

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktorin Prof. Dr. med. Daniela Berg)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Untersuchung der Alkoholsensitivität des Essentiellen Tremors
durch einen Alkohol-Haustest**

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

vorgelegt von

Tatjana Erhart

aus Makinsk

Kiel 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. G. Kuhlenbäumer

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. H. Muhle

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel den 11.10.2016

gez.: Prof. Dr. J. Roider

(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

In Liebe und Dankbarkeit
meinen Eltern gewidmet

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Phänotyp des Essentiellen Tremors	1
1.3 Diagnostik.....	2
1.4 Pathophysiologie.....	2
1.4.1 Neurodegenerative Hypothese	3
1.4.2 Hypothese des oszillatorischen cerebello-thalamo-kortikalen Tremornetzwerks	3
1.5 Genetik.....	4
1.6 Therapie	6
1.7 Der Einfluss von Alkohol auf den menschlichen Körper	7
1.7.1 Alkoholwirkung im Gehirn.....	8
1.8 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	9
2 Patienten und Methodik	11
2.1 Patienten	11
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	11
2.1.2 Auswahl und Rekrutierung der Patienten	12
2.2 Der Alkohol-Haustest	13
2.2.1 Durchführung des Alkohol-Haustests.....	13
2.2.2 Archimedes-Spiralen.....	14
2.2.2.1 Durchführung der Zeichnung der Archimedes-Spiralen	14
2.2.2.2 Verblindung und Auswertung der Archimedes-Spiralen	15

2.2.3	Widmark-Formel.....	16
2.2.4	Visuelle Analogskala	17
2.3	Statistik	18
3	Ergebnisse	19
3.1	Patientenkollektiv	19
3.1.1	Patienten mit einem definitiven ET	19
3.1.2	Patienten mit einem wahrscheinlichen ET.....	19
3.1.3	Kontrollprobanden	19
3.2	Variabilität der Archimedes-Spiralen Ratings zwischen den ET-Patienten und zwischen den Auswertern ohne Alkohol	19
3.3	Einfluss von Alkohol auf die Archimedes-Spiralen Ratings bei den ET-Patienten	21
3.4	Selbsteinschätzung der Tremorstärke durch die ET-Patienten	26
4	Diskussion	29
4.1	Die Rolle der GABA-Rezeptoren in der Pathogenese des Essentiellen Tremors und der Einfluss von Alkohol auf ET-Patienten.....	31
4.2	Kritische Betrachtung der Studie.....	35
5	Zusammenfassung.....	38
	Literaturverzeichnis.....	41
	Anhang	53
	Danksagung.....	78
	Lebenslauf.....	79

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Alkoholdehydrogenase
ALDH	Acetaldehyddehydrogenase
ASR	Archimedes-Spiral Rating (Bewertung der Tremorschwere mithilfe der Bain-Skala)
BAK	Blutalkoholkonzentration
dASR	Differenz der ASR
ET	Essentieller Tremor
EEG	Elektroenzephalogramm/-graphie
EMG	Elektromyogramm/-graphie
<i>ETM1, 2, 3</i>	engl.: <i>Essential Tremor 1, 2, 3</i>
FH	Dr. med. Franziska Hopfner
FI	Exakter Fisher-Test
FT	Friedman-Test
<i>FUS-Gen</i>	engl.: <i>fused in sarcoma gene</i>
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GD	Prof. Dr. med. Günther Deuschl
GK	Prof. Dr. Dr. med. Gregor Kuhlenbäumer
5-HT3-Rezeptor	5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor, Serotonin-Rezeptor
<i>LINGO1-Gen</i>	engl.: <i>leucine rich repeat and immunoglobulin domain-containing, Nogo receptor-interacting proteine gene 1</i>
MDS	engl.: <i>Movement Disorder Society</i>
MWU	Mann-Whitney-U-Test
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
<i>SLC1A2-Gen</i>	engl.: <i>solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 2)</i>
SR	Spearman-Rangkorrelationskoeffizient, Spearman-Rho
SAS	Priv.-Doz. Dr. med. Susanne A. Schneider
TE	Tatjana Erhart
THS	Tiefe Hirnstimulation

TRIG	engl.: <i>Tremor Investigation Group</i>
VAS	Visuelle Analogskala
VIM	Nucleus ventralis intermedius thalami
WVRT	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Prozentzahl der absoluten Differenzen bei den Bewertungen der Archimedes-Spiralen zwischen den beiden Auswertern	21
Abb. 2: Bewertungen der Archimedes-Spiralen für die linke und die rechte Hand zum Zeitpunkt t1–t5.....	22
Abb. 3: Bewertungen der Archimedes-Spiralen zum Zeitpunkt t1–t5.....	23
Abb. 4: Bekanntes positives Ansprechen auf Alkohol und die jeweiligen ASR zum Zeitpunkt t1–t5	24
Abb. 5: Selbsteinschätzung der Tremorstärke zum Zeitpunkt t1–t5.....	27
Abb. 6: Korrelation zwischen der Differenz der VAS und der Differenz der ASR vor und nach der Alkoholaufnahme	28
Abb. 7: Beispiel von nachgezeichneten Archimedes-Spiralen und die korrespondierenden VAS-Bewertungen zu den Zeitpunkten t1–t5 von einem teilnehmenden ET-Patienten.....	28

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Daten von Alkohol-Responder (AR+) und Non-Responder (AR-) für die Verteilung nach Geschlecht, Diagnose, Familienanamnese, selbstberichteter Alkoholsensitivität	25
Tab. 2: Positives Ansprechen auf Alkohol in Bezug auf den Schweregrad des Tremors vor der Alkoholaufnahme	26

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Der Essentielle Tremor (ET) zählt neben dem Restless-Legs-Syndrom zu den am häufigsten vorkommenden Bewegungsstörungen (Berger and Kurth 2007, Louis et al. 1998). Die Pathophysiologie und Genetik des ETs sind bisher nur unvollständig geklärt. Es bestehen Möglichkeiten den ET symptomatisch zu behandeln, eine kurative Therapie existiert bislang noch nicht.

Die Prävalenz des ETs liegt bei 0,4–3,9 % in der Gesamtbevölkerung und steigt mit höherem Alter (Louis et al. 1998). Die Prävalenz bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren liegt bei bis zu 4,6 % (Louis and Ferreira 2010). Hinsichtlich der Ethnien und der geographischen Regionen existieren divergierende Angaben zur Prävalenz des ETs (Louis and Ferreira 2010). In einigen Studien wird die Prävalenz bei männlichen Personen höher angegeben als bei weiblichen, wobei die Mehrheit der Studien keine Geschlechtspräferenz feststellt (Louis and Ferreira 2010, Bain et al. 1994). Der ET kann bei Personen aller Altersstufen auftreten, wobei zwei Erkrankungsgipfel beschrieben werden, einer im zweiten und einer im sechsten Jahrzehnt (Lou and Jankovic 1991, Louis and Dogu 2007). Der ET wird als langsam progredient beschrieben, doch es zeigt sich, dass die Krankheit, wenn sie im Alter von > 60 Jahren auftritt, schneller voranschreitet als bei Patienten mit einem niedrigeren Manifestationsalter (Louis et al. 2000, Louis et al. 2009).

1.2 Phänotyp des Essentiellen Tremors

Der klassische ET ist charakterisiert durch einen bilateralen, vorwiegend symmetrischen Aktions- und Haltetremor der Hände (Deuschl et al. 1998). Ein Ruhetremor ist selten, kann jedoch bei einem Teil der betroffenen Personen beobachtet werden (Cohen et al. 2003). Bei ET-Patienten sind bestimmte Körperregionen in unterschiedlichem Ausmaß vom Tremor betroffen, am häufigsten sind es die Hände und die Arme. Ferner können der Kopf, die Stimme, die untere Extremität, das Gesicht und der Rumpf betroffen sein (Koller et al. 1994). Die Anzahl der vom Tremor betroffenen Körperregionen kann mit der Dauer der Krankheit zunehmen (Larsson and Sjogren 1960, Critchley 1949). Die Intensität des Tremors kann über

viele Jahre hinweg gleich bleiben und sogar dauerhaft stabil bleiben, nimmt aber meistens im Verlauf der Krankheit zu (Critchley 1949, Louis et al. 2013). Der ET tritt immer dann auf, wenn die betroffenen Körperteile aktiv gehalten oder bewegt werden, so z. B. auch bei willkürlichen Bewegungen wie bei der Nahrungsaufnahme und beim Schreiben und führt in vielen Fällen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität (Lorenz et al. 2006, Koller et al. 1986). Ferner verstärkt sich der Tremor bei Stress, in Angstsituationen und in Gesellschaft (Bain et al. 1994, Louis et al. 2001a). Psychische Erkrankungen wie Depression und Angststörungen können im Rahmen der Krankheit auftreten. Depressive und ängstliche ET-Patienten fühlen sich im Vergleich zu ET-Patienten ohne psychische Erkrankungen stärker durch die Funktionseinschränkung im Alltag beeinträchtigt (Louis et al. 2001a, Lorenz et al. 2006, Lorenz et al. 2011, Schneier et al. 2001).

1.3 Diagnostik

Für die Diagnosestellung des ETs existieren bislang noch keine biologischen Marker (Deuschl et al. 2011). Daher wird die Diagnose ET ausschließlich klinisch, ggf. mit Hilfe von Akzelerometrie und Elektrophysiologie gestellt. Mit der Akzelerometrie wird die Frequenz und Amplitude des Tremors gemessen (Deuschl 1999). Die Frequenz des ETs liegt bei 4–12 Hz (Deuschl et al. 1998) und nimmt mit zunehmendem Alter ab, während die Tremoramplitude steigt (Elble 2000). Klinisch wird der ET nach den Konsensuskriterien der *Tremor Investigation Group* (TRIG) der *Movement Disorder Society* (MDS) diagnostiziert (Deuschl et al. 1998).

Die Diagnosekriterien der *Tremor Investigation Group* zeigt die Tabelle im Anhang. Die TRIG unterscheidet die drei Klassen „definitiver ET“, „wahrscheinlicher ET“ und „möglicher ET“.

1.4 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des ETs ist zum jetzigen Zeitpunkt noch wenig geklärt. Als wichtige Hirnregionen der Pathogenese werden das Kleinhirn, der Thalamus (v. a. Nucleus ventralis intermedius thalami, VIM), der motorische Kortex, Locus coeruleus der Pons, Nucleus ruber und die untere Olive beschrieben.

Die Hypothese einer neurodegenerativen Erkrankung steht der Hypothese eines im ZNS existierenden oszillatorischen cerebello-thalamo-kortikalen Tremornetzwerks gegenüber.

1.4.1 Neurodegenerative Hypothese

Im Fokus der sog. neurodegenerativen Hypothese stehen Kleinhirn und Locus coeruleus der Pons. So wiesen in der größten Post-mortem-Studie ein Viertel der Patienten Lewy-Körperchen im Locus coeruleus auf (Louis et al. 2007). Lewy-Körperchen bestehen aus aggregierten Proteinen und enthalten als Hauptbestandteile das Protein Alpha-Synuclein und Ubiquitin (Spillantini et al. 1997). Lewy-Körperchen, vor allem in der Substantia nigra, gelten als pathologisches Kernmerkmal der Parkinson-Krankheit (Duffy and Tennyson 1965). Diese Beobachtung konnte jedoch in anderen Studien nicht bestätigt werden (Shill et al. 2008, Rajput et al. 2011). Ferner wurde in dieser Studie im Kleinhirn ein Verlust von ungefähr 20-30% der Purkinje-Zellen und eine erhöhte Anzahl von Torpedos im Neocerebellum und im Vermis beschrieben (Louis et al. 2007, Louis et al. 2011, Yu et al. 2012). Auch diese Beobachtung konnte in anderen Studien nicht nachgewiesen werden (Rajput et al. 2011, Shill et al. 2008). Als Torpedos bezeichnet man fusiforme Schwellungen von Purkinje-Zell Axonen. Nach dem aktuellen Kenntnisstand stellen Torpedos ein nichtspezifisches Zeichen der axonalen Schädigung der Purkinje-Zellen bei Tieren und Menschen dar (Deuschl and Elble 2009, Baurle and Grusser-Cornehls 1994, Takahashi et al. 1992). Mit Hilfe der Kernspinspektroskopie konnte man ein reduziertes N-Acetyl-L-Aspartat/Kreatinin-Verhältnis im Kleinhirnkortex nachweisen, was auf eine neuronale Degeneration im Kleinhirn hindeuten könnte (Pagan et al. 2003, Louis et al. 2002a). Diffusionsgewichtete Kernspintomographien zeigten eine reduzierte fraktionale Anisotropie im Nucleus dentatus sowie in den unteren und oberen Kleinhirnstielen (Nicoletti et al. 2010, Klein et al. 2011). Die fraktionale Anisotropie beschreibt den Grad der Ordnung der Wassermoleküldiffusion sowie dessen Richtungsabhängigkeit innerhalb einer definierten Struktur und wird als Maß der Integrität der Nervenfasern innerhalb der weißen Substanz angesehen (Kubicki et al. 2002). Andere Studien mit demselben Verfahren (Martinelli et al. 2007) oder mit einer Voxel-basierten Morphometrie (Daniels et al. 2006) widersprechen jedoch der Hypothese einer neurodegenerativen Erkrankung. Die Voxel-basierte Morphometrie konnte keine eindeutige Atrophie des Kleinhirns als Zeichen eines neurodegenerativen Prozesses nachweisen.

1.4.2 Hypothese des oszillatorischen cerebello-thalamo-kortikalen Tremornetzwerks

Die Hypothese eines oszillierenden cerebello-thalamo-kortikalen Tremornetzwerks sagt aus, dass mehrere anatomische Komponenten des Netzwerks zeitweilig als Rhythmusgeneratoren wirken, die resultierende länger andauernde Oszillation aber eine Funktion des gesamten

Netzwerkes ist (Pinto et al. 2003, Raethjen and Deuschl 2012, Raethjen et al. 2007). Aktuelle Studien zeigen in der Tat, dass nicht nur ein einzelner Oszillator für die Entstehung des Tremors bei ET-Patienten verantwortlich ist, sondern das oszillatorische Neurone in der unteren Olive (Deuschl et al. 2001, Deuschl and Elble 2000, Hallett and Dubinsky 1993), im Thalamus v. a. im VIM (Hua and Lenz 2005), im Nucleus ruber (Bucher et al. 1997, Wills et al. 1994), im Kleinhirn (Jenkins et al. 1993, Bucher et al. 1997, Dupuis et al. 1989) sowie im Kortex (Schnitzler et al. 2009, Hellwig et al. 2001) lokalisiert sein können. Die Oszillation beschreibt die rhythmischen Entladungen von verschiedenen Neuronen. Diese Oszillationen werden möglicherweise durch genetische- und Umwelt-Faktoren mitverursacht, die z. B. zu Veränderungen an den Neurotransmitterrezeptoren, Veränderungen im Gleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern oder veränderten Eigenschaften von Ionenkanälen führen (Deuschl and Elble 2009). Eine erhöhte Erregbarkeit der Membranen könnte die Ursache für die Auslösung der rhythmischen Entladungen der Neuronen sein (Shaikh et al. 2008). Es wird angenommen, dass die oben genannten anatomischen Komponenten zeitweilig miteinander im Wechsel interagieren (Raethjen and Deuschl 2012). Interessanterweise konnte im Rahmen einer EEG-EMG-Kohärenz-Studie gezeigt werden, dass selbst bei ausgeprägtem Tremor die kortikomuskuläre Kohärenz intermittierend nicht nachweisbar ist (Raethjen et al. 2007). Das stützt die Hypothese der wechselnden zeitweiligen Interaktionen der einzelnen Komponenten miteinander und die Vermutung, dass die Oszillationen hauptsächlich in subkortikalen und in subkortiko-kortikalen Bereichen generiert werden (Raethjen and Deuschl 2012, Raethjen et al. 2007). Der Thalamus stellt dabei unter anderen eine wichtige Schaltstelle zwischen den kortikalen und subkortikalen Verbindungen dar (Raethjen and Deuschl 2012). Darüber hinaus bekräftigen Beobachtungen, dass Verletzungen von Thalamus, Pons oder Kleinhirn den Tremor beenden können, die Hypothese der Generierung von Oszillationen im cerebello-thalamo-kortikalen Netzwerk (Dupuis et al. 1989, Dupuis et al. 2010, Duncan et al. 1988, Urushitani et al. 1996).

1.5 Genetik

Eine positive Familienanamnese kann bei zwei Drittel der ET-Patienten beobachtet werden (Busenbark et al. 1996, Louis et al. 2001b). Die Verwandten ersten Grades eines ET-Patienten besitzen eine mindestens 5-fach größere Wahrscheinlichkeit, einen ET zu entwickeln, und eine 10-fach größere Wahrscheinlichkeit, wenn das Manifestationsalter des ET-Patienten ≤ 50 Jahre beträgt (Louis et al. 2001b). Zwischen den Familien zeigen sich Unterschiede bezüglich

des Schweregrads der Krankheit und des Manifestationsalters (Larsson and Sjogren 1960, Louis et al. 2001b). Diese familiäre Häufung lässt auf eine genetische Prädisposition schließen. Es konnten in zwei verschiedenen Zwillingsstudien die genetische Prädisposition bestätigt werden. Die Konkordanzrate lag bei den monozygoten Zwillingen bei 60–93 % und bei den dizygoten Zwillingen bei 27–29 %. Die Konkordanzrate bezeichnet in der Genetik den Grad der Übereinstimmung von Merkmalen wie z. B. das Vorhandensein vom Tremor bei beiden Zwillingen eines Zwillingspaars (Tanner et al. 2001, Lorenz et al. 2004). Das Vererbungsmuster legt bei den familiären ET-Fällen einen autosomal-dominanten Erbgang nahe (Larsson and Sjogren 1960, Bain et al. 1994). Aufgrund der intrafamiliären Unterschiede in der Ausprägung des Tremors ist anzunehmen, dass beim ET kein reiner monogener Erbgang vorliegt, sondern auch Umweltfaktoren Einfluss auf die Krankheit nehmen (Tanner et al. 2001, Louis et al. 2002b, Louis et al. 2003).

Bis zum heutigen Zeitpunkt konnte noch kein ursächliches Gen identifiziert werden. Es wurden drei Genloci durch genetische Kopplungsstudien in großen Familien entdeckt. Diese befinden sich auf Chromosom 3q13 (ETM1) (Gulcher et al. 1997), Chromosom 2p22-p25 (ETM2) (Higgins et al. 1997) und auf Chromosom 6p23 (ETM3) (Shatunov et al. 2006). Replikationsstudien konnten diese ETM-Loci jedoch nicht bestätigen und es wurden auch keine Sequenzvarianten oder Gene in diesen Regionen nachgewiesen, die den ET verursachen (Lorenz et al. 2009, Blair et al. 2008, Inashkina et al. 2008, Deng et al. 2005). Im Rahmen von zwei genomweiten Assoziationsstudien konnten eine Assoziation zwischen zwei Einzelnukleotidpolymorphismen des *LINGO1*-Gens (*leucine rich repeat and immunoglobulin domain-containing, Nogo receptor-interacting proteine gene 1*) (Stefansson et al. 2009) sowie eine Assoziation zwischen einer Sequenzvariante des *SLCIA2*-Gens (*solute carrier family 1 [glial high affinity glutamate transporter], member 2*) (Thier et al. 2012) und dem ET gefunden werden. Ein weiteres Gen, das sog. *FUS*-Gen (*fused in sarcoma gene*), konnte in einer Exom-Sequenzierung identifiziert werden und wird als ein Risikofaktor für die Entstehung des familiären ETs angesehen (Merner et al. 2012). Allerdings konnten andere Studien keinen Zusammenhang des *FUS*-Gens mit den ET nachweisen (Hopfner et al. 2015, Parmalee et al. 2013). Es sind weitere Studien notwendig, um die Signifikanz der Gene *LINGO1*, *SLCIA2* und *FUS* in Bezug auf das Risiko der ET-Entstehung zu überprüfen.

1.6 Therapie

Gegenwärtig besteht noch keine kurative, sondern nur eine rein symptomatische Therapie (Deuschl et al. 2011, Zesiewicz et al. 2005). Zu den symptomatischen Therapieoptionen, die eine Reduktion des Tremors bewirken können, gehört die medikamentöse Therapie und die Tiefe Hirnstimulation. Als Medikamente der ersten Wahl werden der nicht selektive Betablocker Propranolol und das Antikonvulsivum Primidon empfohlen (Diener 2012).

Die effektive Wirkdosis des Propranolols liegt zwischen 30 und 320 mg/d (Deuschl et al. 2011, Koller 1985). Bei Therapiebeginn wird ein Einschleichen des Medikaments mit 30–60 mg/d empfohlen (Deuschl et al. 2011). Ein Maximum der Reduktion der Tremoramplitude liegt bei einer Dosis von 160–320 mg/d (Koller 1986). Die Wirkung vom langwirksamen Propranolol, die nur eine einmalige tägliche Einnahme erfordert, unterscheidet sich nicht vom normalen Präparat und ist gleichwertig anzusehen (Koller 1985, Cleeves and Findley 1988).

Die effektive Behandlungsdosis des Antikonvulsivums Primidon beträgt 30–500 mg/d (Findley et al. 1985, Gorman et al. 1986, O'Suilleabhain and Dewey 2002).

Bei etwa 50–60 % der ET-Patienten wird bei der Einnahme dieser Medikamente eine Reduktion des Tremors beobachtet (Koller 1985, Koller and Royse 1986, Gorman et al. 1986, Findley et al. 1985). Propranolol und Primidon können auch als Kombination zusammen eingenommen werden (Koller and Royse 1986, Diener 2012). Im Vergleich sind beide Medikamente als gleichwertig anzusehen, es konnte keine Überlegenheit des einen Medikaments gegenüber dem anderen festgestellt werden (Gorman et al. 1986, Koller and Royse 1986). Primidon weist langfristig gesehen gegenüber Propranolol möglicherweise weniger chronisch andauernde Nebenwirkungen auf, allerdings starke akute Nebenwirkungen zu Beginn der Medikamenteneinnahme (Koller and Vetere-Overfield 1989).

Die Medikamente der zweiten Wahl, Gabapentin und danach Topiramate, sollen eingesetzt werden, wenn sich unter der Therapie der Medikamente der ersten Wahl keine Tremorreduktion zeigt (Ondo et al. 2000, Ondo et al. 2006, Diener 2012). Beide Wirkstoffe gehören zu der Gruppe der Antikonvulsiva. Zu den Reservemedikamenten gehören Medikamente der dritten Wahl wie Atenolol, Sotalol, Alprazolam sowie Clonazepam, Clozapin, Nimipidin, Nadolol und Botulinumtoxin (Diener 2012).

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) wird bei therapierefraktären ET-Patienten durchgeführt. In zahlreichen Studien konnte eine langfristige Besserung des Tremors aufgezeigt werden (Hariz

et al. 1999, Hubble et al. 1996, Limousin et al. 1999, Sydow et al. 2003). Die Symptomatik des Tremors verbessert sich bei der THS um 60–90 % (Koller et al. 1997, Pahwa et al. 1999). Die elektrische Stimulation wird von einer implantierten Elektrode im Bereich des VIM erzeugt, dabei wird das zum Tremor kontralaterale Areal stimuliert (Koller et al. 1997, Hubble et al. 1996, Ondo et al. 1998, Alesch et al. 1995, Benabid et al. 1996). Bei beidseitig vorhandenem Tremor erfolgt eine bilaterale thalamische Stimulation (Pahwa et al. 1999, Ondo et al. 2001). Weitere potentielle Stimulationsbereiche stellen posteriore subthalamische Areale dar, die sog. Zona incerta und die prälemniskalen Bahnen, die unterhalb des VIM-Kerns lokalisiert sind (Herzog et al. 2004, Blomstedt et al. 2010, Fytagoridis and Blomstedt 2010).

1.7 Der Einfluss von Alkohol auf den menschlichen Körper

Ethanol (C_2H_6O) ist ein primärer Alkohol. In unserer Gesellschaft wird Alkohol als eine legale Droge akzeptiert. Nach oraler Alkoholaufnahme erfolgt die Alkoholresorption in Form von passiver Diffusion zu ~25 % im Magen und zu ~75 % im Duodenum (Paton 2005, Norberg et al. 2003). Die Alkoholabsorption im Magen hängt vom Volumenprozent des alkoholischen Getränks ab (Paton 2005). Es spielen aber auch andere Faktoren bei der intestinalen Alkoholresorption eine Rolle, so erfolgt z. B. die Absorption in einem leeren Magen viel schneller als nach einer fett- und/oder kohlenhydratreichen Mahlzeit (Holt 1981, Paton 2005). Kohlensäurehaltige Getränke werden aufgrund der stärkeren Schleimhautdurchblutung schneller absorbiert (Paton 2005). Medikamente können die Magenentleerung forcieren und somit auch die Absorption, wie z. B. Metoclopramid (Gibbons and Lant 1975, Oneta et al. 1998) oder Phenotiazine (Sutherland et al. 1960). Medikamente wie z. B. Antazida (Hurwitz 1977) während trizyklische Antidepressiva (Hall et al. 1976) die Absorption verzögern. Die Blutalkoholkonzentration wird unter anderem von der Muskelaktivität sowie dem Fett- und Wassergehalt des Körpers beeinflusst und variiert geschlechtsspezifisch und altersentsprechend (Paton 2005, Norberg et al. 2003). Der Ethanolabbau erfolgt zu 95 % in der Leber und Ethanol wird nur zu einem geringen Anteil durch Atmung (0,7 %), Urin (0,3 %) und Transpiration (0,1 %) ausgeschieden (Paton 2005, Holford 1987).

Die Alkoholelimination aus dem Blut ist weitgehend linear und beträgt zwischen 0,1 und 0,2 Promille pro Stunde, wobei Frauen einen langsameren Abbau als Männer aufweisen (Soyka 2008). Die Beteiligung der gastrischen Alkoholdehydrogenase (ADH) am First-Pass-

Metabolismus ist umstritten. So ist unklar, inwieweit der gastrale First-Pass-Metabolismus durch die gastrische ADH bei der Verstoffwechslung des Alkohols im Magen eine Rolle spielt, bevor der Abbau des Alkohols nach intestinaler Resorption in der Leber erfolgt und dann in den systemischen Blutkreislauf übertritt (Baraona et al. 2001, Lim et al. 1993, Lee et al. 2006). Bei Frauen ist nachweislich eine niedrigere Aktivität der gastrischen ADH bekannt (Frezza et al. 1990). Zunächst wird Ethanol durch die im Zytosol lokalisierte ADH mithilfe des Co-Enzyms NAD (Nicotinamidadenindinukleotid) zu Acetaldehyd oxidiert (Zakhari 2006, Norberg et al. 2003). Das toxische Acetaldehyd wird daraufhin durch das Enzym Acetaldehyddehydrogenase (ALDH) und das Co-Enzym NAD zu Acetat umgewandelt und schließlich im Citratzyklus zu Wasser und Kohlendioxid abgebaut (Zakhari 2006). Die Auswirkungen des Ethanols auf unseren Körper, auf das Verhalten und die motorischen Fähigkeiten hängt zum einen von der jeweiligen Blutalkoholkonzentration (BAK), von der Persönlichkeit und vom jeweiligen situativen Wohlbefinden ab (Feuerlein and Kufner 1977), zum anderen von der genetischen Disposition des Enzymsystems (Luu et al. 1995, Shen et al. 1997, Wall et al. 1997). Alkohol kann u.a. zu Gang- und Standunsicherheiten führen sowie zu Sprachstörungen, Bewusstseins- und Orientierungsstörungen (Feuerlein 1998). Darüber hinaus kann Alkohol Entspannung, Sorglosigkeit, Gesprächigkeit, Euphorie oder eine gehobene Stimmungslage hervorrufen aber auch Angst auslösen (Feuerlein 1998). Bei einer hohen Blutalkoholkonzentration ab ca. 500 mg/dl (4,06 ‰) kann es zum Atemstillstand kommen oder der Tod eintreten (Feuerlein 1998).

1.7.1 Alkoholwirkung im Gehirn

Ein kurzfristiger Alkoholkonsum bewirkt im ZNS, insbesondere im Gehirn, ein Ungleichgewicht der inhibitorischen und exzitatorischen Neurotransmission (Valenzuela 1997). Bei Aufnahme von Alkohol lässt sich sowohl eine Funktionserhöhung der inhibitorischen Neurotransmitter und Neuromodulatoren nachweisen, wie der Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und des Adenosins, als auch eine Funktionsverringerng der exzitatorischen Neurotransmitter wie Glutamat und Aspartat (Valenzuela 1997). Ethanol interagiert in erster Linie mit den ligandengesteuerten Ionen-Rezeptorkanälen, indem es GABA(A)-Rezeptoren aktiviert und N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA) hemmt (Harris et al. 2008, Grobin et al. 1998, Wirkner et al. 1999). Ethanol aktiviert neben den GABA(A)-Rezeptoren auch den Glycinrezeptor (Valenzuela et al. 1998) und inhibiert nikotinische Acetylcholinrezeptoren (Cardoso et al. 1999). Die Interaktion des Ethanols mit

den einzelnen Rezeptoren ist nur partiell verstanden. So wird bei dem GABA(A)-Rezeptor über Kombinationen von Untereinheiten diskutiert (Sundstrom-Poromaa et al. 2002, Wallner et al. 2003, Mihic et al. 1997), aber auch u. a. eine Rezeptor-Phosphorylierung (Aguayo et al. 2002) in Erwägung gezogen. Eine Interaktion mit 5-HT₃-Rezeptoren (Serotonin-Rezeptoren) (Lovinger 1999) sowie eine Inhibierung von spannungsabhängigen Calciumkanälen (Wang et al. 1994, Narahashi et al. 2001, Widmer et al. 1998) wurden ebenfalls beschrieben. Der genaue Wirkmechanismus, wie Ethanol die Funktionalität der NMDA-Rezeptoren verändert, ist bisher ebenfalls nur unvollständig geklärt (Xu et al. 2011, Smothers and Woodward 2006).

1.8 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Bei bis zu ca. 70 % der ET-Patienten wird eine Alkoholsensitivität, d.h. eine Verringerung der Tremoramplitude nach Alkoholgenuss angenommen. Die Alkoholsensitivität stellt eines der sekundären Kriterien in der Diagnostik des ETs dar (Deuschl et al. 1998, Lou and Jankovic 1991). Bisher existiert für die Erfassung der Alkoholwirkung auf den ET kein standardisierter und validierter Test. In dem verwendeten Test zeichnen die ET-Patienten nach einem definierten Alkoholkonsum Archimedes-Spiralen auf ein Blatt Papier. Die Tremorschwere wird anhand der Spiralzeichnung auf einer durch Bain et al. entwickelten 10-Punkte Skala geratet (Archimedes-Spiral-Rating (ASR)) (Bain et al. 1993).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, mithilfe eines standardisierten und validierten Alkohol-Haustests, die Alkoholsensitivität bei einer großen Anzahl von ET-Patienten sowie gesunden Kontrollprobanden zu untersuchen. Im Speziellen soll geklärt werden,

- wie hoch die mittels ASR gemessene Tremorstärke ist
- wie hoch die mittlere Tremorreduktion nach Aufnahme von Alkohol zu den Zeitpunkten t₁ (vor Alkoholaufnahme) und t₄ (nach 60 Minuten) ist,
- ob am nächsten Morgen nach der Testdurchführung ein Rebound-Effekt, d.h. eine Verstärkung des Tremors im Vergleich zu Zeitpunkt t₁ nachweisbar ist,
- wie stark der Proband seinen Tremor mittels der visuellen Analogskala (VAS) gemessenen Tremor zu den verschiedenen Zeitpunkten einschätzt,
- ob eine Korrelation zwischen ASR und VAS ersichtlich ist,
- wie hoch die Tremorreduktion ist, die mittels ASR und VAS minimal messbar ist,
- ob die Diagnose (definitiver ET vs. wahrscheinlicher ET) Einfluss auf die

Alkoholsensitivität hat,

- ob die Familienanamnese Einfluss auf die Alkoholsensitivität hat,
- ob das Geschlecht Einfluss auf die Alkoholsensitivität hat,
- ob das Manifestationsalter Einfluss auf die Alkoholsensitivität hat,
- inwiefern bei einem bekannten positiven Ansprechen auf Alkohol eine Besserung des Tremors bei der Testdurchführung des Alkohol-Haustests besteht.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag für die Etablierung eines einfachen diagnostischen Alkohol-Haustests leisten, der zur Erleichterung der Diagnosestellung des ETs beitragen kann. Des Weiteren soll geklärt werden, ob die Alkoholsensitivität als möglicher Biomarker bei der weiteren Erforschung der Krankheit dienen kann.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patienten

An der Studie nahmen insgesamt 163 Personen teil. Es wurden 104 Patienten mit einem ET, darunter 63 Patienten mit einem definitiven ET (nach den TRIG-Kriterien „definite“ ET) und 41 mit einem wahrscheinlichen ET (nach den TRIG-Kriterien „probable“ ET) sowie 59 Kontrollprobanden ähnlicher Alters- und Geschlechtsverteilung ohne bekannte neurologische Krankheiten eingeschlossen. Die ET-Patienten wurden aus einer Datenbank der Klinik für Neurologie des UKSH Kiel ausgewählt, welche Patienten mit Bewegungsstörungen umfasst. Die Patienten waren im Vorfeld von Bewegungsstörungsexperten nach den Konsensus-Kriterien der *Tremor Investigation Group* der *Movement Disorder Society* diagnostiziert worden. Aus dem schleswig-holsteinischen Raum stammten 91 der ET-Patienten. Sechs ET-Patienten kamen aus Niedersachsen und jeweils zwei ET-Patienten aus Bayern und Nordrhein-Westfalen und jeweils ein ET-Patient aus Mecklenburg-Vorpommern, Hessen und Hamburg. Die Kontrollprobanden stammten ebenfalls aus verschiedenen deutschen Bundesländern.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Teilnahme am Alkohol-Haustest wurden Einschluss- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Einschlusskriterien für die Studienteilnahme waren:

- Alter der Patienten über 18 Jahre
- Diagnosestellung des definitiven ETs oder des wahrscheinlichen ETs durch Bewegungsstörungsexperten der Klinik für Neurologie des UKSH
- Kontrollprobanden: ohne neurologischen Grunderkrankungen
- Unterzeichnung der Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren:

- Alkoholabusus oder Alkoholismus in der Vorgeschichte
- Schwangerschaft oder Stillzeit

- Schwere Lebererkrankungen
- Vorgegangene Magenresektion
- Vorliegen einer Demenzerkrankung

2.1.2 Auswahl und Rekrutierung der Patienten

Für die Studie lag ein Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Kiel vor. Für den Alkohol-Haustest wurden aus der Datenbank Patienten mit einem sicheren und wahrscheinlichen ET ausgewählt. Die Patienten setzten sich aus vier Altersstufen zusammen. In der ersten Altersstufe waren die Patienten bis 54 Jahre alt, in der zweiten Altersstufe von 55 bis 65 Jahre, in der dritten Altersstufe von 66 bis 80 Jahre und in der vierten Altersstufe ab 80 Jahre. Anschließend wurden die Patienten postalisch über die Studie informiert und um ihre Teilnahme gebeten.

Im persönlichen Gespräch wurden die Probanden aufgeklärt und der Alkohol-Haustest den einzelnen Probanden nochmals genau erläutert. Dabei wurde betont, dass unmittelbar vor der Testdurchführung keine Nahrungsaufnahme stattfinden sollte. Zudem wurden für die Berechnung der entsprechenden Blutalkoholkonzentration von 0,6 ‰ das jeweilige Körpergewicht sowie die bevorzugte Alkoholsorte erfragt. Die ET-Patienten konnten die Alkoholsorte (Bier, Wein, Spirituosen) frei wählen. Des Weiteren wurden der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens des ETs sowie die Händigkeit und weitere Daten zum Tremor erfragt. Bei Einwilligung zur Studienteilnahme und Erfüllung der Teilnahmekriterien wurden die ET-Patienten gebeten, eine Einwilligungserklärung zu unterzeichnen, in der explizit darauf hingewiesen wurde, dass Alkohol das Reaktionsvermögen und die Koordination beeinträchtigt. Am Abend der Alkohol-Haustestuntersuchung sollte weder ein Fahrzeug geführt werden noch sollten gefährliche Tätigkeiten verrichtet werden. Ferner musste gesichert sein, dass sowohl eine Alkoholkrankheit als auch eine mögliche Schwangerschaft ausgeschlossen waren. Die personenbezogenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle festgehalten.

Die Rekrutierung der Probanden für die zweite Testdurchführung des Haustests ohne Alkohol erfolgte ebenfalls in schriftlicher Form per Post an diejenigen ET-Patienten, die bereits am Alkohol-Haustest teilgenommen hatten. Da nicht alle Probanden auf diesen Brief antworteten ist die Zahl der Teilnehmer im zweiten Test geringer.

2.2 Der Alkohol-Haustest

Der Alkohol-Haustest wurde in der Klinik für Neurologie des UKSH Kiel entwickelt. In der Vorläuferstudie wurden 15 Patienten mit einem definitiven ET mithilfe des Alkohol-Haustests auf Alkoholsensitivität untersucht (Knudsen et al. 2011). Für unsere Studie wurde der bestehende Test modifiziert. Die Patienten sollten jeweils zwei Archimedes-Spiralen mit der rechten und der linken Hand zeichnen. Die Zeitpunkte der Zeichnung der Spiralen wurden von vierzehn Zeitpunkten auf fünf Zeitpunkte (t1–t5) reduziert. Das Patientenkollektiv wurde erweitert, indem nicht nur Patienten mit einem definitiven ET eingeschlossen wurden, sondern auch Patienten mit einem wahrscheinlichen ET sowie gesunde Kontrollprobanden. Die Berechnung der aufzunehmenden Alkoholmenge erfolgte in der vorliegenden Arbeit nicht eigenständig durch den Patienten, sondern wurde für jeden Patienten individuell von TE mithilfe der Widmark-Formel berechnet. Es sollte ein Promillewert von 0,6 ‰ erreicht werden

2.2.1 Durchführung des Alkohol-Haustests

Für die Durchführung des Alkohol-Haustests wurde eine Handlungsanweisung angefertigt. Die Handlungsanweisung (siehe Anhang) sollte für jeden Patienten noch einmal verständlich die einzelnen durchzuführenden Schritte aufzeigen. Die notwendige Alkoholmenge um mit der jeweiligen Alkoholsorte den Zielpromillewert zu erreichen wurde mündlich und postalisch dem jeweiligen Patienten mitgeteilt. Die Patienten wurden gebeten, die berechnete Alkoholmenge so schnell wie möglich, am besten innerhalb von 20 Minuten, am späten Nachmittag oder am Abend einzunehmen.

Vor der Alkoholaufnahme (t1) wurden die Patienten aufgefordert, jeweils zweimal mit der rechten und der linken Hand innerhalb der vorgedruckten Linien eine Archimedes-Spirale mit einem blauen Kugelschreiber zu zeichnen. Danach kreuzte der Patient auf dem Fragebogen an, welche Hand zum Zeitpunkt t1 vom Tremor stärker betroffen war. Nach der Alkoholaufnahme sollte das Zeichnen der Spiralen wiederholt werden, erneut zweimal mit der rechten und der linken Hand nach 20 Minuten (t2), nach 40 Minuten (t3) und nach 60 Minuten (t4) sowie am nächsten Morgen (t5).

Zum jeden Zeitpunkt (t1–t5) wurden die Patienten nach dem Zeichnen der Spiralen aufgefordert, ihre Tremorstärke anhand der visuellen Analogskala subjektiv für beide Hände

gemeinsam zu bewerten. Am Ende der Testdurchführung wurden die Patienten gebeten, den Alkohol-Haustest zu beurteilen.

Für die Bestimmung der Interrater-Reliabilität und der intraindividuellen Variabilität der Archimedes-Spiralen erfolgte eine zweite Testdurchführung des Haustests, jedoch ohne Alkohol. Bei dieser Testdurchführung wurden die gleichen ET-Patienten untersucht, die am Alkohol-Haustest teilgenommen hatten. Von den oben genannten 163 ET-Patienten nahmen 71 ET-Patienten teil, darunter 41 Patienten mit einem definitiven ET und 30 Patienten mit einem wahrscheinlichen ET. Die Handlungsschritte bei der Testdurchführung blieben identisch. Zu den jeweiligen fünf Zeitpunkten (t1–t5) sollten die Archimedes-Spiralen ausgefüllt werden und die Stärke des Tremors mithilfe der VAS subjektiv bewertet werden.

2.2.2 Archimedes-Spiralen

Die Archimedes-Spirale wird als Messinstrument für die Bestimmung des Schweregrads eines Tremors eingesetzt (Bain et al. 1993, Louis 2015, Lorenz et al. 2008, Elble et al. 1996). Die Bewertung der Tremorstärke erfolgt anhand der sogenannten 10-Punkt Bain-Skala, die von 0–9 reicht. Die Bewertung wird anhand von Beispielen vorgenommen, die von Bain und Findley publiziert wurden. Für jeden Wert gibt es eine Reihe von leicht unterschiedlichen Beispielen, die in ihrer Gesamtheit alle von unseren Probanden gezeichneten Spiralen annähernd repräsentieren. Für den Schweregrad 10 auf der Bain-Skala existiert keine Abbildung, weil bei diesem Grad des Tremors keine Zeichnung durchgeführt werden kann. Der Schweregrad des Tremors gliedert sich innerhalb der Skala von 0 bis 9 wie folgt : (0 = kein sichtbarer Tremor, 1–3 = leichter Tremor, 4–6 = moderater Tremor, 7–9 = starker Tremor, 10 = extrem starker Tremor, nicht abgebildet) (Bain and Findley 1993).

2.2.2.1 Durchführung der Zeichnung der Archimedes-Spiralen

Auf einem Din-A4-Blatt befanden sich für jeden Zeitpunkt (t1–t5) jeweils für die rechte und die linke Hand zwei vorgedruckte spiralförmige Doppellinien (siehe: Seite 58). Die Studienteilnehmer wurden angewiesen, sich für die Durchführung des Alkohol-Haustests bequem an einen Schreibtisch zu setzen. Für die Spiralzeichnung sollten die Archimedes-Spiralen innerhalb der vorgedruckten Doppellinien mit einem blauen Kugelschreiber gezeichnet werden, indem am Mittelpunkt beginnend eine Linie zwischen den vorgezeichneten Linien zu einem am Ende der vorgedruckten Doppellinie liegenden Punkt

gezogen wird. Die Linie sollte zügig gezeichnet werden. Die Patienten sollten darauf achten, die vorgezeichneten Linien möglichst nicht zu überkreuzen. Der Stift durfte beim Zeichnen der Spirale nicht abgesetzt werden und die Schreibunterlage nicht mit der zeichnenden Hand und mit dem Ellenbogen berührt werden. Diese Anweisung wurde den teilnehmenden Patienten zusätzlich mit zwei Bildern verdeutlicht.

2.2.2.2 Verblindung und Auswertung der Archimedes-Spiralen

Für die Auswertung mussten die Archimedes-Spiralen zunächst verblindet werden. Jeder teilnehmende ET-Patient und Kontrollproband, der am Alkohol-Haustest sowie bei der Testdurchführung ohne Alkohol teilnahmen, besaßen eine Patienten-Identifikationsnummer, die auf jedem Blatt links oben verzeichnet war. Die Archimedes-Spiralen zu den Zeitpunkten t1–t5 wurden für die Verblindung kopiert. Eine von den Auswertern unabhängige Person (GK) wies jedem Patienten für den jeweiligen Zeitpunkt eine vom Computer berechnete zufällige Verblindungsnummer zu und notierte diese auf den kopierten Blättern. Die Daten der Patienten mit den spezifischen Patienten-Identifikationsnummern und den dazugehörigen Verblindungsnummern für die jeweiligen Zeitpunkte (t1–t5) wurden in einer Excel-Tabelle festgehalten, sodass rückwirkend nachvollzogen werden konnte, welcher Zeitpunkt und welche Patienten-Identifikationsnummer zu welcher Verblindungsnummer gehört. Auf dem Blatt zum Zeitpunkt vor der Alkoholaufnahme (t1) mussten die Patienten nach dem ersten Nachzeichnen der Archimedes-Spiralen unterhalb dieser ankreuzen, welche Handseite vom Tremor stärker betroffen ist. Da diese Information nur zum Zeitpunkt t1 abgefragt wurde, wurden diese Angabe sowie die identischen Stellen auf den Blättern von den anderen Zeitpunkten (t2–t5) abgeklebt. Zudem wurde die Patienten-Identifikationsnummer links oben sowie die Seitenanzahl links unten mit einem Papierschneidegerät entfernt, sodass auf den kopierten Blättern nur die Verblindungsnummern erkennbar waren. Es konnte somit keine Zuordnung des Zeitpunkts mehr erfolgen.

Die Auswertung der Archimedes-Spiralen erfolgte anhand der Bain-Kriterien durch zwei unabhängige geschulte Untersucherinnen (TE, FH). Für die Bewertung wurden die Beispielbilder aus dem klinischen Handbuch von Bain und Findley (Bain and Findley 1993) zu Hilfe genommen und die Archimedes-Spiralen mittels der Bain-Skala von 0 bis 9 bewertet. Vor Beginn der Auswertung erfolgte eine Schulung, indem 50 nicht zur Studie gehörende Archimedes-Spiralen von den Untersucherinnen TE und FH sowie drei weiteren Personen (GK, SAS, GD) ausgewertet wurden. Im Anschluss erfolgte eine ausführliche Diskussion

über die einzelnen Bewertungen der Spiralen.

2.2.3 Widmark-Formel

Die Berechnung der von den Patienten aufzunehmenden individuellen Alkoholmenge für den Alkohol-Haustest, damit eine Blutalkoholkonzentration von 0,6 ‰ erreicht wird, erfolgte mittels der Widmark-Formel. Diese Formel zur Bestimmung der Blutalkoholkonzentration (BAK) wurde im Jahr 1932 von Erik Matteo Prochet Widmark beschrieben (Widmark 1932).

Die Widmark-Formel lautet wie folgt:

$$w = \frac{A}{m \times r}$$

w: BAK in Promille (‰)

A: Alkoholmenge in Gramm (g)

m: Körpergewicht in Kilogramm (kg)

r: Reduktions- oder Verteilungsfaktor im Körper (für Männer: 0,7; für Frauen: 0,6)

Für die *Berechnung der aufgenommenen Alkoholmenge* in Gramm (g) wird die Menge des Getränks in Milliliter (ml) mit dem Alkoholgehalt des Getränks in Volumenprozent (Vol.-%) sowie dem spezifischen Gewicht von Alkohol von 0,81 g/ml multipliziert.

Menge des Getränks, z. B. Bier: 800 ml; Alkoholgehalt: 5 Vol.-%:

$$A = 800 \text{ ml} \times 0,05 \text{ \%} \times 0,81 \frac{\text{g}}{\text{ml}} = 32,4 \text{ g}$$

Dieses Beispiel zeigt auf, dass 800 ml Bier 32,4 g reinen Alkohol enthalten.

Für die *Berechnung des reduzierten Körpergewichts* muss im nächsten Schritt der Berechnung diese aufgenommene Menge an Alkohol in Gramm durch das reduzierte Körpergewicht der jeweiligen Person dividiert werden.

Wie oben in Abschnitt 1.7 angesprochen wird die BAK unter anderem von der Muskelaktivität sowie dem Fett- und Wassergehalt des Körpers beeinflusst. Frauen besitzen in der Regel einen höheren Fettgehalt und einen geringeren Wassergehalt als Männer, sodass für Frauen und Männer ein unterschiedlicher Reduktionsfaktor gilt.

Geschlecht: weiblich (0,6 = Reduktionsfaktor); Gewicht: z. B. 70 kg:

$$\text{reduziertes Körpergewicht} = 70 \text{ kg} \times 0,6 = 42 \text{ kg}$$

Geschlecht: männlich (0,7 = Reduktionsfaktor); Gewicht: 70 kg:

$$\text{reduziertes Körpergewicht} = 70 \text{ kg} \times 0,7 = 49 \text{ kg}$$

Dieses Beispiel soll aufzeigen, dass bei einem gleichen Körpergewicht von 70 kg das weibliche und das männliche Geschlecht ein unterschiedliches reduziertes Körpergewicht aufweisen.

Da nach der Alkoholaufnahme keine vollständige Resorption des Alkohols erfolgt, ist bei der BAK-Berechnung das *Resorptionsdefizit zu beachten*. Es beträgt 10–30 % und muss vom berechneten Promillewert der BAK abgezogen werden (siehe Abschnitt 1.7).

So ergibt sich bei einem Resorptionsdefizit von 20 % (= 0,8) folgende Formel für die BAK-Berechnung:

$$\text{BAK (\text{‰})} = \frac{A}{m \times r} \times 0,8$$

Das folgende Beispiel zeigt eine *Berechnung der Blutalkoholkonzentration (‰)*:

Geschlecht: weiblich (0,6 = Reduktionsfaktor); Gewicht: 70 kg; Menge des Getränks, z. B. Bier: 800 ml; Alkoholgehalt: 5 Vol.-%:

$$\text{BAK (\text{‰})} = \frac{800 \text{ ml} \times 0,05 \% \times 0,81 \frac{\text{g}}{\text{ml}}}{70 \text{ kg} \times 0,6} \times 0,8 \approx 0,62$$

Dieses Beispiel zeigt auf, dass eine 70kg schwere Frau bei Ingestion von 800 ml Bier einen Promillewert von 0,62 ‰ erreicht.

2.2.4 Visuelle Analogskala

Die visuelle Analogskala (VAS) gilt als ein valides, reliables und sensitives Messinstrument bei der Erfassung von Schmerzen (Lara-Munoz et al. 2004, Bijur et al. 2001, Lord and Parsell 2003). In der Regel wird die Schmerzintensität auf einer 10 cm langen Skala gemessen. Dabei kann die VAS horizontal oder vertikal dargestellt werden. Die Patienten müssen die subjektiv empfundene Schmerzstärke auf der Skala mit einem Kreuz markieren, wobei 0 cm „kein

Schmerz“ und 10 cm „stärkste vorstellbare Schmerzen“ bedeutet. Anschließend misst der Untersucher den jeweiligen Zentimeterabstand vom Nullpunkt bis zur Markierung und gibt ihn in Zentimetern an.

In unserem Alkohol-Haustest sollten die teilnehmenden Patienten nach dem Nachzeichnen der Archimedes-Spiralen für fünf Zeitpunkte anhand der visuellen Analogskala subjektiv bewerten, wie stark ihr Tremor zum jeweiligen Zeitpunkt ausgeprägt ist. Die aktuell empfundene Tremorstärke sollte mithilfe eines Kreuzes markiert werden. Die VAS war für jeden Zeitpunkt mit einer entsprechenden Anweisung abgebildet. Die Skala reichte von 0 bis 100, wobei 0 „kein Tremor“ und 100 „stärkster vorstellbarer Tremor“ darstellen sollte. Die Skalierung der vertikalen VAS erfolgte in Zweierschritten, die Zahlen waren in Zehnerschritten abgebildet und mit einem etwas längeren horizontalen Strich versehen, sodass der Patient selbstständig für die subjektiv empfundene Tremorstärke eine Zahl zwischen 0 und 100 aussuchen konnte.

2.3 Statistik

Für die statistische Auswertung wurden nichtparametrische Tests verwendet, weil die Bain-Skala eine Ordinalskala darstellt und die Bewertung der Archimedes-Spiralen nicht normalverteilt ist.

Der Friedman-Test (FT) wurde angewandt, um die Unterschiede der Archimedes-Spiralen-Bewertungen zu den fünf Zeitpunkten (t1–t5) zusammen zu bewerten. Mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVRT) wurden die Unterschiede zwischen zwei gepaarten Stichproben – Messwerte, die an einem Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben werden – bestimmt. Der Mann-Whitney-U-Test (MWU) wurde verwendet, um die Unterschiede zwischen zwei ungepaarten Stichproben – Messwerte, die an unterschiedlichen Patienten erhoben werden, z. B. an einem männlichen Patienten und an einer weiblichen Patientin – zu bestimmen.

Für die Bestimmung der linearen Korrelation zwischen den verschiedenen Tremor-Parametern wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient (Spearman-Rho, SR) zu Hilfe genommen. Der exakte Fisher-Test (FI) wurde für die Erstellung der Statistiken aus Kreuztabellen verwendet. Die statistischen Analysen erfolgten mit PASW (Predictive Analysis Software) Statistics (ehemals SPSS Statistics) Version 18.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt nahmen 104 ET-Patienten und 59 Kontrollprobanden an der Studie teil.

3.1.1 Patienten mit einem definitiven ET

Es wurden 33 männliche und 30 weibliche Personen im Alter zwischen 20 und 87 Jahren untersucht. Das Durchschnittsalter bei den definitiven ET-Patienten betrug 63.37 ± 15.82 Jahre. Das Durchschnittsalter bei Beginn des Tremors lag bei 31.2 ± 21.11 und die Krankheitsdauer bei 32.14 ± 17.71 Jahren.

3.1.2 Patienten mit einem wahrscheinlichen ET

Bei den wahrscheinlichen ET-Patienten nahmen 26 männliche und 15 weibliche Teilnehmer im Alter zwischen 24 und 84 Jahren an dem Alkohol-Haustest teil. Das Durchschnittsalter lag bei 63.93 ± 15.29 Jahren. Das Durchschnittsalter bei Beginn des Tremors lag bei 39.14 ± 20.28 und die Krankheitsdauer bei 25.73 ± 19.86 Jahren.

3.1.3 Kontrollprobanden

Es nahmen 30 männliche und 29 weibliche Kontrollprobanden im Alter zwischen 22 und 93 Jahren teil. Bei allen beteiligten Personen bestanden zum Zeitpunkt der Studie keine neurologischen Erkrankungen. Das Durchschnittsalter der Kontrollprobanden lag bei 57.84 ± 18.05 Jahren.

3.2 Variabilität der Archimedes-Spiralen Ratings zwischen den ET-Patienten und zwischen den Auswertern ohne Alkohol

Beim Alkohol-Haustest ohne Alkohol nahmen insgesamt 71 ET-Patienten teil, darunter 41 Patienten mit einem definitiven ET und 30 Patienten mit einem wahrscheinlichen ET. Die ET-Patienten zeichneten mit jeder Hand zu jedem Zeitpunkt zwei Spiralen nach: t1 = vor Alkoholaufnahme, t2 = nach 20 Minuten, t3 = nach 40 Minuten, t4 = nach 60 Minuten und t5 am nächsten Morgen. Für die Auswertung lagen also 1420 Spiralen vor. Um eine

systematische Variation der Bewertungen der Archimedes-Spiralen (ASR) im Verlauf der Testdurchführung auszuschließen, wurden zunächst die ASR innerhalb der ersten Stunde zwischen den Zeitpunkten (t1–t4) betrachtet. Es zeigten sich keine signifikanten statistischen Abweichungen. Die Interrater-Variabilität wurde bestimmt, indem die Differenz der ASR zwischen Auswerter 1 (TE) und Auswerter 2 (FH) für die gleiche Spirale berechnet wurde. Es zeigte sich eine Differenz von +1 in 14 Bewertungen, von -1 in 9 Bewertungen und eine vollständige Übereinstimmung in 1397 Bewertungen. Für die Bestimmung der Gesamtvariabilität (Interrater-Variabilität + intraindividuelle Variabilität) der ASR ohne Alkohol in der entsprechenden Versuchsdauer von einer Stunde wurde bei jedem ET-Patienten separat für jede Hand jede ASR von Zeitpunkt t1 bis t4 bestimmt, indem der Wert des jeweiligen Zeitpunkts von allen anderen Werten der ASR in der jeweiligen Versuchsperiode des Patienten subtrahiert wurde. Der Zeitpunkt t5 am nächsten Morgen wurde in die erste Analyse nicht eingeschlossen, da er für die Bestimmung der Alkoholwirkung selbst nicht relevant war, sondern nur der Erkennung eines eventuellen Rebound-Effekts diene. Da die Patienten jeweils 2 Spiralen mit der rechten und der linken Hand zeichneten, ergaben sich für alle vier Zeitpunkte 8 Spiralen pro Hand. Diese wurden durch zwei Personen bewertet und somit zeigten sich 16 ASR pro Patient. Die 16 Werte ergaben 120 Unterschiede zwischen zwei Werten pro Patienten und Hand und 8520 Unterschiede für 71 Patienten pro Hand, also 17040 Werte insgesamt für beide Hände. Es fehlten 184 Werte, sodass für die Auswertung 16856 Werte bereitstanden. Die Differenzen waren nahezu symmetrisch um 0 verteilt. Die Verteilung der absoluten Differenzen wird in Abbildung 1 dargestellt und zeigt, dass 95,4 % aller Differenzen bei ≤ 2 ASR lagen und 99,4 % bei ≤ 3 ASR. Ein Unterschied von ≥ 2 ASR konnte daher mit einer 95 %igen Sicherheit erkannt werden.

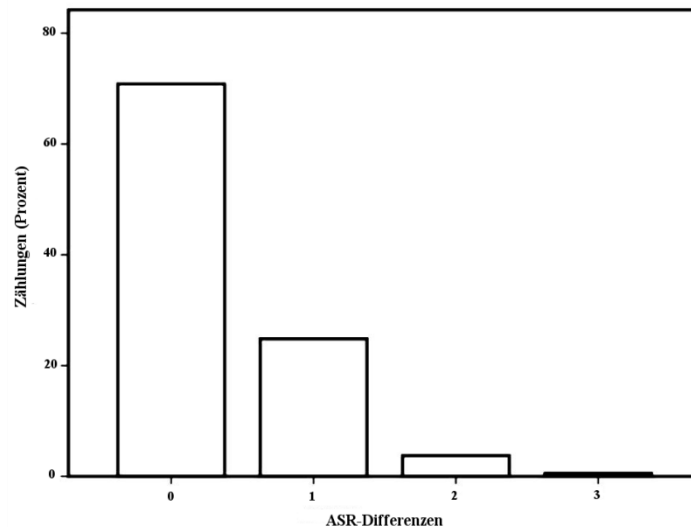


Abb. 1: Prozentzahl der absoluten Differenzen bei den Bewertungen der Archimedes-Spiralen zwischen den beiden Auswertern

Darstellung der Prozentzahl der absoluten Differenzen der ASR (Bewertungen der Archimedes-Spiralen) zwischen den beiden Auswertern (TE und FH) innerhalb einer Stunde des Alkohol-Haustests ohne Alkohol.

N = 16856 Differenzen zwischen den Bewertungen wurden berücksichtigt.

95,4 % aller Differenzen lagen bei ≤ 2 ASR und 99,4 % bei ≤ 3 ASR.

Mit einer 95 %igen Sicherheit konnte daher ein Unterschied von ≥ 2 ASR erkannt werden.

Deshalb wurde der Cut-off-Wert für den minimalen nachweisbaren Unterschied bei ≥ 2 ASR gesetzt. Da keiner der Tests einen systematischen Fehler zeigte, wurde für die nachfolgenden Berechnungen der Durchschnitt der ASR für beide Spiralen für die jeweilige Hand zum jeweiligen Zeitpunkt von den beiden Untersucherinnen (TE, FH) gewählt.

3.3 Einfluss von Alkohol auf die Archimedes-Spiralen Ratings bei den ET-Patienten

Es wurden insgesamt über 3260 Archimedes-Spiralen und 815 VAS ausgewertet. Die Differenz der ASR zwischen den fünf Zeitpunkten stellte sich bei den ET-Patienten sowohl für die linke als auch für die rechte Hand hoch signifikant dar (linke Hand: $p = 1,0 \times 10^{-60}$, rechte Hand: $p = 3,0 \times 10^{-64}$, FT). Die Abbildung 2 zeigt die Verteilung der ASR unter Alkoholeinfluss zu den fünf jeweiligen Zeitpunkten. Der sog. Rebound-Effekt am nächsten Morgen, welcher eine Zunahme des Tremors am Tag nach der Alkoholingestion beschreibt, konnte im Alkohol-Haustest beobachtet werden und wird ebenfalls in Abbildung 2 dargestellt.

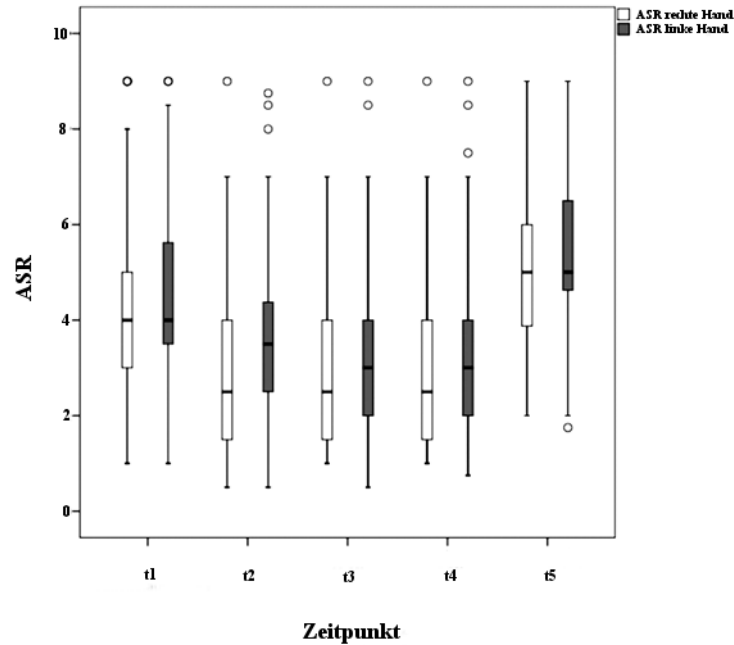


Abb. 2: Bewertungen der Archimedes-Spiralen für die linke und die rechte Hand zum Zeitpunkt t1–t5

Darstellung der ASR (Bewertungen der Archimedes-Spirale mithilfe der Bain-Skala) für die linke und die rechte Hand von allen teilnehmenden ET-Patienten vor der Alkoholaufnahme (t1), nach 20 Minuten (t2), nach 40 Minuten (t3), nach 60 Minuten (t4) und am nächsten Morgen (t5). Es zeigte sich eine hohe Signifikanz sowohl für die linke Hand als auch für die rechte Hand (linke Hand: $p = 1,0 \times 10^{-60}$, rechte Hand: $p = 3,0 \times 10^{-64}$, FT).

Die Abbildung 3 stellt die ASR der fünf Untersuchungszeitpunkte von allen männlichen und weiblichen ET-Patienten sowie der Kontrollprobanden dar. Es konnte sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen ET-Patienten eine Abnahme der ASR nach Alkoholingestion beobachtet werden. Ein möglicher Rebound-Effekt wird auch in dieser Darstellung deutlich. Bei den Kontrollprobanden zeigte sich keine ASR-Differenz.

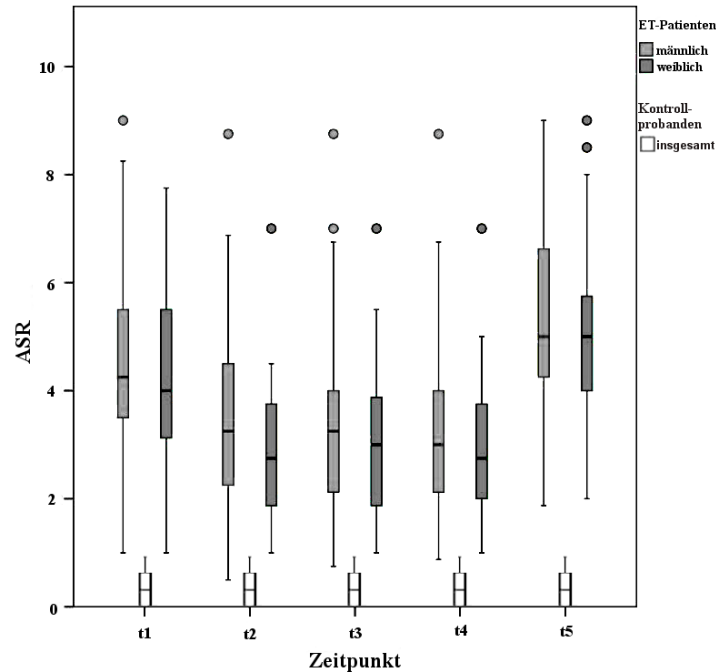


Abb. 3: Bewertungen der Archimedes-Spiralen zum Zeitpunkt t1–t5

Darstellung der ASR (Bewertungen der Archimedes-Spirale mithilfe der Bain-Skala) von allen männlichen und weiblichen teilnehmenden ET-Patienten sowie der Kontrollprobanden vor der Alkoholaufnahme (t1), nach 20 Minuten (t2), nach 40 Minuten (t3), nach 60 Minuten (t4) und am nächsten Morgen (t5).

Um auszuschließen, dass die Zunahme des Zitterns am nächsten Morgen der sog. Rebound-Effekt, nicht auf einem normalen Tagesrhythmus beruhte, wurde zunächst die ASR für die linke und für die rechte Hand zwischen den Zeitpunkten t1 und t5 bei der Testuntersuchung ohne Alkohol betrachtet. Die Differenz war für beide Hände klein und für die rechte Hand statistisch nicht signifikant (links: 0,01 ASR, $p = 0,23$; rechts: 0,06 ASR, $p = 0,28$, WVRT).

Bei der Testuntersuchung mit Alkohol war die Differenz größer und hoch signifikant (linke Hand: 1,00 ASR, $p = 3,00 \times 10^{-14}$; rechte Hand: 0,84 ASR, $p = 2,50 \times 10^{-12}$, WVRT), somit konnte das Vorhandensein eines Rebound-Effekts nachgewiesen werden.

Die maximale ASR-Differenz wurde zwischen den Zeitpunkten t1 (vor Alkoholaufnahme) und t4 (60 Minuten nach der Alkoholaufnahme) gefunden. Deshalb wurde diese Differenz der ASR (dASR) als Maß für die Alkoholauswirkung auf den Tremor genommen. Der Mittelwert der dASR betrug 1,2 für die linke Hand und 1,5 für die rechte Hand.

Es zeigte sich, dass die dASR unabhängig war vom Geschlecht (links: $p = 0,78$, rechts: $p = 0,29$, MWU), von der Familienanamnese des ETs (links: $p = 0,98$, rechts: $p = 0,24$, MWU), vom Manifestationsalter (links: $p = 0,93$, rechts: $p = 0,13$, lineare Regression) und von der

Diagnose (definitiver vs. wahrscheinlicher ET, links: $p = 0,38$, rechts: $p = 0,14$, MWU) (Tabelle 1). Die Angaben der ET-Patienten über ein bekanntes positives Ansprechen auf Alkohol vor der Testdurchführung und der dASR zeigte einen schwach signifikanten Zusammenhang für die rechte Hand ($p = 0,03$, MWU), aber nicht für die linke Hand ($p = 0,15$, MWU) (siehe Tabelle 1). Abbildung 4 zeigt die ASR zu den fünf Zeitpunkten stratifiziert für die Selbsteinschätzung der Alkoholresponsivität.

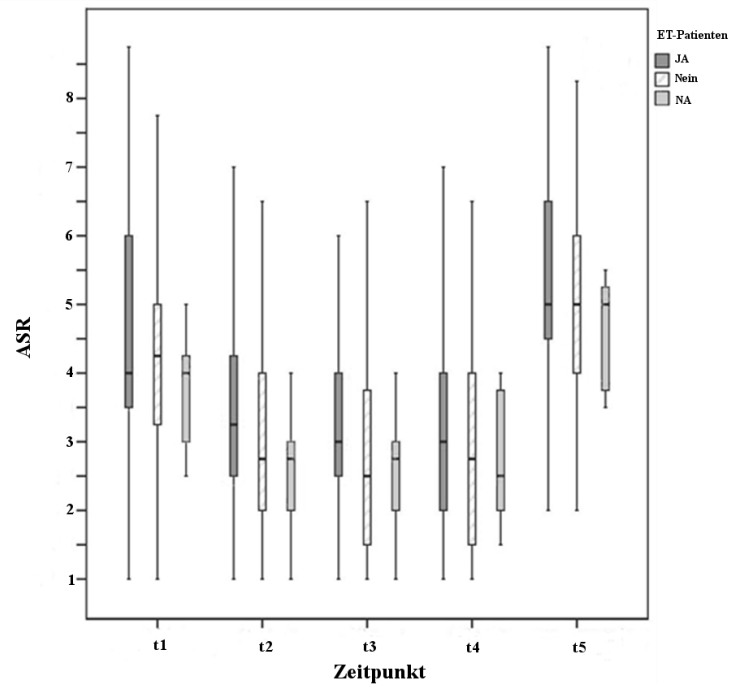


Abb. 4: Bekanntes positives Ansprechen auf Alkohol und die jeweiligen ASR zum Zeitpunkt t1–t5
Darstellung der Angaben der ET-Patienten über ein bekanntes positives Ansprechen auf Alkohol und die jeweiligen ASR vor Alkoholaufnahme (t1), nach 20 Minuten (t2), nach 40 Minuten (t3), nach 60 Minuten (t4) und am nächsten Morgen (t5). NA = keine Angaben.

	Geschlecht		Diagnose		Familienanamnese		Selbstberichtete Alkoholsensitivität	
	Männl.	Weibl.	Def.	Wahrsch.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.
	(n = 104)		(n = 104)		(n = 101)		(n = 95)	
	links: p = 0.78 rechts: p = 0.29		links: p = 0.38 rechts: p = 0.14		links: p = 0.98 rechts: p = 0.24		links: p = 0.15 rechts: p = 0.03	
AR+	24 (23 %)	24 (23 %)	31 (30 %)	17 (16 %)	31 (31 %)	15 (15 %)	36 (38 %)	9 (9,5 %)
AR-	35 (34 %)	21 (20 %)	32 (31 %)	24 (23 %)	34 (33 %)	21 (21 %)	28 (29,5 %)	22 (23 %)

Tab. 1: Daten von Alkohol-Responder (AR+) und Non-Responder (AR-) für die Verteilung nach Geschlecht, Diagnose, Familienanamnese, selbstberichteter Alkoholsensitivität

Darstellung der Daten von ET-Alkohol-Responder (AR+), die ein positives Ansprechen auf Alkohol zeigten, und Non-Responder (AR-), die kein Ansprechen auf Alkohol zeigten, für die Verteilung nach Geschlecht (Männl. = männlich; Weibl. = weiblich), Diagnose (Def. = definitiver ET; Wahrsch. = wahrscheinlicher ET), Familienanamnese (Pos. = positive Familienanamnese für ET; Neg.= negative Familienanamnese für ET), selbstberichteter Alkoholsensitivität (Pos. = positives Ansprechen auf Alkohol bekannt; Neg. = kein positives Ansprechen auf Alkohol).

Da die minimal detektierbare Differenz ≥ 2 ASR betrug, wurde dieser Wert als Cut-off für das Ansprechen des Tremors auf Alkohol festgelegt.

24 % der ET-Patienten (25/104) zeigten für die linke Hand ein positives Ansprechen auf Alkohol. Für die rechte Hand zeigten 37 % der ET-Patienten (38/104) ein positives Ansprechen und 46 % (48/104) für mindestens eine Hand.

80 % der ET-Alkohol-Responder und 56 % der Non-Responder gaben vor der Durchführung des Alkohol-Haustest an, dass bei ihnen ein positives Ansprechen auf Alkohol bekannt sei. Diese Differenz ist signifikant ($p = 0,016$, FI), jedoch entsprach bei sehr vielen Probanden die Selbsteinschätzung hinsichtlich ihrer Alkoholsensitivität nicht der von uns tatsächlich gemessenen Alkoholsensitivität.

Die dASR korrelierten stark mit der Schwere des Tremors, was den ASR vor der Alkoholaufnahme entspricht (links: $p = 1,84 \times 10^{-7}$, $R^2 = 0.24$; rechts: $p = 6,12 \times 10^{-12}$, $R^2 = 0,37$). Bei der Betrachtung des Schweregrads des Tremors konnte festgestellt werden, dass alle Patienten mit einem anfänglichen ASR-Maximum < 3 kein positives Ansprechen auf Alkohol und somit keine nachweisbare Abnahme der Tremorstärke zeigten (siehe Tabelle 2).

	AR +	AR -
ASR at t1 < 2	0	4
ASR at t1 ≥ 2	48	52
	AR +	AR -
ASR at t1 < 3	0	10
ASR at t1 ≥ 3	48	46
	AR +	AR -
ASR at t1 < 4	4	19
ASR at t1 ≥ 4	44	37
	AR +	AR -
ASR at t1 < 5	19	41
ASR at t1 ≥ 5	29	15
	AR +	AR -
ASR at t1 < 6	23	49
ASR at t1 ≥ 6	25	7
	AR +	AR -
ASR at t1 < 7	37	52
ASR at t1 ≥ 7	11	4
	AR +	AR -
ASR at t1 < 8	39	55
ASR at t1 ≥ 8	9	1
	AR +	AR -
ASR at t1 < 9	45	55
ASR at t1 ≥ 9	3	1

Tab. 2: Positives Ansprechen auf Alkohol in Bezug auf den Schweregrad des Tremors vor der Alkoholaufnahme

Darstellung der positiven Ansprechbarkeit auf Alkohol in Bezug auf den Schweregrad des Tremors vor der Alkoholaufnahme.

ASR at t1 </>: ASR: Bewertung der Archimedes-Spiralen mithilfe der Bain-Skala vor Alkoholaufnahme.

AR-: ET-Patienten, die kein positives Ansprechen auf Alkohol im Alkohol-Haustest zeigten.

AR+: ET-Patienten, die ein positives Ansprechen auf Alkohol im Alkohol-Haustest zeigten.

Alle Werte beziehen sich auf die stärker betroffene Hand.

3.4 Selbsteinschätzung der Tremorstärke durch die ET-Patienten

Die ET-Patienten schätzten ihre Tremorstärke mithilfe der visuellen Analogskala (VAS, 0 bis 100) ein. Die Abbildung 5 zeigt die Selbsteinschätzung der Tremorstärke der ET-Patienten. Es konnte eine Besserung der Selbsteinschätzung der Tremorstärke im Verlauf von Zeitpunkt t1 bis t4 bei den ET-Patienten beobachtet werden. Am nächsten Morgen (t5) ließ sich eine

Verschlechterung der Eigenwahrnehmung des Tremors im Sinne eines Rebound-Effekts beobachten. Die Kontrollprobanden zeigten im Verlauf keine VAS-Differenz. Alle Kontrollprobanden gaben im gesamten Versuchsablauf bei der VAS den Wert 0 an (nicht dargestellt).

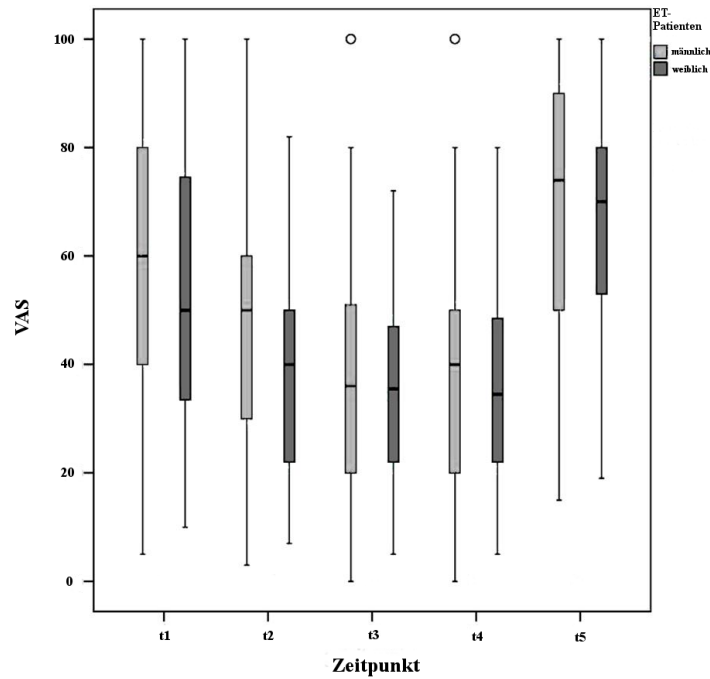


Abb. 5: Selbsteinschätzung der Tremorstärke zum Zeitpunkt t1–t5

Darstellung der der Selbsteinschätzung der Tremorstärke mithilfe der visuellen Analogskala (VAS, 0–100) von allen männlichen und weiblichen teilnehmenden ET-Patienten vor der Alkoholaufnahme (t1), nach 20 Minuten (t2), nach 40 Minuten (t3), nach 60 Minuten (t4) und am nächsten Morgen (t5).

Für die Untersuchung, ob eine Korrelation zwischen der dASR und einer Veränderung der subjektiven Bewertung der Tremorstärke mithilfe der VAS im Verlauf der Testdurchführung besteht, wurde die Differenz zwischen dem ersten Zeitpunkt (t1, vor Alkoholaufnahme) und dem vierten Zeitpunkt (t4, 60 Min. nach Alkoholaufnahme, maximaler Alkoholeffekt, dVAS) berechnet und gegen den Mittelwert der dASR für die rechte Hand und für die linke Hand aufgetragen (siehe Abbildung 6). Es zeigte sich eine annähernd lineare Korrelation mit einem R^2 von 0,30. Die partielle Regressionslinie wies eine Steigung von 11 VAS-Einheiten pro 1 ASR auf, das gut mit einer 100-Einheiten-VAS-Skala korreliert und das 10-Punkte-Bewertungssystem der ASR (Bain-Skala) gut darstellt.

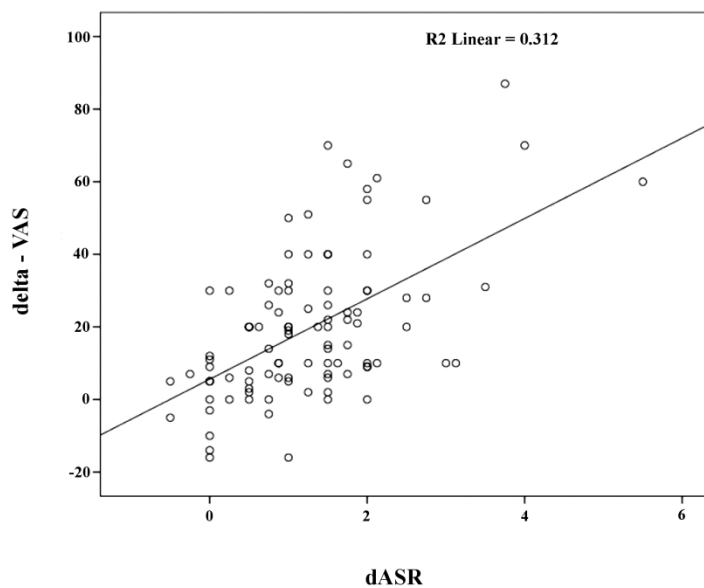


Abb. 6: Korrelation zwischen der Differenz der VAS und der Differenz der ASR vor und nach der Alkoholaufnahme

Darstellung der Korrelation zwischen der Differenz der VAS (Visuelle Analogskala für die Selbsteinschätzung der Tremorstärke) und der Differenz der ASR (Bewertung der Archimedes-Spiralen und demzufolge des Alkoholeffekts mithilfe der Bain-Skala) vor und nach der Alkoholaufnahme. Es zeigte sich eine annähernd lineare Korrelation mit einem R^2 von 0,30.

Abbildung 7 zeigt die von einem ET-Patienten nachgezeichneten Archimedes-Spiralen zu den entsprechenden fünf Zeitpunkten und die angegebene Selbsteinschätzung der Tremorstärke mithilfe der VAS. Nach Alkoholaufnahme wurde eine ebenmäßigere gezeichnete Archimedes-Spirale beobachtet, demzufolge kann eine Abnahme der Tremorstärke angenommen werden, was sich gut in den korrespondierenden Angaben der Selbsteinschätzung der Tremorstärke widerspiegelte.

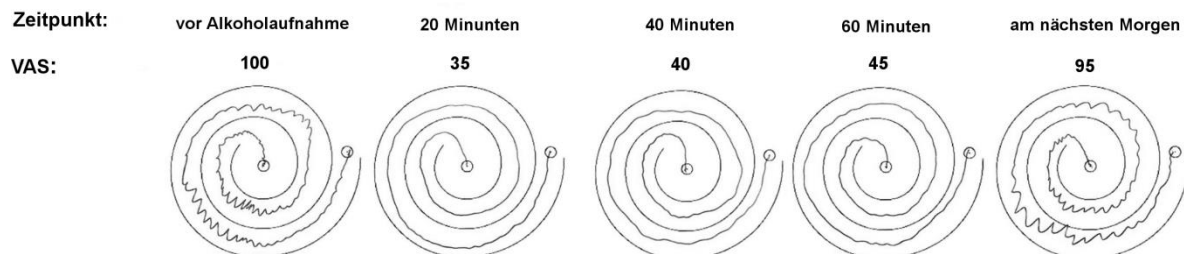


Abb. 7: Beispiel von nachgezeichneten Archimedes-Spiralen und die korrespondierenden VAS-Bewertungen zu den Zeitpunkten t1–t5 von einem teilnehmenden ET-Patienten

Darstellung von nachgezeichneten Archimedes-Spiralen zu den fünf Zeitpunkten (vor Alkoholaufnahme, nach 20 Minuten, nach 40 Minuten, nach 60 Minuten und am nächsten Morgen) und die korrespondierenden VAS-Bewertungen zu den jeweiligen Zeitpunkten von einem teilnehmenden ET-Patienten.

4 Diskussion

Im Jahr 1975 wurde erstmalig aufgezeigt, dass die Aufnahme von Alkohol eine tremorreduzierende Wirkung bei den ET-Patienten besitzt (Growdon et al. 1975). Später konnte diese Beobachtung auch in anderen Studien nachgewiesen werden (Klebe et al. 2005, Knudsen et al. 2011, Koller and Biary 1984, Koller 1983). Nach Alkoholingestion zeigte sich eine Reduktion der Tremoramplitude, wobei die Frequenz des Tremors unverändert blieb (Koller and Biary 1984, Growdon et al. 1975). In der Literatur wird bei 50 % bis 70 % der ET-Patienten eine Alkoholsensitivität beschrieben. Diese Zahlen beziehen sich größtenteils auf anamnestisch erhobene Daten (Mostile and Jankovic 2010, Lou and Jankovic 1991, Koller et al. 1994, Zeuner et al. 2003).

In der hier vorliegenden Studie überprüften wir mithilfe eines standardisierten und validierten Alkohol-Haustests vorausgehende Studien der Alkoholsensitivität in einer größeren ET-Patientengruppe. Die Bewertung der Tremorstärke erfolgte mithilfe der Archimedes-Spiralen nach den Bain-Kriterien zu fünf verschiedenen Zeitpunkten (t_1 = vor der Alkoholaufnahme, t_2 = nach 20 Minuten, t_3 = nach 40 Minuten, t_4 = nach 60 Minuten und t_5 = am nächsten Morgen). Für die Bestimmung der Variabilität der ASR erfolgte die Testung des Alkohol-Haustests auch ohne Alkohol. Anhand dieser Daten konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung von ≥ 2 in der Bewertungsskala der Archimedes-Spirale mit einer 95 %igen Sicherheit von den Auswertern (TE, FH) erkannt werden konnte. Der Wert von ≥ 2 schließt dabei sowohl die Interrater-Variabilität als auch die intraindividuelle Variabilität des Tremors über die Testdauer ein. Ein positives Ansprechen auf Alkohol wurde demzufolge als eine Verbesserung der ASR von ≥ 2 auf der Bain-Skala festgesetzt.

In unserem Alkohol-Haustest zeigten 46 % der ET-Patienten nach Alkoholingestion in der ASR eine Abnahme der Tremorstärke von ≥ 2 auf der Bain-Skala. Die maximale ASR-Differenz wurde in unserer Studie zwischen den Zeitpunkten vor Alkoholaufnahme (t_1) und 60 Minuten nach der Alkoholaufnahme (t_4) gefunden und spiegelt die Beobachtungen aus vorherigen Studien, dass eine Abnahme der Tremoramplitude nach 45–60 Minuten nach Alkoholingestion erfolgt, sehr gut wider (Knudsen et al. 2011, Zeuner et al. 2003).

Darüber hinaus konnte am nächsten Morgen der sog. Rebound-Effekt nachgewiesen werden. Der Rebound-Effekt beschreibt eine starke Zunahme der Tremoramplitude Stunden nach der

oralen Alkoholaufnahme, insbesondere am nächsten Morgen bei Nachlassen der Alkoholwirkung (Knudsen et al. 2011, Bain et al. 1994). Einige Studien lassen vermuten, dass ET-Patienten generell einen stark ausgeprägten Tremor am Morgen besitzen (Koller and Royse 1985, van Hilten et al. 1991). Einen Hinweis auf einen verstärkten Tremor am Morgen konnten wir in dieser Studie nur bedingt finden. Für die linke Hand war der Tremor am nächsten Morgen nach dem Versuch auch in der Testung ohne Alkoholeinfluss geringfügig, aber im Gruppenvergleich statistisch signifikant stärker als zum Testzeitpunkt. In der Untersuchung mit Alkohol war die Differenz der ASR größer und hoch signifikant. Somit unterstützt unsere Studie die Beobachtungen des Vorhandenseins des Rebound-Effekts.

Die Alkoholsensitivität erwies sich in unserer Studie als von Diagnose (definitiver vs. wahrscheinlicher ET) und Geschlecht der ET-Patienten, Manifestationsalter sowie Familienanamnese des ETs unabhängig.

Es stellt sich jedoch die Frage, inwiefern in unserer Studie die anamnestischen Aussagen bezüglich einer positiven und negativen Familienanamnese richtig waren, oder ob ein vorhandener Tremor eventuell bei den Familienmitgliedern nicht als solcher angesehen wurde oder auch umgekehrt. So gaben in unserer Studie 67 % der Alkohol-Responder und 62 % der Non-Responder eine positive Familienanamnese an. In der Literatur wird - mit unseren Daten gut übereinstimmend - bei zwei Drittel der ET-Patienten eine positive Familienanamnese beschrieben (Busenbark et al. 1996). Es konnte jedoch in vorausgehenden Studien gezeigt werden, dass die anamnestischen Angaben hinsichtlich der Familienanamnese bezüglich eines vorhandenen Tremors kritisch betrachtet werden sollten. So wurde in einer Studie ein Drittel der erkrankten Familienmitglieder von den ET-Patienten nicht als Tremorpatienten erkannt (Busenbark et al. 1996). Dementsprechend reicht nach Meinung einiger Experten eine Anamnese für die Erfassung der Familienanamnese nicht aus, hierfür sei eine Videoaufzeichnung aller Familienmitglieder oder eine Einschätzung durch eine klinisch geschulte Person notwendig (Louis et al. 1999, Busenbark et al. 1996).

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit sporadischem ET (= die betroffenen ET-Patienten weisen innerhalb der Familie kein unmittelbar erkranktes ET-Familienmitglied auf) oder einzelne Individuen aus einer Familie mit weiteren erkrankten Familienmitgliedern untersucht. Eine differenzierte Aussage zur Alkoholsensitivität innerhalb von Familien mit ET lässt sich so nicht treffen, dafür sind zunächst Studien notwendig, die ET-Patienten sowie

deren Familienmitglieder auf eine Alkoholsensitivität hin überprüfen. Die derzeitige Studienlage ist diesbezüglich noch unzureichend.

Die Selbsteinschätzung der ET-Patienten zur Tremorstärke mithilfe der VAS korrelierte gut mit der objektiven Verbesserung der ASR zu den einzelnen Zeitpunkten. Bei der Betrachtung der Bewertung der VAS in Bezug auf die ASR wiesen jedoch einige ET-Patienten Unstimmigkeiten auf. Drei ET-Patienten gaben eine subjektive Besserung der Tremorstärke in der VAS an, obwohl keine Besserung in der Bewertung der Tremorstärke (ASR) ersichtlich war. Ein ET-Patient gab keine subjektive Besserung der Tremorstärke in der VAS an, obwohl eine Alkoholresponsivität vorhanden war. Zwei ET-Patienten gaben im Verlauf der Testdurchführung eine Besserung in der VAS an, obwohl in der Bewertung eine Verschlechterung des Tremors nachgewiesen werden konnte. Des Weiteren gab ein ET-Patient, der ebenfalls ein Ansprechen auf Alkohol zeigte, im Verlauf der Testdurchführung eine Verschlechterung in der VAS an, obwohl in der ASR eine Verbesserung des Tremors verzeichnet wurde. Bei der Abschlussbewertung des Alkohol-Haustests gaben einige ET-Patienten an, es sei ihnen schwer gefallen, eine subjektive Bewertung ihrer Tremorstärke anzugeben und diese auch im Verlauf zu bewerten.

Insgesamt war der Einsatz der VAS für die subjektive Bewertung der Tremorstärke während der Testdurchführung ein geeignetes Messinstrument, wie aus der guten Korrelation der VAS mit der ASR deutlich wurde.

Ferner haben wir gesehen, dass die Selbsteinschätzung hinsichtlich der Alkoholsensitivität nicht der tatsächlich von uns gemessenen Alkoholsensitivität entsprach. Es haben 80 % der Alkohol-Responder und 56 % der Non-Responder eine bekannte Alkoholsensitivität vor der Testdurchführung angegeben. Folglich reicht auch hier die alleinige Anamnese nicht aus, sondern es besteht die Notwendigkeit eines Tests, um eine eindeutige Aussage über die Alkoholsensitivität treffen zu können. Der Einsatz unseres Alkohol-Haustests wäre hierbei durchaus sinnvoll und sehr nützlich.

4.1 Die Rolle der GABA-Rezeptoren in der Pathogenese des Essentiellen Tremors und der Einfluss von Alkohol auf ET-Patienten

Die Pathophysiologie des ETs ist bislang unzureichend geklärt. Die Beobachtung in unserer Studie sowie die Beobachtungen anderer Studien zum positiven Effekt von Alkohol auf den

Tremor bei ET-Patienten können möglicherweise einen wichtigen Beitrag zur weiteren Klärung der Pathophysiologie des ETs beitragen.

Als Ursache des ETs wird u. a. eine verstärkte olivo-cerebello-thalamo-kortikale Oszillation angenommen (Raethjen and Deuschl 2012). Das Harmalin-induzierte-Tiermodell unterstützt die Hypothese eines olivo-cerebellären Kreislaufs und zeigte bezüglich des Tremors eine Ähnlichkeit mit dem von ET-Patienten (Wilms et al. 1999). Das Indolalkaloid Harmalin verursachte einen Halte- und Bewegungstremor ausgehend von der rhythmischen, oszillatorischen neuronalen Aktivität im Bereich der unteren Olive (Wilms et al. 1999). Die Neuronen in der unteren Olive sind durch Gap junctions miteinander verbunden und rufen eine synchronisierte rhythmische oszillatorische Aktivität durch eine elektronische Kopplung hervor (Sotelo et al. 1974). Gap junctions stehen u.a. unter der Kontrolle von GABA-Rezeptoren (Wilms et al. 1999, Llinas et al. 1974). Harmalin blockiert wahrscheinlich die inhibierenden GABA-Rezeptoren und es kommt somit zu einer verstärkten, synchronen Aktivität der Neurone in der unteren Olive (Wilms et al. 1999). Die untere Olive projiziert über die Kletterfasern zu den Purkinjezellen des Kleinhirns (Desclin 1974, Eccles et al. 1966). Eine verstärkte Aktivität der Kletterfasern führt zu einer Veränderung der Purkinjezell-Aktivität, die vermehrt sogenannten „complex spikes“ generieren. Die Purkinjezellen projizieren hemmend auf die Kleinhirnerkerne und diese wiederum zu vielen Hirnarealen, unter anderem zurück zur unteren Olive (Bell and Kawasaki 1972, Llinas and Yarom 1981).

Alkohol besitzt u. a. eine aktivierende Wirkung auf die GABA(A)-Rezeptoren sowie eine hemmende Wirkung auf die NMDA-Rezeptoren (siehe Abschnitt 1.7.1) (Harris et al. 2008, Grobin et al. 1998, Wirkner et al. 1999). So wird ein direkter Einfluss des Alkohols auf die untere Olive und somit auf den olivo-cerebellären Kreislauf diskutiert, indem die Gap junctions entweder durch die verstärkte GABA-Freisetzung blockiert werden oder durch die direkte Bindung an veränderte NMDA-Rezeptoren im Kleinhirn (Klebe et al. 2005, Wentlandt et al. 2004). Die Bindung des Alkohols oder der Neurotransmitter an die oben genannten Rezeptoren und die daraus resultierende Inhibierung des olivo-cerebellären Kreislaufs könnten die Abnahme des Tremors und die damit einhergehende Verbesserung der Zeichnungen der Archimedes-Spiralen in unserer Studie erklären und somit die Hypothese des olivo-cerebello-thalamo-kortikalen Tremornetzwerkes stützen.

Die GABA-Rezeptoren stellen möglicherweise einen wichtigen Gesichtspunkt in der Erkrankung der ET-Patienten dar und könnten ebenfalls für weitere Erkenntnisse hinsichtlich

der Pathogenese bedeutend sein. Knockout-Mäuse, bei denen die alpha 1 Untereinheit des GABA(A)-Rezeptors ausgeschaltet wurde, zeigten ebenfalls einen dem ET ähnlichen Halte- und Bewegungstremor (Kralic et al. 2005). Anhand einer PET-Studie konnte bei ET-Patienten im Nucleus dentatus, im ventrolateralen Thalamus und im lateralen Prämotorikortex eine erhöhte Bindung des radioaktiv markierten zentralen GABA(A)-Rezeptor-Antagonisten 11C-Flumazenil an GABA(A)-Rezeptoren nachgewiesen werden (Boecker et al. 2010). Diese Beobachtung wird zum einen als ein möglicher Hinweis für eine kompensatorische Zunahme der GABA(A)-Rezeptoren aufgrund eines GABA-Transmittermangels in Folge des erhöhten Untergangs der Purkinje-Zellen im Kleinhirn angesehen, zum anderen wird die Möglichkeit einer Veränderung der GABA(A)-Rezeptoruntereinheiten in Betracht gezogen (Boecker et al. 2010). Im Rahmen einer Post-mortem-Studie wiesen ET-Patienten im Nucleus dentatus eine Reduktion der GABA(A)- (35 %) und GABA(B)-Rezeptoren (22–31 %) auf (Paris-Robidas et al. 2012). Bisläng konnte jedoch keine Assoziation zwischen Polymorphismen in Genen des GABA-Systems und dem ET gezeigt werden (Deng et al. 2006, Thier et al. 2011, Garcia-Martin et al. 2011b, Garcia-Martin et al. 2011a).

Ferner spielt das Kleinhirn eine wichtige Rolle in der Pathogenese des ETs. Das sog. Neocerebellum ist insbesondere für die Hand-Funktion und die Hand-Koordination von großer Bedeutung und es zeigt sich bei ET-Patienten, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, eine starke Zunahme des Tremors bei Zielnäherung, wie bei einem cerebellären Intentionstremor (Deuschl et al. 2000). Das Nachzeichnen von Archimedes-Spiralen in unserer Studie erforderte sowohl eine gute Hand-Funktion als auch Hand-Koordination und spiegelte dieses Defizit bei den ET-Patienten gut wider. Nach Alkoholingestion ließ sich eine Verbesserung der Zeichnungen der Archimedes-Spiralen beobachten. Denkbar wäre, dass dieser Effekt durch die Wirkung des Alkohols auf das Kleinhirn und auf den olivocerebellären Kreislauf ausgelöst wird. In einer FDG-PET-Studie konnten bei ET-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen höhere Werte der Ruhedurchblutung im Kleinhirn nachgewiesen werden (Boecker et al. 1996). Nach Alkoholingestion zeigten sowohl die ET-Patienten als auch die Kontrollpersonen eine Abnahme der kleinhirnhemisphärischen Durchblutung. Die ET-Patienten wiesen allerdings im Vergleich zu den Kontrollpersonen weiterhin eine höhere Durchblutungsrate auf. Zudem konnte nur bei den ET-Patienten nach Alkoholingestion bilateral im Bereich der unteren Olive eine höhere Durchblutungsrate beobachtet werden, und es kam bei den alkoholsensitiven Patienten zu einer Abnahme des Tremors (Boecker et al. 1996, Boecker and Brooks 1998).

Zudem wurde in einer Studie sehr gut die Bedeutung des Kleinhirns in der Pathogenese des ETs aufgezeigt. Nach Alkoholingestion verbesserte sich bei ET-Patienten die vorhandene Gangataxie (Klebe et al. 2005). Aus diesen Beobachtungen wird die Hypothese abgeleitet, dass Alkohol die hemmende Aktivität der Kleinhirnrinde auf die Kleinhirnerne verringert und dass dadurch wiederum eine Erhöhung der hemmenden Aktivität der Kleinhirnerne auf die untere Olive auf direktem Weg verstärkt wird und somit eine Abnahme des Tremors bewirkt wird (Boecker and Brooks 1998). Es sind allerdings weiterführende Studien notwendig, um nähere Erkenntnisse hinsichtlich der Pathogenese zu gewinnen.

Trotz der Tremorreduktion nach Alkoholingestion ist die Alkoholabhängigkeitsrate bei den ET-Patienten gering, ein abnormes Verhalten des Alkoholkonsums wird nur in Ausnahmefällen beschrieben (Rautakorpi et al. 1983, Rajput et al. 1984, Koller 1983, Louis et al. 2004). Ein erhöhter Alkoholkonsum wird bei einigen ET-Patienten als bewusste oder sogar unbewusste Form der Selbstmedikation angesehen, weil nach Alkoholaufnahme eine Reduktion des Tremors hervorgerufen wird (Mostile and Jankovic 2010). Diese Hypothese der Selbstmedikation ist allerdings umstritten und konnte in einer größeren Studie widerlegt werden (Louis and Michalec 2014). Der Einsatz von Alkohol ist in einem angemessenen Promillebereich für diagnostische Untersuchungen wie in unserer Studie akzeptabel, jedoch als therapeutische Maßnahme aufgrund einer möglichen Abhängigkeit und den daraus resultierenden Folgen und Nebenwirkungen ungeeignet und nicht vertretbar.

Interessanterweise zeigt neben Ethanol ein weiterer primärer Alkohol das sog. 1-Octanol ($C_8H_{18}O$) bei Ingestion eine Reduktion des Tremors. In einer Pilotstudie sowie in einer nachfolgenden Studie konnte bei ET-Patienten eine Reduktion des Tremors durch die Gabe von 1-Octanol erzielt werden und wurde als eine mögliche Therapieoption für den ET in Erwägung gezogen (Shill et al. 2004, Bushara et al. 2004). Octanol ist in der Lebensmittelindustrie als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen (Bushara et al. 2004). Es zeigte sich 90–120 Minuten nach der Octanolingestion ein Maximum der Reduktion des Tremors (Shill et al. 2004, Bushara et al. 2004). Es wurden keine Anzeichen einer Intoxikation, einer Leberzellschädigung, laborchemische Veränderungen oder EKG-Veränderungen beobachtet (Shill et al. 2004, Bushara et al. 2004). Bei der Maximaldosis zeigten sich jedoch Anzeichen einer Lethargie (Shill et al. 2004). Es sind auch hier weiterführende Studien notwendig, damit 1-Octanol als eine Therapiemöglichkeit für ET-Patienten in Betracht gezogen werden kann.

4.2 Kritische Betrachtung der Studie

Unsere Studie zeigt, dass mindestens 46 % der ET-Patienten eine durch unseren Test nachweisbare Tremorreduktion durch Alkohol aufweisen, beweist jedoch nicht, dass die übrigen ET-Patienten nicht alkoholsensitiv waren. In der Studie zeigten diejenigen ET-Patienten mit einem anfänglichen ASR-Maximum ≥ 3 ein positives Ansprechen auf Alkohol und somit eine Abnahme der Tremorstärke. Möglicherweise konnten jedoch die anderen ET-Patienten mithilfe des Alkohol-Haustests nicht als alkoholsensitiv erkannt werden, weil ein bestehender geringer Tremor von einer Stärke < 3 sowie die entsprechende Verbesserung des Tremors in der Testdurchführung nicht als solche erkannt werden konnten und somit auch nicht in die Gesamtbewertung einbezogen wurden. Darüber hinaus ist problematisch, dass die innerhalb der kurzen Zeitspanne von einer Stunde auftretenden Schwankungen der Tremorintensität (Koller and Royse 1985), eine leichte Verbesserung des Tremors nach Alkoholingestion maskieren und so eine Reduktion des Tremors nicht detektierbar war. Diese Schwankungen konnten wir durch die Durchführung des Tests ohne Alkohol nachweisen und quantifizieren.

Dementsprechend existiert bei der Anwendung des Alkohol-Haustests eine wesentliche Einschränkung der Patientenauswahl. Die Testdurchführung darf bei Patienten mit einem milden Tremor nicht angewendet werden, weil die mögliche Verbesserung kleiner als der minimal erkennbare Unterschied im Test sein kann. Hätten wir eine vorhandene Alkoholsensitivität bei einer Verbesserung der ASR von ≥ 1 festgelegt, hätten 71 Prozent der ET-Patienten ein positives Ansprechen auf Alkohol gezeigt. Jedoch wurde, wie schon oben erwähnt, eine positive Ansprechbarkeit auf Alkohol bei einer Verbesserung von ≥ 2 ASR in der Bain-Skala festgesetzt, weil bei einem Wert ab 2 eine Verbesserung des Tremors relativ sicher detektiert und von einer zufälligen Schwankung der Testergebnisse durch natürliche Variation der Tremorintensität und den durch Interrater-Variabilität verursachten Fehlern abgegrenzt werden konnte. Hätten wir ausschließlich Patienten mit einem starken Tremor ausgewählt, so wäre der Anteil der alkoholresponsiven Patienten wesentlich höher ausgefallen (Tab. 2). Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse der Bewertungen der Archimedes-Spiralen von den Auswertern abhängig sind. Bei der Betrachtung der Interrater-Variabilität in unserer Studie konnte jedoch festgestellt werden, dass dieser Faktor gering und nahezu symmetrisch verteilt war. Es lag eine 98 %ige Übereinstimmung bei den Auswertern für die Bewertung der Archimedes-Spiralen vor.

Eine weitere Schwachstelle dieser Studie ist, dass die ET-Patienten nur mündlich und nicht schriftlich in der Handlungsanweisung darüber informiert wurden, dass unmittelbar vor der Testdurchführung keine Nahrungsaufnahme stattfinden sollte. Möglicherweise wurde somit das Gesamtergebnis der Alkoholsensitivität bzw. die Tremorstärke bei den ET-Patienten beim Alkohol-Haustest beeinflusst. So erfolgt die intestinale Alkoholresorption nach einer fett- und/oder kohlenhydratreichen Mahlzeit viel langsamer (siehe Abschnitt 1.7) (Holt 1981, Paton 2005) und der gewünschte Promillewert von 0,6 ‰ könnte einhergehend eventuell nicht erreicht worden sein. Darüber hinaus bestand im Vergleich zu den vorherigen Studien ein Unterschied im Tageszeitpunkt der Testdurchführung. In unserer Studie wurde aus Sicherheitsgründen der Nachmittag bzw. Abend als Testzeitpunkt gewählt, um so weit wie möglich jede gefährliche Tätigkeit nach der Alkoholaufnahme zu vermeiden. In den anderen Studien erfolgte die Testdurchführung um die Mittagszeit. Trotz der unterschiedlichen Unterweisung und unterschiedlicher Zeitpunkte konnten im Vergleich mit anderen Studien ähnliche Ergebnisse für die Zeitpunkte der höchsten Abnahme des Tremors (45–60 Minuten nach Alkoholingestion) erzielt werden (Zeuner et al. 2003, Knudsen et al. 2011).

Ein Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob die Alkoholsensitivität als ein möglicher Biomarker bei der weiteren Erforschung der Erkrankung des ETs dienen kann. Ferner hatten wir das Ziel, einen einfachen diagnostischen Alkohol-Haustest zu etablieren, der zur Erleichterung der Diagnosestellung des ETs beitragen kann. Das Vorhandensein eines Biomarkers könnte die differenzialdiagnostischen Probleme verringern, die bei der Diagnosestellung der Tremorerkrankungen oft auftreten. Es existieren für die verschiedenen Tremorerkrankungen bislang keine klar definierten spezifischen Voruntersuchungen, die die Differenzierung der Krankheiten ermöglichen und somit die Diagnosestellung erleichtern. Die Diagnosestellung erfolgt meist klinisch durch einen Neurologen, und so wird möglicherweise bei ca. einem Drittel der Patienten die klinische Fehldiagnose eines ETs gestellt (Jain et al. 2006, Schrag et al. 2000, Jankovic 2012). Oftmals ist in einem Frühstadium eine klare Abgrenzung des Morbus Parkinson (PD) von einem ET schwierig (Jankovic 2012).

Die Ergebnisse unserer Studie haben gezeigt, dass die Alkoholsensitivität nicht als Biomarker herangezogen werden kann, weil bei geringem Tremor die Empfindlichkeit des Tests immer mehr abnahm und dadurch möglicherweise viele Patienten mit alkoholsensitivem Tremor aber einer geringen Tremorintensität falsch negativ getestet werden. Im Alkohol-Haustest konnten sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität und der positive und der negative prädiktive

Wert nicht bestimmt werden, weil ein Vergleich der Alkoholsensitivität zwischen ET-Patienten und Patienten mit anderen Tremorerkrankungen fehlte.

In der Vergangenheit wurde interessanterweise ein positives Ansprechen auf Alkohol nicht nur beim ET beobachtet, sondern auch bei anderen Tremorerkrankungen. Bei der Myoklonus-Dystonie sind laut anamnestisch erhobenen Daten bis zu ca. 80 % der betroffenen Patienten alkoholsensitiv, wobei die Responsivität innerhalb und zwischen Familien stark variieren kann. Nach Alkoholgenuss kommt es zu einer Reduktion der Myoklonien (Mostile and Jankovic 2010, Kyllerman et al. 1990). Beim PD wird eine geringe Alkoholsensitivität mit einer einhergehenden Reduktion der Parkinson-Symptome bei 16 % der Patienten beschrieben (Lang et al. 1982). Diese geringe Alkoholsensitivität beim PD wird jedoch in der Literatur nicht oft erwähnt oder gar in Tabellen in der Gegenüberstellung mit dem ET dargestellt (Jankovic 2008). Darüber hinaus kann ein ET ebenfalls mit einem PD vergesellschaftet sein (Geraghty et al. 1985, Koller et al. 1994). Diese Patienten zeigen ebenfalls ein positives Ansprechen auf Alkohol (Jankovic 2008).

Die genaue Differenzierung zwischen einem ET und einem PD mit jeweils gering ausgeprägtem Tremor ist bei Anwendung des Alkohol-Haustests aufgrund der abnehmenden Sensitivität bei einem gering vorhandenen Tremor nicht genau genug möglich.

Die Anwendung der Archimedes-Spiralen bieten allerdings bei der Beurteilung eines Tremors eine zuverlässige, schnelle und valide Methode (Louis 2015, Bain et al. 1993). Erst kürzlich konnte in einer großen Studie aufgezeigt werden, dass mithilfe der Archimedes-Spiralen bei ET-Patienten jeder Grad der Tremorstärke sehr gut erfasst werden kann (Louis 2015). Zudem stellen die Archimedes-Spiralen im Vergleich mit einem mehraxialen Akzelerometer bei der Bestimmung des Tremors eine kostengünstige und jederzeit einsetzbare Alternative dar (Bain et al. 1993, Elble et al. 1996).

In Zusammenschau der erhobenen Daten könnte der Alkohol-Haustest im Rahmen einer großen epidemiologischen Studie Anwendung finden. Um als möglicher Biomarker die Signifikanz der Alkoholsensitivität bei den ET-Patienten zu überprüfen, sind sowohl weiterführende Studien als auch ein Vergleich mit anderen Tremorerkrankungen notwendig.

5 Zusammenfassung

Bei Patienten mit Essentiellem Tremor sind nach Alkoholaufnahme eine Abnahme des Tremors in Form einer Verminderung der Tremoramplitude bekannt. Diese Erscheinungen wurden bislang nur in kleineren klinischen Studien untersucht, und die Informationen basieren fast immer auf anamnestischen Berichten der Patienten. Es fehlt bis heute eine standardisierte, validierte und quantitative Testuntersuchung bei einer großen Anzahl von Patienten mit Essentiellem Tremor.

Ziel unserer Studie war, mithilfe eines standardisierten und validierten Alkohol-Haustests die Alkoholsensitivität bei einer großen Anzahl von Patienten mit Essentiellem Tremor und gesunden Kontrollprobanden zu untersuchen. Ferner sollte geklärt werden, ob die Alkoholsensitivität als möglicher Biomarker bei der weiteren Erforschung der Krankheit dienen kann. Darüber hinaus sollte die vorliegende Arbeit einen Beitrag für die Etablierung eines einfachen diagnostischen Alkohol-Haustests leisten, der zur Erleichterung der Diagnosestellung des Essentiellen Tremors beitragen kann.

An der Studie nahmen insgesamt 163 Personen teil. Es wurden 104 Patienten mit einem Essentiellen Tremor, darunter 63 Patienten mit einem definitiven Essentiellen Tremor und 41 Patienten mit einem wahrscheinlichen Essentiellen Tremor, sowie 59 Kontrollprobanden eingeschlossen. Die Auswahl der Patienten mit Essentiellem Tremor erfolgte aus einer institutseigenen etablierten Datenbank sowie nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Der Alkohol-Haustest sollte mithilfe einer Handlungsanweisung selbstständig zu Hause durchgeführt werden. Die aufzunehmende Alkoholmenge wurde für jeden Studienteilnehmer individuell berechnet. Es sollte ein Promillewert von 0,6 ‰ erreicht werden. Die Alkoholaufnahme sollte einmalig innerhalb von 20 Minuten am späten Nachmittag oder am Abend erfolgen. Bei der Testdurchführung sollten die Studienteilnehmer zweimal mit jeweils der rechten Hand und der linken Hand die beigegefügt vorgeprägten Archimedes-Spiralen nachzeichnen. Die Testung erfolgte einmal vor Alkoholaufnahme und nach Alkoholaufnahme jeweils nach 20, 40 und 60 Minuten sowie einmalig am nächsten Morgen. Zu jedem Zeitpunkt wurden die Studienteilnehmer gebeten, nach dem Zeichnen der Spirale ihre Tremorstärke mithilfe der visuellen Analogskala subjektiv zu bewerten. Zudem wurde für die Bestimmung der Interrater-Reliabilität und der intraindividuellen Variabilität der Archimedes-Spirale eine

zweite Testdurchführung des Haustests ohne Alkohol durchgeführt. Daran nahmen 71 Patienten mit einem Essentiellen Tremor teil, die schon zuvor am Alkohol-Haustest teilgenommen hatten. Die Auswertung der Archimedes-Spiralen erfolgte durch zwei Auswerter mithilfe der Bain-Skala anhand der Bain-Kriterien.

In der Studie zeigten 46 % der Patienten mit einem Essentiellen Tremor ein positives Ansprechen auf Alkohol und eine einhergehende ersichtliche Abnahme des Tremors. Ein Rebound-Effekt mit einem Anstieg der Intensität des Tremors am nächsten Morgen war erkennbar. Zudem erwies sich die Alkoholsensitivität als nachweislich unabhängig sowohl vom Geschlecht, von der Diagnose, vom Manifestationsalter als auch von der Familienanamnese des Essentiellen Tremors sowie von der selbstberichteten Alkoholsensitivität. Somit konnten in dieser Studie keine Prädiktoren für die Alkoholsensitivität gefunden werden.

Im Verlauf der Testung korrelierten die Selbsteinschätzungen der Tremorstärke mithilfe der visuellen Analogskala sehr gut mit den objektiven Bewertungen der Archimedes-Spiralen. Die Selbsteinschätzung hinsichtlich der Alkoholsensitivität entsprach nicht der tatsächlich von uns gemessenen Alkoholsensitivität. Es besteht somit die Notwendigkeit eines Tests, um eine eindeutige Aussage über die Alkoholsensitivität treffen zu können. Hierbei könnte der Einsatz unseres Alkohol-Haustests durchaus sinnvoll und sehr nützlich sein. Unter Berücksichtigung der spontanen Schwankungen des Tremors und der Interrater-Variabilität wurde eine positive Ansprechbarkeit auf Alkohol als eine Verbesserung von ≥ 2 bei der Bewertung der Archimedes-Spiralen in der Bain-Skala festgesetzt und konnte nur bei den Patienten mit einem Ausgangswert auf der Bain-Skala von ≥ 3 beobachtet werden.

Ferner haben die Ergebnisse unserer Studie gezeigt, dass die Alkoholsensitivität nicht als Biomarker herangezogen werden kann, weil die Sensitivität in unserer Testdurchführung einerseits bei geringem Tremor immer mehr abnahm, andererseits der Alkohol-Haustest zu wenig spezifisch war. Es konnten sowohl die Spezifität als auch der positive und der negative prädiktive Wert nicht bestimmt werden, weil ein Vergleich der Alkoholsensitivität von Patienten mit Essentiellem Tremor und Patienten mit anderen Tremorerkrankungen fehlte. Die Anwendung der Archimedes-Spiralen bietet dennoch hinsichtlich bei der Beurteilung eines Tremors eine zuverlässige, schnelle und valide Methode.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Alkohol-Haustest bei Patienten im Rahmen einer großen epidemiologischen Studie Anwendung finden könnte. Es sind jedoch weiterführende

Studien sowie ein Vergleich mit anderen Tremorerkrankungen notwendig, um die Signifikanz der Alkoholsensitivität als möglicher Biomarker bei Patienten mit Essentiellem Tremor zu überprüfen.

Literaturverzeichnis

- Aguayo, L. G., Peoples, R. W., Yeh, H. H. & Yevenes, G. E. (2002). GABA(A) receptors as molecular sites of ethanol action. Direct or indirect actions? *Curr Top Med Chem*, 2, 869-85.
- Alesch, F., Pinter, M. M., Hellscher, R. J., Fertl, L., Benabid, A. L. & Koos, W. T. (1995). Stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in tremor dominated Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurochir (Wien)*, 136, 75-81.
- Bain, P. G. & Findley, L. J. (1993). Assessing tremor severity: a clinical handbook. Smith-Gordon, London.
- Bain, P. G., Findley, L. J., Atchison, P., Behari, M., Vidailhet, M., Gresty, M., Rothwell, J. C., Thompson, P. D. & Marsden, C. D. (1993). Assessing tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56, 868-73.
- Bain, P. G., Findley, L. J., Thompson, P. D., Gresty, M. A., Rothwell, J. C., Harding, A. E. & Marsden, C. D. (1994). A study of hereditary essential tremor. *Brain*, 117 (Pt 4), 805-24.
- Baraona, E., Abittan, C. S., Dohmen, K., Moretti, M., Pozzato, G., Chayes, Z. W., Schaefer, C. & Lieber, C. S. (2001). Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*, 25, 502-7.
- Baurle, J. & Grusser-Cornehls, U. (1994). Axonal torpedoes in cerebellar Purkinje cells of two normal mouse strains during aging. *Acta Neuropathol*, 88, 237-45.
- Bell, C. C. & Kawasaki, T. (1972). Relations among climbing fiber responses of nearby Purkinje Cells. *J Neurophysiol*, 35, 155-69.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Gao, D., Hoffmann, D., Limousin, P., Gay, E., Payen, I. & Benazzouz, A. (1996). Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg*, 84, 203-14.
- Berger, K. & Kurth, T. (2007). RLS epidemiology--frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord*, 22 Suppl 18, S420-3.
- Bijur, P. E., Silver, W. & Gallagher, E. J. (2001). Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med*, 8, 1153-7.
- Blair, M. A., Ma, S., Phibbs, F., Fang, J. Y., Cooper, M. K., Davis, T. L. & Hedera, P. (2008). Reappraisal of the role of the DRD3 gene in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*, 14, 471-5.
- Blomstedt, P., Sandvik, U. & Tisch, S. (2010). Deep brain stimulation in the posterior subthalamic area in the treatment of essential tremor. *Mov Disord*, 25, 1350-6.
- Boecker, H. & Brooks, D. J. (1998). Functional imaging of tremor. *Mov Disord*, 13 Suppl 3, 64-72.
- Boecker, H., Weindl, A., Brooks, D. J., Ceballos-Baumann, A. O., Liedtke, C., Miederer, M., Sprenger, T., Wagner, K. J. & Miederer, I. (2010). GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med*, 51, 1030-5.

- Boecker, H., Wills, A. J., Ceballos-Baumann, A., Samuel, M., Thompson, P. D., Findley, L. J. & Brooks, D. J. (1996). The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann Neurol*, 39, 650-8.
- Bucher, S. F., Seelos, K. C., Dodel, R. C., Reiser, M. & Oertel, W. H. (1997). Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 41, 32-40.
- Busenbark, K., Barnes, P., Lyons, K., Ince, D., Villagra, F. & Koller, W. C. (1996). Accuracy of reported family histories of essential tremor. *Neurology*, 47, 264-5.
- Bushara, K. O., Goldstein, S. R., Grimes, G. J., Jr., Burstein, A. H. & Hallett, M. (2004). Pilot trial of 1-octanol in essential tremor. *Neurology*, 62, 122-4.
- Cardoso, R. A., Brozowski, S. J., Chavez-Noriega, L. E., Harpold, M., Valenzuela, C. F. & Harris, R. A. (1999). Effects of ethanol on recombinant human neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther*, 289, 774-80.
- Cleeves, L. & Findley, L. J. (1988). Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double blind comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51, 379-84.
- Cohen, O., Pullman, S., Jurewicz, E., Watner, D. & Louis, E. D. (2003). Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol*, 60, 405-10.
- Critchley, M. (1949). Observations on essential (heredofamilial) tremor. *Brain*, 72, 113-39.
- Daniels, C., Peller, M., Wolff, S., Alfke, K., Witt, K., Gaser, C., Jansen, O., Siebner, H. R. & Deuschl, G. (2006). Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor. *Neurology*, 67, 1452-6.
- Deng, H., Le, W. D., Guo, Y., Huang, M. S., Xie, W. J. & Jankovic, J. (2005). Extended study of A265G variant of HS1BP3 in essential tremor and Parkinson disease. *Neurology*, 65, 651-2.
- Deng, H., Xie, W. J., Le, W. D., Huang, M. S. & Jankovic, J. (2006). Genetic analysis of the GABRA1 gene in patients with essential tremor. *Neurosci Lett*, 401, 16-9.
- Desclin, J. C. (1974). Histological evidence supporting the inferior olive as the major source of cerebellar climbing fibers in the rat. *Brain Res*, 77, 365-84.
- Deuschl, G. (1999). Neurophysiological tests for the assessment of tremors. *Adv Neurol*, 80, 57-65.
- Deuschl, G., Bain, P. & Brin, M. (1998). Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord*, 13 Suppl 3, 2-23.
- Deuschl, G. & Elble, R. (2009). Essential tremor--neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord*, 24, 2033-41.
- Deuschl, G. & Elble, R. J. (2000). The pathophysiology of essential tremor. *Neurology*, 54, S14-20.
- Deuschl, G., Raethjen, J., Hellriegel, H. & Elble, R. (2011). Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol*, 10, 148-61.
- Deuschl, G., Raethjen, J., Lindemann, M. & Krack, P. (2001). The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve*, 24, 716-35.

- Deuschl, G., Wenzelburger, R., Loffler, K., Raethjen, J. & Stolze, H. (2000). Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain*, 123 (Pt 8), 1568-80.
- Diener, H.-C., Weimar C, Ed. Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, Hacke W, Hufschmidt a, Mattle H, Meier U, Oertel Wh, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallesch C-W, Weller M (2012). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Vol 5 überarbeitete Auflage. Stuttgart.
- Duffy, P. E. & Tennyson, V. M. (1965). Phase and Electron Microscopic Observations of Lewy Bodies and Melanin Granules in Substantia Nigra and Locus Caeruleus in Parkinsons Disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 24, 398-&.
- Duncan, R., Bone, I. & Melville, I. D. (1988). Essential tremor cured by infarction adjacent to the thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51, 591-2.
- Dupuis, M. J., Delwaide, P. J., Boucquey, D. & Gonsette, R. E. (1989). Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord*, 4, 183-7.
- Dupuis, M. J., Evrard, F. L., Jacquerye, P. G., Picard, G. R. & Lermen, O. G. (2010). Disappearance of essential tremor after stroke. *Mov Disord*, 25, 2884-7.
- Eccles, J. C., Llinas, R. & Sasaki, K. (1966). The excitatory synaptic action of climbing fibres on the Purkinje cells of the cerebellum. *J Physiol*, 182, 268-96.
- Elble, R. J. (2000). Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology*, 55, 1547-51.
- Elble, R. J., Brilliant, M., Leffler, K. & Higgins, C. (1996). Quantification of essential tremor in writing and drawing. *Mov Disord*, 11, 70-8.
- Feuerlein, W. & Kufner, H. (1977). [Alcohol consumption, alcohol abuse, and subjective feeling: a representative inquiry in the Federal Republic of Germany]. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 224, 89-106.
- Feuerlein, W., Kufner, H., Soyka, M. (1998). Alkoholmissbrauch und Abhängigkeit. Entstehung–Folgen–Therapie. Thieme Verlag, Stuttgart.
- Findley, L. J., Cleaves, L. & Calzetti, S. (1985). Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48, 911-5.
- Frezza, M., Di Padova, C., Pozzato, G., Terpin, M., Baraona, E. & Lieber, C. S. (1990). High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med*, 322, 95-9.
- Fyttagoridis, A. & Blomstedt, P. (2010). Complications and side effects of deep brain stimulation in the posterior subthalamic area. *Stereotact Funct Neurosurg*, 88, 88-93.
- Garcia-Martin, E., Martinez, C., Alonso-Navarro, H., Benito-Leon, J., Lorenzo-Betancor, O., Pastor, P., Puertas, I., Rubio, L., Lopez-Alburquerque, T., Agundez, J. A. & Jimenez-Jimenez, F. J. (2011a). Gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor rho (GABRR) polymorphisms and risk for essential tremor. *J Neurol*, 258, 203-11.
- Garcia-Martin, E., Martinez, C., Alonso-Navarro, H., Benito-Leon, J., Lorenzo-Betancor, O., Pastor, P., Puertas, I., Rubio, L., Lopez-Alburquerque, T., Agundez, J. A. & Jimenez-Jimenez, F. J.

- (2011b). Gamma-aminobutyric acid GABRA4, GABRE, and GABRQ receptor polymorphisms and risk for essential tremor. *Pharmacogenet Genomics*, 21, 436-9.
- Geraghty, J. J., Jankovic, J. & Zetuský, W. J. (1985). Association between essential tremor and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 17, 329-33.
- Gibbons, D. O. & Lant, A. F. (1975). Effects of intravenous and oral propantheline and metoclopramide on ethanol absorption. *Clin Pharmacol Ther*, 17, 578-84.
- Gorman, W. P., Cooper, R., Pocock, P. & Campbell, M. J. (1986). A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49, 64-8.
- Grobin, A. C., Matthews, D. B., Devaud, L. L. & Morrow, A. L. (1998). The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology (Berl)*, 139, 2-19.
- Growdon, J. H., Shahani, B. T. & Young, R. R. (1975). The effect of alcohol on essential tremor. *Neurology*, 25, 259-62.
- Gulcher, J. R., Jonsson, P., Kong, A., Kristjansson, K., Frigge, M. L., Karason, A., Einarsdottir, I. E., Stefansson, H., Einarsdottir, A. S., Sigurthordottir, S., Baldursson, S., Bjornsdottir, S., Hrafkelsdottir, S. M., Jakobsson, F., Benedickz, J. & Stefansson, K. (1997). Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet*, 17, 84-7.
- Hall, R. C., Brown, D., Carter, R. & Kendall, M. J. (1976). The effect of desmethylimipramine on the absorption of alcohol and paracetamol. *Postgrad Med J*, 52, 139-42.
- Hallett, M. & Dubinsky, R. M. (1993). Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *J Neurol Sci*, 114, 45-8.
- Hariz, M. I., Shamsgovara, P., Johansson, F., Hariz, G. & Fodstad, H. (1999). Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg*, 72, 208-18.
- Harris, R. A., Trudell, J. R. & Mihic, S. J. (2008). Ethanol's molecular targets. *Sci Signal*, 1, re7.
- Hellwig, B., Haussler, S., Schelter, B., Lauk, M., Guschlbauer, B., Timmer, J. & Lucking, C. H. (2001). Tremor-correlated cortical activity in essential tremor. *Lancet*, 357, 519-23.
- Herzog, J., Fietzek, U., Hamel, W., Morsnowski, A., Steigerwald, F., Schrader, B., Weinert, D., Pfister, G., Muller, D., Mehdorn, H. M., Deuschl, G. & Volkmann, J. (2004). Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 19, 1050-4.
- Higgins, J. J., Pho, L. T. & Nee, L. E. (1997). A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord*, 12, 859-64.
- Holford, N. H. (1987). Clinical pharmacokinetics of ethanol. *Clin Pharmacokinet*, 13, 273-92.
- Holt, S. (1981). Observations on the relation between alcohol absorption and the rate of gastric emptying. *Can Med Assoc J*, 124, 267-77, 297.
- Hopfner, F., Stevanin, G., Muller, S. H., Mundwiler, E., Bungeoth, M., Durr, A., Pendziwiat, M., Anheim, M., Schneider, S. A., Tittmann, L., Klebe, S., Lorenz, D., Deuschl, G., Brice, A. & Kuhlensbaumer, G. (2015). The impact of rare variants in FUS in essential tremor. *Mov*

Disord, 30, 721-4.

- Hua, S. E. & Lenz, F. A. (2005). Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits. *J Neurophysiol*, 93, 117-27.
- Hubble, J. P., Busenbark, K. L., Wilkinson, S., Penn, R. D., Lyons, K. & Koller, W. C. (1996). Deep brain stimulation for essential tremor. *Neurology*, 46, 1150-3.
- Hurwitz, A. (1977). Antacid therapy and drug kinetics. *Clin Pharmacokinet*, 2, 269-80.
- Inashkina, I., Radovica, I., Smeltere, L., Vitols, E. & Jankevics, E. (2008). Case-control study of patients with essential tremor in Latvia. *Eur J Neurol*, 15, 988-90.
- Jain, S., Lo, S. E. & Louis, E. D. (2006). Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol*, 63, 1100-4.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 368-76.
- Jankovic, J. (2012). Distinguishing Essential Tremor From Parkinson's Disease. *An Update Practical Neurology*, 36-38.
- Jenkins, I. H., Bain, P. G., Colebatch, J. G., Thompson, P. D., Findley, L. J., Frackowiak, R. S., Marsden, C. D. & Brooks, D. J. (1993). A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol*, 34, 82-90.
- Klebe, S., Stolze, H., Gensing, K., Volkmann, J., Wenzelburger, R. & Deuschl, G. (2005). Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor. *Neurology*, 65, 96-101.
- Klein, J. C., Lorenz, B., Kang, J. S., Baudrexel, S., Seifried, C., Van De Loo, S., Steinmetz, H., Deichmann, R. & Hilker, R. (2011). Diffusion tensor imaging of white matter involvement in essential tremor. *Hum Brain Mapp*, 32, 896-904.
- Knudsen, K., Lorenz, D. & Deuschl, G. (2011). A clinical test for the alcohol sensitivity of essential tremor. *Mov Disord*, 26, 2291-5.
- Koller, W., Biary, N. & Cone, S. (1986). Disability in essential tremor: effect of treatment. *Neurology*, 36, 1001-4.
- Koller, W., Pahwa, R., Busenbark, K., Hubble, J., Wilkinson, S., Lang, A., Tuite, P., Sime, E., Lazano, A., Hauser, R., Malapira, T., Smith, D., Tarsy, D., Miyawaki, E., Norregaard, T., Kormos, T. & Olanow, C. W. (1997). High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol*, 42, 292-9.
- Koller, W. C. (1983). Alcoholism in essential tremor. *Neurology*, 33, 1074-6.
- Koller, W. C. (1985). Long-acting propranolol in essential tremor. *Neurology*, 35, 108-10.
- Koller, W. C. (1986). Dose-response relationship of propranolol in the treatment of essential tremor. *Arch Neurol*, 43, 42-3.
- Koller, W. C. & Biary, N. (1984). Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. *Neurology*, 34, 221-2.
- Koller, W. C., Busenbark, K. & Miner, K. (1994). The relationship of essential tremor to other

- movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol*, 35, 717-23.
- Koller, W. C. & Royse, V. L. (1985). Time course of a single oral dose of propranolol in essential tremor. *Neurology*, 35, 1494-8.
- Koller, W. C. & Royse, V. L. (1986). Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology*, 36, 121-4.
- Koller, W. C. & Vetere-Overfield, B. (1989). Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology*, 39, 1587-8.
- Kralic, J. E., Criswell, H. E., Osterman, J. L., O'buckley, T. K., Wilkie, M. E., Matthews, D. B., Hamre, K., Breese, G. R., Homanics, G. E. & Morrow, A. L. (2005). Genetic essential tremor in gamma-aminobutyric acidA receptor alpha1 subunit knockout mice. *J Clin Invest*, 115, 774-9.
- Kubicki, M., Westin, C. F., Maier, S. E., Mamata, H., Frumin, M., Ersner-Hershfield, H., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Mccarley, R. & Shenton, M. E. (2002). Diffusion tensor imaging and its application to neuropsychiatric disorders. *Harvard Review of Psychiatry*, 10, 324-336.
- Kyllerman, M., Forsgren, L., Sanner, G., Holmgren, G., Wahlstrom, J. & Drugge, U. (1990). Alcohol-responsive myoclonic dystonia in a large family: dominant inheritance and phenotypic variation. *Mov Disord*, 5, 270-9.
- Lang, A. E., Marsden, C. D., Obeso, J. A. & Parkes, J. D. (1982). Alcohol and Parkinson disease. *Ann Neurol*, 12, 254-6.
- Lara-Munoz, C., De Leon, S. P., Feinstein, A. R., Puente, A. & Wells, C. K. (2004). Comparison of three rating scales for measuring subjective phenomena in clinical research. I. Use of experimentally controlled auditory stimuli. *Arch Med Res*, 35, 43-8.
- Larsson, T. & Sjogren, T. (1960). Essential tremor: a clinical and genetic population study. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 36, 1-176.
- Lee, S. L., Chau, G. Y., Yao, C. T., Wu, C. W. & Yin, S. J. (2006). Functional assessment of human alcohol dehydrogenase family in ethanol metabolism: significance of first-pass metabolism. *Alcohol Clin Exp Res*, 30, 1132-42.
- Lim, R. T., Jr., Gentry, R. T., Ito, D., Yokoyama, H., Baraona, E. & Lieber, C. S. (1993). First-pass metabolism of ethanol is predominantly gastric. *Alcohol Clin Exp Res*, 17, 1337-44.
- Limousin, P., Speelman, J. D., Gielen, F. & Janssens, M. (1999). Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66, 289-96.
- Llinas, R., Baker, R. & Sotelo, C. (1974). Electrotonic coupling between neurons in cat inferior olive. *J Neurophysiol*, 37, 560-71.
- Llinas, R. & Yarom, Y. (1981). Electrophysiology of mammalian inferior olivary neurones in vitro. Different types of voltage-dependent ionic conductances. *J Physiol*, 315, 549-67.
- Lord, B. A. & Parsell, B. (2003). Measurement of pain in the prehospital setting using a visual analogue scale. *Prehosp Disaster Med*, 18, 353-8.
- Lorenz, D., Frederiksen, H., Moises, H., Kopper, F., Deuschl, G. & Christensen, K. (2004). High

- concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology*, 62, 208-11.
- Lorenz, D., Klebe, S., Stevanin, G., Thier, S., Nebel, A., Feingold, J., Frederiksen, H., Denis, E., Christensen, K., Schreiber, S., Brice, A., Deuschl, G. & Durr, A. (2009). Dopamine receptor D3 gene and essential tremor in large series of German, Danish and French patients. *Eur J Hum Genet*, 17, 766-73.
- Lorenz, D., Papengut, F., Frederiksen, H., Kopper, F., Klebe, S., Christensen, K., Schreiber, S. & Deuschl, G. (2008). Evaluation of a screening instrument for essential tremor. *Mov Disord*, 23, 1006-12.
- Lorenz, D., Poremba, C., Papengut, F., Schreiber, S. & Deuschl, G. (2011). The psychosocial burden of essential tremor in an outpatient- and a community-based cohort. *European Journal of Neurology*, 18, 972-979.
- Lorenz, D., Schwieger, D., Moises, H. & Deuschl, G. (2006). Quality of life and personality in essential tremor patients. *Mov Disord*, 21, 1114-8.
- Lou, J. S. & Jankovic, J. (1991). Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology*, 41, 234-8.
- Louis, E. D. (2015). Utility of the hand-drawn spiral as a tool in clinical-epidemiological research on essential tremor: data from four essential tremor cohorts. *Neuroepidemiology*, 44, 45-50.
- Louis, E. D., Barnes, L., Albert, S. M., Cote, L., Schneier, F. R., Pullman, S. L. & Yu, Q. (2001a). Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord*, 16, 914-20.
- Louis, E. D. & Dogu, O. (2007). Does age of onset in essential tremor have a bimodal distribution? Data from a tertiary referral setting and a population-based study. *Neuroepidemiology*, 29, 208-12.
- Louis, E. D., Faust, P. L., Ma, K. J., Yu, M., Cortes, E. & Vonsattel, J. P. (2011). Torpedoes in the cerebellar vermis in essential tremor cases vs. controls. *Cerebellum*, 10, 812-9.
- Louis, E. D., Faust, P. L., Vonsattel, J. P., Honig, L. S., Henchcliffe, C., Pahwa, R., Lyons, K. E., Rios, E., Erickson-Davis, C., Moskowitz, C. B. & Lawton, A. (2009). Older onset essential tremor: More rapid progression and more degenerative pathology. *Mov Disord*, 24, 1606-12.
- Louis, E. D., Faust, P. L., Vonsattel, J. P., Honig, L. S., Rajput, A., Robinson, C. A., Rajput, A., Pahwa, R., Lyons, K. E., Ross, G. W., Borden, S., Moskowitz, C. B., Lawton, A. & Hernandez, N. (2007). Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*, 130, 3297-307.
- Louis, E. D. & Ferreira, J. J. (2010). How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*, 25, 534-41.
- Louis, E. D., Ford, B. & Barnes, L. F. (2000). Clinical subtypes of essential tremor. *Arch Neurol*, 57, 1194-8.
- Louis, E. D., Ford, B., Frucht, S., Barnes, L. F., M, X. T. & Ottman, R. (2001b). Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann Neurol*, 49, 761-9.
- Louis, E. D., Ford, B., Wendt, K. J. & Ottman, R. (1999). Validity of family history data on essential tremor. *Mov Disord*, 14, 456-61.

- Louis, E. D., Hernandez, N., Ionita-Laza, I., Ottman, R. & Clark, L. N. (2013). Does rate of progression run in essential tremor families? Slower vs. faster progressors. *Parkinsonism Relat Disord*, 19, 363-6.
- Louis, E. D., Jurewicz, E. C., Applegate, L., Factor-Litvak, P., Parides, M., Andrews, L., Slavkovich, V., Graziano, J. H., Carroll, S. & Todd, A. (2003). Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect*, 111, 1707-11.
- Louis, E. D., Jurewicz, E. C., Applegate, L., Luchsinger, J. A., Factor-Litvak, P. & Parides, M. (2004). Semiquantitative study of current coffee, caffeine, and ethanol intake in essential tremor cases and controls. *Mov Disord*, 19, 499-504.
- Louis, E. D. & Michalec, M. (2014). Semi-quantitative data on ethanol consumption in 354 ET cases and 370 controls. *J Neurol Sci*, 347, 174-8.
- Louis, E. D., Ottman, R. & Hauser, W. A. (1998). How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord*, 13, 5-10.
- Louis, E. D., Shungu, D. C., Chan, S., Mao, X., Jurewicz, E. C. & Watner, D. (2002a). Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett*, 333, 17-20.
- Louis, E. D., Zheng, W., Jurewicz, E. C., Watner, D., Chen, J., Factor-Litvak, P. & Parides, M. (2002b). Elevation of blood beta-carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology*, 59, 1940-4.
- Lovinger, D. M. (1999). 5-HT₃ receptors and the neural actions of alcohols: an increasingly exciting topic. *Neurochem Int*, 35, 125-30.
- Luu, S. U., Wang, M. F., Lin, D. L., Kao, M. H., Chen, M. L., Chiang, C. H., Pai, L. & Yin, S. J. (1995). Ethanol and acetaldehyde metabolism in chinese with different aldehyde dehydrogenase-2 genotypes. *Proc Natl Sci Counc Repub China B*, 19, 129-36.
- Martinelli, P., Rizzo, G., Manners, D., Tonon, C., Pizza, F., Testa, C., Scaglione, C., Barbiroli, B. & Lodi, R. (2007). Diffusion-weighted imaging study of patients with essential tremor. *Mov Disord*, 22, 1182-5.
- Merner, N. D., Girard, S. L., Catoire, H., Bourassa, C. V., Belzil, V. V., Riviere, J. B., Hince, P., Levert, A., Dionne-Laporte, A., Spiegelman, D., Noreau, A., Diab, S., Szuto, A., Fournier, H., Raelson, J., Belouchi, M., Panisset, M., Cossette, P., Dupre, N., Bernard, G., Chouinard, S., Dion, P. A. & Rouleau, G. A. (2012). Exome sequencing identifies FUS mutations as a cause of essential tremor. *Am J Hum Genet*, 91, 313-9.
- Mihic, S. J., Ye, Q., Wick, M. J., Koltchine, V. V., Krasowski, M. D., Finn, S. E., Mascia, M. P., Valenzuela, C. F., Hanson, K. K., Greenblatt, E. P., Harris, R. A. & Harrison, N. L. (1997). Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. *Nature*, 389, 385-9.
- Mostile, G. & Jankovic, J. (2010). Alcohol in essential tremor and other movement disorders. *Mov Disord*, 25, 2274-84.
- Narahashi, T., Kuriyama, K., Illes, P., Wirkner, K., Fischer, W., Muhlberg, K., Scheibler, P., Allgaier, C., Minami, K., Lovinger, D., Lallemand, F., Ward, R. J., Dewitte, P., Itatsu, T., Takei, Y.,

- Oide, H., Hirose, M., Wang, X. E., Watanabe, S., Tateyama, M., Ochi, R. & Sato, N. (2001). Neuroreceptors and ion channels as targets of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*, 25, 182S-188S.
- Nicoletti, G., Manners, D., Novellino, F., Condino, F., Malucelli, E., Barbiroli, B., Tonon, C., Arabia, G., Salsone, M., Giofre, L., Testa, C., Lanza, P., Lodi, R. & Quattrone, A. (2010). Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. *Neurology*, 74, 988-94.
- Norberg, A., Jones, A. W., Hahn, R. G. & Gabrielsson, J. L. (2003). Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics: research and forensic applications. *Clin Pharmacokinet*, 42, 1-31.
- O'suilleabhain, P. & Dewey, R. B., Jr. (2002). Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord*, 17, 382-6.
- Ondo, W., Almaguer, M., Jankovic, J. & Simpson, R. K. (2001). Thalamic deep brain stimulation: comparison between unilateral and bilateral placement. *Arch Neurol*, 58, 218-22.
- Ondo, W., Hunter, C., Vuong, K. D., Schwartz, K. & Jankovic, J. (2000). Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord*, 15, 678-82.
- Ondo, W., Jankovic, J., Schwartz, K., Almaguer, M. & Simpson, R. K. (1998). Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology*, 51, 1063-9.
- Ondo, W. G., Jankovic, J., Connor, G. S., Pahwa, R., Elble, R., Stacy, M. A., Koller, W. C., Schwarzman, L., Wu, S. C., Hulihan, J. F. & Topiramate Essential Tremor Study, I. (2006). Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 66, 672-7.
- Oneta, C. M., Simanowski, U. A., Martinez, M., Allali-Hassani, A., Pares, X., Homann, N., Conradt, C., Waldherr, R., Fiehn, W., Coutelle, C. & Seitz, H. K. (1998). First pass metabolism of ethanol is strikingly influenced by the speed of gastric emptying. *Gut*, 43, 612-9.
- Pagan, F. L., Butman, J. A., Dambrosia, J. M. & Hallett, M. (2003). Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology*, 60, 1344-7.
- Pahwa, R., Lyons, K. L., Wilkinson, S. B., Carpenter, M. A., Troster, A. I., Searl, J. P., Overman, J., Pickering, S. & Koller, W. C. (1999). Bilateral thalamic stimulation for the treatment of essential tremor. *Neurology*, 53, 1447-50.
- Paris-Robidas, S., Brochu, E., Sintès, M., Emond, V., Bousquet, M., Vandal, M., Pilote, M., Tremblay, C., Di Paolo, T., Rajput, A. H., Rajput, A. & Calon, F. (2012). Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain*, 135, 105-16.
- Parmalee, N., Mirzozoda, K., Kisselev, S., Merner, N., Dion, P., Rouleau, G., Clark, L. & Louis, E. D. (2013). Genetic analysis of the FUS/TLS gene in essential tremor. *Eur J Neurol*, 20, 534-9.
- Paton, A. (2005). Alcohol in the body. *BMJ*, 330, 85-7.
- Pinto, A. D., Lang, A. E. & Chen, R. (2003). The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. *Neurology*, 60, 1985-7.
- Raethjen, J. & Deuschl, G. (2012). The oscillating central network of Essential tremor. *Clin Neurophysiol*, 123, 61-4.
- Raethjen, J., Govindan, R. B., Kopper, F., Muthuraman, M. & Deuschl, G. (2007). Cortical

- involvement in the generation of essential tremor. *J Neurophysiol*, 97, 3219-28.
- Rajput, A. H., Offord, K. P., Beard, C. M. & Kurland, L. T. (1984). Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47, 466-70.
- Rajput, A. H., Robinson, C. A., Rajput, M. L. & Rajput, A. (2011). Cerebellar Purkinje cell loss is not pathognomonic of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*, 17, 16-21.
- Rautakorpi, I., Marttila, R. J. & Rinne, U. K. (1983). Alcohol consumption of patients with essential tremor. *Acta Neurol Scand*, 68, 177-9.
- Schneier, F. R., Barnes, L. F., Albert, S. M. & Louis, E. D. (2001). Characteristics of social phobia among persons with essential tremor. *J Clin Psychiatry*, 62, 367-72.
- Schnitzler, A., Munks, C., Butz, M., Timmermann, L. & Gross, J. (2009). Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov Disord*, 24, 1629-35.
- Schrag, A., Munchau, A., Bhatia, K. P., Quinn, N. P. & Marsden, C. D. (2000). Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol*, 247, 955-9.
- Shaikh, A. G., Miura, K., Optican, L. M., Ramat, S., Tripp, R. M. & Zee, D. S. (2008). Hypothetical membrane mechanisms in essential tremor. *J Transl Med*, 6, 68.
- Shatunov, A., Sambuughin, N., Jankovic, J., Elble, R., Lee, H. S., Singleton, A. B., Dagvadorj, A., Ji, J., Zhang, Y., Kimonis, V. E., Hardy, J., Hallett, M. & Goldfarb, L. G. (2006). Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain*, 129, 2318-31.
- Shen, Y. C., Fan, J. H., Edenberg, H. J., Li, T. K., Cui, Y. H., Wang, Y. F., Tian, C. H., Zhou, C. F., Zhou, R. L., Wang, J., Zhao, Z. L. & Xia, G. Y. (1997). Polymorphism of ADH and ALDH genes among four ethnic groups in China and effects upon the risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 21, 1272-7.
- Shill, H. A., Adler, C. H., Sabbagh, M. N., Connor, D. J., Caviness, J. N., Hentz, J. G. & Beach, T. G. (2008). Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology*, 70, 1452-5.
- Shill, H. A., Bushara, K. O., Mari, Z., Reich, M. & Hallett, M. (2004). Open-label dose-escalation study of oral 1-octanol in patients with essential tremor. *Neurology*, 62, 2320-2.
- Smothers, C. T. & Woodward, J. J. (2006). Effects of amino acid substitutions in transmembrane domains of the NR1 subunit on the ethanol inhibition of recombinant N-methyl-D-aspartate receptors. *Alcohol Clin Exp Res*, 30, 523-30.
- Sotelo, C., Llinas, R. & Baker, R. (1974). Structural study of inferior olivary nucleus of the cat: morphological correlates of electrotonic coupling. *J Neurophysiol*, 37, 541-59.
- Soyka, M., Küfner, H., Feuerlein, W. (2008). Alkoholismus-Mißbrauch und Abhängigkeit: Entstehung-Folgen-Therapie. Thieme-Verlag, Stuttgart.
- Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., Jakes, R. & Goedert, M. (1997). Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388, 839-40.
- Stefansson, H., Steinberg, S., Petursson, H., Gustafsson, O., Gudjonsdottir, I. H., Jonsdottir, G. A.,

- Palsson, S. T., Jonsson, T., Saemundsdottir, J., Bjornsdottir, G., Bottcher, Y., Thorlaciuss, T., Haubenberger, D., Zimprich, A., Auff, E., Hotzy, C., Testa, C. M., Miyatake, L. A., Rosen, A. R., Kristleifsson, K., Rye, D., Asmus, F., Schols, L., Dichgans, M., Jakobsson, F., Benedikz, J., Thorsteinsdottir, U., Gulcher, J., Kong, A. & Stefansson, K. (2009). Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet*, 41, 277-9.
- Sundstrom-Poromaa, I., Smith, D. H., Gong, Q. H., Sabado, T. N., Li, X., Light, A., Wiedmann, M., Williams, K. & Smith, S. S. (2002). Hormonally regulated alpha(4)beta(2)delta GABA(A) receptors are a target for alcohol. *Nat Neurosci*, 5, 721-2.
- Sutherland, V. C., Burbridge, T. N., Adams, J. E. & Simon, A. (1960). Cerebral metabolism in problem drinkers under the influence of alcohol and chlorpromazine hydrochloride. *J Appl Physiol*, 15, 189-96.
- Sydow, O., Thobois, S., Alesch, F. & Speelman, J. D. (2003). Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 1387-91.
- Takahashi, N., Iwatsubo, T., Nakano, I. & Machinami, R. (1992). Focal appearance of cerebellar torpedoes associated with discrete lesions in the cerebellar white matter. *Acta Neuropathol*, 84, 153-6.
- Tanner, C. M., Goldman, S. M., Lyons, K. E., Aston, D. A., Tetrud, J. W., Welsh, M. D., Langston, J. W. & Koller, W. C. (2001). Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology*, 57, 1389-91.
- Thier, S., Kühlenbaumer, G., Lorenz, D., Nothnagel, M., Nebel, A., Christensen, K., Schreiber, S., Deuschl, G. & Klebe, S. (2011). GABA(A) receptor- and GABA transporter polymorphisms and risk for essential tremor. *Eur J Neurol*, 18, 1098-100.
- Thier, S., Lorenz, D., Nothnagel, M., Poremba, C., Papengut, F., Appenzeller, S., Paschen, S., Hofschulte, F., Hussl, A. C., Hering, S., Poewe, W., Asmus, F., Gasser, T., Schols, L., Christensen, K., Nebel, A., Schreiber, S., Klebe, S., Deuschl, G. & Kühlenbaumer, G. (2012). Polymorphisms in the glial glutamate transporter SLC1A2 are associated with essential tremor. *Neurology*, 79, 243-8.
- Urushitani, M., Inoue, H., Kawamura, K., Kageyama, T., Fujisawa, M., Nishinaka, K., Udaka, F. & Kameyama, M. (1996). [Disappearance of essential neck tremor after pontine base infarction]. *No To Shinkei*, 48, 753-6.
- Valenzuela, C. F. (1997). Alcohol and neurotransmitter interactions. *Alcohol Health Res World*, 21, 144-8.
- Valenzuela, C. F., Cardoso, R. A., Wick, M. J., Weiner, J. L., Dunwiddie, T. V. & Harris, R. A. (1998). Effects of ethanol on recombinant glycine receptors expressed in mammalian cell lines. *Alcohol Clin Exp Res*, 22, 1132-6.
- Van Hilten, J. J., Van Dijk, J. G., Dunnewold, R. J., Van Der Velde, E. A., Kemp, B., Van Brummelen, P., Van Der Krogt, J. A., Roos, R. A. & Buruma, O. J. (1991). Diurnal variation of essential and physiological tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54, 516-9.
- Wall, T. L., Peterson, C. M., Peterson, K. P., Johnson, M. L., Thomasson, H. R., Cole, M. & Ehlers, C. L. (1997). Alcohol metabolism in Asian-American men with genetic polymorphisms of aldehyde dehydrogenase. *Ann Intern Med*, 127, 376-9.

- Wallner, M., Hanchar, H. J. & Olsen, R. W. (2003). Ethanol enhances alpha 4 beta 3 delta and alpha 6 beta 3 delta gamma-aminobutyric acid type A receptors at low concentrations known to affect humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 15218-23.
- Wang, X., Wang, G., Lemos, J. R. & Treistman, S. N. (1994). Ethanol directly modulates gating of a dihydropyridine-sensitive Ca²⁺ channel in neurohypophysial terminals. *J Neurosci*, 14, 5453-60.
- Wentlandt, K., Kushnir, M., Naus, C. C. & Carlen, P. L. (2004). Ethanol inhibits gap-junctional coupling between P19 cells. *Alcohol Clin Exp Res*, 28, 1284-90.
- Widmark, E. M. P. (1932). Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Urban und Schwarzenberg, Berlin Wien
- Widmer, H., Lemos, J. R. & Treistman, S. N. (1998). Ethanol reduces the duration of single evoked spikes by a selective inhibition of voltage-gated calcium currents in acutely dissociated supraoptic neurons of the rat. *J Neuroendocrinol*, 10, 399-406.
- Wills, A. J., Jenkins, I. H., Thompson, P. D., Findley, L. J. & Brooks, D. J. (1994). Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol*, 36, 636-42.
- Wilms, H., Sievers, J. & Deuschl, G. (1999). Animal models of tremor. *Mov Disord*, 14, 557-71.
- Wirkner, K., Poelchen, W., Koles, L., Muhlberg, K., Scheibler, P., Allgaier, C. & Illes, P. (1999). Ethanol-induced inhibition of NMDA receptor channels. *Neurochem Int*, 35, 153-62.
- Xu, M., Smothers, C. T. & Woodward, J. J. (2011). Effects of ethanol on phosphorylation site mutants of recombinant N-methyl-D-aspartate receptors. *Alcohol*, 45, 373-80.
- Yu, M., Ma, K., Faust, P. L., Honig, L. S., Cortes, E., Vonsattel, J. P. & Louis, E. D. (2012). Increased number of Purkinje cell dendritic swellings in essential tremor. *Eur J Neurol*, 19, 625-30.
- Zakhari, S. (2006). Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health*, 29, 245-54.
- Zesiewicz, T. A., Elble, R., Louis, E. D., Hauser, R. A., Sullivan, K. L., Dewey, R. B., Jr., Ondo, W. G., Gronseth, G. S., Weiner, W. J. & Quality Standards Subcommittee of the American Academy Of, N. (2005). Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 64, 2008-20.
- Zeuner, K. E., Molloy, F. M., Shoge, R. O., Goldstein, S. R., Wesley, R. & Hallett, M. (2003). Effect of ethanol on the central oscillator in essential tremor. *Mov Disord*, 18, 1280-5.

Anhang

TRIG Klassifikation des Essentiellen Tremors (Deuschl et al. 1998) ...	54
Handlungsanweisung für den Alkohol-Haustest	55
Patienten-Einwilligungserklärung zu der Studie	69
Ethikvotum	72
Paper:	
Hopfner, F., Erhart, T., Knudsen, K., Lorenz, D., Schneider, S. A., Zeuner, K. E., Deuschl, G. & Kühlenbaumer, G. (2015). Testing for alcohol sensitivity of tremor amplitude in a large cohort with essential tremor. <i>Parkinsonism Relat Disord</i> , 21, 848-51.....	
	74

TRIG Klassifikation des Essentiellen Tremors (Deuschl et al. 1998)

ET-Klassen	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Definitiver ET	<ul style="list-style-type: none"> - Bilateraler, sichtbarer und anhaltender Haltetremor mit oder ohne Aktions-tremor - Andere Körperteile können auch in Begleitung eines Tremors in der oberen Extremität betroffen sein - Bilateraler Tremor kann asymmetrisch sein - Amplitude kann schwanken - Tremor kann, muss aber nicht, eine Behinderung/Funktionseinschränkung verursachen - Tremor besteht länger als 5 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> - Andere neurologische Erkrankungen (mit Ausnahme eines Tremors in Begleitung des Froment-Zeichens) - Bekannte Gründe für physiologischen Tremor (z. B. Drogen, Koffein, Medikamente, Angst) - Direktes oder indirektes neurologisches Trauma innerhalb von drei Monaten vor Beginn des Tremors - Anamnestiche oder klinische Hinweise auf einen psychogenen Tremor - Überzeugende Beweise des plötzlichen Beginns oder einer schrittweisen Verschlechterung des Tremors
Wahrscheinlicher ET	<ul style="list-style-type: none"> - Gleiche Einschlusskriterien wie bei definitivem ET - Tremor kann sich auf andere Körperregionen als die Hände beschränken. Es kann z. B. ein Kopftremor oder ein Haltetremor der Beine vorhanden sein - Tremor besteht länger als 3 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> - Gleiche Ausschlusskriterien wie bei definitivem ET - Primär orthostatischer Tremor (isoliert, Frequenz 14–18 Hz) - Isolierter Tremor von Stimme, Zunge und Kinn - Isolierter positions- und aufgabenspezifischer Tremor
Möglicher ET	<ul style="list-style-type: none"> - Typ I: - Erfüllung der Kriterien von definitivem und wahrscheinlichem Tremor, aber es zeigen sich: <ul style="list-style-type: none"> - zusätzlich andere erkennbare neurologische Erkrankungen, wie z. B. M. Parkinson, Dystonie, Myoklonus, periphere Neuropathie, Restless-Legs-Syndrom - zusätzlich andere neurologische Zeichen mit unsicherer Signifikanz, sodass eine erkennbare neurologische Erkrankung nicht diagnostiziert werden kann. Dazu gehören milde extrapyramidale Symptome wie Hypomimie, verminderter Schwing-arm, milde Bradykinesie - Typ II: - Monosynaptischer und isolierter Tremor mit unsicherem Zusammenhang mit ET. Hierzu zählen: <ul style="list-style-type: none"> - ein positions- und aufgabenspezifischer Tremor, primär orthostatischer Tremor - isolierter Stimmtremor, isolierter Haltetremor der Beine sowie unilateraler Haltetremor der Hand 	<ul style="list-style-type: none"> - Bekannte Gründe für physiologischen Tremor (z. B. Drogen, Koffein, Medikamente, Angst) - Direktes oder indirektes neurologisches Trauma innerhalb von drei Monaten vor Beginn des Tremors

Handlungsanweisung für den Alkohol-Haustest

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir freuen uns sehr, dass Sie bei unserer klinischen Studie teilnehmen.

Im folgendem werde Sie von uns angeleitet, wie Sie den Alkohol-Haustest durchführen sollten.

Vorbereitung

Ziel ist ein Promille-Wert von 0,6 ‰ zu erreichen.

Unten aufgeführt finden Sie die benötigte aufzunehmende Alkoholmenge.

Bitte führen Sie nach der Testdurchführung keine selbstgefährdenden Tätigkeiten aus.

Tag der Durchführung

Die Alkoholaufnahme soll so schnell wie möglich am besten innerhalb von 20 Minuten am späten Nachmittag oder am Abend erfolgen.

Vor der Alkoholaufnahme bitten wir Sie zweimal mit jeweils der rechten und der linken Hand Spiralen auf die beigefügten Vordrucke zu zeichnen.

Nach der Alkoholaufnahme wiederholen Sie das Zeichnen der Spirale bitte dreimal (nach 20, 40, 60 Min.)

Des Weiteren bitten wir Sie die Verbesserung des Tremors in der beigefügten Skala zu beurteilen.

Folgetag

Am nächsten Morgen zeichnen Sie bitte erneut diese Spirale

Wir bitten Sie die Verbesserung des Tremors in der beigefügten Skala erneut zu beurteilen.

Testbeurteilung

Zuletzt bitten wir Sie die Testdurchführung insgesamt zu beurteilen.

Name: _____

Geb.datum: _____

Geschlecht: w m

Geburtsort: _____

Zittern der Hände: rechts ja nein

links ja nein

Ist Zittern bei Angehörigen (Verwandte ersten oder zweiten Grades) bekannt:

ja

nein

Haben Sie bereits beobachtet, dass Ihr Zittern gut auf Alkohol anspricht, d.h. weniger wird, wenn Sie Alkohol getrunken haben?

ja

nein

Untersucher-Anweisung für die Zeichnung der Spirale für den essentiellen Tremor

Setzen Sie sich bitte bequem an einen Schreibtisch und zeichnen Sie mit einem blauen Kugelschreiber die Spirale mit der stärker betroffenen Hand und der anderen.

Kennzeichnen Sie bitte die mit der schlechteren Hand gezeichnete Spirale.

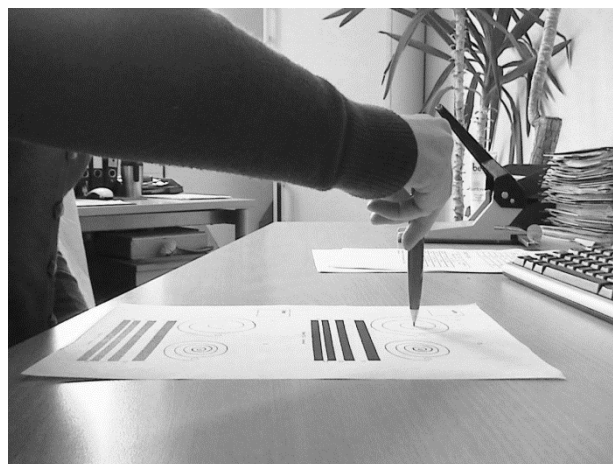
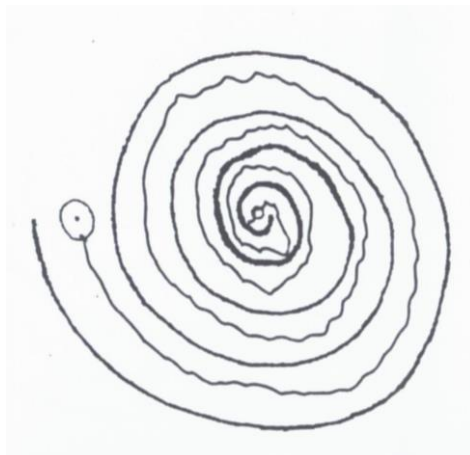
Bitte beginnen Sie mit dem Punkt in der Mitte und führen Sie seine Linie zwischen die vorgezeichneten Linien zu dem außen liegenden Punkt.

Die Linie sollte zügig gezeichnet werden.

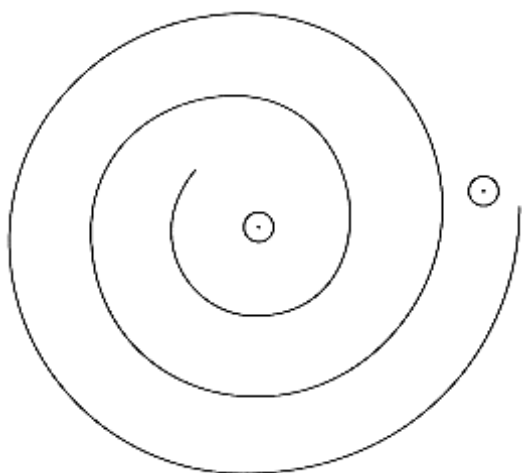
Es kommt auch darauf an die vorgezeichneten Linien möglichst nicht zu überkreuzen.

Bitte setzen Sie den Stift beim Zeichnen der Spirale nicht ab und bitte berühren Sie nicht mit der zeichnenden Hand und mit dem Ellenbogen die Schreibunterlage.

Beispiel

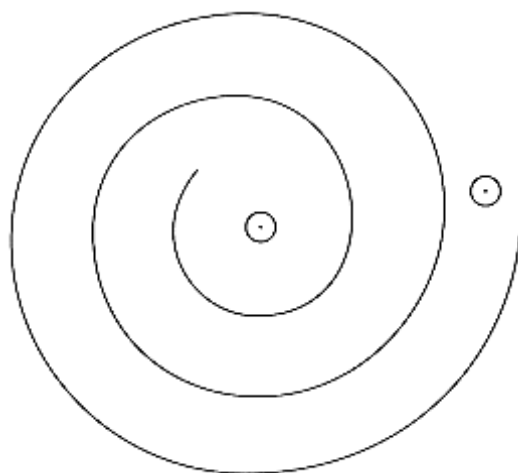


Vor Alkoholaufnahme



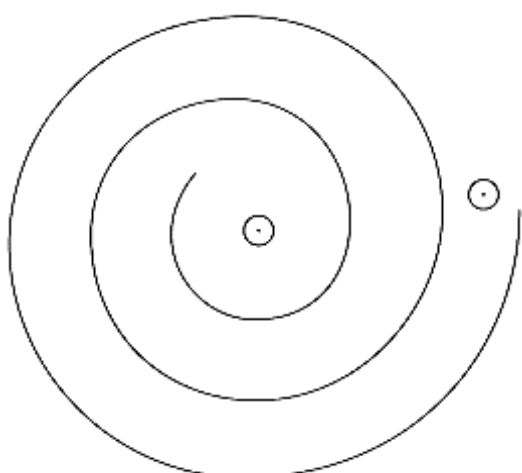
Vorlage rechts

Stärker betroffen ja nein

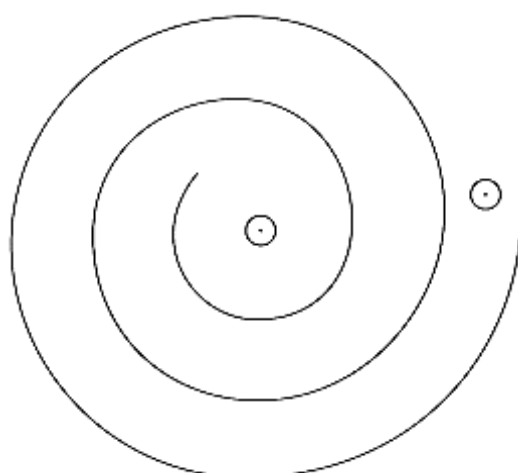


Vorlage links

Stärker betroffen ja nein



Vorlage rechts

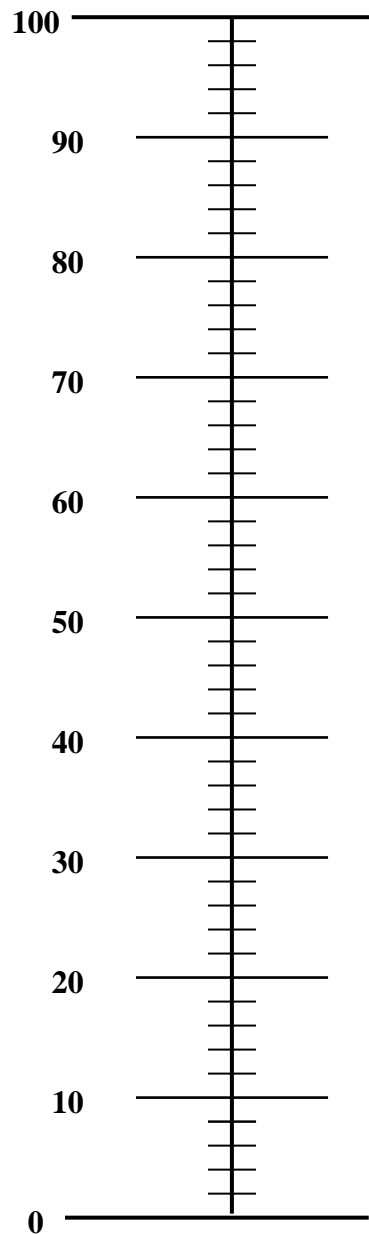


Vorlage links

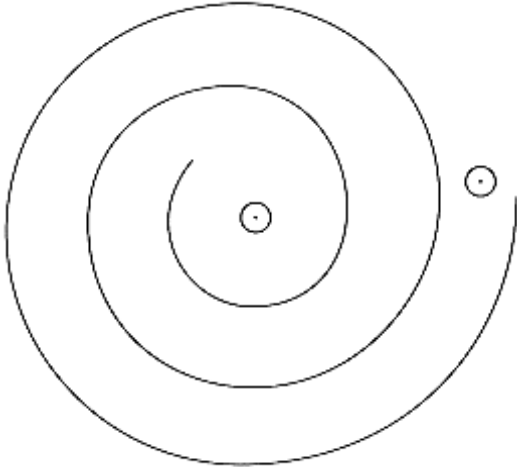
Visuelle Analog-Skala = Selbsteinschätzungsskala

Bitte beurteilen Sie anhand der Skala, wie stark Ihr Tremor in diesem Moment ausgeprägt ist, wobei 100% den stärksten Tremor, den Sie kennen, und 0% keinen Tremor bedeutet. Markieren Sie die aktuelle Tremorstärke mit Hilfe eines Kreuzes.

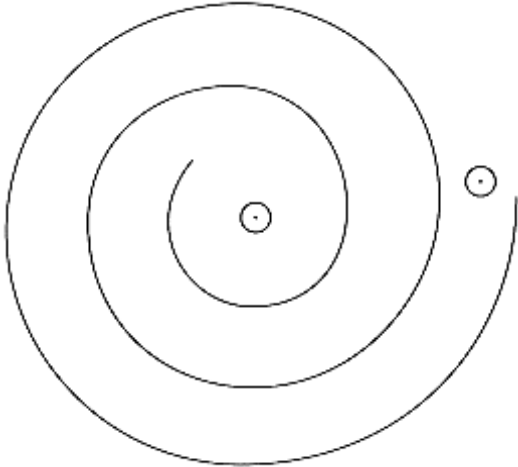
Vor Alkoholaufnahme



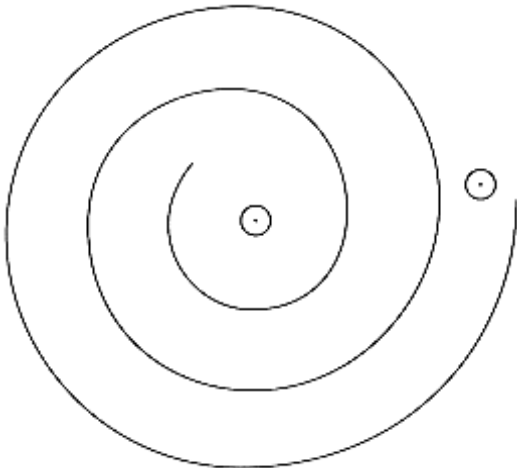
20 Minuten nach Alkoholaufnahme



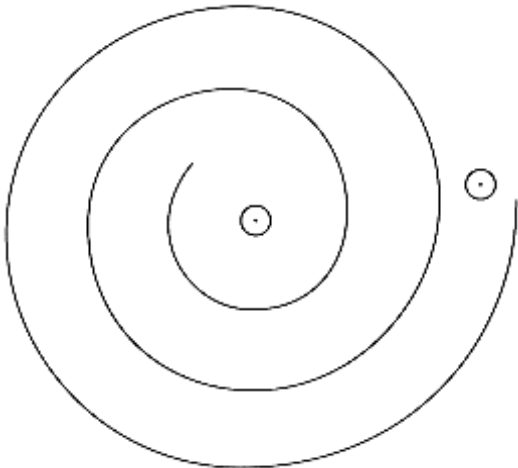
Vorlage rechts



Vorlage links



Vorlage rechts

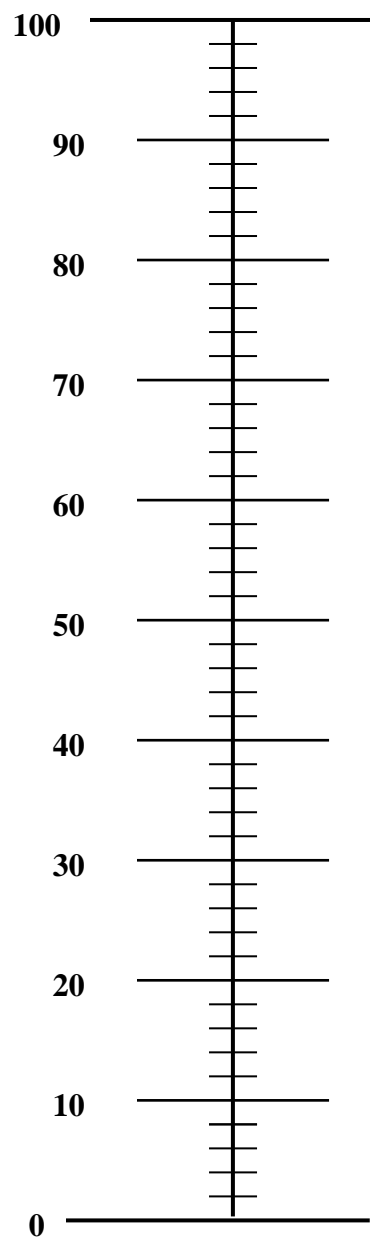


Vorlage links

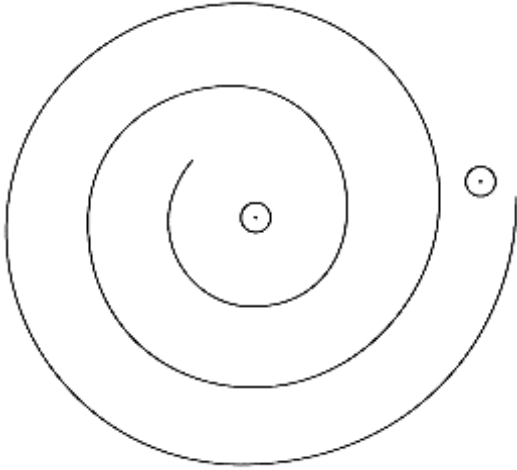
Visuelle Analog-Skala = Selbsteinschätzungsskala

Bitte beurteilen Sie anhand der Skala, wie stark Ihr Tremor in diesem Moment ausgeprägt ist, wobei 100% den stärksten Tremor, den Sie kennen, und 0% keinen Tremor bedeutet. Markieren Sie die aktuelle Tremorstärke mit Hilfe eines Kreuzes.

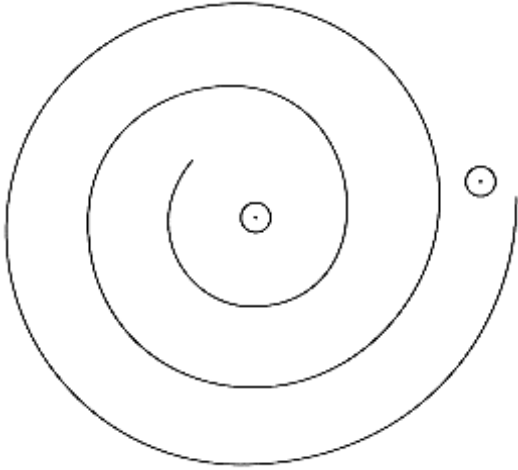
20 Minuten nach Alkoholaufnahme



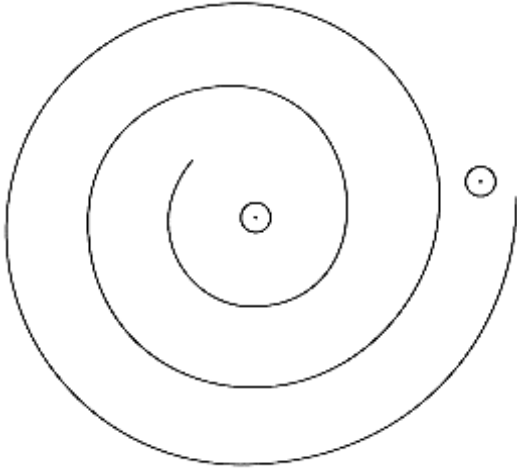
40 Minuten nach Alkoholaufnahme



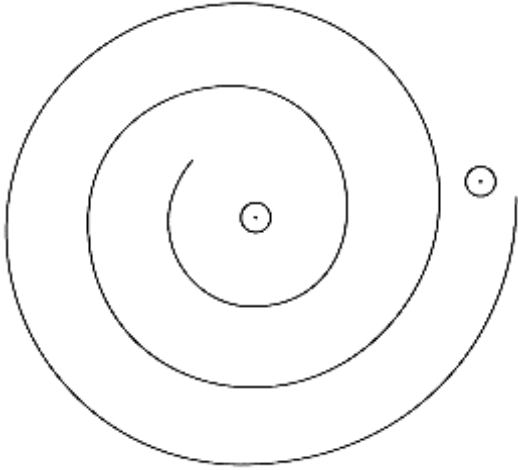
Vorlage rechts



Vorlage links



Vorlage rechts

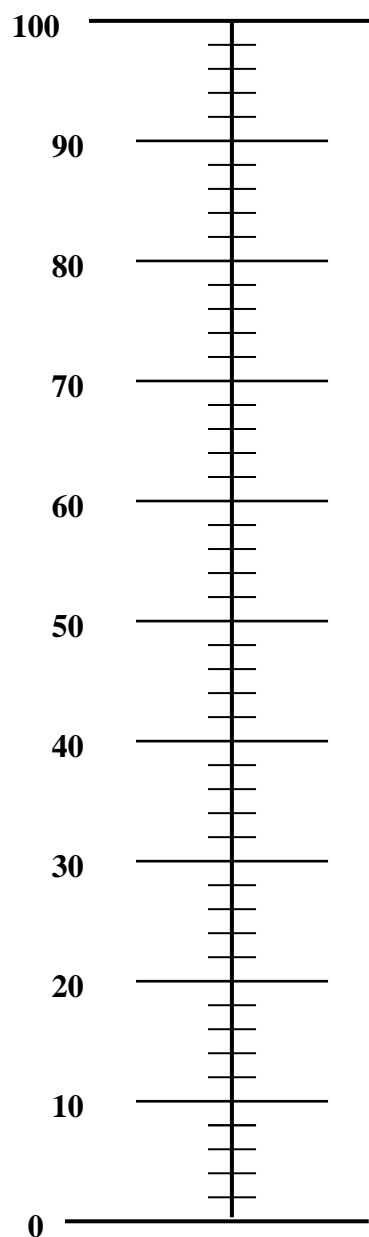


Vorlage links

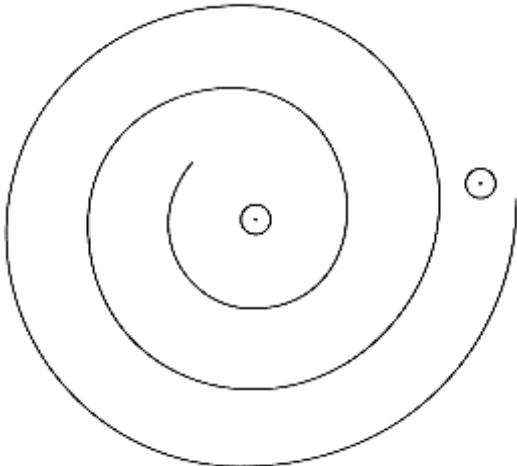
Visuelle Analog-Skala = Selbsteinschätzungsskala

Bitte beurteilen Sie anhand der Skala, wie stark Ihr Tremor in diesem Moment ausgeprägt ist, wobei 100% den stärksten Tremor, den Sie kennen, und 0% keinen Tremor bedeutet. Markieren Sie die aktuelle Tremorstärke mit Hilfe eines Kreuzes.

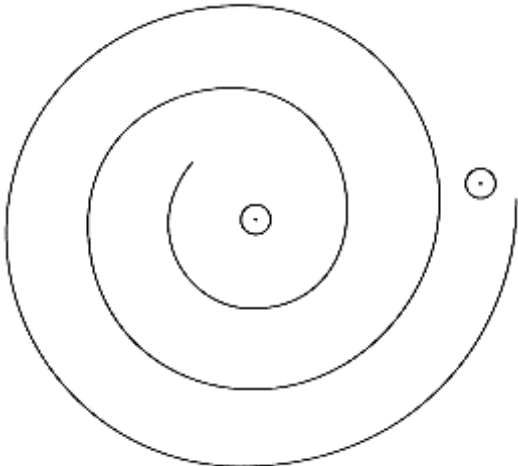
40 Minuten nach Alkoholaufnahme



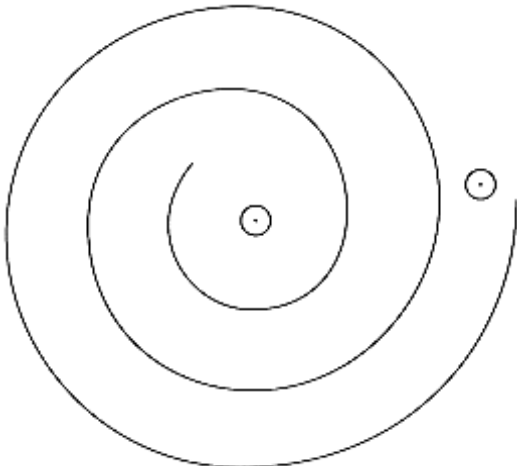
60 Minuten nach Alkoholaufnahme



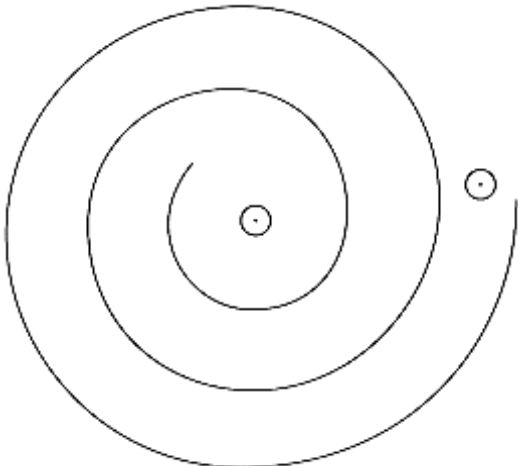
Vorlage rechts



Vorlage links



Vorlage rechts

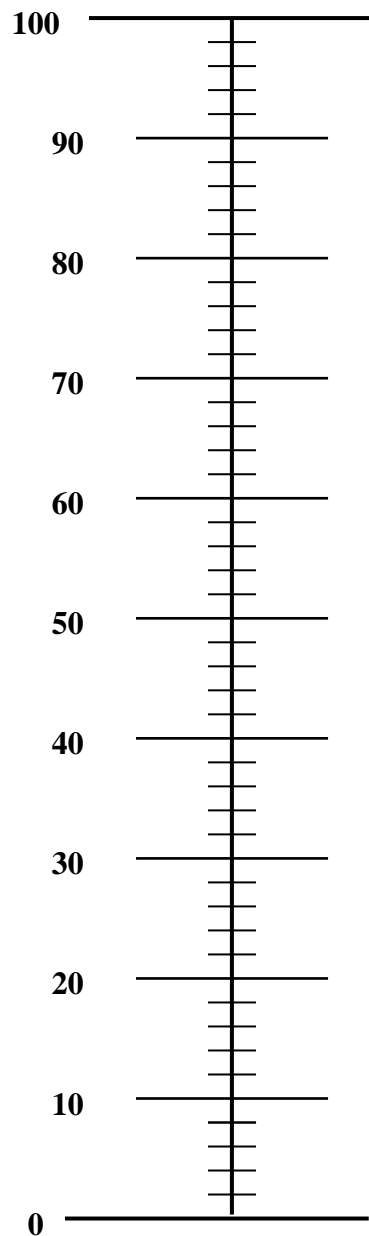


Vorlage links

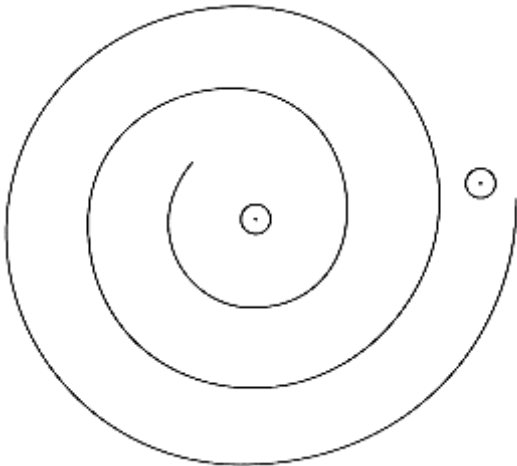
Visuelle Analog-Skala = Selbsteinschätzungsskala

Bitte beurteilen Sie anhand der Skala, wie stark Ihr Tremor in diesem Moment ausgeprägt ist, wobei 100% den stärksten Tremor, den Sie kennen, und 0% keinen Tremor bedeutet. Markieren Sie die aktuelle Tremorstärke mit Hilfe eines Kreuzes.

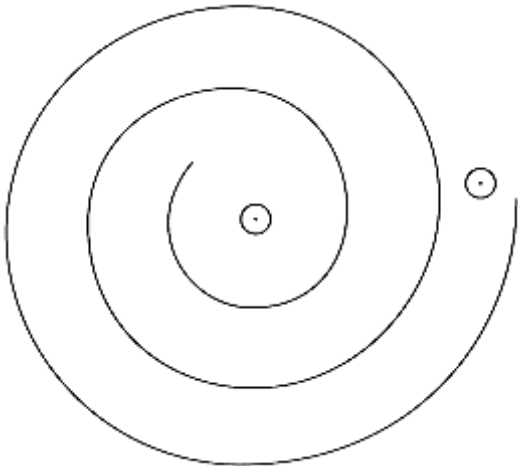
60 Minuten nach Alkoholaufnahme



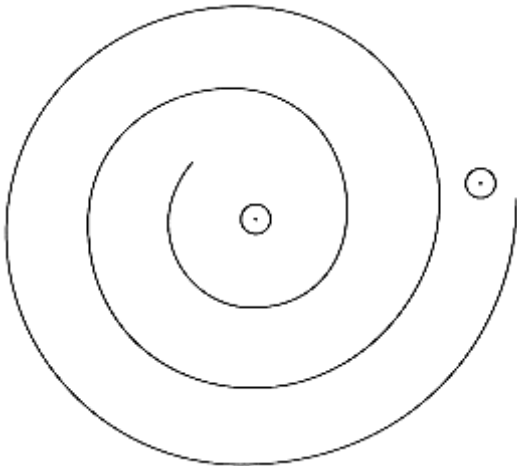
Am nächsten Tag



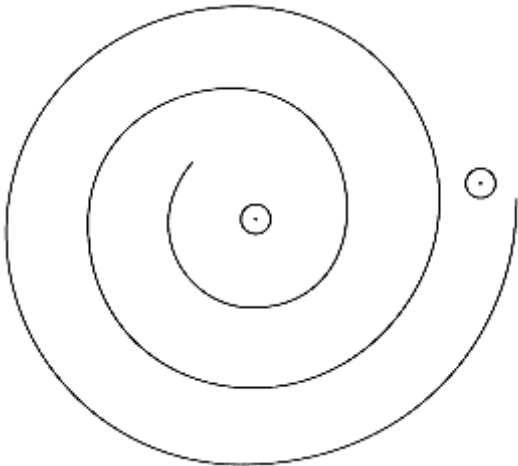
Vorlage rechts



Vorlage links



Vorlage rechts

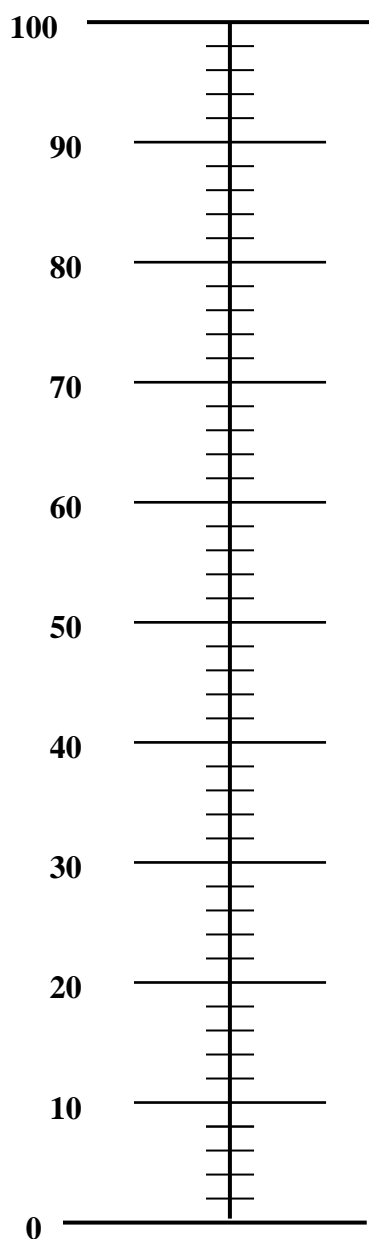


Vorlage links

Visuelle Analog-Skala = Selbsteinschätzungsskala

Bitte beurteilen Sie anhand der Skala, wie stark Ihr Tremor in diesem Moment ausgeprägt ist, wobei 100% den stärksten Tremor, den Sie kennen, und 0% keinen Tremor bedeutet. Markieren Sie die aktuelle Tremorstärke mit Hilfe eines Kreuzes.

Am **nächsten** Tag



Testbeurteilung

Ich bin mit der Testdurchführung prinzipiell zufrieden gewesen

Ja

Nein

Positive Anmerkungen:

Negative Anmerkungen:



Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Campus Kiel

Klinik für Neurologie

Direktor Prof. Dr. med. G. Deuschl

Ansprechpartner: F. Hopfner

Tel: 0431 / 597-8527

Fax: 0431 / 597-7042

E-Mail: f.hopfner@neurologie.uni-kiel.de

Internet: www.uni-kiel.de/neurologie

Datum:

Patienten-Einwilligungserklärung

zu der Studie *Alkohol-Haustest bei essentiellem Tremor.*

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Hiermit erkläre ich mich einverstanden im Rahmen des Alkohol-Haustests eine vorgegebene Menge Alkohol zu konsumieren, in meinem Fall **Alkoholsorte: xxx ml**, um die Wirkung von Alkohol auf meinen essentiellen Tremor zu testen. Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe entsprechend der Patienteninformation einverstanden. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Zudem bin ich damit einverstanden, dass im Rahmen der klinischen Prüfung meine Krankheitsdaten zur Auswertung der Ergebnisse in anonymisierter Form verwendet werden. Alle im Rahmen dieser Studien erhobenen Daten werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt. Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Bitte beantworten Sie zunächst die Fragen auf der nächsten Seite.

Ist bei Ihnen die Diagnose „essentieller Tremor“ gestellt worden?

Ja

Nein

Sind Sie älter als 18 Jahre?

Ja

Nein

Haben Sie die Einwilligungserklärung unterschrieben?

Ja

Nein

Leiden Sie an der Alkoholkrankheit?

Ja

Nein

Sind Sie „trockener“ Alkoholiker?

Ja

Nein

Für Frauen: Sind Sie schwanger, bzw. in der Stillzeit?

Ja

Nein

Leiden Sie an einer schweren Lebererkrankung?

Ja

Nein

Musste bei Ihnen in der Vergangenheit ein Teil des Magens entfernt werden?

Ja

Nein

Wenn Sie ein Kreuz oder mehr in dem grauen Feld machen mussten, können Sie leider nicht teilnehmen.

Wenn Sie alle Kreuze in ein weißes Feld machen konnten, dürfen wir Sie herzlich zu der Teilnahme an der Studie einladen!

Die Unterschrift zu dieser Einwilligung bedeutet:

1. Sie haben dieses Einwilligungsformular gelesen und wurden über den Forschungscharakter dieser Studie mit deren Risiken und Nutzen aufgeklärt. Durch Ihre freiwillige Unterschrift unter dieses Einwilligungsformular erklären Sie sich bereit, an dieser Forschungsstudie teilzunehmen. Sie können von dieser Studie jederzeit zurücktreten.
2. Sie erklären hiermit, dass Sie nicht an der Alkoholkrankheit oder anderen Erkrankungen leiden, die den Genuß von Alkohol verbieten.
3. Für gebärfähige Frauen: Sie erklären hiermit nach bestem Wissen und Gewissen, eine Schwangerschaft ausschließen zu können.
4. Alkohol beeinträchtigt das Reaktionsvermögen und die Koordination. Sie dürfen daher am Abend der Untersuchung kein Kraftfahrzeug führen oder andere gefährliche Tätigkeiten verrichten.

Bitte seien Sie vorsichtig, da wir leider für alkoholbedingte Gesundheitsschäden und Unfälle keine Haftung übernehmen können.

Wir laden Sie nun ein und bitten Sie, an dieser Studie teilzunehmen.

Ort, Datum

Unterschrift des Studienteilnehmers



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Herrn
Prof. Dr. med. Deuschl
Direktor der Klinik für Neurologie
Niemannsweg 147

24105 Kiel

Schwanenweg 20
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-18 31

Datum:
23.3.2001

AZ: A 159/00
Studienplan:

**Einfluß von Clozapin und Alkohol bei Patienten mit
essentiellem Tremor und cerebellären Symptomen**

(Studienprotokoll, Patienteninformation, Probandeninformation, Einverständ-
niserklärung)

Antragsteller: Prof. Deuschl, Klinik für Neurologie der CAU zu Kiel
Datum des
Erstantrages: 27.12.2000
Datum des
überarb. Antrages: 16.3.2001

Bestätigung

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft.

Die Kommission stimmt darin überein, daß gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

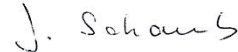
Die im folgenden aufgeführten Hinweise sollten jedoch beachtet werden:

Die Ethik-Kommission benötigt noch vor Studienbeginn die Kopie der Versicherungs-
police mit den Allgemeinen Versicherungsbedingungen.

Es wird darauf hingewiesen, daß künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig
erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission
anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die
während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.



Prof. Dr. Jürgen Schaub
Vorsitzender der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

Nachfolgend sind die Mitglieder der Ethik-Kommission aufgeführt, die diese Studie beurteilt haben:

Prof. Dr. med. J. Schaub (Pädiatrie)
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. H.M. Mehdorn (Neurochirurgie)
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns (Chirurgie)

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. jur. H.-J. Kaatsch (Rechtsmedizin)

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig (Strahlentherapie)

Priv.-Doz. Dr. med. H. Mönig (Innere Medizin)

Priv.-Doz. Dr. med. D. Proppe (Innere Medizin und Klinische Pharmakologie)

Prof. Dr. med. R. Simon (Innere Medizin)



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis

Testing for alcohol sensitivity of tremor amplitude in a large cohort with essential tremor



Franziska Hopfner¹, Tatjana Erhart, Karina Knudsen, Delia Lorenz, Susanne A. Schneider, Kirsten E. Zeuner, Günther Deuschl^{*,1}, Gregor Kuhlenbäumer¹

Department of Neurology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany

ARTICLE INFO

Article history:
Received 26 February 2015
Received in revised form
27 April 2015
Accepted 12 May 2015

Keywords:
Essential tremor
Tremor
Alcohol

ABSTRACT

Background: Improvement of essential tremor (ET) amplitude after alcohol ingestion is usually based on patient reports but a quantitative test for large numbers of patients is lacking and the percentage of ET patients with a detectable alcohol effect is therefore unknown.

Methods: A validated and published alcohol home test was used in 104 ET patients. The Archimedes spiral was drawn before alcohol ingestion and at 4 time points after alcohol consumption and rated on a 10-point rating scale according to Bain and Findley. A second identical test without alcohol ingestion was performed by the same patients and evaluated by the same two raters to analyze the total variability of the spiral ratings.

Results: Alcohol reduces tremor in ET patients as a group and a rebound effect with an increase in tremor intensity was found the next morning. Sex, family history of ET, diagnosis (definite vs. probable) and medical history of alcohol responsiveness do not predict the alcohol response. The minimal detectable difference in the spiral score was 2 due to spontaneous tremor fluctuations and inter-rater differences. The test demonstrated alcohol sensitivity of the tremor in 46% of the patients. Responsivity to alcohol could only be seen in patients with spiral scores above 3.

Conclusions: Alcohol sensitivity is a feature of ET in at least 46% of the patients. We could not find predictors for alcohol sensitivity. The minimal detectable change is 2 scores and alcohol responsiveness was only detected in patients with baseline Archimedes spiral rating of ≥ 3 .

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Essential tremor (ET) is the second most common movement disorder after restless legs syndrome and the most common type of tremor with an estimated prevalence of 0.4–3.9% [1]. The primary symptom is a symmetric postural and/or kinetic tremor in the upper extremities with or without cerebellar signs [2,3]. ET impedes voluntary movements such as eating and writing and, in some cases results in a substantial reduction of the quality of life [4]. Alcohol sensitivity of ET was first reported in 1949 and it is now widely accepted that alcohol alleviates ET in a sizeable proportion of patients [5,6]. About 50–70% of ET cases report alcohol sensitivity of tremor in their medical history [7–9]. However, studies

examining alcohol sensitivity studied below 20 ET patients only and the proportion of ET patients with a clinically detectable alcohol response is unknown [6,10–12]. For many studies a standardized procedure to test alcohol sensitivity is needed and alcohol sensitivity may be a biomarker of a subgroup of ET-patients [13]. Although, alcohol sensitivity is part of the secondary criteria for the diagnosis of ET, clinical effects of alcohol on ET have never been systematically analyzed using a standardized and validated test in a large number of ET patients. We have recently developed and validated a standardized home test assessing the effect of alcohol on tremor [14]. The aim of this study is the analysis of the effect of alcohol in a large number of patients with ET.

2. Methods

2.1. Patients and control individuals

The patient sample comprised 104 unrelated individuals

* Corresponding author. Department of Neurology, Christian-Albrechts-University Kiel, Arnold-Heller Str. 3, D-24105 Kiel, Germany.

E-mail address: g.deuschl@neurologie.uni-kiel.de (G. Deuschl).

¹ These authors contributed equally to the work presented in this manuscript.

recruited through the Department of Neurology of Kiel University hospital. All ET patients were diagnosed according to the TRIG consensus criteria of the Movement Disorder Society [2]. Of 104 ET patients (mean age 63.37 yrs, standard deviation: ± 15.72 yrs, 57% men) 63 fulfilled the criteria for “definitive ET” and 41 patients (mean age 64.11 yrs, standard deviation: ± 15.14 yrs, 61% men) the criteria for “probable ET”. The study was approved by the local ethics review board and written informed consent was obtained from all participants.

2.2. Test procedure

The alcohol home test was performed as described previously and is briefly summarized here [14]. Inclusion criteria were: age >18 yrs and the previously established diagnoses “definite ET” or “probable ET”, by a movement disorder specialist from the Department of Neurology of the University Hospital Kiel. Exclusion criteria were alcoholism in the patient history or other contraindications for alcohol intake. The patients were initially contacted and informed about the study by a letter asking for their participation. In a second stage, patients interested in the study underwent a telephone interview. The Widmark formula is a commonly used formula to estimate the amount of alcohol needed to reach a certain maximum blood alcohol concentration. Employing the Widmark formula we calculated the alcohol needed to reach a blood alcohol concentration of 0.6‰ as follows: amount of alcohol (gr) = $0.6 (\text{‰}) / (\text{Body weight (kg)} \cdot r)$, with $r = 0.7$ for men and $r = 0.6$ for women [15]. Patients were asked to perform the test in the evening before any food intake and drink the alcohol within 20 min. Before alcohol intake they were requested to complete a questionnaire containing baseline data, including the family history of ET or Parkinson disease and a self-judgment of the alcohol sensitivity of their tremor (yes/no). The source of alcohol, e.g. beer, wine etc. was not prescribed. Tremor severity was measured using a) two drawings with each hand of an Archimedes spiral from inside to outside and without supporting the arm at each of 5 time points, b) a global self-assessment of the proband for both hands together using the visual analog scale 1–100 (VAS 1–100) at each time point. Tremor severity was assessed before alcohol ingestion (t1) and 20 (t2), 40 (t3), 60 (t4) minutes after alcohol intake and the next morning (t5). The Archimedes spirals were rated semi-quantitatively according to the Bain criteria on a 10-point scale (Archimedes spiral rating (ASR): 0 = no detectable tremor to 9 = severe tremor) [16]. These instruments were found to be valid measures of tremor severity in previous studies [14,17,18]. Two trained, independent and blinded examiners rated the Archimedes spiral (FH, TE). Training was performed by independently rating 50 unrelated Archimedes spirals by FH, TE, GK, SS and GD and a rating consensus discussion of these spirals afterward. Blinding was performed by riffling and assigning random numbers to the Archimedes spirals by a third person (GK). To determine the minimally detectable change of the ASR we needed to assess the total variability (inter-rater and intra-individual) variability of spiral scores of the same proband over time without the influence of alcohol. Therefore we asked the same probands to perform a second test under identical conditions but without alcohol ingestion, resulting in the same set of spiral drawings sketched over the same time period. All 104 ET patients were contacted via a letter and asked to repeat the test of whom 71 actually participated.

2.3. Calculations and statistics

Because the Bain ASR scale is an ordinal scale and ASR ratings are not normally distributed, we used non-parametric statistical tests. The Friedman-test (FT) for paired samples was used to

evaluate differences in ASR at all 5 time points together, the Wilcoxon rank test (WT) to assess differences between two paired samples, the Mann–Whitney-U (MWU) test to assess differences between two unpaired samples and the Spearman-Rho (SR) test to assess linear correlations. Fisher's exact test (FI) was used for cross-tabulated data.

3. Results

3.1. Variability of the ASR within subjects and between raters without alcohol over time

71 ET patients participated, drawing 2 spirals with each hand at each time point: t1 = 0, t2 = 20, t3 = 40, t4 = 60 min and t5 the next morning without drinking alcohol which adds up to 710 spirals. To exclude a systematic variation of the ASR over time we first compared the ASR over one hour between the time points (t1–t4) which did not show any statistically significant variation (data not shown). Inter-rater variability was assessed using the difference in the ASR between rater 1 (FH) and rater 2 (TE) for the same spiral. Inter-rater variability was negligible and nearly symmetrically distributed with a difference of +1 in 14 ratings, –1 in 9 ratings and complete concordance in 1397 ratings. To assess the total variability (inter-rater + intra-individual) of the ASR without alcohol over the test period of one hour (We excluded t5 which was only added to assess a possible rebound effect. In addition t5 was in the morning and it has been reported that tremor intensity is greater in the morning.) we decided to subtract in every patient, separately for both hands each ASR from t1 to t4 from all other ASR of the same individual in the same period. Since the patients drew 2 spirals this amounts to 8 spirals per hand for all four time points. These were rated by two persons resulting in 16 ASR per patient. 16 values amount to 120 differences between two values per patient and hand and 8520 differences for 71 patients per hand, hence 17,040 values in total for both hands. 184 values were missing leaving 16,856 values for the analysis. The differences were nearly symmetrically distributed around 0 (data not shown). The distribution of the absolute differences is shown in Fig. 1 demonstrate that 95.4% of all differences were ≤ 2 ASR and 99.4% ≤ 3 ASR. A difference of ≥ 2 ASR can therefore be detected with >95% certainty. Therefore we set the cutoff for the minimum detectable difference at ≥ 2 ASR. This value also corresponds well with the clinical experience in our

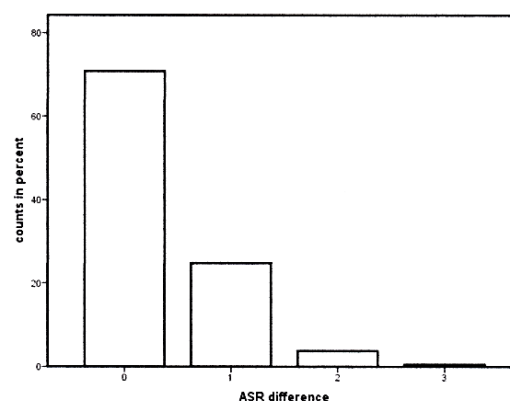


Fig. 1. Histogram of the percentage of the absolute differences between ASRs within one hour for both raters without alcohol. N = 16616 differences between ratings were taken into account.

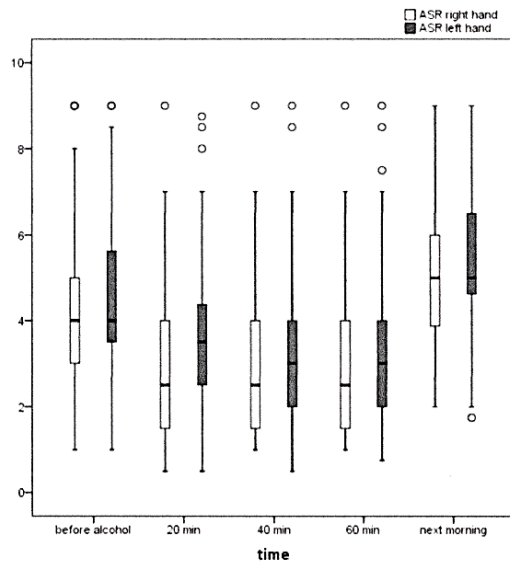


Fig. 2. Boxplot showing the ASR for the left and right hand of all ET patients before alcohol ingestion and 20, 40, 60 min after alcohol ingestion and the next morning.

department. Since none of our tests indicated a systematic error we decided to average the ASR for both spirals drawn with the same hand at each time point and for both raters for all subsequent calculations.

3.2. Influence of alcohol on the ASR in ET patients

We first asked whether alcohol has a group effect on the ASR. Fig. 2 shows the distribution of the ASR with alcohol at the five time points. The global difference in the ASR between time points is highly significant for both the left and right hand (left: $p = 1.0 \times 10^{-60}$, right: $p = 3.0 \times 10^{-64}$, FT). In addition, Fig. 2 suggests that there might be a "rebound" effect the next morning after drinking the alcohol manifesting as an increase in tremor. To exclude that the increased tremor in the morning was due to normal diurnal variation we first compared the ASR for the left and right hand between time points t1 and t5 in the experiment without alcohol. The difference was small for both hands and statistically not significant (left hand: 0.23 ASR, $p = 0.01$; right hand: 0.06 ASR, $p = 0.28$, WT). With alcohol the difference was much larger and highly significant (left hand: 1.00 ASR, $p = 3.00 \times 10^{-14}$; right hand: 0.84 ASR, $p = 2.50 \times 10^{-12}$, WT) confirming the presence of a rebound effect in the ET patients as a group.

The maximum ASR difference is found between the time points t1 (before alcohol) and t4 (60 min after alcohol). Therefore we decided to use this difference (dASR) as a measure of the alcohol effect on tremor. The mean dASR was 1.2 for the left hand and 1.5 for the right hand. The dASR did not depend on sex (left: $p = 0.78$, right: $p = 0.29$, MWU), family history of ET (left: $p = 0.98$, right: $p = 0.24$, MWU) age at onset (left: $p = 0.93$, right: $p = 0.13$, linear regression) or diagnosis (definite vs. probable ET, left: $p = 0.38$, right: $p = 0.14$, MWU). Self-reported alcohol responsiveness before the test and dASR showed a weakly significant association for the right hand ($p = 0.03$, MWU) but not for the left hand ($p = 0.15$, MWU). According to our definition of an alcohol response

Table 1

Stratification of alcohol responsiveness according to tremor severity before alcohol. Abbreviations: ASR at t1 </>: ASR (Archimedes Spiral rating) before alcohol, AR-: no alcohol response according to the test, AR+: alcohol response according to the test. All values are from the more severely affected hand.

	AR+	AR-
ASR at t1 < 2	0	4
ASR at t1 ≥ 2	48	52
	AR+	AR-
ASR at t1 < 3	0	10
ASR at t1 ≥ 3	48	46
	AR+	AR-
ASR at t1 < 4	4	19
ASR at t1 ≥ 4	44	37
	AR+	AR-
ASR at t1 < 5	19	41
ASR at t1 ≥ 5	29	15
	AR+	AR-
ASR at t1 < 6	23	49
ASR at t1 ≥ 6	25	7
	AR+	AR-
ASR at t1 < 7	37	52
ASR at t1 ≥ 7	11	4
	AR+	AR-
ASR at t1 < 8	39	55
ASR at t1 ≥ 8	9	1
	AR+	AR-
ASR at t1 < 9	45	55
ASR at t1 ≥ 9	3	1

detectable by our test as a dASR ≥ 2, 25/105 (24%) of the ET patients showed an alcohol response for the left hand, 38/104 (37%) for the right hand and 48/104 (46%) for at least one hand. 80% of the alcohol responders and 56% of the non-responders self-reported alcohol responsiveness before the test. This difference is significant ($p = 0.16$, FI) but the numbers show that the history of alcohol responsiveness is not reliable as judged by our alcohol test. As expected, the dASR correlates strongly with the severity of the tremor, that is the ASR before alcohol ingestion (left: $p = 1.84 \times 10^{-7}$, R-squared = 0.24; right: $p = 6.12 \times 10^{-12}$, R-squared = 0.37). Stratification according to tremor severity (Table 1) shows that all patients with an initial maximum ASR smaller than 3 did not show an alcohol response in our test. Next, we assessed the relationship between the dASR and the self-assessment of the change in tremor

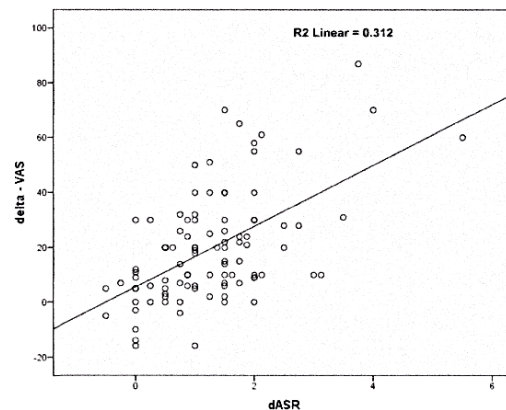


Fig. 3. Correlation between the difference in the VAS (self assessment of alcohol effect) and difference in the ASR (rating of alcohol response using the Bain spiral score) before and after alcohol.

intensity in response to alcohol documented by the patient using the VAS scale. We calculated the change in the VAS between time points 1 (before alcohol) and 4 (maximum alcohol effect, dVAS) and plotted it against the mean of the dASR for the left and right hand (Fig. 3). We found an approximately linear correlation with an R-squared of 0.30. The partial regression line has a slope of 11 VAS-units per 1 ASR which correlates quite well with a 100-unit VAS scale representing the 10-point ASR rating system.

4. Discussion

Our study clearly shows that the tremor of ET patients as a group is reduced by alcohol and that alcohol induces a rebound effect with increased tremor the next morning after alcohol ingestion and thereby confirms the results of previous smaller scope studies. It is important that we showed that this rebound is not due to normal diurnal variation because previous studies suggested that the tremor of ET patients is generally strongest in the morning [19]. We also show that sex, family history of ET and the diagnosis (definite vs. probable ET) do not predict alcohol sensitivity. Interestingly, we also found that the predictive value of self-reported alcohol responsiveness of the tremor before is low concerning alcohol sensitivity of tremor measured by our test. The self-assessment of the change in tremor intensity during the alcohol test using the VAS-scale correlated quite well with the objective improvement of the ASR. In addition, we assessed the variability of the ASR over time using exactly the same test but without alcohol ingestion. From these data we estimated that ASR changes of ≥ 2 are not due to spontaneous variability of tremor intensity during the test period and variations in the rating procedure with a probability of $>95\%$. Using this measure 46% of our ET patients showed an alcohol response detectable by our test on an individual basis. However, our results do not prove that the remaining ET patients do not exhibit an alcohol response because our test procedure might just not have been able to detect it or the considerable variation of tremor intensity even over the short time span of one hour obscures mild improvements of the tremor after alcohol. One important caveat is the fact that the test cannot be used in patients with a mild tremor, because the possible improvement is smaller than the minimal detectable difference of the test. In addition it should also be noted that the resolution of our test instrument depends on the skills and diligence of the raters. Specificity, as well as positive- and negative-predictive values can naturally not be estimated without including patients with other forms of tremor to be distinguished from ET by the test. Therefore our study cannot comment on the differential diagnostic value of alcohol testing in ET. The low sensitivity of our test and the considerable spontaneous fluctuation of tremor indicates that establishing alcohol testing as a diagnostic measure for tremor disorders might be extremely difficult or even impossible.

In summary the home alcohol test is feasible and useful for

patients with a spiral score above 3. These are the patients whose spirals have clearly discernible rhythmic components during baseline testing [16]. Therefore it may be useful for a large group of symptomatic patients and can be used for epidemiologic studies.

Funding

The authors have no financial disclosures concerning this manuscript.

References

- [1] J.P. Bach, U. Ziegler, G. Deuschl, R. Dodel, G. Doblhammer-Reiter, Projected numbers of people with movement disorders in the years 2030 and 2050, *Mov. Disord.: Off. J. Mov. Disord. Soc.* 26 (2011) 2285–2290.
- [2] G. Deuschl, P. Bain, M. Brin, Consensus statement of the movement disorder society on tremor. Ad Hoc Scientific Committee, *Mov. Disord.* 13 (Suppl. 3) (1998) 2–23.
- [3] S. Klebe, H. Stolze, K. Gressing, J. Vollmann, R. Wenzelburger, G. Deuschl, Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor, *Neurology* 65 (2005) 96–101.
- [4] D. Lorenz, D. Schwieger, H. Moises, G. Deuschl, Quality of life and personality in essential tremor patients, *Mov. Disord.: Off. J. Mov. Disord. Soc.* 21 (2006) 1114–1118.
- [5] M. Critchley, Observations on essential (heredofamilial) tremor, *Brain: J. Neurol.* 72 (1949) 113–139.
- [6] J.H. Growdon, B.T. Shahani, R.R. Young, The effect of alcohol on essential tremor, *Neurology* 25 (1975) 259–262.
- [7] J.S. Lou, J. Jankovic, Essential tremor: clinical correlates in 350 patients, *Neurology* 41 (1991) 234–238.
- [8] W.C. Koller, K. Busenbark, K. Miner, The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group, *Ann. Neurol.* 35 (1994) 717–723.
- [9] G. Mostile, J. Jankovic, Alcohol in essential tremor and other movement disorders, *Mov. Disord.* 25 (2010) 2274–2284.
- [10] A.H. Rajput, H. Jamieson, S. Hirsh, A. Quraishi, Relative efficacy of alcohol and propranolol in action tremor, *Can. J. Neurol. Sci.* 2 (1975) 31–35.
- [11] W.C. Koller, N. Biaty, Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol, *Neurology* 34 (1984) 221–222.
- [12] D. Haubenberger, G. McCrossin, C. Lungu, E. Considine, C. Toro, F.B. Nahab, et al., Octanoic acid in alcohol-responsive essential tremor: a randomized controlled study, *Neurology* 80 (2013) 933–940.
- [13] G. Deuschl, R. Elble, Essential tremor—neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET, *Mov. Disord.* 24 (2009) 2033–2041.
- [14] K. Knudsen, D. Lorenz, G. Deuschl, A clinical test for the alcohol sensitivity of essential tremor, *Mov. Disord.: Off. J. Mov. Disord. Soc.* 26 (2011) 2291–2295.
- [15] I.G. Brouwer, The widmark formula for alcohol quantification, *SADJ* 59 (2004) 427–428.
- [16] P. Bain, L. Findley, Assessing Tremor Severity. A Clinical Handbook, Smith-Gordon Ltd, London, 1993.
- [17] D. Lorenz, F. Papengut, H. Frederiksen, F. Kopper, S. Klebe, K. Christensen, et al., Evaluation of a screening instrument for essential tremor, *Mov. Disord.: Off. J. Mov. Disord. Soc.* 23 (2008) 1006–1012.
- [18] D. Haubenberger, D. Kalowitz, F.B. Nahab, C. Toro, D. Ippolito, D.A. Luckenbaugh, et al., Validation of digital spiral analysis as outcome parameter for clinical trials in essential tremor, *Mov. Disord.* 26 (2011) 2073–2080.
- [19] J.J. van Hilten, J.G. van Dijk, R.J. Dunnewold, E.A. van der Velde, B. Kemp, P. van Brummelen, et al., Diurnal variation of essential and physiological tremor, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 54 (1991) 516–519.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Günther Deuschl, Direktor der Klinik für Neurologie für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit die Arbeit in der Klinik für Neurologie durchführen zu können.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Dr. med. Gregor Kuhlenbäumer danke ich ganz herzlich für die sehr gute fachliche Unterstützung und für die stets freundliche, engagierte Betreuung.

Ganz besonders danke ich meiner Betreuerin Dr. med. Franziska Hopfner dafür, dass sie mich die ganze Zeit tatkräftig unterstützt hat sowie für die gedanklichen Anregungen und konstruktive Kritik.

An dieser Stelle möchte ich mich ferner bei allen Patienten und Probanden bedanken, die an dieser Studie bereitwillig teilgenommen haben.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium der Medizin ermöglicht und mich immer ermutigt und uneingeschränkt unterstützt haben.

Von ganzem Herzen danke ich auch Marc Borkam und meiner Schwester für den Rückhalt und für die Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Tatjana Erhart
Geburtsdatum-/ort: 29.07.1985 in Makinsk / Kasachstan
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

08/1992 – 06/1996 Grundschule Lange Striepen in Hamburg
08/1996 – 06/2002 Gesamtschule Süderelbe in Hamburg
08/2002 – 06/2005 Gesamtschule Harburg in Hamburg
06/2005 Abitur

Hochschulausbildung:

10/2008 – 10/2014 Studium der Humanmedizin
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
08/2010 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2014 Erlangung der Approbation

Praktisches Jahr:

08/2013 – 12/2013 Klinik für Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus in Kiel,
12/2013 – 04/2014 Allgemeinmedizin, Gemeinschaftspraxis Dr. med. Inga Ramm
und Christina Grunwald,
04/2014 – 07/2014 Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
in Kiel

Beruflicher Werdegang:

Seit 01/2015 Assistenzärztin in der Gemeinschaftspraxis von Dr. med. Inga
Ramm und Christina Grunwald

bisher erfolgte Veröffentlichungen:

- Hopfner, F., Erhart, T., Knudsen, K., Lorenz, D., Schneider, S. A., Zeuner, K. E., Deuschl, G. & Kühlenbaumer, G. (2015). Testing for alcohol sensitivity of tremor amplitude in a large cohort with essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*, 21, 848-51.
- Hopfner, F., Erhart, T., Knudsen, K., Schneider, S.A., Lorenz, D., Deuschl, G., Kühlenbäumer, G.; Alcohol responsiveness of essential tremor assessed with an objective test [abstract]. *Movement Disorders* 2014;29 Suppl 1 :1136