

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

**Bildgebende neurodegenerative Marker bei Patienten mit  
Essentiellem Tremor in der multimodalen  
Kernspintomographie**

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

Vorgelegt von  
**Johannes Busse**  
aus **Gifhorn**

Kiel **2023**

1. Berichterstatter\*in: Prof. Dr. Dr. h.c. Günther Deuschl, Klinik für Neurologie
2. Berichterstatter\*in: Prof. Dr. Friederike Friedel Knerlich-Lukoschus,  
Universitätsmedizin Göttingen

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 18. 09. 2024

Gez.: Prof. Dr. Franziska Theilig

Vorsitzende der Prüfungskommission

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis .....	V
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
Einleitung.....	1
Der Essentielle Tremor .....	1
Epidemiologie.....	1
Risiko- und ätiologische Faktoren des ET.....	1
Pathophysiologie des Essentiellen Tremors.....	2
Klinik und Formen des ET .....	3
Essentieller Tremor plus.....	3
Klinischer Verlauf des ET .....	4
Diagnostik des ET .....	4
Therapie des ET.....	5
White Matter Hyperintensities (WMH).....	6
Definition und Epidemiologie der WMH.....	6
Bildgebung der WMH .....	7
Risikofaktoren für die Entstehung von WMH .....	7
Ätiopathogenese und Histopathologie der WMH.....	8
Klinische Manifestation der WMH .....	9
WMH als bildgebender neurodegenerativer Marker .....	9
Virchow-Robin-Räume (Virchow-Robin-Spaces, VRS).....	10
Definition und Histoarchitektur der VRS .....	10
Bedeutung und physiologische Funktion der Virchow-Robin-Räume .....	10
Definition und Risikofaktoren einer Dilatation von VRS.....	11
Ätiologie der Dilatation von VRS.....	12
Klinische Relevanz von dilatierten Virchow-Robin-Räumen.....	12
VRS als bildgebender neurodegenerativer Marker .....	13
Fragestellung und Zielsetzung der Doktorarbeit .....	13
Methoden .....	13
Rekrutierung und Charakterisierung des Probandenkollektivs .....	13
Klinische Untersuchung und Erhebung krankheitsrelevanter Daten.....	14
Neuropsychologische und neurophysiologische Testung.....	14
Edinburgh Handedness Inventory .....	14
Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	15
Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT).....	15

<b>Beck-Depressions-Inventar (BDI)</b> .....	16
<b>Dokumentation und Charakterisierung des Tremors</b> .....	16
<b>Videodokumentation der Patienten mit ET</b> .....	16
<b>Polygraphische Tremoranalyse mit Elektromyographie und Akzelerometrie</b> .....	17
<b>Tremor Research Group Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS)</b> ..	17
<b>Tremoranalyse mithilfe der Archimedes Spirale</b> .....	18
<b>Messung der Griffkraft</b> .....	18
<b>MRT-Bildgebung, Gerätespezifikationen sowie Ausschlusskriterien</b> .....	18
<b>Ausschlusskriterien in der MR-Bildgebung</b> .....	19
<b>Auswertung der neurodegenerativen Marker</b> .....	19
<b>Rating der dilatierten Virchow-Robin-Räume</b> .....	19
<b>Beurteilung der White matter Hyperintensities (WMH)</b> .....	21
<b>Automatisierte und ROI-basierte Auswertung der WMH</b> .....	23
<b>Statistische Auswertung</b> .....	25
<b>Analyse und Vergleich der Gruppenmerkmale</b> .....	25
<b>Analyse des WMH-Einflusses auf die Tremorcharakteristika</b> .....	26
<b>Ergebnisse</b> .....	26
<b>Basischarakteristika</b> .....	26
<b>Korrelation der Tremoranalyse mit den Ergebnissen des TETRAS Motor Scores</b> ..	27
<b>Ergebnisse der WMH-Gesamt- sowie ROI-basierten Volumina</b> .....	27
<b>Korrelation der WMH-Gesamtlast und der Tremorcharakteristika</b> .....	29
<b>Ergebnisse der Regressionsanalysen der ROI-basierten Auswertung</b> .....	32
<b>Ergebnisse des dVRS-Ratings</b> .....	33
<b>Auswertung der Basismerkmale</b> .....	33
<b>Korrelation der dVRS-Anzahl mit den Tremorcharakteristika</b> .....	34
<b>Korrelation der dVRS-Anzahl mit der globalen WMH-Last</b> .....	34
<b>Diskussion</b> .....	34
<b>Überblick</b> .....	34
<b>WMH – ein Mediator in der Beziehung zwischen Altern und ET?</b> .....	35
<b>Einordnung der traktspezifischen Auswertung</b> .....	35
<b>Diskussion der pathophysiologischen Bedeutung von WMH für den ET</b> .....	36
<b>Diskussion der Ergebnisse des dVRS-Ratings</b> .....	37
<b>Analyse der Korrelation der dVRS mit den Tremorparametern</b> .....	38
<b>ET – neurodegenerative Ätiologien?</b> .....	38
<b>Grenzen und Schwächen unserer Studie</b> .....	39
<b>Vergleichende Einordnung mit der bestehenden Literatur</b> .....	40
<b>Ausblick</b> .....	41

<b>Zusammenfassung</b> .....	41
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	43
<b>Anhang</b> .....	54
<b>Erklärung zum Eigenanteil</b> .....	55
<b>Danksagung</b> .....	56

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Markierungen dilatierter Virchow-Robin-Räume (>1mm) in einem Schnitt mit Darstellung der Basalganglien bzw. der Commissura anterior.....	20
<b>Abbildung 2:</b> Darstellung der Markierung der White Matter Hyperintensities in ITK-Snap. In einem ersten Schritt wurden die Läsionen in dem Transversalschnitt mit maximaler Ausdehnung markiert (links). In einem zweiten Schritt (rechts) erfolgte das Overlay der Maske des Johns-Hopkins-University-Atlas. ....	22
<b>Abbildung 3:</b> Exemplarischer Ablauf der automatisierten und ROI-spezifischen WMH-Auswertung .....	25
<b>Abbildung 4:</b> ROI-spezifische WMH-Volumina (in mm <sup>3</sup> ) bei ET-Patienten und gesunden Kontrollen.....	29
<b>Abbildung 5:</b> Scatter Plot mit Darstellung der Beziehung zwischen den WMH-Gesamtvolumina sowie den TETRAS (Teil 2) – Scores bei ET-Patienten.....	31
<b>Abbildung 6:</b> Scatter Plot mit Darstellung der Beziehung zwischen den WMH-Gesamtvolumina und der durchschnittlichen akzelerometrischen Tremorfrequenz bei ET-Patienten.....	31
<b>Abbildung 7:</b> Darstellung der Mittelwerte der Anzahl an dVRS in definierten Hirnregionen bei ET-Patienten und Kontrollprobanden.....	33

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Überblick über die Basismerkmale der ET-Patienten und gesunden Kontrollen. Die signifikanten Unterschiede wurden hervorgehoben. ....	27
<b>Tabelle 2:</b> Überblick über die Ergebnisse der Skalensysteme von Scheltens et al. (oberer Teil) sowie von Fazekas et al. (unterer Bereich). Die signifikanten Unterschiede wurden hervorgehoben. ....	28
<b>Tabelle 3:</b> Multiples lineares Regressionsmodell zur ROI-basierten Analyse der verschiedenen Fasertrakte in Hinblick auf deren Einfluss auf Tremorschwere (TETRAS Teil 2) sowie der akzelerometrischen Tremorfrequenz. ....	32

## Abkürzungsverzeichnis

ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
BDI	Beck-Depressions-Inventar
bet2	Brain Extraction tool v2
BG	Basalganglien
BMI	Body-Mass-Index
CADASIL	Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
CRP	C-reaktives Protein
CSO	Centrum semiovale
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWMH	Deep White Matter Hyperintensities
dVRS	Dilated Virchow-Robin-Spaces
EMG	Elektromyographie
ET	Essentieller Tremor
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
IL-6	Interleukin-6
IF	Interstitielle Flüssigkeit
IPDMS	International Parkinson and Movement Disorder Society
JHU	Johns-Hopkins-University
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
PVH	Periventricular Hyperintensities
ROI	Region of Interest
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SVD	Small vessel disease
TETRAS	Tremor Research Group Essential Tremor Rating Assessment Scale
VIM	Nucleus ventralis intermedius thalami
VRS	Virchow-Robin-Space
WMH	White Matter Hyperintensities

# Einleitung

## Der Essentielle Tremor

Nach der aktuellen Definition der *International Parkinson and Movement Disorder Society* (IPDMS) handelt es sich beim Essentiellen Tremor (ET) um ein *Syndrom*, bei dem sowohl die Symptome (Achse 1) als auch die Ätiologie (Achse 2) anhand von zwei getrennten Achsen eingeordnet werden können (Bhatia et al. 2018). Entsprechend dieser getrennten Betrachtung ist die Symptomatik mit verschiedenen Ursachen kombinierbar, die aber meist unbekannt bleiben (Deuschl und Berg 2018). Dem trägt die Bezeichnung „*essentiell*“ Rechnung, denn diese kennzeichnet Erkrankungen, die zwar klinisch erfassbar sind, in Hinblick auf die zugrundeliegende Ätiologie aber unbekannt bleiben (Hopfner und Deuschl 2018).

## Epidemiologie

Der ET gehört zu den weltweit häufigsten Bewegungsstörungen. ET ist etwa 20 mal häufiger als Morbus Parkinson (Louis et al. 1998b) und stellt die verbreitetste Ursache für Tremor beim Menschen dar (Louis et al. 2001). Die Gesamtprävalenz in der Bevölkerung liegt bei 0,9 % und steigt bei über 65-Jährigen kontinuierlich auf 4,6% (Louis und Ferreira 2010). Elble konnte in einer Studie mit 100 Teilnehmern mit einem Durchschnittsalter von 76 Jahren eine ET-Prävalenz von 23% ermitteln (Elble 1998). ET ist damit im höheren Alter ähnlich häufig wie Osteoarthritis, Diabetes und M. Alzheimer (Louis et al. 2001). Als altersgebundene Erkrankung ist in Zukunft aufgrund der demographischen Entwicklung mit steigenden Patientenzahlen zu rechnen, was die gesundheitsökonomische Bedeutung dieser Erkrankung verdeutlicht (Bach et al. 2011).

## Risiko- und ätiologische Faktoren des ET

### Familiäre Prädisposition und genetische Risikofaktoren

Die Beobachtung von familiärer Häufung legt den Einfluss von genetischen und damit auch vererbaren Faktoren nahe. Verwandte ersten Grades eines ET-Patienten haben ein ca. fünffach erhöhtes Risiko selbst an ET zu erkranken. (Louis et al. 2001). Eine Studie mit Zwillingspaaren ergab Konkordanzraten von 77 bis 93% für monozygote Zwillinge und 29 bis 59% für dizygote Zwillinge (Lorenz et al. 2004) und unterstützt damit die These einer hohen Heritabilität des ET. Trotz einer Vielzahl an publizierten Kandidatengenomen konnte ein definitiver Zusammenhang zwischen Genotyp und ET bisher nicht hergestellt werden (Hopfner und Deuschl 2018).

### Alter

In der Literatur wird ein höheres Alter immer wieder als Risikofaktor für den ET hervorgehoben. Hierbei zeigt die Erkrankung mit steigendem Alter einen klaren Anstieg der Inzidenz

(Benito-León et al. 2005). Gleiches gilt entsprechend auch für die Prävalenz. Hier zeigt sich in der Literatur ein exponentieller Anstieg der Fallzahlen in hohem Alter (Louis 2019). Ferner beeinflusst der Alterungsvorgang die Tremorcharakteristika und das Erkrankungsalter die Prognose des Patienten. Beide Zusammenhänge werden im Abschnitt „Klinischer Verlauf“ näher beschrieben.

### **Assoziation mit Umweltfaktoren**

Das sporadische – also nicht-familiäre – Auftreten von ET, das unterschiedliche Onset-Alter sowie die ggf. unterschiedliche Ausprägung des Tremors zwischen Familienmitgliedern deuten auf einen möglichen Einfluss von Umweltfaktoren hin (Louis 2001; Tanner et al. 2001). Mehrere Studien haben hierbei Zusammenhänge mit verschiedenen Umweltgiften festgestellt. Louis et al. konnte bei Blutuntersuchungen signifikant höhere Bleikonzentrationen bei ET-Patienten im Vergleich zu Kontrollen feststellen (Louis et al. 2003). Eine große spanische Studie stellte in einer multivariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen ET und einer Tätigkeit in der Landwirtschaft her (Jiménez-Jiménez et al. 2007).

### **Pathophysiologie des Essentiellen Tremors**

Als pathophysiologisches Korrelat der muskulären Tremoraktivität gilt ein oszillierendes Netzwerk zwischen Cerebellum, Thalamus und Kortex (Helmich et al. 2013). Für diese Netzwerktheorie spricht die klinische Erfahrung, dass Schlaganfälle, die die Verbindungen zwischen den genannten Zentren unterbrechen, zu einer dauerhaften Suppression des Tremors der kontralateralen Seite führen (Dupuis et al. 2010). Ferner unterstützt auch die Einflussnahme der Tiefen Hirnstimulation des *Nucleus ventralis intermedius thalami* (VIM) auf die Tremorparameter Frequenz und Amplitude die These des zerebralen Oszillationsnetzwerks (Vaillancourt et al. 2003). Als wahrscheinlichste Ursache für die Oszillationen gilt eine Störung der GABAergen Übertragung (Hopfner und Deuschl 2018). Hierfür spricht sowohl die Wirksamkeit von Medikamenten, die die GABAerge Transmission erhöhen (z.B. Primidon, Gabapentin), als auch der Nachweis geringerer GABA-Konzentrationen im Liquor von ET-Patienten (Helmich et al. 2013; Mály et al. 1996). Paris-Robidas et al. konnten in einer Postmortem-Studie zeigen, dass bei ET-Patienten die GABA<sub>A</sub>- und GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren im Bereich des Nucleus Dentatus reduziert waren. Die Autoren bringen dies mit einer Disinhibition eines cerebellären Schrittmachers in Verbindung, was im Oszillationsnetzwerk zu einer Tremorinduktion führt (Paris-Robidas et al. 2012).

### **ET – neurodegenerative Ätiologien?**

Die Hypothese, dass es sich beim ET um eine neurodegenerative Erkrankung handele, ist in der Forschung umstritten und die Studienergebnisse teilweise inkongruent. Als Belege für die neurodegenerative Ätiologie des ET werden die Progredienz der Erkrankung, der

Inzidenzanstieg im Alter sowie das erhöhte Risiko von ET-Patienten für neurodegenerative Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson, genannt (Louis 2010). Auf neuropathologischer Ebene gelten ein Verlust an cerebellären Purkinje-Zellen oder auch axonale Schwellungen der Purkinje Zellen („Torpedos“) als Hinweise für neurodegenerative Prozesse (Helmich et al. 2013). Eine indische Bildgebungsstudie berichtet von cerebraler und cerebellärer Atrophie der grauen Substanz, was die Autoren in Zusammenhang mit Neurodegeneration bringen (Bagepally et al. 2012).

Deuschl und Elble kritisieren jedoch, dass einige Studien nicht in Hinblick auf Confounder kontrolliert wurden (Deuschl und Elble 2009). Rajput et al. konnte den Verlust von Purkinje-Zellen in einer neuropathologischen Studie nicht reproduzieren (Rajput et al. 2012).

## **Klinik und Formen des ET**

Laut dem neuesten Konsensus-Statement der *IPMDS* ist der Essentielle Tremor ein seit mindestens 3 Jahren bestehendes, bilaterales Tremorsyndrom der oberen Extremität mit möglichen weiteren Tremorlokalisationen (Bhatia et al. 2018).

Leitsymptom ist ein posturaler und/oder kinetischer Tremor der Hände mit einer Frequenz von 4-12 Hz (Hawley et al. 2010). Entsprechend zeigt sich der Tremor insbesondere bei Bewegung der betroffenen Körperteile (*kinetische Komponente*), aber auch bei Haltearbeit (*posturale Komponente*) (Elble und Deuschl 2009). Neben dem für ET charakteristischen Handtremor findet sich bei 25% der Patienten ein Kopftremor als zweithäufigster Manifestationsort, gefolgt von der Stimme (12,5%). Etwa 8% der Patienten zeigen einen Tremor der unteren Extremität (Chen et al. 2017). Weitere Tremorlokalisationen sind das Kinn (9%) sowie seltener der Rumpf (4%) (Whaley et al. 2007).

Ausschlusskriterien für die Diagnose „ET“ sind isolierte Tremores (z.B. nur Stimme), ein orthostatischer Tremor mit einer Frequenz >12 Hz, aufgaben- bzw. positionsspezifische Tremores sowie ein plötzlicher Beginn oder eine sukzessive Verschlechterung (Bhatia et al. 2018).

Ungefähr 46% Prozent der Patienten zeigen nach der Einnahme von Alkohol eine Reduktion ihrer Tremoramplitude bzw. eine Verbesserung ihrer Feinmotorik (Hopfner et al. 2015). Die Tremorfrequenz bleibt davon jedoch unbeeinflusst (Boecker et al. 1996). Ferner konnte in Ganganalysen eine Reduktion der Anzahl an Fehlschritten bei ET-Patienten unter Alkoholeinfluss gezeigt werden (Klebe et al. 2005).

## **Essentieller Tremor plus**

Unter „ET plus“ werden alle ET-Patienten geführt, die die Charakteristika des ET aufweisen, jedoch zusätzlich weitere neurologische Symptome unklarer Signifikanz präsentieren. Hierzu zählen beispielsweise ein gestörter Strichgang, eine fragliche Dystonie oder Ataxie sowie

leichte Gedächtnisstörungen (Bhatia et al. 2018). Auch Patienten mit Ruhetremor, einseitigem oder lateralisiertem Tremor gehören zu dieser Gruppe (Deuschl und Berg 2018).

### **Klinischer Verlauf des ET**

Bei dem ET handelt es sich um eine langsam voranschreitende, progressive Erkrankung (Putzke et al. 2006). Hierbei zeigt die Erkrankung eine bimodale Verteilung des Erkrankungsalters („Onset-Alter“), mit einem Peak der Inzidenzkurve im jungen Alter sowie einem stetigen Inzidenzanstieg ab dem 50. Lebensjahr (Hopfner und Deuschl 2018). Diese charakteristische Altersverteilung legt die Unterteilung der ET-Patienten in *Early*- und *Late-Onset*-Subgruppen nahe (Hopfner et al. 2016). Beide Gruppen unterscheiden sich wesentlich in Hinblick auf Klinik und Fortschreiten des ET. So weisen Late-Onset-Patienten eine schnellere Krankheitsprogression auf, zeigen früher Merkmale einer kognitiven Verschlechterung und haben insgesamt eine verkürzte Lebenserwartung (Hopfner et al. 2016; Deuschl et al. 2015). Aufgrund der besonderen Alterungsparameter für diese Patienten wurde von Deuschl et al. die Bezeichnung „altersgebundener Tremor“ („Aging-related Tremor“) vorgeschlagen (Deuschl et al. 2015).

Darüber hinaus konnten Elble et al. in einer prospektiven Studie zeigen, dass ein höheres Alter – unabhängig von der Krankheitsdauer – mit einer Zunahme der Tremoramplitude sowie einer Abnahme der Tremorfrequenz verbunden ist (Elble 2000).

### **Diagnostik des ET**

Aufgrund des Fehlens von ET-spezifischen Markern in Bildgebung und Labordiagnostik wird die Diagnose „Essentieller Tremor“ im Wesentlichen klinisch gestellt (Hopfner und Deuschl 2018). Entsprechend notwendig sind somit eine detaillierte Anamnese, eine klinisch-neurologische Untersuchung und eine anschließende Blutdiagnostik zum Ausschluss von Differentialdiagnosen (Deuschl 2012).

Die Anamnese sollte Fragen zum Onset-Alter, familiärer Vorbelastung und Entwicklung des Tremors berücksichtigen. Von besonderer Bedeutung ist die Frage nach der Einnahme potentiell tremorinduzierender Medikamente wie Valproat oder Lithium (Haubenberger und Hallett 2018; Deuschl 2012). Angaben zu einer Besserung des Tremors unter Alkoholeinfluss können wegweisend sein, ein Nichtansprechen schließt die Diagnose „ET“ aber nicht aus (Hawley et al. 2010).

Die anschließende klinisch-neurologische Untersuchung zielt auf eine möglichst genaue Erfassung der Tremortopografie, der Tremorfrequenz und -amplitude sowie auslösender und verstärkender Faktoren (Haubenberger und Hallett 2018). Zur Einschätzung können hierbei z.B. der Armhalteversuch, der Finger-Nase-Versuch und Aufgaben wie z.B. das Schütten von Wasser aus einem Becher herangezogen werden (Hawley et al. 2010). Bewertungsskalen wie

z.B. die „*Essential Tremor Rating Scale*“ (TETRAS) dienen sowohl der Quantifizierung der Tremorstärke als auch der Erfassung der Auswirkungen auf den Alltag des Patienten und können zur Konsolidierung der Diagnose beitragen (Haubenberger und Hallett 2018; Elble et al. 2016).

Die Blutdiagnostik umfasst ein Routinelabor mit Erfassung der Leber- und Nierenwerte, wie auch die Bestimmung von Schilddrüsenparametern (TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>) und Elektrolyte (Deuschl 2012). Etwaige metabolische oder hormonelle Störungen, die einen verstärkten physiologischen Tremor verursachen können, können so weitestgehend ausgeschlossen werden (Haubenberger und Hallett 2018). Ergänzende Untersuchungen, wie z.B. EMG, CT, MRT oder genetische Diagnostik, bleiben der Abgrenzung zu gleichzeitig in Frage kommenden Differentialdiagnosen vorbehalten (Deuschl 2012).

## **Therapie des ET**

Zur Therapie des ET stehen medikamentöse und interventionelle Verfahren zur Verfügung. ET-Patienten sprechen aufgrund der Heterogenität der Erkrankung unterschiedlich auf die Therapie an (Deuschl 2012). Der folgende Absatz beruht, wenn nicht anders gekennzeichnet, auf den Leitlinien zur Therapie des Essentiellen Tremors (Deuschl 2012).

### **Medikamentöse Therapie**

Alle zur Therapie des ET eingesetzten Medikamente wurden ursprünglich zur Behandlung anderer Krankheiten entwickelt. Sie stellen keine kausale Therapie des ET dar, sondern wirken symptomatisch durch eine Reduktion der Tremoramplitude (Deuschl et al. 2011).

Erste Wahl in der Therapie des essentiellen Handtremors bei Patienten über 60 Jahren ist das Antikonvulsivum Primidon. Jüngere Patienten erhalten in der Erstlinientherapie den  $\beta$ -Blocker Propranolol. Beide Präparate können bei unzureichender Wirkung auch kombiniert gegeben werden. Propranolol und Primidon bewirken eine Tremorreduktion um je etwa 50% (Deuschl et al. 2011). Als zweite Wahl gelten für beide Altersgruppen die Antiepileptika Gabapentin und Topiramat. Bei weiterhin unbefriedigender Tremorreduktion sollte entweder die Indikationsstellung zur Tiefen Hirnstimulation geprüft oder – bei Kontraindikation oder Ablehnung – der Einsatz von weiteren Reservemedikamenten der zweiten oder dritten Wahl erwogen werden. In der Therapie des Kopf-/Stimmtremors ist Propranolol dem Primidon vorzuziehen. Auch die lokale Injektion von Botulinum-Toxin stellt eine Therapiemöglichkeit dar.

### **Interventionelle Verfahren**

Chirurgisch-interventionelle Verfahren bleiben Patienten mit therapierefraktärem ET oder schweren, tremorbedingten Behinderungen vorbehalten (Rincon und Louis 2005). Alle vier zur Verfügung stehenden Methoden nutzen als Zielregion *den Nucleus Ventralis intermedius*

(VIM) des Thalamus bzw. benachbarte subthalamische Regionen (Hopfner und Deuschl 2018).

Die *chirurgische Thalamotomie* war die erste chirurgische Therapie für Tremorerkrankungen (Haubenberger und Hallett 2018) und wird bereits seit Beginn der 70er Jahre angewandt. Mithilfe von Semimikroelektroden und externen Stimuli werden die Zielneurone des VIM identifiziert und dann mit einer Koagulationselektrode für ca. 10 Sekunden mit einer Temperatur von 65°C abladiert (Hirai et al. 1983).

Bei der *Tiefen Hirnstimulation* werden in einem Zweischrittverfahren Stimulationselektroden im Thalamus oder Subthalamus platziert (Della Flora et al. 2010; Deuschl et al. 2011). Zu Beginn wird das Ansprechen auf die Impulse der Elektroden geprüft und die Lage ggf. intraoperativ korrigiert. In einem zweiten Schritt erfolgt die Implantation eines Impulsgenerators unterhalb der Klavikula. Dieser generiert Impulse mit einer Frequenz von ca. 130-180 Hz, welche zu einer sofortigen Tremorreduktion führen (Hopfner und Deuschl 2018; Della Flora et al. 2010).

Die *MRT-gesteuerte hochfokussierte Ultraschallthalamotomie* stellt ggf. eine Alternative zur tiefen Hirnstimulation dar. Die Zielregion wird durch fokale Ultraschallbeschallung auf bis zu 44°C erwärmt und so ablativ zerstört. Unter genauer thermometrischer MR-Kontrolle des Gewebes werden die Läsionen schrittweise vergrößert bis eine maximale Tremorsuppression erreicht ist oder Nebenwirkungen auftreten (Lipsman et al. 2013).

## **White Matter Hyperintensities (WMH)**

### **Definition und Epidemiologie der WMH**

Die Diagnose *White Matter Hyperintensities* (WMH, häufig auch *Leukoaraiose* oder *White Matter Lesions*) beschreibt diffuse pathologische Veränderungen der weißen Substanz in der Kernspintomographie. Charakteristisch ist eine meist bilaterale, symmetrische Verteilung der Läsionen mit hyperintenser Darstellung in FLAIR- und T2-gewichteten Sequenzen (Wardlaw et al. 2013).

Die Prävalenz der WMH zeigt eine klare Altersassoziation. Hopkins et al. berichten in ihrer Studie mit gesunden Teilnehmern im Alter von 16-65 Jahren von einer Gesamtprävalenz von 5,3 %. Teilnehmer, die älter als 55 Jahre alt waren, hatten eine 10-fach höhere Prävalenz als jene unter 55 Jahren (Ramona O. Hopkins et al. 2006). Die Rotterdam Scan Study ermittelte über alle Teilnehmer von 65-90 Jahren ein Auftreten von WMH bei 95% (Leeuw et al. 2001). WMH zeigen eine ausgeprägte Progressionstendenz: Sachdev et al. berichtet in einer prospektiven Studie mit älteren gesunden Teilnehmern (Durchschnittsalter 71 Jahre) von einer Zunahme der WMH-Gesamtlast von ca. 40% über einen Zeitraum von 3 Jahren. (Sachdev et al. 2007).

## Bildgebung der WMH

Neuroradiologisch werden WMH je nach Lokalisation in periventrikuläre oder subcortikale bzw. „tiefe“ WMH eingeteilt. Entsprechend ihrer Ausdehnung entlang der Ventrikel werden die periventrikulären Läsionen in Kappen („caps“) an den frontalen bzw. occipitalen Enden der Ventrikelhörner und linienartige („line-like“) bzw. strahlkranzartige („halo-like“) Läsionen an den Wänden der Seitenventrikel unterschieden. Subcortikale Läsionen werden als punktförmig oder konfluierend klassifiziert (Lin et al. 2017).

Besonders dominant treten WMH bei gesunden Älteren periventrikulär und in frontalen Hirnbereichen auf, wohingegen posteriore Areale sowie das Corpus callosum in der Regel nur minimal betroffen sind (Yoshita et al. 2006). Auch im Hirnstamm können WMH auftreten (Wardlaw et al. 2013).

## Risikofaktoren für die Entstehung von WMH

Es werden verschiedenste Ursachen zur Entstehung von WMH diskutiert. Aktuell wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen (Lin et al. 2017), wobei vaskuläre Pathologien immer wieder in den Mittelpunkt gerückt werden. Entsprechend häufig ist in der Literatur die Verknüpfung mit vaskulären Risikofaktoren und histopathologischen Gefäßbefunden und -prozessen, die unter dem Terminus „small vessel disease“ (SVD) subsummiert werden.

In der Literatur wird ein konstanter Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und WMH berichtet (Schmidt et al. 2011). Hierbei kommt insbesondere dem Bluthochdruck eine zentrale Rolle zu, der sich als unabhängiger Risikofaktor für WMH erweist (Guan et al. 2017). Eine große japanische Querschnittsstudie konnte überdies einen signifikanten Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom herstellen: Neben Bluthochdruck konnte hierbei auch eine Assoziation mit erhöhten Nüchtern-Glucosewerten und Dyslipidämie gefunden werden (Bokura et al. 2008).

Verschiedene Autoren konnten Korrelationen mit weiteren Laborparametern aufzeigen. Guan et al. konnten bei Patienten mit WMH signifikant erhöhte ADMA-Werte (*Asymmetrisches Dimethylarginin*) nachweisen (Guan et al. 2017). Hierbei handelt es sich um einen Marker endothelialer Dysfunktion, der auch bei SVD erhöht ist (Khan et al. 2007). Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen höheren WMH-Volumina und erhöhten IL-6- (*Interleukin-6*) und CRP- (*C-reaktives Protein*) Werten hergestellt werden. Beide gelten als inflammatorische Biomarker (Satizabal et al. 2012). Höheres Alter bzw. Altern erweist sich in der Zusammenschau der Literatur als der konsistenteste und wichtigste unabhängige Risikofaktor für das Auftreten von WMH (Grueter und Schulz 2012; Longstreth et al. 1996). Bei über 55-Jährigen ist die Prävalenz von WMH etwa 10 mal höher als bei unter 55-Jährigen (Ramona O. Hopkins et al. 2006).

## Ätiopathogenese und Histopathologie der WMH

Die Entstehung von WMH wird, analog zu den Risikofaktoren, vielfach mit vaskulären Pathologien in Verbindung gebracht, die zu vielfältigen Schädigungsmechanismen der weißen Substanz führen können.

Mehrere Anhaltspunkte sprechen für eine Ischämie als zentralen Pathomechanismus (Pantoni und Garcia 1997) in der Bildung von WMH. Die weiße Substanz gilt aufgrund ihrer Gefäßarchitektur grundsätzlich als anfällig für ischämische Schäden (Lin et al. 2017). Im Tiermodell führte eine induzierte beidseitige Stenose der *Aa. Carotides* über eine chronische cerebrale Minderperfusion zur Ausbildung von WMH, eine Affektion der grauen Substanz konnte hingegen nicht beobachtet werden (Shibata et al. 2004). Auch konnte bei Patienten mit WMH eine signifikant erhöhte Glutamat-Konzentration im Liquor gemessen werden, die mit Ischämie in Verbindung gebracht wird (Oishi und Mochizuki Y. 1998).

Diese beschriebene Minderperfusion beruht evtl. auf hämodynamischen Veränderungen (Lin et al. 2017), z.B. konnten Marstrand et al. mithilfe Perfusions-gewichteter MR-Bildgebung nachweisen, dass die Durchblutung von WMH gegenüber normaler weißer Substanz reduziert ist (Marstrand et al. 2002). Eine mögliche Ursache für diese Prozesse könnten vaskuläre Anomalien sein, insbesondere eine Wandverdickung der terminalen Arterien mit resultierender nachgeschalteter Hypoxie scheint hierbei eine wesentliche Rolle zu spielen (Auriel et al. 2011). Neben arteriellen Pathologien werden auch Ursachen innerhalb des venösen Systems diskutiert, wie z.B. die *venöse Kollagenose*, die durch Stenose und Okklusion zu einem erhöhten Widerstand im venösen System und damit zu einer Ischämie und Ödembildung führt (Brown et al. 2002; Moody et al. 1995). Ein weiterer in der Literatur diskutierter Prozess ist eine gesteigerte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, die durch Leckage von beispielsweise Serumproteinen, Komplementfaktoren und Fibrinogen zu einer Schädigung der weißen Substanz führt (Lin et al. 2017). In einer Metaanalyse wurde bei allen gesichteten Studien eine positive Korrelation zwischen erhöhter Permeabilität und WMH-Last gefunden (Farrall und Wardlaw 2009).

Auch genetische Ursachen werden mit WMH in Verbindung gebracht. Beispiele für direkte Auswirkungen genetischer Mutationen sind monogenetische Erkrankungen wie CADASIL (*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*): Eine Mutation im *Notch-3-Gen* (Joutel et al. 1996) führt neben klinischen Manifestationen wie rezidivierenden Schlaganfällen, Migräne und Demenz zu prominenten Hyperintensitäten in der MR-Bildgebung. In der Pathogenese der Erkrankung spielen vaskuläre Störungen eine wesentliche Rolle (Chabriat et al. 1995).

Auf histopathologischer Ebene werden WMH vor allem mit Demyelinisierung in Verbindung gebracht (Young et al. 2008). Auch ein signifikanter Zusammenhang mit dilatierten Virchow-Robin-Räumen wird beschrieben (Rouhl et al. 2008).

### **Klinische Manifestation der WMH**

WMH sind mit einer Vielzahl an klinischen, typischerweise geriatrischen Symptomen assoziiert, treten aber auch bei asymptomatischen Patienten auf (Auriel et al. 2011). Zu den möglichen Symptomen zählen insbesondere vermehrte Stürze, Gang- und Gleichgewichtsstörungen, die in verschiedenen Studien mit einer erhöhten Läsionslast korreliert werden konnten (Whitman et al. 2001; Srikanth et al. 2009). Darüber hinaus konnten de Groot et al. zeigen, dass Probanden mit schweren subkortikalen WMH eine drei- bis fünffach höhere Wahrscheinlichkeit haben, eine depressive Symptomatik zu entwickeln (Groot et al. 2000). Teilweise wird auch ein Zusammenhang zwischen WMH und Blaseninkontinenz hergestellt (Tarvonen-Schröder et al. 1996).

Vielfach wird in der Literatur über einen Zusammenhang zwischen WMH und kognitiven Defiziten berichtet. Die *Rotterdam Scan Study* konnte zeigen, dass insbesondere die periventrikulären Läsionen Einfluss auf die psychomotorische Geschwindigkeit der Probanden hatten. Auch verminderte Leistungen im MMSE-Test (*Mini-Mental State Examination*), einem globalen Kognitionstest, konnten bei älteren Probanden mit WMH im Vergleich zu gleichaltrigen Probanden ohne WMH nachgewiesen werden (Skoog et al. 1996). Die klinische Manifestation von WMH unterliegt jedoch starken interindividuellen Schwankungen. Faktoren, wie beispielsweise kognitive Reserve, gleichzeitiger Verlust von Hirnvolumen und weitere ultrastrukturelle Veränderungen, wirken als weitere Mediatoren zwischen WMH-Befunden und klinischem Phänotyp (Schmidt et al. 2011).

Zusätzlich zur klinischen Manifestation konnte eine größere Metaanalyse zeigen, dass WMH einen Prädiktor für Schlaganfälle, Demenz und vorzeitigen Tod darstellen (Debette und Markus 2010).

### **WMH als bildgebender neurodegenerativer Marker**

Insbesondere der konstant berichtete Zusammenhang zwischen WMH und Morbus Alzheimer bzw. kognitiven Einbußen könnte auf eine neurodegenerative Komponente der WMH hinweisen. Ein Erklärungsansatz hierfür ist die Hypothese, dass der ischämische Schaden, als ein pathophysiologisches Korrelat der WMH, zu Zytoskelettschäden und damit zu einer Tau-Hyperphosphorylierung und -Aggregation führt. Dies wiederum führt konsekutiv zu Neurodegeneration (Rizvi et al. 2018).

## **Virchow-Robin-Räume (Virchow-Robin-Spaces, VRS)**

### **Definition und Histoarchitektur der VRS**

Bei Virchow-Robin-Räumen handelt es sich um physiologisch vorhandene, mit *interstitieller Flüssigkeit* gefüllte Spalträume, die sowohl die Venen als auch die Arterien des Hirnparenchyms in ihrem Verlauf umhüllen (Esiri und Gay 1990). VRS können auch bei Gesunden in der Bildgebung nachgewiesen werden (Wuerfel et al. 2008). Benannt wurden diese perivaskulären Kompartimente nach dem deutschen Pathologen Rudolf Virchow (Virchow 1851) und dem französischen Histologen Charles-Philippe Robin (Robin 1859), die sie Mitte des 19. Jahrhunderts erstmalig beschrieben (Gess et al. 2010).

An der variablen Histoarchitektur der VRS sind mehrere anatomische Strukturen beteiligt, die sich sowohl zwischen Venen und Arterien als auch zwischen Cortex und Basalganglien geringfügig unterscheiden. Exemplarisch soll hier der perivaskuläre Raum einer penetrierenden Arterie beschrieben werden. Nach Abgang von den größeren intrakraniellen Arterien durchtritt die Arterie die Pia mater. Hierbei fügt sich dem Gefäß eine leptomeningeale Zellschicht an und bildet so die gefäßseitige Begrenzung der VRS. Die äußere, hirnseitige Begrenzung besteht entweder aus einer zweiten leptomeningealen Zellschicht oder aus der Basalmembran der Glia limitans. Dieses perivaskuläre Konstrukt umgibt das gesamte intrazerebrale Gefäßsystem, mit Ausnahme der Kapillaren (Gess et al. 2010). Durch die Verjüngung der Gefäße im Bereich des Kapillarnetzes verschmelzen die beiden begrenzenden Schichten des VRS, sodass die VRS auf dieser Ebene nicht mehr nachweisbar sind. Aufgrund der Verbindung mit dem subpialen Raum sind die VRS mit interstitieller Flüssigkeit und nicht mit Liquor cerebrospinalis gefüllt (Gess et al. 2010; Pollock et al. 1997).

### **Bedeutung und physiologische Funktion der Virchow-Robin-Räume**

Die Bedeutung und physiologische Funktion der VRS ergibt sich im Wesentlichen aus ihrer Lage als Teil der Grenzschrift zwischen Gefäß- und Hirnparenchym sowie aus der Bildung eines eigenen perivaskulären Kompartimentes.

Tierexperimentelle Studien konnten zeigen, dass VRS eine wesentliche Rolle für die *Drainage* der interstitiellen Flüssigkeit (IF) der grauen Substanz spielen: Eine Injektion von Tracern in Gehirne von Ratten führte innerhalb der grauen Substanz zu einer gerichteten Anreicherung der Partikel entlang der VRS. In der Folge konnte der Tracer zunächst entlang größerer Gefäße und schließlich in den Kopf-Hals-Lymphknoten nachgewiesen werden (Zhang et al. 1992). Ferner führte eine Blockade dieser cervikalen Lymphbahnen zu einer lymphostatischen Enzephalopathie mit Ödembildung und zu einer konsekutiven Dilatation der VRS (Földi 1977). Die Drainage der IF der *grauen* Substanz erfolgt somit im Wesentlichen in das cervikale Lymphsystem, wohingegen die IF der *weißen* Substanz primär in den Liquor drainiert (Weller

1998). Aufgrund dieser Drainagefunktion spielen VRS im Rahmen des „*glymphatischen Systems*“ eine wesentliche Rolle in der Beseitigung von cerebralen Abfallstoffen, wie beispielsweise  $\beta$ -Amyloid (Gouveia-Freitas und Bastos-Leite 2021).

Der beschriebene Austausch zwischen VRS und cervikalen Lymphknoten ist auch von besonderer Relevanz für die immunologischen Funktionen der VRS. VRS beherbergen verschiedene immunkompetente Zelltypen wie Mastzellen, T-Lymphozyten und Makrophagen (Groeschel et al. 2006). Diese „*perivascular macrophages*“ sind in der Lage, Antigene zu phagozytieren, zu präsentieren und, durch Interaktion mit Effektorzellen der Kopf- und Halslymphknoten, eine Immun- bzw. Entzündungsreaktion in den VRS auszulösen (Gess et al. 2010; Bechmann et al. 2001). VRS stellen vor diesem Hintergrund eine Schnittstelle zwischen Immun- und Nervensystem dar und könnten daher auch in der Pathogenese von entzündlichen Hirnerkrankungen wie Multipler Sklerose (MS) von erheblicher Bedeutung sein (Wuerfel et al. 2008).

Nicht zuletzt aufgrund ihrer anatomisch bedingten Trennungsfunktion zwischen Gefäßwand und Hirnparenchym sind VRS ein Teil der Blut-Hirn-Schranke. (Immun-) Zellen, die in das Hirn immigrieren, müssen auf Ihrem Weg nicht nur die Gefäßwand, sondern auch den VRS durchqueren. Studien konnten zeigen, dass verschiedene Faktoren innerhalb der VRS einen regulierenden Einfluss auf diesen Rekrutierungsprozess haben können (Bechmann et al. 2007). Die Fähigkeit der Makrophagen zur Phagozytose stellt einen weiteren Beitrag der VRS zur Schutzfunktion im Bereich Blut-Hirn-Schranke dar (Bechmann et al. 2007).

### **Definition und Risikofaktoren einer Dilatation von VRS**

Ein einheitlicher Grenzwert einer Dilatation von VRS existiert nicht (Groeschel et al. 2006), entsprechend finden sich hierzu unterschiedliche Werte in der Literatur. So schließen Rollins et al. bereits von einer Sichtbarkeit der VRS in der MR-Bildgebung auf eine Dilatation (Rollins et al. 1993; Gess et al. 2010), während andere Autoren Größen von bis zu 5mm im Durchmesser als normal erachten (Kwee und Kwee 2007; Reith und Haußmann 2018). Diese unterschiedlichen Grenzwerte könnten teilweise durch qualitativ unterschiedliches Bildmaterial begründet sein (Gess et al. 2010). Sichtbare und damit prominentere VRS finden sich u.a. besonders im Bereich von supratentorieller weißer Substanz, Basalganglien, Thalamus, Mesencephalon sowie Cerebellum und Hippocampus (Groeschel et al. 2006).

Verschiedene Studien konnten Risikofaktoren für eine Dilatation der VRS herausstellen. In einem linearen Regressionsmodell konnten Heier et al. zeigen, dass das Alter einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung von dVRS (Dilated Virchow-Robin-Space) darstellt (Heier et al. 1989). Eine große französische Studie konnte ebenfalls Assoziationen zu höherem Alter, aber auch zu Hypertension, WMH-Volumen und lakunären Infarkten herstellen (Zhu et al. 2010).

## Ätiologie der Dilatation von VRS

In der Literatur werden unterschiedliche Ursachen einer Dilatation von VRS vorgestellt. Hierzu zählen vaskuläre, inflammatorische und globale Prozesse.

Zu den diskutierten Vorgängen auf vaskulärer Ebene zählt u.a. eine gesteigerte Permeabilität der Gefäßwand (Benhaïem-Sigaux et al. 1987) bzw. der Blut-Hirn-Schranke (Li et al. 2019), die durch die dadurch hervorgerufene Leckage zu einer Dilatation des VRS führt. Auch eine Okklusion der VRS durch  $\beta$ -Amyloid und eine daraus folgende Dilatation der VRS wird beschrieben (Roher et al. 2003). Eine Vergrößerung der VRS wird überdies mit anatomischen Gründen, wie einer zunehmenden Windung der Gefäße, in Verbindung gebracht (Groeschel et al. 2006).

Auch ein entzündlicher Prozess kann zu einer Dilatation der VRS führen. Wuerfel et al. postulieren als Ursache der höheren Anzahl von dVRS bei MS-Patienten eine Zellinfiltration in die VRS mit assoziiertem Ödem (Wuerfel et al. 2008). Weiterhin konnte auch bei Patienten, die eine traumatische Hirnverletzung erlitten hatten, ein vermehrtes Auftreten von dVRS detektiert werden. Die Autoren erwägen auch hier eine Zellinfiltration bzw. -akkumulation durch die traumainduzierte Begleitentzündung als mögliche Ursache (Inglese et al. 2005).

Auch eine Atrophie des umgebenden Hirnparenchyms, die durch eine Art „*Ex-vacuo-Phänomen*“ zu einer sichtbaren Dilatation der VRS führt, wird als eine Ursache angegeben (Groeschel et al. 2006).

Als globaler, übergeordneter ätiologischer Komplex gilt auch die *small vessel disease*. Signifikante Zusammenhänge zwischen dVRS zu WMH, Hypertonus und auch diabetischer Retinopathie verweisen auf einen gemeinsamen ätiologischen Ursprung (Rouhl et al. 2008).

## Klinische Relevanz von dilatierten Virchow-Robin-Räumen

In der Klinik treten dVRS vor allem als Zufallsbefund ohne Symptomatik auf (Gess et al. 2010). In seltenen Einzelfällen können stark dilatierte VRS eine Liquorabflussstörung hervorrufen und in der Folge zu einem Hydrozephalus mit typischen Symptomen wie Kopfschmerzen und Somnolenz führen (Gess et al. 2010). Kanamalla et al. berichten beispielsweise in einer Falldarstellung von einer Kompression des *Aquädukts* durch cystisch erweiterte VRS (Kanamalla et al. 2000).

Neben dieser durch dVRS selbst verursachten Symptomatik treten dVRS auch als neuroradiologisches Merkmal von Erkrankungen verschiedener Formenkreise in Erscheinung (Groeschel et al. 2006): Hierzu zählen sowohl genetische bzw. metabolische Erkrankungen (z. B. *Mannosidose*, *Coffin-Lowry-Syndrom*) als auch entzündliche bzw. infektiöse Erkrankungen (z. B. *MS*, *Neurosarkoidose*, *Kryptokokkenmeningitis*). Ferner gehören auch hämatoonkologische Erkrankungen (akute lymphatische Leukämie (ALL)) und neuroektodermale Syndrome (z.B. Joubert-Syndrom, Sener-Syndrom) zu den Erkrankungen,

die sich mit dVRS manifestieren können. Weiterhin können sich vaskuläre Erkrankungen mit dVRS manifestieren. Hierzu zählen u.a. CADASIL, Migräne und die vaskuläre Demenz (Groeschel et al. 2006). In Hinblick auf die verschiedenen Demenzformen kann das vermehrte Auftreten von dVRS bei vaskulären Formen der Abgrenzung von neurodegenerativen Demenzen dienlich sein (Patankar et al. 2005).

### **VRS als bildgebender neurodegenerativer Marker**

In der Literatur werden dVRS in den letzten Jahren vielfach mit neurodegenerativen Prozessen in Verbindung gebracht. Hierbei steht v.a. die Drainagefunktion der VRS im Fokus, die, wenn sie versagt, zu einer Akkumulation von metabolischen Abfallstoffen wie beispielsweise  $\beta$ -Amyloid führen kann. In der Folge kommt es zur Neurodegeneration. Hintergrund dieser Prozesse sind u.a. Schäden der Gefäßwände und der Blut-Hirn-Schranke, die wiederum sowohl zur Dilatation der VRS als auch zur Akkumulation von  $\beta$ -Amyloid führen (Gouveia-Freitas und Bastos-Leite 2021). Unterstrichen wird die Rolle von dVRS als neurodegenerativer Marker auch durch eine Assoziation mit neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. M. Alzheimer (Ramirez et al. 2015) oder M. Parkinson (Shen et al. 2021).

## **Fragestellung und Zielsetzung der Doktorarbeit**

Beide in dieser Doktorarbeit vorgestellten Marker, WMH und dVRS, werden in der Literatur unter anderem mit Neurodegeneration in Verbindung gebracht. Die Fragestellung, ob neurodegenerative Ätiologien des ET existieren, ist in der Literatur umstritten. Anhand dieser beiden Marker soll in dieser Arbeit untersucht werden, inwiefern sich bildgebende Korrelate für neurodegenerative Prozesse beim ET nachweisen lassen.

Im Detail bedeutet dies die Analyse der globalen und traktspezifischen WMH-Volumina und der abschließende Vergleich der Ergebnisse zwischen Gesunden und ET-Patienten. Ferner soll untersucht werden, inwiefern WMH einen ursächlichen oder modulierenden Einfluss auf Parameter wie Frequenz, Amplitude und Ergebnissen im TETRAS-Score haben.

Analog zu den WMH soll der Fragestellung nachgegangen werden, inwiefern sich die Anzahl der dVRS (>1mm) in definierten Hirnregionen zwischen ET-Patienten und Gesunden unterscheidet. Auch hierbei sollen Einflüsse auf Tremorcharakteristika und TETRAS-Score ermittelt werden.

## **Methoden**

### **Rekrutierung und Charakterisierung des Probandenkollektivs**

Das Probandenkollektiv umfasste insgesamt 55 ET-Patienten sowie 41 gesunde Kontrollpersonen mit einem Mindestalter von jeweils 60 Jahren. Die Rekrutierung sowie

Untersuchung der beiden Kohorten fand in einem Zeitraum von 2017 bis 2019 in der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) in Kiel statt. Acht ET-Patienten und zwei gesunde Kontrollprobanden konnten aufgrund von pathologischen MRT-Befunden nicht weiter in dieser Studie berücksichtigt werden.

Voraussetzung für die Teilnahme der ET-Patienten war – neben dem Mindestalter von 60 Jahren – eine Diagnose von ET oder ET plus, entsprechend der aktuell gültigen Definition der IPDMS. Als Ausschlusskriterien galten die Diagnosen von klinisch apparenten Schlaganfällen und anderen neurologischen Erkrankungen wie z.B. Demenz.

Die gesunden Kontrollprobanden konnten durch Anwerbung von Verwandten (n=8) oder durch Anfragen an Registrierte einer klinikweiten Datenbank zur freiwilligen Studienteilnahme (n=31) gewonnen werden. Alle Teilnehmer willigten in die Verarbeitung ihrer Daten ein und die Studie wurde von der klinikinternen Ethikkommission genehmigt.

### **Klinische Untersuchung und Erhebung krankheitsrelevanter Daten**

Die Probanden beider Kohorten wurden von einem Neurologen mit mehrjähriger Erfahrung im Bereich Bewegungsstörungen ausführlich untersucht. Zuvor wurden die ET-Patienten gebeten, eine eventuell bestehende medikamentöse Tremortherapie 24 Stunden vor Untersuchungsbeginn abzusetzen.

Die Anamnese erfolgte anhand eines strukturierten Fragebogens. Dieser diente neben der Dokumentation von biographischen Daten (Name, Geburtsdatum und Anzahl der Schuljahre) der Abfrage von regelmäßig eingenommenen Medikamenten, bestehenden Vorerkrankungen sowie kardiovaskulären Risikofaktoren. Teilnehmer mit ET beantworteten zusätzlich Fragen zum Onset-Alter, der Krankheitsdauer und zur Alkoholsensitivität des Tremors.

Die Evaluation des kardiovaskulären Risikos erfolgte mithilfe des *Vascular burden scores* (DeCarli et al. 2019). Hierbei wurde zunächst die Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren (z.B. Diabetes, Hyperlipidämie, arterielle Hypertension) anhand von Medikation und medizinischer Vorgeschichte erfasst. Kardiovaskuläre bzw. cerebrovaskuläre Ereignisse wie Koronarstents, Vorhofflimmern und Schlaganfälle wurden zusätzlich berücksichtigt. Das Gesamtergebnis setzte sich aus der Summe der Risikofaktoren und den cerebro- bzw. kardiovaskulären Ereignissen zusammen und variierte von 0-5.

### **Neuropsychologische und neurophysiologische Testung**

#### **Edinburgh Handedness Inventory**

Dieser Fragebogen (Oldfield 1971) dient der Objektivierung der Händigkeit des Probanden. Der Proband wird zu zehn verschiedenen Alltagstätigkeiten (z.B. Schreiben, Nutzung eines Messers) nach seiner Handpräferenz befragt. Hierbei kann ein Punkt für die rechte oder die

linke Hand, oder - bei gleicher Bevorzugung der Hände - je ein Punkt für links und rechts vergeben werden. Ist die Präferenz für eine Hand so stark, dass der Proband niemals die andere Hand verwenden würde, werden für diese Hand zwei Punkte vergeben. Die Punkte für die jeweilige Hand werden addiert und in eine Formel zur Errechnung des Gesamtergebnisses eingesetzt. Dieses Ergebnis ordnet den Probanden in eine der Kategorien „*pure right handed*“, „*mixed right handed*“, „*mixed left handed*“ oder „*pure left handed*“ ein.

### **Montreal Cognitive Assessment (MoCA)**

Bei dem MoCA-Test (Nasreddine et al. 2005) handelt es sich um einen kurzen Test zur Detektion von kognitiven Beeinträchtigungen. Es können insgesamt 30 Punkte für Tests verschiedener kognitiver Leistungsfelder vergeben werden. Visuell-räumliche Fähigkeiten werden mithilfe eines Uhrentests und einer dreidimensionalen Zeichenkopie eines Würfels geprüft. Die Testung der exekutiven Funktionen wird durch einen Trail Making Test, einen Wortflüssigkeitstest sowie einen Abstraktionstest abgebildet. Sprachliche Fertigkeiten werden mithilfe der Benennung von Tieren, der Wiederholung von zwei syntaktisch komplexeren Sätzen und dem Wortflüssigkeitstest untersucht. Die Prüfung des Kurzzeitgedächtnisses erfolgt durch die Wiederholung von fünf zuvor gelernten Wörtern und deren Wiedergabe nach fünf Minuten. Ein Ziel-Detektionstest, fortlaufende Subtraktionsaufgaben sowie das Wiederholen einer Zahlenliste dienen der Testung von Konzentration und Aufmerksamkeit. Abschließend wird die Orientierung zu Raum und Zeit durch sechs gezielte Fragen erfasst. Der Untersucher addiert alle in den Teilaufgaben erreichten Punkte. Probanden mit einer Schul- bzw. Ausbildung kürzer als 12 Jahre erhalten in der Auswertung einen zusätzlichen Punkt. Als Cut-off zu beginnender kognitiver Verschlechterung gilt ein Wert schlechter als 26 Punkte (Nasreddine 2019).

### **Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)**

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al. 2001) besteht in der Originalversion aus 14 Untertests zur Wortflüssigkeit und dient der Überprüfung der Fähigkeit des divergenten Denkens, bzw. der Untersuchung der kognitiven Flexibilität (Harth und Müller 2004). In dieser Studie wurden zwei Subtests des RWT ausgewählt, die in ihrer Konzeption die formallexikalische (phonematische) und semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit testen. Im Test zur formallexikalischen Wortflüssigkeit wird der Proband aufgefordert, in zwei Minuten möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „K“ zu nennen. Dabei dürfen keine Eigennamen, Neologismen und Wörter gleichen Wortstammes (z.B. *Kraft* und *Kraftwerk*) genannt werden. Die Anzahl der gültigen Wörter wird sowohl nach einer als auch nach zwei Minuten durch den Testleiter dokumentiert.

Im Test zur semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit hat der Proband möglichst viele Wörter gleicher Kategorie (hier Tiere) in zwei Minuten zu nennen. Es erfolgt ebenfalls eine Dokumentation der Anzahl der gültigen Begriffe nach einer Minute sowie nach Ablauf der Gesamtzeit. Zur genauen Zeitmessung wird eine Stoppuhr eingesetzt.

### **Beck-Depressions-Inventar (BDI)**

Beim Beck-Depressions-Inventar handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen zur globalen Abschätzung der Schwere einer Depression (Wintjen und Petermann 2010). Die amerikanische Originalversion des BDI stammt aus dem Jahr 1961 (Beck et al. 1961). In dieser Arbeit wurde die deutsche Fassung (Hautzinger et al. 2006) des BDI-II verwendet.

Der Fragebogen des BDI-II beinhaltet 21 Items, die typische Symptome einer Depression wie beispielsweise Traurigkeit, Pessimismus, Interessensverlust und Suizidgedanken, erfragen (Wintjen und Petermann 2010). Jedes Item ist mit vier Aussagen verknüpft, die in aufsteigender Folge einer zunehmenden depressiven Tendenz entsprechen und mit ansteigender Punktzahl (0-3) bewertet werden (Hornke et al. 2011). Der Proband wählt unter diesen jene Aussage aus, die seinem Empfinden und Erleben innerhalb der letzten zwei Wochen am ehesten entspricht. Durch Summation der Einzelwerte der Items ermittelt der Testleiter abschließend den Gesamtwert, der so maximal den Wert 63 annehmen kann (Wintjen und Petermann 2010).

## **Dokumentation und Charakterisierung des Tremors**

### **Videodokumentation der Patienten mit ET**

Eine ca. 30-minütige Videoaufnahme nach festgelegtem Protokoll dient der Dokumentation der Tremorschwere und seiner diagnostischen Merkmale zum Teilnahmzeitpunkt des Probanden. Der Proband hat hierzu sein gesondertes Einverständnis in Form einer unterschriebenen Erklärung darzulegen.

Verschiedenste Kameraeinstellungen ermöglichen die genaue Erfassung der Tremortopographie beim sitzenden Probanden: So werden insbesondere Kopf, Augen, Zunge und Gaumensegel in Nahaufnahmen zur Erfassung möglicher Tremores gefilmt. Ein möglicher Stimmtremor wird durch ein langes, singendes Halten der Vokale „a“ und „i“ im Sitzen und Liegen sowie durch das Vorlesen eines Textes dokumentiert. Im Verlauf der Aufnahme hat der Proband verschiedene, z.T. tremorinduzierende Aufgaben unter Anleitung zu absolvieren. Diese umfassen u.a. das Zeichnen einer Spirale, das Schreiben von Sätzen sowie das Anheben von Extremitäten für eine bestimmte Zeit, um so die posturale Tremorkomponente erfassen zu können. Abschließend folgt die Aufnahme des Stand- und Gangbildes, des Seiltänzeranges sowie verschiedener Einstellungen und Aufgaben (z.B. Knie-Hacke-Versuch) im Liegen.

### **Polygraphische Tremoranalyse mit Elektromyographie und Akzelerometrie**

Alle Probanden mit ET erhielten eine nicht-invasive Elektromyographie (EMG) und Akzelerometrie zur graphischen Darstellung der Tremor- bzw. Muskelaktivität. Mithilfe dieser Verfahren können individuelle Tremormerkmale wie Frequenz, Amplitude, EMG-Synchronisation sowie Veränderungen dieser Parameter unter Gewichtsbelastung ermittelt werden (Hufschmidt et al. 2009). Die Patienten wurden hierzu gebeten, entspannt in aufrechter Sitzhaltung auf einem Stuhl Platz zunehmen. Die Armstütze des Stuhls reichte hierbei ca. bis auf Höhe der Handgelenke. Die EMG-Oberflächenelektroden aus Silberchlorid wurden unter Verwendung von Elektrodengel und Pflasterstreifen zur Erfassung der Aktivität der *Mm. extensor* und *flexor carpi ulnaris* auf Ober- und Unterseite von beiden Unterarmen befestigt. Das piezoresistive Akzelerometer wurde jeweils auf dem Handrücken, etwa in Höhe des 3. Metacarpalknochens, fixiert. Während der 30-sekündigen Messungen hielt der Proband seine beiden Arme waagrecht ausgestreckt gegen die Schwerkraft.

Alle Daten wurden bei 800 Hz aufgezeichnet. Das EMG wurde mithilfe eines Bandbreitenfilters im Bereich zwischen 50 und 350 Hz abgeleitet und das Signal mithilfe eines Vollwellengleichrichters weiter modifiziert. Die Spektralanalyse erfolgte mit einer kommerziell erhältlichen Tremoranalysesoftware (Lauk et al. 1999). Als Maß für die Tremoramplitude wurde hierbei die logarithmische Total power der Akzelerometrie herangezogen. Die wiederum größte Peak Power entsprach der Tremorfrequenz.

### **Tremor Research Group Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS)**

Die ET-spezifische TETRAS gliedert sich in einen Fragebogen zum Einfluss des Tremors auf Alltagstätigkeiten und einen Aufgabenteil zur topographischen Quantifizierung der Tremorstärke (Elble et al. 2012).

Im ersten Teil (TETRAS Part 1) erfragt der Untersucher die *subjektive* Beeinträchtigung durch den Tremor bei zwölf verschiedenen Alltagstätigkeiten und bewertet diese anhand von vorgegebenen Aussagen mit null bis maximal vier Punkten. Wird keine Beeinträchtigung festgestellt, werden null Punkte vergeben, eine maximale Behinderung entspricht vier Punkten. Dieser Teil berücksichtigt auch den Einfluss auf das Sozialleben sowie die Möglichkeit, eine vom Patienten selbst ausgewählte Tätigkeit zu bewerten, die als am meisten vom Tremor beeinflusst erachtet wird.

Der zweite Teil (TETRAS Part 2) umfasst 9 verschiedene Aufgaben, bei denen der Untersucher die Tremorstärke während der Ausführung erneut von null bis vier Punkten bewertet. Wird kein Tremor festgestellt, werden null Punkte vergeben. Berücksichtigt werden hierbei die möglichen Tremorlokalisationen Kopf, Gesicht, Rumpf, Stimme sowie obere und untere Extremität. Die Bewertung erfolgt teilweise anhand der Amplitude, bei Unsicherheiten

sind auch Abstufungen in 0,5er Schritten möglich (Elble et al. 2012). Zur Quantifizierung der Tremorschwere wird in dieser Studie der Score der TETRAS Part 2 herangezogen.

### **Tremoranalyse mithilfe der Archimedes Spirale**

Dieses Analyseverfahren dient der Quantifizierung und Objektivierung verschiedener Tremorparameter wie Frequenz und Amplitude (Elble et al. 1990). Aufgrund der computergestützten Auswertung können motorische Auffälligkeiten bereits in einem sehr frühen Stadium erfasst werden (Pullman 1998). Der Patient zeichnet hierbei auf einem durch den Untersucher fixierten Blatt Papier eine vorgedruckte Archimedes- Spirale nach. Dabei dürfen die Hand oder der Unterarm das Papier nicht berühren, um Artefakte und ein Abstützen zur Tremorreduktion zu vermeiden.

Unter dem Papier befindet sich ein spezielles Tablet, welches durch die Verwendung eines Stylus die Bewegungen des Patienten aufzeichnet und digitalisiert. Es wird jeweils eine Zeichnung für die linke und für die rechte Hand angefertigt und gespeichert.

### **Messung der Griffkraft**

Die Griffkraft ist Ausdruck der individuellen Muskelkraft des Probanden. Reduzierte Griffkraft wird als Parameter mit verschiedensten Todesursachen in Verbindung gebracht (Leong et al. 2015) und kann darüber hinaus als Parameter in der Differenzierung zwischen Early- und Late-Onset ET dienen (Muthuraman et al. 2015). Die Messung der Griffkraft erfolgt in dieser Studie mithilfe des digitalen CAMRY®-Kraftmessers in Kilogramm. Gemessen werden jeweils die linke und rechte Hand der Patienten und der gesunden Kontrollen.

### **MRT-Bildgebung, Gerätespezifikationen sowie Ausschlusskriterien**

Alle bildgebenden Untersuchungen wurden mithilfe eines 3 Tesla MRT (*Achieva*) der Firma Philips unter Verwendung einer 32-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Das Bildgebungsprotokoll umfasste:

- eine **T1 MP-RAGE-Sequenz** (*Magnetization Prepared - Rapid Gradient Echo*) mit einer räumlichen Auflösung von 1,05 x 1,05 x 1,2mm, 170 Schichten, ein Sichtfeld von 256X256 mm, TR=6,6 ms, TE=3,1 ms und einem Anregungswinkel von 9°
- eine **T2 FLAIR-Sequenz** (Fluid Attenuated Inversion Recovery) mit einer räumlichen Auflösung von 0,43 X 0,43 x 2,0 mm, 57 Schichten, einem Sichtfeld von 528 x 528 mm, TR=12000ms, TE=160ms, TI=2850ms und einem Anregungswinkel von 90°
- eine **hämosenstive T2-Sequenz** zur Darstellung von Blutungsresiduen
- ein **DTI-Datensatz** (Diffusion Tensor Imaging) mit 64 Ausrichtungen und einer Ortsauflösung von 1,68 X 1,67 x 1,9mm, einem Sichtfeld von 144 x144 mm, TR= 8200ms, TE= 75ms und einem Anregungswinkel von 90°. Die diffusionsgewichteten

Aufnahmen wurden hierbei in 4 fortlaufenden Scans mit intermittierenden B0-Bildern durchgeführt. Zur Korrektur von Verzerrungen erfolgte eine abschließende Referenzaufnahme mit entgegengesetzter Polarität.

### **Ausschlusskriterien in der MR-Bildgebung**

Zum Ausschluss von cerebralen Pathologien wurden alle FLAIR- und T2-Sequenzen von einem erfahrenen Neuroradiologen gesichtet. 8 Patienten zeigten hierbei Auffälligkeiten und konnten daher in dieser Studie nicht weiter berücksichtigt werden. Hierbei handelte es sich um embolische oder lakunäre Schlaganfälle (n=4), eine große Subarachnoidalzyste (n=1), einen Normaldruckhydrozephalus (n=1) sowie Patienten mit bildgebenden Korrelaten der cerebralen Amyloidangiopathie (n=2).

### **Auswertung der neurodegenerativen Marker**

#### **Rating der dilatierten Virchow-Robin-Räume**

Das hier verwendete Rating-System (Adams et al. 2013) dient der Quantifizierung der dilatierten Virchow-Robin-Räume (dVRS) in vier verschiedenen Hirnbereichen: *Centrum semiovale* (CSO), *Basalganglien* (BG), *Hippocampus* und *Mesencephalon*. Als dilatiert werden alle VRS mit einem Durchmesser größer als 1mm erachtet.

Im Bereich des CSO und der BG werden jeweils alle dVRS eines gesamten Hirnschnittes ausgezählt. Die Auswahl der zu bewertenden Schnitte erfolgt anhand von im Protokoll festgelegten Referenzstrukturen: Hierzu wird für das CSO ein Schnitt bestimmt, der ca. 1 cm oberhalb der am weitesten cranial gelegenen Ausdehnung der Seitenventrikel liegt. Dieser Abstand kann mithilfe von Sagittalschnitten im verwendeten Programm ausgemessen werden. Für die Darstellung der BG wird ein einzelner Schnitt mit bestmöglicher Darstellung der *commissura anterior* ausgewählt. Zur Dokumentation wurde in dieser Arbeit jeweils die Nummer des Schnittes notiert sowie ein Screenshot angefertigt.

Zum Rating von Hippocampus und Mesencephalon werden die Strukturen als Ganzes berücksichtigt. Hierzu werden die dVRS auf Durchgängigkeit zwischen den Schnitten geprüft, um Mehrfachzählungen zu vermeiden. Zur Sicherung der Dokumentation wurden hierbei ebenfalls die entsprechenden Schnittnummern notiert.

Das Rating der dVRS erfolgte verblindet mithilfe des Programmes RadiAnt® (Medixant, Poznań, Polen). Die Identifikation der VRS erfolgte in transversalen, T2-gewichteten Bildern. Hierbei stellen sich die VRS – je nach Anschnitt – als runde, ovale oder längliche Strukturen dar, die im T2-gewichteten Bild hyperintens erscheinen (Adams et al. 2013). Mithilfe der in RadiAnt integrierten Messfunktionen konnten die VRS auf eine Dilatation (>1mm) geprüft, als gemessen markiert und abschließend anhand ihrer Markierung gezählt werden (s. Abbildung

Nr. 1). Zur Abgrenzung der Differentialdiagnose WMH wurden simultan FLAIR-Aufnahmen betrachtet, in denen sich WMH wiederum deutlich konfluierend darstellen (Adams et al. 2013). In dieser Studie wurde das Rating-Protokoll zusätzlich um eine seitengetrennte Zählung der jeweils rechten und linken Hemisphäre ergänzt. Zudem wurde immer die genaue Anzahl der dVRS ermittelt, der Wert „>20“ im Rating-Protokoll entfiel.

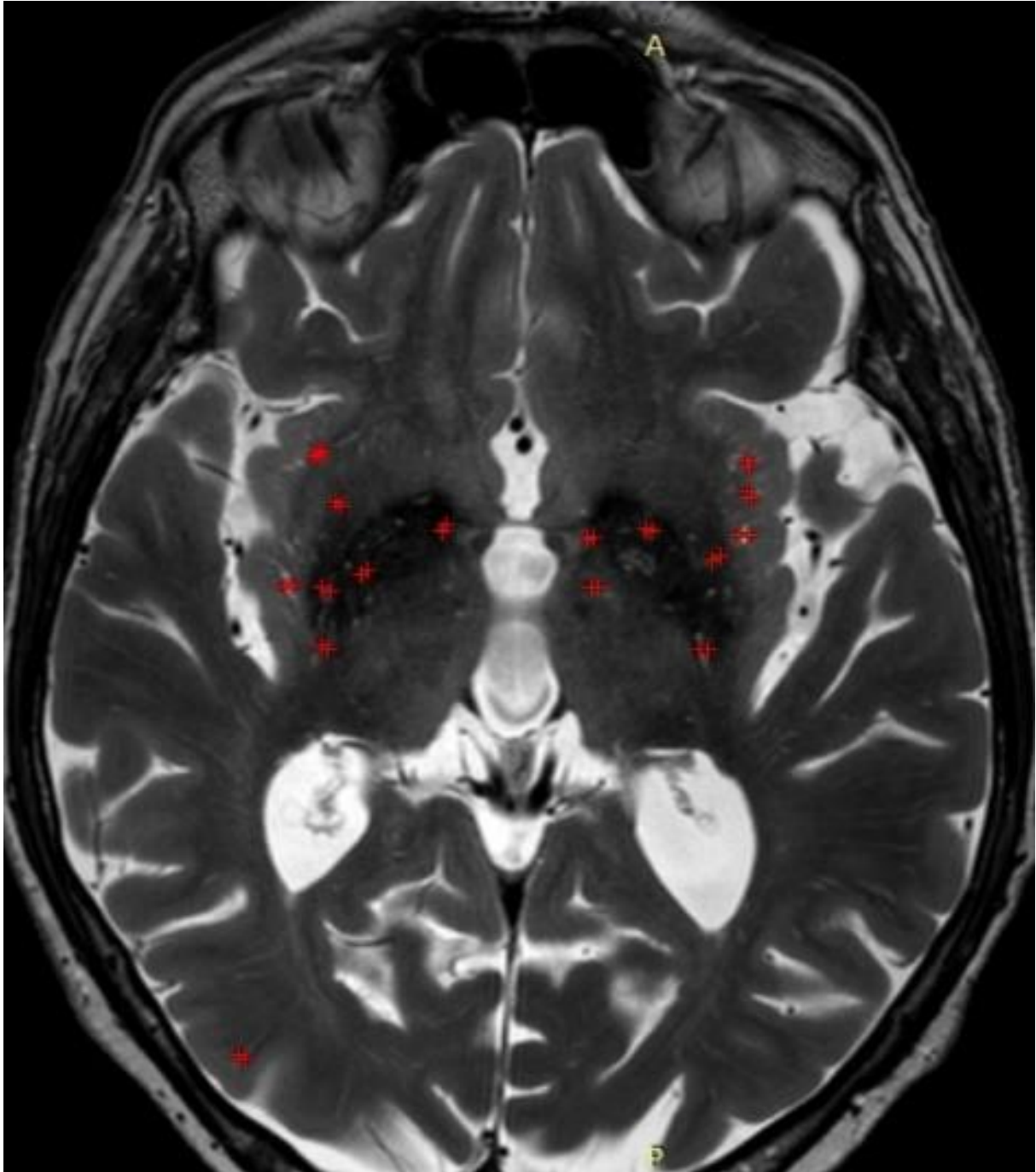


Abbildung 1: Markierungen dilatierter Virchow-Robin-Räume (>1mm) in einem Schnitt mit Darstellung der Basalganglien bzw. der Commissura anterior.

## Beurteilung der White matter Hyperintensities (WMH)

### Fazekas Skala

Diese von Fazekas et al. entwickelte Rating-Skala ermöglicht eine erste globale Einschätzung der Läsionslast beider Hemisphären (Fazekas et al. 1987). Ursprünglich zur Beurteilung von MR-Bildern von Demenzpatienten entwickelt, werden bei dieser Skala sowohl die periventrikulären Läsionen (*periventricular hyperintensities, PVH*) als auch die Läsionen der tiefen weißen Substanz (*deep white matter hyperintensities, DWMH*) je vier möglichen Schweregraden zugeordnet.

Das Rating der PVH erfolgt nach aufsteigendem Schweregrad in den Kategorien 0 = „*absence*“, 1 = „*Caps or pencil-thin-lining*“, 2 = „*smooth halo*“, 3 = „*irregular PVH extending into the deep white matter*“. Die Beurteilung der DWMH erfolgt äquivalent in 0 = „*absence*“, 1 = „*punctate foci*“, 2 = „*beginning confluence of foci*“, 3 = „*large confluent areas*“. Beurteilt wurden sowohl Konfluenz als auch die Ausdehnung der vorhandenen WMH.

Zum Rating wurden alle verfügbaren FLAIR-Sequenzen in der Transversalansicht herangezogen, um so dem Aspekt einer Gesamtbewertung des Gehirns gerecht zu werden. Das Rating erfolgte verblindet mithilfe des Programmes ITK-Snap.

### Scheltens Skala

Diese semiquantitative, ordinalskalierte Ratingskala (Scheltens et al. 1993) bewertet neben der Größe und Anzahl der Läsionen auch deren anatomische Lokalisation. Berücksichtigt werden hierbei nicht nur Hyperintensitäten innerhalb der weißen Substanz, sondern auch innerhalb von Strukturen der grauen Substanz.

Das Rating erfolgte auch hier verblindet mit ITK-Snap. Die vorgenommenen Messungen zur Bestimmung der Größe einer Läsion erfolgten immer in einem Schnitt mit maximaler Ausdehnung der zu messenden Läsion.

Die die Seitenventrikel umgebenden Läsionen werden sowohl occipital, frontal („*caps*“) als auch seitlich („*bands*“) ausgemessen und mit je 0 bis maximal 2 Punkten bewertet. Überschreitet eine periventrikuläre Läsion die Größe von 10 mm (gemessen von der Ventrikelwand), wird der Überhang zusätzlich als lobäre Läsion gewertet.

Die drei weiteren anatomischen Areale der Skala umfassen die Hirnlappen (frontal, parietal, occipital, temporal), die Basalganglien (*Ncl. Caudatus, Putamen, Globus Pallidus, Thalamus, Capsula interna*) sowie verschiedene infratentorielle Regionen (*Cerebellum, Mesencephalon, Pons, Medulla*). Der zu vergebende Punktwert ergibt sich aus Anzahl und Größe der Läsionen und kann in der Auswertungstabelle eingesehen werden (s. Anhang). Es können für jede einzelne Region bis zu 6 Punkte vergeben werden. Überschreitet eine Läsion Grenzen von Lappen oder Hirnregionen wird sie entsprechend der von der Maske vorgegebenen Grenze (s.u.) aufgeteilt.

Zur Detektion von Asymmetrien wurde in dieser Arbeit das Ratingprotokoll um eine getrennte Bewertung von rechter und linker Hemisphäre erweitert. Jeder aufgeführten Hirnregion kann somit ein Wert für rechts, links und auch ein Gesamtwert für beide Hemisphären zugeordnet werden. Der Gesamtwert stellt hierbei keine Addition der Werte für rechts und links dar, sondern entspricht einem eigenen sich aus Anzahl und Größe der Läsionen beider Hirnhälften ergebenden Wert.

Das Rating der transversalen FLAIR-Sequenzen erfolgte mithilfe von ITK-SNAP. Die präzise anatomische Zuordnung der WMH gelang mithilfe einer von O. Granert entwickelten Maske des Johns-Hopkins-University-Atlas (JHU-Atlas) (Mori et al. 2005), welche eine genaue Lokalisation der Läsionen in den spezifische Hirnregionen und Fasertrakten ermöglichte (s. Abbildung 2). Zur Dokumentation wurden die Markierungen als sog. Annotations-Datei gespeichert und sind jederzeit in ITK-Snap darstellbar.

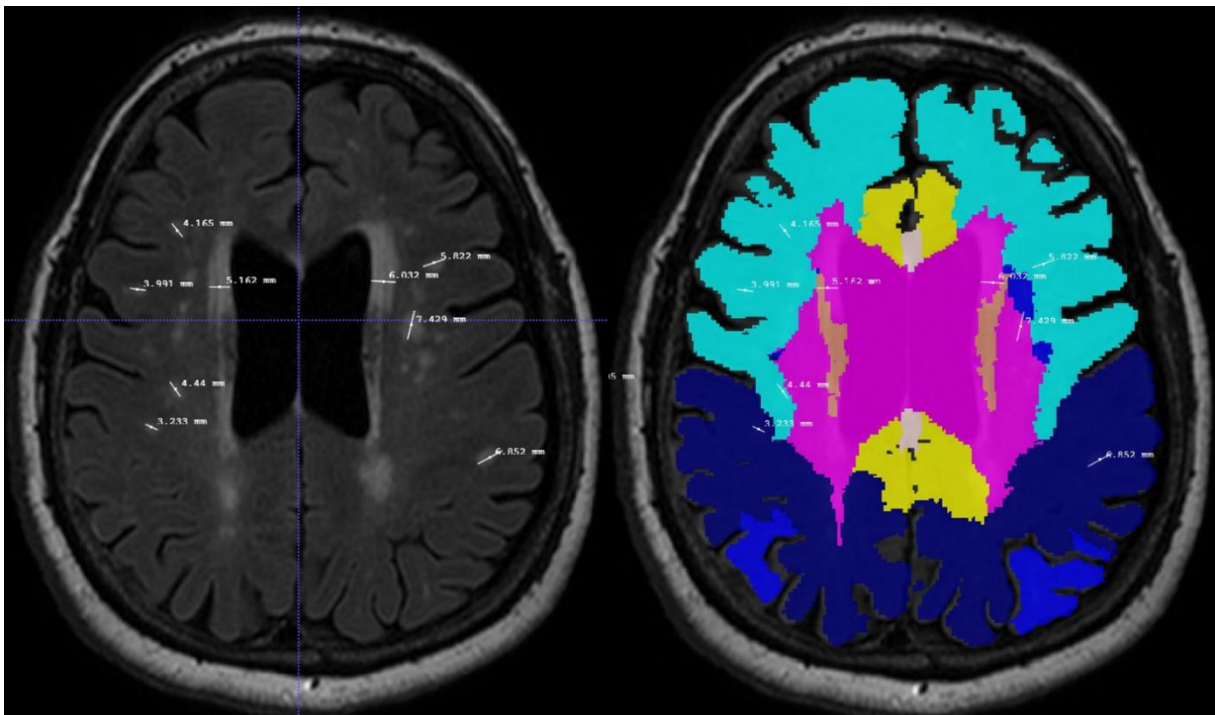


Abbildung 2: Darstellung der Markierung der White Matter Hyperintensities in ITK-Snap. In einem ersten Schritt wurden die Läsionen in dem Transversalschnitt mit maximaler Ausdehnung markiert (links). In einem zweiten Schritt (rechts) erfolgte das Overlay der Maske des Johns-Hopkins-University-Atlas.

## **Automatisierte und ROI-basierte Auswertung der WMH**

Die automatisierte, *Region of Interest* (ROI) basierte Auswertung der WMH-Volumina wurde in einem mehrschrittigen Verfahren durchgeführt, welches im Folgenden dargestellt werden soll.

### ***FreeSurfer-Segmentierung***

Dieser erste Arbeitsschritt diente der volumetrischen Segmentierung der T1-Bilder. Mithilfe des Befehls „*Recon-all*“ der Neuroimaging-Freeware FreeSurfer (FreeSurfer, Laboratory for Computational Neuroimaging) konnte die komplexe Unterteilung in graue und weiße Substanz sowie subkortikale Strukturen in einem gebündelten Arbeitsschritt erfolgen (FreeSurfer Tutorial 2022).

### ***Intensitätskorrektur (Bias field correction)***

MRT-Daten zeigen häufig Intensitätsabweichungen („*Intensity bias*“) zwischen den einzelnen Schichten des jeweiligen Gesamtbildes (Kim et al. 2011). Ursache für diese räumlichen Inhomogenitäten sind z.B. wechselnde Sensitivitäten der MRT-Spule. Als Folge können zwischen den einzelnen Bildschichten unterschiedliche Graulevel desselben Gewebes entstehen (Juntu et al.) und die (automatisierte) Auswertung beeinflussen. Daher erfolgte vor der weiteren Prozessierung mithilfe eines iterativen Modells (Sled et al. 1998) eine Intensitätskorrektur (*bias field correction*) der T1- und FLAIR-Bilder, um eine Intensitätskonsistenz zwischen den Schichten zu erreichen.

### ***Registrierung der FLAIR- und T1 Aufnahmen sowie Detektion der WMH***

Die Registrierung beschreibt ein Verfahren zur Bildfusion von Datensätzen, die beispielsweise mit verschiedenen MR-Wichtungen gewonnen wurden. Als methodische Basis dient ein Registrierungsalgorithmus, der die Bilddaten in ein gemeinsames Koordinatensystem transformieren kann und somit eine gemeinsame Darstellung ermöglicht (Handels 2009).

In dieser Studie wurde ein nicht-linearer Algorithmus (Andersson et al. 2007) zur Registrierung der T1 und FLAIR-Bilddatensätze genutzt. Dieser ist als nicht-lineares Registrierungstool in FSL implementiert (*FNIRT*). Mithilfe einer *starren Transformation* erfolgten die Ausrichtung und der Transfer der FreeSurfer-Segmentierung in die FLAIR-Matrix. Bei dieser Transformationsform werden die Bildinformationen als starre Körper aufgefasst und mithilfe von Rotationen und Translationen in das neue Koordinatensystem transformiert (Handels 2009). Basierend auf der vorangegangenen FreeSurfer-Segmentierung wurde innerhalb des FLAIR-Bildes die mittlere und standardisierte Abweichung der Intensität der grauen Substanz bestimmt. Der Intensitätsgrenzwert zur automatisierten Detektion von WMH wurde auf das erste obere Quantil der grauen Substanz im FLAIR-Bild festgesetzt.

## DTI-Prozessierung

Die vier DTI-Aufnahmen wurden für diese weiteren Arbeitsschritte zunächst fusioniert. Mithilfe des *Brain Extraction Tool v2* (bet2) der FSL-Software konnten extrazerebrale Gewebe wie Schädel und Kopfhaut von den Bildern entfernt werden (Jenkinson et al. 2005). Zur Korrektur von Artefakten wurden zwei weitere Tools von FSL eingesetzt, die im Folgenden kurz erläutert werden:

1. *Topup*: Dieses Tool dient der Detektion sowie Korrektur von suszeptibilitätsbedingten Verzerrungen („*susceptibility distortions*“). Diese sind ein typisches Phänomen bei DTI-Sequenzen, die durch das Echo-Planar-Verfahren gewonnen werden und an Übergängen von Geweben mit unterschiedlicher Suszeptibilität entstehen. Die von Andersson et al. entwickelte Methode basiert auf B0-Bilderpaaren, die mit entgegengesetzten Polaritäten der Phasenkodierung aufgenommen werden. Folglich entsteht auch eine räumlich entgegengesetzte Verzerrung, welche die Basis für die Korrekturberechnungen darstellt. Die resultierende *Distortion map* zeigt somit eine höhere geometrische Genauigkeit (Andersson et al. 2003).
2. *Eddy*: Hierbei handelt es sich um eine Funktion zur Behebung von Bildartefakten, die durch Wirbelströme im Magnetfeld („*eddy currents*“) auftreten (Andersson und Sotiropoulos 2016). Diese Wirbel entstehen durch eine hohe Gradientenschaltgeschwindigkeit des MR-Tomographen, was innerhalb und außerhalb der Tomographenröhre zu schnellen zeitlichen Veränderungen des Magnetfeldes führt. In der Folge entstehen Flussänderungen, welche wiederum Wirbelströme in den elektrisch leitenden Bauteilen des Tomographen induzieren und somit die Ortskodierung der Bildgebung durch eigene transiente Magnetfelder stören (Bodammer 2006).

In einem weiteren Schritt wurden die Distortion-Map sowie das Eddy-Tool auf die DTI-Daten angewendet. Es entstand eine neue Hirnmaske mit korrigierter Bildgeometrie. Diese wurde dann zusammen mit dem DTI-Datensatz in *DTIFIT* geladen. Dabei wird der Diffusionstensor eines jeden Voxels modifiziert und gleichzeitig individuelle Karten fraktioneller Anisotropie (*FA-maps*) sowie mittlerer Diffusionsfähigkeit (*MD-maps*) erstellt (FDT/UserGuide - FslWiki 2022).

## Implementierung des JHU-Atlas und Bestimmung der WMH-Volumina

Um eine traktbasierte Zuordnung der WMH zu erreichen, erfolgte die Registrierung der FA-maps mit der JHU-DTI-Vorlage von Hua et al. (Hua et al. 2008). Hierbei handelt es sich um eine Maske, die jedem Pixel die Wahrscheinlichkeit einer Zugehörigkeit zu elf verschiedenen Trakten innerhalb der weißen Substanz zuordnet.

Zusätzlich erfolgte die Zuordnung der WMH-Voxel zu den einzelnen Hirnregionen mit dem JHU-Atlas (Mori et al. 2005). Im Anschluss konnten so sowohl die trakt- als auch die arealspezifischen WMH-Volumina in  $\text{mm}^3$  berechnet werden. Einen Überblick über den Ablauf gibt die Abbildung 3.

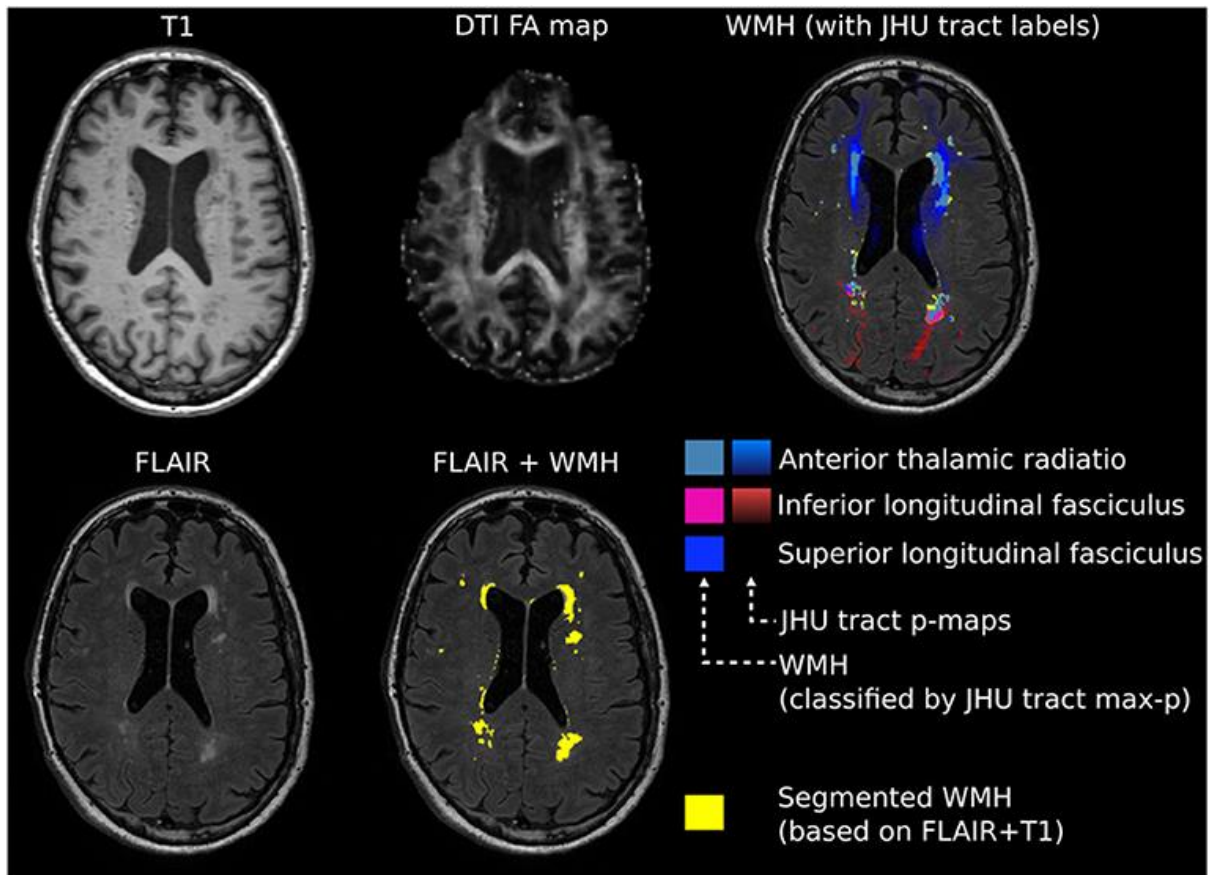


Abbildung 3: Exemplarischer Ablauf der automatisierten und ROI-spezifischen WMH-Auswertung; ROI - Region of Interest; WMH – White Matter Hyperintensities; FA map – Karte fraktioneller Anisotropie, JHU – Johns-Hopkins-University.

## Statistische Auswertung

### Analyse und Vergleich der Gruppenmerkmale

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics (Version 24.0; IBM Corp., Armonk, NY). Zum Gruppenvergleich der klinischen Charakteristika, der WMH-Volumina sowie der Anzahl an VRS zwischen den ET-Patienten und gesunden Kontrollen erfolgten t-Tests. Die Gruppenvergleiche der ordinalskalierten Rating-Systeme von Fazekas et al. und Scheltens et al. sowie des *Vascular burden scores* erfolgten mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Kategorische Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgesetzt.

## **Analyse des WMH-Einflusses auf die Tremorcharakteristika**

Um den Einfluss der WMH auf Tremorschwere (basierend auf TETRAS Part 2) und -frequenz zu bestimmen, wurde ein multiples lineares Regressionsmodell erstellt. Um beide Tremorcharakteristika im Modell als unabhängige Variablen verwenden zu können, erfolgte eine Alterskorrektur der WMH-Volumina.

Um Zusammenhänge zwischen einzelnen Fasertrakten und der Tremorschwere sowie -frequenz zu erkennen wurden in einem nächsten Schritt weitere Regressionsmodelle zur ROI-basierten Analyse erstellt. Hierfür wurde zunächst eine Korrektur der traktspezifischen WMH-Volumina in Hinblick auf das gesamte WMH-Volumen vorgenommen und die bilateral korrespondierenden Trakte bzw. JHU-Label als einzelner ROI aufgefasst. Im Anschluss daran konnten dann die 11 WMH-Trakte/ 27 JHU-Areale als unabhängige Variable sowie die TETRAS-Scores und die Tremorfrequenz als abhängige Variable in das Modell eingesetzt werden. Um eine alpha-Fehler-Kumulierung zu vermeiden erfolgte zusätzlich eine Bonferroni-Korrektur.

## **Ergebnisse**

### **Basischarakteristika**

Insgesamt umfasst unsere Studie zwei Kohorten: 47 ET-Patienten sowie 39 gesunde Kontrollen. Alle Studienteilnehmer waren zum Studienzeitpunkt mindestens 60 Jahre alt. 20 der ET-Patienten zeigten bei der klinisch-neurologischen Untersuchung weitere latente neurologische Auffälligkeiten wie z.B. fragliche Dystonien oder leichte Gangataxie und können somit dem Syndrom ET plus zugeordnet werden. Da sich die ROI-spezifischen bzw. die Gesamtvolumina der WMH der 20 Patienten mit ET plus nicht von denen mit klassischem ET unterschieden, konnten alle ET-Patienten in der weiteren statistischen Analyse berücksichtigt werden.

Hinsichtlich Alter, Anzahl der Schuljahre sowie Ergebnissen in BMI (Body-Mass-Index) und BDI konnten zwischen den zwei Kohorten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Gruppendifferenzen beim phonematischen und semantischen RWT. Auch in Hinblick auf die kardiovaskulären Risikofaktoren, abgebildet durch den Vascular burden score, unterschieden sich die beiden Kohorten ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,128$ , Mann-Whitney-U-Test). Die ET-Kohorte zeigte signifikant schlechtere Ergebnisse im MoCA-Test ( $p = 0,005$ ), diese bestanden auch nach Alterskorrektur ( $p = 0,004$ ). Einen Überblick über die Basismerkmale im Gruppenvergleich gibt die Tabelle 1.

	<b>ET- Patienten Mittelwerte</b>	<b>Standard- abweichung</b>	<b>Kontrollen Mittelwerte</b>	<b>Standard- abweichung</b>	<b>t-Test p-Wert</b>
<b>Alter</b>	72,36	6,76	71,54	6,96	0,567
<b>Schuljahre</b>	10,37	1,92	10,87	1,60	0,194
<b>BMI</b>	25,54	3,52	26,94	5,55	0,173
<b>MoCA</b>	<b>24,28</b>	<b>2,84</b>	<b>26,02</b>	<b>2,7</b>	<b>0,005</b>
<b>MoCA alters- adjustiert</b>	<b>-0,15</b>	<b>0,83</b>	<b>0,38</b>	<b>0,86</b>	<b>0,004</b>
<b>RWT semantisch</b>	31,18	9,79	34,57	8,84	0,100
<b>RWT phonematisch</b>	18,31	8,61	20,31	8,5	0,285
<b>BDI</b>	3,36	4,29	2,37	3,21	0,244
<b>TETRAS Teil 1</b>	22,71	7,05			
<b>TETRAS Teil 2</b>	19,67	4,06			

Tabelle 1: Überblick über die Basismerkmale der ET-Patienten und gesunden Kontrollen. Die signifikanten Unterschiede wurden hervorgehoben. *ET* – Essentieller Tremor; *BMI* – Body mass index; *MoCA* – Montreal Cognitive Assessment; *RWT* – Regensburger Wortflüssigkeits-Test; *BDI* – Beck-Depressions-Inventar; *TETRAS* – Tremor Research Group Essential Tremor Assessment Scale.

### Korrelation der Tremoranalyse mit den Ergebnissen des TETRAS Motor Scores

Innerhalb der ET-Gruppe zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen den Ergebnissen des TETRAS Motor-Scores (TETRAS Part 2) und der Tremorfrequenz (Durchschnittswerte der rechten und linken oberen Extremität,  $r = -0,39$ ,  $p = 0,0009$ ). Zwischen der logarithmischen, akzelerometrischen Total Power (Durchschnittswerte der rechten und linken oberen Extremität;  $r = 0,166$ ,  $p = 0,326$ ) konnte zu den Ergebnissen im TETRAS Teil 2 kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden. Es zeigte sich, dass die Total Power und die Tremorfrequenz in einer signifikant negativen Korrelation zueinander stehen ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,043$ ).

### Ergebnisse der WMH-Gesamt- sowie ROI-basierten Volumina

In einem ersten Schritt wurden die Ergebnisse des Vascular burden Scores mit den Gesamtvolumina der WMH korreliert. Es zeigte sich hier ein signifikanter Zusammenhang (*Spearman rho* = 0,270,  $p = 0,012$ ). Im Vergleich der beiden Kohorten konnten keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die WMH-Gesamt- oder ROI-basierten Volumina

ermittelt werden (s. Abbildung 4). Dieser nicht signifikante Zusammenhang blieb auch bei Berücksichtigung von Alter, alterskorrigiertem MoCA-Score und Vascular burden Score als Kovariaten in der Analyse bestehen.

Das Fehlen von signifikanten Gruppenunterschieden konnte auch in den beiden semi-quantitativen Skalen zur Auswertung der WMH-Last größtenteils bestätigt werden. Der Mann-Whitney-U-Test ermittelte für die Fazekas-Skala keine signifikanten Differenzen (periventrikuläre WMH:  $p = 0,301$ , tiefe weiße Substanz:  $p = 0,951$ ). Der Mann-Whitney-U-Test zur Auswertung der Scheltens-Skala ergab sowohl für die rechte als auch für die linke Gehirnhälfte keine signifikanten Gruppenunterschiede. In der Auswertung des *gesamten* Hirns (s. Tabelle 2), also der Originalversion der Scheltens-Skala, zeigte sich jedoch eine signifikant erhöhter Score bei den ET-Patienten im Bereich des Cerebellum im Vergleich zu den gesunden Probanden (Median 3 vs. 1,  $p = 0,025$ ).

Hirnregion (global)	Median ET-Patienten	Range ET-Patienten	Median Gesunde (HC)	Range Gesunde	Mann-Whitney-U-Test, $p$ -Wert
<b>Caps occipital</b>	1	3	1	3	0,33
<b>Caps frontal</b>	1	3	1	3	0,07
<b>Bands</b>	1	3	1	3	0,78
<b>Frontal WMH</b>	3	7	3	6	0,33
<b>Parietal WMH</b>	3	6	3	6	0,25
<b>Occipital WMH</b>	0	4	0	4	0,13
<b>Temporal WMH</b>	3	5	3	6	0,79
<b>Ncl. Caudatus</b>	0	2	0	2	0,81
<b>Putamen</b>	1	4	1	4	0,79
<b>Gl. Pallidus</b>	0	4	1	4	0,74
<b>Thalamus</b>	0	4	0	4	0,70
<b>Capsula interna</b>	1	4	1	4	0,39
<b>Cerebellum</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>0,025*</b>
<b>Mesencephalon</b>	1	4	1	4	0,58
<b>Pons</b>	0	4	0	3	0,14
<b>Medulla</b>	0	2	0	2	0,83
<b>Fazekas</b>	1	3	1	2	0,301
<b>Periventrikuläre weiße Substanz</b>					
<b>Fazekas</b>	1	2	1	2	0,951
<b>Tiefe weiße Substanz</b>					

Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse der Skalensysteme von Scheltens et al. (oberer Teil) sowie Fazekas et al. (unterer Bereich). Die signifikanten Unterschiede wurden hervorgehoben. *ET-Essentieller Tremor*; *WMH – White Matter Hyperintensities*.

In einem weiteren Ansatz teilten wir die ET-Kohorte zusätzlich in zwei Gruppen mit frühem (<40 Jahre,  $n = 23$ ) und spätem (>60 Jahre,  $n = 12$ ) Symptombeginn ein. Im Verlauf zeigten sich auch hier keine signifikanten Zusammenhänge weder zwischen den Early- oder Late-Onset Patienten noch im alterskorrigierten Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Beide ET-Subgruppen zeigten auch keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die Ergebnisse des TETRAS Teil 2 oder der durchschnittlichen Tremorfrequenz, obwohl Patienten mit späterem Symptombeginn eine signifikant kürzere Krankheitsdauer aufwiesen (11,4 vs. 51,3 Jahre,  $p < 0,001$ ).

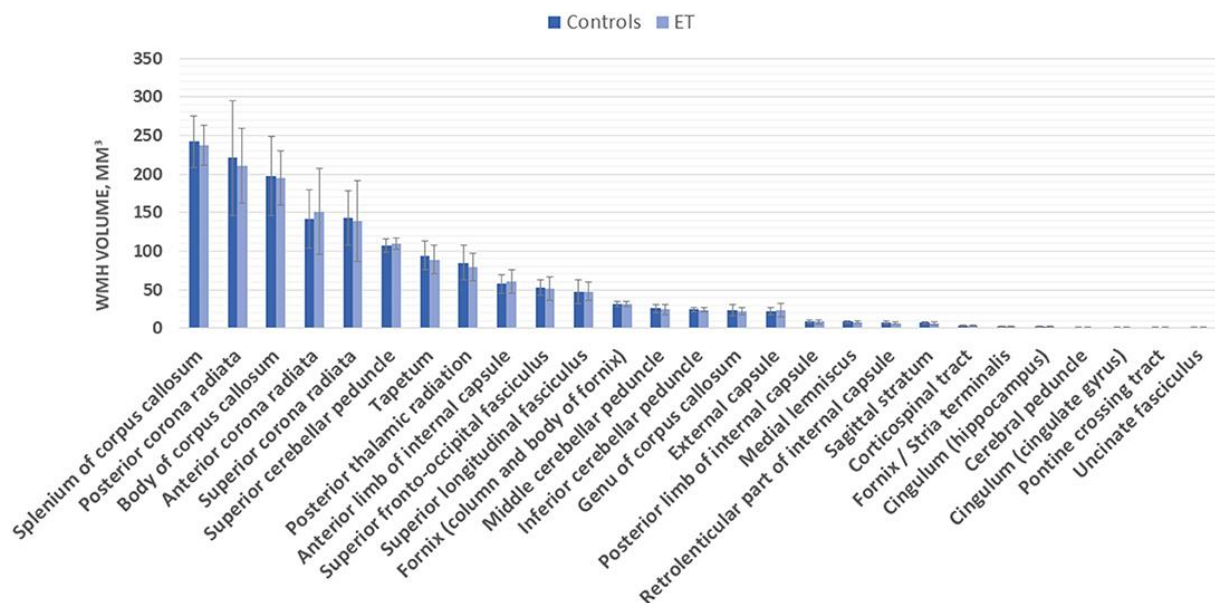


Abbildung 4: ROI-spezifische WMH-Volumina (in  $\text{mm}^3$ ) bei ET-Patienten und gesunden Kontrollen. ROI – Region of Interest; ET-Essentieller Tremor; WMH-White Matter-Hyperintensities.

### Korrelation der WMH-Gesamtlast und der Tremorcharakteristika

Bei ET-Patienten konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Krankheitsdauer ermittelt werden ( $r = -0,267$ ,  $p = 0,07$ ). Ebenso zeigte sich auch bei der Korrelationsanalyse zwischen Alter bzw. Krankheitsdauer und der Tremorschwere (TETRAS-Score) kein signifikanter Zusammenhang (Alter/ TETRAS:  $r = 0,08$ ,  $p = 0,590$ , Krankheitsdauer/ TETRAS:  $r = -0,03$ ,  $p = 0,0858$ ). Auch die Korrelation von Alter bzw. Krankheitsdauer mit der logarithmischen Total Power des Haltungstremors lieferte kein signifikantes Ergebnis (Alter:  $r = -0,146$ ,  $p = 0,297$ , Krankheitsdauer:  $r = 0,060$ ,  $p = 0,667$ ).

Die Korrelationsanalyse von Alter und WMH-Gesamt volumen lieferte jedoch einen signifikanten Zusammenhang ( $r = 0,328$ ,  $p = 0,009$ ). Aus diesem Grund erfolgte für die WMH-Volumina eine Alterskorrektur, um sowohl Alter als auch WMH-Volumina im linearen Regressionsmodell berücksichtigen zu können. Bei der Korrelation von WMH-Gesamt volumen

und der Tremorschwere (TETRAS Teil 2, vgl. Abbildung 5) ermittelten wir einen signifikanten Zusammenhang ( $r = 0,482$ ,  $p = 0,001$ ). In Hinblick auf die Tremorfrequenz (vgl. Abbildung 6) konnte eine signifikant inverse Korrelation mit dem WMH-Gesamtvolumen festgestellt werden ( $r = -0,372$ ,  $p = 0,012$ ). Eine Korrelation der WMH-Gesamtvolumina mit der durchschnittlichen logarithmischen Total Power als Korrelat der Amplitude blieb ohne signifikantes Ergebnis.

Um den Einfluss der Prädiktoren Krankheitsdauer, Alter und altersadjustiertem WMH-Gesamtvolumen auf die *Tremorschwere* (TETRAS Teil 2) zu überprüfen, erstellten wir ein multiples lineares Regressionsmodell. Das *angepasste* Bestimmtheitsmaß  $R^2_{ang.}$  betrug für das gesamte Modell 0,279 (s. Tabelle 3). Der F-Test des Modells lieferte  $F_{(3,44)} = 5,685$ , bei  $p = 0,002$ . Die Auswertung des Regressionsmodells zeigte, dass nur das WMH-Gesamtvolumen eine signifikante Vorhersage der Tremorschwere ermöglicht ( $\beta = 0,517$ ,  $p < 0,001$ ). Alter und Krankheitsdauer eigneten sich nicht als signifikante Prädiktoren (beide  $p > 0,05$ ). Somit besteht eine signifikante Assoziation zwischen einem höheren WMH-Gesamtvolumen und der Tremorschwere.

Um den Einfluss der genannten Prädiktoren (Krankheitsdauer, Alter, altersadjustiertes WMH-Volumen) auf die *Tremorfrequenz* zu ermitteln, passten wir das lineare Regressionsmodell entsprechend an und setzten die Frequenz als abhängige Variable ein (s. Tabelle 3). Dieses Modell lieferte als Ergebnis  $R^2_{ang.} = 0,113$  (bei  $F_{(3,44)} = 2,873$ ,  $p = 0,048$ ). Auch dieses Vorhersagemodell zeigte, dass sich das WMH-Gesamtvolumen als signifikanter Prädiktor eignet ( $\beta = 0,341$ ,  $p = 0,02$ ). Sowohl Alter als auch Krankheitsdauer erwiesen sich erneut als nicht signifikant (beide  $p > 0,05$ ).

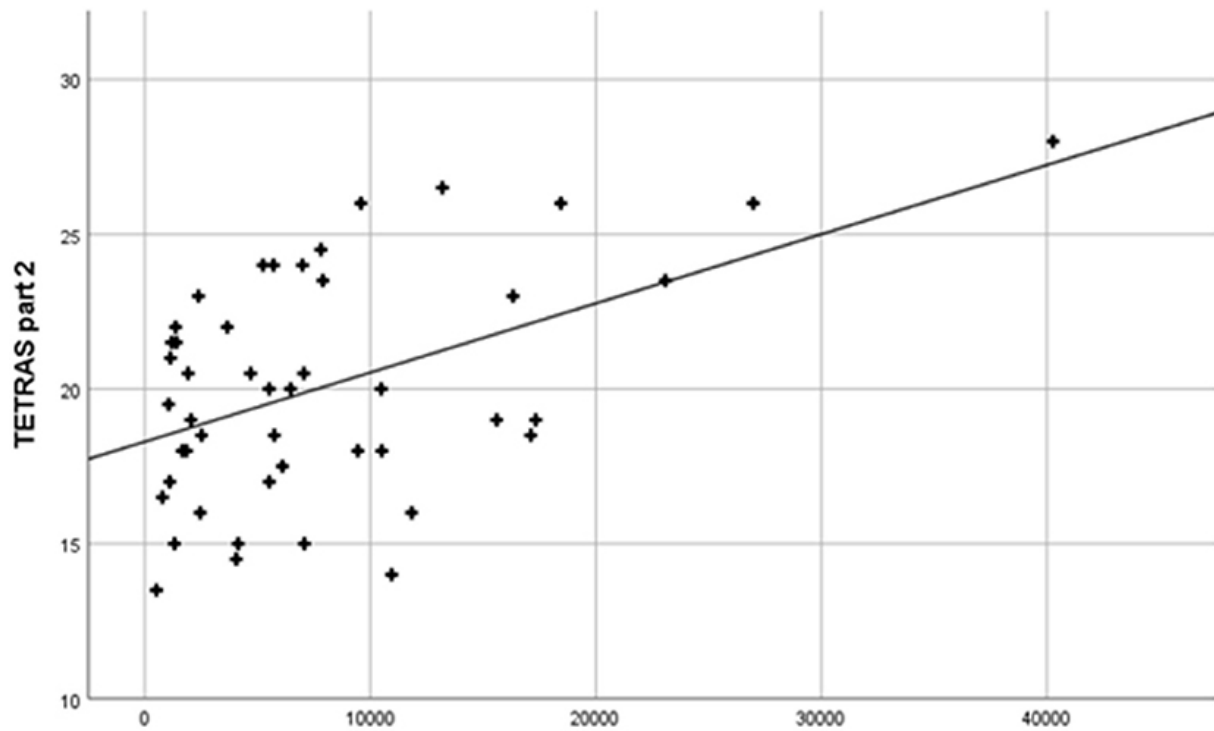


Abbildung 5: Scatter Plot mit Darstellung der Beziehung zwischen den WMH-Gesamtvolumina (in  $\text{mm}^3$ ) sowie den TETRAS (Teil 2) – Scores bei ET-Patienten. *ET* – Essentieller Tremor; *WMH* – White Matter Hyperintensities; *TETRAS* – Tremor Research Group Essential Tremor Rating Assessment Scale.

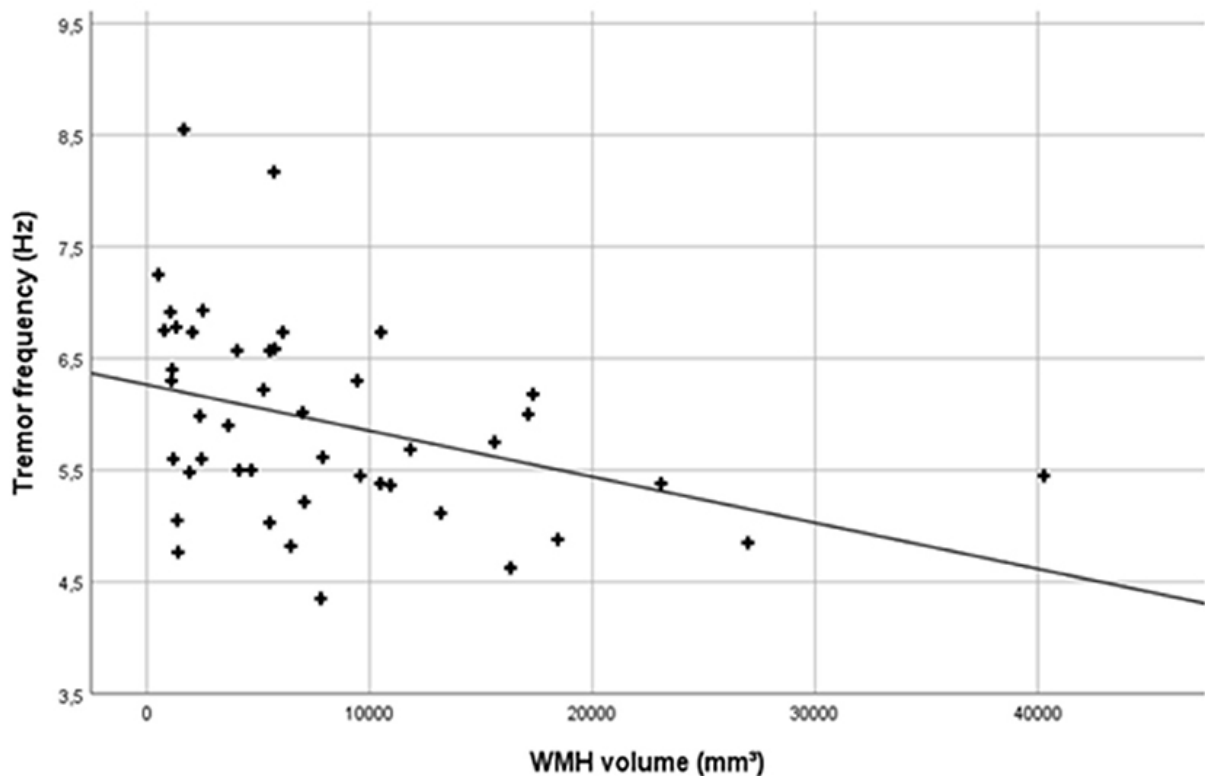


Abbildung 6: Scatter Plot mit Darstellung der Beziehung zwischen den WMH-Gesamtvolumina (in  $\text{mm}^3$ ) und der durchschnittlichen akzelerometrischen Tremorfrequenz (in Hz) bei ET-Patienten. *ET* – Essentieller Tremor; *WMH* – White Matter Hyperintensities.

## Ergebnisse der Regressionsanalysen der ROI-basierten Auswertung

Die Ergebnisse der trakt- bzw. labelspezifischen Analyse zeigt die nachstehende Tabelle. Anhand von 27 separaten Regressionsmodellen konnten wir – nach Korrektur für das Gesamtvolumen – zeigen, dass kein ROI die Tremorcharakteristika signifikant voraussagen konnte (s. Tabelle 3).

Reg.- Modell	Unabhängige Variable	TETRAS Teil 2		Frequenz	
		R <sup>2</sup>	P-Wert R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	P-Wert R <sup>2</sup>
<b>1</b>	Alter, Krankheitsdauer	0,089	0,265	0,067	0,422
<b>2</b>	<b>Modell 1 + totales WMH-Volumen</b>	<b>0,279</b>	<b>0,002</b>	<b>0,113</b>	<b>0,048</b>
<b>3.1</b>	Mittlerer cerebellärer Ped.	0,013	0,485	0,000	0,939
<b>3.2</b>	Pontine crossing tract	0,001	0,814	0,001	0,819
<b>3.3</b>	Genu corpus callosum	0,000	0,928	0,004	0,724
<b>3.4</b>	Body corpus callosum	0,100	0,047	0,045	0,201
<b>3.5</b>	Splenium corpus callosum	0,170	0,008	0,035	0,262
<b>3.6</b>	Fornix	0,004	0,712	0,006	0,644
<b>3.7</b>	Leminiscus medialis	0,025	0,329	0,000	0,984
<b>3.8</b>	Unterer cerebellärer Ped.	0,008	0,590	0,000	0,925
<b>3.9</b>	Oberer cerebellärer Ped.	0,091	0,059	0,005	0,667
<b>3.10</b>	Cerebraler Ped.	0,020	0,381	0,015	0,463
<b>3.11</b>	Anteriorer Schenkel der CI	0,052	0,159	0,031	0,294
<b>3.12</b>	Posteriorer Schenkel der CI	0,011	0,521	0,015	0,462
<b>3.13</b>	Retrolentikulärer Teil der CI	0,047	0,178	0,02	0,325
<b>3.14</b>	Anteriore Corona radiata	0,078	0,081	0,042	0,216
<b>3.15</b>	Obere Corona radiata	0,063	0,119	0,050	0,178
<b>3.16</b>	Posteriore Corona radiata	0,108	0,038	0,108	0,044
<b>3.17</b>	Posteriore Thalamustrahlung	0,004	0,715	0,015	0,457
<b>3.18</b>	Sagittal Stratum	0,048	0,176	0,076	0,095
<b>3.19</b>	Cingulum	0,095	0,054	0,065	0,123
<b>3.20</b>	Cingulum, hippocampaler Teil	0,040	0,214	0,011	0,538
<b>3.21</b>	Capsula externa	0,008	0,589	0,001	0,871
<b>3.22</b>	Fornix stria terminalis	0,011	0,516	0,002	0,805
<b>3.23</b>	Tapetum	0,000	0,906	0,001	0,850
<b>3.24</b>	Oberer fronto-occipitaler Faszikel	0,224	0,002	0,093	0,063
<b>3.25</b>	Kortikospinaler Trakt	0,010	0,889	0,014	0,480
<b>3.26</b>	Oberer longitudinaler Faszikel	0,007	0,670	0,000	0,960
<b>3.27</b>	Fasciculus uncinatus	0,007	0,607	0,008	0,596

Tabelle 3: Multiples lineares Regressionsmodell zur ROI-basierten Analyse der verschiedenen Fasertrakte in Hinblick auf deren Einfluss auf Tremorschwere (TETRAS Teil 2) sowie der akzelerometrischen Tremorfrequenz. *Reg.-Modell* – Regressionsmodell; *ROI* – Region of Interest; *WMH* – White Matter Hyperintensities; *TETRAS* – Tremor Research Group Essential Tremor Rating Assessment Scale; *CI* – Capsula interna; *Ped.* – Pedunkel

## Ergebnisse des dVRS-Ratings

### Auswertung der Basismerkmale

Der t-Test-basierte Gruppenvergleich der Mittelwerte (ET-Patienten vs. Gesunde) ergab im Wesentlichen keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die Anzahl der dVRS in den jeweiligen Hirnregionen bzw. Subsumationen der Schnitte (vgl. Abbildung 7). Nur im Bereich des rechten Hippocampus wiesen ET-Patienten eine signifikant höhere Zahl an dVRS als Gesunde auf ( $p = 0,005$ ).

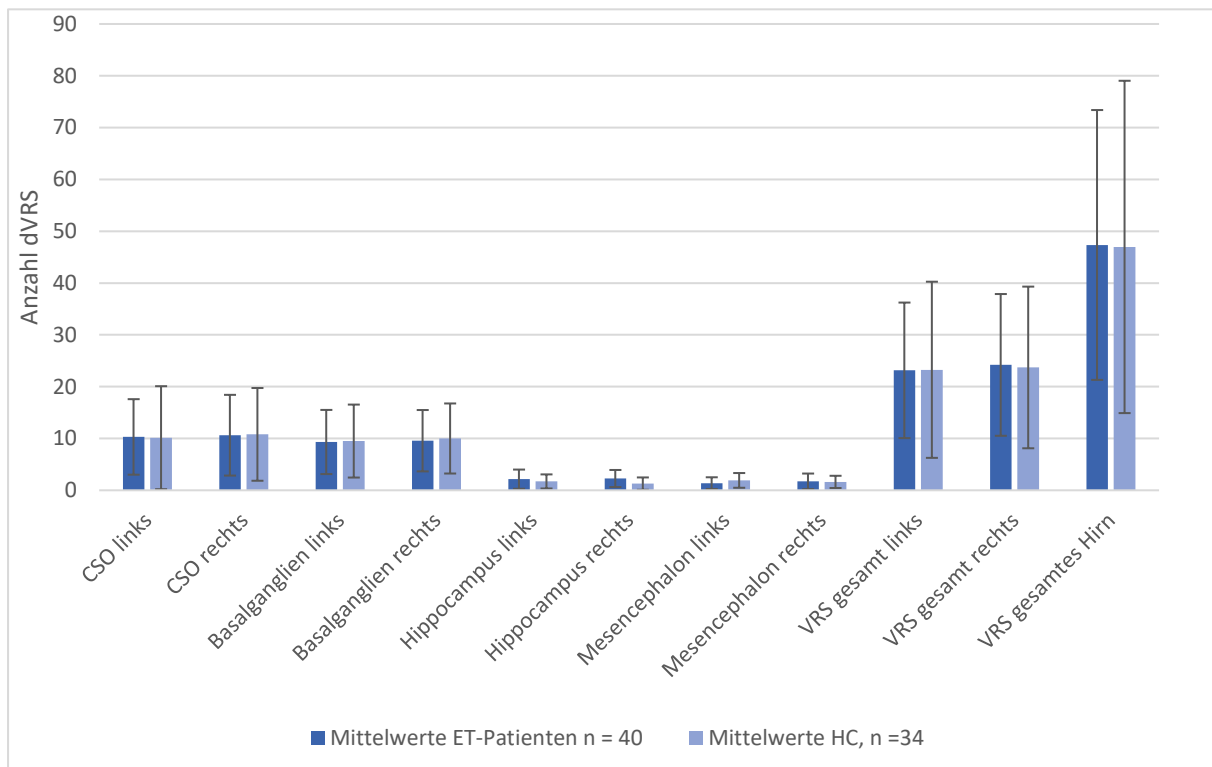


Abbildung 7: Darstellung der Mittelwerte der Anzahl an dVRS in definierten Hirnregionen bei ET-Patienten und Kontrollprobanden. *ET* – Essentieller Tremor; *dVRS* – dilated Virchow-Robin-Spaces; *CSO* – Centrum Semiovale; *ET* – Essentieller Tremor; *HC* – Healthy Controls

### Korrelation der Anzahl an dVRS mit klinischen und neurokognitiven Parametern

Bei der Korrelation von Alter und Anzahl der dVRS zeigte sich innerhalb der Kohorte der Gesunden kein signifikanter Zusammenhang. Die Korrelation innerhalb der ET-Kohorte lieferte jedoch in der Region „*Basalganglien rechts*“ einen signifikanten positiven Zusammenhang ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ). Auch die Korrelation der Subsumationen der Schnitte „*VRS gesamt rechts*“ und „*VRS gesamtes Hirn*“ mit dem Alter fielen in dieser Gruppe signifikant positiv aus ( $r = 0,39$ , bzw.  $r = 0,35$ , jeweils  $p < 0,05$ ). Zwischen MoCA (nicht alterskorrigiert) und der VRS-Anzahl konnte in keiner der beiden Kohorten ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Die ET-Gruppe zeigte eine signifikante Korrelation des Vascular burden Scores mit der Gesamtanzahl der VRS (*Spearman rho* = 0,33,  $p = 0,033$ ). Die Korrelationsanalyse bei den Gesunden blieb hier ohne signifikantes Ergebnis.

## **Korrelation der dVRS-Anzahl mit den Tremorcharakteristika**

Die Erkrankungsdauer zeigte keine signifikante Assoziation mit den dVRS der einzelnen Regionen. In Hinblick auf die elektrophysiologischen Tremorparameter zeigte die Korrelation der durchschnittlichen Tremorfrequenz (mean frequency) mit den jeweiligen dVRS-Regionen ein gemischtes Bild. Mit Ausnahme des Mesencephalons zeigte sich ein durchweg inverser Zusammenhang, der allerdings nicht signifikant war.

## **Korrelation der dVRS-Anzahl mit der globalen WMH-Last**

Die Korrelation mit der Skala von Fazekas et al. ergab für die periventrikulären Läsionen eine signifikant moderate Korrelation innerhalb der Kohorte der gesunden Probanden (*Spearman rho* = 0,36, *p* = 0,037). Die Korrelation für die ET-Kohorte blieb hier ohne signifikantes Ergebnis (*Spearman rho* = 0,23, *p* = 0,146). Auch die Korrelationsanalyse für die Läsionen der tiefen weißen Substanz erreichte in beiden Gruppen nicht das Signifikanzniveau.

Die Korrelation der dVRS-Anzahl mit dem automatisiert gewonnenen WMH-Volumen ergab zahlreiche signifikant positive Korrelationen. Bei den ET-Patienten war sowohl die Gesamtanzahl der dVRS der Basalganglien (*Spearman rho* = 0,49, *p* = 0,0013) als auch die Gesamtanzahl der gezählten dVRS pro Hirn (*Spearman rho* = 0,31, *p* = 0,0459) signifikant mit dem globalen Läsionsvolumen korreliert. Im globalen Seitenvergleich rechts/ links war nur die rechte Seite (dVRS gesamt rechts) signifikant mit dem globalen Läsionsvolumen korreliert (*Spearman rho* = 0,35, *p* = 0,027). Bei den gesunden Kontrollen zeigte sich ebenfalls ein moderater bis starker signifikanter Zusammenhang zwischen der dVRS-Anzahl und dem automatisiert bestimmten WMH-Volumen. Hierbei zeigte sich keine deutliche Seitendifferenz: Sowohl die rechte (dVRS gesamt rechts, *Spearman rho* = 0,41, *p* = 0,015) als auch die linke Seite (dVRS gesamt links, *Spearman rho* = 0,41, *p* = 0,035) waren signifikant mit dem Läsionsvolumen korreliert. Die Gesamtzahl der gezählten dVRS pro Hirn war somit ebenfalls moderat mit der WMH-Gesamtlast assoziiert (*Spearman rho* = 0,42, *p* = 0,0122).

## **Diskussion**

### **Überblick**

In dieser Studie verglichen wir sowohl die traktsspezifische als auch die globale WMH-Last zwischen einer großen Gruppe älterer ET-Patienten und altersgematchten Kontrollprobanden. Darüber hinaus führten wir einen Vergleich der Anzahl an dVRS in definierten Hirnbereichen zwischen diesen beiden Gruppen durch. Insgesamt konnten wir keinen signifikanten Gruppenunterschied in Hinblick auf die Anzahl an dVRS sowie die traktsspezifische bzw. globale WMH-Load finden.

Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der globalen WMH-Last, der Tremorfrequenz sowie der Tremorschwere. Hierbei war eine erhöhte globale WMH-Last gleichzeitig mit einer verminderten Tremorfrequenz ( $r = -0,372$ ,  $p = 0,012$ ) und einer Zunahme der Tremorschwere ( $r = 0,482$ ,  $p = 0,001$ ) assoziiert. Diesen Befund konnten wir mithilfe unseres multiplen linearen Regressionsmodells bestätigen: Nur die globale WMH-Last eignete sich als signifikanter Prädiktor für die Tremorschwere und -frequenz.

### **WMH – ein Mediator in der Beziehung zwischen Altern und ET?**

Insgesamt konnten wir, sowohl in der automatisierten als auch der semiquantitativen Auswertung, keinen signifikanten Gruppenunterschied zwischen ET-Patienten und Gesunden in Hinblick auf ROI- oder Gesamtvolumen der WMH finden. Dieser Befund legt nahe, dass WMH keine ätiologische Bedeutung für die Entwicklung des ET haben. Unsere Studie konnte jedoch erstmalig einen Zusammenhang zwischen der WMH-Last und der Tremorschwere aufzeigen. Wir konnten anhand unseres Regressionsmodells zeigen, dass Alter *per se* keinen signifikanten Effekt auf die Tremorschwere hat, wohl aber die WMH-Gesamtlast. Daher scheint es möglich, dass WMH einerseits zu der Heterogenität des ET im Alter beitragen und andererseits, als typischer Alterungsbefund des menschlichen Gehirns, eine Schlüsselrolle in der Beziehung zwischen dem biologischen Alterungsprozess und der Verschlechterung des ET im Alter einnehmen. Interessanterweise konnten wir nach der Alterskorrektur keine Differenzen bei der WMH-Gesamtlast oder -Topographie sowohl zwischen Early- und Late-Onset-Patienten als auch zu den Gesunden finden.

### **Einordnung der traktspezifischen Auswertung**

Verschiedene DTI-basierte Studien konnten in der Vergangenheit mikrostrukturelle Auffälligkeiten der weißen Substanz bei ET-Patienten im Vergleich zu Gesunden bzw. Parkinson-Patienten nachweisen. Diese betrafen v.a. die cerebellären Pedunkel, pontine Bahnen (Sharifi et al. 2014), aber auch thalamo-corticale-visuelle Projektionen (Juttukonda et al. 2019). Im Unterschied zu unserer Studie, basieren die genannten Befunde auf Ergebnissen einer DTI-Traktographie. In unserem Ansatz erfolgte die WMH-Detektion in FLAIR-Aufnahmen und die Projektion auf die Fasertrakte in einem weiteren Schritt (vgl. Hierzu S. 24). Es bleibt ferner unklar, ob die genannten Alterationen Einfluss auf die Tremorschwere nehmen. Bei der semiquantitativen Auswertung der WMH mithilfe der Scheltens Skala konnten wir signifikant höhere Score-Werte für ET-Patienten im Bereich des Cerebellum ermitteln ( $p = 0,025$ ), dieser Effekt bleibt jedoch nicht signifikant, nachdem für multiple Vergleiche korrigiert wurde. In der automatisierten WMH-Auswertung fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied für das Cerebellum. Da die Scheltens-Skala automatisierten Methoden unterlegen ist (van Straaten et al. 2006; van den Heuvel et al. 2006), ist hier von keinem signifikanten Unterschied in Hinblick

auf das cerebelläre WMH-Volumen auszugehen. In unserer Studie konnten wir zudem keine Fasertrakte identifizieren, die sich in Hinblick auf die Läsionslast signifikant zwischen Gesunden und ET-Patienten unterscheiden.

## **Diskussion der pathophysiologischen Bedeutung von WMH für den ET**

Auf pathophysiologischer Ebene ist es wichtig, unsere Ergebnisse im Zusammenhang zwischen den Tremorparametern Frequenz und Amplitude sowie der neuropathologischen Bedeutung von WMH einzuordnen. Der klinische Verlauf des ET zeigt, unabhängig von der Krankheitsdauer, eine charakteristische Zunahme der Tremoramplitude bei gleichzeitig sinkender Tremorfrequenz (Elble 2000). Die zugrundeliegende Ätiologie dieses Prozesses ist bislang aber unklar. Elble vermutet, dass der Alterungsprozess des Nervensystems zu einer Frequenzabnahme führt, was konsekutiv eine Zunahme der Tremoramplitude bewirkt. Er konnte zeigen, dass Tremoramplitude, Tremorfrequenz und Motor unit entrainment in einer logarithmischen Beziehung zueinander stehen. Sowohl Frequenz als auch Motor unit entrainment tragen beide unabhängig zur Variabilität der Amplitude bei.

In der Literatur finden sich vielfach Hinweise darauf, dass Läsionen der grauen und weißen Substanz sowohl *tremorinduzierend* als auch *tremordämpfend* wirken können. Als pathophysiologisches Korrelat einer Tremorinduktion gilt hierbei die Destruktion von Zentren, die normalerweise für die Dämpfung von Oszillationen verantwortlich sind wie beispielsweise das Cerebellum oder das Pallidum (Helmich et al. 2013). Beispiele sind z. B. Tremores infolge von traumatischen oder tumorösen Läsionen des Cerebellums (Lenka und Louis 2019), oder der sog. Holmes-Tremor infolge einer Läsion des Mesencephalons oder Thalamus (Raina et al. 2016; Holmes 1904). Auf der anderen Seite können Läsionen in bestimmten Arealen auch zu einer Besserung oder zum Sistieren eines bestehenden Tremors führen. Schlaganfälle haben in der Vergangenheit zu einem Verschwinden von Tremores geführt (Dupuis et al. 2010). Im Allgemeinen geht man davon aus, dass Läsionen entlang des „Oszillationsnetzwerkes“, wie z.B. den Fasern des cerebello-thalamo-corticalen Traktes zu einer Unterbrechung des tremorgenerierenden Netzwerkes führen und es so zu einer Beendigung des Tremors kommt (Milosevic et al. 2018). Therapeutisch wird dieser Ansatz u.a. bei der Tiefen Hirnstimulation des ventrolateralen Thalamus genutzt (Al-Fatly et al. 2019), in dem Sinne, dass Regionen passager funktionell ausgeschaltet werden.

Auf neuropathologischer Ebene bleiben unsere Vermutungen über die tremormodulierenden Eigenschaften von WMH eher spekulativ. WMH entsprechen histologisch u.a. Arealen mit demyelinisierten Axonen sowie Gliose (Young et al. 2008; Schmidt et al. 2004). Es ist schon lange bekannt, dass eine Demyelinisierung von Axonen sowohl zu einer verminderten Nervenleitgeschwindigkeit als auch bis hin zu einem totalen Block der Aktionspotentiale führen

kann. Teilblockaden zeigen hierbei typischerweise eine Frequenzabhängigkeit der Impulsweiterleitung: Hochfrequente Impulse werden nicht weitergeleitet, während niederfrequente Impulse zuverlässig weitergeleitet werden (Waxman et al. 1995). Es scheint daher denkbar, dass es durch die Demyelinisierung im Bereich der WMH zu einer gestörten Signaltransduktion insbesondere von hochfrequenten Impulsen kommt. In der Folge kommt es dann zu einer verminderten Tremorfrequenz bei konsekutiv vergrößerter Tremoramplitude. Dies wäre ein Erklärungsansatz für die ET-Typische Frequenzabnahme bei Progression der Erkrankung (Elble 2000). Diese Frequenzabnahme führt nicht nur zu einer erhöhten Tremoramplitude, sondern konsekutiv auch zu einer funktionellen Verschlechterung. Auf diese Weise hätten WMH in den Bereichen des „Oszillationsnetzwerkes“ einen direkten, modulierenden Einfluss auf die zentral generierten Tremorfrequenzen.

## **Diskussion der Ergebnisse des dVRS-Ratings**

Insgesamt konnten wir keinen generellen Unterschied zwischen ET-Patienten und gesunden Kontrollen bei dem Vergleich der Anzahl an dVRS in definierten Hirnregionen aufzeigen. Im Bereich des rechten Hippocampus wiesen ET-Patienten signifikant mehr dVRS auf ( $p = 0,005$ ). Diesen Gruppenunterschied führen wir am ehesten auf Schwierigkeiten bei der Auszählung der dVRS in diesem Bereich zurück (s.u.), eine mögliche pathophysiologische Bedeutung bleibt hier unklar.

Ein wesentliches Ergebnis unseres dVRS-Ratings ist die signifikante Assoziation mit dem automatisiert berechneten globalen WMH-Volumen. Hierbei zeigte sich sowohl in der ET-Kohorte ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,0461$ ) als auch bei den gesunden Kontrollen ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,0122$ ) bei der Gesamtzahl der dVRS über alle ermittelten Regionen eine robuste Korrelation zwischen den beiden Markern. Hiermit konnten wir einen bekannten Zusammenhang zwischen dVRS und WMH aus vorherigen Studien reproduzieren (Rouhl et al. 2008; MacLulich et al. 2004; Zhu et al. 2010). Rouhl et al. konnten hierbei die stärkste Assoziation zwischen WMH und dVRS im Bereich der Basalganglien aufzeigen. Diesen Befund können wir anhand unserer Daten ebenfalls bestätigen (Basalganglien gesamt; ET-Patienten:  $r = 0,49$ ,  $p = 0,001$ ; gesunde Kontrollen:  $r = 0,45$ ,  $p = 0,007$ ).

Die Korrelation beider Marker beruht am ehesten auf gemeinsamen Risiko- und ätiologischen Faktoren. Beide werden in der Literatur v.a. mit Alter und arterieller Hypertonie in Verbindung gebracht. Für die ET-Gruppe konnten wir eine signifikante Korrelation zwischen der Gesamtzahl an dVRS pro Hirn und dem Vascular burden Score aufzeigen. ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,033$ ). Dieser berücksichtigt neben kardio- bzw. cerebrovaskulären Ereignissen auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie. Auch das globale WMH-Volumen war signifikant mit diesem Score assoziiert. Diese Konstellation verweist somit auf den

gemeinsamen ätiologischen Ursprung bzw. gemeinsame Risikofaktoren von WMH und dVRS. Zhang et al. konnten in einer Studie mit über 1000 Teilnehmern zeigen, dass nur dVRS im Bereich der Basalganglien signifikant mit dem Alter korrelieren (Zhang et al. 2014). Auch in unserer Studie erwies sich innerhalb der ET-Gruppe nur der Basalganglien-Schnitt als signifikant mit dem Alter assoziiert ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,011$ ). Diese Assoziation konnten wir jedoch in der Kohorte der gesunden Kontrollen nicht aufzeigen.

Aufgrund der nicht-signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die Anzahl der dVRS (mit Ausnahme des rechten Hippocampus, s. o.) kann indirekt auch bestätigt werden, dass sich die WMH-Gesamtlad zwischen ET-Patienten und Gesunden nicht unterscheidet. Beide Marker werden in der Literatur als koexistent beschrieben und korrelieren auch in unserer Studie miteinander. Das Fehlen von Unterschieden bei den dVRS spricht somit auch *indirekt* für das Fehlen von Gruppen-unterschieden bei den WMH-Volumina.

### **Analyse der Korrelation der dVRS mit den Tremorparametern**

In der Beziehung zwischen dVRS und der durchschnittlichen Tremorfrequenz zeigte sich, mit Ausnahme des Mesencephalons, ein konstanter inverser Zusammenhang. Dieser erreichte im Bereich des linken Centrum semiovale nahezu das Signifikanzniveau ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,0578$ ). Für die Assoziation aller gezählten dVRS pro Hirn ermittelten wir jedoch keinen signifikanten Zusammenhang ( $r = -0,16$ ,  $p = 0,343$ ). Dennoch lässt sich hier erneut vermuten, dass die dVRS-Anzahl eine indirekte Bestätigung des Zusammenhangs zwischen WMH und den Tremorparametern darstellt. WMH sind, wie bereits dargelegt, ebenfalls negativ mit der durchschnittlichen Tremorfrequenz korreliert ( $r = -0,372$ ,  $p = 0,012$ ). Eine entsprechende inverse Tendenz, wenn auch für das Gesamthirn nicht signifikant, zeigen auch die dVRS-Zahlen. Entsprechend der Koexistenz der beiden Marker verweisen somit auch die dVRS auf die inverse Korrelation zwischen WMH und Tremorfrequenz.

Analog zu dem Zusammenhang WMH, dVRS und Tremorparameter lassen sich auch die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen dVRS und TETRAS Teil 2 (Tremorschwere) deuten. Erneut zeigt sich im Bereich des linken Centrum semiovale ein nahezu signifikanter, positiver Zusammenhang ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,0505$ ), der allerdings bei der Berücksichtigung aller gezählten dVRS pro Hirn nicht mehr besteht ( $r = 0,18$ ,  $p = 0,2781$ ). Dennoch bestätigt die dVRS-Anzahl hier zumindest im Sinne einer Tendenz, den signifikanten Zusammenhang zwischen WMH und der Tremorschwere.

### **ET – neurodegenerative Ätiologien?**

Bei WMH sowie dVRS handelt es sich vorrangig nicht um neurodegenerative Marker, sondern vor allem um *Alterungsparameter*. Beide kommen auch bei klinisch gesunden Menschen vor

und können in der Bildgebung nachweisbar sein. Dennoch gibt es in der Literatur Hinweise, dass dVRS und WMH mit neurodegenerativen Prozessen und Erkrankungen in Verbindung stehen. Da sich unsere beiden Gruppen in Hinblick auf die Anzahl der dVRS sowie der WMH nicht signifikant unterscheiden, ist auch bei den dVRS nicht von einer ätiologischen Bedeutung für die Pathogenese des ET auszugehen. Somit ist in Hinblick auf die bildgebende Markerfunktion nicht von einer neurodegenerativen Komponente des ET auszugehen. Durch die signifikante Korrelation mit den WMH könnte aber auch den dVRS eine indirekte modulierende Funktion zukommen. Anknüpfungspunkt für eine solche Modulation wären sich überlagernde Pathomechanismen, die zu der Korrelation von WMH und dVRS führen. Zhang et al. postulieren die These, dass eine Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke *gleichzeitig* zur Ausbildung von WMH sowie durch Leckage auch zur Dilatation des VRS führt (Zhang et al. 2014). Im Tiermodell konnte bereits der Zusammenhang zwischen Schäden der Blut-Hirn-Schranke und konsekutiver Demyelinisierung aufgezeigt werden (Adler et al. 2000). Die Folge wäre die bereits erwähnte Frequenzmodulation. Auch hier bleibt der Ansatz rein spekulativ.

## **Grenzen und Schwächen unserer Studie**

Bedingt durch den einmaligen Untersuchungszeitpunkt der Patienten war die Erfassung einiger Daten wie z.B. die Raucheranamnese, die Alkoholsensitivität oder die Erfassung der Vorerkrankungen teilweise mit Ungenauigkeiten behaftet. Dies gilt insbesondere auch für die Dokumentation der Krankheitsdauer, die wir aus den Angaben der Patienten errechnet haben. Die Angaben der Patienten zum Krankheitsbeginn sind oft ungenau, da viele Patienten den Tremor als nicht krankhaft wahrnehmen, wenn er (zunächst) mild ausgeprägt ist (Louis et al. 1998a). Diesbezüglich ist es aber allgemeiner Konsens, die Erstmanifestation anhand von Ankerfragen (wie z.B. Tremor in der Schule, bei der Hochzeit, etc.) zu ermitteln. Hiermit konnte der Beginn der Erkrankung eingegrenzt werden.

In Hinblick auf den Blutdruck, als relevanten Risikofaktor für die Ausbildung von dVRS und WMH, gelang eine retrospektive Ermittlung der Krankheitsdauer anhand der Einnahme hypertensiver Medikation. Auch hier sind gewisse Ungenauigkeiten unvermeidbar. Nicht zuletzt können auch andere von uns nicht untersuchte Faktoren die Tremorschwere beeinflussen und wurden entsprechend nicht in unserem Regressionsmodell berücksichtigt.

Innerhalb unserer ET-Gruppe haben wir sowohl Patienten ohne als auch mit weiteren neurologischen Symptomen unklarer Signifikanz („ET plus“) berücksichtigt. Diese beiden Subgruppen haben wir sowohl in Hinblick auf die traktspezifische als auch die globale WMH-Last miteinander verglichen und keine Unterschiede errechnen können. Daher erfolgte ein Pooling dieser beiden Gruppen, um die statistische Power unserer Studie zu erhöhen. Es

bleibt aufgrund der zu geringen Gruppengröße unklar, ob sich ET-Subgruppen in Hinblick auf die WMH-Load voneinander unterscheiden

Eine weitere Unsicherheit betrifft die verwendeten semiquantitativen Rating-Skalen. Die verwendete Rating-Skala von Adams et al. zur Auswertung der dVRS erwies sich insbesondere im Bereich des Hippocampus als Herausforderung. Bedingt durch die geneigte anatomische Anlage des Hippocampus stellte das Verfolgen der tubulär verlaufenden dVRS über mehrere Schnitte eine besondere Schwierigkeit dar – Mehrfachzählungen ließen sich hier von allen berücksichtigten Regionen nach persönlicher Auffassung am schwierigsten vermeiden. Diese Vermutung mindert die Bedeutung des signifikanten Unterschiedes im Bereich des rechten Hippocampus. Van Straaten kritisiert bei den Skalen von Fazekas et al. sowie Scheltens et al. sog. Ceiling-Effekte: Die Variabilität der WMH-Last bei Pat. mit hohen Scores ist hoch, was folglich zu einer Abnahme der Korrelation mit den klinischen Parametern führt (van Straaten et al. 2006). Dies könnte die nicht signifikante Assoziation zwischen dVRS und der Tremorfrequenz bzw. Tremorschwere erklären.

### **Vergleichende Einordnung mit der bestehenden Literatur**

Wir konnten zwischen der ET- sowie der Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied in Hinblick auf die Performance im MoCA-Test ermitteln. Dieser bestand auch nach einer Korrektur für Alter und Schulbildung. Dieser Unterschied entspricht der aktuellen Studienlage: Demnach zeigen ET-Patienten im Vergleich zu Gesunden eine signifikant schlechtere Performance in kognitiven Tests (Benito-León et al. 2006). Sengul et al. bestätigt in einer Studie mit jüngeren Patienten das signifikant schlechtere Abschneiden von ET-Patienten im MoCA-Test (Sengul et al. 2015).

Die Ergebnisse der Bildgebungsstudie von Oliveira et al., die bei ET-Patienten eine signifikant erhöhte globale WMH-Last gegenüber Kontrollen nachweisen konnten, konnten wir in unserer Studie nicht reproduzieren (Oliveira et al. 2012). Eine mögliche Erklärung ist die kleinere Teilnehmerzahl in unserer Studie. Die Korrelation zwischen Frequenz und WMH wurde in dieser Studie nicht untersucht und die Diagnose des ET erfolgte lediglich anhand der Beurteilung der Handschrift. Eine Stärke unserer Studie ist die Verwendung der etablierten und ET-spezifischen TETRAS-Skala sowie der polygraphischen Tremoranalyse, die es uns ermöglichte, elektrophysiologische Tremorparameter sehr detailliert zu erfassen. Hierbei konnten wir feststellen, dass die Tremorfrequenz aufgrund einer signifikant negativen Korrelation mit dem TETRAS-Score, besser geeignet ist die Tremorschwere abzubilden als die akzelerometrische Total power.

## Ausblick

Trotz unserer traktspezifischen Analysen war es uns nicht möglich, die signifikante Assoziation zwischen WMH und Tremorcharakteristika einem bestimmten ROI zuzuordnen. Dies liegt wahrscheinlich an der zu geringen Teilnehmerzahl, denn Läsion-Symptom-Studien benötigen typischerweise sehr große Probandenzahlen (Biesbroek et al. 2017). Zudem schlagen wir vor, vergleichbare Studien mit einer größeren Teilnehmeranzahl der jeweiligen Subgruppen Early- und Late-Onset-Patienten durchzuführen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass bestimmte Alterungsparameter bei Late-Onset-Patienten ungünstiger ausgeprägt und damit die altersassoziierten WMH eventuell verstärkt ausgebildet sind. Zudem bietet es sich an, dVRS als neurodegenerativen Marker in das Rating-Protokoll weiterer Bildgebungsstudien aufzunehmen. DVRS spiegeln inflammatorische, vaskuläre sowie globale Hirnprozesse und könnten so das Verständnis des ET in seiner Heterogenität erweitern.

## Zusammenfassung

Der ET ist trotz seiner Häufigkeit noch nicht vollständig in seiner Ätiopathogenese verstanden. Verschiedene Studienautoren verweisen aufgrund ihrer Ergebnisse auf eine neurodegenerative Komponente des ET. Die vorliegende Arbeit widmet sich daher einer retrospektiven Auswertung der mit Neurodegeneration assoziierten Marker WMH und dVRS bei ET-Patienten sowie gesunden Kontrollprobanden. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Korrelation der genannten Marker mit kognitiven sowie verschiedenen elektrophysiologischen Tremorparametern. In unserer Auswertung konnten wir insgesamt 47 ET-Patienten sowie 31 gesunde Kontrollen berücksichtigen. Alle Teilnehmer wurden von uns klinisch-neurologisch untersucht und absolvierten verschiedene neuropsychologische sowie kognitive Tests. Die ET-Patienten absolvierten zudem eine polygraphische Tremoranalyse zur Erfassung der elektrophysiologischen Tremorcharakteristika und ein Protokoll zur Videodokumentation der Tremortopographie. Die 3T-MR-Bildgebung umfasste bei allen Teilnehmern eine T1-MPRAGE, eine T2 FLAIR und ein DTI-Datensatz. Die Auswertung der globalen und trakt- bzw. ROI-spezifischen WMH erfolgte einerseits automatisiert sowie semiquantitativ mithilfe zweier verschiedener Skalensysteme. Das Auszählen der dVRS in definierten Hirnregionen erfolgte ebenfalls mit einem etablierten Rating-System.

Insgesamt konnten wir *keinen* generellen signifikanten Unterschied in Hinblick auf die Ausprägung der globalen sowie traktspezifischen WMH-Läsionslast und die Anzahl an dVRS zwischen den beiden Gruppen ermitteln. Neue Hinweise auf eine neurodegenerative Komponente des ET liegen somit nicht vor. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen zum ersten Mal einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Zunahme der Tremorschwere und

dem Vorhandensein von WMH. Auf pathophysiologischer Ebene vermuten wir eine Modulation der Nervenleitgeschwindigkeit, was wiederum konsekutiv zu einer Abnahme der Frequenz und Zunahme der Amplitude führt. Der besondere Stellenwert unserer Studie besteht einerseits darin, einen Erklärungsansatz für den Zusammenhang zwischen Altern und der Zunahme der Tremorschwere zu liefern sowie andererseits erstmalig WMH als Modulator von Tremorparametern ins Blickfeld zu rücken. Darüber hinaus handelt es sich bei dieser Arbeit um die erste strukturierte Auswertung von dVRS bei Patienten mit ET.

## Literaturverzeichnis

- Adams, Hieab H. H.; Cavalieri, Margherita; Verhaaren, Benjamin F. J.; Bos, Daniel; van der Lugt, Aad; Enzinger, Christian et al. (2013): Rating method for dilated Virchow-Robin spaces on magnetic resonance imaging. In: *Stroke* 44 (6), S. 1732–1735. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000620.
- Adler, S.; Martinez, J.; Williams, D. S.; Verbalis, J. G. (2000): Positive association between blood brain barrier disruption and osmotically-induced demyelination. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 6 (1), S. 24–31. DOI: 10.1177/135245850000600106.
- Al-Fatly, Bassam; Ewert, Siobhan; Kübler, Dorothee; Kroneberg, Daniel; Horn, Andreas; Kühn, Andrea A. (2019): Connectivity profile of thalamic deep brain stimulation to effectively treat essential tremor. In: *Brain : a journal of neurology* 142 (10), S. 3086–3098. DOI: 10.1093/brain/awz236.
- Andersson, J. L.R.; Jenkinson, Mark; Smith, Stephen (2007): Non-linear registration, aka Spatial normalisation. TR07JA2. FMRIB Centre, Oxford, UK (FMRIB Technical Report).
- Andersson, J. L.R.; Sotiropoulos, S. N. (2016): An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. In: *NeuroImage* 125. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.019.
- Andersson, Jesper L.R.; Skare, Stefan; Ashburner, John (2003): How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images. Application to diffusion tensor imaging. In: *NeuroImage* 20 (2), S. 870–888. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00336-7.
- Aschenbrenner, S.; Tucha, O.; Lange, K. W. (2001): Regensburger Wortflüssigkeits-Test. In: *Hogrefe-Verlag, Göttingen*.
- Auriel, E.; Bornstein, N. M.; Berenyi, E.; Varkonyi, I.; Gabor, M.; Majtenyi, K. et al. (2011): Clinical, radiological and pathological correlates of leukoaraiosis. In: *Acta neurologica Scandinavica* 123 (1), S. 41–47. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01341.x.
- Bach, J. P.; Ziegler, U.; Deuschl, G.; Dodel, R.; Doblhammer-Reiter, G. (2011): Projected numbers of people with movement disorders in the years 2030 and 2050. In: *Mov Disord* 26 (12), S. 2286–2290. DOI: 10.1002/mds.23878.
- Bagepally, Bhavani Shankara; Bhatt, Maya Dattatraya; Chandran, Vijay; Saini, Jitender; Bharath, Rose Dawn; Vasudev, M. K. et al. (2012): Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3T MRI. In: *Journal of Neuroimaging* 22 (3), S. 275–278. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2011.00598.x.
- Bechmann, Ingo; Galea, Ian; Perry, V. Hugh (2007): What is the blood–brain barrier (not)? In: *Trends in Immunology* 28 (1), S. 5–11. DOI: 10.1016/j.it.2006.11.007.
- Bechmann, Ingo; Priller, Josef; Kovac, Adam; Böntert, Matthias; Wehner, Tim; Francisco Fernandez Klett et al. (2001): Immune surveillance of mouse brain perivascular spaces by blood-borne macrophages. In: *European Journal of Neuroscience* 14 (10), S. 1651–1658. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01793.x.
- BECK, A. T.; WARD, C. H.; MENDELSON, M.; MOCK, J.; ERBAUGH, J. (1961): An inventory for measuring depression. In: *Archives of general psychiatry* 4, S. 561–571. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
- Benhaïem-Sigaux, N.; Gray, F.; Gherardi, R.; Roucayrol, A. M.; Poirier, J. (1987): Expanding cerebellar lacunes due to dilatation of the perivascular space associated with Binswanger's

subcortical arteriosclerotic encephalopathy. In: *Stroke* 18 (6), S. 1087–1092. DOI: 10.1161/01.str.18.6.1087.

Benito-León, Julián; Bermejo-Pareja, Félix; Louis, Elan D. (2005): Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. In: *Neurology* 64 (10), S. 1721–1725. DOI: 10.1212/01.WNL.0000161852.70374.01.

Benito-León, Julián; Louis, Elan D.; Bermejo-Pareja, Félix (2006): Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. In: *Neurology* 66 (1), S. 69–74. DOI: 10.1212/01.wnl.0000192393.05850.ec.

Bhatia, Kailash P.; Bain, Peter; Bajaj, Nin; Elble, Rodger J.; Hallett, Mark; Louis, Elan D. et al. (2018): Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 33 (1), S. 75–87. DOI: 10.1002/mds.27121.

Biesbroek, J. Matthijs; Weaver, Nick A.; Biessels, Geert Jan (2017): Lesion location and cognitive impact of cerebral small vessel disease. In: *Clin Sci (Lond)* 131 (8), S. 715–728. DOI: 10.1042/CS20160452.

Bodammer, Nils Christian (2006): Ein neues Verfahren zur Korrektur wirbelstromverursachter Bildverzerrungen in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie. Universitätsbibliothek; Otto von Guericke University Library, Magdeburg, Germany.

Boecker, Henning; Wills, Adrian J.; Ceballos-Baumann, Andres; Samuel, Michael; Thompson, Philip D.; Findley, Leslie J.; Brooks, David J. (1996): The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor. A positron emission tomography study. In: *Annals of Neurology* 39 (5), S. 650–658. DOI: 10.1002/ana.410390515.

Bokura, Hirokazu; Yamaguchi, Shuhei; Iijima, Kenichi; Nagai, Atsushi; Oguro, Hiroaki (2008): Metabolic Syndrome Is Associated With Silent Ischemic Brain Lesions. In: *Stroke* 39 (5), S. 1607–1609. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.508630.

Brown, William R.; Moody, Dixon M.; Challa, Venkata R.; Thore, Clara R.; Anstrom, John A. (2002): Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis. In: *Journal of the Neurological Sciences* 203–204, S. 159–163. DOI: 10.1016/S0022-510X(02)00283-6.

Chabriat, H.; Vahedi, K.; Bousser, M.G.; Iba-Zizen, M.T.; Joutel, A.; Nibbio, A. et al. (1995): Clinical spectrum of CADASIL. A study of 7 families. In: *The Lancet* 346 (8980), S. 934–939. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)91557-5.

Chen, Wei; Hopfner, Franziska; Szymcak, Silke; Granert, Oliver; Müller, Stefanie H.; Kühlenbäumer, Gregor; Deuschl, Günther (2017): Topography of essential tremor. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 40, S. 58–63. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.04.012.

Debette, Stéphanie; Markus, H. S. (2010): The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging. Systematic review and meta-analysis. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 341, c3666. DOI: 10.1136/bmj.c3666.

DeCarli, Charles; Villeneuve, Sylvia; Maillard, Pauline; Harvey, Danielle; Singh, Baljeet; Carmichael, Owen et al. (2019): Vascular Burden Score Impacts Cognition Independent of Amyloid PET and MRI Measures of Alzheimer's Disease and Vascular Brain Injury. In: *JAD* 68 (1), S. 187–196. DOI: 10.3233/JAD-180965.

Della Flora, Eliana; Perera, Caryn L.; Cameron, Alun L.; Maddern, Guy J. (2010): Deep brain stimulation for essential tremor. A systematic review. In: *Mov Disord* 25 (11), S. 1550–1559. DOI: 10.1002/mds.23195.

- Deuschl, G.; Berg, D. (2018): Essenzieller Tremor. State of the Art. In: *Der Nervenarzt* 89 (4), S. 394–399. DOI: 10.1007/s00115-017-0475-z.
- Deuschl, G.; Raethjen, J.; Hellriegel, H.; Elble, R. (2011): Treatment of patients with essential tremor. In: *The Lancet Neurology* 10 (2), S. 148–161. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70322-7.
- Deuschl, Günther (2012): Leitlinie\_S1\_Tremor\_2012-verlaengert. Extrapyrismalmotorische Störungen. In: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.
- Deuschl, Günther; Elble, Rodger (2009): Essential tremor--neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 24 (14), S. 2033–2041. DOI: 10.1002/mds.22755.
- Deuschl, Günther; Petersen, Inge; Lorenz, Delia; Christensen, Kaare (2015): Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. In: *Movement Disorders* 30 (10), S. 1327–1334. DOI: 10.1002/mds.26265.
- Dupuis, Michel J-M; Evrard, Frédéric L. A.; Jacquerye, Philippe G.; Picard, Gaëtane R.; Lermen, Oliver G. (2010): Disappearance of essential tremor after stroke. In: *Movement Disorders* 25 (16), S. 2884–2887. DOI: 10.1002/mds.23328.
- Elble, R. J. (2000): Essential tremor frequency decreases with time. In: *Neurology* 55 (10), S. 1547–1551. DOI: 10.1212/wnl.55.10.1547.
- Elble, R. J.; Sinha, Raj; Higgins, C. (1990): Quantification of tremor with a digitizing tablet. In: *Journal of Neuroscience Methods* 32 (3), S. 193–198. DOI: 10.1016/0165-0270(90)90140-B.
- Elble, Rodger; Comella, Cynthia; Fahn, Stanley; Hallett, Mark; Jankovic, Joseph; Juncos, Jorge L. et al. (2012): Reliability of a new scale for essential tremor. In: *Mov Disord* 27 (12), S. 1567–1569. DOI: 10.1002/mds.25162.
- Elble, Rodger J. (1998): Tremor in ostensibly normal elderly people. In: *Movement Disorders* 13 (3), S. 457–464. DOI: 10.1002/mds.870130314.
- Elble, Rodger J.; Deuschl, Günther (2009): An update on essential tremor. In: *Current Neurology and Neuroscience Reports* 9 (4), S. 273–277. DOI: 10.1007/s11910-009-0041-6.
- Elble, Rodger J.; Hellriegel, Helge; Raethjen, Jan; Deuschl, Günther (2016): The Essential Tremor Rating Assessment Scale.
- Esiri, M. M.; Gay, D. (1990): Immunological and neuropathological significance of the Virchow-Robin space. In: *Journal of the Neurological Sciences* 100 (1-2), S. 3–8. DOI: 10.1016/0022-510X(90)90004-7.
- Farrall, Andrew J.; Wardlaw, Joanna M. (2009): Blood–brain barrier. Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis. In: *Neurobiology of Aging* 30 (3), S. 337–352. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015.
- Fazekas, F.; Chawluk, J. B.; Alavi, A.; Hurtig, H. I.; Zimmerman, R. A. (1987): MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. In: *AJR. American journal of roentgenology* 149 (2), S. 351–356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.
- FDT/UserGuide - FslWiki (2022). Online verfügbar unter [https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide#Processing\\_pipeline](https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide#Processing_pipeline), zuletzt aktualisiert am 15.03.2022, zuletzt geprüft am 15.03.2022.
- Földi, M. (1977): Preliminary-lymphatic drainage of the brain. In: *American Heart Journal* 93 (1), S. 121–124. DOI: 10.1016/S0002-8703(77)80181-6.

FreeSurfer Tutorial. Recon-all — Andy's Brain Book 1.0 documentation (2022). Online verfügbar unter [https://andysbrainbook.readthedocs.io/en/latest/FreeSurfer/FS\\_ShortCourse/FS\\_03\\_ReconAll.html](https://andysbrainbook.readthedocs.io/en/latest/FreeSurfer/FS_ShortCourse/FS_03_ReconAll.html), zuletzt aktualisiert am 09.02.2022, zuletzt geprüft am 13.02.2022.

Gess, B.; Niederstadt, T. U.; Ringelstein, E. B.; Schäbitz, W. R. (2010): Klinische Bedeutung normaler und erweiterter Virchow-Robin-Räume. In: *Der Nervenarzt* 81 (6), S. 727–733. DOI: 10.1007/s00115-010-2983-y.

Gouveia-Freitas, Kaylene; Bastos-Leite, António J. (2021): Perivascular spaces and brain waste clearance systems: relevance for neurodegenerative and cerebrovascular pathology. In: *Neuroradiology* 63 (10), S. 1581–1597. DOI: 10.1007/s00234-021-02718-7.

Groeschel, Samuel; Chong, Wui Khean; Surtees, Robert; Hanefeld, Folker (2006): Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images. Normative data, their dilatation, and a review of the literature. In: *Neuroradiology* 48 (10), S. 745–754. DOI: 10.1007/s00234-006-0112-1.

Groot, J. C. de; Leeuw, F. E. de; Oudkerk, M.; Hofman, A.; Jolles, J.; Breteler, M. M. (2000): Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. In: *Archives of general psychiatry* 57 (11), S. 1071–1076. DOI: 10.1001/archpsyc.57.11.1071.

Grueter, Basil; Schulz, Ursula (2012): Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis). A review. In: *Postgraduate medical journal* 88 (1036), S. 79–87. DOI: 10.1136/postgradmedj-2011-130307.

Guan, Jiaxin; Yan, Chaoqi; Gao, Qiang; Li, Jun; Wang, Li; Hong, Ming et al. (2017): Analysis of risk factors in patients with leukoaraiosis. In: *Medicine* 96 (8). DOI: 10.1097/MD.00000000000006153.

Handels, Heinz (Hg.) (2009): Medizinische Bildverarbeitung. Bildanalyse, Mustererkennung und Visualisierung für die computergestützte ärztliche Diagnostik und Therapie. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Wiesbaden: Vieweg + Teubner (Vieweg + Teubner Studium).

Harth, Sandy; Müller, S. V. (2004): Testrezension. In: *Zeitschrift für Neuropsychologie* 15 (4), S. 315–321. DOI: 10.1024/1016-264X.15.4.315.

Haubenberger, Dietrich; Hallett, Mark (2018): Essential Tremor. In: *New England Journal of Medicine* 378 (19), S. 1802–1810. DOI: 10.1056/NEJMcp1707928.

Hautzinger, M.; Keller, F.; Kühner, C. (2006): Das Beck Depressionsinventar II. Deutsche Bearbeitung und Handbuch zum BDI II. In: *Harcourt Test Services*.

Hawley, J. S.; Robottom, B. J.; Weiner, W. J. (2010): Essential tremor. In: *Rev Neurol Dis* 7 (2-3), e69-75.

Helmich, Rick C.; Toni, Ivan; Deuschl, Günther; Bloem, Bastiaan R. (2013): The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. In: *Curr Neurol Neurosci Rep* 13 (9), S. 378. DOI: 10.1007/s11910-013-0378-8.

Hirai, T.; Miyazaki, M.; Nakajima, H.; Shibasaki, T.; Ohye, C. (1983): The correlation between tremor characteristics and the predicted volume of effective lesions in stereotaxic nucleus ventralis intermedius thalamotomy. In: *Brain* 106 (Pt 4), S. 1001–1018. DOI: 10.1093/brain/106.4.1001.

Holmes (1904): On Certain Tremors in Organic cerebral lesions. In: *Brain* 27 (3), S. 327–375. DOI: 10.1093/brain/27.3.327.

- Hopfner, F.; Deuschl, G. (2018): Is essential tremor a single entity? In: *European journal of neurology* 25 (1), S. 71–82. DOI: 10.1111/ene.13454.
- Hopfner, Franziska; Ahlf, Anjuli; Lorenz, Delia; Klebe, Stephan; Zeuner, Kirsten E.; Kühlenbäumer, Gregor; Deuschl, Günther (2016): Early- and late-onset essential tremor patients represent clinically distinct subgroups. In: *Movement Disorders* 31 (10), S. 1560–1566. DOI: 10.1002/mds.26708.
- Hopfner, Franziska; Erhart, Tatjana; Knudsen, Karina; Lorenz, D.; Schneider, Susanne A.; Zeuner, Kirsten E. et al. (2015): Testing for alcohol sensitivity of tremor amplitude in a large cohort with essential tremor. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 21 (8), S. 848–851. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.05.005.
- Hornke, L. F.; Amelang, M.; Kersting, M.; Birbaumer, N.; Frey, D.; Kuhl, J. et al. (2011): Themenbereich B. Methodologie und Methoden / Psychologische Diagnostik / Persönlichkeitsdiagnostik: Hogrefe Verlag (Enzyklopädie der Psychologie. Themenbereich B, Methodologie und Methoden).
- Hua, Kegang; Zhang, Jiangyang; Wakana, Setsu; Jiang, Hangyi; Li, Xin; Reich, Daniel S. et al. (2008): Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. In: *NeuroImage* 39 (1), S. 336–347. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.053.
- Hufschmidt, Andreas; Hermann Lücking, Carl; Rauer, Sebastian (Hg.) (2009): *Neurologie compact*. 5., aktualisierte und erweiterte Auflage. s.l.: Thieme.
- Inglese, Matilde; Bomszyk, Elan; Oded Gonen; Mannon, Lois J.; Grossman, Robert I.; Rusinek, Henry (2005): Dilated Perivascular Spaces. Hallmarks of Mild Traumatic Brain Injury. In: *American Journal of Neuroradiology* 26 (4), S. 719–724. Online verfügbar unter <http://www.ajnr.org/content/ajnr/26/4/719.full.pdf>.
- Jenkinson, Mark; Pechaud, Mickael; Smith, Stephen (2005): BET2: MR-based estimation of brain, skull and scalp surfaces: Eleventh Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Toronto (2005).
- Jiménez-Jiménez, Félix Javier; Toledo-Heras, María de; Alonso-Navarro, Hortensia; Ayuso-Peralta, Lucía; Arévalo-Serrano, Juan; Ballesteros-Barranco, Angel et al. (2007): Environmental Risk Factors for Essential Tremor. In: *ENE* 58 (2), S. 106–113. DOI: 10.1159/000103646.
- Joutel, Anne; Corpechot, Christophe; Ducros, Anne; Vahedi, Katayoun; Chabriat, Hugues; Mouton, Philippe et al. (1996): Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. In: *Nature* 383 (6602), S. 707–710. DOI: 10.1038/383707a0.
- Juntu, Jaber; Sijbers, Jan; Dyck, Dirk; Gielen, Jan: *Bias Field Correction for MRI Images*: Springer Berlin Heidelberg (Advances in Soft Computing).
- Juttukonda, Meher R.; Franco, Giulia; Englot, Dario J.; Lin, Ya-Chen; Petersen, Kalen J.; Trujillo, Paula et al. (2019): White matter differences between essential tremor and Parkinson disease. In: *Neurology* 92 (1), e30–e39. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006694.
- Kanamalla, U. S.; F. Calabrò; J. Randy Jenkins (2000): Cavernous dilatation of mesencephalic Virchow-Robin spaces with obstructive hydrocephalus. In: *Neuroradiology* 42 (12), S. 881–884. DOI: 10.1007/s002340000440.

- Khan, Usman; Hassan, Ahamad; Vallance, Patrick; Markus, Hugh S. (2007): Asymmetric Dimethylarginine in Cerebral Small Vessel Disease. In: *Stroke* 38 (2), S. 411–413. DOI: 10.1161/01.STR.0000254500.27412.ac.
- Kim, Kio; Habas, Piotr A.; Rajagopalan, Vidya; Scott, Julia A.; Corbett-Detig, James M.; Rousseau, Francois et al. (2011): Bias Field Inconsistency Correction of Motion-Scattered Multislice MRI for Improved 3D Image Reconstruction. In: *IEEE transactions on medical imaging* 30 (9), S. 1704–1712. DOI: 10.1109/TMI.2011.2143724.
- Klebe, S.; Stolze, H.; Gensing, K.; Volkmann, J.; Wenzelburger, R.; Deuschl, G. (2005): Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor. In: *Neurology* 65 (1), S. 96–101. DOI: 10.1212/01.wnl.0000167550.97413.1f.
- Kwee, Robert M.; Kwee, Thomas C. (2007): Virchow-Robin spaces at MR imaging. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 27 (4), S. 1071–1086. DOI: 10.1148/rg.274065722.
- Lauk, M.; Timmer, J.; Lücking, C.H.; Honerkamp, J.; Deuschl, G. (1999): A software for recording and analysis of human tremor. In: *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 60 (1), S. 65–77. DOI: 10.1016/S0169-2607(99)00012-7.
- Leeuw, F. E. de; Groot, J. C. de; Achten, E.; Oudkerk, M.; Ramos, L. M.; Heijboer, R. et al. (2001): Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 70 (1), S. 9–14. DOI: 10.1136/jnnp.70.1.9.
- Lenka, Abhishek; Louis, Elan D. (2019): Revisiting the Clinical Phenomenology of "Cerebellar Tremor": Beyond the Intention Tremor. In: *Cerebellum* 18 (3), S. 565–574. DOI: 10.1007/s12311-018-0994-6.
- Leong, Darryl P.; Teo, Koon K.; Rangarajan, Sumathy; Lopez-Jaramillo, Patricio; Avezum, Alvaro; Orlandini, Andres et al. (2015): Prognostic value of grip strength. Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. In: *The Lancet* 386 (9990), S. 266–273. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62000-6.
- Li, Yue; Li, Man; Yang, Lei; Qin, Wei; Yang, Shuna; Yuan, Junliang et al. (2019): The relationship between blood-brain barrier permeability and enlarged perivascular spaces: a cross-sectional study. In: *Clinical Interventions in Aging* 14, S. 871–878. DOI: 10.2147/CIA.S204269.
- Lin, Jing; Wang, Dilong; Lan, Linfang; Fan, Yuhua (2017): Multiple Factors Involved in the Pathogenesis of White Matter Lesions. In: *BioMed Research International* 2017 (1), S. 1–9. DOI: 10.1155/2017/9372050.
- Lipsman, Nir; Schwartz, Michael; Yuexi, Huang; Lee, Liesly; Sankar, Tejas; Chapman, Martin et al. (2013): MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. A proof-of-concept study. In: *The Lancet Neurology* 12 (5), S. 462–468. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70048-6.
- Longstreth, W. T.; Manolio, T. A.; Arnold, A.; Burke, G. L.; Bryan, N.; Jungreis, C. A. et al. (1996): Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. In: *Stroke* 27 (8), S. 1274–1282. DOI: 10.1161/01.STR.27.8.1274.
- Lorenz, D.; Frederiksen, H.; Moises, H.; Kopper, F.; Deuschl, G.; Christensen, K. (2004): High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. In: *Neurology* 62 (2), S. 208–211. DOI: 10.1212/01.wnl.0000103236.26934.41.

Louis, E. D.; Ford, B.; Wendt, K. J.; Cameron, G. (1998a): Clinical characteristics of essential tremor: data from a community-based study. In: *Mov Disord* 13 (5), S. 803–808. DOI: 10.1002/mds.870130508.

Louis, Elan D. (2001): Etiology of essential tremor. Should we be searching for environmental causes? In: *Movement Disorders* 16 (5), S. 822–829. DOI: 10.1002/mds.1183.

Louis, Elan D. (2010): Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. In: *The Lancet Neurology* 9 (6), S. 613–622. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70090-9.

Louis, Elan D. (2019): The Roles of Age and Aging in Essential Tremor. An Epidemiological Perspective. In: *NED* 52 (1-2), S. 111–118. DOI: 10.1159/000492831.

Louis, Elan D.; Ferreira, Joaquim J. (2010): How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. In: *Movement Disorders* 25 (5), S. 534–541. DOI: 10.1002/mds.22838.

Louis, Elan D.; Ford, Blair; Frucht, Steven; Barnes, Livia F.; X-Tang, Ming; Ottman, Ruth (2001): Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor. A community-based family study. In: *Annals of Neurology* 49 (6), S. 761–769. DOI: 10.1002/ana.1022.

Louis, Elan D.; Jurewicz, Eva C.; Applegate, LaKeisha; Factor-Litvak, Pam; Parides, Michael; Andrews, Leslie et al. (2003): Association between essential tremor and blood lead concentration. In: *Environmental Health Perspectives* 111 (14), S. 1707–1711.

Louis, Elan D.; Ottman, Ruth; Hauser, W. Allen (1998b): How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. In: *Movement Disorders* 13 (1), S. 5–10. DOI: 10.1002/mds.870130105.

MacLulich, A. M. J.; Wardlaw, J. M.; Ferguson, K. J.; Starr, J. M.; Seckl, J. R.; Deary, I. J. (2004): Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75 (11), S. 1519–1523. DOI: 10.1136/jnnp.2003.030858.

Mály, J.; Baranyi, M.; Vizi, E. S. (1996): Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 103 (5), S. 555–560. DOI: 10.1007/BF01273153.

Marstrand, J. R.; Garde, E.; Rostrup, E.; Ring, P.; Rosenbaum, S.; Mortensen, E. L.; Larsson, H.B.W. (2002): Cerebral Perfusion and Cerebrovascular Reactivity Are Reduced in White Matter Hyperintensities. In: *Stroke* 33 (4), S. 972–976. DOI: 10.1161/01.STR.0000012808.81667.4B.

Milosevic, Luka; Kalia, Suneil K.; Hodaie, Mojgan; Lozano, Andres M.; Popovic, Milos R.; Hutchison, William D. (2018): Physiological mechanisms of thalamic ventral intermediate nucleus stimulation for tremor suppression. In: *Brain : a journal of neurology* 141 (7), S. 2142–2155. DOI: 10.1093/brain/awy139.

Moody, D. M.; Brown, W. R.; Challa, V. R.; Anderson, R. L. (1995): Periventricular venous collagenosis. Association with leukoaraiosis. In: *Radiology* 194 (2), S. 469–476. DOI: 10.1148/radiology.194.2.7824728.

Mori, Susumu; Wakana, S.; van Zijl, Peter C. M.; Nague-Poetscher, L. M. (2005): MRI Atlas of Human White Matter: Elsevier.

Muthuraman, Muthuraman; Deuschl, Günther; Anwar, Abdul Rauf; Mideksa, Kidist Gebremariam; Helmolt, Friederike von; Schneider, Susanne A. (2015): Essential and aging-

related tremor. Differences of central control. In: *Mov Disord* 30 (12), S. 1673–1680. DOI: 10.1002/mds.26410.

Nasreddine, Ziad S. (2019): MoCA CLINIC DATA. Online verfügbar unter <https://www.mocatest.org/moca-clinic-data/>.

Nasreddine, Ziad S.; Phillips, Natalie A.; Bédirian, Valérie; Charbonneau, Simon; Whitehead, Victor; Collin, Isabelle et al. (2005): The Montreal Cognitive Assessment, MoCA. A brief screening tool for mild cognitive impairment. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 53 (4), S. 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

Oishi, M.; Mochizuki Y. (1998): Regional cerebral blood flow and cerebrospinal fluid glutamate in leukoaraiosis. In: *J Neurol* 245 (12), S. 777–780. DOI: 10.1007/s004150050286.

Oldfield, R. C. (1971): The assessment and analysis of handedness. The Edinburgh inventory. In: *Neuropsychologia* 9 (1), S. 97–113. DOI: 10.1016/0028-3932(71)90067-4.

Oliveira, Andre P.; Brickman, Adam M.; Provenzano, Frank A.; Muraskin, Jordan; Louis, Elan D. (2012): White matter hyperintensity burden on magnetic resonance imaging in essential tremor. In: *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)* 2. DOI: 10.7916/D8K64GS0.

Pantoni, L.; Garcia, J. H. (1997): Pathogenesis of leukoaraiosis. A review. In: *Stroke* 28 (3), S. 652–659. DOI: 10.1161/01.str.28.3.652.

Paris-Robidas, Sarah; Brochu, Elodie; Sintès, Marion; Emond, Vincent; Bousquet, Mélanie; Vandal, Milène et al. (2012): Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. In: *Brain : a journal of neurology* 135 (Pt 1), S. 105–116. DOI: 10.1093/brain/awr301.

Patankar, Tufail F.; Mitra, Dipayan; Varma, Anoop; Snowden, Julie; Neary, David; Jackson, Alan (2005): Dilatation of the Virchow-Robin Space Is a Sensitive Indicator of Cerebral Microvascular Disease. Study in Elderly Patients with Dementia. In: *American Journal of Neuroradiology* 26 (6), S. 1512–1520.

POLLOCK, H.; HUTCHINGS, M.; WELLER, R. O.; Zhang, E. T. (1997): Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain. Their relationship to lacunes. In: *Journal of Anatomy* 191 (Pt 3), S. 337–346. DOI: 10.1046/j.1469-7580.1997.19130337.x.

Pullman, S. L. (1998): Spiral analysis. A new technique for measuring tremor with a digitizing tablet. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 13 Suppl 3, S. 85–89. DOI: 10.1002/mds.870131315.

Putzke, J. D.; Whaley, N. R.; Baba, Y.; Wszolek, Z. K.; Uitti, R. J. (2006): Essential tremor. Predictors of disease progression in a clinical cohort. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77 (11), S. 1235–1237. DOI: 10.1136/jnnp.2005.086579.

Raina, Gabriela B.; Cersosimo, Maria G.; Folgar, Silvia S.; Giugni, Juan C.; Calandra, Cristian; Paviolo, Juan P. et al. (2016): Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. In: *Neurology* 86 (10), S. 931–938. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002440.

Rajput, A. H.; Robinson, C. A.; Rajput, M. L.; Robinson, S. L.; Rajput, A. (2012): Essential tremor is not dependent upon cerebellar Purkinje cell loss. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 18 (5), S. 626–628. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.01.013.

Ramirez, Joel; Berezuk, Courtney; McNeely, Alicia A.; Scott, Christopher J. M.; Gao, Fuqiang; Black, Sandra E. (2015): Visible Virchow-Robin spaces on magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease patients and normal elderly from the Sunnybrook Dementia Study. In: *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 43 (2), S. 415–424. DOI: 10.3233/JAD-132528.

- Ramona O. Hopkins; Callie J. Beck; David L. Burnett; Lindell K. Weaver; Jeff Victoroff; Erin D. Bigler (2006): Prevalence of White Matter Hyperintensities in a Young Healthy Population. In: *Journal of Neuroimaging* 16 (3), S. 243–251. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2006.00047.x.
- Reith, W.; Haußmann, A. (2018): Bedeutung der Virchow-Robin Räume. In: *Der Radiologe* (2).
- Rincon, Fred; Louis, Elan D. (2005): Benefits and risks of pharmacological and surgical treatments for essential tremor. Disease mechanisms and current management. In: *Expert opinion on drug safety* 4 (5), S. 899–913. DOI: 10.1517/14740338.4.5.899.
- Rizvi, Batool; Narkhede, Atul; Last, Briana S.; Budge, Mariana; Tosto, Giuseppe; Manly, Jennifer J. et al. (2018): The effect of white matter hyperintensities on cognition is mediated by cortical atrophy. In: *Neurobiology of Aging* 64, S. 25–32. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.006.
- ROBIN, C. (1859): Recherches sur quelques particularites de la structure des capillaires de l'encephale. In: *J. Physiol. Homme. Anim.* 2, S. 537–548.
- Roher, Alex; Yu-Min Kuo; Chera Esh; Carmen Knebel; Nicole Weiss; Walter Kalback et al. (2003): Cortical and Leptomeningeal Cerebrovascular Amyloid and White Matter Pathology in Alzheimer's Disease. In: *Mol Med* 9 (3), S. 112–122. DOI: 10.1007/BF03402043.
- Rollins, N. K.; Deline, C.; Morriss, M. C. (1993): Prevalence and clinical significance of dilated Virchow-Robin spaces in childhood. In: *Radiology* 189 (1), S. 53–57. DOI: 10.1148/radiology.189.1.7690491.
- Rouhl, R. P. W.; van Oostenbrugge, R. J.; Knottnerus, I. L. H.; Staals, J. E. A.; Lodder, J. (2008): Virchow-Robin spaces relate to cerebral small vessel disease severity. In: *J Neurol* 255 (5), S. 692–696. DOI: 10.1007/s00415-008-0777-y.
- Sachdev, Perminder; Wen, Wei; Chen, Xiaohua; Brodaty, Henry (2007): Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years. In: *Neurology* 68 (3), S. 214–222. DOI: 10.1212/01.wnl.0000251302.55202.73.
- Satizabal, C. L.; Zhu, Y. C.; Mazoyer, B.; Dufouil, C.; Tzourio, C. (2012): Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly. The 3C-Dijon Study. In: *Neurology* 78 (10), S. 720–727. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318248e50f.
- Scheltens, P.; Barkhof, F.; Leys, D.; Pruvo, J.P.; Nauta, J.J.P.; Vermersch, P. et al. (1993): A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. In: *Journal of the Neurological Sciences* 114 (1), S. 7–12. DOI: 10.1016/0022-510X(93)90041-V.
- Schmidt, R.; Scheltens, Ph; Erkinjuntti, T.; Pantoni, L.; Markus, H. S.; Wallin, A. et al. (2004): White matter lesion progression: a surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. In: *Neurology* 63 (1), S. 139–144. DOI: 10.1212/01.WNL.0000132635.75819.E5.
- Schmidt, Reinhold; Grazer, Anja; Entzinger, Christian; Ropele, Stefan; Homayoon, Nina; Aga Pluta-Fuerst et al. (2011): MRI-detected white matter lesions. Do they really matter? In: *J Neural Transm* 118 (5), S. 673–681. DOI: 10.1007/s00702-011-0594-9.
- Sengul, Yildizhan; Sengul, Hakan S.; Yucekaya, Sevda K.; Yucel, Selma; Bakim, Bahadir; Pazarci, Nevin K.; Özdemir, Gökhan (2015): Cognitive functions, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances: assessment of nonmotor features in young patients with essential tremor. In: *Acta Neurol Belg* 115 (3), S. 281–287. DOI: 10.1007/s13760-014-0396-6.
- Sharifi, Sarvi; Nederveen, Aart; Booij, Jan; van Rootselaar, Anne-Fleur (2014): Neuroimaging essentials in essential tremor. A systematic review. In: *NeuroImage: Clinical* 5, S. 217–231. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.05.003.

- Shen, Ting; Yue, Yumei; Zhao, Shuai; Xie, Juanjuan; Chen, Yanxing; Tian, Jun et al. (2021): The role of brain perivascular space burden in early-stage Parkinson's disease. In: *npj Parkinsons Dis.* 7 (1), S. 12. DOI: 10.1038/s41531-021-00155-0.
- Shibata, Masunari; Ohtani, Ryo; Ihara, Masafumi; Tomimoto, Hidekazu (2004): White Matter Lesions and Glial Activation in a Novel Mouse Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion. In: *Stroke* 35 (11), S. 2598–2603. DOI: 10.1161/01.STR.0000143725.19053.60.
- Skoog, I.; Berg, S.; Johansson, B.; Palmertz, B.; Andreasson, L. A. (1996): The influence of white matter lesions on neuropsychological functioning in demented and non-demented 85-year-olds. In: *Acta neurologica Scandinavica* 93 (2-3), S. 142–148. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1996.tb00190.x.
- Sled, J. G.; Zijdenbos, A. P.; Evans, A. C. (1998): A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. In: *IEEE Trans. Med. Imaging* 17 (1), S. 87–97. DOI: 10.1109/42.668698.
- Srikanth, Velandai; Beare, Richard; Blizzard, Leigh; Phan, Thanh; Stapleton, Jennifer; Chen, Jian et al. (2009): Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls. A prospective population-based study. In: *Stroke* 40 (1), S. 175–180. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.524355.
- Tanner, C. M.; Goldman, S. M.; Lyons, K. E.; Aston, D. A.; Tetrud, J. W.; Welsh, M. D. et al. (2001): Essential tremor in twins. An assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. In: *Neurology* 57 (8), S. 1389–1391. DOI: 10.1212/WNL.57.8.1389.
- Tarvonen-Schröder, S.; Røyttä, M.; Rähä, I.; Kurki, T.; Rajala, T.; Sourander, L. (1996): Clinical features of leuko-araiosis. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 60 (4), S. 431–436. DOI: 10.1136/jnnp.60.4.431.
- Vaillancourt, D. E.; Sturman, M. M.; Metman, L. Verhagen; Bakay, R. A.E.; Corcos, D. M. (2003): Deep brain stimulation of the VIM thalamic nucleus modifies several features of essential tremor. In: *Neurology* 61 (7), S. 919–925. DOI: 10.1212/01.WNL.0000086371.78447.D2.
- van den Heuvel, D. M. J.; Dam, V. H. ten; Craen, A. J. M. de; Admiraal-Behloul, F.; van Es, A. C. G. M.; Palm, W. M. et al. (2006): Measuring longitudinal white matter changes: comparison of a visual rating scale with a volumetric measurement. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 27 (4), S. 875–878. DOI: Study.
- van Straaten, Elisabeth C. W.; Fazekas, Franz; Rostrup, Egill; Scheltens, Philip; Schmidt, Reinhold; Pantoni, Leonardo et al. (2006): Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data. The LADIS study. In: *Stroke* 37 (3), S. 836–840. DOI: 10.1161/01.STR.0000202585.26325.74.
- Virchow, Rud (1851): Ueber die Erweiterung kleinerer Gefäße. In: *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin* 3 (3), S. 427–462. DOI: 10.1007/BF01960918.
- Wardlaw, Joanna M.; Smith, Eric E.; Biessels, Geert J.; Cordonnier, Charlotte; Fazekas, Franz; Frayne, Richard et al. (2013): Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. In: *The Lancet Neurology* 12 (8), S. 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- Waxman, Stephen George; Kocsis, Jeffery D.; Stys, Peter K. (1995): The axon. Structure, function, and pathophysiology. New York: Oxford University Press.

- Weller, Roy O. (1998): Pathology of Cerebrospinal Fluid and Interstitial Fluid of the CNS. Significance for Alzheimer Disease, Prion Disorders and Multiple Sclerosis. In: *J Neuropathol Exp Neurol* 57 (10), S. 885–894. DOI: 10.1097/00005072-199810000-00001.
- Whaley et al. (2007): Essential tremor. Phenotypic expression in a clinical cohort. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 13 (6), S. 333–339. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2006.12.004.
- Whitman, G. T.; Tang, Y.; Lin, A.; Baloh, R. W.; Tang, T. (2001): A prospective study of cerebral white matter abnormalities in older people with gait dysfunction. In: *Neurology* 57 (6), S. 990–994. DOI: 10.1212/WNL.57.6.990.
- Wintjen, Laura; Petermann, Franz (2010): Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI–II). In: *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 58 (3), S. 243–245. DOI: 10.1024/1661-4747.a000033.
- Wuerfel, Jens; Haertle, Mareile; Waiczies, Helmar; Tysiak, Eva; Bechmann, Ingo; Wernecke, Klaus D. et al. (2008): Perivascular spaces—MRI marker of inflammatory activity in the brain? In: *Brain* 131 (9), S. 2332–2340. DOI: 10.1093/brain/awn171.
- Yoshita, M.; Fletcher, E.; Harvey, D.; Ortega, M.; Martinez, O.; Mungas, D. M. et al. (2006): Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. In: *Neurology* 67 (12), S. 2192–2198. DOI: 10.1212/01.wnl.0000249119.95747.1f.
- Young, V. G.; Halliday, G. M.; Kril, J. J. (2008): Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. In: *Neurology* 71 (11), S. 804–811. DOI: 10.1212/01.wnl.0000319691.50117.54.
- Zhang, Changqing; Chen, Qidong; Wang, Yilong; Zhao, Xingquan; Wang, Chunxue; Liu, Liping et al. (2014): Risk Factors of Dilated Virchow-Robin Spaces Are Different in Various Brain Regions. In: *PloS one* 9 (8). DOI: 10.1371/journal.pone.0105505.
- Zhang, E. T.; Richards H. K.; Kida, S.; WELLER, R. O. (1992): Directional and compartmentalised drainage of interstitial fluid and cerebrospinal fluid from the rat brain. In: *Acta Neuropathol* 83 (3), S. 233–239. DOI: 10.1007/BF00296784.
- Zhu, Yi-Cheng; Tzourio, Christophe; Soumaré, Aïcha; Mazoyer, Bernard; Dufouil, Carole; Chabriat, Hugues (2010): Severity of Dilated Virchow-Robin Spaces Is Associated With Age, Blood Pressure, and MRI Markers of Small Vessel Disease. In: *Stroke* 41 (11), S. 2483–2490. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.591586.

## Anhang

### Anhang 1: Beurteilungsbogen für die Scheltens- und Fazekas-Skala

Beurteilungsbogen für WML, Studie ET

ET-Nr. \_\_\_\_\_

#### SCHELTS SCORE für Hirn Links/ Rechts

Region	Links	Rechts
<b>Periventricular hyperintensities (PVH 0-6)</b>		
Caps occipital		
Caps frontal		
Bands lateral ventricles		
<b>White matter matter hyperintensities (WMH 0-24)</b>		
Frontal		
Parietal		
Occipital		
Temporal		
<b>Basal ganglia hyperintensities (BG 0-30)</b>		
Nucleus caudatus		
Putamen		
Globus Pallidus		
Thalamus		
Capsula interna		
<b>Infra tentorial foci of hyperintensity (ITF 0-24)</b>		
Cerebellum		
Mesencephalon		
Pons		
Medulla		

#### SCHELTS SCORE für das gesamte Hirn

Region	Score gesamtes Hirn
<b>Periventricular hyperintensities (PVH 0-6)</b>	
Caps occipital	
Caps frontal	
Bands lateral ventricles	
<b>White matter matter hyperintensities (WMH 0-24)</b>	
Frontal	
Parietal	
Occipital	
Temporal	
<b>Basal ganglia hyperintensities (BG 0-30)</b>	
Nucleus caudatus	
Putamen	
Globus Pallidus	
Thalamus	
Capsula interna	
<b>Infra tentorial foci of hyperintensity (ITF 0-24)</b>	
Cerebellum	
Mesencephalon	
Pons	
Medulla	

#### FAZEKAS Rating Scale

Periventricular Lesions		Gesamtes Hirn
0	No lesions	
1	Caps or thin halo	
2	Smooth halo	
3	Extension into the WM	
White matter Lesions		
0	No lesions	
1	Punctate foci	
2	Beginning confluence of foci	
3	Large confluent areas	

#### Periventrikulär (PVH): 0-6

##### Kappen/ Bänder:

- frontal 0-2
- occipital 0-2
- Bänder an den Seitenventrikeln 0-2

##### Supratentoriell (WMH): 0-24

- Frontal 0-6
- Parietal 0-6
- Occipital 0-6
- Temporal 0-6

##### Infratentoriell (ITF): 0-24

- Cerebellum 0-6
- Mesencephalon 0-6
- Pons 0-6
- Medulla 0-6

##### Basalganglien (BG): 0-24

- Nucleus caudatus 0-6
- Putamen 0-6
- Globus pallidus 0-6
- Thalamus 0-6
- Capsula interna 0-6

0: keine

1: ≤5 mm

2: >5 mm, <10mm

*Cave: PVH >10mm werden als WMH gezählt!*

0: keine

1: <3 mm, n≤5

2: <3mm, n≥6

3: 4-10mm, n≤5

4: 4-10mm, n≥6

5: ≥11mm, n≥1

6: konfluierend

## Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde unter der Betreuung von Dr. med. Jos Steffen Becktepe sowie unter Prof. Dr. Dr. h.c. Günther Deuschl in der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, erstellt.

Der Doktorand Johannes Busse war seit 2017 an der Planung und Durchführung dieser Studie beteiligt. Besondere Tätigkeitsschwerpunkte waren hierbei die Rekrutierung der Probanden, die Durchführung der Messungen sowie die weitere Datenerhebung. Im weiteren Verlauf gehörten insbesondere die vollständige manuelle Auswertung der MRTs in Hinblick auf die VRS und WMH anhand der vorgestellten Skalensysteme zu seinen Aufgaben.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden am 28. Juni 2021 in *Frontiers in Neurology* publiziert. Auch hierbei war er am Schreiben des Manuskripts beteiligt.

*Becktepe JS, Busse J, Jensen-Kondering U, Toedt I, Wolff S, Zeuner KE, Berg D, Granert O and Deuschl G (2021) White Matter Hyperintensities Are Associated With Severity of Essential Tremor in the Elderly. Front. Neurol. 12:694286. doi: 10.3389/fneur.2021.694286*

Diese Doktorarbeit wurde vom Doktoranden selbstständig erstellt. Die Fragestellung wurde unter Anleitung gemeinsam entwickelt, die statistischen Analysen zu den VRS selbstständig durchgeführt und die Diskussion über den Schwerpunkt in der Publikation hinaus selbstständig ergänzt.

Es wurden keine weiteren als die in diesem Manuskript angegebenen Quellen verwendet.

Flensburg, den 21.10.2023

Johannes Busse

## Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Jos Steffen Becktepe für seine stetige Unterstützung, die konstruktive Kritik sowie die kompetente Betreuung bei dieser Arbeit bedanken. Gleiches gilt auch für meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Günther Deuschl, der mit seiner großen Erfahrung immer wieder neue Impulse gesetzt hat.

Auch Dipl.-Inf. Oliver Granert gilt für die umfassende Hilfe und seinen unermüdlichen Einsatz bei der technischen Umsetzung unserer Studie mein Dank. Auch Dipl.-Phys. Stephan Wolff danke ich für die Erstellung der qualitativ hochwertigen MRT-Daten.

Priv.-Doz. Dr. med. Ulf Jensen-Kondering danke ich für die Unterstützung und die Anleitung bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen.

Frau Prof. Dr. Daniela Berg danke ich für die guten Rahmenbedingungen in ihrer Klinik und darüber hinaus auch für die gute Zusammenarbeit bei der Umsetzung der Konzertabende mit dem Medizinerchor und -Orchester.

Auch danke ich allen Patientinnen und Patienten sowie den sonstigen Teilnehmerinnen und Teilnehmern für ihre Zeit, bei dieser Studie mitzuwirken.

Auch danke ich meinen Eltern, Dorothee und Dirk Busse, für die immerwährende Unterstützung während meines Studiums. Zuletzt danke ich auch meiner Freundin Tatjana Loisa Heinze für die gegenseitige Hilfe, die Bereitschaft zum Korrekturlesen sowie die großartige Studienzeit in Kiel.