

# Pathophysiologie des Tremors

## Hintergrund

Tremor ist eines der häufigsten Symptome in der Neurologie [1]. Obwohl der essenzielle Tremor als eigenständiges Krankheitsbild oder der Ruhetremor bei Morbus Parkinson (MP) oft vorkommen, ist deren Pathophysiologie erst unscharf erkennbar. Für beide Tremorformen wurden aber in den letzten Jahren neue Modelle zur Erklärung der Entstehungsmechanismen entwickelt bzw. bestehende Erklärungskonzepte um weitere Erkenntnisse ergänzt. Für die Entstehung des Tremors ist entscheidend, dass es zu einer kollektiven, d. h. synchronisierten Aktivierung von Neuronengruppen kommt, welche entweder per se oszillierend verläuft oder bei der die Entladungswellen zwischen den Neuronenverbänden hin und her zirkulieren. Gegenseitige phasisch ablaufende Fazilitierungs- bzw. Inhibierungsmechanismen können diese Aktivitätsmuster aufrechterhalten oder noch verstärken.

Aus Konzepten einer regionalen Synchronisation der anatomischen Strukturen wurde in den letzten Jahren eine Netzwerkperspektive entwickelt [2]. Diese wurde mit neueren neurophysiologischen Methoden wie den Multikanal-Elektroenzephalographie (EEG)- und Magnetoenzephalographie (MEG)-Ableitungen (Abb. 1) und mit der zerebralen funktionellen und strukturellen Magnetresonanzbildgebung substanziell weiterentwickelt. Mit diesen Methoden konnten in den letzten Jahren wichtige Einblicke in die Pathophysiologie der verschiedenen Tremorformen gewonnen werden.

So konnten mithilfe der Bildgebung die zerebellothalamokortikalen Netzwerke nichtinvasiv bei gesunden Probanden,

aber auch bei Patienten mit Tremorerkrankungen identifiziert und charakterisiert werden [3]. Es zeigte sich die Bedeutung der zerebellothalamischen Verbindungen (z. B. des dentatothalamischen Trakts für den Aktionstremor) und der Basalganglien-Kortex-Schleifen für die Generierung des Ruhetremors bei M. Parkinson. Ferner wurde auch die Interaktion dieser Netzwerke (zwischen den Basalganglien-Kortex-Schleifen und den zerebellothalamokortikalen Bahnen) im „Dimmer-Schalter-Modell“ postuliert und zur Erklärung des Ruhetremors bei M. Parkinson hinzugezogen [4]. Hier wird die Perturbation der zerebellothalamokortikalen Netzwerke (Abb. 2) durch die pathologischen Veränderungen in den Basalganglien diskutiert, die zu einer abnormalen kortikalen Aktivität führt und zur Erklärung für das plötzliche Einsetzen oder abrupte Amplitudenschwankungen des Ruhetremors genutzt werden kann. In diesem Modell wird ebenfalls aufgezeigt, dass die pathologische neuronale Aktivität innerhalb der existierenden anatomischen Netzwerke entsteht. Die spezifische elektrophysiologische Signatur mit charakteristischen Amplituden-, Frequenz- und Powerspektren wird durch eine veränderte dopaminerge Modulation eingeleitet bzw. aufrechterhalten [5]. Auch individuelle Faktoren (z. B. klinischer Phänotyp, Stadium der Erkrankung, Alterungsvorgänge) und die kontext- oder bewegungsabhängige Modulation der Netzwerke finden in diesem Modell Berücksichtigung. Es ist außerdem anzumerken, dass Halte- und Aktionstremor bei MP auch vorhanden sein können [6]. Hier kommt es zu einer Koexistenz zweier Pathologi-

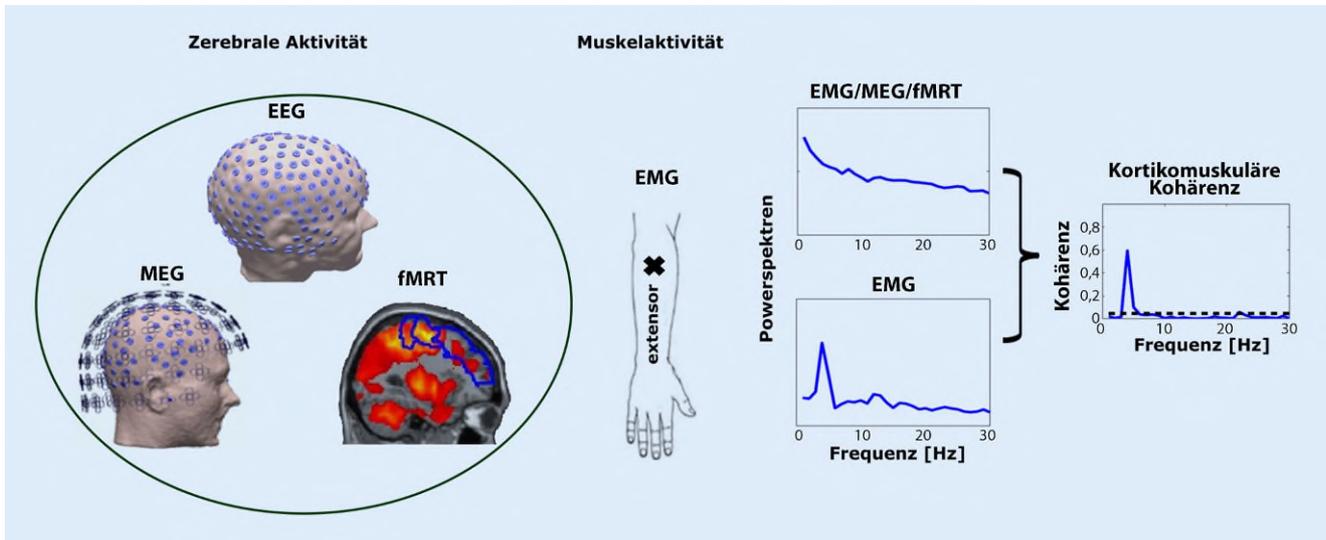
en mit Beteiligung der entsprechenden anatomischen Netzwerke [7].

Im Folgenden beschreiben wir neue Erkenntnisse über die Entstehung der einzelnen Tremorformen und diskutieren mögliche überlappende pathophysiologische Mechanismen.

## Ruhetremor bei M. Parkinson

Aktuelle Hypothesen zur Generierung des Ruhetremors bei MP nehmen ein Zusammenspiel der kortikosubthalamopallidothalamischen Schleifen mit einer Schrittmacheraktivität an, die vom äußeren Pallidum und dem subthalamischen Kern (Nucleus subthalamicus, STN) ausgeht und eine verstärkte Synchronisation innerhalb dieser Signalwege bewirkt [8]. In den neueren Arbeiten [9] wird vorgeschlagen, dass die pathologische Aktivität zunächst in den Basalganglien entsteht und in zerebellothalamokortikale Netzwerke propagiert. Hier wird das „Dimmer-Schalter-Modell“ vorgeschlagen, das die Generierung und Aufrechterhaltung des Ruhetremors durch die Interaktion zweier Schaltkreise erklärt. Einerseits wirken die Basalganglien als Generatoren der pathologischen Oszillationen, andererseits sind es die zerebellothalamokortikalen Netzwerke (Abb. 2), die die Propagation der Synchronisationen bewirken und letztendlich den klinisch manifesten Tremor generieren.

Auf der molekularen Ebene (Tab. 1) führt die Neurodegeneration zu einem vorzeitigen Absterben der dopaminergen Neurone, u. a. der Substantia nigra, die in der Summe zu einer veränderten Aktivität im STN und in den verbundenen pallidalen Neuronen führt, was die hemmenden Einflüsse des Pallidums auf den



**Abb. 1** ▲ Elektrophysiologische (EEG und MEG) und bildgebende Verfahren zur Messung der Gehirnaktivität. Die Muskelaktivität kann mittels EMG gemessen werden. Analyse der Signale in der Frequenzdomäne. Auswertung der Kohärenz zwischen der Gehirnaktivität und dem Muskelsignal. EEG Elektroenzephalographie, EMG Elektromyographie, fMRT funktionelle Magnetresonanztomographie, MEG Magnetoenzephalographie

Thalamus verstärkt. Das Ergebnis ist eine Hemmung der exzitatorischen thalamischen Verbindungen zum Kortex, die zu einem Rückgang der kortikalen Aktivität führt, welche wiederum die periphere Motorik abnorm oszillierend ansteuert [10].

Beim Ruhetremor findet sich eine starke Kohärenz zwischen der mit Elektromyographie gemessenen Muskelaktivität des Unterarmstreckers und des Magnetoenzephalographiesignals der kontralateralen primär-motorischen Hirnrinde. Die Synchronisation erfolgt nicht nur auf der Grundfrequenz des Tremors, sondern auch bei der ersten harmonischen Frequenz [11]. Phasisch feuern Neuronen in einer oder mehreren Strukturen innerhalb der basalganglien-thalamo-kortikalen Schleifen können Generatoren für diese pathologischen Oszillationen sein. Der Ruhetremor teilt ähnliche kortikomuskuläre Eigenschaften mit dem physiologischen Tremor [12]. Es wurde jedoch beim Ruhetremor festgestellt, dass das Auftreten der Synchronisation in der ersten und der zweiten harmonischen Frequenz nicht exakt ein Vielfaches der Tremorgrundfrequenz ist. Diese Synchronisation bei der ersten harmonischen Frequenz kommt bei gesunden Probanden nicht vor. Unsere Arbeitsgruppe konnte somit postulieren, dass

dies ein charakteristisches Phänomen für den Ruhetremor bei MP ist, und einer Reaktion der Motoneurone auf eine rhythmische Innervation entsprechen könnte. Für die Zukunft ist es wichtig, diese Phänomene genauer zu verstehen und zu prüfen, ob diese Signaturen für die Diagnosestellung oder Verlaufsbeobachtung klinisch genutzt werden können [12].

Weiterhin besteht während des Ruhetremors nicht nur in den zerebellodienzephalisch-kortikalen Schleifen eine abnorme Kopplung, die den primären motorischen Kortex einbezieht, sondern auch mit dem prämotorischen Kortex, den sekundär-somatosensorischen Arealen und dem posterior-parietalen Kortex [13]. Diese Regionen haben direkte Verbindungen zur primär-motorischen Region [14]. Weiterhin kann die Synchronisation im ipsilateralen Kleinhirn nachgewiesen werden [15]. Eine Beeinflussung dieser Verbindungen (z. B. mit invasiven oder nichtinvasiven Stimulationsverfahren) könnte für die Zukunft ebenfalls therapeutische Konsequenzen haben.

Während und nach der stereotaktischen Operation zur tiefen Hirnstimulation kann die STN-Aktivität invasiv abgeleitet werden. Die Analyse dieser Aktivität zeigt während des Ruhetremors bei Patienten mit MP ein verändertes Verhältnis zwischen  $\beta$ - und  $\gamma$ -Oszillationen in den STN-primär-motorischen (M1)-Netzwerken. Der Quotient aus  $\beta$ - und  $\gamma$ -Kohärenz zwischen STN und M1 ist während Perioden mit stärkerem Tremor deutlich niedriger. Darüber hinaus verändert sich auch die Aktivität hochfrequenter Oszillationen in charakteristischer Weise [16]. Durch die Aufzeichnung der lokalen Feldpotenziale (LFP), die die neuronale Gruppenaktivität reflektieren, konnte gezeigt werden, dass sich die Neurone mit oszillatorischer Aktivität in der dorsalen Region des STN befinden. In mehreren Studien wurde die aufgezeichnete  $\beta$ -Aktivität als Biomarker der Symptomschwere (vor allem der Bradykinese) bei Patienten mit MP identifiziert. Darüber hinaus erhöht sich die Kohärenz von zwei lokalen, gleichzeitig innerhalb des STN erfassten LFP-Signalen im  $\gamma$ -Bereich mit erhöhten Tremoramplituden. Die Kohärenzanalyse im STN zeigt eine spezifische Topographie von Neuronenverbänden, die als „Tremor-Cluster“ während des Ruhetremors entstehen [17]. Diese Subgruppe von STN-Neu-

ronen, die mit der Ruhetremorfrequenz feuern, wurde wiederholt als Hauptgeneratoren dieser Tremorform vorgeschlagen, obgleich ihre alleinige Dysfunktion als Grundlage für die Generierung eher unwahrscheinlich erscheint. Auch Neurone im Globus pallidus zeigen ähnliche oszillierende Eigenschaften, was darauf hindeuten könnte, dass auch diese Neuronenverbände die abnormen Oszillationen generieren oder propagieren könnten [18].

Mithilfe der voxelbasierten morphometrischen Rekonstruktion der magnetresonanztomographischen Aufnahmen wurden strukturelle Veränderungen in den zerebellothalamischen Netzwerken aufgezeigt [19]. Diese Technik hat morphologische Veränderungen im Kleinhirn am Lobus culminis (Lobus VI) von MP-Patienten im Vergleich zu MP-Patienten ohne Ruhetremor gezeigt [19]. Genau diese zerebelläre Regionen haben auch direkte anatomische Verbindungen zu M1. Weiterhin besteht eine Korrelation der Ausprägung des Ruhetremors mit der erhöhten oszillatorischen Synchronisation im Kleinhirn. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um den Beitrag der Kleinhirnverbindungen für die Generierung und Modulation des Ruhetremors bei MP zu hintermauern.

Die bei MP-Patienten untersuchte kortikomuskuläre Kohärenz zeigte kein signifikantes Muster [20]. Diese Ergebnisse sprechen für eine untergeordnete Rolle der spinalen und peripheren Mechanismen für die Entstehung des Ruhetremors.

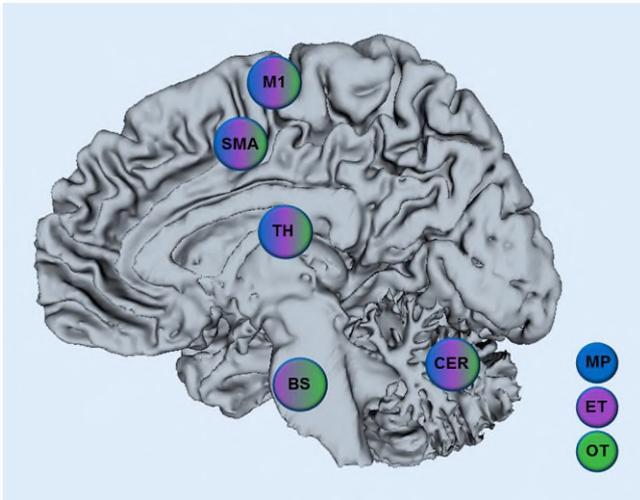
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die neuen elektrophysiologischen und bildgebenden Methoden (Abb. 1) einerseits die Hypothese der zentralen Beteiligung der zerebellothalamokortikalen Bahnen unterstützen. Darüber hinaus zeigen sie die Rolle jeder der beteiligten Netzwerkregionen auf und liefern eine dynamische Perspektive für die Entstehung und Propagation der Tremorphänomene [4, 21].

## Haltetremor bei M. Parkinson

Patienten mit MP können auch einen Haltetremor aufweisen [22]. Mit fortschreitender Erkrankung nimmt die Am-

plitude des Haltetremors zu. Die Amplituden von Halte- und Ruhetremor korrelieren auch stark bei Patienten mit milder Ausprägung der motorischen Symptome. Bei der Untersuchung der spektralen Charakteristika des Haltetremors bei Patienten mit MP ist ein Maximum zwischen 4 und 8 Hz zu beobachten [23]. Somit sind die spektralen Eigenschaften von Ruhe- und Haltetremor bei Patienten mit MP ähnlich. Es wird postuliert, dass die Generatoren, die an der Entstehung

und/oder Ausbreitung des Ruhetremors beteiligt sind, trotz willkürlicher Muskelaktivierung weiterhin aktiv bleiben [24]. Im Gegensatz zum Ruhetremor, der einzelne Spitzen im Frequenzspektrum von ca. 4–6 Hz aufweist, zeigt der Haltetremor oft eine zweite Frequenzspitze [25] in einem Bereich von 4,8–12 Hz. Unsere Arbeitsgruppe hat bei der Untersuchung der Grund- und der harmonischen Frequenzen unterschiedliche Aktivierungsnetzwerke gefunden [21]. Die Tatsache,



**Abb. 2** ◀ Schema der zerebellothalamokortikalen Netzwerke. Morbus Parkinson (MP, blau), essenzieller Tremor (ET, magenta) und orthostatischer Tremor (OT, grün). M1 primär-motorischer Kortex, SMA supplementär-motorisches Areal, TH Thalamus, CER Kleinhirn, BS Hirnstamm

dass sich die Amplituden und Spektralcharakteristika überlappen, könnte dafür besprechen, dass das neuronale Netz, das am Ruhetremor beteiligt ist, während Halteaufgaben aktiv bleibt. Eine weitere Möglichkeit ist, dass einige Patienten neben MP auch essenziellen Tremor (ET) aufweisen können und somit zwei unterschiedliche Pathologien koexistieren [26].

## Pathophysiologie des essenziellen Tremors

Halte- und kinetischer Tremor sind die Hauptsymptome des essenziellen Tremors, 30–50% der Patienten haben allerdings auch diskrete Merkmale einer Ataxie [3]. Der genaue neuronale Mechanismus der Entstehung (auch der einzelnen Symptome) des essenziellen Tremors ist nicht geklärt. Aktuell wird eine abnorme, oszillatorische Aktivität in den physiologischen anatomischen Netzwerken im Kleinhirn, Thalamus und im Motorkortex vermutet [27]. Dabei könnte eine zerebellare Dysfunktion eine wichtige Rolle spielen [28]. Die Generatoren der lokalen neuronalen Aktivität sowie die Ausbreitungswege sind allerdings nur unzureichend bekannt.

Auf der molekularen Ebene können die pathologischen Oszillationen durch synaptische (z. B. die Aktivierung inhibitorischer Thalamusinterneuronen [29]) und nichtsynaptische Mechanismen, wie z. B. ein Depolarisationsblock von  $\text{Na}^+$ -Kanälen, antidrome Effekte oder eine

adenosinerge Hemmung [30], entstehen (▣ Tab. 1).

In-vivo-elektrophysiologische Studien mit MEG [31] oder EEG [32] haben die Oszillationen in den zerebellothalamokortikalen Netzwerken lokalisiert. Neuere funktionelle magnetresonanztomographische (fMRT)-Untersuchungen haben z. B. eine erhöhte zerebellare BOLD („blood oxygenation level dependent“) -Aktivität bei ET-Patienten im Vergleich zu Gesunden gezeigt [33]. Diese Methodik besitzt aber wegen der mangelnden zeitlichen Auflösung nicht die Möglichkeit, die frequenzspezifische Kopplung und somit die Generierung oder die Propagation der Oszillationen präzise und dynamisch darzustellen. In einer neulich erschienenen Metaanalyse der Bildgebungsdaten von Patienten mit ET wurden insgesamt 48 Studien analysiert, von denen 19 strukturelle und 29 funktionelle oder metabolischen Modalitäten verwendeten [34]. Die Metaanalyse zeigte eine zerebelläre Hyperaktivität im Ruhezustand und während des Tremors. Weitere signifikante Cluster wurden im Thalamus, in der unteren Olive und im Ncl. ruber nachgewiesen. Strukturelle Daten zeigten im Vergleich zu funktionellen Aufnahmen (fMRT, MEG, EEG) weniger konsistente Ergebnisse.

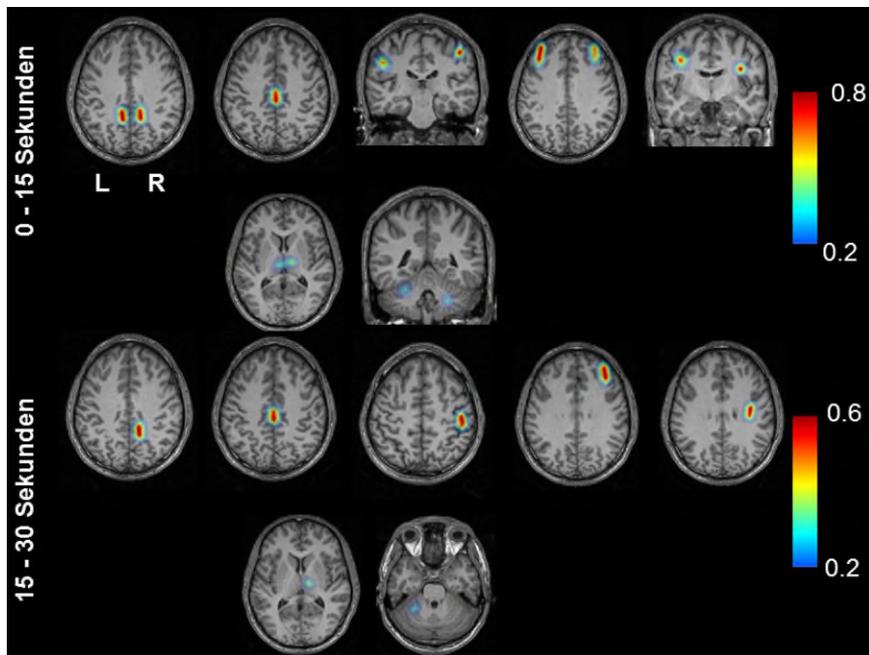
Interessante Erkenntnisse wurden für die Pathophysiologie des ET auch aus den tierexperimentellen Ansätzen gewonnen. Die Bedeutung der olivocerebellären Oszillationen konnte im toxischen Harmalin-induzierten ET-Modell z. B. untersucht werden [35]. Die Erkenntnisse stammen meist aus Versuchen im Rattenmodell. In diesem Modell kommt es zu einer Veränderung der Erregbarkeit der zerebellären Olive und somit zu einer Veränderung des olivocerebellären Outputs über Kletterfasern zu Purkinje-Zellen, die rhythmische Entladungen zeigen und zu Tremor führen [35]. Voraussetzung für einen durch Harmalin induzierten Tremor ist jedoch eine intakte Kletterfaserprojektion, die zur Aktivierung der Purkinje-Zellen führt [36]. Dementsprechend sind Mechanismen, die zur Aktivierung der Purkinje-Zellen führen, für das Verständnis der molekularen Grundlagen von ET wichtig und könnten möglicherweise in der Zukunft therapeutisch genutzt werden.

Weiterhin zeigt sich im Harmalin-Modell eine Aktivierung der Mikrogliazellen [37]. Die Mikroglia spielt bei der synaptischen Restrukturierung und Plastizität eine wichtige Rolle, wobei eine Störung der Mikroglialsignalwege zu anhaltenden Defiziten in der synaptischen Transmission führen kann [38]. Die potenzielle Rolle der Mikroglia beim ET muss ebenfalls noch genauer untermauert werden. Hier können sich zukünftig jedoch neue Therapieoptionen ergeben. Es ist noch nicht sicher, dass das recht gut untersuchte Harmalin-Modell wirklich als Modell des essenziellen Tremors auch human gelten kann [39].

Zusammenfassend ist jedoch davon auszugehen, dass die zerebellären Strukturen sowie die zerebellothalamokortikalen Netzwerke für die Generierung und Aufrechterhaltung der pathologischen oszillatorischen Aktivität des Halte- und Aktionstremors bei ET fungieren könnten [32, 35].

## Gemeinsame pathophysiologische Aspekte zwischen den Tremorformen bei MP und ET

Die Existenz möglicher pathophysiologischer und klinischer Überlappungen



**Abb. 3** ▲ Kohärenz zwischen der Gehirnaktivität und der Tremorfrequenz bei Patienten mit OT (Elektroenzephalographie-Elektromyographie des linken Musculus tibialis anterior), separat über zwei Zeitintervalle von 0–15 und 15–30 s gemittelt. Bilaterale Quellen im ersten Zeitintervall, während im zweiten Intervall die Kohärenz lediglich unilateral beschränkt ist. Die Farbskala zeigt Gesamtkohärenzwerte an. (Adaptiert nach [50], mit freundl. Genehmigung von John Wiley and Sons)

zwischen ET und Tremor bei MP wird seit vielen Jahren intensiv diskutiert. Obwohl ET durch einen Halte- und Aktionstremor höherer Frequenz charakterisiert ist, kann es zu Überschneidungen in dem spektralen Frequenzbereich mit dem Ruhetremor kommen. Darüber hinaus können ET-Patienten mit dem Fortschreiten der Erkrankung auch einen Ruhetremor aufweisen. Auch Analysen der Tremoramplitude können beide Tremorformen abgrenzen [40]. Dennoch gibt es vielversprechende elektrophysiologische Methoden zur Unterscheidung der beiden Tremorformen z. B. anhand der harmonischen Komponente des Tremorsignals [40] oder des elektrophysiologischen Aktivitätsverhaltens der antagonistischen Muskelgruppen [41].

Zahlreiche Studien haben einen klinischen aber auch pathophysiologischen Zusammenhang zwischen den beiden Krankheitsbildern aufgestellt. Tatsächlich können beide Pathologien bei ein und demselben Patienten vorliegen [42]. Interessanterweise weist in dieser Untergruppe der Patienten mit beiden Pathologien meistens diejenige Körperseite, die eine stärkere Ausprägung der

Halte- und Aktionstremor besitzt, auch die stärker ausgeprägten motorischen Symptome des MP auf [42]. Darüber hinaus ist Tremor oft das führende motorische Symptom dieser Patienten [42]. Ein Aktionstremor kann auch bei MP-Patienten, die eine tremordominante Form des MP haben, aber nicht bei Patienten mit anderen klinischen Phänotypen auftreten. Während die direkte pathophysiologische Verbindung zwischen ET und MP noch fehlt, mehren sich die Hinweise für eine Überlappung der beteiligten Netzwerke (▣ **Abb. 2**; [43]).

### Pathophysiologie des orthostatischen Tremors

Die Existenz eines einzigen zentralen Tremorgenerators ist für den orthostatischen Tremor (OT) wahrscheinlicher als bei allen anderen Tremorformen. Seine Lokalisation wird in infratentoriellen Strukturen vermutet. Einige Patienten mit OT haben eine ausgeprägte Kleinhirnatrophie oder Läsionen im Pons oder Mittelhirn [44]. Eine Ausbreitung der pathologischen Oszillationen über

bilaterale spinale Projektionen wurde ebenfalls wiederholt postuliert. Hauptgrund ist die starke Kohärenz des Tremors in allen beteiligten Muskeln. Diese fast konstante Phasenbeziehung wurde bei anderen pathologischen Tremorformen nicht nachgewiesen [45]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die (in jedem Bein nachweisbare) Tremoraktivität von demselben zentralen Generator stammt [45]. Zusätzlich können die EMG-Entladungen gleicher Frequenz in der Arm-, Bein-, Stamm- und sogar Gesichtsmuskulatur zeitverzögert und bilateral aufgezeichnet werden, was ebenfalls für einen singulären zentralen Tremorgenerator spricht. Diese Hypothese wird zusätzlich dadurch gestützt, dass Tremorphanomene mit ähnlichen klinischen und elektrophysiologischen Eigenschaften durch eine elektrische Stimulation der hinteren Fossa erzielt werden können [46].

Eine Positronenemissionstomographie (PET)-Studie zeigte bei Patienten mit OT eine bilaterale Aktivierung der Kleinhirnhemisphären und des Vermis, des Thalamus und des Linsenkerns während Tremoraktivität. Die Beteiligung dieser Strukturen könnte auch sehr gut die von den Patienten beschriebene Standunsicherheit erklären [47]. In einer weiteren Studie, die die Standunsicherheit bei OT-Patienten untersucht hat, konnte nachgewiesen werden, dass die subjektive Unsicherheit nicht allein aus der Präsenz der muskulären Oszillationen resultiert [48]. Die Autoren zeigen, dass das Gefühl der Unsicherheit aus einer oszillatorischen Unterbrechung der propriozeptiven Muskelafferenzen resultieren könnte. Diese Störung führt zu einer verstärkten Kontraktion der Beinmuskulatur mit dem Ziel einer Erhöhung der Stabilität. Diese Rückkopplung kann wiederum die oszillierende Aktivität verstärken [48].

Auch eine Rolle des dopaminergen Systems für die Entstehung des OT wurde wiederholt hinterfragt [49]. Es wurde

**Tab. 1** Mechanismen unterschiedlicher Tremorformen

Form	Mechanismen
Ruhetremor bei M. Parkinson	Dysfunktion der subthalamopallidothalamischen Schleife mit einer veränderten Modulation der kortikalen Aktivität Mehrere Oszillatoren, die eine ähnliche Frequenzaktivität aufweisen Funktionelles Ungleichgewicht zwischen GABAerger und dopaminerger Transmission
Essenzieller Tremor	Dysfunktion der unteren Olive Dysfunktion der zerebellären Purkinje-Zellen Abnormale GABAerge Transmission Propagation entlang der zerebellothalamokortikalen Netzwerke
Orthostatischer Tremor	Beidseitige Überaktivität der zerebellothalamischen Verbindungen Generator im Hirnstamm/Kleinhirn Propagation mit einer Beteiligung der Großhirnrinde

GABA  $\gamma$ -Aminobuttersäure

eine Kommanifestation von OT und MP beobachtet und eine L-Dopa abhängige Modulierbarkeit der OT-Symptome beschrieben [49]. Mithilfe von 123I-FP-CIT-SPECT (Single-Photonen-Emissions-Computertomographie)/DaTSCAN wurde in einer Gruppe von OT-Patienten eine deutliche Reduktion der striatalen Tracer-Bindung bei OT im Vergleich zu normalen Kontrollen festgestellt [49].

In einer aktuellen Studie konnte unsere Gruppe unter Verwendung von EEG-Aufnahmen mit Quellenanalysen das beteiligte funktionelle Netzwerk unter Symptommanifestation darstellen [50]. Es zeigte sich eine frequenzabhängige Aktivierung des primär-motorischen Kortex im Stehen mit zusätzlicher Beteiligung der primär-sensorischen, präfrontalen und prämotorischen Areale. Subkortikal zeigte sich eine Aktivierung im Kleinhirn. Die aus der EEG-EMG-Kohärenzanalyse gemessene kortikomuskuläre Kopplung zeigt bei Patienten mit OT ein konsistentes Muster mit einer anfänglichen bihemisphärischen Aktivierung und Lateralisierung nach ca. 15 s mit einer Beteiligung der primär-motorischen Areale (Abb. 3). Diese dynamische Netzwerkanalyse zeigte die Entstehung und Propagation der pathologischen Oszillationen und könnte auch das mit der Zeit auftretende subjektive Gefühl der Unsicherheit, was mit der Aktivierung der sensomotorischen Areale auftritt, erklären [50].

## Zusammenfassung

Pathologische Oszillationen entstehen in den existierenden zerebralen Netzwerken. Eine durch Neurodegeneration eingeleitete primäre Beteiligung der zerebellothalamokortikalen Schleifen wurde für die Genese des Ruhetremors bei MP postuliert. Hierbei spielt die Interaktion zwischen Kleinhirn-Basalganglien- und Basalganglien-Kortex-Verbindungen, wie zuletzt im „Dimmer-Schalter-Modell“ aufgezeigt, eine wesentliche Rolle. Der Haltetremor wird möglicherweise in den gleichen zerebralen Netzwerken generiert und aufrechterhalten. Die Bildgebungsstudien haben eine maßgebliche Beteiligung des Kleinhirns, Thalamus und des sensomotorischen Kortex gezeigt. Für die ET-Pathologie sind abnormale zerebelläre Netzwerke, möglicherweise unter Beteiligung der unteren Olive und der Purkinje-Zellen, maßgeblich. Neurophysiologische und bildgebende Studien deuten beim OT auf Generatoren im Hirnstamm und/oder Kleinhirn. Die pathologischen Oszillationen breiten sich unter Einbeziehung der sensomotorischen und prämotorischen Areale aus.

Das weitere Verständnis der beteiligten Netzwerke und das Aufdecken gemeinsamer, aber auch spezifischer Signalwege für die Generierung und Propagation der pathologischen Oszillationen könnten zur Entwicklung neuer Therapiestrategien oder Optimierung der aktuellen Interventionen beitragen.

## Fazit für die Praxis

- Das pathophysiologische Verständnis von Tremor bei MP, ET und OT ist durch die Analysen zerebraler Netzwerke mittels elektrophysiologischer (EEG, MEG) und bildgebender Verfahren (fMRT) maßgeblich erweitert worden.
- MP-, ET- und OT-Tremores sind durch pathologische Netzwerkoszillationen und Interaktionen gekennzeichnet, die sowohl tremorformspezifische als auch überlappende Merkmale beinhalten.
- Netzwerkanalysen erfolgen derzeit noch überwiegend in wissenschaftlichen Untersuchungen. Sie haben aber ein hohes Potenzial für zukünftige klinische Anwendungen.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. S. Groppa

Sektion für Bewegungsstörungen und Neurostimulation, Biomedizinische Statistik und multimodale Signalverarbeitung, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Deutschland  
segroppa@uni-mainz.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Muthuraman, A. Schnitzler und S. Groppa geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

- Louis ED, Ferreira JJ (2010) How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 25:534–541
- Muthuraman M, Groppa S, Deuschl G (2016) Cerebello-cortical networks in orthostatic tremor. *Brain* 139:2104–2106
- Groppa S, Herzog J, Falk D, Riedel C, Deuschl G, Volkmann J (2014) Physiological and anatomical decomposition of subthalamic neurostimulation effects in essential tremor. *Brain* 137:109–121
- Helmich RC (2017) The cerebral basis of Parkinsonian tremor: a network perspective. *Mov Disord* 9:27224
- Deuschl G, Raethjen J, Baron R, Lindemann M, Wilms H, Krack P (2000) The pathophysiology of

- parkinsonian tremor: a review. *J Neurol* 247(Suppl 5):V33–V48
6. Deuschl G, Papengut F, Hellriegel H (2012) The phenomenology of parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 18:70028–70021
  7. Hallett M (2012) Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord*. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(11\)70027-x](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(11)70027-x)
  8. Deuschl G, Raethjen J, Baron R, Lindemann M, Wilms H, Krack P (2000) The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *J Neurol*. <https://doi.org/10.1007/pl00007781>
  9. Dirx MF, den Ouden H, Aarts E, Timmer M, Bloem BR, Toni I, Helmich RC (2016) The cerebral network of Parkinson's tremor: an effective connectivity fMRI study. *J Neurosci* 36:5362–5372
  10. Gold L, Lauritzen M (2002) Neuronal deactivation explains decreased cerebellar blood flow in response to focal cerebral ischemia or suppressed neocortical function. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:7699–7704
  11. Raethjen J, Govindan RB, Muthuraman M, Kopper F, Volkman J, Deuschl G (2009) Cortical correlates of the basic and first harmonic frequency of Parkinsonian tremor. *Clin Neurophysiol* 120:1866–1872
  12. Christakos CN, Erimaki S, Anagnostou E, Anastasopoulos D (2009) Tremor-related motor unit firing in Parkinson's disease: implications for tremor genesis. *J Physiol* 587:4811–4827
  13. Hirschmann J, Hartmann CJ, Butz M, Hoogenboom N, Ozkurt TE, Elben S, Vesper J, Wojtecki L, Schnitzler A (2013) A direct relationship between oscillatory subthalamic nucleus-cortex coupling and rest tremor in Parkinson's disease. *Brain* 136:3659–3670
  14. Groppa S, Schlaak BH, Munchau A, Werner-Petroll N, Dunnweber J, Baumer T, van Nuenen BF, Siebner HR (2012) The human dorsal premotor cortex facilitates the excitability of ipsilateral primary motor cortex via a short latency cortico-cortical route. *Hum Brain Mapp* 33:419–430
  15. Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkman J, Freund HJ, Schnitzler A (2003) The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 126:199–212
  16. Hirschmann J, Butz M, Hartmann CJ, Hoogenboom N, Ozkurt TE, Vesper J, Wojtecki L, Schnitzler A (2016) Parkinsonian rest tremor is associated with modulations of subthalamic high-frequency oscillations. *Mov Disord* 31:1551–1559
  17. Reck C, Florin E, Wojtecki L, Krause H, Groiss S, Voges J, Maarouf M, Sturm V, Schnitzler A, Timmermann L (2009) Characterisation of tremor-associated local field potentials in the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 29:599–612
  18. Hurtado JM, Gray CM, Tamas LB, Sigvardt KA (1999) Dynamics of tremor-related oscillations in the human globus pallidus: a single case study. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:1674–1679
  19. Banninger DH, Thees S, Kollias SS, Bassetti CL, Waldvogel D (2009) Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor. *J Neurol* 256:256–263
  20. Raethjen J, Lindemann M, Schmaljohann H, Wenzelburger R, Pfister G, Deuschl G (2000) Multiple oscillators are causing parkinsonian and essential tremor. *Mov Disord* 15:84–94
  21. Muthuraman M, Heute U, Arning K, Anwar AR, Elble R, Deuschl G, Raethjen J (2012) Oscillating central motor networks in pathological tremors and voluntary movements. What makes the difference? *Neuroimage* 60:1331–1339
  22. Bhidayasiri R (2005) Differential diagnosis of common tremor syndromes. *Postgrad Med J* 81:756–762
  23. Duval C (2006) Rest and postural tremors in patients with Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 70:44–48
  24. Duval C, Sadikot AF, Panisset M (2004) The detection of tremor during slow alternating movements performed by patients with early Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 154:395–398
  25. Raethjen J, Pohle S, Govindan RB, Morsnowski A, Wenzelburger R, Deuschl G (2005) Parkinsonian action tremor: interference with object manipulation and lacking levodopa response. *Exp Neurol* 194:151–160
  26. Hopfner F, Deuschl G (2017) Is essential tremor a single entity? *Eur J Neurol* 14:13454
  27. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR (2013) The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13:1–10
  28. Klein JC, Lorenz B, Kang JS, Baudrexel S, Seifried C, van de Loo S, Steinmetz H, Deichmann R, Hilker R (2011) Diffusion tensor imaging of white matter involvement in essential tremor. *Hum Brain Mapp* 32:896–904
  29. Strafella A, Ashby P, Munz M, Dostrovsky JO, Lozano AM, Lang AE (1997) Inhibition of voluntary activity by thalamic stimulation in humans: relevance for the control of tremor. *Mov Disord* 12:727–737
  30. Bekar L, Libionka W, Tian G-F, Xu Q, Torres A, Wang X, Lovatt D, Williams E, Takano T, Schnerrmann J (2008) Adenosine is crucial for deep brain stimulation-mediated attenuation of tremor. *Nat Med* 14:75–80
  31. Schnitzler A, Munks C, Butz M, Timmermann L, Gross J (2009) Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov Disord* 24:1629–1635
  32. Muthuraman M, Deuschl G, Anwar AR, Mideksa KG, von Helmolt F, Schneider SA (2015) Essential and aging-related tremor: differences of central control. *Mov Disord* 30:1673–1680
  33. Gallea C, Popa T, García-Lorenzo D, Valabregue R, Legrand A-P, Marais L, Degos B, Hubsch C, Fernández-Vidal S, Bardinet E (2015) Intrinsic signature of essential tremor in the cerebello-frontal network. *Brain* 138:2920–2933
  34. Sharifi S, Nederveen AJ, Booi J, van Rootselaar AF (2014) Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review. *Neuroimage Clin* 5:217–231
  35. Handforth A (2016) Linking essential tremor to the cerebellum-animal model evidence. *Cerebellum* 15:285–298
  36. Louis ED, Hernandez N, Dyke JP, Ma RE, Dydak U (2017) In vivo dentate nucleus gamma-aminobutyric acid concentration in essential tremor vs. controls. *Cerebellum*. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0891-4>
  37. Miwa H, Kubo T, Suzuki A, Kihira T, Kondo T (2006) A species-specific difference in the effects of harmaline on the rodent olivocerebellar system. *Brain Res* 12:94–101
  38. Salter MW, Beggs S (2014) Sublime microglia: expanding roles for the guardians of the CNS. *Cell* 158:15–24
  39. Do GK, Min KO, Kim KY, Sim KC, Nam KW, Koo JP, Park JH, Moon OK, Yu SH, Kim GY (2010) Effects of motor skill learning and treadmill exercise on motor performance and synaptic plasticity in harmaline induced cerebellar injury model of rat. *J Int Acad Phys Ther Res* 1:91–98
  40. Muthuraman M, Hossen A, Heute U, Deuschl G, Raethjen J (2011) A new diagnostic test to distinguish tremulous Parkinson's disease from advanced essential tremor. *Mov Disord* 26:1548–1552
  41. Nistico R, Pirritano D, Salsone M, Novellino F, Del Giudice F, Morelli M, Trotta M, Bilotti G, Condino F, Cherubini A, Valentino P, Quattrone A (2011) Synchronous pattern distinguishes resting tremor associated with essential tremor from rest tremor of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 17:30–33
  42. Minen MT, Louis ED (2008) Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients. *Mov Disord* 23:1602–1605
  43. Rocca WA, Bower JH, Ahlskog JE, Elbaz A, Grossardt BR, McDonnell SK, Schaids DJ, Maraganore DM (2007) Increased risk of essential tremor in first-degree relatives of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22:1607–1614
  44. Vetrugno R, D'Angelo R, Alessandria M, Mascialchi M, Montagna P (2010) Orthostatic tremor in a left midbrain lesion. *Mov Disord* 25:793–795
  45. Jones L, Bain PG (2011) Orthostatic tremor. *Pract Neurol* 11:240–243
  46. Wu Y, Ashby P, Lang A (2001) Orthostatic tremor arises from an oscillator in the posterior fossa. *Mov Disord* 16:272–279
  47. Yarrow K, Brown P, Gresty MA, Bronstein AM (2001) Force platform recordings in the diagnosis of primary orthostatic tremor. *Gait Posture* 13:27–34
  48. Fung V, Sauner D, Day B (2001) A dissociation between subjective and objective unsteadiness in primary orthostatic tremor. *Brain* 124:322–330
  49. Katzenschlager R, Costa D, Gerschlagler W, O'Sullivan J, Zijlmans J, Gacinovic S, Pirker W, Wills A, Bhatia K, Lees AJ (2003) [123I]-FP-CIT-SPECT demonstrates dopaminergic deficit in orthostatic tremor. *Ann Neurol* 53:489–496
  50. Muthuraman M, Hellriegel H, Paschen S, Hofschulte F, Reese R, Volkman J, Witt K, Deuschl G, Raethjen J (2013) The central oscillatory network of orthostatic tremor. *Mov Disord* 28:1424–1430