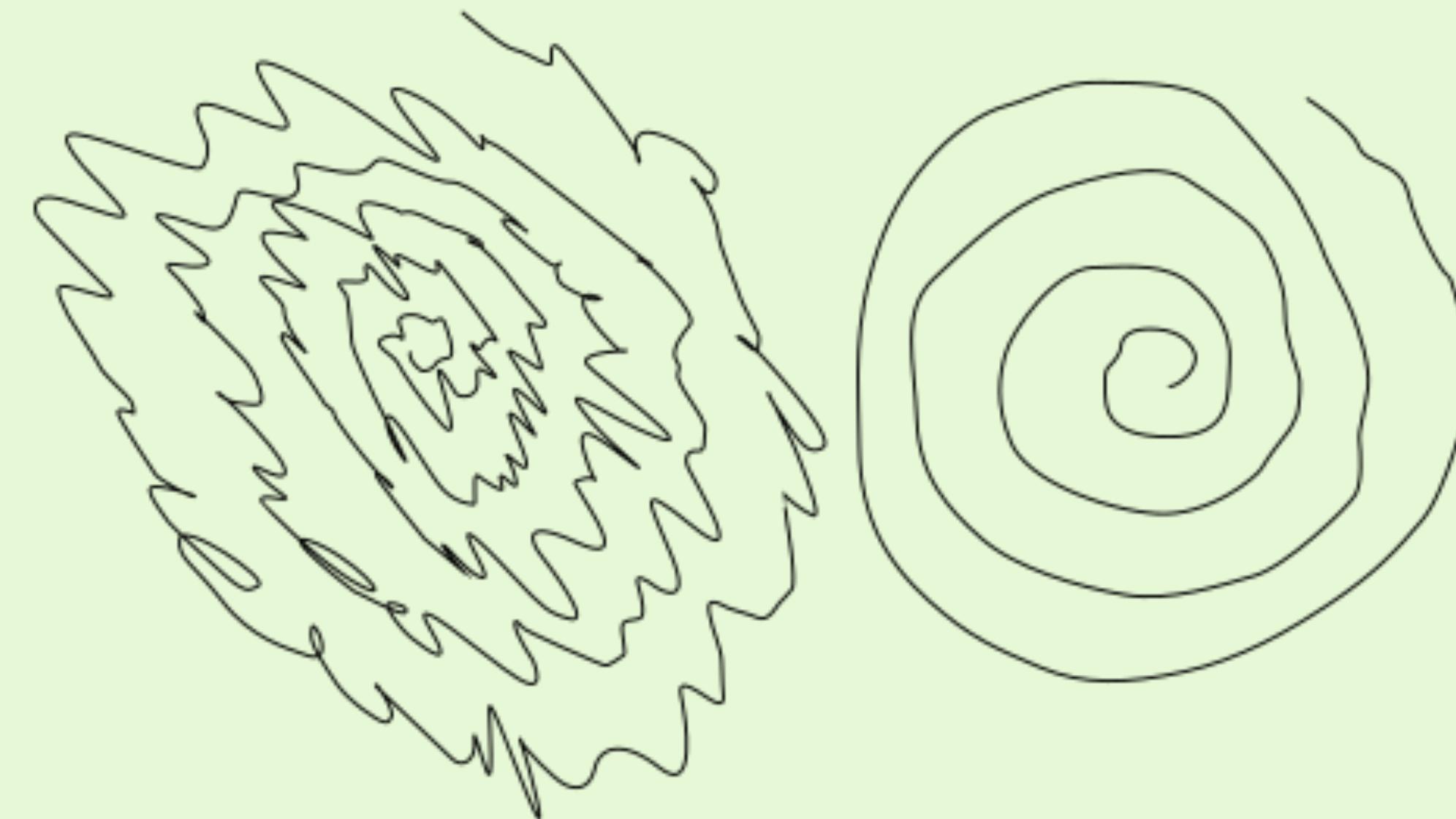


# **Einfluss sensorischen Feedbacks auf den Tremor bei Patient\*innen mit Essentiellem Tremor**



**MASTERARBEITS-EXPOSÉ-VORTRAG VON MERLE SCHUCKART, 21.2.2022**

# Was ist ein Essentieller Tremor (ET)?

- bilateraler **Aktionstremor** der oberen Extremitäten, teilweise auch Kopfbereich oder untere Extremitäten
- Tremorfrequenz zwischen 4-12 Hz, sinkt mit steigendem Alter
- Dauer mind. 3 Jahre
- ET plus: ET + neurologische Zusatzsymptome
- starke Beeinträchtigung im Alltag, erhöhte Mortalität
- Prävalenz:
  - ca. 0.4% in der Gesamtbevölkerung
  - ca. 4% bei Menschen über 40 Jahren
  - ca. 21.7% bei Menschen über 95 Jahren
- Fehldiagnosen: Bei 37 - 50 % der ET-Patient\*innen liegt eigentlich andere Störung vor

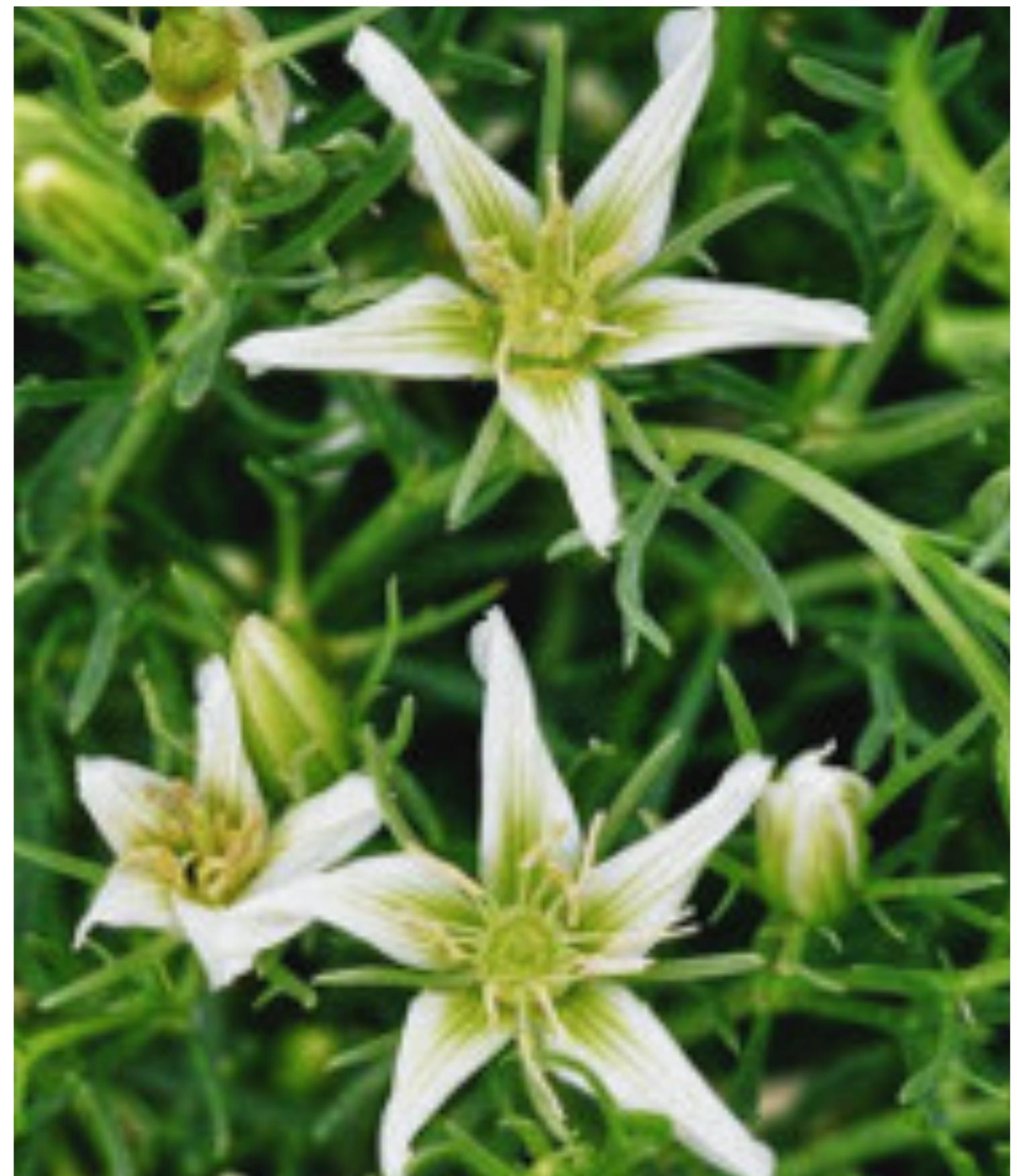
# Wie entstehen die Tremorsymptome beim ET?

- I. künstliche Erzeugung von Symptomen in Modellorganismen
- II. post-mortem Studien
- III. Neuroimaging-Studien

# Wie entstehen die Tremorsymptome beim ET?

- I. künstliche Erzeugung von Symptomen in Modellorganismen:  
**Das Harmalin-Modell**
  
- II. post-mortem Studien
  
- III. Neuroimaging-Studien

Abbildung I  
Steppenraute



Steppenraute, o.D:

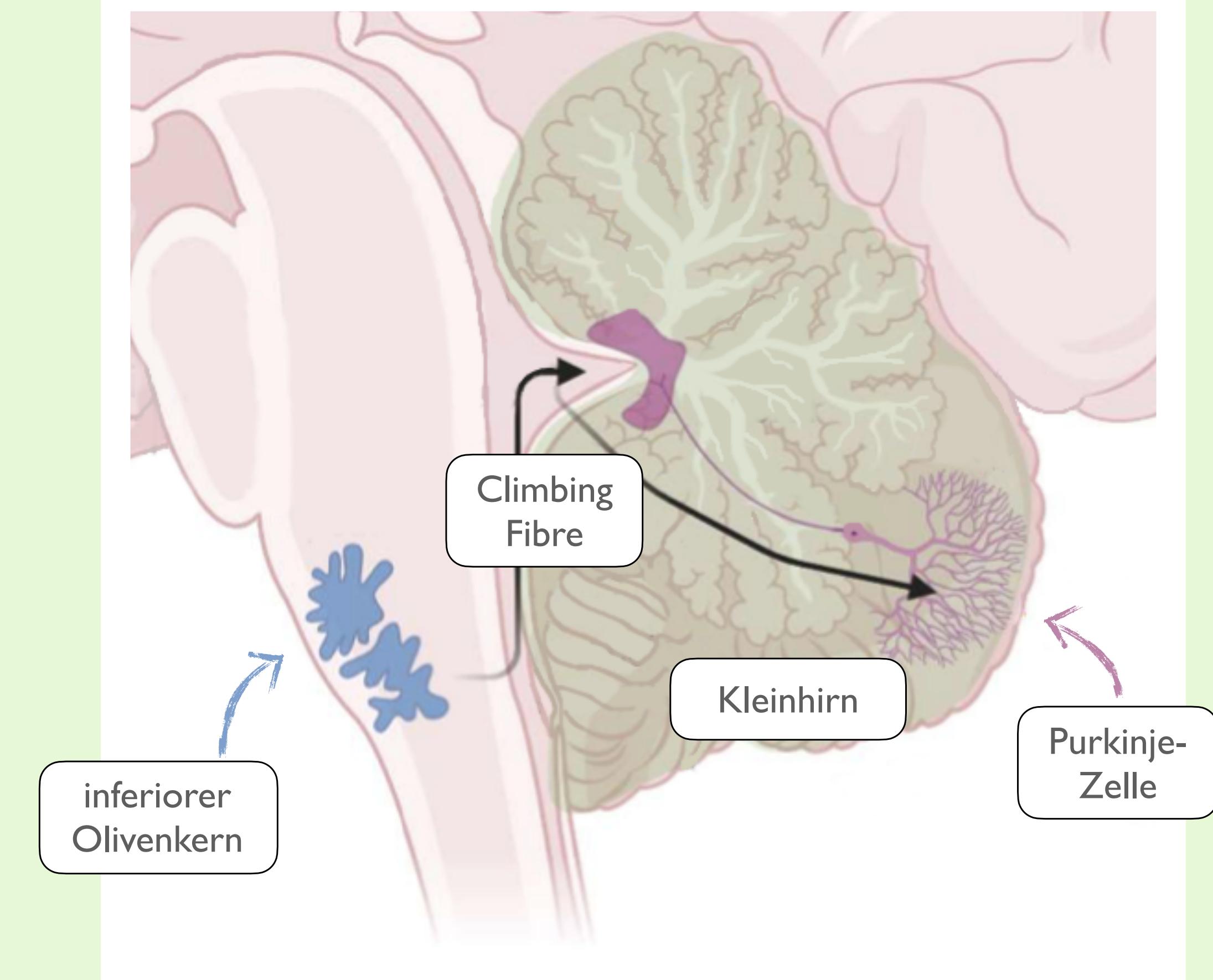
# Wie entstehen die Tremorsymptome beim ET?

I. künstliche Erzeugung von Symptomen in Modellorganismen:  
**Das Harmalin-Modell**

II. post-mortem Studien

III. Neuroimaging-Studien

Abbildung 2  
Modulierender Einfluss von Climbing Fibres auf Purkinje-Zellen des Kleinhirns.



Anmerkungen. Abbildung adaptiert von Portable neuroimaging guided non-invasive brain stimulation of cortico- cerebello-thalamo-cortical loop in substance use disorder (S. 4) von Walia, Ghosh, Singh & Dutta, 2021

# Wie entstehen die Tremorsymptome beim ET?

I. künstliche Erzeugung von Symptomen in Modellorganismen

II. post-mortem Studien

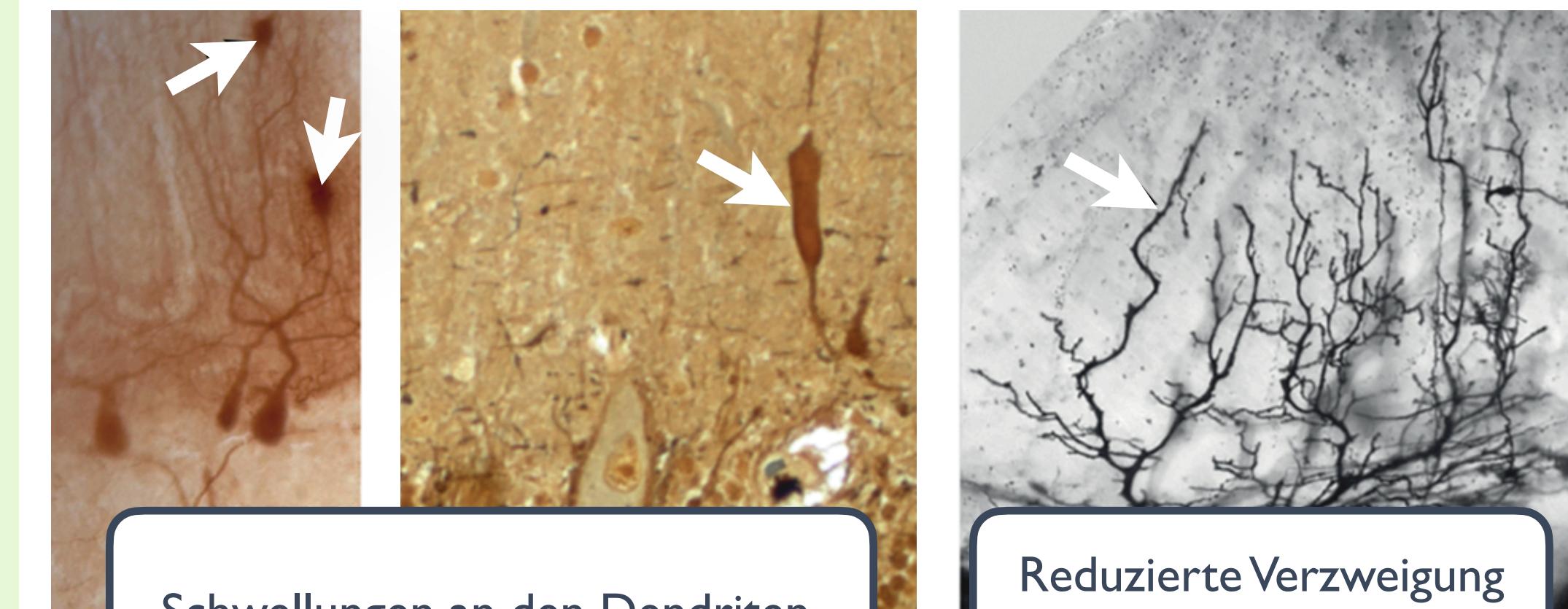
- Kleinhirn
- Locus coeruleus

III. Neuroimaging-Studien

Abbildung 3  
Pathologische Veränderungen im Kleinhirn von Menschen mit Kleinhirn-ET



Torpedos (Schwellungen an den Axonen)



Schwellungen an den Dendriten

Reduzierte Verzweigung der Dendriten

Anmerkungen. Abbildung adaptiert von *Essential tremor pathology: neurodegeneration and reorganization of neuronal connections* (S. 74) von Louis & Faust, 2020

# Wie entstehen die Tremorsymptome beim ET?

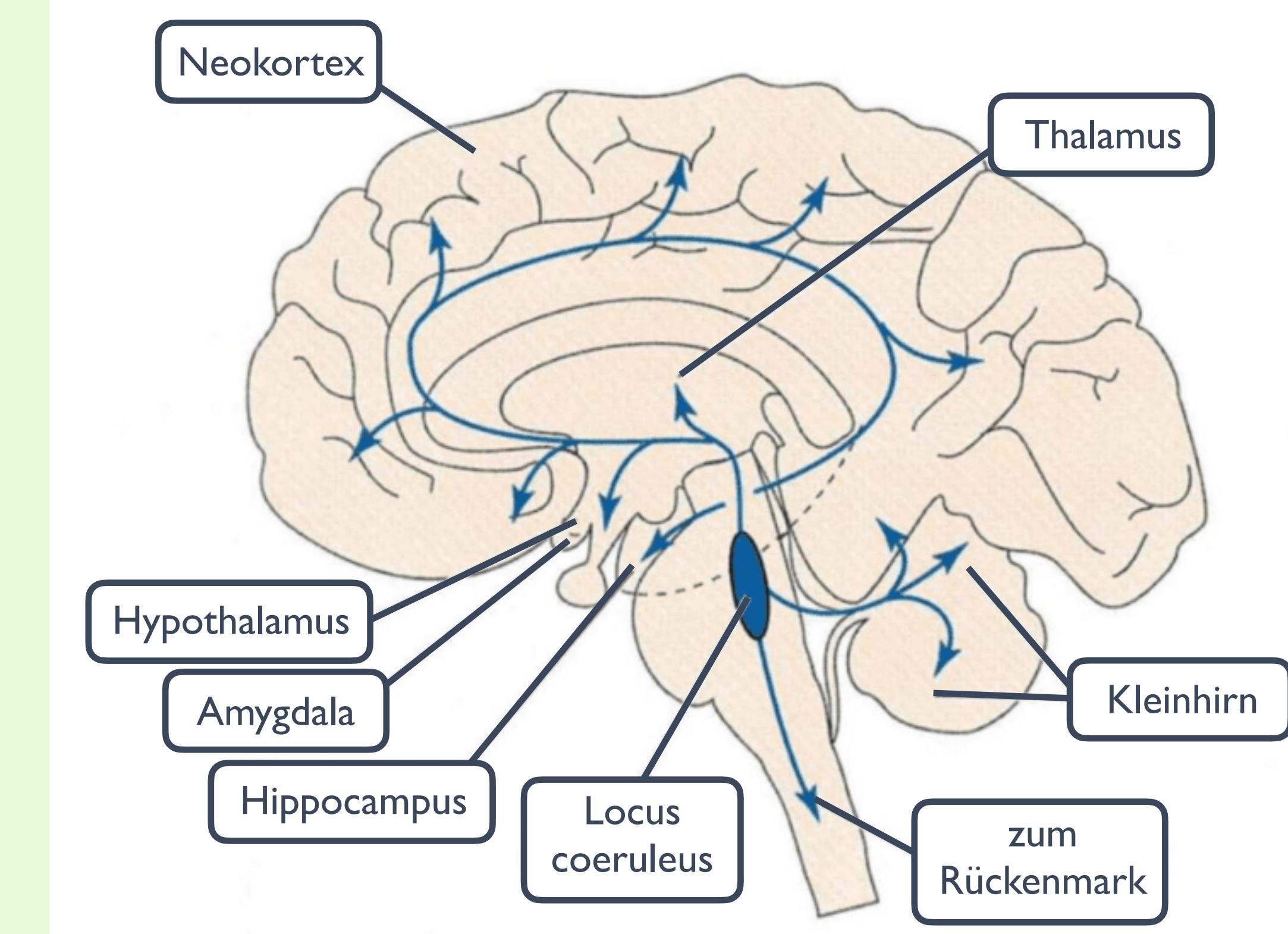
I. künstliche Erzeugung von Symptomen in Modellorganismen

II. post-mortem Studien

- Kleinhirn
- **Locus coeruleus:**  
→ Lewy-Körper

III. Neuroimaging-Studien

Abbildung 4  
Locus coeruleus.



Locus coeruleus. (o. D.)

# Wie entstehen die Tremorsymptome beim ET?

I. künstliche Erzeugung von Symptomen in Modellorganismen

II. post-mortem Studien

- **Kleinhirn**
- **Locus coeruleus**

III. Neuroimaging-Studien

Tabelle 2  
Befunde von Louis & Faust, 2020

	Essentieller Tremor (ET)	
	mit neurodegenerativen Veränderungen des Kleinhirns	mit neurodegenerativen Veränderungen des Locus coeruleus
Krankheits-Onset?	früh	spät
familiäre Häufung?	Ja	Nein
Neurologische Zusatz-Symptome (ET plus)?	Ja	Nein
Symptomreduktion durch Ethanol / Primidon / Propanolol?	Ja	Nein
Prozentualer Anteil an allen ET-Patient*innen	ca. 75.8 %	24.2 %

# Wie entstehen die Tremorsymptome beim ET?

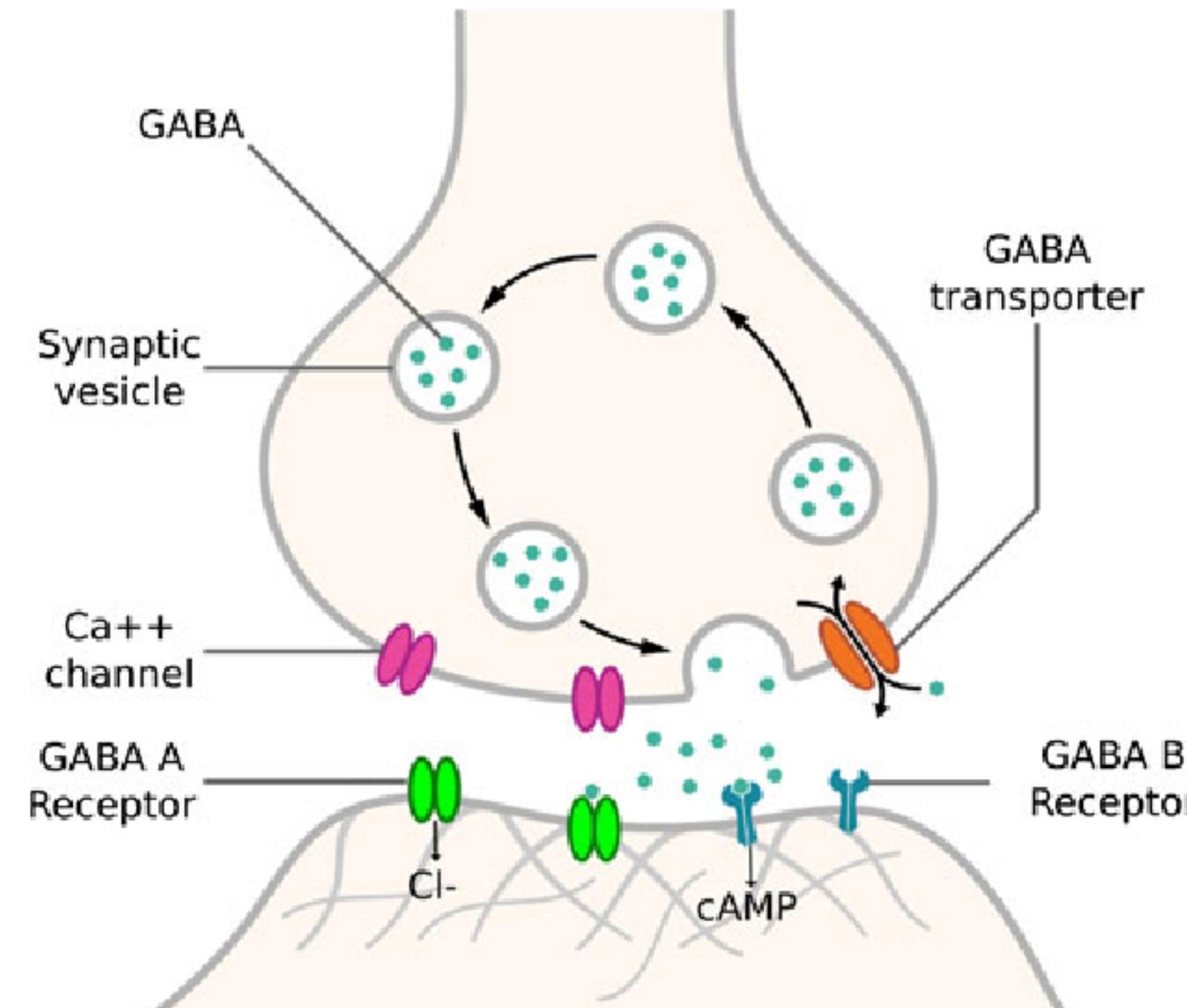
I. künstliche Erzeugung von Symptomen in Modellorganismen

II. post-mortem Studien

III. Neuroimaging-Studien:

- **GABA-Hypothese**
- **Netzwerk-Hypothese**

Abbildung 5  
Ausschüttung von GABA in einer Synapse



Anmerkungen: Abbildung aus *Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Neurochemical Evidence* (S. 245) von Marin-Lahoz & Gironell, 2015

# Wie entstehen die Tremorsymptome beim ET?

- I. künstliche Erzeugung von Symptomen in Modellorganismen
- II. post-mortem Studien
- III. Neuroimaging-Studien:
  - **GABA-Hypothese**
  - **Netzwerk-Hypothese**

Hinweise auf ein defizitäres GABAerges System:

- I. Tremormedikamente wirken auf das GABAerge System
- II. Geringere GABA-Konzentrationen im Blut bei ET
- III. Reduktion von GABA-Rezeptoren im Kleinhirn
- IV. GABAerge Neuronen im LC signifikant reduziert bei Patient\*innen mit LC-ET

# Wie entstehen die Tremorsymptome beim ET?

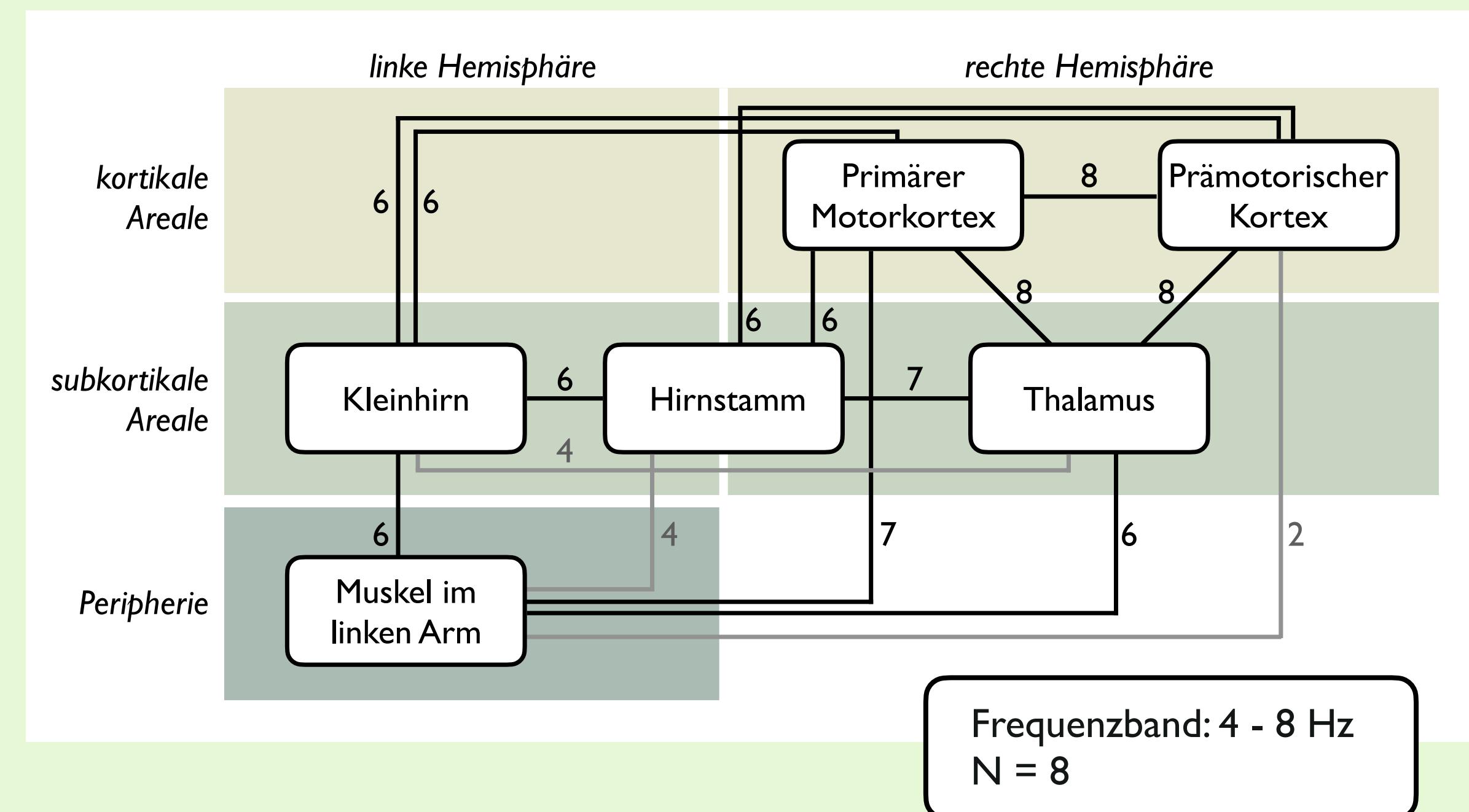
## I. künstliche Erzeugung von Symptomen in Modellorganismen

## II. post-mortem Studien

## III. Neuroimaging-Studien:

- **GABA-Hypothese**
- **Netzwerk-Hypothese**

Abbildung 1  
Grafische Darstellung der Kohärenzen aus der Studie von Schnitzler et al. (2009)



## Wie entstehen die Tremorsymptome beim ET?

- Tremor reduziert bei geschlossenen Augen
- Taktiles / visuelles Feedback —> stärkerer Tremor

—> Sind auch sensorische kortikale Areale in das Tremornetzwerk eingebunden?

—> Studie von Archer et al. (2018)

# Wie wirkt sensorisches Feedback auf den Tremor?

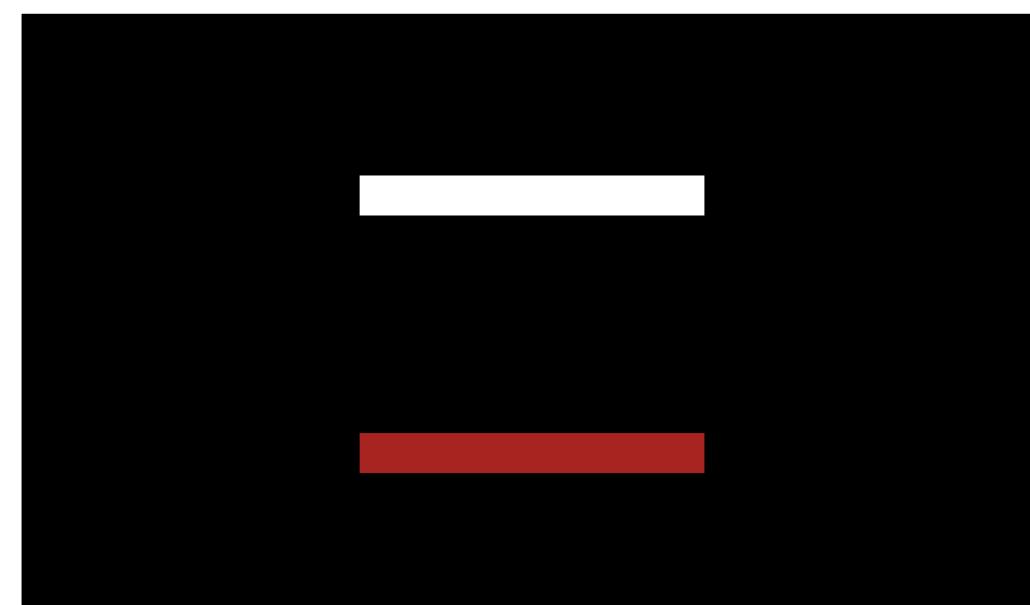
fMRT + Kraftsensor

37 VPn:  
19 ET-Patient\*innen  
18 Controls

Ergebnis:  
mehr visuelles Feedback  
führt zu stärkerem Tremor

Abbildung 8  
Aufbau des Experiments von Archer et al., 2018

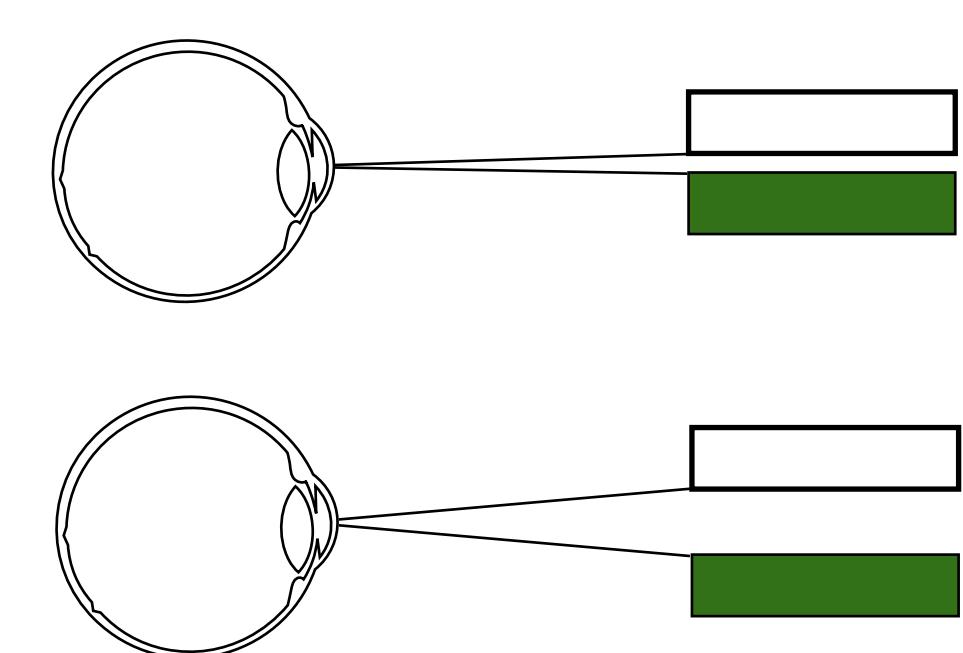
2 Tasks (high & low visual feedback), je 9 Trials: 5x Rest & 4x Force



Rest: 30 s



Force: 30 s



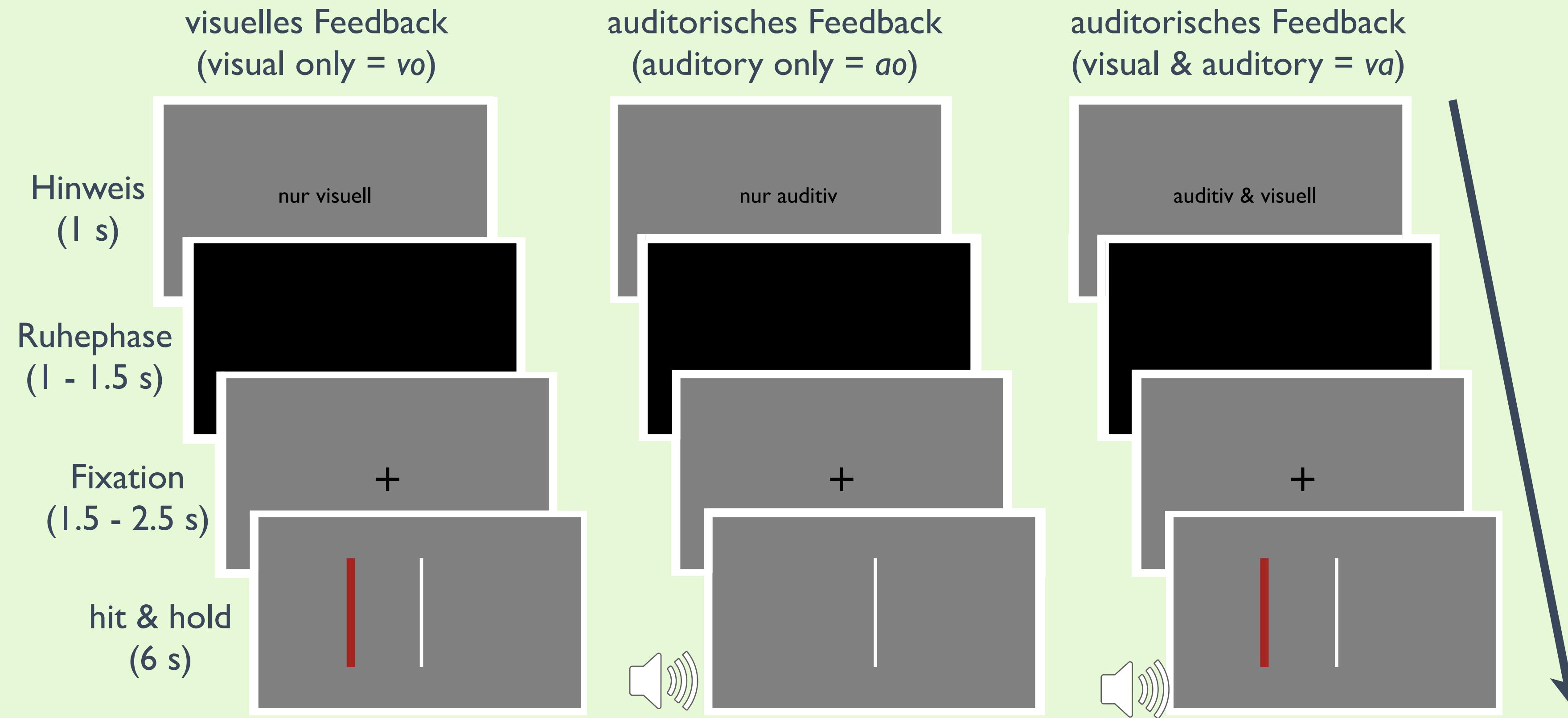
Wie stark bewegt sich  
der Balken?

- 2 Einflussfaktoren:
- Kraft der VP (konstant 15% MVC)
  - visual gain ( $0.039^\circ$  oder  $6,9^\circ$ )

# Erweiterte Replikation des Archer-Papers

→ Idee (von Julius, nicht von mir):  
UV Feedback mit 3 Stufen: visuell, auditorisch, audiovisuell

Abbildung 9  
Aufbau des Experiments von Julius

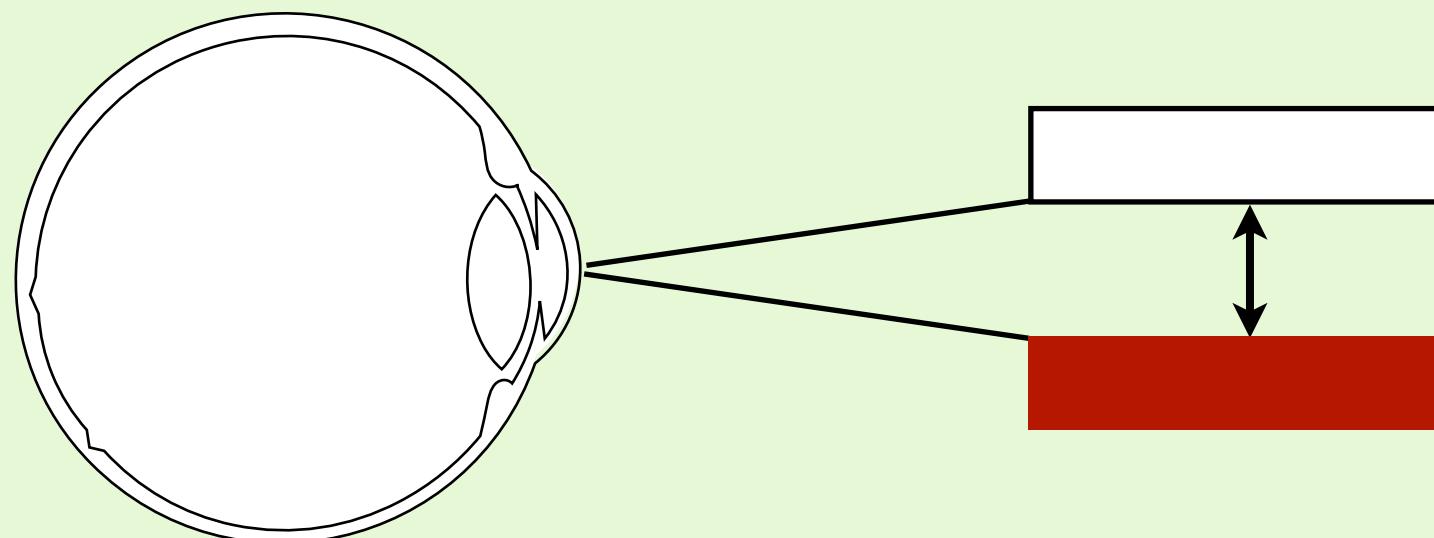
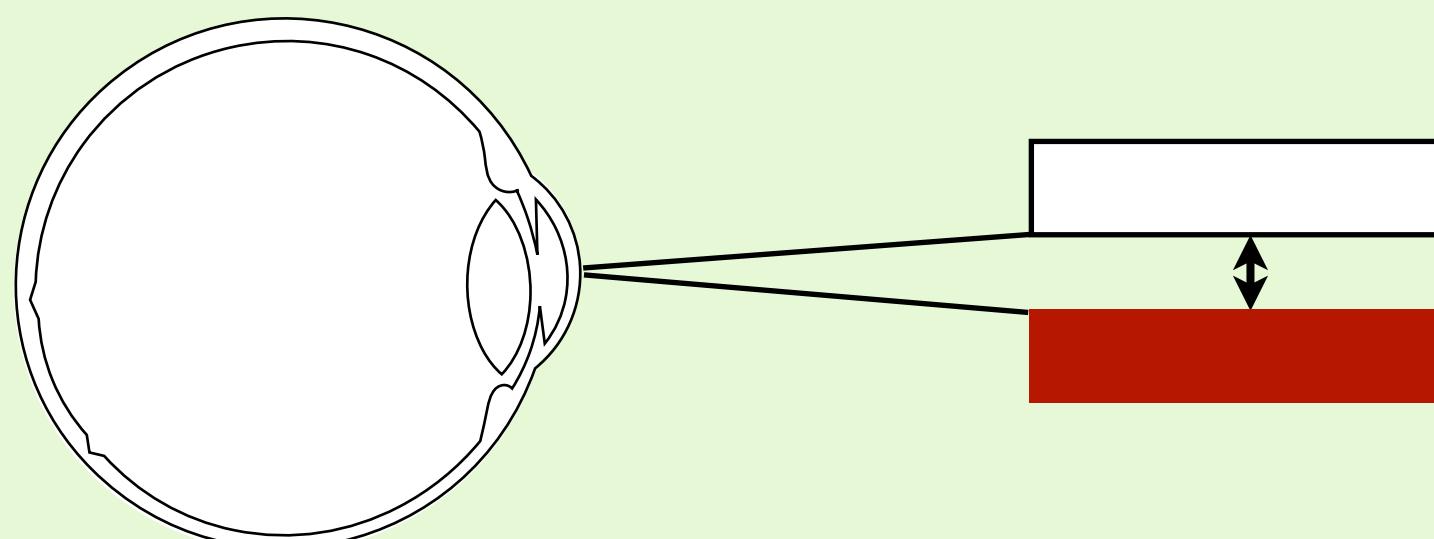


# Erweiterte Replikation des Archer-Papers

Weitere Änderungen im Vergleich  
zur Originalstudie:

- EEG statt fMRT
- mehr (kürzere) Trials: 3 Blöcke à 40 Trials,  
davon 1 Block passive Bedingung
- *visual gain* statt in 2 Stufen (0.039 und  
 $6,9^\circ$ ) als kontinuierliche Variable:  
 $0.8^\circ$  -  $13^\circ$  Sehwinkel
- mind. notwendige Kraft zum Bewegen  
des Balkens in jedem Trial entweder  
20%, 25% oder 30% der Maximalkraft

Abbildung 10  
Manipulation der Variable „visual gain“ bei Archer et al., 2018



## *Erweiterte Replikation des Archer-Papers*

UVn:

Feedback-Bedingung (3 Stufen: ao, vo, va)  
sfc (20%, 25%, 30% der Maximalkraft)

Störvariable, die kontrolliert wird: visual gain

AVn:

Kraftsensor-Daten (Summe der Power zwischen 4-12 Hz in jedem Trial)  
EEG-Daten (Power in jedem Trial an jeder Frequenz (4-35 Hz) & Channel)

## *Erweiterte Replikation des Archer-Papers*

### Stichprobe:

- Mind. 15 Patient\*innen des UKSH Kiel mit ausgeprägtem ET
- Ausschlusskriterien:
  - Minderjährigkeit
  - Tremormedikation vorher nicht abgesetzt
  - vor der Testung Alkohol, Kaffee, Drogen oder Nikotin konsumiert
  - Hör- / Sehstörungen
  - Experiment offensichtlich nicht verstanden / falsch bearbeitet

# Hypothesen

- 1 Replikation des Befunds von Archer et al.: Je niedriger der sfc (niedriger sfc = viel Feedback), desto stärker sollte in der visuellen Feedback-Bedingung der Tremor sein und desto höher die aufsummierter Power zwischen 4-12 Hz:  
 $H1: \mu_{\Sigma Power\_vo\_30\%} < \mu_{\Sigma Power\_vo\_25\%} < \mu_{\Sigma Power\_vo\_20\%}$
- 2a Falls auditorische Areale in das Tremornetzwerk eingebunden sind, sollten auditorisches und visuelles Feedback über sfc-Bedingungen hinweg zu einem ähnlich starkem Tremor führen:  
 $H1: \mu_{\Sigma Power\_vo} \neq \mu_{\Sigma Power\_ao}$
- 2b und 2c Multisensorische Informationen sind aussagekräftiger als unisensorische und führen daher vermutlich über sfc-Bedingungen hinweg zu einem stärkeren Tremor als unisensorische Informationen:  
 $H1: \mu_{\Sigma Power\_ao} < \mu_{\Sigma Power\_va}$   
 $H1: \mu_{\Sigma Power\_vo} < \mu_{\Sigma Power\_va}$

# Hypothesen

Ib und Ic Falls auch auditorisches Feedback modulierend auf den Tremor wirkt, sollte auch ein höherer sfc zu einem stärkeren Tremor führen. Der gleiche Effekt sollte für multisensorisches Feedback gezeigt werden können:

$$H1: \mu_{\Sigma Power\_ao\_30\%} < \mu_{\Sigma Power\_ao\_25\%} < \mu_{\Sigma Power\_ao\_20\%}$$

$$H1: \mu_{\Sigma Power\_va\_30\%} < \mu_{\Sigma Power\_va\_25\%} < \mu_{\Sigma Power\_va\_20\%}$$

-----

Was muss ich also testen?

Hypothesen 1a, Ib und Ic: Interaktionseffekt Feedback x sfc

Hypothesen 2a, 2b und 2c: Haupteffekt Feedback

→ zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung, 5%-Niveau

→ post-hoc: ein- bzw. zweiseitige t-Tests für abhängige Stichproben, 5%- bzw. 20%-Niveau

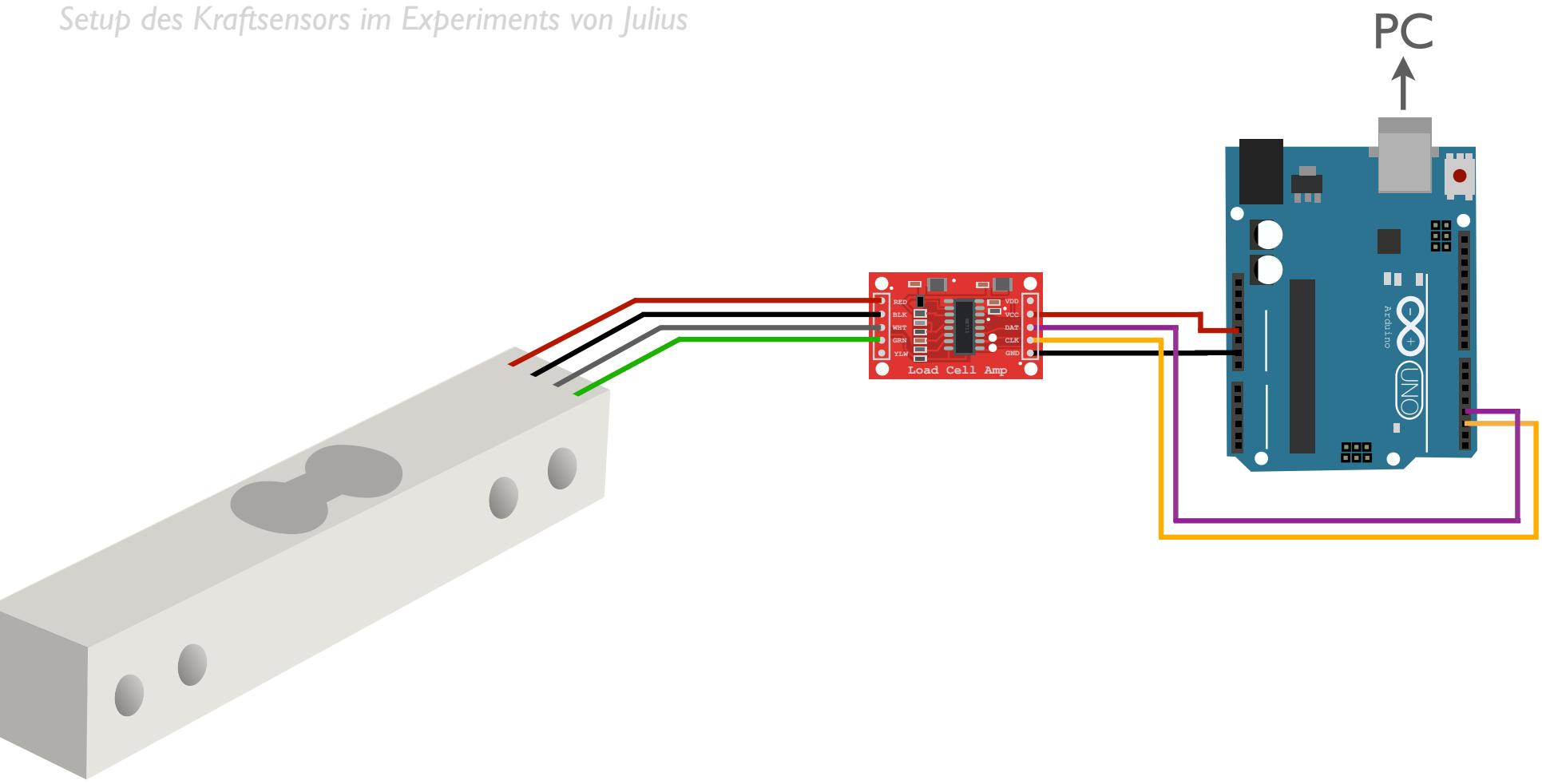
→ bei Verletzung der Verteilungsvoraussetzungen ggf. Rang-Transformation vor dem Testen

# Analyse-Pipeline für die Kraftsensor-Daten

## Probleme:

1. Daten werden nicht kontinuierlich aufgezeichnet, d.h. fehlende Daten zwischen den Trials
2. „Aussetzer“ von 1-2 Samples innerhalb der Trials
3. VPn vergessen manchmal den Kraftsensor zu drücken

Abbildung 12  
Setup des Kraftsensors im Experiments von Julius



# Analyse-Pipeline für die Kraftsensor-Daten

## Probleme:

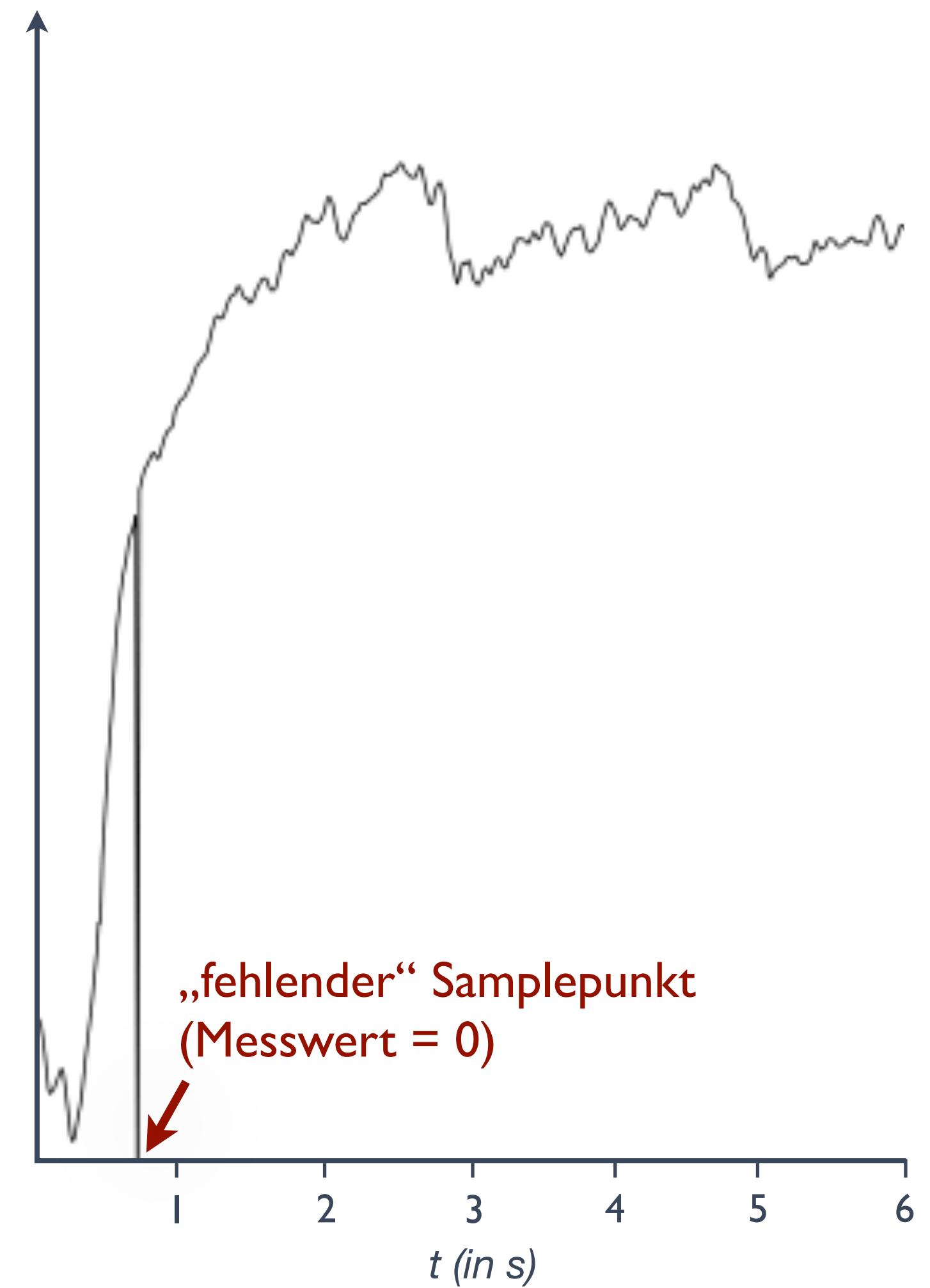
1. *Daten werden nicht kontinuierlich aufgezeichnet, d.h. generell keine Daten zwischen den Trials*  
→ Lösung: *Daten direkt als Epochen einlesen*
2. „Aussetzer“ von 1-2 Samples innerhalb der Trials
3. VPn vergessen manchmal den Kraftsensor zu drücken

# Analyse-Pipeline für die Kraftsensor-Daten

## Probleme:

1. Daten werden nicht kontinuierlich aufgezeichnet, d.h. generell keine Daten zwischen den Trials
2. „Aussetzer“ von 1-2 Samples innerhalb der Trials
3. VPn vergessen manchmal den Kraftsensor zu drücken

Abbildung 13  
Fehlender Sammelpunkt

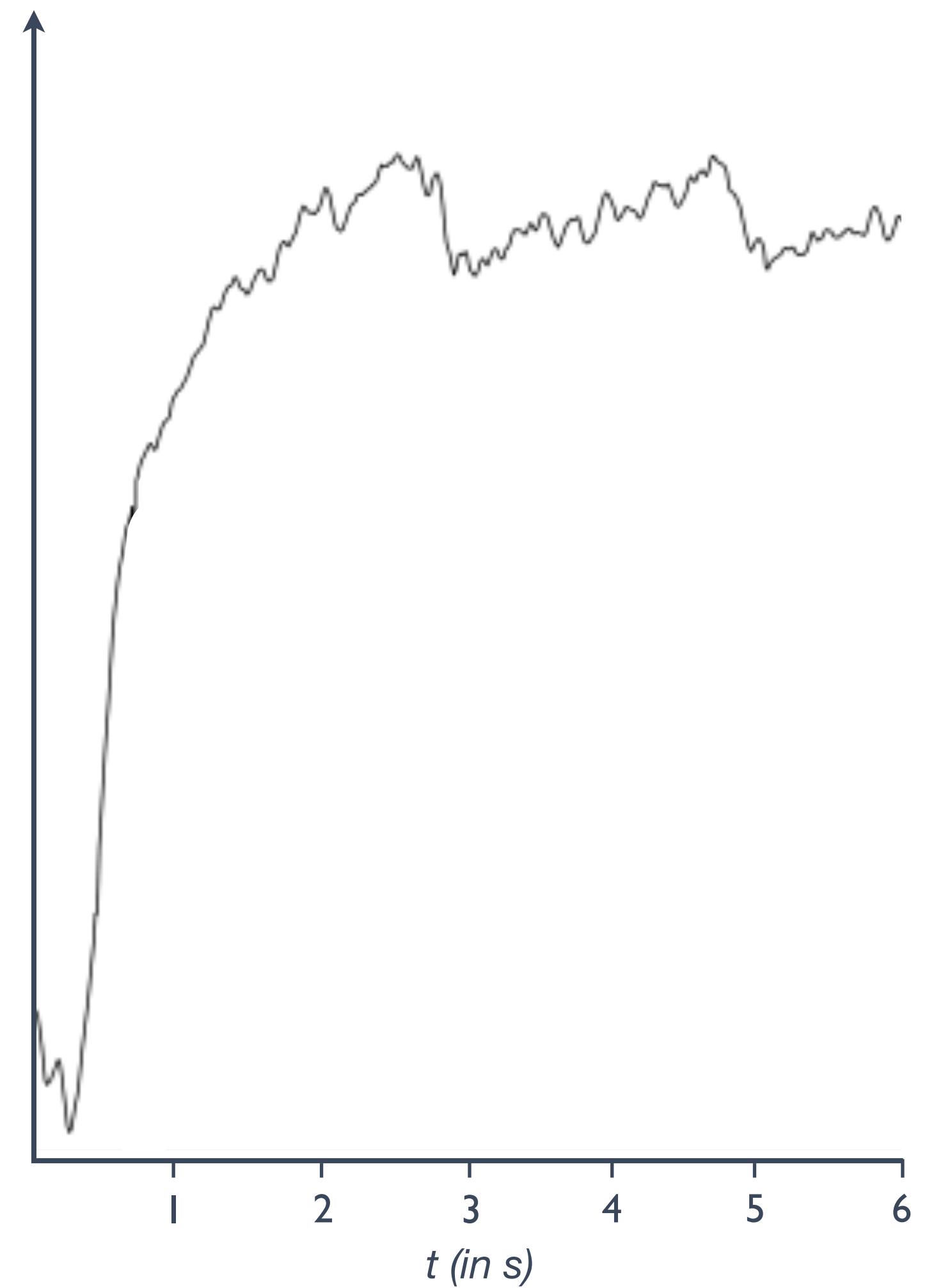


# Analyse-Pipeline für die Kraftsensor-Daten

## Probleme:

1. Daten werden nicht kontinuierlich aufgezeichnet, d.h. generell keine Daten zwischen den Trials
2. „Aussetzer“ von 1-2 Samples innerhalb der Trials  
→ Lösung: **Hampel-Filter**
3. VPn vergessen manchmal den Kraftsensor zu drücken

Abbildung 14  
Hampel-Filter

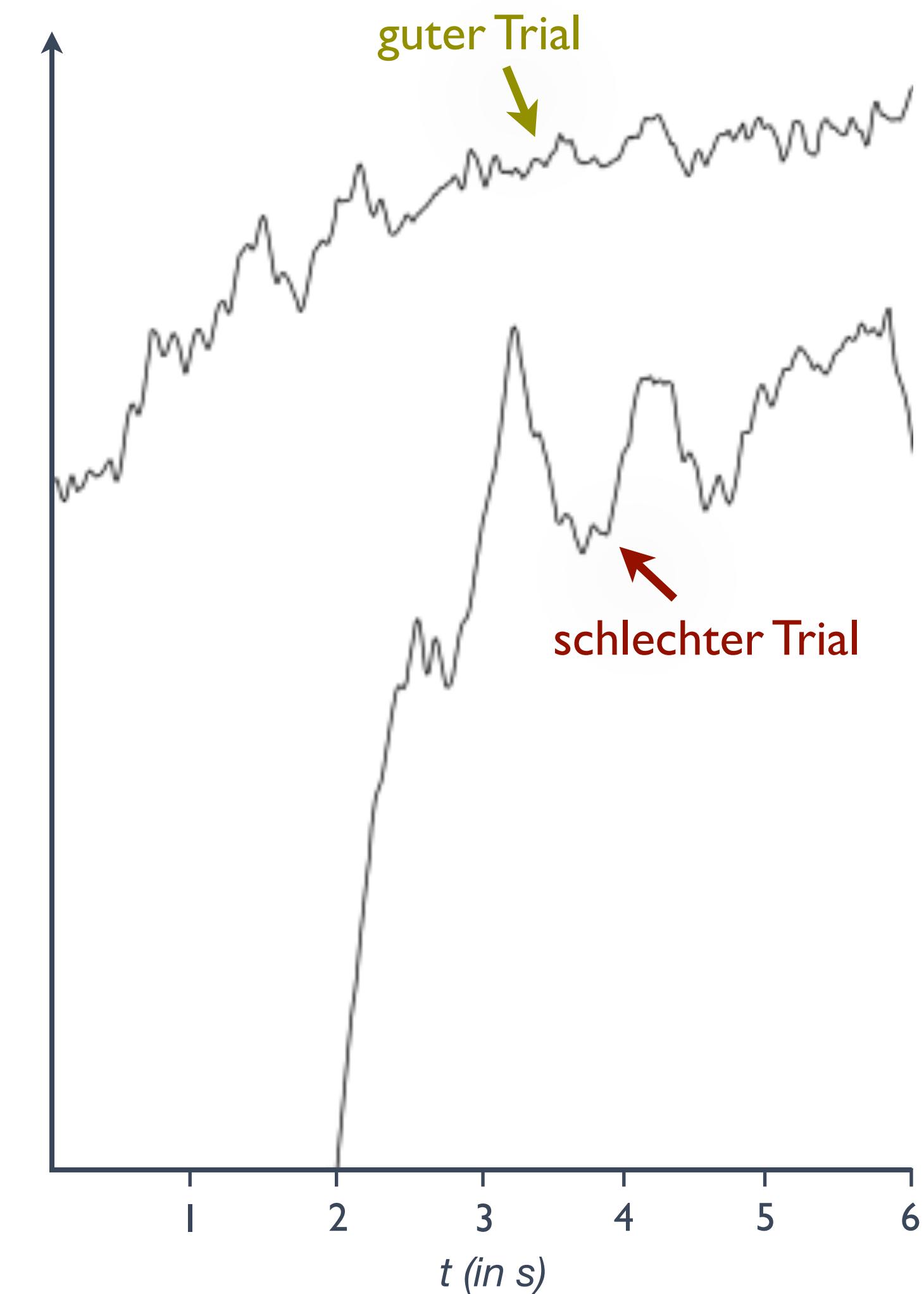


# Analyse-Pipeline für die Kraftsensor-Daten

## Probleme:

1. Daten werden nicht kontinuierlich aufgezeichnet, d.h. generell keine Daten zwischen den Trials
2. „Aussetzer“ von 1-2 Samples innerhalb der Trials
3. VPn vergessen manchmal den Kraftsensor zu drücken

Abbildung 15  
Ausschluss von Trials

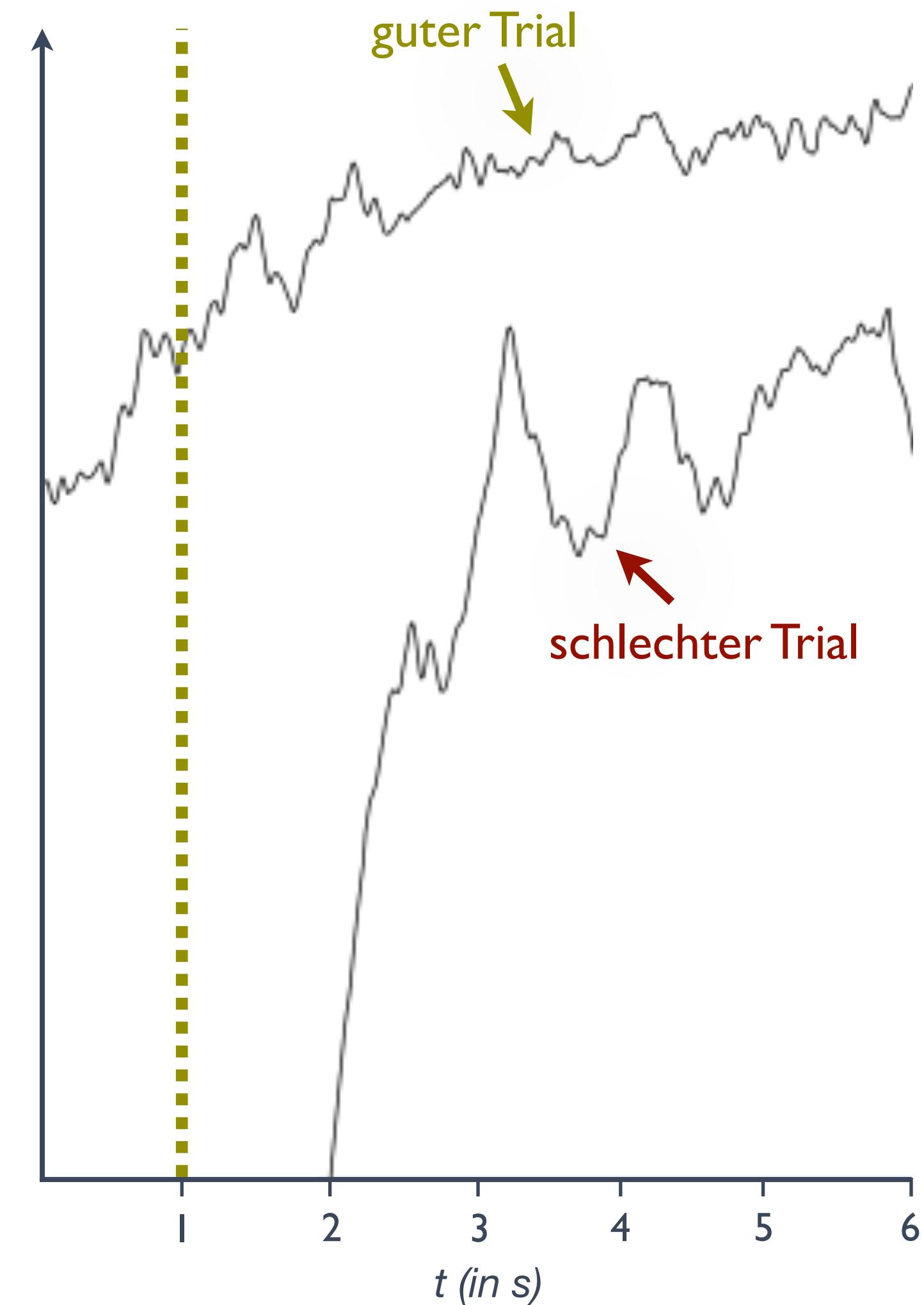


# Analyse-Pipeline für die Kraftsensor-Daten

## Probleme:

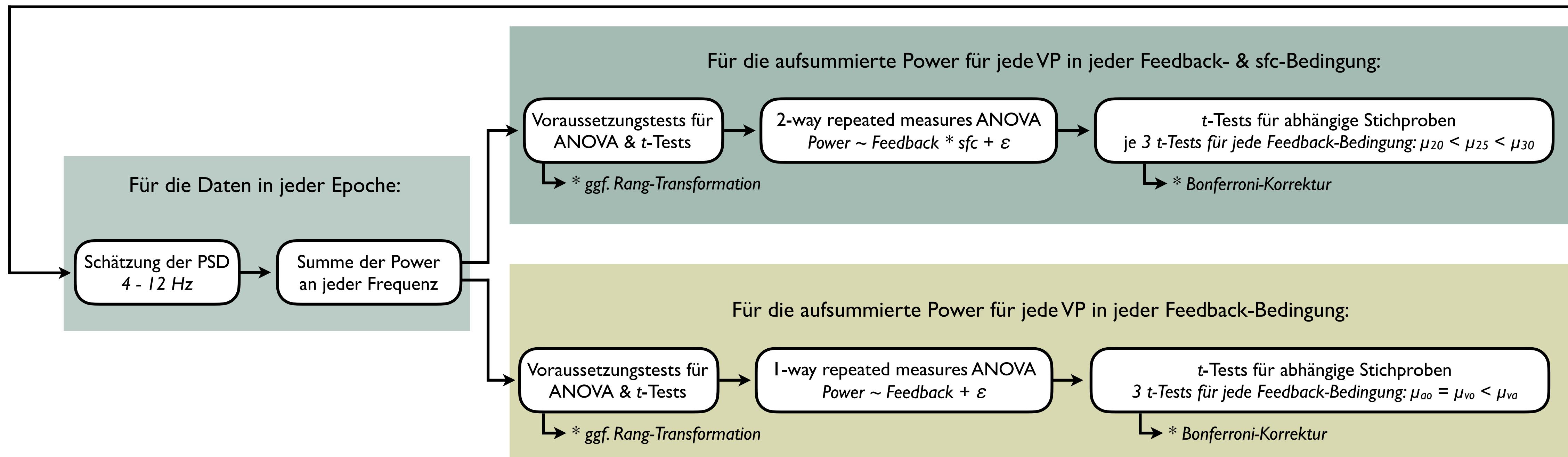
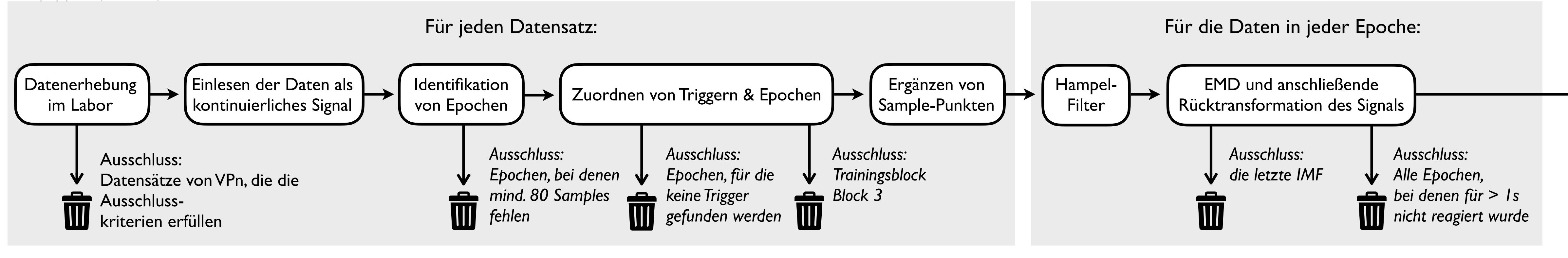
1. Daten werden nicht kontinuierlich aufgezeichnet, d.h. generell keine Daten zwischen den Trials
2. „Aussetzer“ von 1-2 Samples innerhalb der Trials
3. VPn vergessen manchmal den Kraftsensor zu drücken  
→ Lösung: Trial ausschließen, wenn mehr als 1 Sekunde fehlt

Abbildung 16  
Ausschluss von Trials



# Analyse-Pipeline für die Kraftsensor-Daten

Abbildung 17  
Analysepipeline für die Kraftsensor-Daten



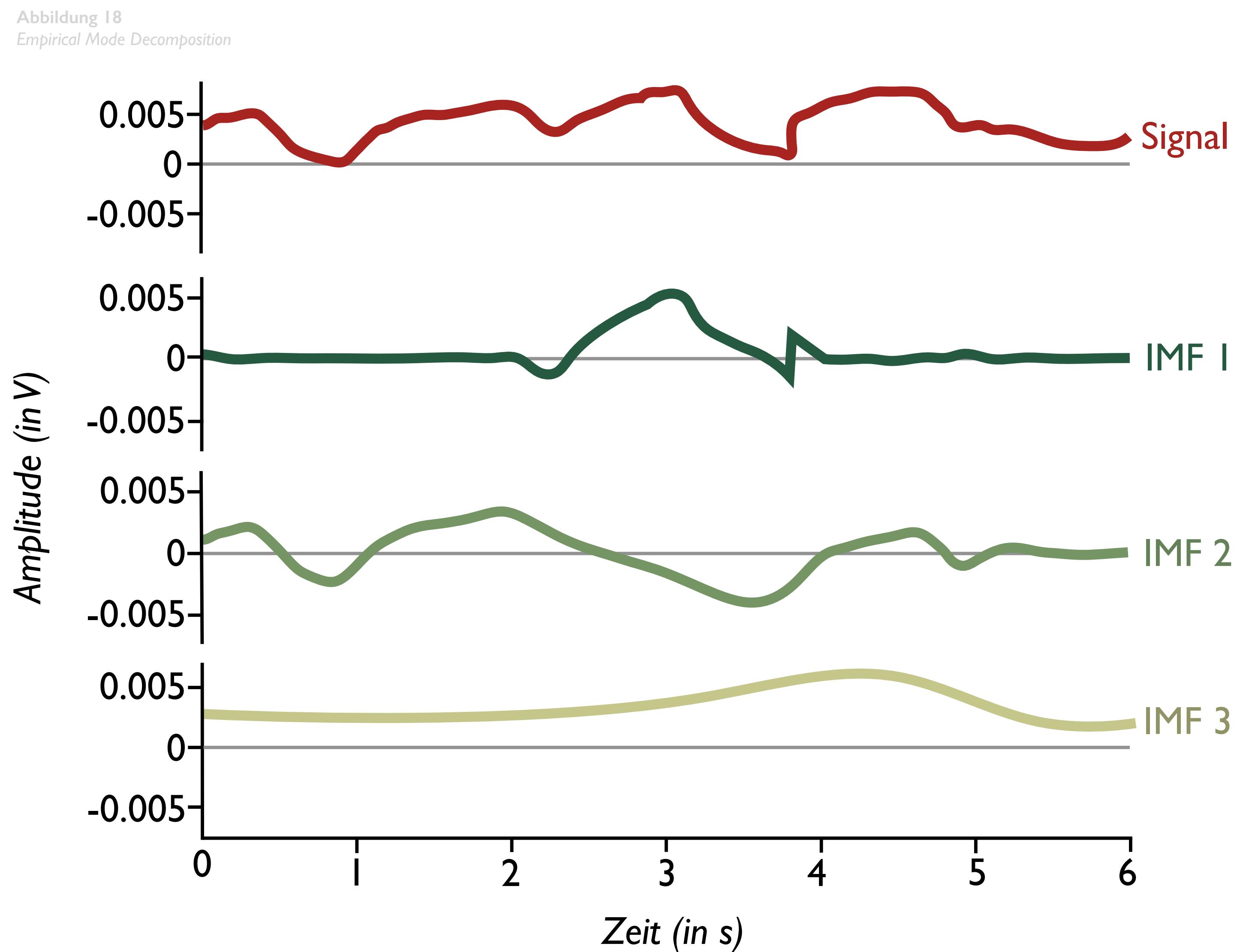
# Analyse-Pipeline für die Kraftsensor-Daten

Preprocessing:  
Empirical Mode Decomposition

IMF = *independent mode function*

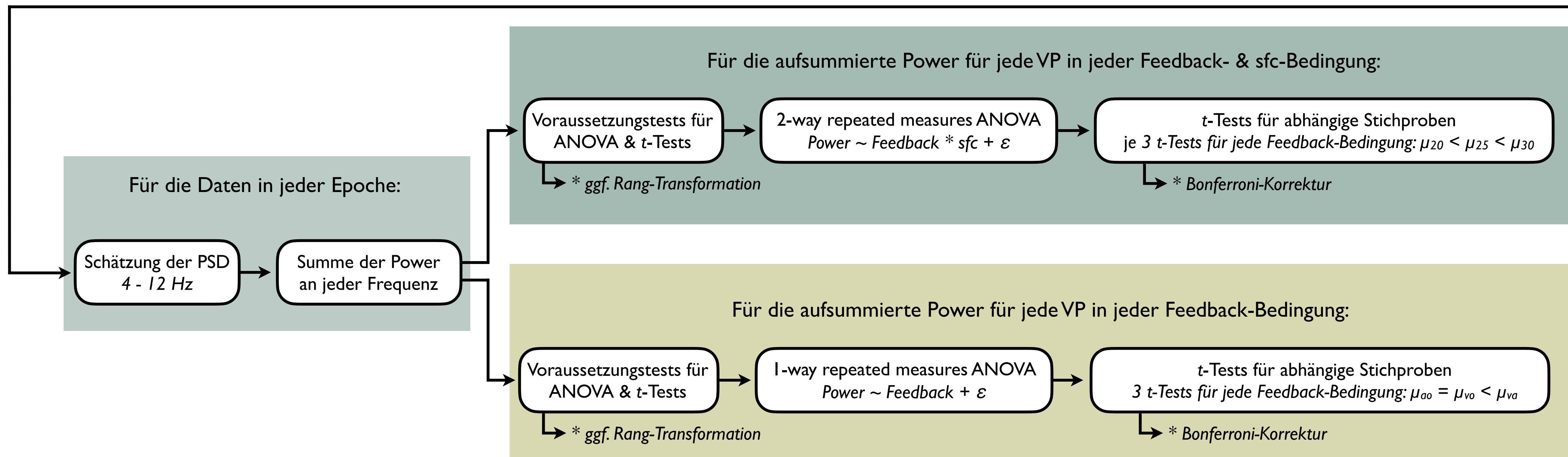
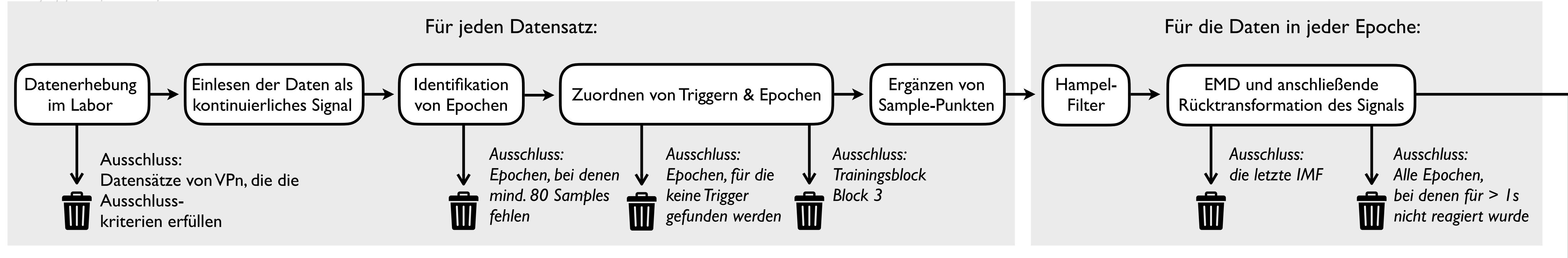
IMF 1 = *hochfrequente*  
*Signalanteile*

letzte IMF = *langsame Drifts*



# Analyse-Pipeline für die Kraftsensor-Daten

Abbildung 19  
Analysepipeline für die Kraftsensor-Daten



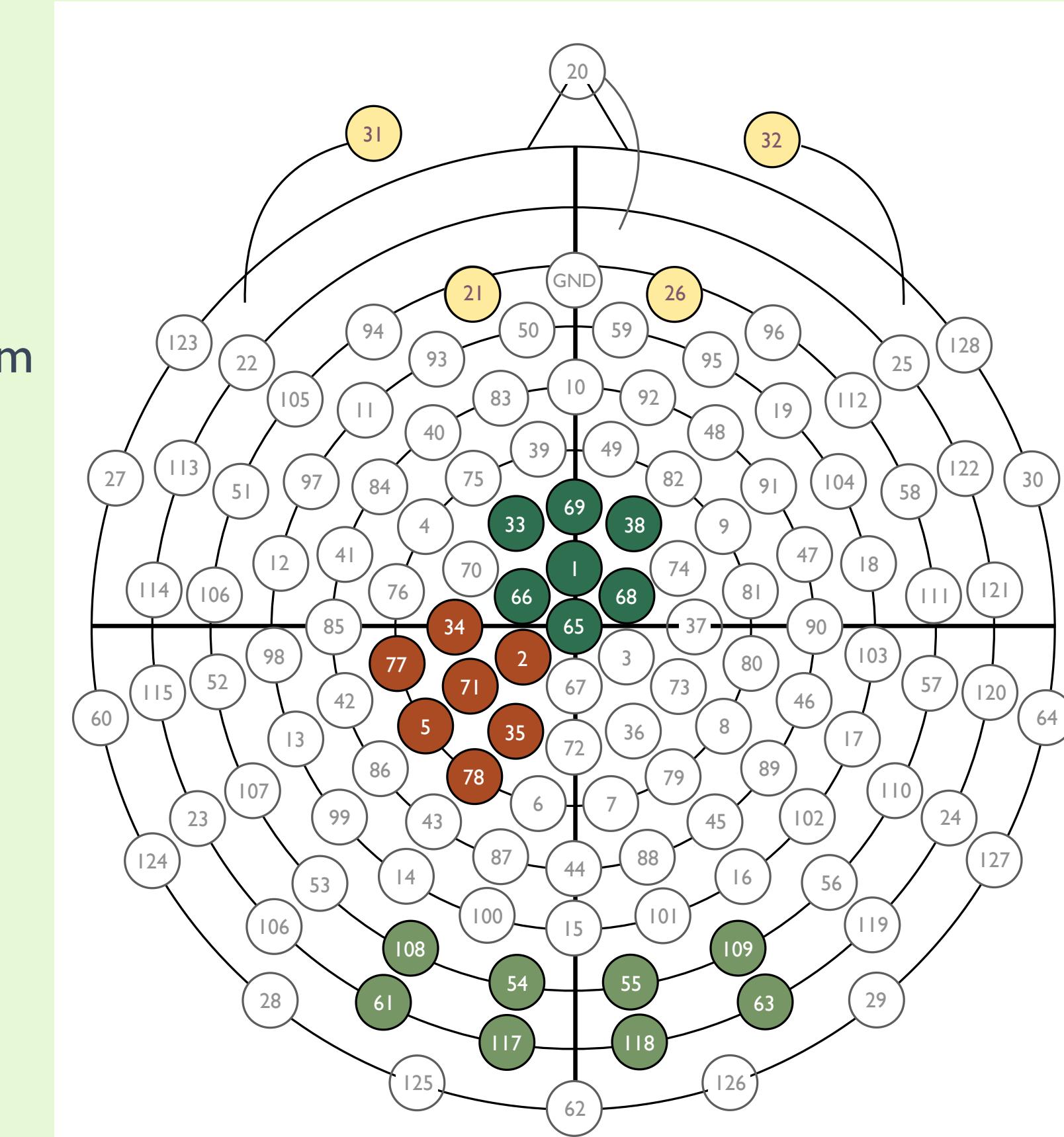
# EEG-Datenexploration

In welchen ROIs × Frequenzbändern zeigen sich in den versch. Bedingungen signifikante Unterschiede in Bezug auf die neuronale Aktivität?

- > Veränderung der Power im Alpha-Band im visuellen Kortex bei niedrigem bzw. hohem sfc?
- > Höhere Power im Beta- und Theta-Band im Motor-Kortex bei hohem sfc verglichen mit niedrigem?
- > Wie reagieren die auditorischen Kortizes?
- > Welche Rolle spielt das Gamma-Band in den 3 ROIs?

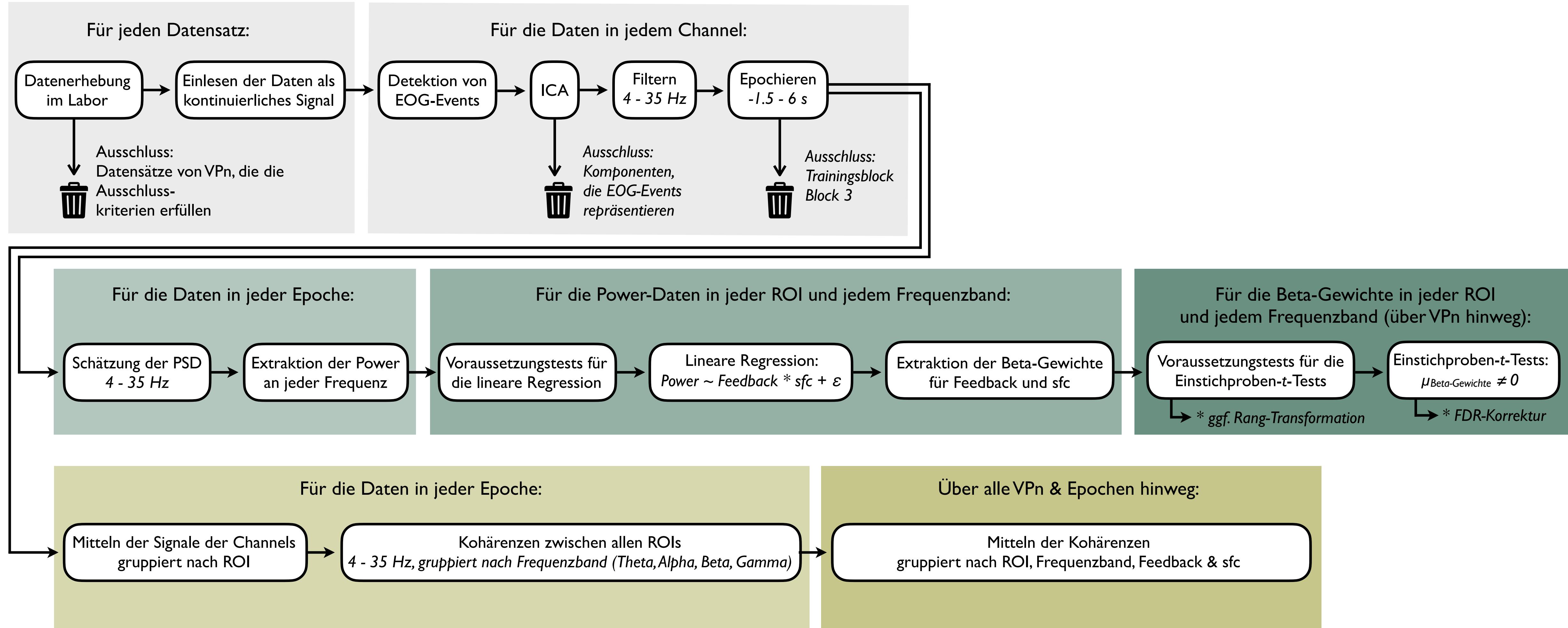
Sind Motorkortex, visueller Kortex und auditorische Kortizes in bestimmten Bedingungen funktionell verbunden? In welchen Frequenzbändern finden sich Kohärenzen?

Abbildung 20  
Elektroden-Layout



# Analyse-Pipeline für die EEG-Daten

Abbildung 21  
Analysepipeline für die EEG-Daten



## Zeitplan

- ✓ Dezember 2021 - Februar 2022: Analyseskripte programmieren
- ✓ ab Januar 2022 - Anfang März 2022: Literaturrecherche, MA schreiben
- ✓ 21.11.2022: Vortrag im FoKo halten
- ✓ Ende Februar 2022: Exposé schreiben & abgeben
- ✓ Ende Februar 2022: MA anmelden
- ✓ Ende Februar/Anfang März 2022: MA fertig schreiben
- ✓ Anfang März: MA abgeben

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. I (Cover Slide): *Spiral drawing of Essential Tremor patient.* (2019, 1. Mai). [Illustration]. Wikimedia Commons. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Spiral\\_drawing\\_of\\_Essential\\_Tremor\\_patient.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Spiral_drawing_of_Essential_Tremor_patient.svg)
- Locus coeruleus.* (o. D.). [Illustration]. The Human Memory. <https://human-memory.net/locus-coeruleus/>
- Louis, E. D., & Faust, P. L. (2020). Essential tremor pathology: neurodegeneration and reorganization of neuronal connections. *Nature Reviews Neurology*, 16, 69 - 83. doi: 10.1038/s41582-019-0302-1
- Marin-Lahoz, J. & Gironell, A. (2015). Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Neurochemical Evidence. *The Cerebellum*, 15(3), 243–252. doi: 10.1007/s12311-015-0735-z
- Steppenraute.* (o. D.). [Fotografie]. Shamanica Medicina. <https://shamanica-medicina.org/index.php/de/steppenraute>
- Walia, P., Ghosh, A., Singh, S. & Dutta, A. (2021). Portable Neuroimaging Guided Non-invasive Brain Stimulation of Cortico-cerebello-thalamo-cortical Loop in Substance Use Disorder. *Preprints.org.* doi: 10.20944/preprints202201.0008.v1

## Literaturverzeichnis

- Archer, D. B., Coombes, S. A., Chu, W. T., Chung, J. W., Burciu, R. G., Okun, M. S., Wagle Shukla, A., & Vaillancourt, D. E. (2018). A widespread visually-sensitive functional network relates to symptoms in essential tremor. *Brain: a journal of neurology*, 141(2), 472 - 485. doi: 10.1093/brain/awx338
- Handforth, A. (2012). Harmaline Tremor: Underlying Mechanisms in a Potential Animal Model of Essential Tremor. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 2, 1 - 14. doi: 10.5334/tohm.108
- Helmich, R. C., Toni, I., Deuschl, G. & Bloem, B. R. (2013). The pathophysiology of essential tremor and parkinson's tremor. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(9), 378 - 388. doi: 10.1007/s11910-013-0378-8
- Louis, E. D., & Faust, P. L. (2020). Essential tremor pathology: neurodegeneration and reorganization of neuronal connections. *Nature Reviews Neurology*, 16, 69 - 83. doi: 10.1038/s41582-019-0302-1
- Marin-Lahoz, J. & Gironell, A. (2015). Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Neurochemical Evidence. *The Cerebellum*, 15(3), 243–252. doi: 10.1007/s12311-015-0735-z
- Schnitzler, A., Müinks, C., Butz, M., Timmermann, L., & Gross, J. (2009). Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Movement Disorders*, 24(11), 1629 - 1635. doi: 10.1002/mds.22633