in der elektro-physiologischen Untersuchung eine ausgeprägte Kohärenz zwischen den betroffenen Extremitäten. Weiters kann man ein Koaktivierungs-Zeichen nachweisen, das eine simultane Aktivierung von Flexoren und Extensoren (Co-Kontraktion) unmittelbar zu Beginn des Tremors, wie zum Beispiel beim Übergang von der Ruhe- in die Halteposition, beschreibt. ^{48, 49}

Laut der Bruneck-Studie zur Prävalenz von Bewegungsstörungen, einer populationsbasierten Untersuchung an der Bevölkerung von Bruneck in Südtirol ab einem Alter von 50, stellt der verstärkte physiologische Tremor mit einem Anteil von 9,52% die häufigste Tremorusache dar. ⁶ Diese Tremoren-tätigkeit ist als symptomatische Bewegungs-störung bei Einnahme von tremorogenen Medikamenten (β -Mimetika, Theophyllin, Valproinsäure etc) oder Substanzen (Koffein, Nikotin, Koka-in), im Rahmen von Stoffwechselstörungen (Hyperthyreose) oder körperlichen Ausnahmezuständen (Kälte, Müdigkeit, Angst, Stress) zu beobachten. Dem physiologischen Tremor liegt eine physikalisch bedingte Eigenschwingung eines Körperteils im Sinne einer mechanischen Tremorkomponente, dem verstärkten physiologischen Tremor eine zusätzliche, zentral bedingte, gesteigerte Reflexkomponente des physiologischen Tremors zugrunde. Zur apparativen Differentialdiagnostik zum ET stellt die Accelerometrie die Methode der Wahl dar. Dem Prinzip

der Gewichtsbelastung der Arme zur Accelerometrie-Messung liegt das physikalische Prinzip eines Tremors zugrunde: Die Frequenz eines (physiologischen) Tremors ist direkt proportional zur Steifigkeit eines Körpers und indirekt proportional zur Masse. Je höher z.B. die Masse, desto niedriger also die Frequenz. Wird nach accelerometrischer Frequenzbestimmung eines Haltetremors die Extremität mit einem Gewicht beladen (üblicherweise 500 – 1000 g pro Arm) *sinkt* typischerweise die Frequenz eines physiologischen sowie verstärkt physiologischen Tremors. Bei ET, dem ja ein zentraler Oszillator zugeschrieben wird, bleibt die Frequenz hingegen konstant bzw. schwankt nur minimal ($\pm 1,5$ Hz). ²¹

Weitere tremorogene Medikamente sowie deren typisches Tremormuster sind *Tabelle 1* zu entnehmen.

Therapie

Die zur Zeit zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen bei ET sind in vielen Fällen aufgrund von Nebenwirkungen sowie oftmals insuffizienter Wirkung eingeschränkt. Vor Beginn einer Therapie muss deshalb die Indikation genau abgewogen werden. Vor allem in Bezug auf die häufig beobachteten Nebenwirkungen sollte nur bei denjenigen Patienten eine medikamentöse Therapie begonnen werden, die über eine signifikante Beeinträchtigung ihres täglichen Lebens infolge des Tremors berichten. Häufig berichten Patienten von einem Verschütten beim Versuch zu trinken oder Suppe zu essen, sowie ein unleserliches Schriftbild, welches bei Unterschriftsleistungen etwa bei Bank-Angelegenheiten zum Problem werden kann. Oftmals fühlen Patienten eine Stigmatisierung in der Öffentlichkeit mit daraus resultierendem sozialen Rückzug. Im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs sollte mit ET-Patienten der individuelle Lebensstil erhoben werden, mit dem Ziel, etwaige tremorogene Substanzen wie

Tabelle 1

Substanzen, die einen medikamentös induzierten Tremor auslösen können
(adaptiert nach Deuschl et al⁴)

R – Ruhetremor, H – Halte/Aktionstremor, I – Intentionstremor

	R	H	I
Zentral wirksame Substanzen			
Neuroleptika	X	X	
Reserpin	X	X	
Tetrabenazin	X	X	
Metoclopramid	X	X	
Antidepressiva (Amitryptilin, SSRIs)		X	
Lithium	X	X	X
Kokain		X	
Alkohol		X	X
Sympathomimetika			
Bronchodilatoren (β_2 -Agonisten)		X	X
Theophyllin		X	
Koffein		X	
Dopamin		X	
Steroide			
Progesteron (Medroxyprogesteron)	X	X	
Antiöstrogene (Tamoxifen)		X	
Adrenocorticosteroide		X	
Sonstige			
Valproinsäure		X	
Perhexilin	X	X	
Antiarrhythmika (Amiodaron)		X	
Mexiletin, Procainamid		X	
Calcitonin		X	
Schilddrüsenhormone		X	
Cytostatika			
Vincristin		X	
Adriablastin		X	
Cytosinarabinosid		X	X
Ifosfamid		X	X
Immunsuppressiva (Cyclosporin A)		X	

Kaffee und Nikotin zu vermeiden. Ebenso muss vor Beginn jeder Therapie geklärt werden, was das Zielsymptom ist: ein Kopftremor ist anders zu behandeln als ein Handtremor.

Es sollen in weiterer Folge die medikamentösen und chirurgischen Therapieformen diskutiert werden. Die Emp-

fehlungen basieren auf den von der American Academy of Neurology 2005 publizierten Therapierichtlinien (siehe Tabelle 2) sowie den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Behandlung des ET.^{50, 51}

Entsprechend den gültigen internatio-

nen Therapierichtlinien gelten zwei Substanzen als erste Wahl für die Therapie des essentiellen Tremors: Propranolol und Primidon.

Propranolol (Inderal®) ist ein kombinierter β_1 + β_2 -Rezeptorblocker, der vermutlich über einen peripheren Wirkmechanismus zu einer Tremorreduktion führt. Die kombinierte β_1 + β_2 -Wirkung dürfte die Erklärung für die therapeutische Überlegenheit des Wirkstoffs Propranolol im Vergleich zu neueren, selektiven β -Rezeptorblockern sein. Zu Propranolol existieren insgesamt 32 Studien an 533 Patienten, darunter 12 Klasse-1-Studien (placebo-kontrolliert, doppelblind, mit ausreichender Patientenzahl und klar definierten Outcome-Parametern). Die mittlere Reduktion der Tremorintensität unter Propranolol, gemessen anhand von Accelerometrie und klinischen Rating Scales, wurde mit 50% angegeben. Die tägliche Dosis in diesen Studien betrug im Mittel 185,2 mg/d, das Maximum lag bei 800 mg/d. Die DGN empfiehlt eine Tagesdosis von 30 bis 320 mg. Das Nebenwirkungsprofil von Propranolol stellt, besonders beim alten Menschen, oft einen therapie-limitierenden Faktor dar (Hypotonie, Bradykardie, Sedierung, Impotenz, Hautveränderungen, Verstärkung von Diabetes, Depression etc.). Als Kontraindikationen sind schweres Asthma bronchiale, bradykarde Herzrhythmusstörungen sowie mögliche Medikamenteninteraktionen zu nennen. 8% der ET-Patienten berichten unter Propranolol über akute Nebenwirkungen bei Therapiebeginn, 17% im weiteren Therapieverlauf. Nur 25% der Patienten haben auch noch nach zwei Therapiejahren einen zufriedenstellenden therapeutischen Benefit.^{26, 52}

Zu dem Antiepileptikum Primidon (Mysoline®), das zu Phenylethylmalonamid und Phenobarbital metaboliert wird, liegen 12 Studien mit insgesamt 218 Patienten vor, darunter vier Klasse-1-Studien. Unter einer mittleren Tagesdosis von knapp 500 mg/d (entspricht zwei Tabletten Mysoline) konnte eine Tremorreduktion um 50%

Tabelle 2

Präparat	Level	Dosis	Nebenwirkungen	Ausmaß des Benefits
Primidon (Mysoline®)	A	bis zu 750 mg/d	mild bis moderat: Sedierung, Benommenheit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Schwindel, Ataxie, Unwohlsein, Gangunsicherheit, akute toxische Reaktion	50% mittlere Reduktion in Rating Scales und Accelerometrie
Propranolol (Inderal®)	A	60 – 800 mg/d	mild bis moderat: Hypotension, Bradykardie, Potenzstörung, Belastungsdyspnoe, Abgeschlagenheit, Verwirrung, Kopfschmerzen, Schwindel	50% mittlere Reduktion in Rating Scales und Accelerometrie
Topiramat (Topamax®)	B ^{*)}	bis zu 400 mg/d	mild: Appetitreduktion, Gewichtsverlust, Parästhesien, Anorexie, Konzentrationsstörungen	22 – 37% mittlere Reduktion in Rating Scales
Alprazolam (Xanor®)	B	0,125 – 3 mg/d	mild: Hautveränderungen, Schwindel	25 – 34% mittlere Reduktion in Rating Scales
Atenolol (Tenormin®)	B	50 – 150 mg/d	mild bis moderat: Schwindel, Übelkeit, Mundtrockenheit, Husten, Schläfrigkeit	25% mittlere Reduktion in Rating Scales, 37% Besserung in Accelerometrie
Gabapentin (Neurontin®)	B	1.200 – 1.800 mg/d	mild: Schwindel, Abgeschlagenheit, Libidoreduktion, Unruhe, Kurzatmigkeit	33% mittlere Reduktion in Rating Scales, 77 % Besserung in Accelerometrie
Sotalol (Sotacor®)	B	75 – 200 mg/d	mild: Aufmerksamkeitsdefizit	28% mittlere Reduktion in Rating Scales
Clonazepam (Rivotril®)	C	0,5 – 6 mg/d	mild bis moderat: Schläfrigkeit	71% mittlere Reduktion in Accelerometrie, 26 – 57% Besserung in Rating Scales
Nadolol (Solgel®)	C	120 – 240 mg/d	keine berichtet	60 – 70% Besserung in Accelerometrie bei Propranolol-Respondern
Nimodipin (Nimotop®)	C	120 mg/d	mild: Kopfschmerzen, Sodbrennen	53% Besserung in Accelerometrie, 45% mittlere Reduktion in Rating Scales

Orale Pharmakotherapie bei ET, adaptiert nach den Therapierichtlinien der American Academy of Neurology (AAN)⁵⁰; Empfehlungslevel A: gesichert effektiv; B: wahrscheinlich effektiv; C: möglicherweise effektiv;

*) Anmerkung zu Topiramat: Seit der Publikation der AAN-Therapierichtlinien sind zwei größere Klasse-1-Studien erschienen, die den positiven Effekt von Topiramat bei ET bestätigt haben; dies würde nun einem Empfehlungslevel A entsprechen.

erreicht werden. Die Maximaldosis beträgt 1.000 mg/d. Die Therapie sollte niedrigdosiert begonnen (62,5 mg/d) und langsam gesteigert werden. Bei bis zu drei Viertel der Patienten ist eine akute toxische Reaktion zu beobachten, die mit Sedierung, Schwindel, Erbrechen und Übelkeit einhergeht. Diese ist charakteristischerweise selbstlimitierend (Dauer max. wenige Tage), jedoch bei 20% aller Patienten ein Grund für einen Therapieabbruch. Diese Nebenwirkung ist nach aktueller Studienlage auch nicht durch eine ultra-niedrige Startdosis zu vermeiden. Im Therapieverlauf kommt es jedoch unter Primidon zu keinen gravierenden Nebenwirkungen mehr.^{52, 53} Es empfiehlt sich, Patienten vor Therapiebeginn ausführlich über die unangenehmen, aber vorübergehenden Nebenwirkungen aufzuklären bzw. eine stationäre Aufnahme für einige Tage zur Observanz während des Therapiebeginns zu erwägen.

Sollte mit Propranolol und Primidon nach einer ausreichenden Aufdosierung aufgrund von limitierenden Nebenwirkungen oder insuffizienter Symptomkontrolle kein Auslangen gefunden werden, wird die Kombination beider Substanzen in einer maximalen tolerierten Dosis empfohlen.

Eine mögliche Therapiealternative mit einem Empfehlungsgrad B stellt das Antiepileptikum Gabapentin (Neurontin) dar. Es liegen diesbezüglich drei Studien (n gesamt = 61) mit Dosen von

1.200 bis 1.800 mg/d vor. Die Wirksamkeit ist jedoch nur bedingt nachgewiesen, da nur eine Studie eine signifikante Verbesserung der accelerometrisch gemessenen Tremorintensität an einer vergleichsweise kleinen Patientengruppe (n = 16), zwei weiteren größer angelegten Studien gegenübersteht, die diesbezüglich keinen Unterschied zu Placebo zeigen konnten.⁵⁴⁻⁵⁶

Auch Topiramamat, dessen GABAerge Wirkung als Korrelat zur Tremorreduktion angenommen wird, wird zunehmend im klinischen Alltag zur Therapie des ET eingesetzt. In einer Dosierung bis zu 400 mg/d kann eine signifikante Tremorreduktion in einer Größenordnung von 22 – 37% erreicht werden, die in einer großen Patientenzahl nachgewiesen wurde. Es wurden rezent zwei größere Klasse-1-Studien vorgestellt, die bei insgesamt 270 Patienten in einer mittleren Tagesdosis von 215 – 300 mg/d diesen Effekt bestätigten. Als Nachteil einer Therapie mit Topiramamat ist eine langwierige einschleichende Dosierung sowie bei einigen Patienten das teils unangenehme Nebenwirkungsprofil zu nennen (siehe Tabelle 2). Unlängst ist von zwei Patienten mit einer Topiramamat-induzierten Psychose berichtet worden.⁵⁷⁻⁵⁹ Benzodiazepine spielen in der Dauertherapie des ET aufgrund des Nebenwirkungsprofils sowie des Abhängigkeitspotentials keine Rolle. Clonazepam (Rivotril®) oder Alprazolam

(Xanor®) eignen sich in Einzelfällen als Bedarfsmedikation bzw. als add-on-Therapie.

Zur Therapie des Kopf- und Stimmtremors wird seitens der DGN primär der Einsatz von Botulinumtoxin Typ A empfohlen. Zum essentiellen Kopftremor liegen drei kontrollierte Studien (n gesamt = 53) vor. Wissel und Mitarbeiter berichteten bei 14 Patienten mit essentiellen Kopftremor unter einer mittleren Gesamtdosis von 400 mU (Dysport), injiziert in beide Mm. splenii capiti, über eine Reduktion der accelerometrisch gemessenen Tremorintensität von 68%. Als Nebenwirkungen können eine Nackenschwäche und eine Schluckstörung auftreten. Diese sind jedoch nur in der Regel mild und vorübergehend.⁶⁰ Bei Stimmtremor wird von 67% der Patienten (drei Studien, n = 25) nach Injektion mit Botulinumtoxin eine Besserung angegeben. Bei medikamentös therapierefraktärem ET, der eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Handfunktion im Alltag darstellt, besteht bei fehlenden chirurgischen Kontraindikationen (Demenz, Hirnatrophie, etc.) die Indikation zur tiefen Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation – DBS). Als Target fungiert bei ET der Nucleus ventralis intermedius (ViM) des Thalamus. Durch die Stimulation wird eine funktionelle Läsion im Bereich des Thalamus gesetzt, wodurch eine Unterbrechung der mit ET assoziierten cerebello-thalamo-corticalen Schleife erzielt

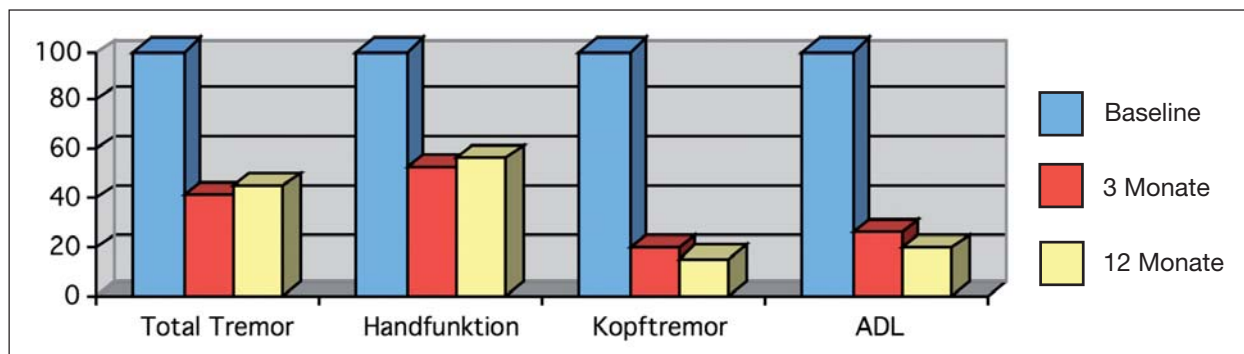


Abb. 2: Ausmaß der Tremorsymptomatik zu Baseline (präoperativ), 3 Monate und 12 Monate nach tiefer Hirnstimulation (ViM) (Angaben in %, n = 110, aus: Limousin et al, JNNP; 1999)

wird. Die Hochfrequenzstimulation im ViM ist hinsichtlich der Wirkung mit der schon länger etablierten Thalamotomie vergleichbar, bei jedoch signifikant geringerer Rate an Nebenwirkungen.⁶⁰ Durch die Stimulation kommt es zu einer signifikanten Reduktion des Handtremors sowie des Kopftremors (bei bilateraler Stimulation), sowie zu einer Verbesserung der Handfunktion im täglichen Leben (siehe Abbildung 2). Während bei typischerweise bilateral ausgeprägtem ET eine Implantation im ViM-Kern beidseits durchgeführt wird, kann bei betont unilateralem Tremor eine einseitige Stimulation erwogen werden. In rezenten Verlaufs-Untersuchungen konnte ein anhaltender Benefit sowie Sicherheit bis zu sieben Jahre nach der Implantation gezeigt werden; ebenso besteht eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach DBS.^{61,62} An stimulations-induzierten Nebenwirkungen sind Dysarthrie, Ataxie sowie Parästhesien neben chirurgischen und technischen Komplikationen zu nennen. Die Rate an Nebenwirkungen wird mit 18% angegeben, der Großteil davon ist auf technische Dysfunktion bzw. Elektrodendislokation zurückzuführen.⁵⁰ Ein potentiell neues Target stellt die subthalamische Area dar, die im Vergleich zum ViM eine noch bessere Symptomkontrolle verspricht.⁶³

Pipeline

Aufgrund des GABAergen Wirkmechanismus stellt Pregabalin (Lyrica®) eine mögliche neue Therapieoption dar. Im Rahmen einer doppel-blind, placebo-kontrollierten Studie an 22 ET-Patienten konnte mit einer mittleren Tagesdosis von ca. 300 mg eine Reduktion der accelerometrisch gemessenen Tremorintensität um 46% erreicht werden. In der globalen klinischen Beurteilung (CGI) kam es zu einer Verbesserung im Ausmaß von 67%. Das Präparat wurde seitens der Patienten durchwegs gut toleriert. Eine Bestätigung in einem größeren Sample ist bis dato noch ausständig.

Ein neuer therapeutischer Ansatz wird mit Octanol genutzt. Octanol, ein 8-kettiger Alkohol, blockiert ebenso wie Äthylalkohol die Gap-Junctions im Bereich der IO und wirkt im ET-Tiermodell tremor-supprimierend. Der Wirkstoff ist in den USA und in Europa als Nahrungsergänzungsmittel zugelassen. 1-Octanol erwies sich bei insgesamt 48 ET-Patienten (drei Studien) in allen klinischen Kriterien (Accelerometrie, Actigraphie, Archimedes-Spiralen, Handschrift) in einer Dosis bis zu 64 mg/kg/d als wirksam und gut verträglich. Ebenso besteht keine akute Toxizität, wie unter Äthylalkohol.⁶⁴

Zusammenfassung

Essentieller Tremor ist eine häufige Bewegungsstörung, die zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann, und ist mit der derzeit etablierten Pharmakotherapie oft nur insuffizient zu behandeln. Rezente Erkenntnisse sprechen für eine pathogenetische Involvierung von Zentren im Hirnstamm (inferiore Olive) sowie des Cerebellums. Trotz intensiver Forschung konnte bis dato keine genetische Veränderung für ET verantwortlich gemacht werden. Dies ist möglicherweise auf eine ungenaue Phänotypisierung zurückzuführen, die auf diagnostischen Unschärfen des ET in Abgrenzung etwa zum dystonen Tremor sowie Parkinsonismus beruht. Andererseits könnte eine Kombination aus genetischer Suszeptibilität und Exposition zu spezifischen Umweltfaktoren einer Krankheitsgenese zugrunde liegen. Rezente genetische, neuropathologische und klinische Daten regen eine Diskussion über mögliche ET-Subtypen bzw. Entitäten an. Die familiäre Häufung von Parkinson-Erkrankung und ET lassen an ein genetisches Naheverhältnis dieser beiden Erkrankungen denken. Das klinische Spektrum umfasst neben dem charakteristischen bilateralen Halte- und Aktionstremor der Hände/Arme in fort-

geschrittenem Tremorstadium bei einem Teil der Patienten ebenso eine cerebelläre Dysfunktion mit Intentionstremor, Gang- und Augenbewegungsstörung. Hinweise auf ein etwaiges neurodegeneratives Geschehen kommen aus der Bildgebung, Pathologie sowie der klinischen Beobachtung von kognitiven Defiziten bis hin zur Demenz, die mit ET assoziiert wurde. Therapeutisch steht mit der tiefen Hirnstimulation bei therapierefraktärem, fortgeschrittenem ET eine sichere und effektive (invasive) Option zur Verfügung. Neue Ansätze stellen neben neuen chirurgischen Targets GABAerge Substanzen sowie Alkohol-Analoga dar.

Literatur

1. Louis ED, Barnes L, Albert SM, et al. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord* 2001;16(5):914-920.
2. Elble RJ. Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology* 2000;55(10):1547-1551.
3. Bain P, Brin M, Deuschl G, et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 4):S7.
4. 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.
5. Findley L, Koller WC. *Handbook of Tremor Disorders*. New York: Marcel Dekker 1995.
6. Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol* 2005;4(12):815-820.
7. Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, et al. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology* 2003;61(12):1804-1806.
8. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003;18(4):389-394.
9. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2005;64(10):1721-1725.
10. Rajput AH, Offord KP, Beard CM,

- Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(5):466-470.
11. Louis ED, Benito-Leon J, Ottman R, Bermejo-Pareja F. A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology* 2007;69(21):1982-1989.
12. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007;130(Pt 6):1456-1464.
13. Lorenz D, Frederiksen H, Moises H, Kopper F, Deuschl G, Christensen K. High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology* 2004;62(2):208-211.
14. Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE, et al. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology* 2001;57(8):1389-1391.
15. Dogu O, Louis ED, Tamer L, Unal O, Yilmaz A, Kaleagasi H. Elevated blood lead concentrations in essential tremor: a case-control study in Mersin, Turkey. *Environ Health Perspect* 2007;115(11):1564-1568.
16. Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L, et al. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect* 2003;111(14):1707-1711.
17. Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC, et al. Elevation of blood beta-carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 2002;59(12):1940-1944.
18. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Population-based case-control study of cigarette smoking and essential tremor. *Mov Disord* 2008;23(2):246-252.
19. Louis ED, Applegate L, Graziano JH, Parides M, Slavkovich V, Bhat HK. Interaction between blood lead concentration and delta-amino-levulinic acid dehydratase gene polymorphisms increases the odds of essential tremor. *Mov Disord* 2005;20(9):1170-1177.
20. Martinez C, Garcia-Martin E, Alonso-Navarro H, et al. Glutathione-S-transferase P1 polymorphism and risk for essential tremor. *Eur J Neurol* 2008;15(3):234-238.
21. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve* 2001;24(6):716-735.
22. Loewenstein Y. A possible role of olivary gap-junctions in the generation of physiological and pathological tremors. *Mol Psychiatry* 2002;7(2):129-131.
23. Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L, Rajput A. Clinicopathologic observations in essential tremor: report of six cases. *Neurology* 1991;41(9):1422-1424.
24. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology* 2008;70(16 Pt 2):1452-1455.
25. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007;130(Pt 12):3297-3307.
26. Deuschl G, Volkmann J, Raethjen J. Tremors: Differential Diagnosis, Pathophysiology, and Therapy. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease & Movement Disorders*. 5th ed. Philadelphia, PA, USA: LWW, 2007:289-320.
27. Wentlandt K, Kushnir M, Naus CC, Carlen PL. Ethanol inhibits gap-junctional coupling between P19 cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(9):1284-1290.
28. Deuschl G. Differential diagnosis of tremor. *J Neural Transm Suppl* 1999;56:211-220.
29. Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Curr Opin Neurol* 2007;20(4):447-452.
30. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-Leon J. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. *Mov Disord* 2007;22(11):1573-1580.
31. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006;66(1):69-74.
32. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology* 2007;29(3-4):213-217.
33. Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K, Lai D, Jankovic J. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology* 2003;61(8):1093-1097.
34. Lorenz D, Schwiager D, Moises H, Deuschl G. Quality of life and personality in essential tremor patients. *Mov Disord* 2006;21(8):1114-1118.
35. Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanj M. Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study. *J Clin Neurophysiol* 2004;21(6):446-450.
36. Shin DH, Han BS, Kim HS, Lee PH. Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(1):151-153.
37. Pagan FL, Butman JA, Dambrosia JM, Hallett M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 2003;60(8):1344-1347.
38. Bucher SF, Seelos KC, Dodel RC, Reiser M, Oertel WH. Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997;41(1):32-40.
39. 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(4):636-642.
40. Hallett M, Dubinsky RM. Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *J Neurol Sci* 1993;114(1):45-48.
41. Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991;41(2 (Pt 1)):234-238.
42. Masuhr F, Wissel J, Muller J, Scholz U, Poewe W. Quantification of sensory trick impact on tremor amplitude and frequency in 60 patients with head tremor. *Mov Disord* 2000;15(5):960-964.
43. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Risk of Incident Parkinsons Disease and Parkinsonism in Essential Tremor: A Population-Based Study. American Academy of Neurology, 60th Annual Meeting, Chicago 2008;Poster P04.080.
44. Rocca WA, Bower JH, Ahlskog JE, et al. Increased risk of essential tremor in first-degree relatives of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(11):1607-1614.
45. Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, Cazzato G, Zivadinov R. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand* 2002;105(2):77-82.
46. Doepp F, Plotkin M, Siegel L, et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord* 2008;23(3):405-410.
47. Stockner H, Sojer M, K KS, et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2007;22(3):414-417.
48. Kenney C, Diamond A, Mejia N, Davidson A, Hunter C, Jankovic J. Distinguishing psychogenic and essential tremor. *J Neurol Sci* 2007;263(1-2):94-99.
49. Deuschl G, Koster B, Lucking CH, Scheidt C. Diagnostic and pathophysiological aspects of psychogenic tremors. *Mov Disord* 1998;13(2):294-302.
50. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;64(12):2008-2020.
51. Deuschl G. Tremor. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien.

52. Koller WC, Vetere-Overfield B. Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology* 1989;39(12):1587-1588.

53. O'Suilleabhain P, Dewey RB, Jr. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord* 2002;17(2):382-386.

54. Ondo W, Hunter C, Vuong KD, Schwartz K, Jankovic J. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2000;15(4):678-682.

55. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanjo M, Lopez-Villegas D, Hernandez G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999;56(4):475-480.

56. Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, et al. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord* 1998;13(3):465-467.

57. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol* 2008;31(2):97-103.

58. Zesiewicz TA, Tullidge A, Tidwell J, Sullivan KL, Hauser RA. Topiramate-induced psychosis in patients with essential tremor: report of 2 cases. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(3):168-169.

59. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, et al. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;66(5):672-677.

60. Wissel J, Masuhr F, Schelosky L, Ebersbach G, Poewe W. Quantitative assessment of botulinum toxin treatment in 43 patients with head tremor. *Mov Disord* 1997;12(5):722-726.

61. Blomstedt P, Hariz GM, Hariz MI, Koskinen LO. Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: a long-term follow-up. *Br J Neurosurg* 2007;21(5):504-509.

62. Troster AI, Fields JA, Pahwa R, et al. Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor. *Neurology* 1999;53(8):1774-1780.

63. Herzog J, Hamel W, Wenzelburger R, et al. Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. *Brain* 2007;130(Pt 6):1608-1625.

64. Bushara KO, Goldstein SR, Grimes GJ, Jr., Burstein AH, Hallett M. Pilot trial of 1-octanol in essential tremor. *Neurology* 2004;62(1):122-124.

Kongresskalender 2008/2009

23. – 26. August 2008 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies Madrid, Spain

Information:
headoffice@efns.org
www.efns.org/efns2008

16. – 19. Oktober 2008 6th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's Disease and Related Disorders Dresden, Germany

Information:
pdment2008@kenes.com
www.kenes.com/pdment2008

13. – 15. November 2008 Jahrestagung der Öster- reichischen Parkinson Gesellschaft (ÖPG)

Linz, Austria
Hotel Courtyard-Marriott

Information:
Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard
Ransmayr, AKH Linz,
Krankenhausstr. 9, 4020 Linz
T: +43-732-7806-6811
www.parkinson.at

4. – 7. März 2009 6. Deutscher Parkinson Kongress Marburg, Germany

Information:
Neurologische Univ.-Klinik,
Rudolf-Bultmann-Str. 8,
35033 Marburg
T: +49-06421-2866279
oertlw@med.uni-marburg.de

11. – 15. März 2009 9th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Disease Prag, Czech Republic

Information:
Maya Ronen, Kenes International
Tel: +41 22 908 0488-574
mronen@kenes.com

25. – 28. März 2009 7. Jahrestagung der Österrei- chischen Gesellschaft für Neurologie, Congress Villach, Austria

Information:
ÖGN-Sekretariat, Tanja Weinhart,
Garnisongasse 7/22, 1090 Wien
oegn@admicos.com

Fachkurzinformation zum Inserat »NEUROSCIENSE« auf Seite 12

LYRICA 25 mg/50 mg/75 mg/100 mg/150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln

Zusammensetzung: 1 Hartkapsel enthält 25 mg/50 mg/75 mg/100 mg/150 mg/200 mg/300 mg Pregabalin. **Sonstige Bestandteile:** Kapselhinhalt: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Talkum.

Kapselhüllen: 25 mg, 50 mg und 150 mg: Gelatine, Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Gereinigtes Wasser; 75 mg, 100 mg, 200 mg und 300 mg: Gelatine, Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(III)-oxid (E 172), Gereinigtes Wasser. **Drucktinte:** Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Neuropathische Schmerzen: Lyrica wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter. **Epilepsie:** Lyrica wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter. **Generalisierte Angststörungen:** Lyrica wird angewendet zur Behandlung von generalisierten Angststörungen bei Erwachsenen.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe** Antiepileptika, ATC-Code: N03AX16.

Pharmazeutischer Unternehmer: Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Stand der Information:** Juni 2007. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der Austria-Codex-Fachinformation zu entnehmen.**

Impressum:
Herausgeber: Österreichische Parkinson Gesellschaft, Universitätsklinik für Neurologie, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Tel: +43/512/504/23850, Fax: +43/512/504-23852 • Für den Inhalt verantwortlich: O. Univ.-Prof. Dr. W. Poewe, Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning, Doz. Dr. R. Katzenschlager • Editor: A.Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning, Univ.-Klinik für Neurologie, Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck, Tel: + 43/512/504/81811, Fax: +43/512/504-23852, e-mail: gregor.wenning@i-med.ac.at; Co-Editor: Doz. Dr. R. Katzenschlager, Neurolog. Abteilung SMZ-Ost/Donauspital Wien, e-mail: regina.katzenschlager@chello.at • Konzeption: Helmut Haid, Bettelwurfstraße 2, A-6020 Innsbruck • Druck: Tiroler Repro, A-6020 Innsbruck • Juni 2008

Wir arbeiten **an** dem,
womit Sie arbeiten.



Denken wir **gemeinsam** weiter.

Wir bieten:

- wissenschaftliche Partnerschaft
- intensives Service
- Top-Fortbildungen

NEUROSCIENCE

die ZNS-Plattform

Aricept®

LYRICA
PREGABALIN
return to life

NEURONTIN®
GABAPENTIN

Tresleer®

ZELDOX®

RELPAK
Eletriptan

Cabaseril
Cabergolin

Edronax
Riboxetin

Halcion®

SERMION 30
DAS IST WIRKUNG

Xanor®
Alprazolam

Pfizer
NEUROSCIENCE