

Aus der Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. G. Deuschl
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**ENTRAINMENT-TEST: PHYSIOLOGISCHE ASPEKTE
UND DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT
BEI ORGANISCHEN UND PSYCHOGENEN TREMORES**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
MOIKEN UßNER
aus Westerland/Sylt

Kiel 2010

1. Berichterstatter: PD Dr. Raethjen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Sievers

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel den 09.12.210

gez.: Prof. Dr. Stingele

„Rüm Hart, klaar Kiming“

Gewidmet meinen lieben Eltern,
Randi und Bernd Ußner,
sowie meinem geliebten, verstorbenen Großvater,
Martin Hugo Ußner

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	5
2	PROBANDEN UND METHODEN.....	7
2.1	PROBANDEN	7
2.2	MESSUNGEN.....	8
2.3	DATENAUSWERTUNG	9
2.4	STATISTISCHE METHODEN.....	13
3	ERGEBNISSE.....	14
3.1	PHYSIOLOGISCHE ASPEKTE	14
3.1.1	<i>Kohärenzen unter verschiedenen Tappingbedingungen.....</i>	<i>14</i>
3.1.2	<i>Tremorfrequenzen unter verschiedenen Tappingbedingungen bei den Normalprobanden</i>	<i>16</i>
3.1.3	<i>Frequenzänderungen unter verschiedenen Tappingbedingungen bei organischen Tremores</i>	<i>18</i>
3.2	DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT BEI ORGANISCHEN UND PSYCHOGENEN TREMORES.....	19
3.2.1	<i>Auswahl der Tappingfrequenz.....</i>	<i>19</i>
3.2.2	<i>Vergleich der Links-Rechts-Kohärenz bei organischen und psychogenen Tremores.....</i>	<i>20</i>
3.2.3	<i>Vergleich der Frequenzänderung im Entrainment-Test zwischen organischen und psychogenen Tremores</i>	<i>21</i>
3.2.4	<i>Ablenkbarkeit.....</i>	<i>29</i>
4	DISKUSSION.....	33
4.1	KRITISCHE BEWERTUNG DER METHODEN.....	33
4.2	PHYSIOLOGISCHE ASPEKTE DES ENTRAINMENT-TESTS	34
4.2.1	<i>Kohärenz bei Normalprobanden und Patienten mit organischem Tremor</i>	<i>35</i>
4.2.2	<i>Accelerometrie im Vergleich zum EMG</i>	<i>37</i>
4.3	DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE ASPEKTE DES ENTRAINMENT-TESTS	38
4.3.1	<i>Auswahl der Tappingfrequenz.....</i>	<i>38</i>
4.3.2	<i>Differenzierung zwischen organischen und psychogenen Tremores</i>	<i>39</i>
4.4	AUSBLICK.....	42
5	ZUSAMMENFASSUNG	43
6	LITERATURVERZEICHNIS	45
7	LEBENS LAUF.....	48
8	DANKSAGUNG	49

1 Einleitung

Tremor ist die häufigste Bewegungsstörung in der klinischen Praxis (Kelly, Taggart and McCullagh 1995) und die häufigste psychogene Bewegungsstörung (Factor, Podskalny and Molho 1995). Da es über 100 Ätiologien für einen Tremor gibt (Deuschl et al. 1996), ist die sorgfältige klinische Untersuchung der entscheidende Faktor für die Tremorklassifikation (Findley 1996). Das „Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor“ bietet eine Übersicht über mögliche Tremorursachen sowie über klinische Klassifikationsgrundlagen (Deuschl, Bain and Brin 1997). Insbesondere die Unterscheidung zwischen organischen und psychogenen Tremores kann aufgrund der klinischen Ausprägungen zu Schwierigkeiten führen (McAuley and Rothwell 2004). Aus diesem Grund wurde in zahlreichen Studien versucht, Merkmale zur Differenzierung der organischen von den psychogenen Tremores herauszufinden. So zeigte sich, dass es bei beidseitigen simultanen Ausführungen von Bewegungen bei Patienten mit psychogenem Tremor zu einer Verlangsamung der Bewegungen kommen kann (Kumru et al. 2007), der Tremor unter kontralateralen Bewegungen zeitweise komplett verschwindet (Kumru et al. 2004) und es den Patienten unmöglich ist, gleichzeitig mit der weniger oder nicht betroffenen Hand eine vom Tremor unterschiedliche Frequenz zu tappen (McAuley and Rothwell 2004), es sei denn die beiden Frequenzen haben eine gemeinsame Grundfrequenz (McAuley et al. 1998). Diese Schwierigkeit bei der Aufrechterhaltung unterschiedlicher Tappingrhythmen mit beiden Händen ist für die willkürliche bilaterale Handbewegung bei Normalprobanden bekannt (McAuley and Rothwell 2004), so dass postuliert wurde, dass der psychogene Tremor auf ähnlichen zentralen Mechanismen wie willkürliche rhythmische Bewegungen beruht. Dagegen haben Patienten mit organischem Tremor bei der Durchführung von kontralateralen repetitiven Bewegungen, die von der Tremorfrequenz unabhängig sind, in der Regel keine Schwierigkeiten, da bei ihnen eine Dissoziation der beiden Frequenzen aufgrund unterschiedlicher Rhythmusgeneratoren für die verschiedenen Extremitäten möglich ist (O'Suilleabhain and Matsumoto 1998; Raethjen, Lindemann et al. 2000). Studien, in denen organische und psychogene Tremorpatienten gebeten wurden, mit beiden oder mit der von dem Tremor weniger betroffenen Hand Bewegungen unterschiedlicher Art (z.B. Halten, Tappen) auszuführen, zeigten, dass es bei den psychogenen Tremores zur Ablenkung bzw. Diskontinuität des Tremors kommt (Deuschl et al. 1998; Kenney et al. 2007; Mc Keon et al. 2009; O'Suilleabhain and Matsumoto 1998), die sowohl in einer Änderung der Tremoramplitude (Deuschl et al. 1998; Zeuner et al. 2003), einer variablen Tre-

morfrequenz (O'Suilleabhain and Matsumoto 1998; Zeuner et al. 2003), als auch in einem Entrainment (McAuley et al. 1998; O'Suilleabhain and Matsumoto 1998) resultieren kann. Als Entrainment bezeichnet man das Einschwingen einer Körperseite auf die Frequenz der rhythmischen Willkürbewegung der Gegenseite. In diesem Fall das Einschwingen der Tremorseite auf die Tappingfrequenz der Nicht-Tremorseite. Es gilt als typisches Unterscheidungskriterium zwischen organischen und psychogenen Tremores und die Messung des Entrainments wird zu den elektrophysiologischen Diagnosekriterien eines psychogenen Tremors gezählt (McAuley and Rothwell 2004; McAuley et al. 1998; Raethjen et al. 2004). Die genaue Durchführung einer solchen Messung und die Auswertung sind allerdings nicht standardisiert. Es kommen sowohl accelerometrische als auch Messungen mit Oberflächen-EMG von den Muskeln des Unterarms zum Einsatz. Manche Untersuchungen konzentrieren sich auf die Frequenzänderung des Tremors als Zeichen des Einschwingens (O'Suilleabhain and Matsumoto 1998), bei anderen steht eine Analyse der Kopplung (Kohärenz) an der Tappingfrequenz im Vordergrund (McAuley and Rothwell 2004; Raethjen et al. 2004). Welche dieser verschiedenen Meßmethoden oder Maße am besten das Entrainment-Phänomen bei psychogenem Tremor quantifizieren kann und inwieweit andere Effekte wie leichte physiologische Spiegelbewegungen (Carson 2005) diesen Messungen überlagert sind und die Interpretation erschweren, ist bisher nicht untersucht.

Da sich die Differentialdiagnose zwischen organischen und psychogenen Tremores aber rein klinisch gerade zu Beginn der Erkrankung immer noch schwierig gestaltet und eine frühzeitige und sichere Diagnosestellung für eine schnelle Therapieeinleitung und Besserung der Prognose (Bhatia and Schneider 2007; Jankovic, Vuong and Thomas 2006; Thomas, Vuong and Jankovic 2006) essentiell ist, wären solche objektivierbaren elektrophysiologischen Tests eine große Hilfe.

Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit erstmalig untersucht, welche physiologischen Effekte dem quantitativen Entrainment-Test überlagert sind, wie diese Effekte die verschiedenen Messparameter beeinflussen und welche Maße davon unabhängig am besten zwischen organischen und psychogenen Tremores trennen.

2 Probanden und Methoden

2.1 Probanden

Für die hier dargestellte Studie wurden insgesamt 15 Patienten mit Morbus Parkinson (PD) im Alter von 48 bis 76 Jahren, 19 Patienten mit essentiellm Tremor (ET) zwischen 16 und 76 Jahren, sowie 15 Patienten mit psychogenem Tremor (PT) im Alter zwischen 21 und 58 Jahren untersucht. Unsere Kontrollgruppe bestand aus 15 Normalprobanden (NP) im Alter von 19 bis 80 Jahren (siehe **Tab. 1**).

Tab. 1: Deskriptive Statistiken des Alters getrennt für die unterschiedlichen Probandengruppen (PD: Morbus Parkinson, ET: essentieller Tremor, PT: psychogener Tremor, NP: Normalprobanden, M: Mittelwert).

Gruppe	N _{Männer}	N _{Frauen}	N _{gesamt}	M _{Alter}	Standard-abweichung	Min _{Alter}	Max _{Alter}
PD	11	4	15	65	7,53	48	76
ET	14	5	19	57	18,02	16	76
PT	8	7	15	36	8,46	21	58
NP	3	12	15	44	20,46	19	80

In die Studie wurden nur Patienten mit klinisch gesicherter Diagnose, sichtbar vorhandenem Handtremor und der Fähigkeit, Tappingbewegungen durchzuführen, eingeschlossen. Als Diagnosekriterien wurden bei den Parkinsonpatienten die UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria (Hughes et al. 1992), bei den essentiellen Tremores das „Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor“ (Deuschl, Bain and Brin 1997) sowie die Kriterien von Bain et al. (Bain et al. 2000) und bei den psychogenen Tremores die Diagnosekriterien von Fahn und Williams und die Erweiterung von Shill et al. bezüglich psychogener Bewegungsstörungen verwendet (Fahn and Williams 1988; Shill and Gerber 2006). Ausgeschlossen aus der Studie wurden Patienten, die keinen idiopathischen Parkinson, sondern z.B. ein Neuroleptika-induziertes Parkinsonoid hatten, bei denen Zweifel an der Diagnose bestanden, oder die aus körperlichen Gründen nicht in der Lage waren, Tappingbewegungen durchzuführen, z.B. Parkinsonpatienten mit zu starker Akinese oder Rigidität.

Bei Patienten mit bilateralem Tremor wurde die Seite, die unter Halten mit vorgestreckten Armen den stärkeren Tremor aufwies als Tremorseite, bei den Normalprobanden grundsätzlich die linke Seite als Tremorseite definiert.

Die Probanden und Patienten wurden über die klinikinterne Datenbank, auf Station und im persönlichen Umfeld rekrutiert.

Patienten, die während der Messungen mit ihrem Tremor so inkonstant wurden, dass sie zeitweilig keinen sichtbaren Tremor mehr hatten, wurden im Nachhinein von der Analyse ausgeschlossen.

2.2 Messungen

Bei der Tremoranalyse wurde die Aufzeichnung eines Oberflächen-EMGs der Unterarmextensoren beidseits vorgenommen; parallel dazu wurden unidirektionale piezoelektrische Beschleunigungsaufnehmer (Accelerometer) auf dem Handrücken angebracht, um die Handgelenk-Oszillationen in vertikaler Richtung aufzuzeichnen. Für die Ableitung des Oberflächen-EMGs wurden Silber-Silberchlorid-Elektroden zur Aufzeichnung der Muskelaktivität des *Musculus extensor carpi ulnaris* verwendet.

Bei den Aufnahmen saß der Proband bequem in einem festen Stuhl mit breiten Armlehnen. Die Unterarme waren proniert und auf den Armlehnen abgelegt, wobei die Handgelenke frei in der Luft hängen blieben, damit die Hand frei schwingen konnte. Dann wurden jeweils die beiden Accelerometer sowie die EMG-Elektroden angebracht. Die Aufnahmedauer der einzelnen Bedingungen betrug jeweils 30 s, und es wurden folgende Bedingungen aufgezeichnet: Zuerst wurden die Probanden gebeten, die pronierten Arme nach vorne zu strecken und die Finger leicht zu spreizen. Dabei sollte die Hand mit dem Unterarm eine Linie bilden. Diese Position wird im Folgenden als „Halteposition“ bezeichnet. Dann wurden die Probanden aufgefordert, mit der Nicht-Tremorseite (NTS) einen von uns vorgegebenen Rhythmus zu tappen, während sich die Tremorseite (TS) in der Halteposition befand. Das Tappen unterschiedlicher Frequenzen, in diesem Fall von 2 und 3 Hz, wurde bereits vor den eigentlichen Aufzeichnungen mit den Probanden geübt. Als Taktgeber wurde ein Metronom verwendet, zusätzlich tappte die Versuchsleiterin den geforderten Rhythmus auch während der Aufzeichnungen mit den Probanden mit, so dass Probanden, die aus dem Takt kamen, jederzeit eine Hilfestellung zum Wiedereinstieg hatten. Beim Tappen wurde besonders darauf geachtet, dass der Unterarm auf der Stuhllehne auflag und die Tappingbewegung nur aus dem Handgelenk kam. Um eventuelle unterschiedliche physiologische Reaktionen auf verschiedene Tappingfrequenzen analysieren zu können, ließen wir die Patienten mit einem Rhythmus von 2 und 3 Hz und so schnell sie konnten mit der Nicht-Tremorseite tappen. Die Tremorseite befand sich bei jeder Messung in der Halteposition. Unter dem schnellstmöglichen Tapping zeigten viele der Probanden Schwierigkeiten, die von ihnen selbst gewählte Tappingfrequenz über die Aufnahmedauer von 30 s konstant durchzuhalten. Dies ließ sich zum einen auf die große Anstrengung zurückführen, zum anderen machte sich hier insbesondere bei Parkinson-

Patienten die Rigidität bzw. Akinese am stärksten bemerkbar, so dass wir später für die differentialdiagnostischen Messungen der organischen und psychogenen Tremores eine niedrigere Tappingfrequenz wählten.

2.3 Datenauswertung

Um die Daten der Accelerometer weiter verarbeiten zu können, wurden die Signale um den Faktor 90 000 verstärkt und an der Nyquist-Frequenz ($\frac{1}{2}$ Samplefrequenz) Tiefpass gefiltert. Die EMG-Signale wurden mittels eines Trennverstärkers verstärkt und zwischen 50 und 400 Hz Bandpass gefiltert. Das Vorgehen aus Bandpassfilterung und Rektifizierung ist das gängige Verfahren zur Demodulation von EMG-Daten bei rhythmischen Bewegungen (Journee 1983). Die Aufnahmen erfolgten mit einer Tiefpassfilterung von 400 Hz und einer Zeitkonstante von 3 ms, das entspricht ungefähr einem Hochpassfilter von 50 Hz. Dann erfolgte eine Digitalisierung der Signale mit Hilfe eines 12-Bit analog/digital-Wandlers, bei der die Samplefrequenz 800 Hz betrug. Die Samplefrequenz entspricht der Anzahl der aufgenommenen Datenpunkte pro Zeiteinheit. Das entspricht 24 000 Datenpunkten bei einer Aufnahmedauer von 30 s. Die weitere Datenanalyse wurde standardmäßig mit dem Programm „C-Peak“ (Beta Version 0.7 für Microsoft Windows™) durchgeführt (Lauk et al. 1999).

Die Daten wurden dann einer Spektralanalyse unterzogen, wobei sie mittels einer Fourier-Analyse in den Frequenzraum transformiert und mit verschiedenen Methoden geglättet wurden (Lauk et al. 1999). Das daraus entstandene Ergebnis ist das Power-Spektrum, in dem auf der Abszisse die Frequenz und auf der Ordinate die Power dargestellt ist. Als Beispiel sind in **Abb. 1** oben die Rohdaten und darunter das dazugehörige Powerspektrum dargestellt.

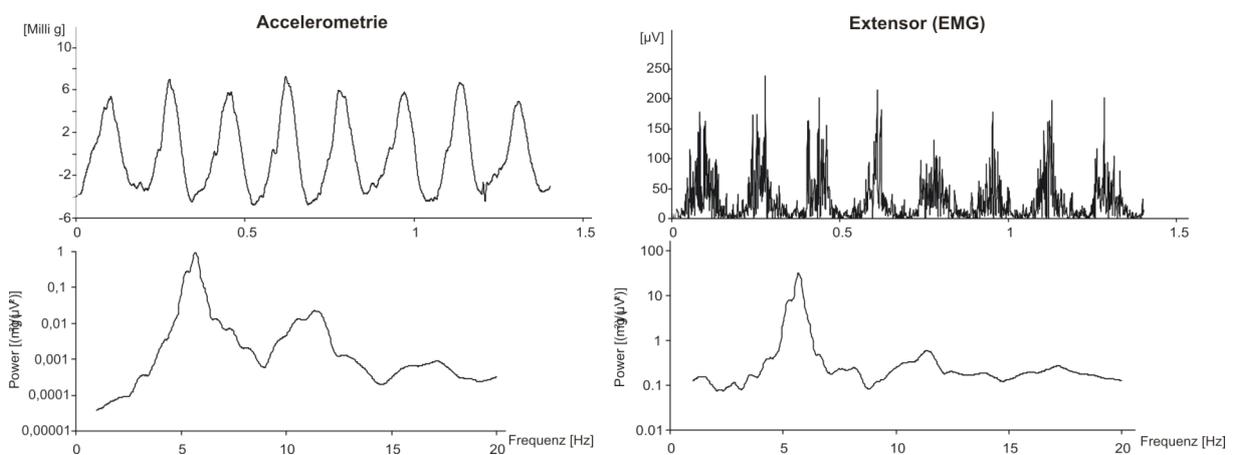


Abb. 1: Darstellung der Rohdaten (Acc) bzw. rektifizierten Rohdaten (EMG) (obere Reihe) und des dazugehörigen Power-Spektrums (untere Reihe).

Das Power-Spektrum zeigt also die Verteilung der Power der gesamten Zeitreihe auf die verschiedenen Frequenzbereiche an. Zeigt sich in diesem Spektrum ein klares Maximum, ein sog. Peak, so gilt dies als Hinweis für eine rhythmische Aktivität an der Frequenz dieses Maximums. Dieser Punkt entspricht dann der Hauptfrequenz des Tremors. Zusätzlich kann man häufig kleinere Peaks bei den ganzzahligen Vielfachen der Tremorfrequenz entdecken; diese Peaks bezeichnet man als „höhere Harmonische“. Die Totalpower zwischen 0 und 30 Hz ist ein gutes Maß für die Tremoramplitude (Raethjen, Pawlas et al. 2000; Randall and Metzger 1963), wobei die hier verwendete Halbwertspower mit der Totalpower hoch korreliert ist und als äquivalentes Maß gilt (Raethjen, Pawlas et al. 2000). Sie bildet die Amplitude spezifisch für den Bereich der Tremorfrequenz ab. Dabei wird die Fläche unter dem Peak zwischen den beiden Frequenzen links und rechts des Maximums berechnet, bei der die Power auf die Hälfte der Peakpower abgefallen ist (**Abb. 2**). Die Breite des Peaks, gemessen als Abstand zwischen diesen beiden Frequenzen, ist die Halbwertsbreite (Full width at half maximum) und gilt als Ausdruck der Frequenzstabilität bzw. -variabilität des Tremors.

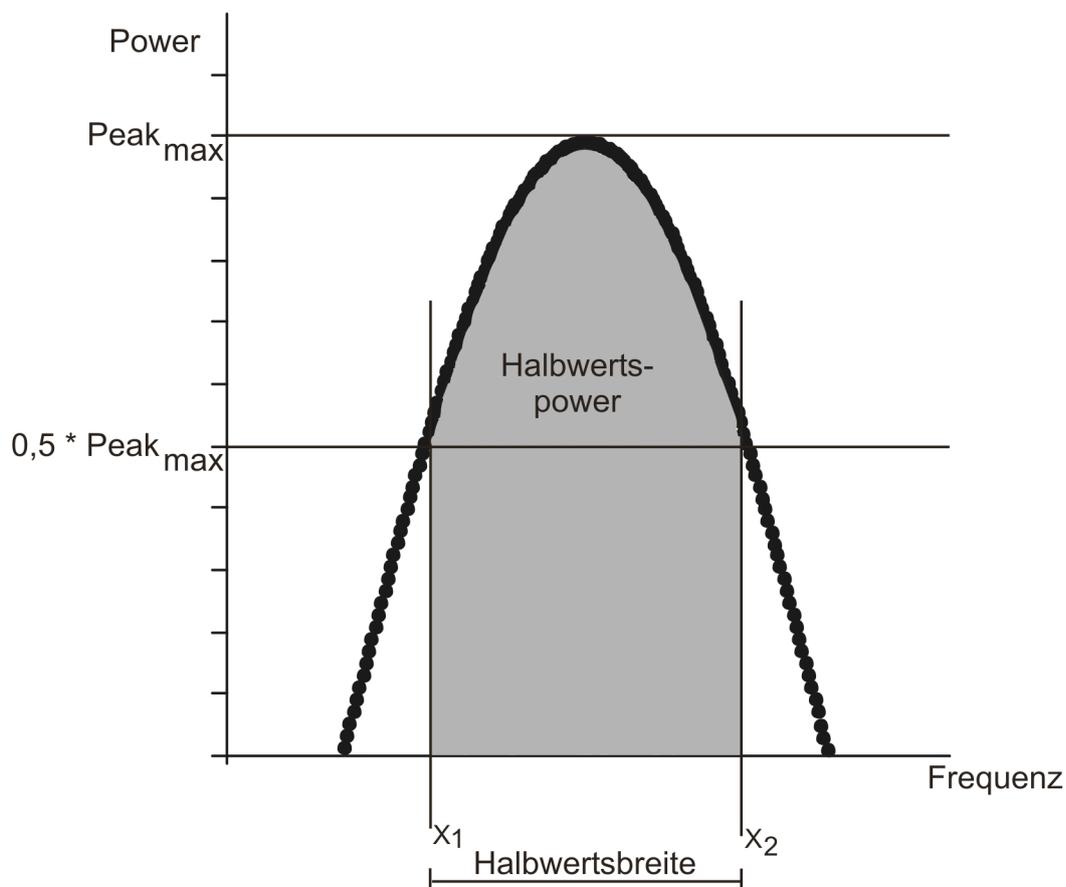


Abb. 2: Darstellung der Halbwertsbreite und -power. Die grau unterlegte Fläche entspricht der Halbwertspower.

Zur Unterscheidung zwischen organischen und psychogenen Tremores wurde die Links-Rechts-Kohärenz berechnet. Die Ausbildung einer Kohärenz an der Tappingfrequenz, also die Aktivierung der gleichen Muskelgruppe an beiden Armen, galt bisher als Hinweis auf einen Tremor nicht-organischen bzw. psychogenen Ursprungs (McAuley et al. 1998; O'Suilleabhain and Matsumoto 1998). Die Kohärenz gibt den Zusammenhang zwischen den Oszillationen zweier Muskelgruppen an und wird ähnlich wie das Power-Spektrum über der Frequenz im Kohärenzspektrum dargestellt. Bei der Kohärenz handelt es sich um den Quotienten aus dem quadrierten Betrag des Kreuzspektrums und dem Produkt der beiden Einzelspektren. Sie gilt als das beste Maß für den Grad der linearen Abhängigkeit zweier oszillierender Prozesse und kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Beträgt die Kohärenz 0, so ist von einer vollständigen Unabhängigkeit der beiden Prozesse auszugehen, während eine Kohärenz von 1 auf eine perfekte lineare Korrelation der beiden Prozesse hinweist. In der vorliegenden Arbeit wurden jeweils die Kohärenzen für die Accelerometrie und das EMG der Extensoren beider Arme untereinander an der Tremorfrequenz berechnet. **Abbildung 3** zeigt ein beispielhaft eine Links-Rechts-Kohärenz im EMG bei einem Patienten mit essentiellen Tremor und einem mit psychogenem Tremor.

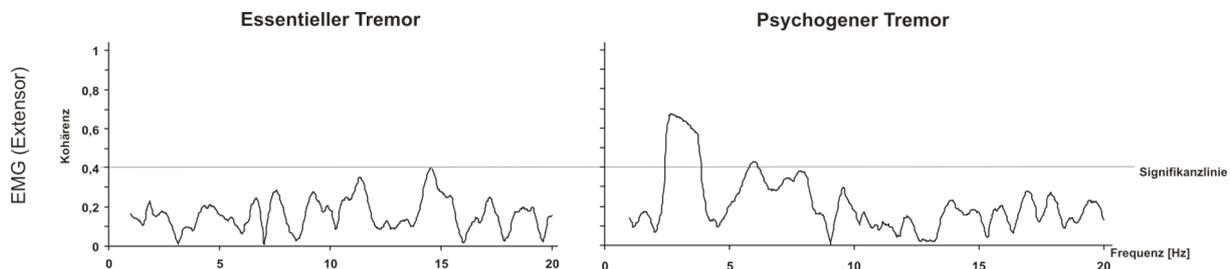


Abb. 3: Darstellung der Links-Rechts-Kohärenz im EMG für einen Patienten mit essentiellen Tremor (linke Seite der Abb.) und einem Patienten mit psychogenem Tremor (rechte Seite der Abb.), die weniger betroffene Hand tappt mit 3 Hz. Im hier dargestellten Beispiel eines psychogenen Tremors zeigt sich eine signifikante Kohärenz an der Tappingfrequenz, während beim essentiellen Tremor in diesem Fall das Tapping nicht zu einer Kopplung (Kohärenz) zwischen linker und rechter Seite führt.

Das Signifikanzniveau wird unter Annahme der linearen Unabhängigkeit ermittelt (Halliday et al. 1995; Timmer et al. 1998) und wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Erhält man Kohärenzwerte $> 0,4$, so kann man von einer linearen Abhängigkeit, also einer Kopplung der Rhythmen beider Hände und somit von einem linearen Zusammenhang ausgehen. Liegt der Wert an der Tremor- bzw. Tappingfrequenz jedoch unterhalb von 0,4, besteht auf einem α -Niveau von 0,05 keine statistisch signifikante lineare Abhängigkeit der beiden Muskelgruppen untereinander und damit keine Kohärenz. Unter dieser Annahme, dass es nur bei Tremorpatienten mit nicht-organischem Ursprung zur Ausbildung einer Kohärenz kommt, haben wir die Kohärenz

unter kontralateralem Tapping bei organischen und psychogenen Tremores untersucht. Zusätzlich wurde getestet, wie sich die Muskelgruppen der Normalprobanden unter kontralateralem Tapping verhalten und ob sich dort die Ausbildung einer Kohärenz abzeichnet.

Ferner wurde die Änderung der Tremorfrequenz unter kontralateralem Tapping untersucht. Hierbei wird davon ausgegangen, dass es Patienten mit psychogenem Tremor nicht möglich ist, zwei unterschiedliche Frequenzen in beiden Händen parallel zu generieren, ohne dass sie Vielfache voneinander darstellen (O'Suilleabhain and Matsumoto 1998).

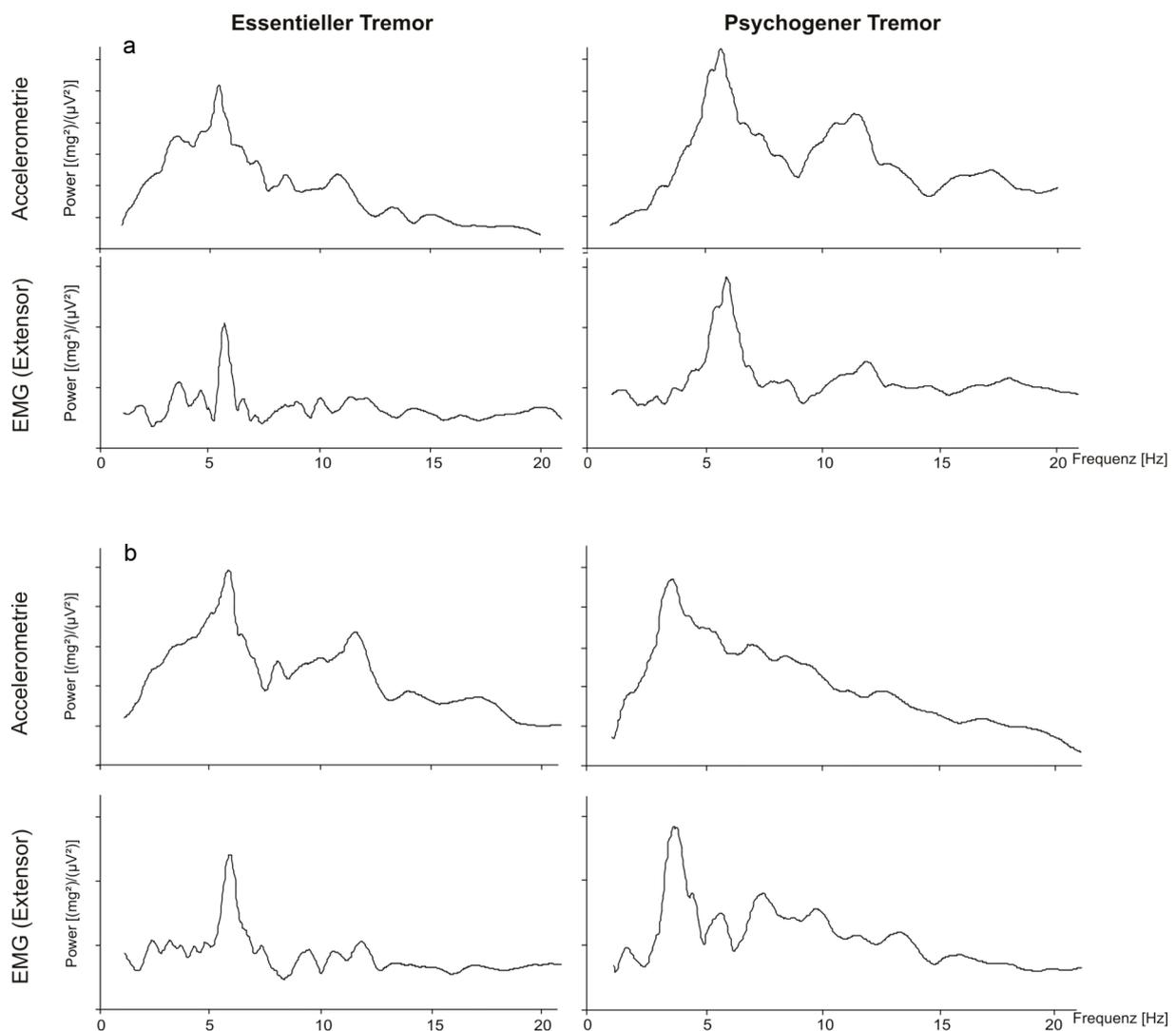


Abb. 4: Vergleich der Tremorfrequenzanalyse eines organischen (linke Seite der Abbildung) und eines psychogenen Tremorpatienten (rechte Seite der Abbildung) **a** unter der Haltebedingung und **b** unter kontralateralem 3 Hz-Tapping. Man sieht ein Absinken der Tremorfrequenz von ca. 5 Hz (**a**) auf ca. 3 Hz (**b**) bei dem Patienten mit psychogenem Tremor unter kontralateralem 3 Hz-Tapping. Dargestellt ist jeweils sowohl die Accelerometrie als auch das EMG.

Ein Beispiel für ein solches Verhalten des Tremors wird in **Abb. 4** gezeigt: Während die Frequenz bei dem Patienten mit einem essentiellen Tremor konstant bleibt, sinkt die Frequenz bei dem Patienten mit dem psychogenen Tremor auf die kontralaterale Tappingfrequenz auf 3 Hz ab. Diese Frequenzangleichung wird auch als Entrainment bezeichnet.

Der Entrainment-Test beinhaltete das Tapping von 3 Hz mit der Nicht-Tremorseite, während die Tremorhand nach vorne gestreckt war. Mit diesem Test wurde das Ausmaß der Änderung der Tremorfrequenz und die Angleichung der beiden Frequenzen untersucht.

2.4 Statistische Methoden

Bezüglich der differentialdiagnostischen Aussagekraft des 3 Hz-Tappings zwischen organischen und psychogenen Tremores wurde die *Tremorart* (PD, ET, PT) als unabhängige Variable definiert. Die *Differenz der Tremorfrequenz mit und ohne kontralateralem 3 Hz-Tapping* und die *Differenz zwischen der Tremorfrequenz unter 3 Hz-Tapping minus der Tappingfrequenz* stellen die abhängigen Variablen dar. Aufgrund dieses Designs wurden für die statistischen Auswertungen einfaktorielle Varianzanalysen mit a priori-Kontrasten bezüglich der drei Patientengruppen durchgeführt. Anschließend post hoc-Kontraste überprüften, ob in den drei Patientengruppen jeweils der Erwartungswert der Differenz *Tremorseite hält minus Tremorseite unter 3 Hz-Tapping* bzw. der Erwartungswert der Differenz *Tremorfrequenz unter 3 Hz-Tapping minus Tappingfrequenz* signifikant von Null verschieden war. Die Homogenität der Varianzen wurde durch die Levene-Statistik überprüft. Gegebenfalls wurde bei nicht vorhandener Varianzhomogenität der Dunnett-Test als post hoc-Test verwendet. Das Signifikanzniveau für die Varianzanalyse und die post hoc-t-Tests wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Zusätzlich wurden für die verwendeten differentialdiagnostischen Kriterien anhand der erhobenen Daten (s. **Kap. 3.2.3**) Cut-off-Werte als Grenze zwischen einem positiven und einem negativen Testergebnis festgelegt. So konnten die Sensitivität und Spezifität des quantitativen Entrainment-Tests in der Diagnose eines psychogenen Tremors berechnet werden. Die Sensitivität gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass eine vorhandene Krankheit durch den Test auch richtig erkannt wird (Sensitivität = Anzahl der als positiv getesteten Personen / Anzahl der erkrankten Personen). Die Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass der Test bei einem gesunden Menschen auch ein negatives Testergebnis bringt (Spezifität = Anzahl der Personen mit negativem Testergebnis / Anzahl der gesunden Personen).

3 Ergebnisse

3.1 Physiologische Aspekte

Zur Klärung der differentialdiagnostischen Aussagekraft des Entrainment-Tests wurde zuerst die physiologische Reaktion auf die kontralateralen rhythmischen Bewegungen untersucht. Sowohl die Normalprobanden als auch die organischen Tremorpatienten wurden gebeten, Rhythmen von 2 Hz, 3 Hz und so schnell sie konnten zu tappen. Da bei den Normalprobanden kein Tremor vorhanden war, wurde bei ihnen die linke Seite, bei Patienten mit bilateralem Tremor (z.B. ET-Patienten) die stärker betroffene Seite als Tremorseite definiert.

3.1.1 Kohärenzen unter verschiedenen Tappingbedingungen

In den Messungen kam es regelmäßig zur Ausbildung einer Kohärenz mit dem kontralateralen Arm, während eine Hand einen Rhythmus tappte. Es zeigte sich, dass bei umso mehr Probanden eine Kohärenz an der Tappingfrequenz nachweisbar war, je schneller die Tappingfrequenz wurde. Diese Form des Einschwingens bzw. der Spiegelaktivierung scheint physiologisch zu sein und zeigte sich sowohl in den Accelerometer-, als auch in den EMG-Ableitungen. Jedoch war sie in der Accelerometrie deutlich stärker ausgeprägt (**Abb. 5**).

In den Accelerometerableitungen konnten bei den Normalprobanden folgende Beobachtungen gemacht werden: Waren beide Hände in Halteposition nach vorne gestreckt, so zeigte sich nur bei einem der 15 Probanden eine Kohärenz. Sobald jedoch eine Hand mit einer Frequenz von 2 Hz tappte, stieg die Anzahl kohärenter Probanden auf 10 an. Als dann die Probanden gebeten wurden, so schnell sie konnten zu tappen, war bei jedem Normalprobanden eine Kohärenz an der Tappingfrequenz nachweisbar (**Abb. 5 links oben**). Dieses physiologische mechanische Einschwingen zeigte sich auch bei organischen Tremores. Kam es bei den Normalprobanden unter beidseitigen Haltebedingungen kaum zu einer Kohärenz, so war bei organischen Tremorpatienten diese Kohärenz in 36 % der Fälle bei Patienten mit essentiellen Tremor nachzuweisbar, bei den Parkinsonpatienten sogar in 50 % der Fälle (**Abb. 5 oben Mitte und rechts**).

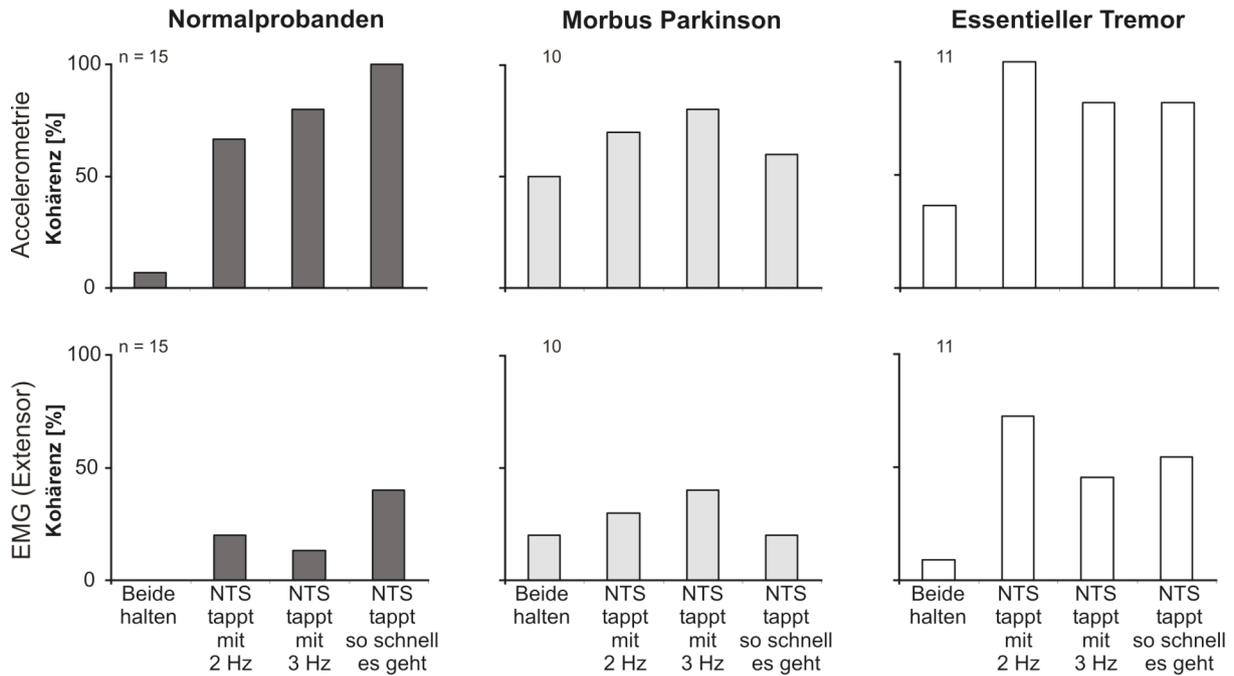


Abb. 5: Die Abbildung zeigt die Häufigkeit signifikanter Kohärenzen an der Tappingfrequenz bei unterschiedlichen Tappingbedingungen für Normalprobanden und organische Tremores. Die Nicht-Tremorseite (NTS) hielt, tappte mit 2 Hz, 3 Hz und so schnell sie konnte, während die Tremorseite (TS) sich in der Halteposition befand. Bei den Normalprobanden war die linke Seite, bei Patienten mit organischem Tremor die stärker betroffene Seite als Tremorseite definiert. Dargestellt sind sowohl die Accelerometrie (obere Reihe) als auch das EMG (untere Reihe).

Hingegen zeigte sich weder bei den Morbus Parkinson- noch bei Patienten mit essentiellen Tremor der stufenförmige Kohärenzanstieg in Abhängigkeit von der kontralateralen Tappingfrequenz wie bei den Normalprobanden. Bei den Parkinsonpatienten war die Kohärenz unter der Bedingung „Nicht-Tremorseite tappt mit 3 Hz“ mit 80 % am deutlichsten ausgeprägt. Unter dem Tapping mit 2 Hz waren 70 % der Patienten kohärent. Unter schnellstmöglichem Tapping kam es nur bei 60 % der Parkinsonpatienten zur Ausbildung einer Kohärenz, obwohl alle Normalprobanden unter dieser Bedingung kohärent wurden. Möglicherweise behinderte die Akinese bzw. der Rigor die Patienten so stark, dass sie das schnelle Tapping nicht über die komplette Aufnahmedauer durchhalten konnten, oder dass sie deswegen mit der Tappingfrequenz immer langsamer wurden. Die essentiellen Tremores zeigten ihre höchste Kohärenzrate unter der Bedingung „Nicht-Tremorseite tappt mit 2 Hz“, also dem langsamsten Rhythmus. Sie zeigten jedoch auch unter den beiden schnelleren Rhythmen mit einer Kohärenz in 82 % der Fälle eine deutliche kontralaterale Muskelaktivierung.

Vergleicht man das Auftreten der Kohärenzen in der Accelerometrie mit den auftretenden Kohärenzen in den EMG-Ableitungen, so fällt auf, dass sich bei den am Handrücken angebrachten Accelerometern z.T. mehr als 50 % häufiger eine Kohärenz nachweisen ließ als im simultan abgeleiteten EMG der Extensoren. Besonders deutlich kann man das anhand der

Normalprobanden erkennen, die im EMG unter schnellstmöglichem Tapping in nur 40 % der Fälle eine Kohärenz zeigten, in der Accelerometrie dagegen in 100 % der Fälle (**Abb. 5 links**). Die Unterschiede in der Kohärenzausbildung zwischen der Accelerometrie und dem EMG zeigten sich auch unter dem 2 Hz- und 3 Hz-Tapping mit Werten von 67 % vs.

20 % (2 Hz-Tapping) und 80 % vs. 13 % (3 Hz-Tapping).

Diese seltenere Kohärenzbildung im EMG war auch bei den organischen Tremores sichtbar, jedoch war der Unterschied zwischen Accelerometrie und EMG nicht so stark ausgeprägt. Bei den Parkinsonpatienten betrug der Unterschied zwischen der Accelerometrie und dem EMG über alle Tappingbedingungen 40 %. Bei den essentiellen Tremores lag die Diskrepanz zwischen den Accelerometer- und EMG-Ableitungen beim 2 Hz- und schnellstmöglichen Tapping bei 27 %, beim Tapping mit 3 Hz bei 36 %. Die Links-Rechts-Kohärenz unter beidseitigen Haltebedingungen ohne Tapping war bei den pathologischen Tremores im EMG nur noch in Einzelfällen und in geringerer Ausprägung nachweisbar. Das stimmt gut mit vorhergehenden Studien überein (McAuley and Rothwell 2004; Raethjen et al. 2004).

Insgesamt zeigte sich aber sowohl im EMG als auch in der Accelerometrie eine klare Zunahme der Links-Rechts-Kohärenz bei kontralateralem Tapping.

3.1.2 Tremorfrequenzen unter verschiedenen Tappingbedingungen bei den Normalprobanden

Eine signifikante Kohärenz an der Tappingfrequenz kann auch auftreten, ohne dass auf der kontralateralen Seite eine messbare rhythmische Bewegung (Einschwingen) dieser Frequenz entsteht. Deshalb wurden im nächsten Schritt die physiologischen Auswirkungen des kontralateralen Tappings auf die Frequenz des physiologischen Tremors untersucht. In **Abb. 6** sind die Tremorfrequenzen der Normalprobanden bei kontralateral vorgehaltener Hand und unter verschiedenen kontralateralen Tappingfrequenzen dargestellt.

In der Accelerometrie fiel auf, dass es, je schneller der Rhythmus der tappenden Hand war, umso häufiger zu einem Einschwingen der haltenden Hand in die Tappingfrequenz kam. Ein Einschwingen bzw. eine Übernahme der Tappingfrequenz wurde in diesem Fall angenommen, wenn die maximale Differenz zwischen der Tremorfrequenz unter Tapping und der Tappingfrequenz 0,15 Hz betrug. Unter 2 Hz-Tapping zeigte sich nur bei 6 Probanden ein Absinken der physiologischen Tremorfrequenz. Davon zeigten 4 ein Einschwingen in die Tappingfrequenz. Wurde die Tappingfrequenz von 2 Hz auf 3 Hz erhöht, so ließen insgesamt 8 Probanden einen Frequenzabfall erkennen, von denen 5 die Tappingfrequenz annahmen.

Tappte die eine Hand so schnell sie konnte, so kam es bei allen Probanden zu einem Absinken der Tremorfrequenz, und 12 der 15 Probanden übernahmen die Tappingfrequenz.

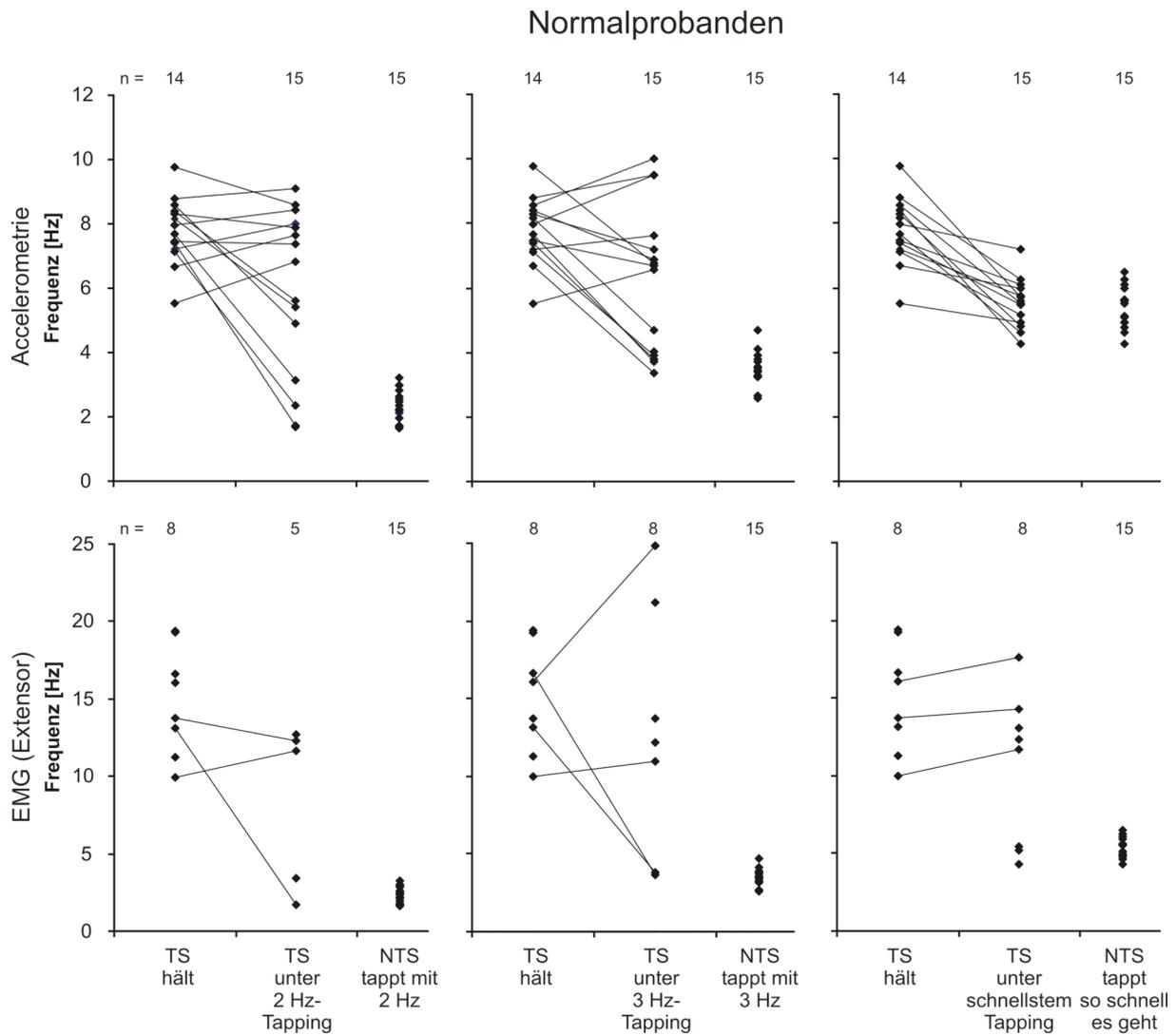


Abb. 6: Darstellung des Frequenzverlaufs der Tremorseite (TS) unter Haltebedingung und unter verschiedenen Tappingbedingungen im Vergleich zur jeweiligen Tappingfrequenz der Nicht-Tremorseite (NTS) bei den Normalprobanden zur Veranschaulichung der physiologischen Auswirkungen des Entrainment-Tests. Hier war die linke Seite als Tremorseite definiert. Abgebildet sind sowohl die Accelerometrie (obere Reihe) als auch das EMG (untere Reihe). Messungen ohne Peak sind im Diagramm nicht verzeichnet.

Im EMG fand sich bei den Normalprobanden in der als Tremorseite definierten linken Hand naturgemäß nur vereinzelt rhythmische Aktivität mit Peak (Raethjen et al. 2002). Dennoch trat bei einzelnen Probanden im EMG die kontralaterale Tappingfrequenz ipsilateral als Peak auf. Dieses Phänomen zeigte sich unter 2 Hz-Tapping nur bei einem Probanden, unter 3 Hz- und schnellstmöglichem Tapping bei 2 Probanden.

Somit scheint das physiologische Einschwingen der einen Seite in die Tappingfrequenz der Gegenseite in der Accelerometrie überwiegend ein mechanisches Phänomen zu sein, welches

nur in Einzelfällen auch mit einer EMG-Aktivität an der kontralateralen Tappingfrequenz einhergeht. In diesen wenigen Fällen ist von einer physiologischen Spiegelinnervation auszugehen, die für anstrengende kontralaterale Bewegungen bei Normalprobanden gut beschrieben ist (de Oliveira 2002).

3.1.3 Frequenzänderungen unter verschiedenen Tappingbedingungen bei organischen Tremores

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, zeigte die physiologische Tremorfrequenz der Normalprobanden ein Absinken der Frequenz in Richtung der Tappingfrequenz. Dieser Effekt war in der Accelerometrie besonders deutlich ausgeprägt, zeigte sich jedoch nur vereinzelt im EMG.

Dagegen zeigten die organischen Tremores eine weitgehende Konstanz ihrer Tremorfrequenz in der Accelerometrie. Eine deutliche Frequenzabnahme um mehr als 1 Hz trat sich nur vereinzelt auf (bei 2 PD- und 2 ET-Patienten) und war im Durchschnitt kleiner als 0,8 Hz (Abb. 7). Die maximale Differenz zwischen ursprünglicher Tremorfrequenz und Tremorfrequenz unter Tapping betrug 1,87 Hz, die minimale Differenz 0,03 Hz.

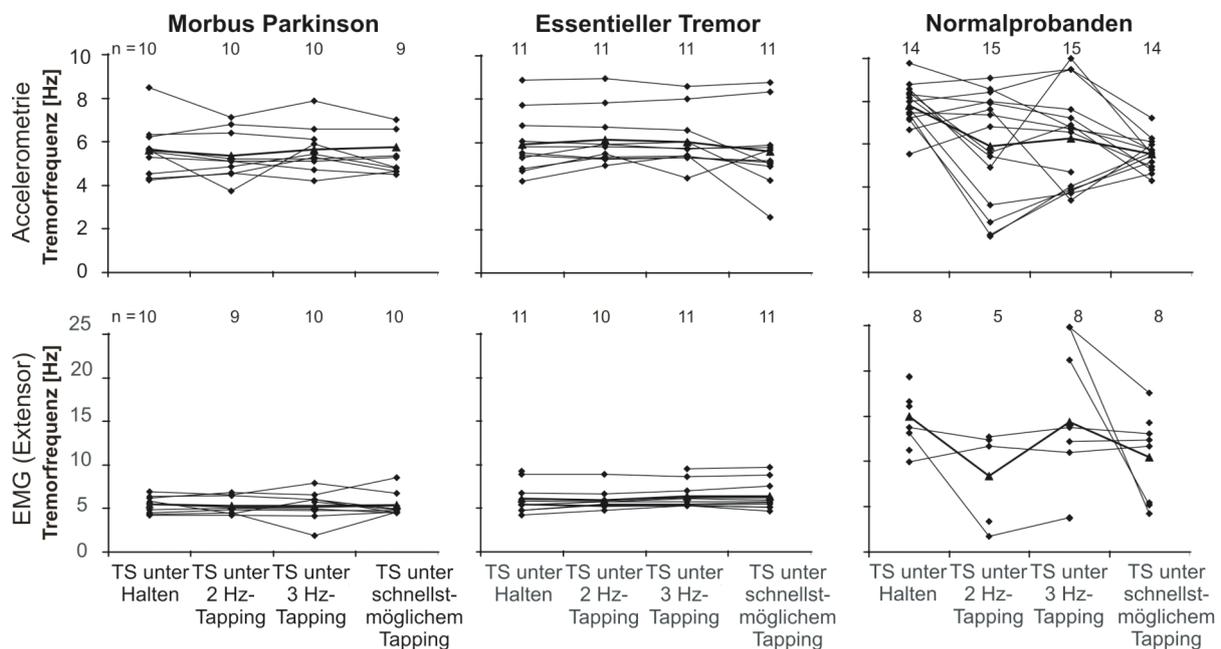


Abb. 7: Verlauf der Tremorfrequenzen unter verschiedenen Tappingbedingungen im Vergleich für organische Tremorpatienten (Morbus Parkinson, essentieller Tremor) und Normalprobanden. Bei den Normalprobanden war die linke Seite und bei Patienten mit organischem Tremor die stärker betroffenen Seite als Tremorseite (TS) definiert. Dargestellt sind jeweils die Accelerometrie (obere Reihe) und das EMG (untere Reihe). Messungen ohne Peak sind im Diagramm nicht verzeichnet, und deswegen nicht verbunden. Der Verlauf der Mittelwerte ist durch eine dickere Linie mit Dreieckssymbol gekennzeichnet.

Auch unter schnellstmöglichem Tapping zeigten nur 2 essentielle Tremorpatienten ein Absinken der ursprünglichen Tremorfrequenz. Der Tremor bei 5 Parkinson- und 4 essentiellen Tremorpatienten erhöhte sogar seine Frequenz noch und entfernte sich damit von der kontralateralen Tappingfrequenz. Hingegen trat bei 12 der 15 Normalprobanden eine Übernahme der Tappingfrequenz in der Accelerometrie auf, im Sinne des oben beschriebenen mechanischen Einschwingens (s. **Kap. 3.1.2**).

Diese Konstanz der Tremorfrequenz der organischen Tremores zeigte sich auch in den EMG-Ableitungen. So kam es unter schnellstmöglichem Tapping hier nur bei einem ET-Patienten zu einer Annäherung an die Tappingfrequenz. Es traten folglich keine deutlichen Frequenzänderungen auf (**Abb. 7 unten**).

3.2 Differentialdiagnostische Aussagekraft bei organischen und psychogenen Tremores

3.2.1 Auswahl der Tappingfrequenz

Bei den Messungen mit Tappingfrequenzen von 2 und 3 Hz zeigte sich, dass trotz exakter Rhythmusvorgabe (s. **Kap. 2.2**) die Probanden mit ± 1 Hz von dieser Vorgabe abwichen. Unter schnellstmöglichem Tapping fiel auf, dass die Normalprobanden in der Lage waren, einen deutlich schnelleren Rhythmus zu tappen als die Patienten mit organischem Tremor. Der Mittelwert der schnellstmöglichen Tappingfrequenz betrug für die Normalprobanden 5,4 Hz. Die Frequenz der Parkinsonpatienten lag mit 4,3 Hz um mehr als 1 Hz darunter; die Patienten mit essentiellen Tremor hatten mit 4,0 Hz sogar eine noch geringere schnellstmögliche Tappingfrequenz. Die Parkinsonpatienten hatten aber in der Regel zusätzliche Schwierigkeiten diesen Rhythmus kontinuierlich über die ganze Aufnahmedauer von 30 s aufrecht zu erhalten, was als Ausdruck der begleitenden Akinese zu werten ist. Bei den essentiellen Tremores waren typischerweise beide Seiten in ähnlichem Ausmaß vom Tremor betroffen und eine Störung der willkürlichen Rhythmusgenerierung auf beiden Seiten wurde erst kürzlich von Farkas et al. beschrieben (Farkas, Szirmai and Kamondi 2006).

Bei der Auswahl der Tappingfrequenz für differentialdiagnostische Messungen kommt es also darauf an einen Rhythmus zu finden, der sowohl von den organischen Tremorpatienten mit Rigor oder Akinese, als auch von den psychogenen Tremorpatienten konsequent über die komplette Aufnahmedauer getappt werden kann. Zusätzlich sollte diese Frequenz deutlich unter den Tremorfrequenzen liegen, so dass ein Einschwingen (Entrainment) als Reduktion der Tremorfrequenz detektiert werden kann. Jedoch darf sie nicht so langsam sein, dass das

Ausmaß der benötigten Anstrengung und Aufmerksamkeit so gering ist, dass dadurch ein paralleles Tapping einer anderen Frequenz ermöglicht wird.

Die Frequenz von 3 Hz erfüllte diese Anforderungen am besten. Bei den Messungen für die Differentialdiagnose zwischen organischen und psychogenen Tremores wurde folglich eine Tappingfrequenz von 3 Hz verwendet.

3.2.2 Vergleich der Links-Rechts-Kohärenz bei organischen und psychogenen Tremores

Wie schon in **Kap. 3.1.1** beschrieben wurde kommt es physiologischerweise zur Ausbildung einer Kohärenz an der kontralateralen Tappingfrequenz, die umso stärker ausgeprägt ist, je höher die zu tappende Frequenz liegt. Die Ausbildung einer Kohärenz an der Tappingfrequenz wurde aber in früheren Arbeiten als Indiz für einen psychogenen Tremor gewertet (McAuley and Rothwell 2004; Raethjen et al. 2004). In **Abb. 8** wurde deswegen die Kohärenz unter 3 Hz-Tapping der Nicht-Tremorseite für organische und psychogene Tremores im Vergleich dargestellt.

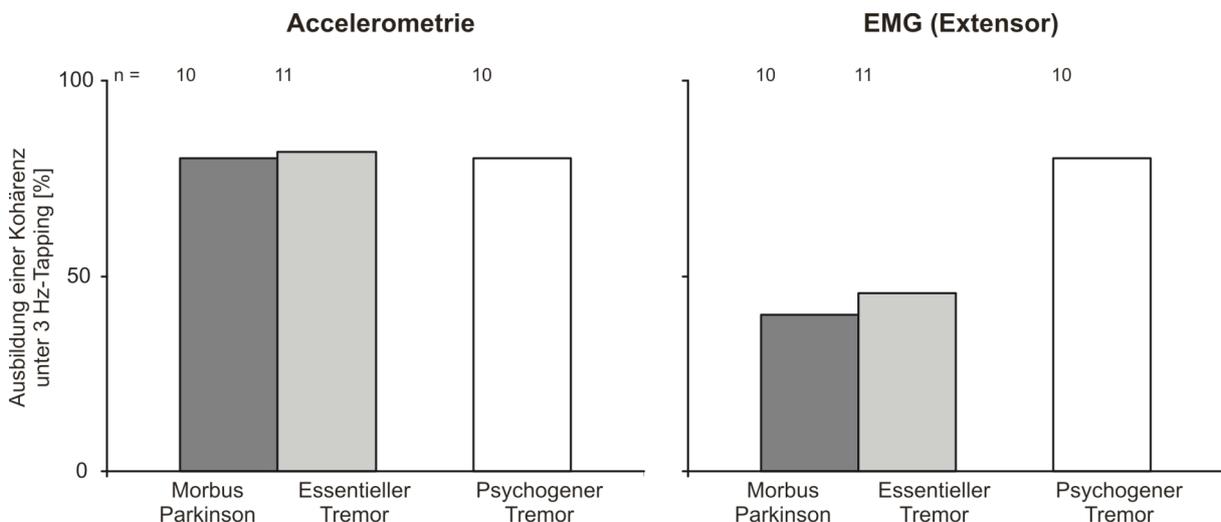


Abb. 8: Die Abbildung zeigt die Ausbildung einer Kohärenz an der Tappingfrequenz für organische (Morbus Parkinson und essentieller Tremor) und Patienten mit psychogenem Tremor im Vergleich, während die Nicht-Tremorseite (NTS) mit 3 Hz tappte und die Tremorseite (TS) sich in Halteposition befand. Zum Vergleich ist sowohl die Accelerometrie (links) als auch das EMG (rechts) dargestellt.

Hierbei zeigte sich in der Accelerometrie, dass nicht nur bei den psychogenen Tremorpatienten in 80 % der Fälle eine Kohärenz nachweisbar war, sondern die organischen Tremorpatienten in gleich hohem Ausmaß die Ausbildung einer Kohärenz an der Tappingfrequenz zeigten. Die ET-Patienten zeigten mit 82 % am häufigsten eine Kohärenz. Die Patienten mit Morbus Parkinson und psychogenen Tremor lagen mit 80 % nur knapp dahinter.

Auch im EMG zeigte die Gruppe der psychogenen Tremores in 80 % der Fälle eine Kohärenz und blieb damit konstant mit ihrer Kohärenzausbildung im Vergleich zur Accelerometrie. Hingegen sank der prozentuale Anteil bei den organischen Tremorpatienten auf 40 % (PD) bzw. 46 % (ET) ab. Somit scheint die Kohärenz der organischen Tremores teilweise auf einer mechanischen Fortleitung der Tappingbewegungen zu beruhen, aber bei immerhin 40 % scheint sie die sensitive Detektion einer Spiegelinnervation zu reflektieren.

Wendet man die Kohärenz an der Tappingfrequenz im EMG als diagnostisches Kriterium für einen psychogenen Tremor an, ergibt sich eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 57 % (s. **Tab. 2**).

3.2.3 Vergleich der Frequenzänderung im Entrainment-Test zwischen organischen und psychogenen Tremores

Kommt es unter kontralateralem Tapping zu einem Absinken der Tremorfrequenz in Richtung der Tappingfrequenz, so wird dies als Entrainment bezeichnet. Diese Form des Einschwingens zeigten die organischen Tremores selbst unter schnellstmöglichem Tapping kaum, weder in der Accelerometrie noch im EMG (**Abb. 7**). In **Abb. 9** ist dieses Einschwingen für die in diagnostischen Testungen angesetzte Tappingfrequenz von 3 Hz im Vergleich zwischen organischen und psychogenen Tremores dargestellt.

Insgesamt 5 der 10 Patienten mit psychogenem Tremor, also die Hälfte, ließ eine Frequenzabnahme um mehr als 1 Hz in der Accelerometrie erkennen. Eine Frequenzabnahme dieser Größe trat bei keinem der organischen Tremores auf.

Die in **Kap. 3.1.2** beschriebene physiologische Frequenzabnahme unter kontralateralem Tapping zeigte sich überwiegend in der Accelerometrie und nicht im EMG. Die sich hier zeigende Frequenzabnahme um mehr als 1 Hz der psychogenen Tremorpatienten war jedoch auch in den EMG-Ableitungen sichtbar (**Abb. 9 rechts unten, Abb. 11 rechts**). Zieht man die organischen Tremores als Vergleich hinzu, so zeigte nur ein Parkinsonpatient (**Abb. 9 links unten**) und kein Patient mit essentiellen Tremor ein solches Absinken.

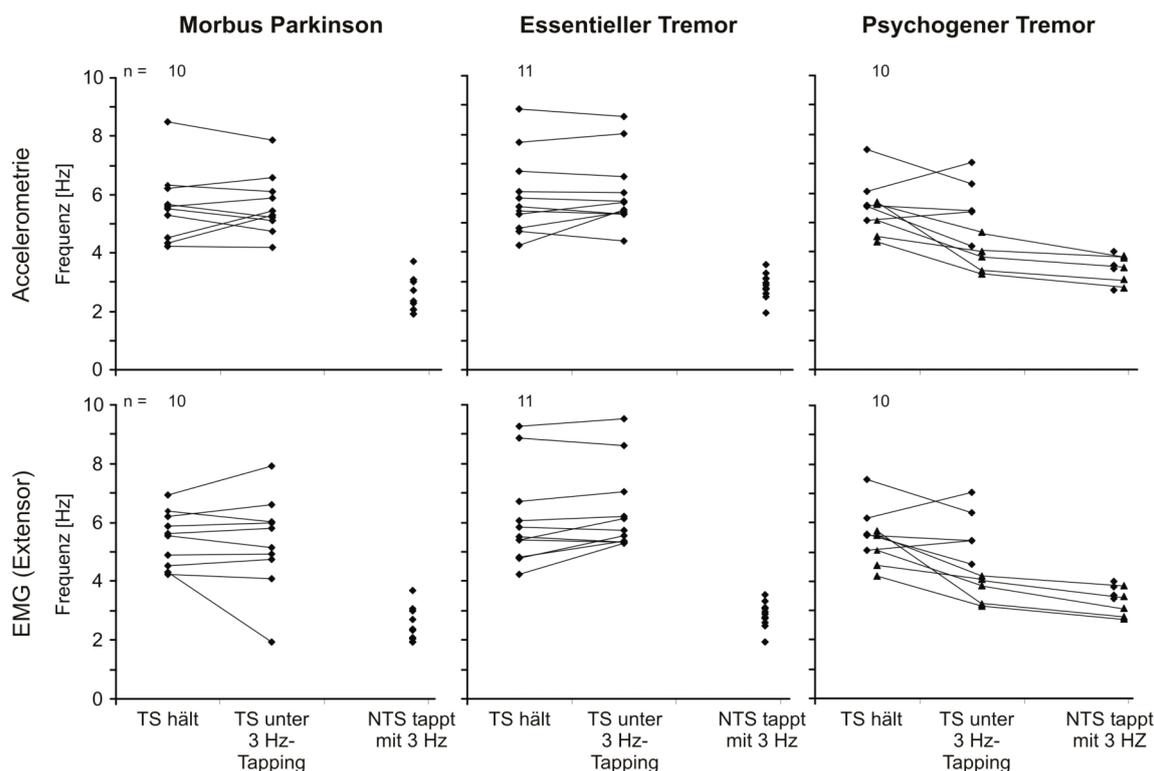


Abb. 9: Verlauf der Tremorfrequenz unter Halten und unter 3 Hz-Tapping im Vergleich zur Tappingfrequenz für organische (PD, ET) und psychogene Tremorpatienten. Die Tremorseite (TS) befand sich in der Haltebedingung, während die Nicht-Tremorseite (NTS) mit 3 Hz tappte. Dargestellt ist sowohl die Accelerometrie (obere Reihe) als auch das EMG (untere Reihe). Psychogene Tremorpatienten, die ein Entrainment zeigten, sind durch eine Verbindungslinie zwischen Tremorfrequenz unter 3 Hz-Tapping und Tappingfrequenz und einem Dreieckssymbol gekennzeichnet.

Beim Blick auf die eigentliche Tappingfrequenz fiel auf, dass fast alle psychogenen Tremorpatienten mit einer Frequenz tappten, die geringgradig oberhalb der geforderten 3 Hz-Frequenz lag, während die organischen Tremores vorwiegend mit einer Frequenz zwischen 2-3 Hz tappten, obwohl die Vorgaben für alle Patientengruppen identisch waren.

Zum Vergleich: der Mittelwert der Tappingfrequenz im EMG betrug bei den psychogenen Tremorpatienten 3,4 Hz, hingegen lagen die Parkinsonpatienten mit 2,5 Hz bzw. die essentiellen Tremores mit 2,9 Hz darunter. Dies könnte bei PD-Patienten möglicherweise wieder auf die Akinese und bei ET-Patienten auf die Interaktionen bei der willkürlichen Rhythmusproduktion zurückzuführen sein.

Das unterschiedliche Verhalten der organischen und psychogenen Tremorpatienten bezüglich ihrer Tremorfrequenzen unter kontralateralem Tapping kann auch mittels Korrelation zwischen spontaner Tremorfrequenz und Tremorfrequenz unter Tapping dargestellt werden (**Abb. 10**). Hier zeigte sich in den EMG-Ableitungen eine deutliche lineare Korrelation zwi-

schen diesen beiden Frequenzen bei den organischen Tremores (PD: $R^2 = 0,79$, $p < 0,001$; ET: $R^2 = 0,93$, $p = 0,000$), was die weitestgehende Konstanz der Frequenz widerspiegelt. Bei den psychogenen Tremores findet sich keine signifikante Korrelation ($R^2 = 0,23$, $p = 0,136$), was die deutliche Änderung der Frequenz unter kontralateralem Tapping (**Abb. 9**) bestätigt.

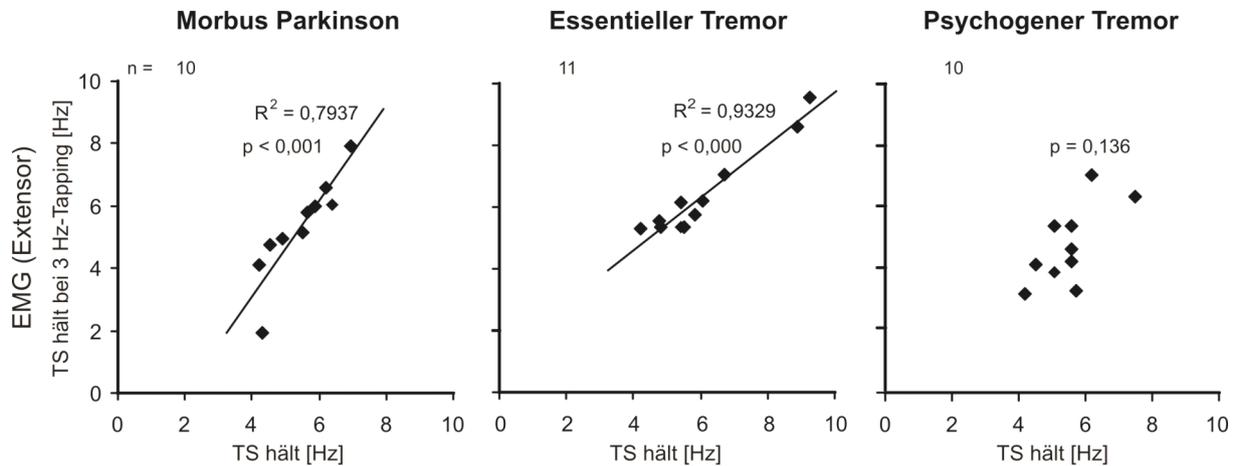


Abb. 10: Dargestellt ist die Korrelation der Tremorfrequenz, wenn die Tremorseite (TS) hält und die Tremorseite (TS) bei 3 Hz-Tapping hält. Damit ist indirekt die Schwankung der Tremorfrequenz unter diesen beiden Bedingungen für organische (Morbus Parkinson und essentieller Tremor) und psychogene Tremorpatienten im Vergleich in den EMG-Ableitungen dargestellt.

Um das Ausmaß des Absinkens der Tremorfrequenz unter kontralateralem Tapping besser beurteilen zu können, ist in **Abb. 11** die Differenz zwischen der ursprünglichen Tremorfrequenz und der Tremorfrequenz unter kontralateralem 3 Hz-Tapping dargestellt.

Erwartungsgemäß lag diese Differenz bei Patienten mit psychogenem Tremor regelmäßig über 1 Hz, während sie bei den organischen Tremorpatienten weitestgehend um Null streuten. Wir haben daher einen Cut-off-Wert von 0,8 Hz bezüglich der Tremorfrequenzreduktion definiert. Dieser trennt weitestgehend exakt zwischen organischen und psychogenen Tremores. In der Accelerometrie wichen 6 der 10 Patienten mit psychogenem Tremor um mehr als diese 0,8 Hz von ihrer ursprünglichen Tremorfrequenz ab (**Abb. 11 linkes Diagramm**).

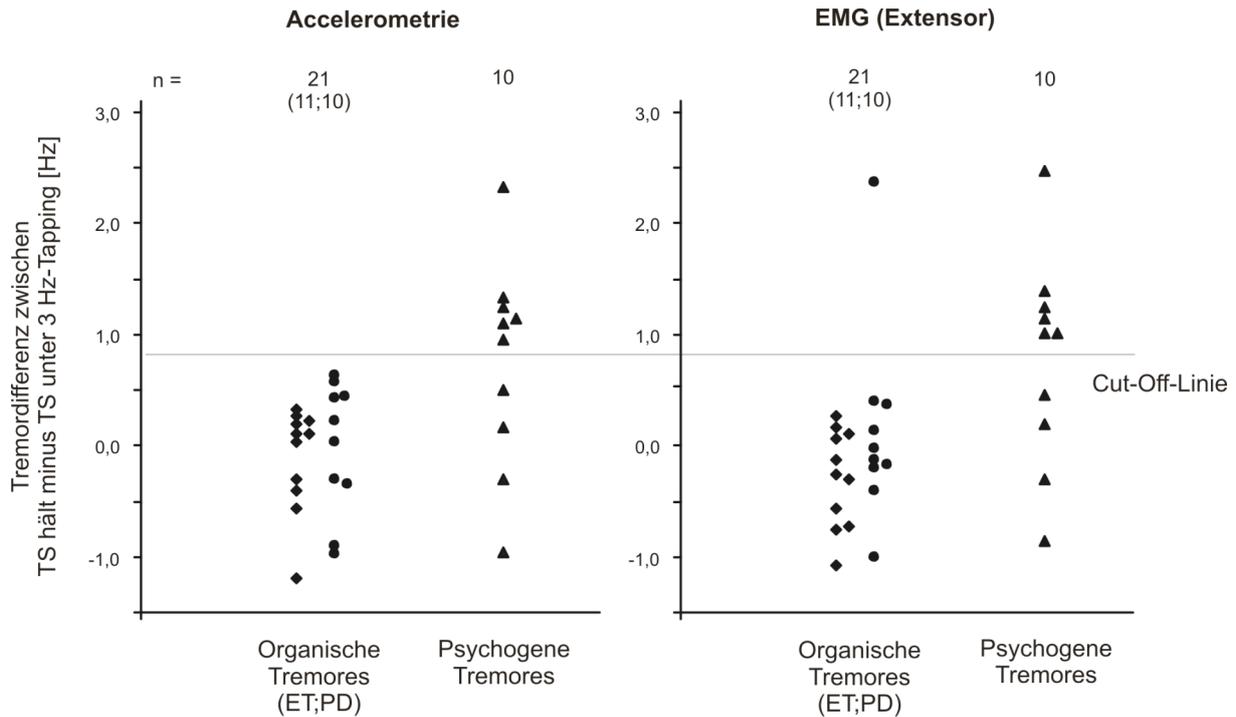


Abb. 11: Darstellung der Tremordifferenz zwischen den Bedingungen „Tremorseite (TS) hält“ minus „Tremorseite (TS) unter 3 Hz-Tapping“ für organische und psychogene Tremorpatienten im Vergleich. Die organischen Tremores sind zusätzlich jeweils in Patienten mit essentiellen Tremor und Morbus Parkinson unterteilt. Dargestellt ist sowohl die Accelerometrie (links) als auch das EMG (rechts). In der Abbildung ist zu erkennen, wie der Cut-Off-Wert von 0,8 Hz die organischen und psychogenen Tremores unterscheidet.

Kein Patient mit organischem Tremor zeigte in der Accelerometrie ein Absinken seiner Frequenz um mehr als diese 0,8 Hz. Die 4 verbleibenden psychogenen Tremorpatienten, die keine Reduktion ihrer Tremorfrequenz um mehr als 0,8 Hz zeigten, verhielten sich ähnlich wie die organischen Tremores. Ein Patient blieb weitestgehend konstant und sank nur um 0,17 Hz ab, ein weiterer reduzierte seine Tremorfrequenz nur um 0,45 Hz und die anderen beiden zeigten sogar eine Frequenzzunahme um 0,30 bzw. 0,96 Hz.

In den EMG-Ableitungen zeigten die psychogenen Tremores nahezu identische Werte wie in der Accelerometrie (**Abb. 11 rechtes Diagramm**). Alle organischen Tremorpatienten blieben bis auf einen Parkinsonpatienten unterhalb der Grenze von 0,8 Hz. Dieser eine Patient stellte mit einem Absinken um 2,37 Hz einen Ausreißer dar. Bei der genaueren Datenanalyse fiel jedoch auf, dass er in der Accelerometrie einen Tremorpeak bei 5,30 Hz hatte und im EMG zwei Peaks sichtbar waren. Der eine entsprach der Tappingfrequenz der Gegenseite, der andere entsprach der Tremorfrequenz. Somit zeigte dieser Patient zwar ein Einschwingen in die Tappingfrequenz, behielt aber trotzdem, wenn auch schwächer ausgeprägt, seinen ursprünglichen Tremorpeak bei.

Zur Überprüfung, ob es sich bei den Unterschieden zwischen den organischen und psychogenen Tremores um statistisch signifikante Ergebnisse handelte, wurde eine einfaktorielle Vari-

anzalyse mit a priori-Kontrasten bezüglich der drei Patientengruppen durchgeführt. Das Signifikanzniveau war auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Die drei Kontraste testeten, ob in den drei Patientengruppen (PD, ET, PT) der Erwartungswert der Differenz zwischen der Tremorfrequenz unter beidseitiger Haltebedingung minus der Tremorfrequenz unter 3 Hz- Tapping signifikant von Null verschieden war. Die Homogenität der Varianzen wurde mittels der Levene-Statistik überprüft.

Die Varianzanalyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p = 0,014$). Dann zeigte sich als Ergebnis der a priori-Kontraste, dass sowohl bei Patienten mit Morbus Parkinson ($p = 0,590$) als auch bei denen mit essentiellen Tremor ($p = 0,223$) der Erwartungswert nicht signifikant von Null verschieden war. Jedoch wich der Erwartungswert der psychogenen Tremores ($p = 0,004$) signifikant von Null ab. Da die Varianzhomogenität nicht sicher gewährleistet war, wurde als Absicherung der Ergebnisse der Dunnett-Test als post hoc-Test, ebenfalls mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$, verwendet. Bei diesem Test wird eine Gruppe, in diesem Fall die Patientengruppe der psychogenen Tremores, als Kontrollgruppe gesetzt und getestet, ob die anderen Gruppen, hier die Gruppen der Parkinson- und essentiellen Tremorpatienten, sich signifikant von ihr unterscheiden. Dabei zeigte sich, dass sich die essentiellen Tremores hoch signifikant ($p = 0,004$) von der Gruppe der psychogenen Tremores unterschieden. Die Parkinsonpatienten unterschieden sich knapp nicht mehr signifikant ($p = 0,066$) von den psychogenen Tremores.

Da auch ein deutliches Absinken der Tremorfrequenz unter kontralateralem Tapping nicht zwangsläufig ein Einschwingen bzw. eine Übernahme der Tappingfrequenz bedeutet, wurde zusätzlich zur Differenz zwischen ursprünglicher Tremorfrequenz und Tremorfrequenz unter kontralateralem 3 Hz-Tapping die Differenz zwischen Tremorfrequenz unter 3 Hz-Tapping und der tatsächlichen kontralateralen Tappingfrequenz dargestellt (**Abb. 12**).

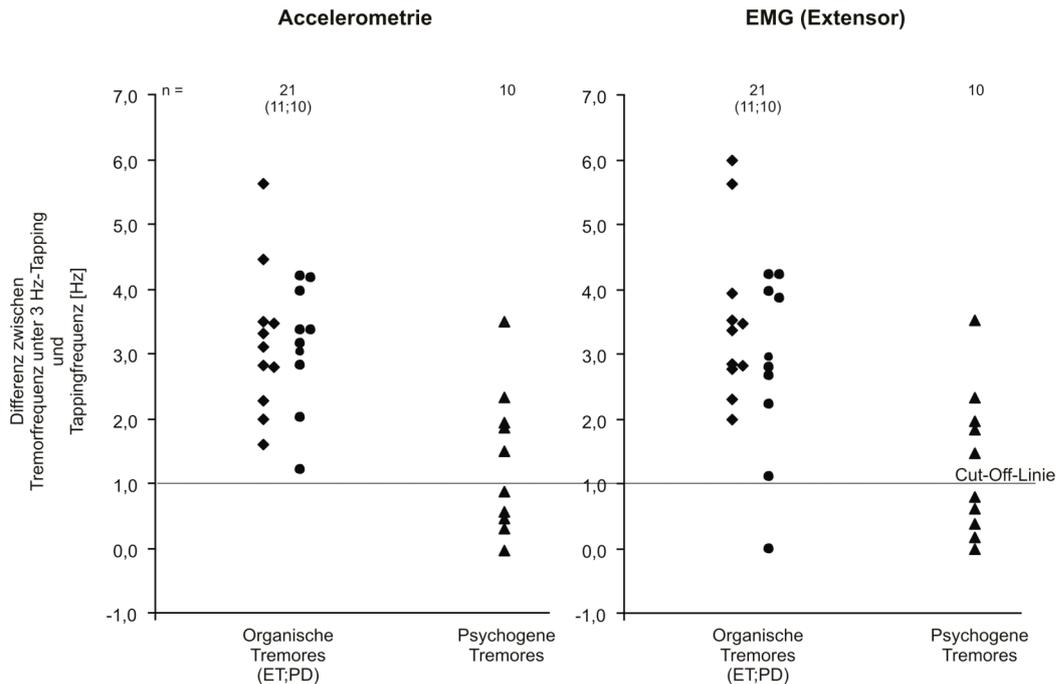


Abb. 12: Darstellung der Angleichung der ursprünglichen Tremorfrequenz an die Tappingfrequenz mittels der Frequenzdifferenz zwischen der Tremorfrequenz unter 3 Hz-Tapping und der Tappingfrequenz für organische und psychogene Tremorpatienten im Vergleich. Die organischen Tremorpatienten sind zusätzlich jeweils in Patienten mit essentialem Tremor und Morbus Parkinson unterteilt. Dargestellt ist sowohl die Accelerometrie (links) als auch das EMG (rechts). In der Abbildung ist zu erkennen, wie der Cut-Off-Wert von 1,0 Hz die organischen und psychogenen Tremores unterscheidet.

Hierbei bestätigte sich, dass die Hälfte der psychogenen Tremores eine Angleichung ihrer Tremorfrequenz an die Tappingfrequenz auf weniger als 1 Hz zeigen. Ein psychogener Tremorpatient zeigte zwar eine Abnahme der Tremorfrequenz um mehr als 0,8 Hz, war jedoch trotz dieser Abnahme noch um mehr als 1 Hz von der Tappingfrequenz entfernt. Diese Beobachtung traf sowohl für die Accelerometrie, als auch für das EMG zu. Bei den organischen Tremores kam es bei keinem der Patienten in der Accelerometrie zu einer solch starken Annäherung an die Tappingfrequenz, außer bei einem Parkinsonpatienten, der im EMG ein Einschwingen seiner Tremorfrequenz in die Tappingfrequenz zeigte. Bei diesem waren jedoch, wie oben schon beschrieben wurde, zwei Peaks im EMG zu verzeichnen. Einer an der kontralateralen Tappingfrequenz, der andere an der ursprünglichen Tremorfrequenz. Auch wurde hier analog zur Statistik bei der Differenz zwischen Tremorfrequenz unter Halten und unter 3 Hz-Tapping (s. **Kap. 3.2.3**) eine einfaktorische Varianzanalyse mit a priori-Kontrasten bezüglich der Differenz zwischen der Tremorfrequenz unter kontralateralem 3 Hz-Tapping und der tatsächlichen Tappingfrequenz durchgeführt, die einen signifikanten Unterschied ($p = 0,002$) zwischen den drei Gruppen ergab.

Auch hier zeigte sich, dass sich die Gruppe der psychogenen Tremores sowohl signifikant von der Gruppe der Parkinsonpatienten ($p = 0,013$) als auch signifikant von der Gruppe der essentiellen Tremorpatienten ($p = 0,000$) unterschied. Die beiden Gruppen der organischen Tremores (PD und ET) unterschieden sich hingegen nicht signifikant voneinander ($p = 0,211$).

Als Gütekriterien eines diagnostischen Tests gelten die Sensitivität und die Spezifität. Die Sensitivität gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Test positiv ausfällt, wenn die Krankheit vorliegt. Bezüglich des Absinkens der ursprünglichen Tremorfrequenz unter kontralateralem 3 Hz-Tapping um mehr als 0,8 Hz errechnet sich die Sensitivität als Quotient aus der Anzahl der psychogenen Tremorpatienten die eine Frequenzänderung um mehr als 0,8 Hz aufweisen ($n = 6$) geteilt durch die Anzahl aller psychogenen Tremorpatienten ($n = 10$). Die Sensitivität entspricht damit für dieses Merkmal 60 %, sowohl in der Accelerometrie als auch im EMG (s. **Tab. 2**). Die Sensitivität bezüglich eines Angleichens der Tremorfrequenz an die Tappingfrequenz auf weniger als 1 Hz beträgt dementsprechend 50 % (s. **Tab. 2**).

Neben einer hohen Sensitivität sollte ein Test jedoch auch eine hohe Spezifität besitzen, also bei einem Patienten mit negativem Sachverhalt auch ein negatives Testergebnis zeigen. Bezüglich des Absinkens der Tremorfrequenz unter kontralateralem 3 Hz-Tapping errechnet sie sich folglich aus der Anzahl der organischen Tremorpatienten ohne ein Absinken von mehr als 0,8 Hz ($n = 20$) geteilt durch alle organischen Tremores ($n = 21$) und beträgt in diesem Fall 95,2 % im EMG und sogar 100 % in der Accelerometrie. Die Spezifität bezüglich des Merkmals der Angleichung der Tremorfrequenz an die Tappingfrequenz auf weniger als 1 Hz beträgt folglich 95,2 % (s. **Tab. 2**) sowohl in der Accelerometrie als auch im EMG. Aufgrund der hohen Spezifität kann man also bei einer Tremorfrequenzänderung um mehr als 0,8 Hz bzw. bei einem Angleichen der Tremor- an die Tappingfrequenz auf weniger als 1 Hz mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem psychogenen Tremor ausgehen, jedoch ist er bei einer geringeren Tremorfrequenzänderung als 0,8 Hz bzw. einem Auseinanderliegen der Tremor- und der Tappingfrequenz unter 3 Hz-Tapping um mehr als 1 Hz nicht sicher auszuschließen.

Einen abschließenden Überblick über die differentialdiagnostischen Sicherheiten der einzelnen Kriterien des Entrainment-Tests bietet die **Tab. 2**.

Tab 2: Übersicht über die differentialdiagnostische Wertigkeit der verschiedenen Unterscheidungskriterien (Abk.: TrF = Tremorfrequenz, TrF (3 Hz) = Tremorfrequenz unter kontralateralem 3 Hz-Tapping, TapF = Tappingfrequenz, OT = organischer Tremor, PT = psychogener Tremor, Cut-off-Wert des Merkmals „Ursprüngliche Tremorfrequenz minus Tremorfrequenz unter 3 Hz-Tapping“ beträgt 0,8 Hz, Cut-off-Wert des Merkmals „Tremorfrequenz unter 3 Hz-Tapping minus der Tappingfrequenz“ beträgt 1 Hz).

Klinische Diagnose	Diagnose im Entrainment-Test (EMG)					
	TrF – TrF(3 Hz)		TrF (3 Hz) – TapF		Links-Rechts-Kohärenz	
	< 0,8 Hz □ OT	> 0,8 Hz □ PT	> 1 Hz □ OT	< 1 Hz □ PT	nicht signifikant □ OT	signifikant □ PT
organischer Tremor (n = 21)	20 (95,2 %)	1 (0 %)	20 (95,2 %)	1 (4,8 %)	12 (57,1 %)	9 (42,9 %)
psychogener Tremor (n = 10)	4 (40,0 %)	6 (60,0 %)	5 (50,0 %)	5 (50,0 %)	2 (20,0 %)	8 (80,0 %)

Aufgrund der Hypothese, dass es psychogenen Tremorpatienten gelingt, 2 unterschiedliche willkürliche Rhythmen gleichzeitig zu generieren, wenn die Frequenzen ganzzahlige Vielfache voneinander darstellen (McAuley and Rothwell 2004; O'Suilleabhain and Matsumoto 1998), haben wir bei den psychogenen Tremores jeweils den Quotienten aus der Tremorfrequenz geteilt durch die Tappingfrequenz berechnet. Ein Quotient von 2 kommt dann zustande, wenn die Tappingfrequenz genau der Hälfte der Tremorfrequenz entspricht. Ferner haben wir analysiert, ob die Patienten mit einem Quotienten von 2 die von uns definierten Kriterien (Absinken der Tremorfrequenz von $> 0,8$ Hz, Angleichung der Tremor- an die Tappingfrequenz auf einen Unterschied von < 1 Hz) unter kontralateralem 3 Hz-Tapping aufwiesen. Die Ergebnisse sind in **Abb. 13** dargestellt.

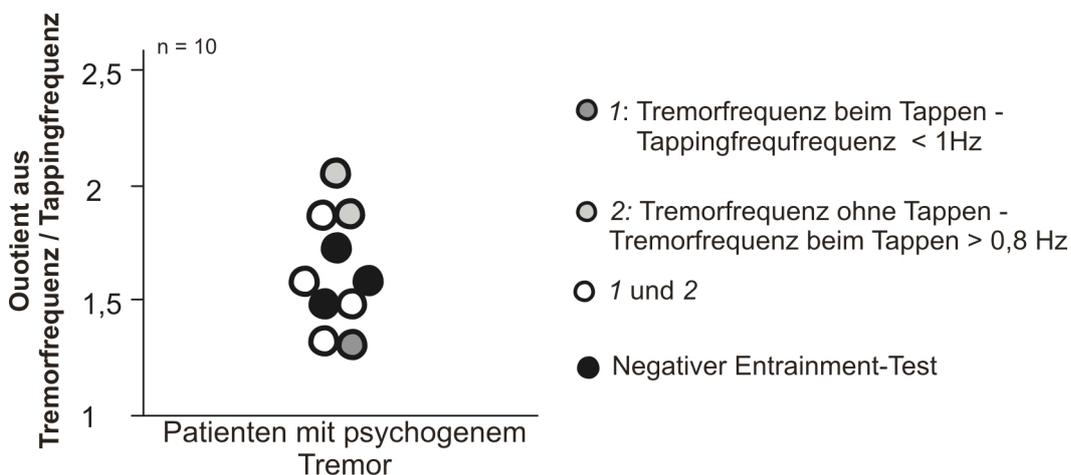


Abb. 13: Zusammenhang zwischen dem Quotienten aus Tremorfrequenz und Tappingfrequenz und der Erfüllung der Diagnosekriterien des Entrainment-Tests (Tremorfrequenzreduktion von $> 0,8$ Hz, Angleichung der Tremor- an die Tappingfrequenz auf einen Unterschied von < 1 Hz) unter kontralateralem 3 Hz- Tapping.

Abbildung 13 zeigt, dass keiner der Patienten exakt mit der Hälfte der ursprünglichen Tremorfrequenz, also der subharmonischen Frequenz, tappt. Die 3 Patienten, die nahe an der

subharmonischen Frequenz tappten, zeigten trotzdem einen positiven Entrainment-Test. Diese 3 Patienten zeigen eine Tremorfrequenzreduktion um mehr als 0,8 Hz, einer der Patienten zeigt zusätzlich noch eine Annäherung der Tremor- an die Tappingfrequenz auf weniger als 1 Hz. Die Patienten, die keines der Kriterien erfüllen, also einen negativen Entrainment-Test zeigen, tappten mit einer Frequenz, die nicht durch Multiplikation mit einer ganzen Zahl in die Tremorfrequenz überführbar ist und somit auch keine subharmonische Frequenz darstellt.

3.2.4 Ablenkbarkeit

Unter dem Begriff „Ablenkbarkeit des Tremors“ werden Veränderungen in den Tremoreigenschaften wie Amplitude, Frequenz, Ausprägung bis hin zum Sistieren des Tremors zusammengefasst, die bei einer Lenkung der Aufmerksamkeit auf eine andere Aufgabe auftreten. Als typische Manöver zur Testung der Ablenkbarkeit gelten rasche, alternierende Bewegungen mit der weniger betroffenen Hand sowie Kopfrechnen (Deuschl et al. 1998), so dass auch kontralaterales Tapping als Ablenkungsmanöver angesehen werden kann. Die Ablenkbarkeit gilt klinisch als bestes Unterscheidungsmerkmal zwischen essentiellen und psychogenen Tremores (Kenney et al. 2007). Diese äußert sich zum einen in einer deutlichen Reduktion der Tremoramplitude, die klinisch detektiert werden kann, zum anderen in einer Zunahme der Variabilität der accelerometrisch gemessenen Tremorfrequenz (Mc Keon et al. 2009; Zeuner et al. 2003).

Um den prozentualen Anteil der Patienten, die unter kontralateralem Tapping eine Ablenkung erfahren haben, abbilden zu können, wurde verglichen, bei wie vielen Patienten ein deutlich sichtbarer Peak an der ursprünglichen Tremorfrequenz unter Haltebedingung und unter 3 Hz-Tapping vorhanden war (**Abb. 14**).

Hierbei zeigte sich, dass alle Patienten unabhängig von ihrer Tremorart unter beiden Bedingungen einen Tremorpeak in der Accelerometrie zeigten. In den EMG-Ableitungen sank die Anzahl der Probanden mit vorhandenem Peak zwar ab, bei den essentiellen Tremores waren es mit nur knapp 63 % am wenigsten Probanden, jedoch konnten mittels eines Chi-Quadrat-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen sowie zwischen reiner Haltebedingung und kontralateralem Tapping gezeigt werden.

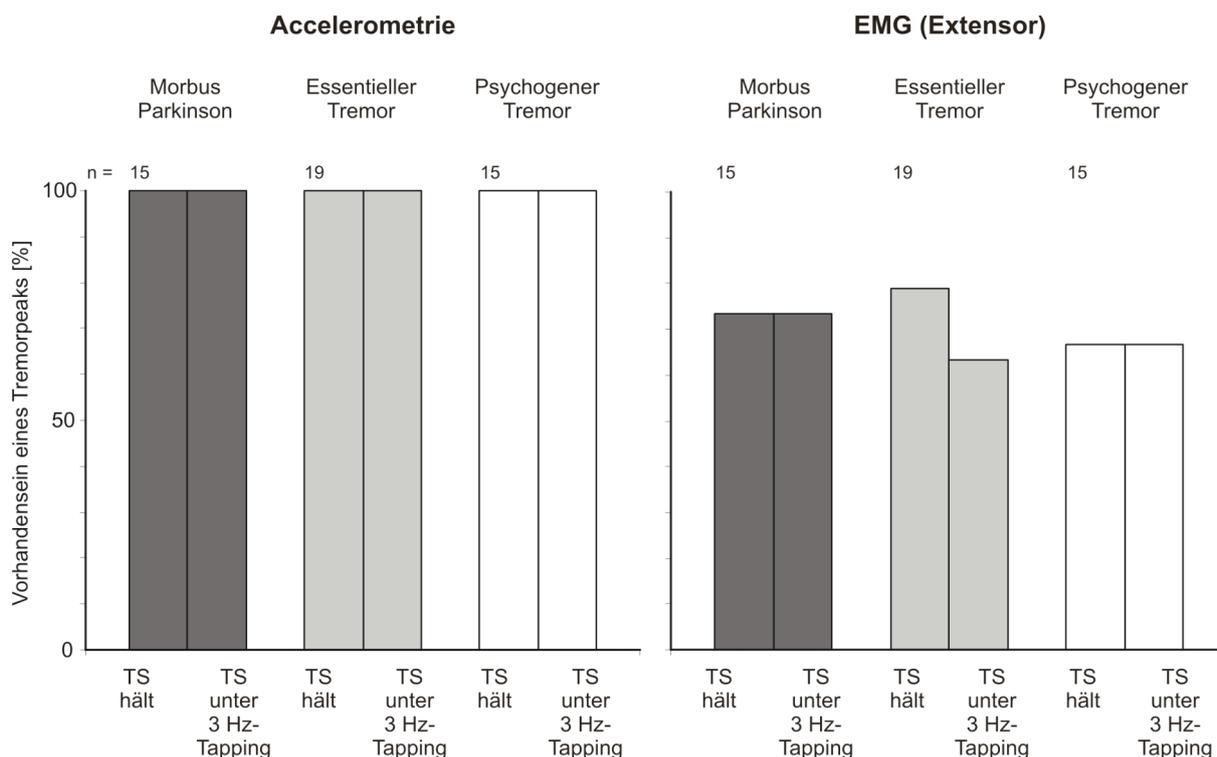


Abb. 14: Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der Patienten, bei denen unter reiner Haltebedingung ein Tremorpeak auf der Tremorseite (TS) nachweisbar war und wie viele Patienten diesen auch unter kontralateralem 3 Hz-Tapping beibehielten im Vergleich für organische (Morbus Parkinson und essentieller Tremor) und psychogene Tremorpatienten. Dargestellt ist sowohl die Accelerometrie (links) als auch das EMG (rechts).

Ein weiteres Indiz für eine Ablenkung des Tremors ist die Veränderung der Halbwertspower als Maß für die Tremoramplitude. **Abbildung 15** zeigt ihren Verlauf unter Haltebedingung und unter kontralateralem 3 Hz-Tapping an. Bei den psychogenen Tremorpatienten wurden die Patienten mit Entrainment, also dem Einschwingen der Tremorfrequenz in die Tappingfrequenz, gesondert betrachtet. Die Differenzen zwischen Halbwertspower mit und ohne Tapping wurden berechnet und mittels einer Friedman-ANOVA statistisch zwischen den Patientengruppen verglichen. Hier fanden sich weder in der Accelerometrie noch im EMG signifikante Unterschiede. Für jede Patientengruppe wurde die Halbwertspower in der Accelerometrie und im EMG mittels des Wilcoxon-Tests verglichen, auch hier fand sich in keinem Fall eine signifikante Änderung der Halbwertspower bei kontralateralem Tapping.

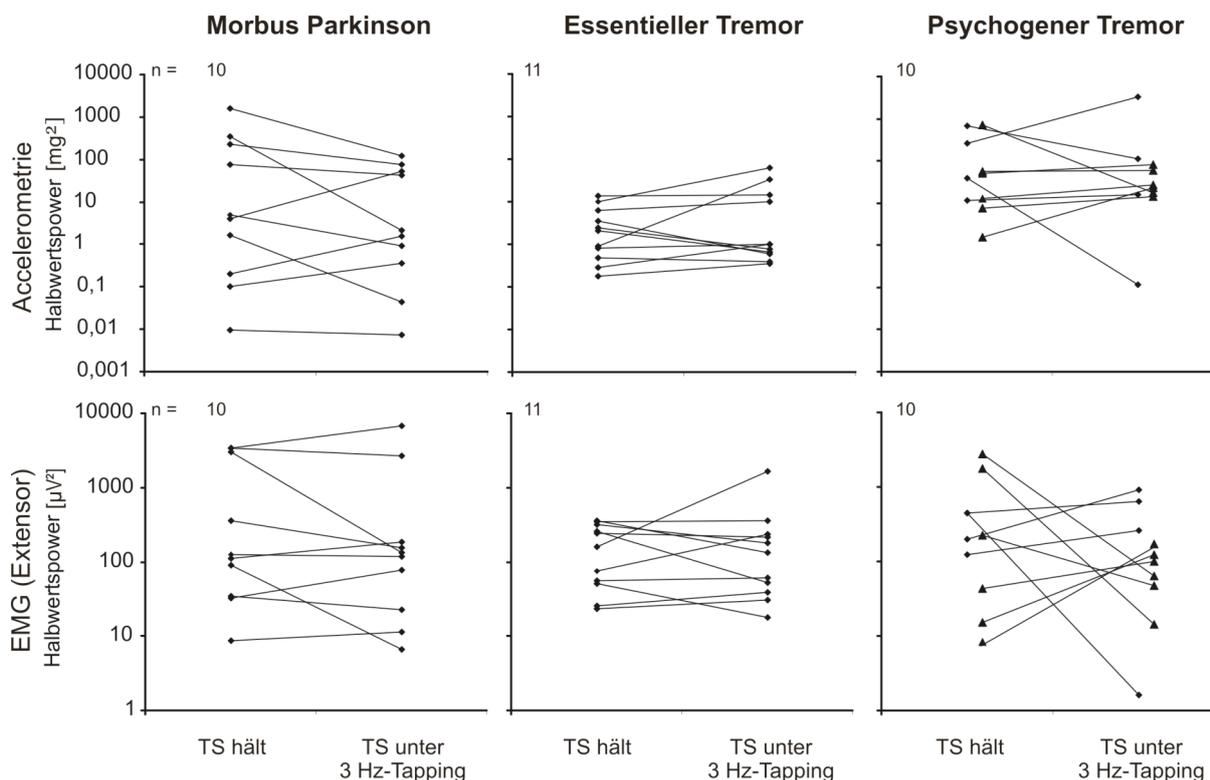


Abb. 15: Darstellung der Halbwertpower als Maß der Amplitudenveränderung der Tremorseite (TS) unter der Haltebedingung und unter 3 Hz-Tapping für organische (Morbus Parkinson und essentiellen Tremor) und psychogene Tremorpatienten im Vergleich. Dargestellt sind sowohl die Accelerometrie (obere Reihe) als auch das EMG (untere Reihe). Bei der Gruppe der psychogenen Tremores sind Patienten, die ein Entrainment (Einschwingen der Tremor- in die Tappingfrequenz) zeigten, leicht nach rechts versetzt und mit einem Dreieckssymbol dargestellt.

Zur Beurteilung der Tremorvariabilität wurden die Halbwertsbreiten unter Haltebedingung und unter 3 Hz-Tapping miteinander verglichen (**Abb. 16**). Hier zeigte der Chi-Quadrat-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen organischen und psychogenen Tremores. Auch konnten innerhalb der Gruppe der psychogenen Tremorpatienten zwischen Patienten mit Entrainment und Patienten ohne Entrainment keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Halbwertsbreite festgestellt werden, so dass in allen drei Patientengruppen von einem konstanten Tremor ohne signifikante Zunahme der Variabilität ausgegangen werden muss.

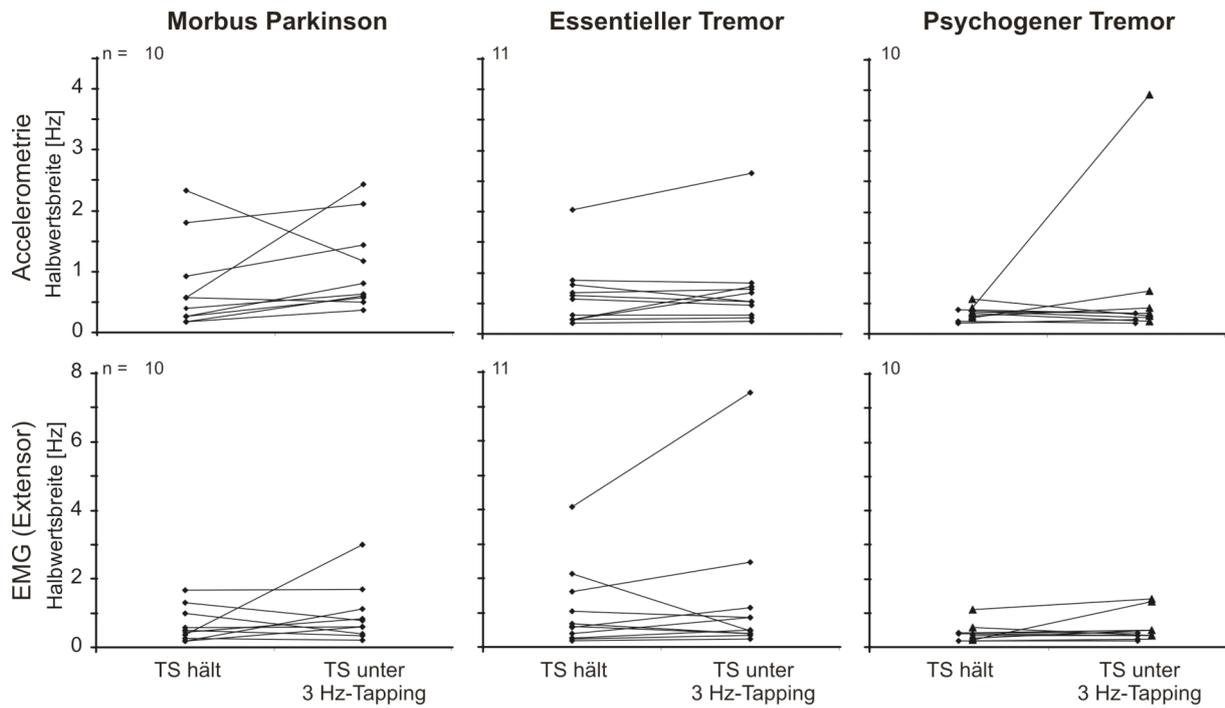


Abb. 16: Darstellung der Halbwertsbreite als Maß der Tremorvariabilität der Tremorseite (TS) unter Haltebedingung und unter 3 Hz-Tapping für organische (Morbus Parkinson und essentieller Tremor) und psychogene Tremorpatienten im Vergleich. Abgebildet sind sowohl die Accelerometrie (obere Reihe) als auch das EMG (untere Reihe). In der Gruppe der psychogenen Tremores sind Patienten mit Entrainment (Einschwingen der Tremor- in die Tappingfrequenz) leicht nach rechts versetzt und durch ein Dreieckssymbol gekennzeichnet.

4 Diskussion

Aus den Ergebnissen dieser Studie lassen sich neue physiologische Aspekte zur Kohärenz und der Aussagekraft von Accelerometer- im Vergleich zu EMG-Ableitungen beim Kohärenz-Entrainment-Test ableiten. Zusammen mit dem Vergleich zwischen organischen und psychogenen Tremores ergeben sich daraus klinisch relevante Rückschlüsse auf die diagnostische Wertigkeit dieses Tests.

4.1 Kritische Bewertung der Methoden

Generell lassen sich die Ursachen für eventuelle Messunterschiede zwischen den einzelnen Probanden in zwei Kategorien einteilen: technisch bedingte und Probanden-abhängige.

Ein technischer Grund für Fehlerquellen ist der Sitz der Elektroden. Um diesen Störeffekt zu minimieren wurden die Elektroden jeweils auf dem angespannten Muskel angebracht, wodurch ein guter Sitz der Elektroden gewährleistet wurde. Alle Signale wurden vor den Aufnahmen gründlich überprüft und alle Messungen eines Probanden wurden in derselben Sitzung und somit derselben Elektrodenplatzierung durchgeführt.

Ein weiteres technisches Problem stellen Artefakte durch die mechanische Übertragung der Tappingbewegungen auf die Gegenseite dar. Deswegen wurde nicht nur die Accelerometrie sondern auch das EMG aufgezeichnet. Dieses wurde zusätzlich noch Hochpass gefiltert bei 50 Hz, so dass Bewegungsartefakte hier keine Rolle mehr spielten, die höherfrequenten EMG-Signale und damit die Tremorbursts selbst aber unvermindert zur Darstellung kamen. Zudem wurde darauf geachtet, dass der Unterarm beim Tappen immer auf der Stuhllehne auflag. Die Kabel wurden im gesamten Verlauf mit Klebestreifen auf der Unterlage befestigt, um das Mitschwingen weitestgehend zu vermeiden.

Obwohl wir nur Patienten mit gut sichtbarem Handtremor in diese Studie aufgenommen haben, gab es doch sehr starke interindividuelle Schwankungen zwischen den Patienten. Einige zeigten während der kurzen Aufnahmedauer von 30 s eine ausgeprägte Tremorvariabilität bzw. -inkonstanz, so dass im Nachhinein die Aufzeichnungen von 5 Parkinson-, 8 essentiellen und 5 psychogenen Tremorpatienten aus der Auswertung ausgeschlossen werden mussten.

Bei dem Tappen unterschiedlicher Frequenzen traten zwei Probleme auf. Zum einen erforderte das Tappen ein gewisses Maß an Konzentration und Ausdauer, so dass es einigen Patienten leichter fiel als anderen. Zum anderen gab es insbesondere unter den Parkinsonerkrankten,

Probanden die aufgrund ihrer Akinese oder ihres Rigors stärkere Probleme hatten, die erforderte Frequenz zu tappen oder konstant durchzuhalten. So kam es trotz identischer Rhythmusvorgaben zu Abweichungen in den Tappingfrequenzen, die sich im Bereich von ± 1 Hz abspielten. Um die Vergleichbarkeit innerhalb der Probandengruppen zu gewährleisten, haben wir vor den eigentlichen Aufzeichnungen das Tappen von unterschiedlichen Frequenzen mit den Probanden geübt. Trotzdem können Ungleichheiten innerhalb der Messungen nicht vollständig ausgeschlossen werden.

4.2 Physiologische Aspekte des Entrainment-Tests

Kommt es bei willkürlichem Tapping der weniger oder nicht vom Tremor betroffenen Seite an einer vom Tremor unabhängigen Frequenz zur Übernahme der Tappingfrequenz auf der Tremorseite oder zur Ausbildung einer Kohärenz zwischen beiden Händen an dieser Tappingfrequenz, so gilt der von McAuley et al. (McAuley and Rothwell 2004) eingeführte ‘Kohärenz-Entrainment-Test’ als positiv. Diese Aktivierung an der kontralateralen Tappingfrequenz wurde von McAuley et al. als Zeichen dafür gewertet, dass der Patient nicht in der Lage ist, das Tapping unabhängig vom kontralateralen Tremor aufrechtzuerhalten, und dass deswegen die Tremorseite in die Tappingfrequenz einschwingt. Das Einschwingen des Tremors auf die Tappingfrequenz spricht für willkürnahe Mechanismen bei der Tremorentstehung und damit gegen einen organischen Tremor, da es unter physiologischen Bedingungen extrem schwierig ist, mit beiden Händen willkürlich vollständig unabhängige Rhythmen aufrechtzuerhalten (McAuley et al. 1998), während organische Tremorrhythmen typischerweise in allen beteiligten Extremitäten weitgehend unabhängig voneinander sind (Ben-Pazi et al. 2001; O'Suilleabhain and Matsumoto 1998; Raethjen, Lindemann et al. 2000). Was allerdings in der Interpretation dieses Tests vernachlässigt wurde, ist die physiologische Spiegelinnervation, die auch für gesunde Personen, aber in verstärktem Ausmaß gerade bei Patienten mit Morbus Parkinson und essentiellen Tremor gut beschrieben ist (Espay et al. 2005; Louis, Rios and Henchcliffe 2009). Während das Einschwingen im Sinne des ‘Kohärenz-Entrainment-Tests’ als Zeichen für die Unfähigkeit, zwei unabhängige Rhythmen aufrechtzuerhalten, eine tatsächliche Änderung der Tremorfrequenz voraussetzt, führt die Spiegelinnervation zu einem zusätzlich zum Tremor auftretenden Rhythmus an der Tappingfrequenz. Je nach Ausmaß einer solchen Spiegelinnervation ist es denkbar, dass sie sowohl die Kohärenzspektren zwischen linker und rechter Seite als auch die Frequenzspektren von EMG und Accelerometrie dominiert und so den falschen Eindruck eines Einschwingens im Sinne eines positiven ‘Kohärenz-Entrainment-Tests’ erweckt. Um das Ausmaß der Spiegelinnervation in

unserem Aufbau zu quantifizieren, untersuchten wir den Effekt von verschiedenen Tappingfrequenzen auf die kontralateralen Frequenzspektren der accelerometrisch und mit dem Oberflächen-EMG gemessenen Zeitreihen sowie deren Links-Rechts-Kohärenz.

4.2.1 Kohärenz bei Normalprobanden und Patienten mit organischem Tremor

Das sensitivste Maß für eine Kopplung zwischen rechtsseitiger und linksseitiger Bewegung stellt die Kohärenz dar. Sobald ein in beiden Accelerometern oder beiden EMG-Ableitungen gleichlaufender Rhythmus auftaucht, wird sich an der Frequenz dieses gleichlaufenden Rhythmus eine signifikante Kohärenz zeigen. In der Tat zeigt sich in unseren Untersuchungen bei Normalprobanden regelmäßig eine kohärente Aktivierung kontralateral zum Tapping an der entsprechenden Tappingfrequenz. Diese Kohärenz fand sich sowohl in der Accelerometrie als auch im EMG. Es ist davon auszugehen, dass diese Links-Rechts-Kohärenz bei Normalprobanden Ausdruck einer physiologischen Spiegelinnervation bzw. physiologischer Spiegelbewegungen ist. Dieses physiologische Phänomen ist gut bekannt und es konnte gezeigt werden, dass schon bei genauer klinischer Beobachtung bei bis zu 70 % aller Normalprobanden eine leichte Spiegelbewegung im Bereich der Hände auftreten kann (Ottaviani et al. 2008). Eine neuere Untersuchung konnte Spiegelbewegungen der Hände bei Normalprobanden allerdings nur in ca. 5 % zeigen (Louis, Rios and Henschliffe 2009). Die deutlichen Unterschiede dieser Ergebnisse dürften einerseits auf den unterschiedlichen subjektiven Einschätzungen der Untersucher und andererseits auf den Unterschieden der untersuchten Hand- und Fingerbewegungen beruhen, zumal das Auftreten von Spiegelbewegungen oder -innervation von der Komplexität und der Anstrengung bei der Bewegung abhängt (Carson 2005; Mayston, Harrison and Stephens 1999). In der vorliegenden Arbeit wurde die Spiegelinnervation bei einer einfachen rhythmischen Tappingbewegung mittels des kontralateralen EMG und der Kohärenz als verlässlichen quantitativen Parametern untersucht. Die Spiegelinnervation bei den Normalprobanden zeigte tatsächlich die Tendenz einer Zunahme mit zunehmender Frequenz. Unter der schnellstmöglichen Tappingfrequenz zeigten ca. 40 % aller Normalprobanden eine Spiegelinnervation im EMG. Übereinstimmend mit den oben zitierten Arbeiten (Carson 2005; Mayston, Harrison and Stephens 1999) fand sich bei weniger anstrengenden, langsameren Tappingfrequenzen (2 und 3 Hz) tendentiell seltener eine Spiegelinnervation (10-20 %). Nur bei etwa der Hälfte der Normalprobanden, bei denen diese Spiegelinnervation in Form einer Kohärenz an der Tappingfrequenz nachweisbar war, trat sie auch so ausgeprägt auf, dass sie im EMG als rhythmische Aktivität, also als Peak, im Power-Spektrum des kontralateralen EMG sichtbar wurde.

Zum zentralen Mechanismus dieser Spiegelinnervation bei Gesunden existiert eine relativ gute Vorstellung. Mehrere Studien konnten zeigen, dass auch einseitige Willkürbewegungen zu einer bilateralen Hirnaktivierung über so genannte „Cross-talks“ führen (Carson 2005; Cincotta and Ziemann 2008; de Oliveira 2002; Heuer et al. 1998; Raethjen et al. 2006; Ziemann et al. 1999). Ein wichtiger Ort für diese Querverbindung scheint das Corpus callosum zu sein (Carson 2005; de Oliveira 2002), wobei es auch Hinweise auf andere, möglicherweise subkortikale Verbindungen gibt, die daran beteiligt sein könnten (Ziemann et al. 1999). Insgesamt sprechen diese Befunde dafür, dass die bilaterale Aktivierung motorischer Kortextareale bei der Bewegungsinitiierung den ‘default-mode’ bei der kortikalen motorischen Kontrolle darstellt und erst die gezielte Hemmung des ipsilateralen motorischen Kortex eine streng einseitige Bewegung erlaubt (Cincotta and Ziemann 2008).

Diese physiologischen Phänomene sind also generell allen Untersuchungen mit dem Entrainment-Test überlagert. Es gibt zudem gute Hinweise darauf, dass die Neigung zu Spiegelbewegungen bei organischen Tremorerkrankungen noch deutlich stärker ausgeprägt ist als bei Gesunden. Bei Patienten mit Morbus Parkinson ist sie seit einiger Zeit bekannt (Espay et al. 2005), und neuere Arbeiten sprechen dafür, dass auch bei fortgeschrittenem essentiellen Tremor vermehrt Spiegelbewegungen auftreten (Louis, Rios and Hinchcliffe 2009). Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass es bei Patienten mit Morbus Parkinson und mit essentiellen Tremor in einem höheren Prozentsatz zu einer Links-Rechts-Kohärenz an der kontralateralen Tappingfrequenz gerade bei niedrigeren Tappingfrequenzen kam (40-60 % bei 2 und 3 Hz- Tapping). Allerdings führte diese Spiegelinnervation nur bei einem Parkinsonpatienten beim 3 Hz-Tapping zu einer über den Tremor dominanten rhythmischen EMG-Aktivität mit entsprechendem Peak im Power-Spektrum des EMG, war also bei fast allen Patienten ausschließlich im Kohärenzspektrum eindeutig erkennbar.

Insgesamt zeigen die vorliegenden Ergebnisse in Zusammenschau mit verschiedenen Vorarbeiten, dass sowohl physiologische als auch pathologisch verstärkte Spiegelinnervationen die Interpretation des Kohärenz-Entrainment-Tests erschweren können. Es wird aber gezeigt, dass bei langsameren Tappingbewegungen (2 und 3 Hz) weniger Spiegelinnervation auftritt, und dass bei einer Betrachtung der Frequenzen im Power-Spektrum trotz kontralateralen Tappings die Tremorfrequenz unverändert der dominante Peak im Spektrum bleibt. Die Kohärenz dagegen wird als sensitives Maß sehr stark von dem physiologischen Phänomen der Spiegelinnervation beeinflusst. Um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden, sind im quantitativen Entrainment-Test also langsamere Tappingfrequenzen den schnellstmöglichen Tappingfrequenzen sowie die reine Frequenzanalyse der Kohärenzanalyse vorzuziehen.

4.2.2 Accelerometrie im Vergleich zum EMG

Neben dem beschriebenen neuronalen ‘Cross-talk’ zwischen linker und rechter Hand, der für die im EMG gemessene Spiegelinnervation verantwortlich sein dürfte (Carson 2005; Cincotta and Ziemann 2008), kommt es bei rhythmischen Bewegungen mit ausreichender Amplitude mit der einen Hand unweigerlich zu einem mechanischen ‘Cross-talk’ zur Hand auf der Gegenseite, der zu einer kleinen, aber häufig sogar sichtbaren Mitbewegung der gegenseitigen Hand führt. Möglicherweise sind diese mechanischen Mitbewegungen in Abhängigkeit von den untersuchten Bewegungen der Grund für die erhebliche Varianz bei der Angabe der Häufigkeit von physiologischen Spiegelbewegungen in der Literatur (Louis, Rios and Henschliffe 2009; Ottaviani et al. 2008). Da diese mechanische Mitbewegung direkt von der eigentlichen Willkürbewegung der gegenüberliegenden Hand angetrieben wird, ist sie kohärent und hat exakt die gleiche Frequenz. Dieses rein mechanische Phänomen kann mit Bewegungsaufnehmern auf der Hand (Accelerometern) direkt gemessen werden, wobei die gemessene Bewegung immer sowohl die neuronale Komponente der Spiegelbewegung als auch die hier beschriebene mechanische Komponente beinhaltet. Aus dem Vergleich zwischen dem Ausmaß der mit dem EMG gemessenen Spiegelinnervation und der mit dem Accelerometer gemessenen Spiegelbewegung kann allerdings der Beitrag des mechanischen ‘Cross-talk’ gegenüber dem des neuronalen ‘Cross-talk’ abgeschätzt werden. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass eine Kohärenz zwischen linker und rechter Hand an der einseitigen Tappingfrequenz signifikant häufiger in den Accelerometermessungen als in den EMG-Messungen auftrat. Das galt für alle Tappingfrequenzen sowohl für die Normalprobanden als auch für die Patienten mit essentiellen Tremor oder Morbus Parkinson. Auch in der reinen Frequenzanalyse zeigte sich, dass die der Tappingbewegung gegenüberliegende Hand ihre accelerometrische Frequenz häufiger der Tappingfrequenz annäherte als die EMG-Frequenz. Allerdings war dieser offensichtlich mechanische Effekt bei den Normalprobanden sehr viel ausgeprägter als bei den Patienten mit organischem Tremor.

Bei der schnellstmöglichen rhythmischen Bewegung wird bei fast allen Normalprobanden die dominante Frequenz von der Mitbewegung der anderen Hand mitbestimmt. Dies war nur bei 3 Patienten mit essentiellen Tremor und bei keinem der Patienten mit Morbus Parkinson der Fall. So sehr der mechanische ‘Cross-talk’ also die Kohärenzanalyse beeinflusst und zu einer Frequenzänderung bei Normalprobanden führt, so gering ist der Einfluss auf die accelerometrisch gemessenen dominanten Tremorfrequenzen bei organischen Tremores. Insgesamt sprechen die vorliegenden Ergebnisse zwar dafür, den quantitativen Entrainment-Test mit dem EMG und nicht mit dem Accelerometer durchzuführen, der mechanische Effekt auf die

dominante Frequenz im accelerometrischen Powerspektrum bei pathologischen Tremores scheint aber gering zu sein. Die Kohärenzanalyse wird deutlich von der mechanischen Überleitung beeinflusst und scheint als Maß für ein Entrainment wiederum problematisch.

4.3 Differentialdiagnostische Aspekte des Entrainment-Tests

Im Rahmen der physiologischen Betrachtung der Effekte einer einseitigen rhythmischen Willkürbewegung auf die kontralaterale Hand wurden mögliche Einflussfaktoren, die eine Interpretation des quantitativen Entrainment-Tests erschweren können, diskutiert. Im Folgenden soll nun die Bedeutung dieser Effekte beim Einsatz des quantitativen Entrainment-Tests in der Differentialdiagnostik zwischen organischen und psychogenen Tremores besprochen werden.

4.3.1 Auswahl der Tappingfrequenz

Die theoretische Basis des Entrainment-Tests ist, dass Normalprobanden kaum in der Lage sind, in beiden Händen zwei unabhängige Rhythmen willentlich zu erzeugen (McAuley and Rothwell 2004). Im Entrainment-Test sollte die Tappingfrequenz daher tatsächlich unabhängig und keine ganzzahlige Vielfache der Tremorfrequenz sein, denn es gibt Hinweise, dass diese sogenannten ‚harmonischen‘ Frequenzen deutlich einfacher als gänzlich andere unabhängige Rhythmen parallel aufrechterhalten werden können (O'Suilleabhain and Matsumoto 1998). Die Frequenz der Mehrzahl der schweren psychogenen und organischen Tremores liegt zwischen 4 und 6 Hz, wobei die Verteilung der Frequenzen bei allen pathologischen Tremorformen recht breit ist (Deuschl, Bain and Brin 1997). Um also sicher zu vermeiden, dass die Tappingfrequenz der ersten Subharmonischen (der Hälfte) der Tremorfrequenz entspricht, müsste die Tappingfrequenz in Abhängigkeit von der pathologischen Tremorfrequenz individuell vorgegeben werden. Der Tappingfrequenz sind allerdings natürliche Grenzen gesetzt, da die maximale willkürlich aufrechtzuerhaltende Tappingfrequenz auch bei Gesunden in der Regel bei 4-5 Hz liegt, das entspricht den maximalen Tappingfrequenzen, die in der vorliegenden Arbeit von den Normalprobanden nach Aufforderung zum schnellstmöglichen Tapping erreicht wurden. Bei Tremorpatienten lag diese Maximalfrequenz fast immer darunter. Außerdem zeigte sich in den vorliegenden Untersuchungen, dass trotz der kontinuierlichen Vorgabe sowohl Patienten als auch Normalprobanden die Frequenz nicht genau trafen, so dass sich eine relativ breite Verteilung der Tappingfrequenzen ergab. Es ist gut dokumentiert, dass die Frequenzen bei organischen und besonders bei psychogenen Tremores auch spontan und über kurze Zeiträume variieren (Deuschl et al. 2001; O'Suilleabhain and Matsu-

moto 1998; Zeuner et al. 2003). So erscheint die Festlegung der optimalen individuellen Tappingfrequenz ohnehin schwierig und die standardisierte Anwendung des quantitativen Entrainment-Tests würde dadurch erheblich erschwert. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit eine feste Tappingfrequenz von 3 Hz gewählt. Diese Frequenz ist einerseits so niedrig, dass sie von den meisten Probanden und Patienten noch gut willkürlich aufrechterhalten werden konnte, auf der anderen Seite ist sie aber auch so hoch, dass sie nur bei höherfrequenten Tremores um 6 Hz im Bereich der ersten subharmonischen liegt. In der Tat zeigte sich in den vorliegenden Daten, dass keiner der Patienten mit psychogenem Tremor mit exakt der halben Tremorfrequenz tappte. Und bei den 3 Patienten, bei denen die Tappingfrequenz dicht an der Hälfte der Tremorfrequenz lag, zeigte sich in allen Fällen ein klarer Einfluss des kontralateralen Tappings auf die Tremorfrequenz im Sinne eines deutlichen Absinkens in Richtung der Tappingfrequenz. In der untersuchten Patientengruppe war also bei keinem der Fälle der quantitative Entrainment-Test allein deshalb negativ, weil die Tappingfrequenz nahe an der ersten Subharmonischen der ursprünglichen Tremorfrequenz lag. Somit erscheint das hier gewählte standardisierte Vorgehen mit fest vorgegebener Tappingfrequenz von 3 Hz gerechtfertigt und es erleichtert die Durchführung des quantitativen Entrainment-Tests als Bestandteil der quantitativen Tremoranalyse erheblich. Dieses Ergebnis deckt sich in diesem Punkt mit einer vorhergehenden Arbeit, die ebenfalls die Frequenz von 3 Hz als am besten geeignet für diese Art der Untersuchung fand (Zeuner et al. 2003).

4.3.2 Differenzierung zwischen organischen und psychogenen Tremores

Unsere Ergebnisse zeigten eine deutliche Änderung der Tremorfrequenz bei den psychogenen Tremores unter kontralateralem 3 Hz-Tapping im Vergleich zu den organischen Tremores. Das konnte sowohl in der Accelerometrie als auch in den EMG-Ableitungen nachgewiesen werden.

Vergleicht man dabei die Tremorfrequenz unter beidseitiger Haltebedingung und unter kontralateralem 3 Hz-Tapping, so zeigten 60 % der psychogenen Tremorpatienten eine Reduktion ihrer Tremorfrequenz um mehr als 0,8 Hz. Zusätzlich glichen 83,3 % dieser psychogenen Tremores ihre Tremorfrequenz auf weniger als 1 Hz der Tappingfrequenz an, und zeigten damit ein deutliches Entrainment. Dies unterstützt die These von O'Suilleabhain und Matsumoto (1998), dass psychogene Tremores entweder die Tappingfrequenz adaptieren oder der Tremor diskontinuierlich wird. Bei den organischen Tremores hingegen kam es nur bei einem Patienten zu einem Entrainment. Dieser wies jedoch neben dem Peak an der Tappingfrequenz auch noch einen weiteren, wenn auch schwächeren Peak an seiner ursprünglichen Tremorfrequenz auf. Das entspricht der These von McAuley et al. (1998), die

quenz auf. Das entspricht der These von McAuley et al. (1998), die zeigten, dass es zwar auch bei organischen Tremores zur Ausbildung eines Peaks und einer Kohärenz an der Tappingfrequenz kommen kann, dass jedoch der Peak an der eigentlichen Tremorfrequenz weiterhin vorhanden, und dass dort keine Kohärenz zwischen beiden Händen festzustellen ist.

Das Entrainment kann auf zwei Wegen zustande kommen: Einerseits kann die Tremorfrequenz so weit absinken, dass es zur Angleichung an die Tappingfrequenz kommt. Als Ursache hierfür wäre die starke Konzentration auf das Tapping denkbar, die es den Patienten nicht ermöglicht, ihren Tremor parallel aufrechtzuerhalten. Andererseits kann sich jedoch auch die Tappingfrequenz an die Tremorfrequenz angleichen. So zeigten unsere organischen Tremorpatienten im Durchschnitt bei einer Frequenzvorgabe von 3 Hz eine Tappingfrequenz von 2,7 Hz, während die psychogenen Tremores im Durchschnitt eine Tappingfrequenz von 3,4 Hz aufwiesen und damit deutlich schneller tappten. Insbesondere die psychogenen Tremorpatienten, die kein Entrainment zeigten, tappten mit einer Frequenz oberhalb von 3,4 Hz. Damit scheint es diese erhöhte Tappingfrequenz den psychogenen Tremorpatienten zu erleichtern, parallel zum Tremor zu tappen, weil es hierbei zu einer ausreichenden Annäherung der beiden Grundfrequenzen kommt, die notwendig ist, um zwei unterschiedliche Rhythmen in beiden Händen parallel zu tappen (McAuley and Rothwell 2004).

Wir konnten durch unsere Ergebnisse die Aussage von O'Suilleabhain und Matsumoto (1998) sowie Zeuner (2003) nicht stützen, dass der Tremor diskontinuierlich bzw. variabler wird und sich die Tremoramplitude ändert, sofern die psychogenen Tremorpatienten kein Entrainment zeigen. So ließ sich weder anhand der Halbwertspower eine vermehrte Amplitudenveränderung, noch anhand der Halbwertsbreite eine verstärkte Tremorvariabilität bei den psychogenen Tremores nachweisen. Psychogene Tremorpatienten ohne Entrainment verhielten sich identisch zu den organischen Tremores und blieben mit ihrer Tremorfrequenz konstant bzw. sanken nur geringfügig ab ($< 0,8$ Hz). Diese Aufspaltung der psychogenen Tremores in zwei Gruppen, einer mit und einer ohne Entrainment wurde bereits in einer früheren Arbeit anhand einer Analyse an Patienten mit bilateralem psychogenem Tremor beschrieben (Raethjen et al. 2004). Möglicherweise sind die Mechanismen, mit denen der psychogene Tremor in diesen beiden Gruppen aufrecht erhalten wird, unterschiedlich (Raethjen et al. 2004). Für die breite diagnostische Anwendung ist die Analyse des spontanen Tremors auf beiden Seiten allerdings nicht geeignet, da die Mehrzahl der Patienten mit psychogenem Tremor einen einseitigen oder zumindest stark asymmetrischen Tremor aufweisen. In diesen Fällen hilft nur die hier be-

schriebene Untersuchung des Entrainments auf eine Willkürbewegung an anderer Frequenz auf der nicht oder kaum betroffenen Seite weiter.

Bei den verschiedenen Auswertungen des quantitativen Entrainment-Tests zeigte sich, dass die reine Kohärenzanalyse, bei der eine signifikante Kopplung zwischen linker und rechter Hand an der Tappingfrequenz als positives Testergebnis interpretiert wird, zwar eine relativ hohe Sensitivität von 80 % hat, die Spezifität aber nur bei knapp 60 % liegt. Da sich aus der Diagnose eines psychogenen Tremors aber schwerwiegende Konsequenzen bezüglich weiterer Behandlung und Diagnostik ergeben, ist ein diagnostischer Test nur dann klinisch einsetzbar, wenn die Sicherheit, mit der die Psychogenese diagnostiziert wird, möglichst hoch bzw. die Rate der falsch positiven Testergebnisse möglichst gering ist. Diese Sicherheit spiegelt sich in der Spezifität wieder, die mit 60 % bei der reinen Kohärenzanalyse sicher nicht ausreicht.

Entsprechend dem Grundsatz der möglichst hohen Spezifität wurden die Cut-off-Werte für die Frequenzänderungen des Tremors unter kontralateralem 3 Hz Tapping so gewählt, dass nur einzelne Extremwerte bei den organischen Tremores noch im positiven Bereich liegen. Wendet man diese Werte auf die vorliegenden Daten an, wird eine Spezifität von über 95 % erreicht, bei einer gleichzeitigen Sensitivität zwischen 50 und 60 %. Diese Ergebnisse unterschieden sich erwartungsgemäß kaum, wenn die Annäherung an die Tappingfrequenz in Form der Reduktion der Tremorfrequenz gegenüber der ursprünglichen Tremorfrequenz oder in Form des Unterschieds zwischen Tremorfrequenz unter Tapping und der Tappingfrequenz gemessen wurde. Allerdings war bei gleicher Spezifität der beiden Maße in der hier untersuchten Patientengruppe die Änderung (Reduktion) der Tremorfrequenz sensitiver als der absolute Unterschied zwischen Tappingfrequenz und Tremorfrequenz unter kontralateralem Tapping (60 % vs. 50 %). Aus theoretischen Überlegungen heraus ist aber davon auszugehen, dass gerade auch die Spezifität der Frequenzreduktion unter Tapping in größeren Patientenkollektiven höher sein dürfte als die des Frequenzunterschieds zwischen Tappingfrequenz und Tremorfrequenz, denn dieses zuletzt angeführte Maß bezieht die ursprüngliche Tremorfrequenz nicht mit ein. Dadurch kann es bei Patienten, die eine sehr niedrige Tremorfrequenz haben und die zudem mit einer relativ hohen Frequenz kontralateral tappen, auch ohne tatsächliche Änderung der Tremorfrequenz im Sinne eines Entrainments ($> 0,8$ Hz), zu einem falsch positiven Ergebnis kommen.

Insgesamt erscheint also die Reduktion der Tremorfrequenz in Richtung der Tappingfrequenz als das beste Maß, um das Entrainment zu quantifizieren. Dabei bestätigt der geringe Unter-

schied zwischen der Tappingfrequenz und der Tremorfrequenz beim Tappen, dass es sich tatsächlich um eine Anpassung an die Tremorfrequenz, also ein Entrainment, handelt.

Der Vergleich zwischen Accelerometrie und EMG zeigt keine relevanten Unterschiede bei der Betrachtung der Frequenzänderung. Die Cut-off-Werte, die zwischen einem positiven und negativen Test mit möglichst hoher Spezifität trennen, unterschieden sich nicht für das EMG und die Accelerometrie, und die Spezifität ist aufgrund eines Ausreißers bei den EMG-Daten sogar höher für die Accelerometrie (95 % vs. 100 %). Wie bereits eingangs diskutiert, spielt der mechanische 'Cross-talk' in den Accelerometerableitungen bei der reinen Betrachtung der dominanten Frequenzen im Powerspektrum bei pathologischen Tremores also keine wesentliche Rolle.

In der Zusammenschau aller hier präsentierten Daten lässt sich für den diagnostischen Einsatz des quantitativen Entrainment-Tests also sagen, dass die Spezifität einer signifikanten Links-Rechts-Kohärenz an der kontralateralen Tappingfrequenz zu gering ist, um eine klinisch verwertbare Aussage zu erhalten, egal ob das EMG oder die Accelerometrie analysiert wird. Die Annäherung der Tremorfrequenz an die Tappingfrequenz dagegen hat bei entsprechend konservativer Wahl des diagnostischen Cut-off-Wertes eine hohe Spezifität (95-100 %), wobei nur 50-60 % der Patienten mit psychogenem Tremor mit diesem Test detektiert werden können. Ein auf diese Weise positiver Test spricht also mit großer Sicherheit für einen psychogenen Tremor, während im negativen Fall ergänzende klinische Kriterien notwendig sind, um eine Psychogenese sicher ausschließen zu können (Fahn and Williams 1988; Shill and Gerber 2006).

4.4 Ausblick

Diese Untersuchung stellt eine Pilotstudie dar, auf deren Grundlage weitere Studien zu differentialdiagnostischen Kriterien für organische und psychogene Tremores durchgeführt werden können. Auch wenn die vorliegenden Daten erste Hinweise für die diagnostische Wertigkeit des quantitativen Entrainment-Tests liefern, sind weitere Untersuchungen an größeren Patientengruppen notwendig, um die hier gezogenen Schlussfolgerungen zu untermauern. Da es sich beim psychogenen Tremor um eine relativ seltene Erkrankung handelt, wird dies nur über einen längeren Zeitraum und unter Einbeziehung mehrerer Bewegungsstörungenzentren möglich sein.

5 Zusammenfassung

Der psychogene Tremor stellt die häufigste psychogene Bewegungsstörung in der Neurologie dar. Die Abgrenzung von organischen Tremorformen ist oft schwierig. Neuere diagnostische Ansätze nutzen die Tatsache, dass der psychogene Tremor im Gegensatz zu organischen Tremorformen nicht unabhängig von einer kontralateralen willkürlichen Handbewegung aufrechterhalten werden kann. So führt eine kontralateral zum psychogenen Tremor ausgeführte Bewegung zu einem Einschwingen (Entrainment) des Tremors auf die Frequenz dieser Bewegung. Dieses Entrainment-Phänomen wurde immer wieder beschrieben und auch quantifiziert, der genaue diagnostische Wert der quantitativen Messung dieses Phänomens in der Abgrenzung von organischen Tremores ist aber nicht bekannt.

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst der Einfluss von kontralateralen Willkürbewegungen verschiedener Frequenzen (2 Hz, 3 Hz, so schnell wie möglich) auf den mit Beschleunigungsaufnehmern auf dem Handrücken (Accelerometer) und mittels Oberflächen-EMG von den Handextensoren abgeleiteten Tremor bei 11 Normalprobanden, 10 Patienten mit Morbus Parkinson und 10 mit essentiellen Tremor untersucht. Sowohl die Kopplung (Kohärenz) zwischen linker und rechter Hand als auch die Frequenzen wurden ohne und mit kontralateraler Willkürbewegung mittels Spektralanalyse und Kreuzspektralanalyse ermittelt und verglichen. Im zweiten Schritt wurde dieselbe Analyse bei 10 Patienten mit psychogenem Tremor allerdings nur bei einer kontralateral willkürlich aufrechterhaltenen Frequenz von 3 Hz durchgeführt und mit den Ergebnissen bei den organischen Tremores verglichen.

In der Kohärenzanalyse zeigte sich, dass sich sowohl bei einer Reihe von Normalprobanden als auch bei den Patienten mit organischen Tremores eine Kopplung zwischen der willkürlichen Frequenz auf der Gegenseite und der gemessenen Seite aufbaute. Dieser Effekt war besonders stark bei der schnellstmöglichen willkürlichen Frequenz und bei den Normalprobanden und den Tremorpatienten mit ähnlicher Häufigkeit zu finden. In der Accelerometrie fand sich diese Links-Rechts-Kohärenz erheblich häufiger als im EMG (70 %:10 % vs. 40 %:60 %), was für einen mechanischen Effekt der kontralateralen Bewegung auf die Gegenseite spricht. In der Frequenzanalyse zeigte sich im EMG nur bei 3 Normalprobanden und keinem Tremorpatienten ein Einfluss auf die kontralaterale Tremorfrequenz. In der Accele-

rometrie fand sich nur bei der schnellstmöglichen Willkürbewegung ein Einschwingen der Tremorfrequenz bei 3 Patienten mit essentiellen Tremor.

Im Vergleich zwischen psychogenen und organischen Tremores führte die kontralaterale Willkürbewegung mit 3 Hz zu einer signifikanten Links-Rechts-Kohärenz an der Bewegungsfrequenz bei ca. 80 % der organischen sowie psychogenen Fälle in der Accelerometrie. Im EMG lag die Kohärenz bei nur 40-50 % der organischen aber weiterhin bei 80 % der psychogenen Tremores. In der Frequenzanalyse fand sich eine Reduktion der Tremorfrequenz in Richtung der kontralateralen willkürlichen Bewegungsfrequenz für 50-60 % der psychogenen und weniger als 5 % der organischen Tremorpatienten, sowohl bei der accelerometrischen Messung als auch im EMG.

Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass die Links-Rechts-Kohärenz sehr empfindlich auch geringe Spiegelinnervationen detektiert, wie sie auch bei Gesunden vorkommen können. Bei der Analyse der accelerometrisch erhobenen Daten kommt der Effekt einer mechanischen Überleitung hinzu, so dass eine signifikante Kohärenz an der Frequenz der rhythmischen Willkürbewegung ein recht unspezifisches Phänomen darstellt. Die Tremorfrequenz dagegen war gegenüber den Einflüssen einer leichten physiologischen Spiegelinnervation und dem mechanischen Effekt kaum anfällig und blieb bei organischen Tremores weitgehend konstant. Entsprechend war die Links-Rechts-Kohärenz ein wenig spezifisches Zeichen für einen psychogenen Tremor (EMG: 60 %, Accelerometer: 20 %). Die Frequenzänderung des Tremors in Richtung der willkürlichen Bewegungsfrequenz war dagegen ein hochspezifisches Zeichen für eine Psychogenese (Spezifität > 95 %), unabhängig davon ob die Frequenzänderung mit dem EMG oder dem Accelerometer gemessen wurde. Die Sensitivität dieses Zeichens lag allerdings nur bei 50-60 %.

Auch wenn größere Patientenkollektive nötig sind, um sichere Aussagen bezüglich der diagnostischen Aussagekraft dieses Tests zu machen, sprechen die präsentierten Daten dafür, dass die einfache accelerometrische Frequenzanalyse mit und ohne 3 Hz-Bewegung der kontralateralen Hand mit hoher Spezifität ein pathologisches Entrainment als Hinweis auf einen psychogenen Tremor detektieren kann. Allerdings lässt sich ein psychogener Tremor auf diese Weise nicht ausschließen. Dafür sind andere, klinische Kriterien für eine psychogene Bewegungsstörung und einen psychogenen Tremor von Bedeutung.

6 Literaturverzeichnis

- Bain, P, Brin, M, Deuschl, G, Elble, R, Jankovic, J, Findley, L, Koller, B and Pahwa, R 2000, 'Criteria for the diagnosis of essential tremor', *Neurology*, vol. 54 (Suppl. 4), p. 57.
- Ben-Pazi, H, Bergmann, H, Goldberg, JA, Giladi, N, Hansel, D, Reches, A and Simon, ES 2001, 'Synchrony of rest tremor in multiple limbs in parkinson's disease: evidence for multiple oscillators', *Neural Transmission*, vol. 108, no. 3, pp. 287-96.
- Bhatia, KP and Schneider, SA 2007, 'Psychogenic Tremor and related disorders', *Journal of Neurology*, vol. 254, no. 5, pp. 569-74.
- Carson, RG 2005, 'Neural pathways mediating bilateral interactions between the upper limbs', *Brain Research Reviews*, vol. 49, pp. 641-62.
- Cincotta, M and Ziemann, U 2008, 'Neurophysiology of unimanual motor control and mirror movements', *Clinical Neurophysiology*, vol. 119, pp. 744-62.
- de Oliveira, SC 2002, 'The neuronal basis of bimanual coordination: recent neurophysiological evidence and functional models', *Acta Psychologica*, vol. 110, pp. 139-59.
- Deuschl, G, Bain, P and Brin, M 1997, 'Consensus-statement of the Movement Disorder Society on Tremor', *Movement Disorders* vol. 23, pp. 2-23.
- Deuschl, G, Köster, B, Lücking, CH and Scheidt, C 1998, 'Diagnostic and Pathophysiological Aspects of Psychogenic Tremors', *Movement Disorders*, vol. 13, no. 2, pp. 294-302.
- Deuschl, G, Krack, P, Lauk, M and Timmer, J 1996, 'Clinical Neurophysiology of Tremor', *Clinical Neurophysiology*, vol. 12, no. 2, pp. 110-21.
- Deuschl, G, Raethjen, J, Lindemann, M and Krack, P 2001, 'The Pathophysiology Of Tremor ', *Muscle & Nerve*, vol. 24, pp. 716-35.
- Espay, AJ, Li, JY, Johnston, L, Chen, R and Lang, AE 2005, 'Mirror movements in parkinsonism: evaluation of a new clinical sign', *Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 76, pp. 1355-9.
- Factor, SA, Podskalny, GD and Molho, ES 1995, 'Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics', *Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 59, pp. 406-12.
- Fahn, S and Williams, D 1988, 'Psychogenic Dystonia', *Advances in Neurology*, vol. 50, pp. 431-55.
- Farkas, Z, Szirmai, I and Kamondi, A 2006, 'Impaired rhythm generation in essential tremor', *Movement Disorders*, vol. 21, no. 8, pp. 1196-9.
- Findley, LJ 1996, 'Classifications of Tremors', *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 13, no. 2, pp. 122-32.

- Halliday, DM, Rosenberg, JR, Amjad, AM, Breeze, P, Conway, BA and Farmer, SF 1995, 'A framework for the analysis of mixed time series/point process data- Theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms ', *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 64, no. 2-3, pp. 237-78.
- Heuer, H, Spijkers, W, Kleinsorge, T, van der Loo, H and Steglich, C 1998, 'The Time course of cross-talk during the simultaneous specification of bimanual movement amplitudes', *Experimental Brain Research*, vol. 118, pp. 381-92.
- Hughes, AJ, Daniel, SE, Kilford, L and Less, AJ 1992, 'Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases', *Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 55, pp. 181-4.
- Jankovic, J, Vuong, KD and Thomas, M 2006, 'Psychogenic Tremor: Long-Term Outcome', *CNS Spectrums*, vol. 11, no. 7, pp. 501-8.
- Journee, HL 1983, 'Demodulation of amplitude modulated noise: a mathematical evaluation of a demodulator for pathological tremor EMG's ', *IEEE Transactions on bio-medical engineering*, vol. 30, no. 5, pp. 304-8.
- Kelly, J, Taggart, HM and McCullagh, P 1995, *Normal and abnormal tremor in the elderly*, Handbook of tremor disorders, Findley, LJ; Koller, WC.
- Kenney, C, Diamond, A, Mejia, N, Davidson, A, Hunter, C and Jankovic, J 2007, 'Distinguishing psychogenic and essential tremor', *Neurological Sciences*, vol. 263, pp. 94-9.
- Kumru, H, Begeman, M, Tolosa, E and Valls-Sole, J 2007, 'Dual Task Interference in Psychogenic Tremor', *Movement Disorders*, vol. 22, no. 14, pp. 2077-82.
- Kumru, H, Valls-Sole, J, Valldeoriola, F, Marti, MJ, Sanegre, MT and Tolosa, E 2004, 'Transient arrest of psychogenic tremor induced by contralateral ballistic movements', *Neuroscience Letters*, vol. 370, no. 2-3, pp. 135-9.
- Lauk, M, Timmer, J, Lübbing, CH, Honerkamp, J and Deuschl, G 1999, 'A software for recording and analysis of human tremor', *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 60, no. 1, pp. 65-77.
- Louis, ED, Rios, E and Hinchcliffe, C 2009, 'Mirror Movements in Patients with Essential Tremor', *Movement Disorders*, vol. 24, no. 15, pp. 2211-7.
- Mayston, MJ, Harrison, LM and Stephens, JA 1999, 'A Neurophysiological Study of Mirror Movements in Adults and Children', *Annals of Neurology*, vol. 45, pp. 583-94.
- Mc Keon, A, Ahlskog, JE, Bower, JH, Josephs, KA and Matsumoto, JY 2009, 'Psychogenic Tremor: Long Term Prognosis in Patients with Electrophysiologically-Confirmed Disease ', *Movement Disorders*, vol. 24, no. 1, pp. 72-6.
- McAuley, J and Rothwell, J 2004, 'Identification of Psychogenic, Dystonic, and Other Organic Tremors by a Coherence Entrainment Test', *Movement Disorders*, vol. 19, no. 3, pp. 253-67.

- McAuley, J, Rothwell, J, Marsden, C and Findley, L 1998, 'Electrophysiological aids in distinguishing organic from psychogenic tremor', *Neurology*, vol. 50, no. 6, pp. 1882-4.
- O'Suilleabhain, PE and Matsumoto, JY 1998, 'Time-frequency analysis of tremors', *Brain*, vol. 121, pp. 2127-34.
- Ottaviani, D, Tiple, D, Suppa, A, Colosimo, C, Fabbrini, G, Cincotta, M, Defazio, G and Bernardelli, A 2008, 'Mirror Movements in Patients with Parkinson's Disease', *Movement Disorders*, vol. 23, no. 2, pp. 253-8.
- Raethjen, J, Arning, K, Govindan, R, Muthuraman, M, Heute, U and Deuschl, G 2006, 'Cortical representation of bimanual voluntary and non-voluntary motor rhythms', paper presented to 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, Japan, 28.10.-02.11.2006.
- Raethjen, J, Kopper, F, Govindan, R, Volkmann, J and Deuschl, G 2004, 'Two different pathogenic mechanism in psychogenic tremor', *Neurology* vol. 63, pp. 812-5.
- Raethjen, J, Lindemann, M, Dümpelmann, M, Wenzelburger, R, Stolze, H, Pfister, G, Elger, CE, Timmer, J and Deuschl, G 2002, 'Corticomuscular coherence in the 6-15 Hz band: is the cortex involved in the generation of physiologic tremor?' *Experimental Brain Research*, vol. 142, no. 1, pp. 32-40.
- Raethjen, J, Lindemann, M, Schmaljohann, H, Wenzelburger, R, Pfister, G and Deuschl, G 2000, 'Multiple Oscillators are causing Parkinsonian and Essential Tremor', *Movement Disorders*, vol. 15, pp. 84-94.
- Raethjen, J, Pawlas, F, Lindemann, M, Wenzelburger, R and Deuschl, G 2000, 'Determinants of physiologic tremor in a large normal population', *Clinical Neurophysiology*, vol. 111, pp. 1825-37.
- Randall, JE and Metzger, JM 1963, 'Variance as a measure of tremor amplitude', *Journal of Applied Physiology*, vol. 18, pp. 440-1.
- Shill, H and Gerber, P 2006, 'Evaluation of Clinical Diagnostic Criteria for Psychogenic Movement Disorders', *Movement Disorders*, vol. 21, no. 8, pp. 1163-8.
- Thomas, M, Vuong, KD and Jankovic, J 2006, 'Long-term prognosis of patients with psychogenic movement disorders', *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 12, pp. 382-7.
- Timmer, J, Lauk, M, Pflieger, W and Deuschl, G 1998, 'Cross-spectral analysis of physiological tremor and muscle activity. Theory and application to unsynchronized electromyogram.' *Biological Cybernetics*, vol. 78, pp. 349-57.
- Zeuner, KE, Shoge, RO, Goldstein, SR, Dambrosia, JM and Hallett, M 2003, 'Accelerometry to distinguish psychogenic from essential or parkinsonian tremor', *Neurology*, vol. 61, pp. 548-50.
- Ziemann, U, Ishii, K, Borgherei, A, Yaseen, Z, Battaglia, F, Hallett, M, Cincotta, M and Wassermann, E 1999, 'Dissociation of the pathways mediating ipsilateral and contralateral motor-evoked potentials in human hand and arm muscles', *Journal of Physiology* vol. 518, no. 3, pp. 895-906.

7 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Moiken Ußner
 Geburtsdatum: 11.09.1982
 Geburtsort: Westerland/Sylt
 Eltern: Bernd Ußner, Grundschulrektor a.D.
 Randi Ußner, geb. Mueller-Reichau, Sekretärin
 Geschwister: Ulf (geb. 1971) und Jan (geb. 1972)

Ausbildung

Schule

1988 – 1992 Norddörper Schule (Grundschule)
 1992 – 2001 Gymnasium Sylt, Abschluss: Abitur

Universität

10/2001 – 05/2008 Studium der Humanmedizin an der CAU zu Kiel
 03/2004 Ärztliche Vorprüfung
 05/2008 Ärztliche Prüfung

 06/2005 – 03/2010 Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter der Betreuung von Priv.-Doz. Dr. Jan Raethjen, Oberarzt der Klinik für Neurologie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Beruf

seit 07/2010 Assistenzärztin in der Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Kreiskrankenhauses Rendsburg-Eckernförde

8 Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. Jan Raethjen, Oberarzt der Klinik für Neurologie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Ihm danke ich sehr herzlich für die gute Hilfe und Betreuung, sowohl bei der Planung und Umsetzung der Studie, als auch für die Zeit und die große Geduld, die nötig waren, um diese Arbeit fertig stellen zu können.

Herrn Prof. Dr. Günther Deuschl, Direktor der Klinik für Neurologie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, danke ich für die Möglichkeit, diese Studie in dem Motoriklabor seiner Klinik durchzuführen.

Besonders dankbar bin ich Herrn Dr. Gerhard Rave für die gute Unterstützung und Beratung bei der statistischen Aufarbeitung meiner Daten. Durch ihn habe ich die Methoden der Datenanalyse erst richtig verstanden und konnte sie sinnvoll einsetzen.

Für die kreative und kontinuierliche Hilfe bei der Patientenrekrutierung und der Datenerhebung möchte ich mich sehr herzlich bei Katrin Lange und Angelika Troyke, beide technische Assistentinnen im Motoriklabor der Klinik für Neurologie, bedanken.

Und nicht zuletzt geht ein großer Dank an alle Patienten, die durch ihre große und häufig sehr zeitintensive Mitarbeit diese Arbeit erst ermöglicht haben.