

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen

**Essentieller Tremor und Idiopathisches Parkinson-
Syndrom: Unterschiede nicht-motorischer Symptome
im Verlauf**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Dengler, Steffen

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Weiß

Tag der Disputation: 19.08.2020

Für meinen Opa Erwin, der an Morbus Parkinson erkrankte

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Idiopathisches Parkinson–Syndrom	1
1.1.1	Epidemiologie.....	1
1.1.2	Neurodegeneration.....	1
1.1.3	Symptome.....	5
1.1.4	Verlaufsuntersuchungen nicht-motorischer Symptome.....	12
1.1.5	Therapie.....	13
1.2	Essentieller Tremor	17
1.2.1	Epidemiologie.....	17
1.2.2	Neurodegeneration.....	18
1.2.3	Symptome.....	20
1.2.4	Verlaufsuntersuchungen nicht-motorischer Symptome.....	24
1.2.5	Therapie.....	25
1.3	Essentieller Tremor und Idiopathisches Parkinson-Syndrom	26
1.3.1	Epidemiologie.....	26
1.3.2	Neurodegeneration.....	26
1.3.3	Symptome.....	26
1.3.4	Verlaufsuntersuchungen.....	27
1.3.5	Therapie.....	27
1.4	Fragestellung	28
2	Material und Methoden	29
2.1	Studienaufbau	29
2.1.1	Studienpopulation und Fallzahl.....	29
2.1.2	Genehmigung durch die Ethik-Kommission.....	32
2.2	Studiendurchführung	32
2.2.1	Anamnese.....	33
2.2.2	Allgemeine neurologische Untersuchung.....	33
2.2.3	Motorik.....	34
2.2.4	Nicht-motorische Symptome.....	36
2.2.5	Sensorik.....	40
2.3	Statistische Analyse	40
2.4	Beitrag des Promovenden	41

3	Ergebnisse	42
3.1	Ergebnisse zum zweiten Untersuchungszeitpunkt	42
3.1.1	Demografische Daten	42
3.1.2	Haupterkrankung	44
3.1.3	Nebenerkrankungen	45
3.1.4	Medikamentenanamnese	46
3.1.5	Motorische Symptome	47
3.1.6	Nicht-motorische Symptome.....	49
3.2	Ergebnisse zum ersten Untersuchungszeitpunkt	51
3.2.1	Motorische Symptome	51
3.2.2	Nicht-motorische Symptome.....	52
3.2.3	Medikamentenanamnese	55
3.3	Ergebnisse des Verlaufs	56
3.3.1	Nicht-motorische Symptome.....	57
3.3.2	Motorische Symptome	63
4	Diskussion	64
4.1	Studiendesign	64
4.2	Studienpopulation	65
4.3	Beantwortung der Fragestellung	67
4.3.1	Nicht-motorische Symptome.....	68
4.3.2	Motorische Symptome	80
4.4	Stärken und Limitationen	81
4.5	Schlussfolgerung der Arbeit	86
5	Zusammenfassung	91
6	Abbildungsverzeichnis	93
7	Tabellenverzeichnis	95
8	Literaturverzeichnis	97
9	Erklärung zum Eigenanteil	107
10	Anhang	108
11	Danksagung	131

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Demenz
AH	Arterieller Hypertonus
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
BDI-II	Revised Beck Depression Inventory
DEMPARK	Dementia and Parkinson's disease
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
ET	Essentieller Tremor
ET-PD	Essentieller Tremor und Idiopathisches Parkinson-Syndrom
FTMRS	Fahn, Tolosa and Marin's Clinical Rating Scale for Tremor
GBA	Glucocerebrosidase
HAAS	Honolulu Asia Aging-Study
HC	Healthy Controls
HD	Chorea Huntington
Hz	Hertz
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
LABS-PD	Longitudinal and Biomarker study in PD
LANDSCAPE	Langzeitbeobachtung dementieller Symptome und kognitiver Parameter sowie Anwendbarkeit prognostischer Marker bei der Parkinson-Erkrankung
LRKK2	Leucine-rich repeat kinase 2
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MDS	Movement Disorders Society
MMST	Mini-Mental Status Test
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MPTP	Methyl-Phenyl-Tetrahydro-Pyridin
NMSQuest	Non-Motor Symptoms Questionnaire
PARK2	Parkin2
PD	Parkinson's disease
PDSS-2	Revised Parkinson's Disease Sleep Scale

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PINK1	PTEN induced kinase-1
PRIPS	Prospective evaluation of risk factors for Idiopathic Parkinson's Syndrom
PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese
RBDSQ	Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire
REM	Rapid-eye-movement
RLS	Restless-legs-Syndrom
sIPS	sporadisches Idiopathisches Parkinson-Syndrom
SNCA	alpha-Synuclein
SNpc	Substantia nigra pars compacta
THS	Tiefen-Hirn-Stimulation
TD	Tagesdosis
tIPS	tremordominantes Idiopathisches Parkinson-Syndrom
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration
UKPDBB	United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VOR	Vestibulo-okulärer Reflex
WHICAP	Washington/Hamilton Heights and Inwood Aging Project
WHIGET	Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor

1 Einleitung

1.1 Idiopathisches Parkinson–Syndrom

1.1.1 Epidemiologie

Im Jahre 1817 beschrieb James Parkinson in „An Essay on the Shaking Palsy“ (Parkinson 2002) das später nach ihm benannte Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) erstmals als Schüttellähmung. Der deutsche Arzt Alois Alzheimer diagnostizierte 1906 eine „eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ bei einer an Demenz erkrankten Patientin und stellte die Ergebnisse im gleichen Jahr in Tübingen vor (Alzheimer 1911). Die Alzheimer-Demenz (AD) ist die am häufigsten auftretende neurodegenerative Erkrankung, mit einer Lebenszeitprävalenz von 1 – 5 % (de Rijk, Breteler et al. 1995) folgt ihr das IPS als zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (Hirtz, Thurman et al. 2007). Im Durchschnitt erkranken an einem IPS zwischen 55 und 64 Jahren 0,3 %, zwischen 65 und 74 Jahren 1,0 %, zwischen 75 und 84 Jahren 3,1 % und zwischen 85 und 94 Jahren 4,3 % der Allgemeinbevölkerung (de Rijk, Breteler et al. 1995). Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Minen and Louis 2008). Somit sind fortgeschrittenes Alter und männliches Geschlecht die häufigsten Risikofaktoren (Lees 2009). Neben einer familiären Häufung werden heutzutage verschiedene genetische Veränderungen (siehe unten) für die Entwicklung eines IPS verantwortlich gemacht (Nalls, Pankratz et al. 2014). Ein IPS kann jedoch auch durch Umweltfaktoren wie beispielsweise Exposition gegenüber Pestiziden ausgelöst werden. Die Ätiologie des IPS gilt als multifaktoriell (Sanyal, Chakraborty et al. 2010).

1.1.2 Neurodegeneration

Etymologisch bedeutet Neurodegeneration, dass Nervengewebe (Neuro-) kontinuierlich Struktur und Funktion verliert (-degeneration). Klinische Symptome treten in der Regel erst auf, wenn die Anzahl der noch nicht degenerierten

Neurone nicht mehr ausreicht, um die ursprüngliche Funktion aufrechtzuerhalten. Allen neurodegenerativen Erkrankungen ist gemeinsam, dass sie spezielle Subpopulationen von Nervenzellen in speziellen Strukturen des Nervensystems betreffen. Dies kann in einer Fülle verschiedener Erscheinungsbilder münden, z. B. AD, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) oder Chorea Huntington (HD) (Przedborski, Vila et al. 2003).

Das IPS ist eine klassische neurodegenerative Erkrankung, auch wenn die genauen Mechanismen der Degeneration noch nicht geklärt sind. Histopathologisch kann man Lewy-Körper in betroffenen Nervenzellen nachweisen (Hughes, Daniel et al. 1992). Dies sind intrazelluläre Proteinablagerungen, welche sich zu Fibrillen - feinen, faserartigen Strukturen - zusammenlagern (Schulz-Schaeffer 2010). Den größten Teil der ungefähr 70 verschiedenen Proteine in diesen Ablagerungen macht das α -Synuclein aus (Wakabayashi, Tanji et al. 2007). Bei IPS-Patienten findet sich mehr α -Synuclein an der präsynaptischen Membran als an Nervenzellen gesunder Kontrollen. Dort wirkt es zytotoxisch und behindert die synaptische Übertragung von Neurotransmittern. So degenerieren langsam auch die postsynaptischen Dendriten (Schulz-Schaeffer 2010). Weitere akkumulierte pathologische Proteine wie z. B. Dardarin und Parkin verursachen die Dysfunktion von Mitochondrien und von intrazellulären Reparaturmechanismen betroffener Nervenzellen, was schließlich zur Autophagie der Zelle führen kann (Valente, Arena et al. 2012). Der Proteinablagerung kann eine Veränderung auf genetischer Ebene vorausgehen. Umweltfaktoren (Lill, Roehr et al. 2012) wie Neurotoxine, Schädel-Hirn-Traumata (SHT), Infektionen, Entzündungen und das Alter können in Zusammenspiel mit genetischen Polymorphismen die Krankheitsentstehung begünstigen (Deleidi and Gasser 2013). Aktuell sind über sieben Millionen Polymorphismen in über 30 Genen bekannt (Nalls, Pankratz et al. 2014), ungefähr 10 000 davon wurden detailliert in Meta-Analysen untersucht. Neben Polymorphismen, die eine Rolle bei der Vulnerabilität für das IPS spielen, gibt es Mutationen in bestimmten Genen, die mit unterschiedlicher Penetranz zu dem klinischen Bild einer Parkinsonerkrankung führen. Autosomal dominant werden z. B. Mutationen im α -Synuclein (SNCA)- und leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)-Gen vererbt,

autosomal rezessiv Mutationen im Parkin (PARK2)-, PTEN induced kinase-1 (PINK1)- und DJ1-Gen (Hardy, Lewis et al. 2009). Mutationen im Glucocerebrosidase (GBA)-Gen erhöhen, wenn sie heterozygot vorliegen, das Risiko für eine Parkinsonerkrankung, bei homozygotem Vorliegen kommt es zum klinischen Bild eines Morbus Gaucher (Sidransky, Nalls et al. 2009).

Erst wenn 70 - 80 % der dopaminergen Neurone degeneriert sind, werden die zur Diagnose führenden klinischen Symptome (Rigor, Tremor, Hypo-/Bradykinese) erkennbar (Bernheimer, Birkmayer et al. 1973). Der Schaltkreis der für die Bewegung zuständigen Basalganglien wird durch die Neurodegeneration gestört und es kommt zu Bewegungsstörungen (Mhyre, Boyd et al. 2012). Die Unfähigkeit der Substantia nigra pars compacta (SNpc) mit den veränderten Proteinen umzugehen könnte zu der Akkumulation von Lewy-Körpern führen. Gleichzeitig kommen dort vermehrt Oxidantien und verschiedene Proteinoxidationsprodukte vor, ein geschädigter Zellmetabolismus von oxidierten Proteinen wird als Ursache vermutet - in diesem Sinne sind die Lewy-Körper womöglich ein zellulärer Schutzmechanismus (Jenner and Olanow 1998).

Die Ausbreitung des neurodegenerativen Prozesses und der damit einhergehenden Lewy-Körper im Gehirn beginnt im Hirnstamm und betrifft auch serotonerge, noradrenerge und cholinerge Neurone. Die Einteilung nach den Braak-Stadien beschreibt die aufsteigende Lokalisation der Pathologie am besten (Braak, Del Tredici et al. 2003, Braak, Bohl et al. 2006):

- Stadium 1: Beteiligung des dorsalen, motorischen Kerns des Nervus vagus in der Medulla oblongata und des Bulbus olfactorius
- Stadium 2: wie Stadium 1 mit zusätzlicher Beteiligung der kaudalen Raphe-Kerne (serotonerg), der Formatio reticularis und des Locus coeruleus (noradrenerg)
- Stadium 3: wie Stadium 2 mit zusätzlicher Beteiligung der Amygdala, des Nucleus basalis Meynert (cholinerg) und nun auch der Substantia nigra pars compacta (dopaminerg)
- Stadium 4: wie Stadium 3 mit zusätzlicher Beteiligung des Allokokortex und des Mesokortex

Stadien 5 & 6: wie Stadium 4 mit zusätzlicher Beteiligung des Neokortex (siehe Abbildung 1).

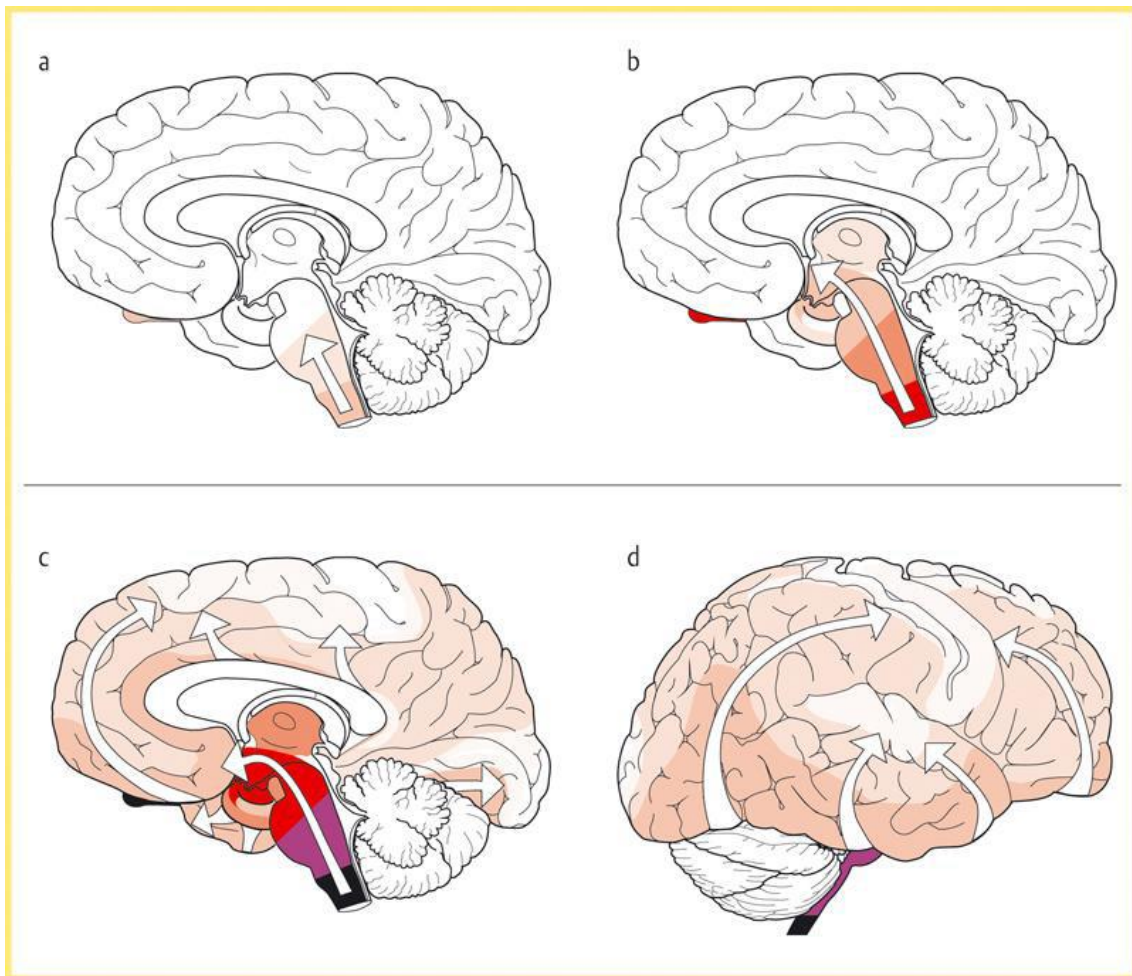


Abbildung 1 Darstellung der anatomischen Ausdehnung der Lewy-Körperchen anhand der Braak-Stadien des IPS, (a) Braak-Stadium 1: Beteiligung des dorsalen motorischen Vaguskeims in der Medulla oblongata und des Bulbus olfactorius (b) Braak-Stadium 2: zusätzliche Beteiligung der Kerne der kaudalen Raphe und des Locus coeruleus (c) Stadium 3 und 4: Übergreifen des Prozesses auf die Substantia nigra, Amygdala, Mesocortex und Thalamus (d) Stadium 5 und 6: der pathologische Prozess erreicht die Großhirnrinde (Braak, Del Tredici et al. 2003).

Die Stadien 1 & 2 werden als prodromale Phase bezeichnet, in der mithilfe sensitiver Tests bereits eine Riechminderung, eine Depression und Schlafstörungen festgestellt werden können (Gaenslen, Wurster et al. 2014). Darauf folgt die motorische Phase mit den Stadien 3 & 4, die durch die klassischen Symptome Bradykinese, Rigor, Ruhetremor und im späteren Verlauf posturale Instabilität gekennzeichnet ist und anhand derer das IPS diagnostiziert werden kann (siehe Kapitel 1.1.3.2). In den Stadien 5 & 6, die als Spätphase des

IPS bezeichnet werden, treten auch kognitive Beeinträchtigungen und häufig auch eine Demenz auf (Braak, Del Tredici et al. 2002).

1.1.3 Symptome

Parallel zur beschriebenen Pathologie nehmen die Symptome kontinuierlich zu, sie sind primär aber nicht letal. Motorische (z. B. Schluckstörungen) und nicht-motorische Beeinträchtigungen können jedoch Komplikationen wie eine letal endende Aspirationspneumonie durchaus begünstigen (Przedborski, Vila et al. 2003). Neben den klassischen motorischen Symptomen Hypo-/Bradykinese, Rigor und Ruhetremor leiden die Patienten auch an nicht-motorischen Symptomen, die bereits vor den motorischen auftreten können (Chaudhuri, Yates et al. 2005).

1.1.3.1 Symptome der Prodromalphase

Zum Teil mehr als zehn Jahre vor den motorischen können die ersten nicht-motorischen Symptome des IPS auftreten (Gaenslen, Swid et al. 2011). Sie werden deshalb prämotorische oder, weil auch leichte motorische Auffälligkeiten vorkommen können, prodromale Symptome genannt.

Aktuell sprechen eine Reihe von Studienergebnisse dafür, dass der neurodegenerative Prozess der Parkinsonerkrankung im Darm oder Bulbus olfactorius beginnt und sich Prionen-artig im Nervensystem ausbreitet (Zhang, Nie et al. 2018). Die im Rahmen der Neurodegeneration entstehenden Symptome können dieser Ausbreitung zugeordnet werden – z. B. Obstipation, Blasenfunktionsstörung, Störung der Geruchswahrnehmung, Schlafstörungen, Depressionen, Angst etc. (Gaenslen, Swid et al. 2011).

Isoliert kommen solche Symptome im Alter gehäuft vor (Chaudhuri and Naidu 2008), die Kombination mehrerer dieser prodromalen Symptome stellt einen positiven Vorhersagewert für die Entwicklung eines IPS dar. In der Honolulu Asia Aging-Study (HAAS) erhöhte sich die Inzidenz eines IPS von 16 Fällen pro 10 000 Personenjahre bei Probanden, die an keinem prämotorischem Symptom litten, auf 215 Fälle pro 10 000 Personenjahre bei Probanden, die an drei oder mehr prodromalen Symptomen litten. Das Risiko, an einem IPS zu erkranken, betrug bei Probanden, die drei oder mehr prodromale Symptome aufwiesen,

etwa das 13-fache im Vergleich zu Probanden, die keine prodromalen Symptome zeigten (Ross, Abbott et al. 2012).

Wenn man die prodromal auftretenden Symptome den Braak Stadien zuordnet, ist für das Stadium eins neben der Hyposmie auch die autonome Dysfunktion meist in Form einer Obstipation (Ross, Abbott et al. 2012) charakteristisch. Während die **Hyposmie**, die im Schnitt vier Jahre (Ross, Abbott et al. 2012) vor Diagnosestellung bei 90 % aller IPS-Patienten (Chaudhuri and Naidu 2008) auftritt, am ehesten der Degeneration von Neuronen des Bulbus olfactorius zugeordnet werden kann, spricht eine frühe **autonome Dysfunktion** neben einer Affektion der dorsalen Vaguskerne (Postuma, Gagnon et al. 2010) für eine mögliche Beteiligung des enteralen Nervensystems (Metzger and Emborg 2019). Entsprechend des weiteren Ausbreitungswegs ist die Latenz bis zum Auftreten der diagnoseweisenden Symptome mit 10 - 20 Jahren deutlich länger als bei der Hyposmie.

Depressionen sind im Alter weit verbreitet, doch bei IPS-Patienten mit 10 – 45% Vorkommen ein Zeichen dafür, dass sich der Betroffene schon im Stadium 2 nach Braak befindet (Postuma, Gagnon et al. 2010). In der Regel sind bei dem klinischen Erscheinungsbild der Depression unter anderem serotonerge, noradrenerge und dopaminerge Strukturen betroffen. Bei einem Drittel aller IPS-Patienten im Stadium 2 nach Braak treten **Schlafstörungen** auf. Es handelt sich dabei vor allem um Störungen der Traumschlaf-Phasen, in denen sich lediglich die Augen schnell hin und her bewegen und die deshalb als rapid-eye-movement (REM)-Schlaf-Verhaltensstörungen bezeichnet werden (Chaudhuri, Healy et al. 2006). Durch einen Verlust der physiologischen Atonie der Extremitätenmuskulatur schreien, treten und schlagen die Patienten um sich. Sie leben ihre Träume motorisch aus und können dabei sich oder ihren Lebenspartner verletzen. Ursächlich für REM-Schlaf-Verhaltensstörungen sind Läsionen im Bereich der Pons, wie des Perilocus coeruleus und anderer Nervenkerne (Postuma, Gagnon et al. 2010). Die Schlafstörungen treten bis zu 20 Jahre vor den motorischen Symptomen auf, vor allem Männer sind davon betroffen (Postuma, Gagnon et al. 2010).

1.1.3.2 Motorische Symptome

Motorische Symptome zeigen sich meist erst im Stadium 3 nach Braak, wenn bereits ein Großteil der dopaminergen Neurone zugrunde gegangen ist. Erste Lewy-Körper können schon 5 – 20 Jahre vorher in der SNpc (Meissner 2012) gefunden werden.

Die Diagnose des IPS erfolgt nach klinischen Kriterien. Bisher wurden international die United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDBB)-Kriterien verwendet (Hughes, Daniel et al. 1992). Voraussetzung für die Diagnose ist nach diesen Kriterien das Vorhandensein einer Bradykinese plus mindestens eines der drei weiteren Kardinalsymptome: Rigor, Tremor, posturale Instabilität. Danach werden die Ausschlusskriterien für die Diagnosestellung eines IPS überprüft. Zuletzt wird die Diagnose IPS mit Hilfe von drei oder mehr zusätzlichen Kriterien abgesichert.

Seit 2015 werden zunehmend die Kriterien der Internationalen Parkinson and Movement Disorders Society (MDS) (Postuma, Berg et al. 2015) eingesetzt, bei denen die posturale Instabilität nicht mehr als motorisches Kardinalsymptom für die Diagnose bedeutsam ist, da diese in der Regel erst im Verlauf der Erkrankung auftritt.

Beiden Kriterien liegt dasselbe schrittweise Vorgehen zu Grunde:

Schritt 1: Lässt sich ein Parkinson-Syndrom diagnostizieren?

Bradykinese, Akinese und Hypokinese kommen alle beim IPS vor, sollten aber nicht verwechselt oder synonym verwendet werden. Bradykinese ist definiert als Bewegungsverlangsamung, die vor allem bei wiederholten Bewegungen auftritt (Kalteis 2006) und sich anfangs in einer allgemeinen Verlangsamung bei Aktivitäten des täglichen Lebens mit Verschlechterung der Feinmotorik und der Reaktionszeit manifestiert. Sie ist ein charakteristisches Zeichen für die Fehlfunktion der Basalganglien und ein obligatorisches Symptom beim IPS (Jankovic 2008). Zur Akinese gehören neben einem Mangel an Spontan- (monotone und leise Stimme, Minderung der Mimik und der Augenblinzelfrequenz) und Begleitbewegungen (Armschwung beim Laufen) auch das Freezing (kurzfristiges Einfrieren der Bewegungsfähigkeit) und die

Starthemmungen (Unfähigkeit, eine Bewegung zu beginnen). Hypokinese bedeutet die Verkleinerung von Bewegungen und äußert sich unter anderem in einer Mikrographie (Verkleinerung der Schrift mit Inversionen einzelner Buchstaben) (Siebner, Ceballos-Baumann et al. 1999). Bei der klinischen Untersuchung von Brady- und Hypokinese muss der Patient schnelle, repetitive, alternierende Bewegungen, wie das abwechselnde Aufeinandertippen der Finger, das Öffnen und Schließen der Faust und Drehbewegungen der Hand, sogenannte Pronations- und Supinationsbewegungen, durchführen. Die Bewegungen werden langsamer (Bradykinese) und kleiner (Hypokinese). Die Akinese kann insbesondere beim Gehen beurteilt werden (Berardelli, Rothwell et al. 2001).

Rigor bedeutet eine Tonuserhöhung der Skelettmuskulatur. Bei passiver Bewegung der Extremitäten durch den Untersucher kann das sogenannte Zahnradphänomen beobachtet werden. Darunter versteht man, dass der ohnehin erhöhte Widerstand ruckartig unterbrochen wird, was an ein Zahnrad erinnert. Der Widerstand kann auch gleichmäßig bleiben und wird dann als plastischer Rigor bezeichnet (Broussolle, Krack et al. 2007). Weitere Erscheinungsformen des Rigors können Gelenkschmerzen (vor allem im Schultergelenk) (Riley, Lang et al. 1989) und Fehlhaltungen, sowohl proximal (Flexion im Nacken, welche bei stärkerer Ausprägung als Kaptokormie bezeichnet wird, Ellenbogen, Knie und der thorakolumbalen Wirbelsäule), als auch distal an Händen und Füßen sein (Jankovic 2008). Durch das Froment Manöver, bei dem der Patient bei der klinischen Untersuchung zusätzlich die kontralaterale Extremität bewegt, wird der Rigor in der Regel verstärkt und kann auch bei milder Ausprägung leichter detektiert werden (Broussolle, Krack et al. 2007).

Tremor ist das bekannteste und am leichtesten erkennbare Symptom des IPS. Er resultiert aus oszillierenden Bewegungen von Agonisten und Antagonisten. Üblicherweise kommt er bei IPS-Patienten in Ruhe mit einer Frequenz von 4 – 6 Hertz (Hz) vor (Ruhetremor), gelegentlich auch in Aktion (Aktionstremor) (Bartels and Leenders 2009). Dieses Zittern beginnt meist einseitig am distalen Teil einer

oberen Extremität und breitet sich auf die kontralaterale obere Extremität oder die ipsilaterale untere Extremität aus. Vom Tremor häufig betroffen sind außerdem Kinn, Kiefer und Lippen, eher selten Nackenmuskulatur und Stimmbänder (Jankovic 2008).

Posturale Instabilität (nur bei den UKPDBB-Kriterien als Kardinalsymptom gewertet) ist eine Gleichgewichtsstörung, die durch den Verlust der Haltereфлекse zustande kommt. Zuvor sollten primär visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Gleichgewichtsstörungen ausgeschlossen werden, welche mit der posturalen Instabilität verwechselt werden können (Hughes, Daniel et al. 1992). Die posturale Instabilität tritt meist erst nach den anderen motorischen Symptomen auf. Mithilfe des Retropulsionstests, bei dem der Untersucher den vor ihm stehenden Patienten schnell an den Schultern nach hinten zieht und im Notfall auffangen muss, kann in der klinischen Untersuchung die Schwere dieser Gleichgewichtsstörung beurteilt werden. Benötigt der Patient mehr als zwei Ausfallschritte, um einen Sturz zu vermeiden, oder reagiert er überhaupt nicht, deutet dies auf abnormale Haltereфлекse hin (Jankovic 2008). Posturale Instabilität ist zusammen mit dem Freezing der häufigste Grund für Stürze und Frakturen. Die Stürze treten hauptsächlich bei IPS-Patienten vom **akinetisch-rigiden Typ** auf, bei dem der Tremor minimal oder nicht vorhanden ist, Depressionen häufiger sind und die Prognose schlechter ist als bei den anderen beiden Typen (Williams, Watt et al. 2006), dem **Tremordominanz-Typ**, der durch Bradykinese und Tremor imponiert, und dem **Äquivalenz-Typ**, bei dem alle motorischen Kardinalsymptome etwa gleich stark ausgeprägt sind.

Schritt 2: Liegen Ausschlusskriterien für ein IPS vor?

- Zustand nach wiederholten Insulten mit stufenförmigem Progress der Parkinson-Symptome,
- Okulogyre Krisen,
- Neuroleptikamedikation bei erstmaligem Auftreten der Symptome,
- anhaltende Remission,
- Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP),

- Zerebelläre Zeichen,
- früh auftretende und schwere Beteiligung des autonomen Nervensystems,
- früh auftretende und schwere Demenz,
- positives, nicht anders als im Rahmen der Neurodegeneration erklärbares Babinski-Zeichen,
- nachgewiesener Hirntumor oder Hydrozephalus,
- fehlendes Ansprechen auf eine Levodopa-Therapie (Malabsorption ausgeschlossen),
- Methyl-Phenyl-Tetrahydro-Pyridin (MPTP)-Exposition, die einen sekundären Parkinsonismus auslösen kann (Sanyal, Chakraborty et al. 2010).

Schritt 3: Liegen prospektive positive Kriterien für ein IPS vor?

- Einseitiger Beginn der Symptome und persistierende Asymmetrie der Symptome,
- Ruhetremor,
- Voranschreiten der Erkrankung,
- sehr gutes Ansprechen auf eine Levodopa-Therapie (70 – 80 %),
- schwere Levodopa-induzierte Chorea,
- Ansprechen auf die Levodopa-Therapie über fünf oder mehr Jahre,
- klinischer Krankheitsverlauf mehr als zehn Jahre (Hughes, Daniel et al. 1992).

1.1.3.3 Weitere nicht-motorische Symptome

Nicht-motorische Symptome können sowohl in der Prodromalphase wie auch in jedem weiteren Stadium der Krankheit auftreten. Sie betreffen den gesamten Körper und haben einen dramatischen Verlust der Lebensqualität für Patient und Betreuer zur Folge (Herlofson and Larsen 2002). Auch verdienen sie besonderer Betrachtung, da einer Studie zufolge nicht-motorische Symptome selbst von erfahrenen Neurologen in der Hälfte der Fälle nicht erfragt (Shulman, Taback et al. 2002), sowie häufig nicht ausreichend therapiert werden. Der Fokus der Behandlung liegt meist in erster Linie bei den motorischen Symptomen, obwohl

es inzwischen einfache Fragebögen für das Erkennen nicht-motorischer Symptome gibt (Chaudhuri, Yates et al. 2005, Chaudhuri, Healy et al. 2006). In den neuen Diagnosekriterien der MDS werden nicht-motorische Symptome erstmals als supportives Kriterium angeführt: eine Hyposmie kann beispielsweise ein relatives Ausschlusskriterium, eine sogenannte *red flag* egalisieren (Postuma, Berg et al. 2015).

Neuropsychiatrische Symptome: Depression, Apathie (Teilnahmslosigkeit), Angst, Anhedonie (Freudlosigkeit), Aufmerksamkeitsstörungen, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Panikattacken, Demenz, zwanghaftes Verhalten, Verwirrtheit, Impulskontrollstörungen

Schlafstörungen: Einschlafstörungen durch Restless-legs, periodisches Bewegen der Extremitäten im Schlaf, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, exzessive Tagesschläfrigkeit, lebhafte Träume, nicht REM-Phasen assoziierte Schlafbewegungsstörungen, Schlaflosigkeit

Autonome Dysfunktionen: Miktionsstörungen (Blasenentleerungsstörungen, plötzlicher Harndrang, Nykturie, vermehrte Frequenz), vermehrtes Schwitzen, orthostatische Hypotension und damit assoziierte Stürze, sexuelle/erektiler Dysfunktion, Hypersexualität, Testosteronmangel, Xerostomie, Seborrhoe (vermehrte Talgproduktion der Haut, die sich als Salbengesicht zeigt), Gewichtsverlust, Gewichtszunahme

Gastrointestinale Beschwerden: Geschmacksverlust, Speichelfluss durch Dysphagie (Schluckstörungen), Reflux, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Stuhlinkontinenz

Sensorische Symptome: Schmerz (muskuloskelettal, radikulär, dyskinetisch), Parästhesien, Hyposmie, Diplopie (Sehen von Doppelbildern), Verschwommensehen und gestörtes Farbsehen

Diese nicht-motorischen Symptome können Zeichen der Neurodegeneration (z. B. Depression, Demenz etc.) oder auch Nebenwirkungen der Therapie (z. B. Impulskontrollstörungen) sein.

1.1.4 Verlaufsuntersuchungen nicht-motorischer Symptome

Die im Verhältnis zum Ausmaß der Neurodegeneration späte Diagnosestellung und der individuell unterschiedliche Verlauf hat zur Etablierung einer Reihe von Kohortenstudien geführt, in denen prospektiv longitudinal die Entwicklung von Symptomen beobachtet wird. Neben den klinischen Symptomen wird bildgebend, auf genetischer (Taccioli, Tegner et al. 2011, Lill, Roehr et al. 2012), biochemischer und histologischer Ebene nach sogenannten Biomarkern gesucht, die Zeichen für die Entstehung sein oder einen Hinweis für den Verlauf geben können.

Beispielhaft für prospektive Longitudinalstudien in verschiedenen Phasen seien einige nationale und internationale Studien genannt:

Die *Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration* (Gaenslen, Wurster et al. 2014) (TREND)-Studie sucht prodromale Marker bzw. Risikofaktoren für die Entwicklung eines IPS, indem Probanden mit einem klinischen Symptom, das ein Frühsymptom eines IPS darstellen kann, lebenslang in Zweijahresabständen an einer umfangreichen Untersuchung auf andere mögliche Symptome, die in einer Art Zirkeltraining durchgeführt werden, teilnehmen und so klinisch reevaluiert werden.

Eine weitere in Tübingen mit durchgeführte Studie, die *Prospective evaluation of risk factors for Idiopathic Parkinson's Syndrom* (PRIPS) (Berg, Godau et al. 2013), fokussierte sich auf Screening-Tests für das IPS. Nach Studienende im Jahr 2010 wurde der Großteil der PRIPS-Probanden in die TREND-Kohorte überführt.

In der *Langzeitbeobachtung dementieller Symptome und kognitiver Parameter sowie Anwendbarkeit prognostischer Marker bei der Parkinson-Erkrankung* (LANDSCAPE) (Kalbe, Rehberg et al. 2016) und der *Dementia and Parkinson's disease* (DEMPARK) (Balzer-Geldsetzer, Braga da Costa et al. 2011)-Studie, die als Basis für die LANDSCAPE Studie diente, wird die Entwicklung dementieller Symptome beim IPS genauer betrachtet. 6,8 Jahre nach Diagnosestellung eines IPS hatten im Durchschnitt 56,3 % der IPS-Patienten keine dementiellen

Symptome entwickelt, 30,6 % hatten leichte kognitive Beeinträchtigungen und 13,1% litten an einem IPS mit Demenz.

Sowohl motorische als auch nicht-motorische Symptome bei IPS-Patienten beobachtet die *Longitudinal and Biomarker study in PD* (LABS-PD). Es zeigte sich nach durchschnittlich 3,6 Jahren eine signifikante Verschlechterung der motorischen Symptome anhand einer (im Durchschnitt um 4,4 Punkte) größeren Gesamtpunktzahl des UPDRS und eine signifikant zunehmende kognitive Beeinträchtigung durch eine Verminderung der Gesamtpunktzahl des MMST (im Durchschnitt um 0,4 Punkte) (Ravina, Tanner et al. 2009).

1.1.5 Therapie

Bisher konnte die medikamentöse Therapie nur zur Linderung der Symptome eingesetzt werden (symptomatische Therapie), wobei die motorischen Symptome Bradykinese, Rigor und Tremor im Vordergrund standen. Die posturale Instabilität ist medikamentös nur unzureichend beeinflussbar. Erste Therapiestudien werden aktuell hinsichtlich einer ursächlichen oder die Ausbreitung des neurodegenerativen Prozesses beeinflussenden Möglichkeit durchgeführt, die Ergebnisse sind jedoch noch ausstehend.

Bezüglich der symptomatischen medikamentösen Therapie der motorischen Symptome sind zu nennen:

L-Dopa in Kombination mit einem peripheren Dopa-Decarboxylase-Inhibitor (Benserazid, Carbidopa) ist die effektivste medikamentöse Therapie der klassischen motorischen Symptome und kann diese um 20 – 70 % reduzieren (Lees, Hardy et al. 2009). Nach 5 – 10 Jahren leiden jedoch 60 – 90 % der Patienten mit Dopamin-Therapie an Komplikationen in Form von motorischen Fluktuationen, d. h. Schwankungen der Beweglichkeit. Da man diese Komplikation lange Zeit L-Dopa zuschrieb, wurde diese Therapie, wenn möglich, erst im späteren Verlauf oder bei Ersteinstellung nach dem 70. Lebensjahr begonnen. Heute geht man davon aus, dass nicht das Dopamin an sich, sondern die Neurodegeneration in erster Linie zu dieser Komplikation führt.

Dennoch sollte mit einer möglichst geringen Dosis begonnen und der Plasma-Spiegel über den Tag möglichst konstant gehalten werden. Folgende motorische Komplikationen sind bekannt (KHAN 2012):

- **Wearing-off:** Bezeichnet ein Abklingen der L-Dopa-Wirkung mit einhergehenden On- und Off-Phasen. Anfangs sind diese Fluktuationen meist vorhersehbar, im späteren Stadium zunehmend unvorhersehbar (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2016).
- **Sudden Offs:** Hier kommt es unerwartet und trotz eines ausreichenden L-Dopa-Spiegels zu Parkinson-typischen motorischen Symptomen häufig vergesellschaftet mit nicht-motorischen Symptomen wie Schmerz, Parästhesien, kognitiven Beeinträchtigungen und innerer Unruhe (KHAN 2012).
- **Peak-dose-Dyskinesien:** Bei (zu) hohen L-Dopa-Konzentrationen kommt es zu einer charakteristischen Überbeweglichkeit. Diese choreatisch anmutenden abnormalen Bewegungen betreffen zunächst hauptsächlich die Extremitäten und das Gesicht/den Kopf, im Verlauf auch Nacken und Rumpf (KHAN 2012).
- **Biphasische Dyskinesien:** Diese treten bei An- und Abfluten von L-Dopa auf und sind phänomenologisch ähnlich wie die Peak-dose Dyskinesien (KHAN 2012).

Non-ergoline Dopaminagonisten (Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin, Piribedil) werden, um eine Gabe von L-Dopa möglichst lange heraus zu zögern und die Dosis niedrig zu halten, gerne in der Frühphase und vor allem bei jüngeren Patienten eingesetzt. Als Monotherapie produzieren sie zunächst weniger Dyskinesien als L-Dopa, aber teils behandlungsbedürftige Nebenwirkungen, von denen Impulskontrollstörungen (z. B. Spiel- und Einkaufssucht, Hypersexualität und Essattacken) und plötzliche Schlafattacken (CAVE Autofahren etc.) besonders gravierend sind, aber auch beispielsweise durch Knöchelödeme und Verdauungsprobleme den Alltag substantiell beeinflussen können (Lees, Hardy et al. 2009).

Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) wie Selegilin, Rasagilin sind weniger effektiv als L-Dopa und Dopaminagonisten, können jedoch ergänzend oder initial auch als Monotherapie eingenommen werden. Auch wenn in klinischen Studien keine sichere neuroprotektive Wirkung nachgewiesen werden konnte (van Laar, Boon et al. 2010), wird immer wieder diskutiert, dass sie aufgrund ihres Wirkmechanismus den Verlauf der Erkrankung möglicherweise verlangsamen können (Lees, Hardy et al. 2009).

Amantadin kann in der Frühphase insbesondere bei jüngeren Patienten, die mit starken Blutdruckabfällen auf die dopaminergen Pharmaka reagieren, eingesetzt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2016), sowie bei Dyskinesien.

Bei unvorhersehbaren Off-Situationen kann ein subkutan zu injizierender **Apomorphin**-Pen eingesetzt werden. Als kontinuierliche dopaminerge Therapie im späteren Verlauf sind parenterale Apomorphin-Pumpen und enterale Duodopa-Pumpen geeignet, die durch einen kontinuierlichen Dopamintransport zum Gehirn refraktäre Off-Perioden und Dyskinesien um bis zu 50 % reduzieren können (Lees, Hardy et al. 2009).

Bei therapieresistentem IPS kann bei geeigneten Patienten (z. B. keine Demenz oder schwerwiegende psychiatrische Vorerkrankung) die **Tiefen-Hirn-Stimulation** (THS) verwendet werden. Beim IPS sind im Bereich der Basalganglien typischerweise der Globus pallidus internus und der Nucleus subthalamicus überaktiv. Durch die neurochirurgisch implantierten Elektroden, die ähnlich einem Herzschrittmacher an einen Pulsgenerator angeschlossen sind, können diese beiden überaktiven Strukturen dauerhaft via kontinuierlicher Hochfrequenz-Stimulation inhibiert werden (Pizzolato and Mandat 2012). Die motorischen Symptome des IPS sprechen sehr gut auf die THS an, sodass die medikamentöse Behandlung reduziert werden kann und Dyskinesien deutlich seltener auftreten (Lyons 2011). Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) gibt zu diesen invasiven Therapieformen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2016) eine Entscheidungshilfe (*siehe Tabelle 1*).

Tabelle 1 Übersicht zu Entscheidungshilfen bei der Therapie des Idiopathischen Parkinson-Syndroms zwischen der Tiefen Hirnstimulation und den Pumpentherapien, +++ sehr gut, ++ gut, + mäßig gut, - nicht geeignet/unvorteilhaft, -- sehr ungeeignet/relative Kontraindikation, --- absolut ungeeignet/strenge Kontraindikation, 0 unzutreffend/keine Angaben, * bei Neigung zu Psychosen, ** Einzelfallentscheidung: cave Agitiertheit (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2016).

Kriterium	Apomorphin s.c.-Pumpe	L-Dopa per Jejunalsonde	Tiefen-Hirn-Stimulation
Alter < 70 Jahre	++	++	++
Alter > 70 Jahre	+	++	-
Leichte bis mäßige Demenz	+	+++*	-
Schwere Demenz (MME < 10)	+**	+**	---
Tremor (pharmakoresistent)	-	-	+++
Medikamentös induzierte Psychose	+	++	++
Testbarkeit des Verfahrens	+++	+	---
Unabhängigkeit des Patienten	++	+	+++
Bedienbarkeit durch Patienten	-	+	0
Betreuungsumfeld nicht vorhanden	--	--	+
Vermeidung chirurgischer Komplikationen	0	-	---

Patienten mit IPS sollten immer Zugang zu physiotherapeutischer, ergotherapeutischer und logopädischer Behandlung haben. Eine Verbesserung durch genannte nicht-ärztliche Interventionen konnte in folgenden Bereichen nachgewiesen werden:

- Gehgeschwindigkeit und Freezing,
- Gleichgewichtsstörungen,
- Autonomie im Alltag, wie beim Essen, Trinken, Waschen und Ankleiden (Tomlinson, Patel et al. 2013), (Sturkenboom, Graff et al. 2013),
- Stimmlautstärke und Tonumfang (Fox, Ebersbach et al. 2012).

1.2 Essentieller Tremor

1.2.1 Epidemiologie

Der Essentielle Tremor (ET) ist die häufigste Bewegungsstörung und bis zu 20-mal häufiger als das IPS (Louis, Ottman et al. 1998). Wie beim IPS steigt auch beim ET die Prävalenz mit dem Alter an: In der Altersgruppe der über 65-Jährigen beträgt sie noch 6,4 %, bei den über 95-Jährigen steigt sie auf 21,7 % an. Allerdings scheint dem im Alter auftretenden Tremor zumindest z. T. eine andere Pathophysiologie zu Grunde zu liegen (Muthuraman, Deuschl et al. 2015). Alter ist der größte Risikofaktor zur Entwicklung eines ET (Louis and Ferreira 2010). Die Lebenszeitprävalenz für alle Altersgruppen beträgt laut einer Meta-Analyse 0,9 % (Louis and Ferreira 2010). Verwandte ersten Grades von ET-Patienten haben ein fünffach erhöhtes Risiko an einem ET zu erkranken und sogar ein zehnfach erhöhtes Risiko, wenn der verwandte Patient sehr früh daran erkrankt ist (Louis, Ford et al. 2001). Die positive Familienanamnese stellt somit einen weiteren Risikofaktor dar. Auch wenn der ET wie das IPS mit dem Alter gehäuft vorkommt, tritt er insbesondere bei Patienten mit positiver Familienanamnese auf, nicht selten auch in jungem Alter und z. T. auch bei Kindern.

Deuschl et al. (Deuschl and Elble 2009) schlugen vor, den ET für zukünftige Studien in drei Subtypen zu unterteilen:

1. **Hereditärer ET:** Mindestens ein Verwandter ersten Grades muss an ET erkrankt sein. Das Erkrankungsalter des Patienten und seines Verwandten muss vor dem 65. Lebensjahr liegen, er wird deshalb auch als früh-auftretender ET bezeichnet.
2. **Sporadischer ET:** Auch diese Patienten müssen vor dem 65. Lebensjahr erkrankt sein bei negativer Familienanamnese der nahen Verwandten.
3. **Seniler ET:** Wenn sich der ET erst nach dem 65. Lebensjahr entwickelt, wird er als spät-auftretender oder seniler ET bezeichnet. Diese Patienten können eine positive oder negative Familienanamnese aufweisen.

Aus verschiedenen Daten zur Geschlechterverteilung der ET-Patienten kann man eine erhöhte Prävalenz bei Männern erkennen (Louis and Ferreira 2010).

1.2.2 Neurodegeneration

Die epidemiologischen Gemeinsamkeiten zwischen dem ET und dem IPS deuten darauf hin, dass auch dem ET (oder zumindest einer Subgruppe vom ET) ein neurodegenerativer Prozess zugrunde liegen könnte. Doch ob dem wirklich so ist, ist aktuell Gegenstand vieler und reger wissenschaftlicher Diskussionen.

Es wurde nachgewiesen, dass auch beim ET Hirngewebe zugrunde geht (Choi, Kim et al. 2015). Eine Auswahl an wichtigen bildgebenden und histopathologischen Studien wird im Folgenden aufgezeigt:

Choi et al. verglichen die Gehirne von je 45 ET-, IPS-Patienten vom Äquivalenz- oder tremordominanten Typ und gesunde Vergleichsprobanden mittels 1.5-Tesla MRT Geräten. Bei 19 ET-Probanden mit Kopftremor konnte verglichen mit den 26 ET-Probanden ohne Kopftremor und den IPS Patienten sowie den gesunden Vergleichsprobanden eine signifikante Volumenabnahme des Kleinhirns festgestellt werden, was auf eine unterschiedliche Pathologie möglicher Unterformen des ET hindeuten könnte. Die Kleinhirnatrophie betraf vor allem die weiße Substanz. In Großhirn und Hirnstamm zeigte sich kein Unterschied der mittels einer 2004 von Buckner et al. (Buckner, Head et al. 2004) beschriebenen *automated segmentation method* und der Software FreeSurfer gemessenen Volumina zwischen den untersuchten Kohorten (Choi, Kim et al. 2015).

In einer Studie von 2009 (Benito-Leon, Alvarez-Linera et al. 2009) konnte bei 19 ET-Probanden verglichen mit 20 gesunden Vergleichsprobanden durch das Heranziehen von sehr hochauflösenden 3-Tesla MRT Geräten eine Atrophie im gesamten Gehirn detektiert werden. In diesem Fall konnte die Atrophie der weißen Substanz des Kleinhirns nachgewiesen werden, unabhängig davon, ob die Patienten zusätzlich Kopftremor hatten oder nicht (Benito-Leon, Alvarez-Linera et al. 2009).

Bei Bagepally et al. (Bagepally, Bhatt et al. 2012) zeigte sich bei 20 ET-Probanden verglichen mit 17 gesunden Vergleichsprobanden zwar eine globale Hirnatrophie mittels 3-Tesla MRT Geräten, jedoch auch wieder ein Unterschied

zwischen den Unterformen des ET mit und ohne Kopftremor, keinen Unterschied jedoch zeigten familiär gehäufte oder sporadische Formen des ET. Die ET-Patienten mit Kopftremor zeigten eine Atrophie der grauen Substanz des Großhirns.

Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) konnte, indem Probanden während der klinischen Untersuchung Alkohol injiziert wurde, gezeigt werden, dass Alkohol einen unspezifischen dämpfenden Effekt auf die zerebelläre synaptische Aktivität hat (Boecker, Wills et al. 1996). Als bildgebendes Korrelat entpuppte sich eine Minderdurchblutung des Kleinhirns nach Alkoholinjektion. Dass Alkoholgenuss bei ET-Patienten einen positiven, Tremor-reduzierenden Effekt hat, der sogar potenter als die medikamentöse Behandlung mit Propranolol sein kann (Koller and Biary 1984), spricht zum einen dafür, dass das Kleinhirn an der Pathologie des ET beteiligt sein könnte, zum anderen unterstützt es eine alternative These zur Pathologie des ET. Diese argumentiert, dass starke neuronale Oszillationen und elektrische Entladungen ein „funktionelles Durcheinander“ produzieren (Deuschl and Elble 2009), das durch Ethanol beruhigt werden kann und so zu einer Verminderung des Tremors führt. Das wiederum würde bedeuten, dass der Alkohol einen rein pharmakologischen Effekt in einem morphologisch intakten System ausübt, also keine Neurodegeneration zugrunde liegt (Klebe, Stolze et al. 2005). Auch hier könnte es sich aber um ein Phänomen bei einer Subgruppe handeln, da sich der Tremor nicht bei allen ET-Patienten auf Alkohol verbessert.

In post mortem Studien konnten bei ET-Patienten z. T. Veränderungen und Verlust von Purkinje-Zellen im Kleinhirn oder Lewy-Körper im noradrenergen locus coeruleus im Hirnstamm als Pathologien auf Zellebene gefunden werden (Deuschl and Elble 2009). Die Purkinje-Zell-Reduktion betrug in einer post mortem Studie 38,2 % bei 14 histopathologisch untersuchten ET-Patienten, verglichen mit den Kleinhirnen von elf gesunden Vergleichsprobanden (Axelrad, Louis et al. 2008).

In einer Studie von Louis et al. wurden bei acht von 33 ET-Patienten und 21 gesunden Vergleichsprobanden bei intakten Purkinje-Zellen Lewy-Körper im Hirnstamm gefunden (Louis, Faust et al. 2007). Wie genau Lewy-Körper im noradrenergen locus coeruleus einen Tremor hervorrufen können, ist noch nicht genau verstanden. Der locus coeruleus stellt jedoch den Hauptspeicher für Noradrenalin im zentralen Nervensystem dar. Seine Hauptafferenzen gehen direkt zu den Purkinje-Zellen im Kleinhirn, welche die einzigen inhibitorischen Efferenzen des Kleinhirns darstellen. Bei einer Störung der Purkinje-Zellen im Sinne einer verminderten Hemmung aller nachfolgenden Strukturen könnten somit alle Funktionen des Kleinhirns gestört sein (Louis, Faust et al. 2007). Andererseits tritt bei einem ET häufiger als in der Bevölkerung ohne ET ein IPS auf (siehe auch Kapitel 1.3). Daher könnten post mortem nachgewiesene Lewy-Körper bei ET-Patienten auch ein Zeichen für ein IPS in der präklinischen oder prodromalen Phase sein.

Intentionstremor und weitere Symptome wie überschießende Bewegungen, Verlangsamung des Lidschlages und eine abnormale Unterdrückung des vestibulookulären Reflexes (VOR) können bei ET-Patienten, aber auch bei Patienten mit anderen Erkrankungen des Kleinhirns beobachtet werden und sind ein Indiz dafür, dass eine zerebelläre Dysfunktion besteht (Deuschl and Elble 2009). Nicht alle Symptome des ET sind jedoch durch die Kleinhirnpathologie erklärbar, sondern deuten darauf hin, dass die Pathologie im gesamten Gehirn verteilt ist (Louis, Vonsattel et al. 2006).

1.2.3 Symptome

Die *Task Force on Tremor on the international Parkinson and Movement Disorder Society* definiert Tremor in seinem 2017 veröffentlichten Statement zu Tremorerkrankungen (Bhatia, Bain et al. 2017) als eine „unwillkürliche, rhythmische, oszillierende Bewegung eines Körperteils“. Unter der Rubrik *Aktions- oder Ruhetremor* findet sich in diesem Statement, welches die nicht weiter gültigen Diagnosekriterien von 2012 (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012) ersetzt, der Essentielle Tremor wieder.

Bei der Diagnose eines Essentiellen Tremors ist darauf zu achten, dass der ET in der sogenannten *ersten Achse* klinisch betrachtet als isoliertes Tremorsyndrom beider oberer Extremitäten mit Aktionstremor beschrieben wird. Es dürfen keine weiteren neurologischen Symptome wie Dystonie, Ataxie oder Parkinsonismus auftreten. Der Tremor darf auch an anderen Körperteilen auftreten, muss jedoch mindestens drei Jahre anhalten, um die Anzahl der Personen zu reduzieren, bei denen andere neurologische Zeichen wie Dystonie, Ataxie oder Parkinsonismus im Verlauf auftreten.

Ein Tremor, der zwar die Kriterien eines ET erfüllt, aber weniger als drei Jahre anhält, sollte als *indeterminierter Tremor* bezeichnet werden. Gleichzeitig umfasst dieser Begriff ein Patientengut, das nicht in ein vordefiniertes Tremorsyndrom passt oder einer weiteren neurologischen Überwachung bedarf, bis sich ein Tremorsyndrom als passend herausstellt.

Für Fälle mit additiven milden neurologischen Symptomen, wie leichten Merkschwierigkeiten, Gangstörungen und Körperfehlhaltungen, die dyston sein könnten, wurde der Begriff *ET plus* geschaffen. Ausschlusskriterien sind ein isolierter Stimmtremor, ein orthostatischer Tremor, ein aufgaben- oder positionsspezifischer Tremor und ein plötzliches Auftreten mit schrittweiser Verschlechterung.

Wenn die Ätiologie für Patienten oder einer Patientengruppe mit ET gefunden wird, wie beispielsweise ein neues Gen, wird die Diagnose in einer *zweiten Achse* spezifischer und bleibt solange ein ET bis sich andere neurologische Zeichen entwickeln.

ET mit Ruhetremor fällt dagegen noch in die Definition des *ET plus*. Aufgrund der neurologischen Zeichen bei Patienten mit der Kombination ET-PD können diese Patienten nicht unter dem Begriff *ET plus* subsumiert werden.

Beim Erkrankungsalter soll noch genauer unterschieden werden in Kleinkindalter (Geburt bis zwei Jahre), Kindheit (drei bis zwölf Jahre), Adoleszenz (13 – 20 Jahre), frühes Erwachsenenalter (21 – 45 Jahre), mittleres Erwachsenenalter (46 – 60 Jahre) und spätes Erwachsenenalter (über 60 Jahre). Neben der anatomischen Verteilung des Tremors, die fokal, segmental, halbseitig und generalisiert auftreten kann, ist auch die Unterscheidung in Ruhe- und Aktionstremor wichtig.

Gemäß der neuen Einteilung von Tremorerkrankungen ist die Reevaluation nach einiger Zeit extrem wichtig.

1.2.3.1 **Motorische Symptome**

Der Tremor beim ET präsentiert sich als **Haltetremor**, der auftritt, wenn Patienten eine bestimmte Position einhalten wollen, oder als **Aktionstremor**, im Verlauf kann auch ein **Intentionstremor** hinzukommen (Deuschl and Elble 2009).

Zwar sind in den meisten Fällen die oberen Extremitäten betroffen (95 %), jedoch kann der Tremor auch Kopf (30 %), Stimme (20 %), Gesicht bzw. Kinn (10 %), Stamm (5 %) und untere Extremitäten (10 %) betreffen (Deuschl and Elble 2009). Als diagnostisches Kriterium kann auch die Alkoholsensitivität des ET herangezogen werden.

Während beim IPS eine Mikrographie als Zeichen der Bradykinese besteht, wurde beim ET eine Makrographie (vergrößerte Buchstaben) als Zeichen einer Kleinhirnbeteiligung oder möglicherweise auch als Kompensationsmechanismus der durch den Aktionstremor verwackelten Schrift entdeckt (Martinez-Hernandez and Louis 2014).

Um die Diagnose eines ET stellen zu können, mussten in der vorliegenden Arbeit die gemäß den Leitlinien der DGN 1998 offiziell publizierten Kriterien für die wahrscheinliche Diagnose eines Essentiellen Tremors erfüllt sein (Deuschl, Bain et al. 1998) - die zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung der Vorgängerarbeit von Abaza (Abaza 2015) gültigen Kriterien.

Schritt 1: Kriterien für die Diagnose eines ET sind

- Bilateraler, dabei weitgehend symmetrischer Tremor unter Halte- und Aktionsbedingungen
- Der übrige neurologische Befund ist regelrecht
- Zusätzlicher oder isoliert vorkommender Tremor des Kopfes ohne Zeichen einer kraniozervikalen Dystonie.

Schritt 2: Folgende Ausschlusskriterien müssen beachtet werden

- Ausschluss anderer neurologischer Erkrankungen, speziell der Dystonie,
- Ausschluss von bekannten Ursachen für einen verstärkten physiologischen Tremor (z. B. Medikamente, Angst, Depression, Hyperthyreose),
- Psychogener Tremor,
- Plötzlicher Beginn oder schubförmiger Verlauf,
- Primär orthostatischer Tremor,
- Isolierter Stimmtremor,
- Isolierter Lage- oder Aufgabenspezifischer Tremor (z. B. primärer Schreibtremor),
- Isolierter Zungen- oder Kinn-tremor,
- Isolierter Beintremor.

Die in den Leitlinien der DGN genannten Einschlusskriterien müssen länger als fünf Jahre anhalten, um die definitive Diagnose eines ET stellen zu können (Deuschl, Bain et al. 1998). In einem dritten Schritt werden noch die Wahrscheinlichkeiten der Diagnose eines ET bewertet mit definitivem, wahrscheinlichem und möglichem ET (Deuschl, Bain et al. 1998).

1.2.3.2 Nicht-motorische Symptome

Viele Studien zeigen bei ET-Patienten in Tests, die das Gedächtnis und frontal exekutive Funktionen untersuchen, **kognitive Defizite** (siehe auch Kapitel 1.2.4) (Louis, Benito-Leon et al. 2010). Auch frontal exekutive Funktionen wie Sprache, geistige Fähigkeiten, die das Denken und Handeln steuern, logisches Denken und visuokonstruktive Funktionen lassen nach. Patienten und Angehörige

bemerken in der Regel neben Vergesslichkeit (Benito-Leon, Louis et al. 2006) auch eine vermehrte Ängstlichkeit (Deuschl and Elble 2009). Bei spät-auftretendem, senilem ET tritt eine **Riechstörung** als Hinweis auf eine vorhandene Neurodegeneration ähnlich dem IPS auf, nicht jedoch bei den früh-auftretenden Formen. Auch wenn die Datenlage zu **Hörstörungen und Demenz** unzureichend ist, scheinen diese eher beim senilen ET vorzukommen (Deuschl and Elble 2009).

1.2.4 **Verlaufsuntersuchungen nicht-motorischer Symptome**

Wie bereits weiter oben erwähnt, gibt es einige Studien, welche kognitive Defizite bei ET-Patienten beobachten. Anhand der ausführlicheren Version des 1975 beschriebenen *Mini-Mental State* (MMST) (Folstein, Folstein et al. 1975) und für spanische Bevölkerungsschichten vom unteren Bildungsniveau validierten 37-MMST (Contador, Bermejo-Pareja et al. 2016) konnte eine etwa siebenfach schnellere Zunahme kognitiver Defizite im Vergleich zu Gesunden festgestellt werden (Louis, Benito-Leon et al. 2010). Ursprünglich wurde der MMST als „mini“ psychiatrisches Untersuchungsinstrument entwickelt, da in nur 5-10 Minuten eine zuverlässige Einschätzung des kognitiven Status liefern konnte (Folstein, Folstein et al. 1975). Inzwischen gibt es viele Versionen und Abwandlungen dieses Tests. In einer Studie von Louis et al. von 2010 (Louis, Benito-Leon et al. 2010) nahm die Punktzahl des 37-MMST, der unter anderem Hinweise auf eine Demenz liefern kann, bei ET-Patienten um 0,7 Punkte im Drei-Jahres-follow-up ab, bei Gesunden nur um 0,11 Punkte. Der Teil der ET-Patienten ohne positive Familienanamnese zeigte eine nicht signifikant stärkere Abnahme (um 1,03 Punkte im Schnitt) als der Teil mit positiver Familienanamnese (um 0,2 Punkte im Schnitt) und als das gesunde Vergleichskollektiv (um 0,11 Punkte im Schnitt). Das Alter der Probanden, die alle über 65 Jahre alt waren, war dabei kein entscheidender Faktor oder Einflussfaktor auf die Abnahme der kognitiven Fähigkeiten (Louis, Benito-Leon et al. 2010).

In zwei groß angelegten prospektiven longitudinalen Studien, der Washington Heights-Inwood Genetic Study of ET (WHIGET) und dem Washington/Hamilton

Heights and Inwood Aging Project (WHICAP) II, wurden ET-Patienten und deren Verwandte sowie gesunde Vergleichsprobanden alle 18 Monate befragt und getestet. Patienten mit Demenz bei der ersten Untersuchung wurden ausgeschlossen, im Verlauf entwickelten nach 3,8 Jahren 18,3 % der ET-Probanden und nur 8,7 % der Gesunden eine Demenz. Dabei handelte es sich in allen Fällen um eine klinisch diagnostizierte Alzheimer Demenz (Thawani, Schupf et al. 2009).

1.2.5 Therapie

Sobald der Tremor Aktivitäten des alltäglichen Lebens beeinträchtigt, sollte er behandelt werden. Die Behandlung ist bisher rein symptomatisch.

Da der ET eine heterogene Erkrankung ist, sprechen nur ca. 30 – 50 % der Patienten auf eine medikamentöse Therapie nicht an, bei den übrigen Patienten kann der Tremor um ca. 50 % reduziert werden (Zesiewicz, Chari et al. 2010).

First-line Medikamente sind Propranolol und Primidon (Zesiewicz, Elble et al. 2005) in Mono- und Kombinationstherapie (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Behandlungsmaßnahmen bei essentiellm Handtremor, mit angegebener Dosierung der Medikamente als Tagesdosis (TD) oder Tiefe Hirnstimulation im Nucleus ventralis intermedius (Vim), unabhängig von der Zulassung in Deutschland (Deuschl, Raethjen et al. 2011).

Intervention	Dosierung	Tremorverbesserung	Expertenmeinung
Propranolol	30-320 mg TD	50 %	1. Wahl
Primidon	30-500 mg TD	60 %	1. Wahl
Kombination: Propranolol + Primidon	Maximal tolerierte Dosis		1. Wahl
Gabapentin	1200-2400 mg TD	39 %	2. Wahl
Topiramate	50-400 mg TD	19-41 %	2. Wahl
Tiefe Hirnstimulation im Thalamus (Vim)		87-97 %	Bei Versagen der medikamentösen Behandlung und schwerer Behinderung
Atenolol	50-100 mg TD	24-38 %	2. Wahl
Sotalol	80-240 mg TD	29-51 %	2. Wahl
Alprazolam	0,75-1,5 mg TD	48-60 %	2. Wahl
Clonazepam	0,75-6 mg TD	?	3. Wahl
Clozapin	Anfangstestdosis: 12,5 mg TD bei Wirksamkeit: 12,5-50mg TD		? 3. Wahl

Bei therapierefraktären Symptomen bringt eine THS des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus den meisten Patienten gute Therapieerfolge (Pizzolato and Mandat 2012). Die Überlegenheit der THS gegenüber der Thalamotomie, bei der die Läsion unwiderruflich ist und weder nachjustiert noch ausgeschaltet werden kann, konnte in einer randomisierten Studie nachgewiesen werden (Schuurman, Bosch et al. 2000).

1.3 Essentieller Tremor und Idiopathisches Parkinson-Syndrom

1.3.1 Epidemiologie

Nachdem oft schon über eine Koexistenz der beiden Erkrankungen ET und IPS berichtet wurde, konnte in einer prospektiven Studie über 3,3 Jahre nachgewiesen werden, dass Patienten mit ET vier- bis fünfmal häufiger an IPS erkranken als gesunde Vergleichsprobanden (Louis, Benito-Leon et al. 2016). Somit ist der ET ein zusätzlicher Risikofaktor zu den bereits genannten für die Entwicklung eines IPS (vgl. Kapitel 1.1.1).

1.3.2 Neurodegeneration

In der Gruppe des spät-auftretenden oder senilen ET konnten Lewy-Körper entdeckt werden, was manche Wissenschaftler zu der Annahme führt, dass es sich bei diesen Fällen um eine Form einer Lewy-Körper-Erkrankung handelt oder diese Subgruppe des ET eine stärkere Veranlagung für ein IPS hat, so dass dieses in der Prodromalphase post mortem nachgewiesen werden kann (Louis, Faust et al. 2007).

1.3.3 Symptome

Einige Patienten mit einem lange bestehenden und schwer verlaufenden ET entwickelten in einer Studie von Cohen et al. einen Ruhetremor, nicht jedoch weitere motorische Symptome eines IPS wie Rigor, Bradykinese oder posturale Instabilität, einige Patienten mit IPS im Gegenzug entwickelten im Verlauf einen

für den ET typischen Aktionstremor (Cohen, Pullman et al. 2003). Die Tremorformen überschneiden sich oft bei beiden Krankheiten und führen so häufig zu einer Fehldiagnose.

1.3.4 Verlaufsuntersuchungen

Es existieren aktuell keine Verlaufsuntersuchungen zu dieser selten auftretenden Kombination ET-PD. Da die Spezial-Ambulanzen für Parkinson-Erkrankungen und Tremores des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) Patienten im Verlauf sehen, konnten Patienten mit dieser Erkrankung in der vorliegenden Arbeit zu zwei verschiedenen Zeitpunkten untersucht werden und daraus ein Verlauf skizziert werden.

1.3.5 Therapie

Die klinische Zuordnung der motorischen und nicht-motorischen Symptome zu ET und IPS ist für die Behandlung, aber auch für die Prognose von Betroffenen wichtig (Kwon, Lee et al. 2016). Nur wenn der Ursprung des Symptoms bekannt ist, kann es auch adäquat behandelt werden und eine maßgeschneiderte Therapie (sowohl medikamentös als auch nicht-medikamentös supportiv) ermöglicht werden. Beispielsweise wird der Aktions- und Haltetremor als motorisches Symptom des ET bei bestehendem ET-PD symptomatisch mit einem Beta-Blocker therapiert (vgl. Kapitel 1.2.5). Die Behandlung nicht-motorischer Symptome ist beim ET-PD besonders schwer, da einige nicht-motorische Symptome bei beiden Erkrankungen vorkommen und nicht klar zugeordnet werden können (vgl. Kapitel 1.1.3.3 und 1.2.3.1). Manche Symptome, die symptomatisch behandelt werden müssen, wie beispielsweise eine Obstipation bedürfen jedoch keiner Zuordnung zu IPS oder ET. Laut Kwon et al. leiden Patienten mit tremordominantem IPS an signifikant mehr nicht-motorischen Symptomen als Patienten mit ET. Um Unterschiede in der Schwere dieser Symptome festzustellen, sei laut Kwon et al. die non-motor symptoms scale jedoch als einzige Skala ungeeignet (Kwon, Lee et al. 2016). Zur detaillierteren Beurteilung der Qualität nicht-motorischer Symptome wurden deshalb in der vorliegenden Arbeit acht verschiedene Fragebögen, die sich nur mit jeweils einem Symptomenkomplex beschäftigen, eingesetzt.

1.4 Fragestellung

Ziel dieser klinischen Verlaufsstudie war es, die Dynamik der Erkrankungen ET und IPS zu beobachten und mit der selten auftretenden Kombination ET-PD zu vergleichen. Ein solcher Gruppenvergleich existierte zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit noch nicht.

Nicht-motorische Symptome von Patienten mit der selten auftretenden Kombination der Erkrankungen Essentieller Tremor und Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD) wurden klinisch beobachtet und mit Patienten, bei denen die Erkrankungen isoliert auftreten (ET oder PD), verglichen. Unsere Hypothese lautet, dass sich die Verläufe der nicht-motorischen Symptome der ET-PD Kohorte von denen der ET und der PD Kohorte signifikant unterscheiden werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

2.1.1 Studienpopulation und Fallzahl

In der vorliegenden Pilot-Studie wurden vier Kohorten zu je zwei verschiedenen Zeitpunkten (*baseline* und Verlaufsuntersuchung) untersucht.

Die Studienpopulation zum **ersten Untersuchungszeitpunkt (*baseline*)** umfasste ursprünglich 335 Probanden und konnte aus bereits existierenden Datensätzen (siehe Kapitel 2.2, Studiendurchführung) zusammengeführt werden. Die Kohorte ET-PD bestand aus 26 Patienten, die an Essentiellem Tremor und Idiopathischem Parkinson-Syndrom litten. In die Kohorte PD wurden 29 Parkinson-Patienten eingeschlossen, welche hinsichtlich der Dauer des IPS sowie des Alters und der Geschlechterverteilung weitgehend mit der ET-PD Kohorte übereinstimmten. Die Kohorte ET bestand aus 69 Patienten, die an einem Essentiellem Tremor, nicht jedoch an einem IPS litten. Als Vergleichsreferenz dienten 211 gesunde Probanden, die healthy controls (HC). Diese Probanden litten weder an ET noch an einem IPS. Zu diesen Probanden wurden einige neue Patienten inkludiert, die nicht zum ersten Untersuchungszeitpunkt, sondern ausschließlich zum zweiten untersucht wurden. Bei diesen konnte kein Verlauf bestimmt werden. Wir fügten sie deshalb zum ersten Untersuchungszeitpunkt hinzu. Dies erhöhte die *drop-out* Quote zum zweiten Untersuchungszeitpunkt auf 96 Probanden. Mögliche weitere Gründe und Auswirkungen der *drop-outs* werden zu einem späteren Zeitpunkt in dieser Arbeit diskutiert (siehe Kapitel 4.2).

Alle Probanden wurden zu einem **zweiten Untersuchungszeitpunkt (Verlaufsuntersuchung)** erneut telefonisch eingeladen und untersucht. Es konnten 11 von 26 Probanden der Kohorte ET-PD, 8 von 29 der Kohorte PD, 20 von 69 der Kohorte ET und 200 von 211 der Kohorte HC für den zweiten Untersuchungszeitpunkt rekrutiert werden konnten. Für die insgesamt 239 Probanden wurde, nachdem sie mit der *baseline*-Untersuchung *gematched*

wurden, vom Doktoranden nachträglich eine baseline-Untersuchung errechnet, sodass zu beiden Untersuchungszeitpunkten das Patientenkollektiv aus 239 Probanden bestand.

Aus den beiden Untersuchungszeitpunkten wurden die Verläufe motorischer und nicht-motorischer Symptome errechnet. Die **Verläufe nicht-motorischer Symptome der 11 ET-PD Probanden wurden mit 8 PD und 20 ET Probanden** verglichen. Aus statistischen Gründen wurde der Verlauf der 200 HC Probanden nicht mit den Verläufen der anderen Kohorten auf signifikante Unterschiede hin geprüft, sondern lediglich beschreibend gegenübergestellt (siehe Abbildung 2).

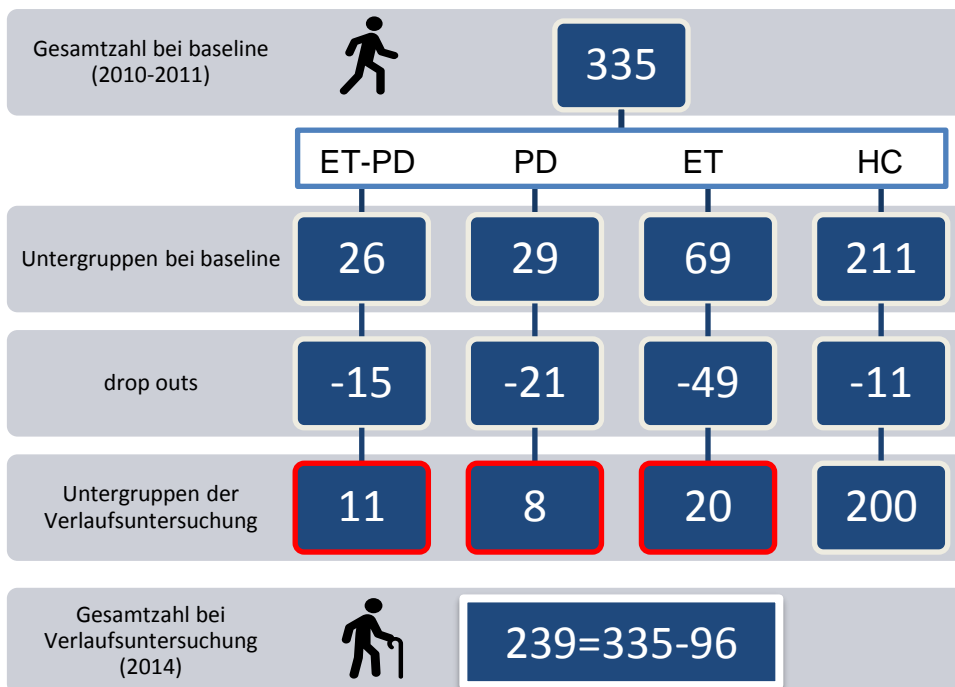


Abbildung 2 Darstellung der Studienpopulation (n) zu den zwei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in den Jahren 2010-2011 als baseline und die Verlaufsuntersuchung im Jahr 2014 mit Angabe der drop outs, Untergruppen waren Essentieller Tremor kombiniert mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (PD) und Essentieller Tremor (ET) allein sowie das gesunde Vergleichskollektiv (HC). Die Verläufe der 11 ET-PD Probanden wurden mit 8 PD und 20 ET Probanden verglichen.

Einschlusskriterien

Die Diagnose eines ET wurde nach den zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung gängigen klinischen Kriterien (Deuschl, Bain et al. 1998), die Diagnose eines IPS nach den UK-Brain Bank-Kriterien (Hughes, Daniel et al. 1992) (siehe Kapitel

1.1.3.2/1.2.3.1) gestellt. Es wurden nur Parkinson-Patienten vom tremordominanten Typ untersucht, nicht jedoch vom akinetisch-rigiden oder Äquivalenz-Typ. Die Zeitspanne zwischen Erstmanifestation des ET und Erstdiagnose des IPS betrug bei der ET-PD Kohorte mindestens drei Jahre. Bei den Probanden der HC Kohorte wurde ein klinisch diagnostizierbares IPS und ein ET ausgeschlossen. Alle Teilnehmer mussten eine schriftliche Einverständniserklärung in Papierform unter der Bedingung der Einwilligungsfähigkeit unterzeichnen.

Ausschlusskriterien

Beeinträchtigungen jeglicher Art, die es dem Patienten unmöglich machten, eine Einverständniserklärung abzugeben oder andere Erkrankungen, die eine Teilnahme an den erforderlichen Tests und Fragebögen nicht durchführbar machten, schlossen eine Teilnahme an der Studie aus. Ausgeschlossen wurden auch Patienten mit sekundären Tremorformen, die beispielsweise durch Medikamenteneinnahme oder Schlaganfälle ausgelöst wurden. Es wurden zwar Patienten nach Schlaganfall in unsere Studie mit eingeschlossen, jedoch nur unter der Voraussetzung, dass sich die durch einen Schlaganfall verursachten gliotischen Veränderungen nicht im Bereich des Cerebellums, der Pons oder der Stammganglien befanden. Im gesamten Verlaufskollektiv betrifft dies jedoch nur einen Probanden der PD Kohorte (siehe Kapitel 3.1.3). Die Einnahme des zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen zugelassenen Medikamentes Lithium war ein Ausschlusskriterium, weil es als häufigste Nebenwirkung einen Tremor zeigt (Baek, Kinrys et al. 2014). Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die einen Tremor oder extrapyramidale sowie pyramidale Symptome auslösen können, wie zum Beispiel die AD (Scarmeas, Hadjigeorgiou et al. 2004), waren ebenfalls nicht zur Teilnahme an der Studie berechtigt und wurden daher nicht eingeschlossen. Da am Zentrum für Neurologie des UKT und am Hertie-Institut im Rahmen der neurologischen Forschung Studienprobanden regelmäßig auf häufige genetische Risikofaktoren für die Entwicklung eines Parkinson-Syndroms hin *gescreent* werden, konnte ausgeschlossen werden, dass in der vorliegenden Studie Parkinson-Probanden mit einer pathogenen

GBA-Mutation eingeschlossen wurden (siehe Kapitel 1.1.2). Neben genannten hereditären Formen der Parkinsonerkrankung wurden auch atypische Parkinson-Syndrome wie die PSP, die Multisystematrophie (MSA), die Lewykörper-Demenz und die kortiko-basale Degeneration ausgeschlossen.

2.1.2 Genehmigung durch die Ethik-Kommission

Die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät genehmigte 2010 die Erstuntersuchung der vorliegenden Studie (197/2010BO1), aus der die Dissertation von Annegret Sarah Abaza entstand (Abaza 2015), und 2014 in einem Amendement die Zweituntersuchung (307/2014BO2), die es dem Promovenden ermöglichte, den Verlauf nicht-motorischer Symptome zu berechnen und auszuwerten.

2.2 Studiendurchführung

Die aktuelle Untersuchung knüpfte an Erstuntersuchungen von Simon Weiss im Jahre 2011 (ET) und von Annegret Sarah Abaza in den Jahren 2010 – 2011 (ET-PD und tIPS) im Rahmen einer Dissertation zum Thema Tremor (Abaza 2015) an, die die Betreuerin der vorliegenden Arbeit ebenfalls supervidierte. Nach telefonischer Kontaktaufnahme durch die Studienärztin bekamen die Probanden der Studie im Juni 2014 einen einstündigen Termin in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen. Die Studienärztin konnte als Mitarbeiterin der TREND-Studie zusätzlich ein gesundes Vergleichskollektiv (HC) aus der TREND-Studie rekrutieren (Gaenslen, Wurster et al. 2014). Bei der TREND-Studie handelt es sich um eine prospektiv longitudinale Studie mit dem Zweck, Risikofaktoren für Neurodegeneration zu beobachten. Dafür wurden erstmals im Jahre 2009 715 Probanden ab einem Alter von 50 Jahren in die Studie aufgenommen (*baseline*-Untersuchung) und alle zwei Jahre kontrolliert (*follow-up* Untersuchungen). Entwickelten Probanden eine neurodegenerative Erkrankung, konnten qualitativ Risikofaktoren und quantitativ Prävalenzen ermittelt werden (Gaenslen, Wurster et al. 2014). In die vorliegende Arbeit

wurden Daten von 200 bezüglich ET oder neurodegenerativen Erkrankungen gesunden Probanden vom Zeitpunkt der ersten (2011) und dritten (2015) *follow-up* Untersuchung übernommen. Bei den Kohorten ET-PD, PD und ET lagen zwischen Erst- und Zweituntersuchung im Durchschnitt 3,4 Jahre.

2.2.1 Anamnese

Mithilfe eines standardisierten Fragebogens aus der WHIGET-Studie (Louis, Ottman et al. 1997) wurden in einem Anamnesegespräch neben persönlichen Daten wie Alter, Geschlecht und Herkunft des Patienten auch die genaue Lokalisation, Dauer und erste Diagnosestellung sowie die Alkohol- und Medikamentensensitivität des Tremors erhoben. War die Familienanamnese bezüglich Tremorerkrankungen positiv, wurden die betroffenen Angehörigen in einem Stammbaum markiert. Lagen weitere Erkrankungen bei dem Patienten vor, wurden auch diese und deren medikamentöse Behandlung erfasst.

2.2.2 Allgemeine neurologische Untersuchung

Bei allen Probanden wurde eine klinisch-neurologische Untersuchung nach gängigen Standards durchgeführt. Dabei wurden folgende Aspekte der Motorik untersucht:

- Reflexe (Bizepssehnenreflex, Trizepssehnenreflex, Patellarsehnenreflex, Achillessehnenreflex),
- Aktive Bewegung gegen Widerstand, um mögliche Paresen zu entdecken (Muskelkraft Grad 1 - 5),
- Passive Bewegung an Radiokarpalgelenk und Ellenbogengelenk (Geschwindigkeitsabhängige Tonuserhöhung deutet auf eine Spastik hin, geschwindigkeitsunabhängige Tonuserhöhung auf einen Rigor),
- Feinmotorik (*Finger-Tapping* auf Rhythmik und Geschwindigkeit).

Außerdem wurden Sensorik,

- Oberflächensensibilität durch Berühren,
- Vibrationsempfinden,

- Zwei-Punkte-Diskrimination,
- Temperatursinn,
- Schmerzsin,

Koordination

- Finger-Nase-Versuch,
- Diadochokinese,
- Gangbild

und Hirnnervenstatus (II - XII) untersucht.

Es erfolgte zudem eine genauere motorische Untersuchung nach folgenden Methoden – alle Fragebögen sind im Anhang eingefügt und mit den entsprechenden Literaturangaben versehen dort nachzulesen (siehe Anhang).

2.2.3 Motorik

2.2.3.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Mithilfe der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) werden motorische und nicht-motorische Symptome erfragt und klinisch beurteilt. Die von der Movement Disorders Society (MDS) geförderte neue Version (Goetz, Tilley et al. 2008) ist einer der meist genutzten Tests zur Beurteilung der Schwere und des klinischen Verlaufs der Parkinson-Krankheit. Er besteht aus vier Teilen:

- Teil I: nicht-motorische Aspekte bei Erfahrungen des täglichen Lebens,
- Teil II: motorische Aspekte bei Erfahrungen des täglichen Lebens,
- Teil III: motorische Untersuchung,
- Teil IV: motorische Komplikationen.

Die Teile I und II können vom Patienten selbst oder einer ihm nahestehenden Person (zum Beispiel Ehepartner, Pfleger oder Ähnliche) beantwortet werden und beleuchten folgende Aspekte genauer: Psyche, Kognition, Schlaf, Sprache, Essen, Ankleiden, Körperpflege, Hobbies und Fortbewegungsfähigkeit.

Teil III wird von einem Untersucher durchgeführt und differenziert im Wesentlichen die Schwere der Kardinalsymptome des IPS:

Bradykinese, Tremor, Rigor (und posturale Instabilität).

Es werden außerdem das Gangbild und Körperhaltung beurteilt. Während der gesamten Untersuchung wird auf Sprache und Gesichtsausdruck geachtet. Treten Dyskinesien (Chorea, Dystonien) auf, werden diese einem Stadium null (asymptomatisch) bis fünf (bettlägerig oder ohne fremde Hilfe auf den Rollstuhl angewiesen) nach Hoehn und Yahr zugeordnet.

In Teil IV wird zusammen mit dem Patienten noch einmal genauer auf die Dyskinesien eingegangen. Diese werden von Betroffenen oft als Überbeweglichkeit beschrieben und sind beim IPS eine Nebenwirkung der medikamentösen Behandlung. Werden Medikamente zur Behandlung der Parkinson-Krankheit eingenommen, wird der klinische Status des Patienten in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Medikamente festgehalten: „ON“ Untersuchung während gutem Ansprechen auf die Medikamente und „OFF“ Untersuchung ohne (seltener auch ohne ausreichend wirksame) Medikation. Schließlich wird der Patient genauer über die Dauer und Schwere der Dyskinesien sowie über das Auftreten in dem jeweiligen klinischen Status befragt. So wird die Medikation in einen Zusammenhang mit den Dyskinesien gebracht und kann bei Bedarf für den Patienten optimiert werden.

Maximal können in diesem Test 199 Punkte, minimal null Punkte erreicht werden, wobei 199 das schlechteste Ergebnis ist und null keinerlei Symptomatik in den Bereichen I-IV gleichkommt.

2.2.3.2 Fahn, Tolosa and Marin's Clinical Rating Scale for Tremor

Die Fahn, Tolosa and Marin's Clinical Rating Scale for Tremor (FTMRS) (Jankovic and Tolosa 1988) dient der Differenzierung des motorischen Symptoms Tremor. Die Stärke des Tremors von Kopf, Rumpf und oberen Extremitäten wird jeweils mit null (kein Tremor) bis vier (starker Tremor) Punkten bewertet.

In Teil A der FTMRS werden oben genannte Körperteile auf Ruhe-, Halte- und Aktions-/Intentionstremor hin geprüft und bewertet. Hier können maximal 80 Punkte erreicht werden. In Teil B wird der Aktionstremor der oberen Extremitäten mit den sogenannten Archimedes Spiralen genauer untersucht.

Während der Proband weder Hand noch Ellenbogen abstützen darf, soll er versuchen, so gut wie möglich eine schneckenförmige Spirale nachzuzeichnen. Die Untersuchungen werden an beiden Körperhälften getrennt vorgenommen. Danach wird der Patient gebeten, sich einen beliebigen Satz auszudenken und mit seiner dominanten Hand zu Papier zu bringen. In Teil B können maximal 28 Punkte erreicht werden. Eine hohe Gesamtpunktzahl von maximal 108 Punkten ist dabei das schlechteste Ergebnis, null Punkte bedeuten keinen Tremor (Hariz, Lindberg et al. 2002).

2.2.3.3 Edinburgh Handedness Inventory

Das Edinburgh Handedness Inventory (EHI) (Oldfield 1971) ist dafür vorgesehen, die dominante Hand der Probanden bei folgenden alltäglichen Aktivitäten zu identifizieren: Schreiben, Zeichnen, Ball-werfen, Schere-, Zahnbürste-, Messer-, Besen/Staubsauger-halten, Streichholz-anzünden, Öffnen einer Schachtel, Ball-mit-Fuß-schießen. Besteht ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen links und rechts, wird die Hand als dominant bezeichnet, mit der geschrieben wird. Bei der FTMRS (siehe Kapitel 2.2.3.2) wird die Angabe zur dominanten Hand benötigt und kann im Zweifelsfall mithilfe des EHI verifiziert werden.

2.2.4 Nicht-motorische Symptome

Neben motorischen wurden auch nicht-motorische Symptome wie depressive Verstimmungen, Schlafstörungen, vegetative Symptomatik und Kognition durch verschiedene Fragebögen erfasst. Die Fragebögen, bis auf den Montreal Cognitive Assessment (MoCA), mussten die Probanden selbstständig ausfüllen. Bei Verständnisproblemen durften Rückfragen gestellt werden.

2.2.4.1 Revised Beck Depression Inventory

Das Revised Beck Depression Inventory (BDI-II) (Kuhner, Burger et al. 2007) ist ein psychologisches Testverfahren, das die Schwere depressiver Verstimmungen erfasst.

In dem standardisierten Fragebogen mit insgesamt 21 Fragen wählt der Teilnehmer aus vier Antwortmöglichkeiten die für ihn zutreffendste aus. Die Fragen befassen sich mit Stimmung, Suizidgedanken, Schlafverhalten, Appetit und sexuellem Interesse. Sie beziehen sich dabei auf die letzten zwei Wochen, einschließlich des Untersuchungstages bzw. dem Ausfülldatum. Je Frage werden null (trifft nicht zu) bis drei (trifft vollständig zu) Punkte verteilt und anschließend addiert. Beträgt die Gesamtpunktzahl über zwölf Punkte spricht man von einer leichten depressiven Störung, über 18 von einer klinisch relevanten Depression, einer *major depression*.

2.2.4.2 Revised Parkinson's Disease Sleep Scale

Mithilfe der Revised Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-2) (Trenkwalder, Kohlen et al. 2011) wird nach der Häufigkeit schlafassoziierter Symptome, Erholbarkeit durch den Schlaf und morgendlichen Tremor gefragt. Die insgesamt 15 Fragen beziehen sich auf die letzten zwei Wochen inklusive den Untersuchungstag. Maximal können 75 Punkte erreicht werden. Hohe Punktzahlen sprechen für ausgeprägte Schlafstörungen.

2.2.4.3 REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire

Der Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ) (Stiasny-Kolster, Mayer et al. 2007) besteht aus zehn Fragen zu REM-Schlaf-Verhaltensstörungen in den letzten vier Wochen inklusive des Untersuchungstages. Beispielsweise wird hier nach lebhaften Träumen und Sprechen oder Bewegen im Schlaf gefragt. Die maximal erreichbare Gesamtpunktzahl liegt bei 13 Punkten, Gesamtpunktzahlen von mehr als fünf Punkten geben Hinweise auf das Vorliegen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung.

2.2.4.4 Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

Die Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) (Wenning, Tison et al. 2004) ist ein Fragebogen, der zur unterstützenden Diagnosestellung der MSA

entwickelt wurde. Wir verwendeten aus seinem ersten Teil vier Fragen (neun bis zwölf), die auf eine Beteiligung des vegetativen Nervensystems schließen lassen. Sie fragen nach orthostatischen Beschwerden, Beschwerden beim Wasser lassen, der Sexualfunktion und Verdauungsproblemen.

Maximal können je vier, das heißt in unserem Fall konnten insgesamt 16 Punkte erreicht werden. Hohe Punktzahlen sprechen für eine stark ausgeprägte autonome/vegetative Mitbeteiligung des Nervensystems. Die minimale Punktzahl von vier Punkten in den vier Fragen deutet auf keine messbare autonome Beteiligung hin.

2.2.4.5 Montreal Cognitive Assessment

Der Montreal Cognitive Assessment (MoCA) -Test (Nasreddine, Phillips et al. 2005) ist ein Testverfahren zur Erhebung eines kognitiven Status mit folgenden Unterpunkten:

1. Räumliches Vorstellungsvermögen, Ausführen von Anweisungen
2. Erkennen und Benennen
3. Kurzzeitgedächtnis
4. Aufmerksamkeit
5. Sprache
6. Abstraktion
7. Erinnerung (und Abrufen der in 3. wiederholten und gelernten Wörter)
8. Orientierung

Er wurde nach den Anweisungen der Autoren durchgeführt. So können maximal 30 Punkte plus ein Extrapunkt für Probanden, deren Berufsausbildung inklusive Schulzeit \leq zwölf Jahre betrug, erreicht werden. Liegt der Punktwert \leq 26, weist dies auf eine kognitive Leistungseinschränkung hin.

2.2.4.6 Mini-Mental Status Test

Der Mini-Mental Status Test (MMST) wurde von den Autoren 1975 zur Einschätzung des kognitiven Status in nur wenigen Minuten entwickelt (Folstein, Folstein et al. 1975). Er wurde im Rahmen der TREND-Studie den Anweisung

der Autoren entsprechend für das gesunde Vergleichskollektiv angewendet. Der neuere MoCA-Test, nicht jedoch der MMST, ist laut Hoops et al. zur Diagnose einer kognitiven Beeinträchtigung oder Demenz bei IPS geeignet (Hoops, Nazem et al. 2009). Für die Allgemeinbevölkerung gilt auch, dass der MoCA sensitiver und besser geeignet zur Diagnose kognitiver Beeinträchtigungen und milder AD ist. Um beide Tests vergleichen zu können, wurde auf Basis einer großen Meta-Analyse eine Umrechnungstabelle (*siehe Tabelle 3*) kreiert (Lawton, Kasten et al. 2016):

*Tabelle 3 Umrechnungstabelle von MoCA zu MMSE, * der MoCA wurde nach Ausbildungsjahren adjustiert, ** Internal Data Conversion (Lawton, Kasten et al. 2016)*

MoCA Total Adjusted*	Equivalent MMSE Total**
1	1
2	2
3	4
4	10
5	13
6	14
7	15
8	16
9	17
10	18
11	18
12	19
13	20
14	20
15	21
16	22
17	22
18	23
19	24
20	24
21	25
22	26
23	26
24	27
25	28
26	28
27	29
28	29
29	30
30	30

Wie in Tabelle 3 dargestellt, können beim MMST maximal 30 Punkte, minimal ein Punkt erreicht werden. Über den optimalen *cut-off* Wert zur Detektion einer kognitiven Störung wird kontrovers diskutiert (Hoops, Nazem et al. 2009).

2.2.5 Sensorik

Eine weitere sensorische Qualität, die nicht in der allgemeinen neurologischen Untersuchung erfasst wurde und daher dort auch nicht beschrieben ist, ist die Geruchswahrnehmung, welche mit folgendem Test untersucht wurde.

2.2.5.1 Sniffin' Sticks

Der Screening 12 Test (Hummel, Sekinger et al. 1997) oder auch Sniffin' Sticks genannt, hilft bei der Einschätzung, ob bei einem Patienten ein normales oder vermindertes Riechvermögen vorliegt. Die 12 Riechstifte sind gewöhnliche Filzstifte, die statt mit Farbe mit 12 verschiedenen, künstlichen Alltagsgerüchen wie Banane, Rose, Fisch und weiteren durchtränkt sind. Bei der Untersuchung werden diese dem Patienten drei Sekunden im Abstand von zwei Zentimetern unter die Nasenlöcher gehalten. Nun werden dem Patienten vier mögliche Gerüche genannt, aus denen er möglichst spontan den korrekten Begriff benennen soll. Kann der Patient dies nicht, so wird er aufgefordert, diesen zu erraten. Liegt die Summe korrekter Lösungen unter 75 %, so geht man von einer Riechminderung (Hyposmie) (Daum, Sekinger et al. 2000) aus. Die Hyposmie ausgelöst durch eine Neurodegeneration des ersten Hirnnerves stellt eines der ersten Symptome einer Parkinson-Krankheit dar (siehe Kapitel 1.1.3.1) und kann somit zu ihrer Früherkennung beitragen. Die Probanden aus der TREND-Studie wurden mit dem Screening 16 Test, welcher 16 statt 12 Riechstifte beinhaltet, untersucht. Bei dem Screening 16 Test konnten die Prozentzahlen an richtig erkannten Sniffin' Sticks als Vergleichsreferenz zu den anderen Kohorten herangezogen werden.

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde mit dem Programm *SPSS Statistics Version 24* durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine statistische Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, die unter anderem wertvolle Hinweise zur Anzahl der p-Werte lieferte. Aufgrund der geringen Probandenzahl und der damit verbundenen Fehleranfälligkeit der

Werte, wurde die Anzahl der p-Werte auf zehn beschränkt. Nach Anwenden der Bonferroni-Korrektur konnte bei geringer Fehlerwahrscheinlichkeit das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ beibehalten werden. Da die insgesamt fünf nicht-motorischen Tests in den drei verglichenen Kohorten ET-PD, PD und ET zum ersten und zweiten Zeitpunkt nicht normalverteilt waren, was durch signifikante Werte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test gezeigt werden konnte, wurde ein nicht-parametrischer Test ausgewählt: Der Mann-Whitney-U Test war aufgrund der nicht-normalverteilten Daten zur Berechnung der Werte geeignet.

2.4 Beitrag des Promovenden

Der Promovend war wesentlich an der Konzeption und Durchführung des Studienablaufs des zweiten Untersuchungszeitpunktes in der Ambulanz für Bewegungsstörungen des UKT beteiligt. Neben der Befragung der Probanden wurden alle nicht-motorischen und motorischen Tests (excl. UPDRS und FTMRS) vom Promovenden selbst durchgeführt. Sämtliche in dieser Arbeit aufgeführten statistischen Analysen fielen in den Aufgabenbereich des Promovenden. Er diskutierte diese sowohl mit der Betreuerin als auch mit der Professorin und machte Vorschläge hinsichtlich Bewertung und Interpretation der Ergebnisse. Interdisziplinär arbeitete er mit Statistikern aus dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie sowie Mitarbeitern der TREND-Studie zusammen. Die Daten der TREND-Studie wurden nach erfolgter Einverständniserklärung von Dr. Isabel Wurster eingeholt, die benötigten Daten des ersten Untersuchungszeitpunktes von Annegret Sarah Abaza und Daniel Weiss. Mithilfe dieser Daten wurde eine Querschnittsuntersuchung der motorischen, nicht-motorischen Symptome und der Medikamentenanamnese des ersten Untersuchungszeitpunktes für dieselben Patienten des zweiten Untersuchungszeitpunktes berechnet. Die aus diesen Untersuchungszeitpunkten errechneten Verläufe wurden schließlich auf signifikante Unterschiede hin überprüft und verglichen. Vor der Erstellung der Hypothese wurde die aktuelle Literatur zu diesem Thema gesichtet und überprüft, ob eine solche Untersuchung in der Vergangenheit bereits durchgeführt worden war.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich in drei Teile gliedern:

1. Der zweite Untersuchungszeitpunkt (V2) - im Durchschnitt 3,4 Jahre nach dem ersten - wurde vom Promovenden und der die Studie betreuenden Ärztin neu erhoben und berechnet. Neben den motorischen und nicht-motorischen Symptomen wurde auch eine ausführliche Anamnese inklusive Nebenerkrankungen ausgewertet.
2. Der erste Untersuchungszeitpunkt (V1) musste aus bestehenden Daten neu berechnet werden. Es handelte sich hier um dieselben Patienten, welche zum zweiten Untersuchungszeitpunkt untersucht wurden.
3. Die Verläufe nicht-motorischer und motorischer Symptome wurden dargestellt und untereinander verglichen. Hierfür wurden statistische Berechnungen mithilfe des Statistikprogrammes *SPSS Statistics Version 24* (siehe Kapitel 2.3) durchgeführt. Mithilfe dieser Ergebnisse konnte schließlich die Fragestellung beantwortet werden. Im Anschluss diskutierten wir die Ergebnisse und ordneten diese in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext ein.

3.1 Ergebnisse zum zweiten Untersuchungszeitpunkt

3.1.1 Demografische Daten

Bei der Geschlechterverteilung dominierte zum zweiten Untersuchungszeitpunkt in den Kohorten ET-PD (10/11), PD (6/8) und ET (16/20) das männliche Geschlecht, nicht jedoch beim gesunden Vergleichskollektiv (86/200).

Die Familienanamnese des ET war relativ gesehen am häufigsten bei der ET Kohorte positiv (12 von 19 Probanden), die des IPS bei der PD Kohorte (4 von 7 Probanden). Vom ET betroffen waren drei oder mehr nahe Verwandte bei vier von 19 Probanden der ET Kohorte, vom IPS waren drei oder mehr nahe Verwandte bei einem von sieben Probanden der PD Kohorte betroffen. In der ET Kohorte kam es einmal vor, dass gleichzeitig ET und IPS in der

Familienanamnese positiv war, beim gesunden Vergleichskollektiv achtmal. Der Tremor war bei der ET Kohorte mit acht von 14 Probanden am häufigsten auf Alkohol sensitiv, knapp gefolgt von der ET-PD Kohorte mit fünf von neun Probanden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Demographische Daten (Geschlecht, Familienanamnese) und die Alkoholsensitivität des Tremors bei den vier Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum zweiten Untersuchungszeitpunkt, nahe (erst- und zweitgradige) Verwandte (Geschwister, Eltern, Onkel, Tanten, Großeltern), Probandenzahl gesamt (n_{ges}), bzw. Probandenzahl bei der jeweiligen Untersuchung ($n=x/n_{ges}$).

Demografische Daten		ET-PD	PD	ET	HC
		$n_{ges}=11$	$n_{ges}=8$	$n_{ges}=20$	$n_{ges}=200$
Geschlecht	Weiblich	1	2	4	114
	Männlich	10	6	16	86
Familienanamnese	ET positiv	5 $n=10/11$	1 $n=7/8$	12 $n=19/20$	28 $n=200$
	ET positiv bei mehr als drei nahen Verwandten	1 $n=10/11$	0 $n=7/8$	4 $n=19/20$	1 $n=200$
	PD positiv	2 $n=8/11$	4 $n=7/8$	2 $n=20$	30 $n=200$
	PD positiv bei mehr als drei nahen Verwandten	0 $n=8/11$	1 $n=7/8$	0 $n=20$	0 $n=200$
	ET und PD negativ	3	2	6	150
	ET und PD positiv	0	0	1	8
Alkoholsensitivität	Positiv	5 $n=9/11$	1 $n=7/8$	8 $n=14/20$	-
	Negativ	4 $n=9/11$	6 $n=7/8$	6 $n=14/20$	-

3.1.2 Haupterkrankung

Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt unterschieden sich die Angaben über die Erstmanifestation des ET bei den Kohorten ET-PD und ET im Median um ein halbes Jahr – Die ET Kohorte erkrankte ein halbes Jahr später an ET als die ET-PD Kohorte. Das Alter bei Erstdiagnose des IPS war bei der PD Kohorte höher (70 Jahre) als bei der ET-PD Kohorte (65 Jahre). Bei der ET-PD Kohorte betrug die zeitliche Differenz zwischen der Erstmanifestation des ET und der Erstdiagnose des IPS im Median fünf Jahre. Die PD Kohorte war zum zweiten Untersuchungszeitpunkt schon länger an IPS erkrankt (9 Jahre) als die ET-PD Kohorte (5,5 Jahre), bei der Erkrankungsdauer des ET ergaben sich keine Unterschiede (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Haupterkrankung (Beginn und Dauer der Erkrankungen) der Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD) und Essentieller Tremor (ET) zum zweiten Untersuchungszeitpunkt, alle Angaben wurden durch einen standardisierten Anamnesebogen ermittelt und sind in Jahren [J], Probandenzahl gesamt (n_{ges}), bzw. Probandenzahl bei der jeweiligen Untersuchung ($n=x/n_{ges}$) angegeben.

Haupterkrankung	ET-PD	PD	ET	HC
	$n_{ges}=11$	$n_{ges}=8$	$n_{ges}=20$	$n_{ges}=200$
	Median (Minimum, Maximum)			
Alter [J]	70 (61, 75) $n=11$	71,5 (63, 82) $n=8$	70,5 (44, 84) $n=20$	69 (55, 85) $n=200$
Alter bei Erstmanifestation ET [J]	53 (10, 66) $n=9/11$	-	53,5 (14, 72) $n=20$	-
Alter bei Erstdiagnose PD [J]	65 (45, 69) $n=9/11$	70 (58, 76) $n=7/8$	-	-
Zeitliche Differenz zwischen Erstmanifestation des ET und Erstdiagnose des PD [J]	5 (0, 59) $n=8/11$	-	-	-
Erkrankungsdauer PD [J]	5,5 (5, 25) $n=4/11$	9 (3, 12) $n=7/8$	-	-
Erkrankungsdauer ET [J]	15 (4, 55) $n=9/11$	-	15 (5, 54) $n=20$	-

3.1.3 Nebenerkrankungen

Die Nebenerkrankungen wurden auch zum zweiten Untersuchungszeitpunkt genauer betrachtet. An arterieller Hypertonie litten relativ gesehen am häufigsten die Probanden der ET-PD Kohorte (7 von 11 Probanden), an Schilddrüsenerkrankungen das gesunde Vergleichskollektiv (54 von 200 Probanden). SHT kamen bei der ET Kohorte mit 3 von 20 Probanden am häufigsten vor, einen Schlaganfall hatte lediglich ein Patient der PD Kohorte erlitten. Diabetes mellitus kam bei der ET-PD Kohorte (1 von 11 Probanden), der ET Kohorte (2 von 20 Probanden) und der HC Kohorte (16 von 200 Probanden) selten vor. Jeweils ein Patient der PD und ET Kohorte litt an einem Restless-legs-Syndrom (RLS), sowie zwei Patienten des gesunden Vergleichskollektivs. Insgesamt zeigte sich zu diesem Zeitpunkt eine sehr heterogene Verteilung der Nebenerkrankungen über die Kohorten. Das gesunde Vergleichskollektiv wurde nicht auf SHT und Schlaganfällen hin *gescreent* (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Nebenerkrankungen (arterielle Hypertonie, Schilddrüsenerkrankungen, Schädel-Hirn-Traumata, Schlaganfall, Diabetes mellitus und Restless-legs-Syndrom) der vier Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor–Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum zweiten Untersuchungszeitpunkt, Probandenzahl gesamt (n_{ges}), bzw. Probandenzahl bei der jeweiligen Untersuchung ($n=x/n_{ges}$).

<u>Nebenerkrankungen</u>	ET-PD	PD	ET	HC
	$n_{ges}=11$	$n_{ges}=8$	$n_{ges}=20$	$n_{ges}=200$
Arterielle Hypertonie	7 $n=11$	3 $n=7/8$	11 $n=20$	92 $n=200$
Schilddrüsenerkrankungen	0 $n=11$	0 $n=7/8$	2 $n=20$	54 $n=200$
Schädel-Hirn-Trauma	1 $n=11$	0 $n=7/8$	3 $n=20$	-
Schlaganfall	0 $n=11$	1 $n=7/8$	0 $n=20$	-
Diabetes mellitus	1 $n=11$	0 $n=7/8$	2 $n=20$	16 $n=200$
Restless-legs-Syndrom	0 $n=11$	1 $n=7/8$	1 $n=20$	2 $n=200$

3.1.4 Medikamentenanamnese

Von den Probanden der Kohorten ET-PD und PD wurden zum zweiten Untersuchungszeitpunkt folgende Medikamente ähnlich häufig eingenommen: L-Dopa, Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer und NMDA-Antagonisten. Sehr selten wurden diese Medikamente auch von dem bezüglich ET und neurodegenerativer Erkrankungen gesunden Vergleichskollektiv eingenommen, L-Dopa dann beispielsweise zur Behandlung des RLS. Propranolol, Primidon und Gabapentin wurden von der ET Kohorte am häufigsten eingenommen. Clozapin wurde von der ET-PD Kohorte in einem Fall eingenommen, Rivotril zweimal vom gesunden Vergleichskollektiv (siehe Tabelle 7). Die Dosierungen unterschieden sich im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitpunkt (V1) nicht wesentlich. Aus statistischen Gründen konnte der Verlauf der Medikation nicht mit p-Werten belegt werden, die deskriptive Betrachtung der Medikation lässt jedoch keinen anderen Schluss zu. Dieses Ergebnis ist wichtig, um einen Einfluss der dopaminergen Medikation auf das Ergebnis des UPDRS im Verlauf zu minimalisieren.

Tabelle 7 Aktuelle Medikamente der Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum zweiten Untersuchungszeitpunkt, Dosierung (Median (Minimum, Maximum), [mg]), positives Therapieansprechen (pos. Therapieanspr.) für die Medikamente Propranolol, Primidon, Gabapentin, Clozapin und Rivotril, Probandenzahl gesamt (n_{ges}), bzw. Probandenzahl bei der jeweiligen Untersuchung ($n=x/n_{ges}$).

Medikamente	ET-PD	PD	ET	HC
	$n_{ges}=11$	$n_{ges}=8$	$n_{ges}=20$	$n_{ges}=200$
	Median (Minimum, Maximum)			
L-Dopa	4 $n=10/11$	3 $n=7/8$	0	2 $n=200$
Dosierung [mg]	475 (250, 700)	300 (300, 600)		100 (100, 100)
Zur Behandlung des RLS	0	0	0	2
Dopamin-Agonisten	8 $n=10/11$	6 $n=7/8$	0	2 $n=200$

Dosierung [mg]	6 (1,05, 12)	8 (0,52, 112)		4 (2, 6)
MAO-B-Hemmer	5 <i>n=10/11</i>	3 <i>n=7/8</i>	0	1 <i>n=200</i>
Dosierung [mg]	1 (1, 1)	1 (1, 1)		600 (600, 600)
NMDA-Antagonisten	3 <i>n=10/11</i>	1 <i>n=7/8</i>	0	0
Dosierung [mg]	190 (180, 200)	30 (30, 30)		
Propranolol	1 <i>n=10/11</i>	1 <i>n=7/8</i>	11 <i>n=20</i>	2 <i>n=200</i>
Dosierung [mg]	120 (120, 120)	180 (180, 180)	120 (10, 160)	15 (10, 20)
Pos. Therapieanspr.	1	1	6	
Primidon	0	0	2 <i>n=20</i>	0
Dosierung [mg]			200 (200, 200)	
Pos. Therapieanspr.			1	
Gabapentin	0	1 <i>n=7/8</i>	1 <i>n=20</i>	0
Dosierung [mg]		1800 (1800, 1800)	700 (700, 700)	
Pos. Therapieanspr.		1	1	
Clozapin	1 <i>n=11</i>	0	0	0
Dosierung [mg]	25 (25, 25)			
Pos. Therapieanspr.	1			
Rivotril	0	0	0	2 <i>n=200</i>
Dosierung [mg]				1 (1, 1)
Pos. Therapieanspr.				

3.1.5 Motorische Symptome

Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt erzielte die ET-PD Kohorte beim UPDRS Teil drei (33,5 von maximal 143 erreichbaren Punkten) und der FTMRS Gesamtpunktzahl ohne *Handwriting* (18 von maximal 104 erreichbaren Punkten) die höchsten Gesamtpunktzahlen und somit größten motorischen

Defizite. Bei den Archimedes Spiralen (diese entsprechen FTMRS Teil B ohne *Handwriting*) erzielte die ET Kohorte die höchste Punktzahl. Die Gesamtpunktzahlen des UPDRS Teil vier lagen in allen untersuchten Kohorten – und bei einem Ausreißer mit sieben Punkten – bei null Punkten. Bei den Hoehn und Yahr Stadien zeigten sich im Median mittelgradige Dyskinesien bei den untersuchten Probanden der Kohorten ET-PD und PD (*siehe Tabelle 8*).

Tabelle 8 Motorische Untersuchungen der vier Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum zweiten Untersuchungszeitpunkt. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil 3, daraus auch das Hoehn und Yahr Stadium (H&Y Stadium), und Teil 4, Fahn, Tolosa and Marin's Clinical Rating Scale for Tremor (FTMRS), Probandenzahl gesamt (n_{ges}), bzw. Probandenzahl bei der jeweiligen Untersuchung ($n=x/n_{ges}$).

<u>Motorische Symptome</u>	ET-PD	PD	ET	HC
	$n_{ges}=11$	$n_{ges}=8$	$n_{ges}=20$	$n_{ges}=200$
	Median (Minimum, Maximum)			
UPDRS Teil 3				
UPDRS Teil 3	33,5 (22, 49)	19,5 (10, 39)	8 (2, 31)	0 (0, 20)
Gesamtpunktzahl [z/143]	$n=10/11$	$n=8$	$n=20$	$n=200$
FTMRS				
FTMRS Teil A [z/80]	7 (3, 19) $n=9/11$	3 (1, 6) $n=6/8$	6 (2, 12) $n=20$	-
FTMRS Teil B [z/28]	10 (3, 23) $n=11$	6 (0, 14) $n=8$	11 (0, 28) $n=20$	-
FTMRS Teil B, ohne Handwriting [z/24]	9 (3, 20) $n=10/11$	5,5 (0, 11) $n=6/8$	10 (0, 24) $n=20$	2 (0, 8) $n=200$
FTMRS Gesamtpunktzahl [z/108]	19 (6, 40) $n=9/11$	10 (6, 19) $n=6/8$	16 (3, 40) $n=20$	-
FTMRS Gesamtpunktzahl, ohne Handwriting [z/104]	18 (6, 37) $n=9/11$	9,5 (6, 16) $n=6/8$	14,5 (3, 36) $n=20$	-
UPDRS Teil 4				
UPDRS Teil 4, Gesamtpunktzahl [z/20]	0 (0, 1) $n=11$	0 (0, 7) $n=8$	0 (0, 0) $n=20$	-
H&Y Stadium				
Hoehn &Yahr Stadium	2 (0, 3) $n=11$	2 (0, 2) $n=8$	0 (0, 1) $n=20$	-

3.1.6 Nicht-motorische Symptome

Im Bereich der **neuro-psychiatrischen Untersuchungen** zeigte die ET-PD Kohorte bei dem Kognitionstest MoCA (24 von maximal 30 erreichbaren Punkten) und bei dem Depressionstest BDI (9,5 Punkte) jeweils die größten Defizite, 10 % der ET-PD Kohorte litten bereits an einer *major depression* (>18/63 Punkte).

Auch bei den **Schlafstörungen** erzielte die ET-PD Kohorte bei dem RBDSQ (6 Punkte) und bei der PDSS zusammen mit der PD Kohorte (37 Punkte) die höchsten Gesamtpunktzahlen. Mit 72,7 % litten die Probanden der ET-PD Kohorte am häufigsten unter REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (>5/13 Punkten) und zeigten im Bereich Schlafstörungen eine stärkere Beeinträchtigung als die anderen Kohorten. Die ET Kohorte befand sich, wenn auch prozentual leicht darunter, in einem ähnlichen Bereich wie die HC Kohorte wieder.

Die **sensorischen Störungen** wurden mithilfe der Sniffin' Sticks aufgrund des Wiedererkennungswertes nicht bei allen Probanden erneut untersucht, u. a. bei der gesamten ET-PD Kohorte. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt hatte am prozentual häufigsten die PD Kohorte eine Hyposmie (<75% richtige Lösungen). Beachtlich ist jedoch auch die relativ hohe Prozentzahl bei den neurologisch Gesunden: hier hatte über die Hälfte der Probanden eine Hyposmie, bei der ET Kohorte nur 40%.

Im ersten Teil des UPDRS erhielten die ET-PD und die PD Kohorte sechs von maximal 52 erreichbaren Punkten, die ET Kohorte erfuhr weniger Einschränkungen im **Alltag** (3,5 Punkte im Median).

Für den UPDRS Teil 1 und die PDSS lagen von dem gesunden Vergleichskollektiv keine externen Daten vor (*siehe Tabelle 9*).

Tabelle 9 Nicht-motorische Untersuchungen der vier Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum zweiten Untersuchungszeitpunkt: Mini-Mental Status Test (MMST), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Revised Beck Depression Inventory (BDI), Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), REM sleep behaviour disorder screening questionnaire (RBDSQ), Riechstifte (Sniffin' Sticks), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil 1/Probandenzahl (n).

Nicht-motorische Symptome	ET-PD	PD	ET	HC
	$n_{\text{ges}}=11$	$n_{\text{ges}}=8$	$n_{\text{ges}}=20$	$n_{\text{ges}}=200$
	Median (Minimum, Maximum)			
Neuro-psychiatrische Untersuchungen				
MMST [z/30]	-	-	-	26 (12, 30) $n=197/200$
MoCA [z/30]	24 (20, 29) $n=11$	25,5 (18, 28) $n=8$	26 (20, 30) $n=20$	-
BDI [z/63]	9,5 (2, 19) $n=10/11$	7 (1, 16) $n=8$	4 (0, 27) $n=20$	5 (0, 32) $n=195/200$
Major Depression [%]	10	0	5	3,6
Schlafstörungen				
PDSS [z/75]	37 (22, 54) $n=11$	37 (24,46) $n=8$	28 (22, 42) $n=20$	-
RBDSQ [z/13]	6 (1, 11) $n=11$	4 (0, 12) $n=8$	3 (1, 6) $n=20$	2 (0, 10) $n=195$
REM-Schlaf-Verhaltensstörung [%]	72,7	12,5	5	6,7
Sensorische Störungen				
Sniffin' Sticks [z/12]	-	2 (2, 2) $n=1/8$	9 (2, 12) $n=5/20$	-
Sniffin' Sticks [z/16]	-	-	-	11 (0, 16) $n=200$
Hyposmie [%]	-	100	40	52,5
Alltag				
UPDRS Teil 1, Gesamtpunktzahl [z/52]	6 (4, 14) $n=11$	6 (2, 14) $n=7/8$	3,5 (0, 14) $n=20$	-

3.2 Ergebnisse zum ersten Untersuchungszeitpunkt

Für die 11 ET-PD Probanden, die 8 PD und die 20 ET Probanden, welche im Verlauf beobachtet wurden, mussten die motorischen und nicht-motorischen Symptome des ersten Untersuchungszeitpunktes, sowie deren medikamentöse Behandlung neu berechnet und dargestellt werden. Für die demografischen Daten verweisen wir auf den zweiten Untersuchungszeitpunkt (siehe Kapitel 3.2.1), der die ausführlichere Darstellung der eigens erhobenen Daten beinhaltet.

3.2.1 Motorische Symptome

Beim UPDRS Teil 3 zeigte die ET-PD Kohorte die größten motorischen Defizite. Bei der PD Kohorte stellt der Median von 21 Punkten eine fiktive Zahl dar, denn bei der geraden Anzahl von acht Angaben musste der Mittelwert von 19 und 23 Punkten ermittelt werden. Die ET Kohorte zeigte mit 9 Punkten im Median eine geringere motorische Einschränkung als die genannten Kohorten, lag jedoch noch über dem gesunden Vergleichskollektiv. Auch beim FTMRS erzielte die ET-PD Kohorte die höchsten Punktzahlen. Die Archimedes Spiralen sind hier besonders hervorzuheben (diese entsprechen FTMRS Teil B ohne *Handwriting*), leider liegen keine Vergleichsdaten der - zum zweiten Untersuchungszeitpunkt hier sehr stark beeinträchtigten - ET-Kohorte vor. Das gesunde Vergleichskollektiv und die PD Kohorte zeigten bei den Archimedes Spiralen im Median keine Beeinträchtigung zu diesem Untersuchungszeitpunkt. Im UPDRS Teil 4 erreichten die untersuchten Kohorten jeweils null Punkte, anhand der Hoehn und Yahr Stadien offenbarten sie mittelgradige Dyskinesien zu diesem Untersuchungszeitpunkt (*siehe Tabelle 10*).

Tabelle 10 Motorische Untersuchungen der vier Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum ersten Untersuchungszeitpunkt (V1). Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil 3, daraus auch das Hoehn und Yahr Stadium (H&Y Stadium), und Teil 4, Fahn, Tolosa and Marin's Clinical Rating Scale for Tremor (FTMRS), Probandenzahl gesamt (n_{ges}), bzw. Probandenzahl bei der jeweiligen Untersuchung ($n=x/n_{ges}$).

Motorische Symptome V1	ET-PD	PD	ET	HC
	$n_{ges}=11$	$n_{ges}=8$	$n_{ges}=20$	$n_{ges}=200$
	Median (Minimum, Maximum)			
UPDRS Teil 3				
UPDRS Teil 3	27 (10, 43)	21 (9, 48)	9 (3, 19)	0 (0, 11)
Gesamtpunktzahl [z/143]	$n=11$	$n=8$	$n=8/20$	$n=200$
FTMRS				
FTMRS Teil A [z/80]	23 (14, 55) $n=11$	15 (3, 35) $n=7/8$	-	-
FTMRS Teil B [z/28]	-	-	-	-
FTMRS Teil B, ohne Handwriting [z/24]	3 (1, 6) $n=11$	0 (0, 4) $n=7/8$	-	0 (0, 11) $n=200$
FTMRS Gesamtpunktzahl [z/108]	-	-	-	-
FTMRS Gesamtpunktzahl, ohne Handwriting [z/104]	25 (16, 61) $n=11$	17 (4, 36) $n=7/8$	-	-
UPDRS Teil 4				
UPDRS Teil 4, Gesamtpunktzahl [z/20]	0 (0, 1) $n=11$	0 (0, 0) $n=7/8$	-	-
H&Y Stadium				
Hoehn & Yahr Stadium	2 (1, 2) $n=11$	2 (1, 2) $n=7/8$	-	-

3.2.2 Nicht-motorische Symptome

Im Bereich der **neuro-psychiatrischen Untersuchungen** wurden Kognition und Stimmungslage untersucht. Während die Kognition sich bei den Kohorten ET-PD, PD und ET ähnlich eingeschränkt zeigte, war die ET-PD Kohorte depressiver als die anderen untersuchten Kohorten und hatte den größten Anteil an Probanden mit einer *major depression* (>18/63 Punkte).

Bei den **Schlafstörungen** erzielte die ET-PD Kohorte beim RBDSQ (6 Punkte) die höchsten Gesamtpunktzahlen und hatte mit 72,7 % der Probanden häufiger REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (>5/13 Punkten) als die PD Kohorte, bei der diese in ca. 1/3 der Fälle vorkamen. Keine REM-Schlaf-Verhaltensstörungen traten bei der ET Kohorte auf, beim gesunden Vergleichskollektiv bei 1 %. Bei der PDSS jedoch erzielte zu diesem Untersuchungszeitpunkt die ET Kohorte die höchste Punktzahl (68 Punkte) und damit stärkste Beeinträchtigung, die ET-PD und PD Kohorte zeigten hier ein ähnliches Schlafverhalten.

Die **sensorischen Störungen** wurden mithilfe der Sniffin' Sticks untersucht. Im Median erkannten hier die Probanden der PD Kohorte die wenigsten Riechstifte wieder, eine manifeste Hyposmie zeigte sich jedoch prozentual am häufigsten bei der ET-PD Kohorte (81,8%).

Im **ersten Teil des UPDRS** erzielte die ET-PD Kohorte die höchste Punktzahl, gefolgt von der PD und der ET Kohorte, für das gesunde Vergleichskollektiv lagen keine Daten vor. Ebenso konnten die Sniffin' Sticks und die PDSS nicht mit einem gesunden Vergleichskollektiv verglichen werden (*siehe Tabelle 11*). Der MoCA kann anhand bestimmter Umrechnungstabellen mit dem MMST verglichen werden (*siehe Kapitel 2.2.4.6*).

Tabelle 11 Nicht-motorische Untersuchungen der vier Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum ersten Untersuchungszeitpunkt (V1): Mini-Mental Status Test (MMST), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Revised Beck Depression Inventory (BDI), Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), REM sleep behaviour disorder screening questionnaire (RBDSQ), Riechstifte (Sniffin' Sticks), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil 1/Probandenzahl (n).

Nicht-motorische Symptome V1	ET-PD	PD	ET	HC
	$n_{\text{ges}}=11$	$n_{\text{ges}}=8$	$n_{\text{ges}}=20$	$n_{\text{ges}}=200$
	Median (Minimum, Maximum)			
Neuro-psychiatrische Untersuchungen				
MMST [z/30]	-	-	-	29 (23, 30) $n=200$
MoCA [z/30]	26 (22, 28) $n=11$	26 (17, 30) $n=8$	25 (22, 29) $n=20$	-
BDI [z/63]	7 (1, 24) $n=11$	6 (0, 13) $n=8$	3 (0, 14) $n=18/20$	5 (0, 36) $n=200$
Major Depression [%]	9,1	0	0	6,5
Schlafstörungen				
PDSS [z/75]	58 (47, 66) $n=11$	59 (47,72) $n=8$	68 (55, 75) $n=19/20$	-
RBDSQ [z/13]	6 (2, 11) $n=11$	3 (1, 12) $n=8$	2 (0, 3) $n=19/20$	-
REM-Schlaf-Verhaltensstörung [%]	54,5	37,5	0	1 $n=200$
Sensorische Störungen				
Sniffin' Sticks [z/12]	5 (1, 11) $n=11$	4 (2, 10) $n=8$	10 (0, 12) $n=20$	-
Sniffin' Sticks [z/16]	-	-	-	-
Hyposmie [%]	81,8	62,5	5	-
Alltag				
UPDRS Teil 1, Gesamtpunktzahl [z/52]	11 (1, 18) $n=11$	6 (0, 13) $n=8$	3,5 (0, 10) $n=20$	-

3.2.3 Medikamentenanamnese

L-Dopa wurde von allen Kohorten eingenommen, bei dem einen Probanden der HC Kohorte jedoch zur Behandlung eines RLS. Dopamin-Agonisten, MAO-B-Hemmer und NMDA-Antagonisten wurden von den Kohorten ET-PD und PD prozentual gesehen ähnlich häufig eingenommen. Propranolol wurde von der ET-PD und HC Kohorte eingenommen, Primidon nur von der ET-PD Kohorte. Bei der ET Kohorte wurde zu diesem Zeitpunkt nur nach L-Dopa gefragt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12 Aktuelle Medikamente der Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum ersten Untersuchungszeitpunkt (V1), Dosierung (Median (Minimum, Maximum), [mg]), positives Therapieansprechen (pos. Therapieanspr.) für die Medikamente Propranolol, Primidon, Gabapentin, Clozapin und Rivotril, Probandenzahl gesamt (n_{ges}), bzw. Probandenzahl bei der jeweiligen Untersuchung ($n=x/n_{ges}$).

Medikamente V1	ET-PD	PD	ET	HC
	$n_{ges}=11$	$n_{ges}=8$	$n_{ges}=20$	$n_{ges}=200$
	Median (Minimum, Maximum)			
L-Dopa	3 $n=11$	1 $n=8$	3 $n=20$	1 $n=200$
Dosierung [mg]	375 (375, 375)	375 (375, 375)	125 (100, 375)	200 (200, 200)
Zur Behandlung des RLS	0	0	0	1
Dopamin-Agonisten	7 $n=11$	6 $n=7/8$	-	1 $n=200$
Dosierung [mg]	2,1 (0,25, 16)	5,05 (0,52, 16)		2 (2, 2)
MAO-B-Hemmer	3 $n=11$	4 $n=7/8$	-	0 $n=200$
Dosierung [mg]	1 (1, 1)	1 (1, 1)		
NMDA-Antagonisten	3 $n=11$	1 $n=7/8$	-	0 $n=200$
Dosierung [mg]	200 (60, 200)	30 (30, 30)		
Propranolol	3 $n=11$	0 $n=7/8$	-	1 $n=200$

Dosierung [mg]	89,5 (80, 99)			10 (10, 10)
Pos. Therapieanspr.	1			
Primidon	2 <i>n=11</i>	0 <i>n=7/8</i>	-	0 <i>n=200</i>
Dosierung [mg]	1 (1, 1)			
Pos. Therapieanspr.	1			
Gabapentin	0 <i>n=11</i>	0 <i>n=7/8</i>	-	0 <i>n=200</i>
Dosierung [mg]				
Pos. Therapieanspr.				
Clozapin	0 <i>n=11</i>	0 <i>n=7/8</i>	-	0 <i>n=200</i>
Dosierung [mg]				
Pos. Therapieanspr.				
Rivotril	0 <i>n=11</i>	0 <i>n=7/8</i>	-	0 <i>n=200</i>
Dosierung [mg]				
Pos. Therapieanspr.				

3.3 Ergebnisse des Verlaufs

Um festzustellen, ob Patienten mit der selten auftretenden Kombination der Erkrankungen ET-PD sich in ihren nicht-motorischen Symptomen im Verlauf über einen durchschnittlichen Zeitraum von 3,4 Jahren von Patienten unterscheiden, bei denen die Krankheiten isoliert auftreten, sind die Verläufe der nicht-motorischen Symptome im Folgenden graphisch dargestellt. Unter Berücksichtigung der Ausgangswerte zum ersten Untersuchungszeitpunkt (V1) werden die Werte und deren Entwicklung dann diskutiert. Wenn vorhanden, sind die Daten des gesunden Vergleichskollektives mit dargestellt. Zur besseren Übersichtlichkeit werden im Folgenden auch die Anzahl der Probanden (*n*) bei jedem Test angegeben. Bei einzelnen Kohorten finden sich *missing data*, diese werden zu einem späteren Zeitpunkt (siehe Kapitel 4.4, Stärken und Limitationen) diskutiert.

3.3.1 Nicht-motorische Symptome

Mithilfe des **MoCA** ließ sich bei der ET-PD Kohorte im Verlauf keine Veränderung im Bereich der Kognition erheben, bei der PD Kohorte war im Median ein Punkt weniger und bei der ET Kohorte ein Punkt mehr zu verzeichnen. Hohe Punktzahlen sprechen für eine Verbesserung, niedrige für eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten, sodass man bei der ET Kohorte eine Verbesserung und bei der PD Kohorte eine Verschlechterung im Verlauf erkennen kann. Zwischen den Kohorten ET-PD und ET bzw. ET-PD und PD ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf (siehe Abbildung 3).

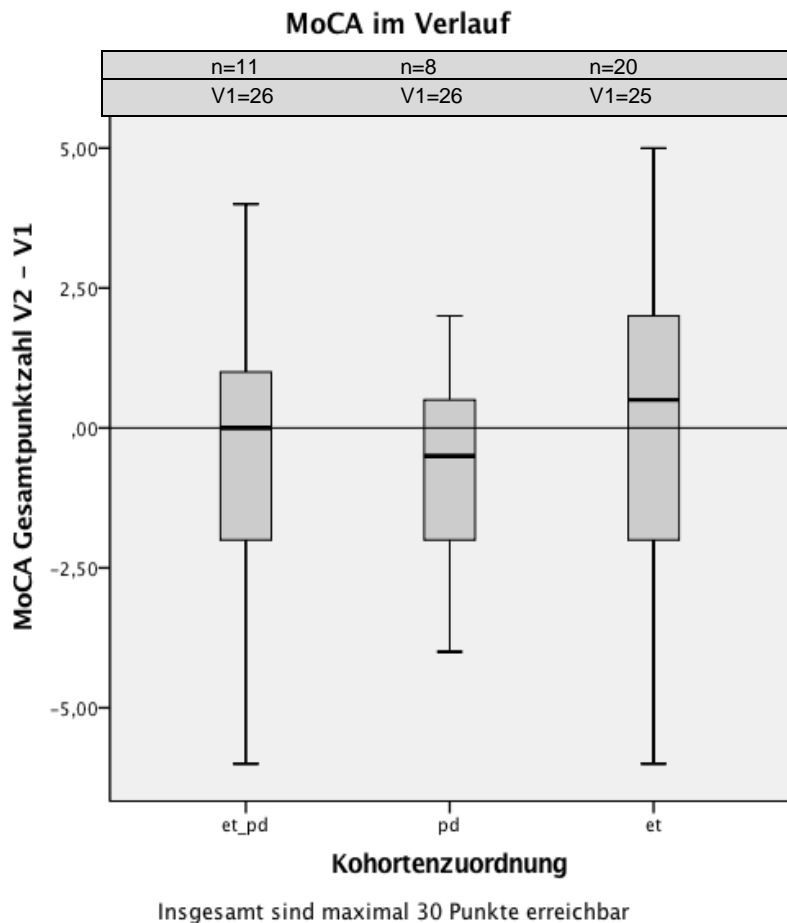
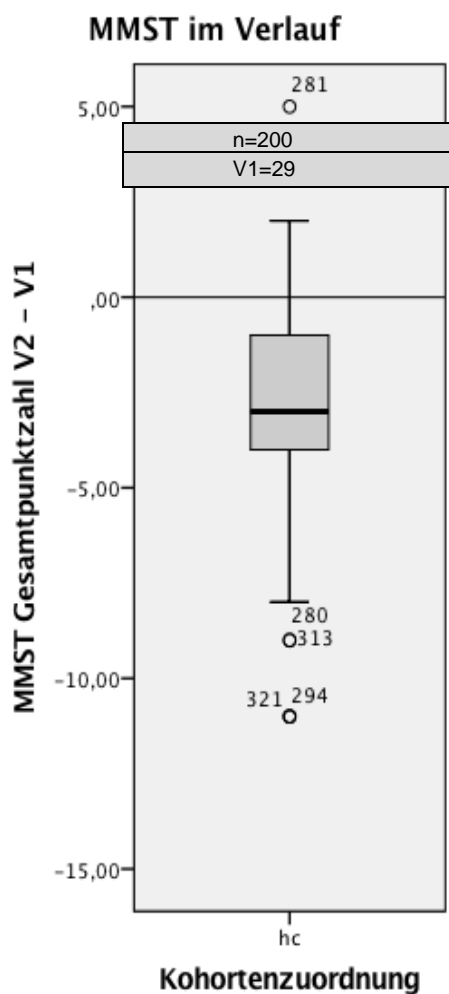


Abbildung 3 Verlauf (berechnet durch die Differenz der Gesamtpunktzahlen vom ersten (V1 mit Angabe des Medians) und zweiten (V2) Untersuchungszeitpunkt $V2 - V1$) des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) der untersuchten Probanden (n) der Kohorten Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD) und Essentieller Tremor (ET) dargestellt durch Boxplots: 50 % der Werte liegen in den Rechtecken, die Striche nach unten und oben zeigen weitere Datenpunkte, in diesem Fall Minimum und Maximum an, der fette Querstrich ist der Median.

Beim gesunden Vergleichskollektiv wurde durch das festgelegte Studiendesign der TREND-Studie der **MMST** anstelle des bei den anderen Kohorten verwendeten MoCA erhoben und zeigt, dass auch das gesunde Vergleichskollektiv sich im Verlauf in Bezug auf die kognitiven Fähigkeiten (um drei Punkte im Median) verschlechterte. Unter Zuhilfenahme der validierten Umrechnungstabelle von Lawton et al. (Lawton, Kasten et al. 2016) zeigte sich im Vergleich zu den anderen Kohorten eine größere Veränderung (um ca. fünf Punkte MoCA-Äquivalent) der kognitiven Fähigkeiten (siehe Abbildung 4).



Beim MMST sind wie beim MoCA maximal 30 Punkte erreichbar

Abbildung 4 Verlauf (berechnet durch die Differenz der Gesamtpunktzahlen vom ersten (V1 mit Angabe des Medians) und zweiten (V2) Untersuchungszeitpunkt $V2 - V1$) des Mini-Mental Status Tests (MMST) der untersuchten Probanden (n) des gesunden Vergleichskollektivs (HC) dargestellt durch Boxplots: 50 % der Werte liegen in den Rechtecken, die Striche nach unten und oben zeigen weitere Datenpunkte an und der fette Querstrich den Median. Die Kreise sind einzelne Ausreißer, wobei die Probanden Nummer 321 und 294 das Minimum und Proband Nummer 281 das Maximum darstellen.

Beim **BDI** sprechen hohe Punktzahlen für eine depressive Verstimmung. Die Gesamtpunktzahl der ET-PD Kohorte nahm bei maximal 64 erreichbaren Punkten um vier Punkte im Median und die PD Kohorte um drei Punkte im Median zu, die ET und die HC Kohorte blieben unverändert im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitpunkt. In der ET-PD und der ET Kohorte waren einzelne Ausreißer zu sehen, in der HC Kohorte mehrere. Die dargestellte Differenz der Gesamtpunktzahlen von V1 und V2 der ET-PD Kohorte war im Vergleich zur PD Kohorte und zur ET Kohorte nicht signifikant, die HC Kohorte wurde als Vergleichsreferenz mit aufgeführt (siehe Abbildung 5).

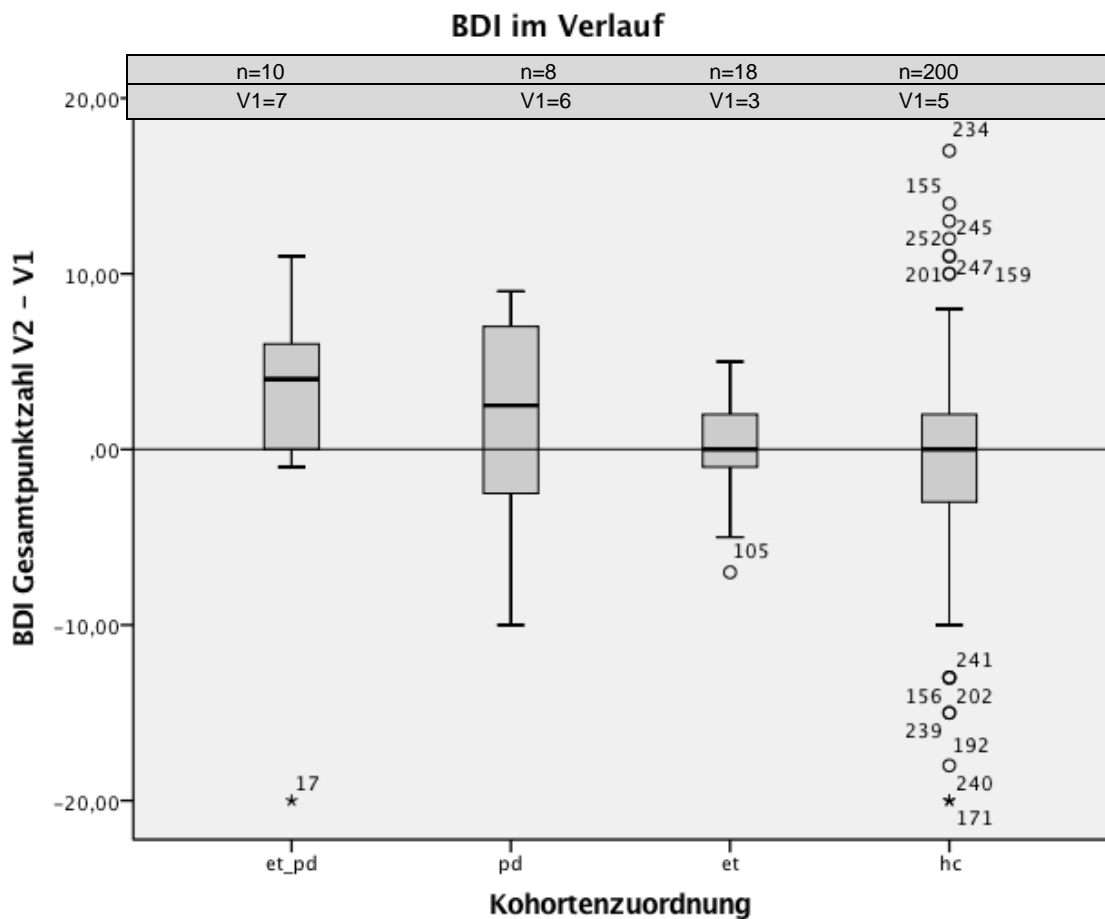


Abbildung 5 Verlauf (berechnet durch die Differenz der Gesamtpunktzahlen vom ersten (V1 mit Angabe des Medians) und zweiten (V2) Untersuchungszeitpunkt $V2 - V1$) des Revised Beck Depression Inventory (BDI) der untersuchten Probanden (n) der Kohorten Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und Gesundes Vergleichskollektiv (HC) dargestellt durch Boxplots: 50 % der Werte liegen in den Rechtecken, die Striche nach unten und oben zeigen weitere Datenpunkte an und der fette Querstrich den Median. Der Kreis bei der ET Kohorte und der Stern bei der ET-PD Kohorte stellen das Minimum dar, bei der HC Kohorte sind die Probanden Nummer 171 und 234 Minimum und Maximum.

Mithilfe der **PDSS** wird die Häufigkeit schlafassoziierter Symptome erfragt. Der Verlauf der Gesamtpunktzahlen der PDSS zeigte bei allen drei Kohorten eine Abnahme der Gesamtpunktzahlen von V1 zu V2 und damit der schlafassozierten Symptome. Die Abnahme der schlafassozierten Symptome zeigte sich bei der ET Kohorte (um 40 Punkte), gefolgt von der PD Kohorte (um 30 Punkte) und der ET-PD Kohorte (um 20 Punkte), bei der HC Kohorte lagen keine externen Daten vor (siehe Abbildung 6). Der Vergleich der Kohorten ET-PD und PD zeigte keinen signifikanten Unterschied im Verlauf ($p=0,432$), der Unterschied von 30 Punkten zwischen der ET-PD und der ET Kohorte war jedoch signifikant ($p=0,001$).

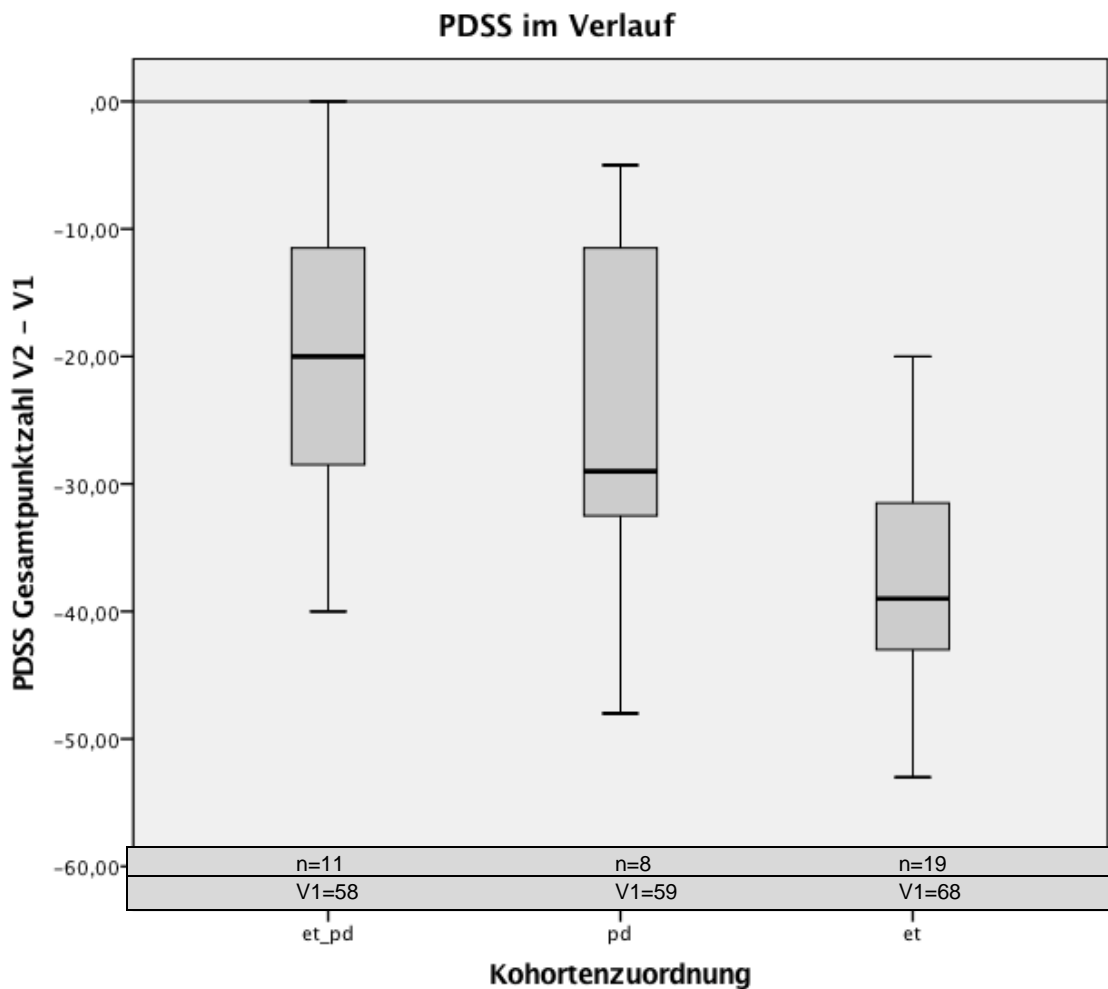


Abbildung 6 Verlauf (berechnet durch die Differenz der Gesamtpunktzahlen vom ersten (V1 mit Angabe des Medians) und zweiten (V2) Untersuchungszeitpunkt $V2 - V1$) der Parkinson's disease sleep scale (PDSS) der untersuchten Probanden (n) der Kohorten Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD) und Essentieller Tremor (ET) dargestellt durch Boxplots: 50 % der Werte liegen in den Rechtecken, die Striche nach unten und oben zeigen weitere Datenpunkte, in diesem Fall Minimum und Maximum an und der fette Querstrich den Median.

Bei dem **RBDSQ** sprechen hohe Gesamtpunktzahlen für REM-Schlaf-Verhaltensstörungen. Diese traten (um einen Punkt im Median) vermehrt in der ET Kohorte auf. Eine Verminderung der REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (um einen halben Punkt im Median) konnte bei der PD Kohorte beobachtet werden, während die ET-PD Kohorte unverändert blieb. Von dem gesunden Vergleichskollektiv lagen keine Daten vor. Die Unterschiede zwischen den Kohorten waren nicht signifikant (siehe Abbildung 7).

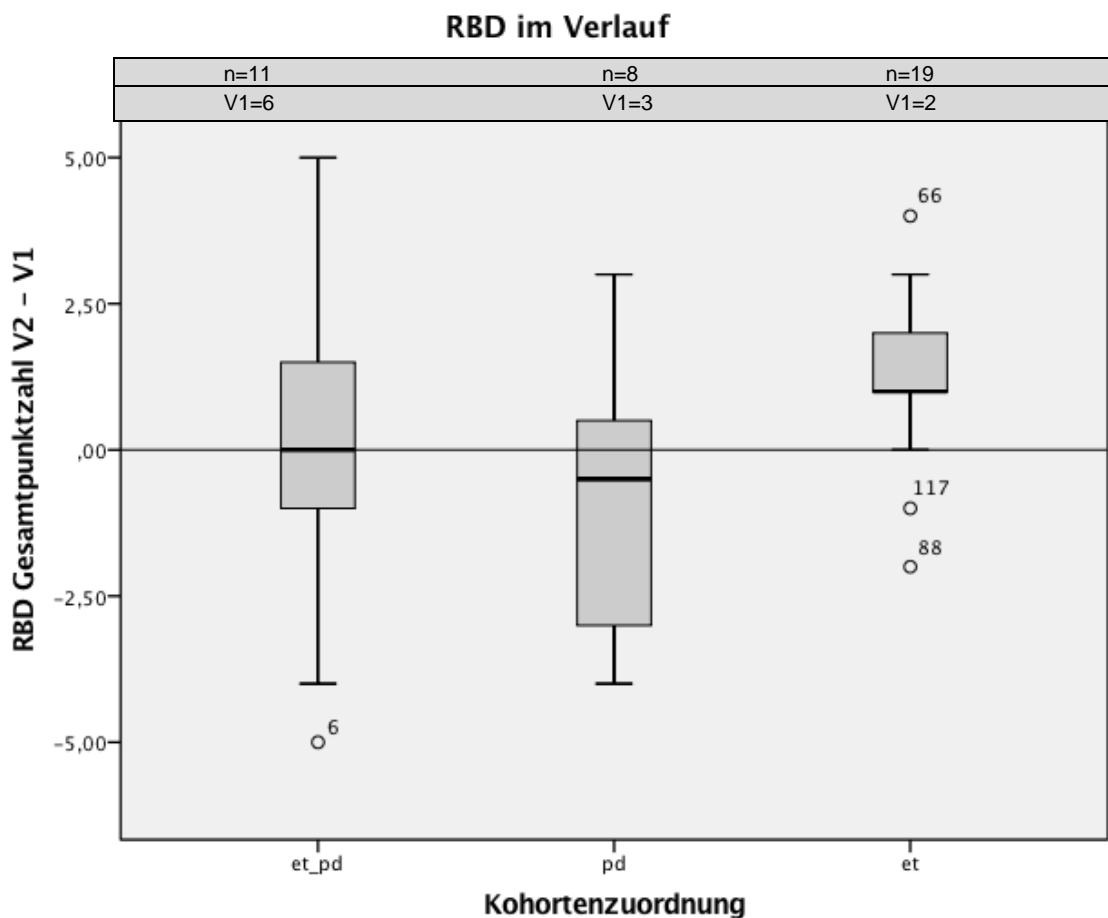


Abbildung 7 Verlauf (berechnet durch die Differenz der Gesamtpunktzahlen vom ersten (V1 mit Angabe des Medians) und zweiten (V2) Untersuchungszeitpunkt $V2 - V1$) des REM sleep behaviour disorder screening questionnaire (RBDSQ) der untersuchten Probanden (n) der Kohorten Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD) und Essentieller Tremor (ET) dargestellt durch Boxplots: 50 % der Werte liegen in den Rechtecken, die Striche nach unten und oben sind weitere Datenpunkte und der fette Querstrich der Median. Die Kreise stellen einzelne Ausreißer dar, bei der ET-PD Kohorte das Minimum, bei der ET Kohorte Proband Nummer 88 das Minimum und Proband Nummer 66 das Maximum.

Der **erste Teil des UPDRS** erfragt nicht-motorische Aspekte des täglichen Lebens. Eine zum Großteil positive Differenz der Gesamtpunktzahlen von V1 und V2, wie bei den Kohorten PD und ET, spricht für eine Verschlechterung, eine negative Differenz dagegen für eine Besserung der nicht-motorischen Aspekte des täglichen Lebens, wie sie bei der ET-PD Kohorte zu beobachten war. Die niedrigen Mediane deuten darauf hin, dass es im Verlauf bei allen Kohorten bei 68 erreichbaren Punkten nur eine minimale Veränderung (von einem Punkt im Median) gab. Die Unterschiede zwischen den Kohorten waren nicht signifikant (siehe Abbildung 8).

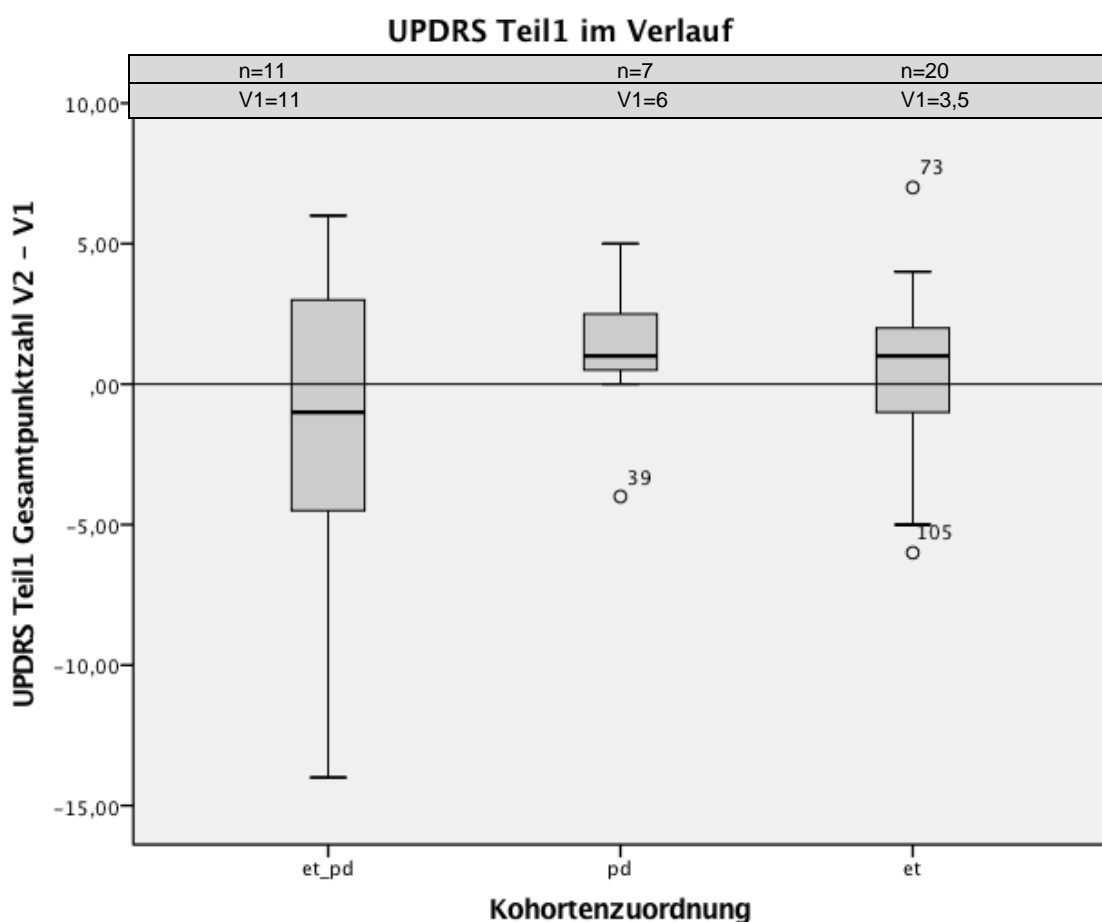


Abbildung 8 Verlauf (berechnet durch die Differenz der Gesamtpunktzahlen vom ersten (V1 mit Angabe des Medians) und zweiten (V2) Untersuchungszeitpunkt $V2 - V1$) des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil eins der untersuchten Probanden (n) der Kohorten Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD) und Essentieller Tremor (ET) dargestellt durch Boxplots: 50 % der Werte liegen in den rechteckigen Kästen, die senkrechten Striche zeigen weitere Datenpunkte an, der fette Querstrich den Median und die Kreise einzelne Ausreißer, bei der PD Kohorte das Minimum und bei der ET Kohorte Minimum und Maximum.

3.3.2 Motorische Symptome

Eine Zunahme der Punktzahl des **dritten Teils des UPDRS** im Verlauf deutet auf eine Zunahme der motorischen Symptome im Verlauf hin, eine Abnahme der Punktzahl auf eine Abnahme der motorischen Symptome. Bei der ET-PD Kohorte war eine Zunahme im Verlauf zu beobachten, bei der PD Kohorte eine Abnahme. Die ET Kohorte veränderte sich im Verlauf kaum (*siehe Abbildung 9*). Für die Auswertung muss eine mögliche Veränderung der Medikation berücksichtigt werden, die Dosierungen der Medikamente blieb jedoch unverändert (siehe Kapitel 3.1.4). Da motorische Symptome nicht Teil der Hypothese waren, wurden sie auch nicht auf signifikante Unterschiede hin geprüft.

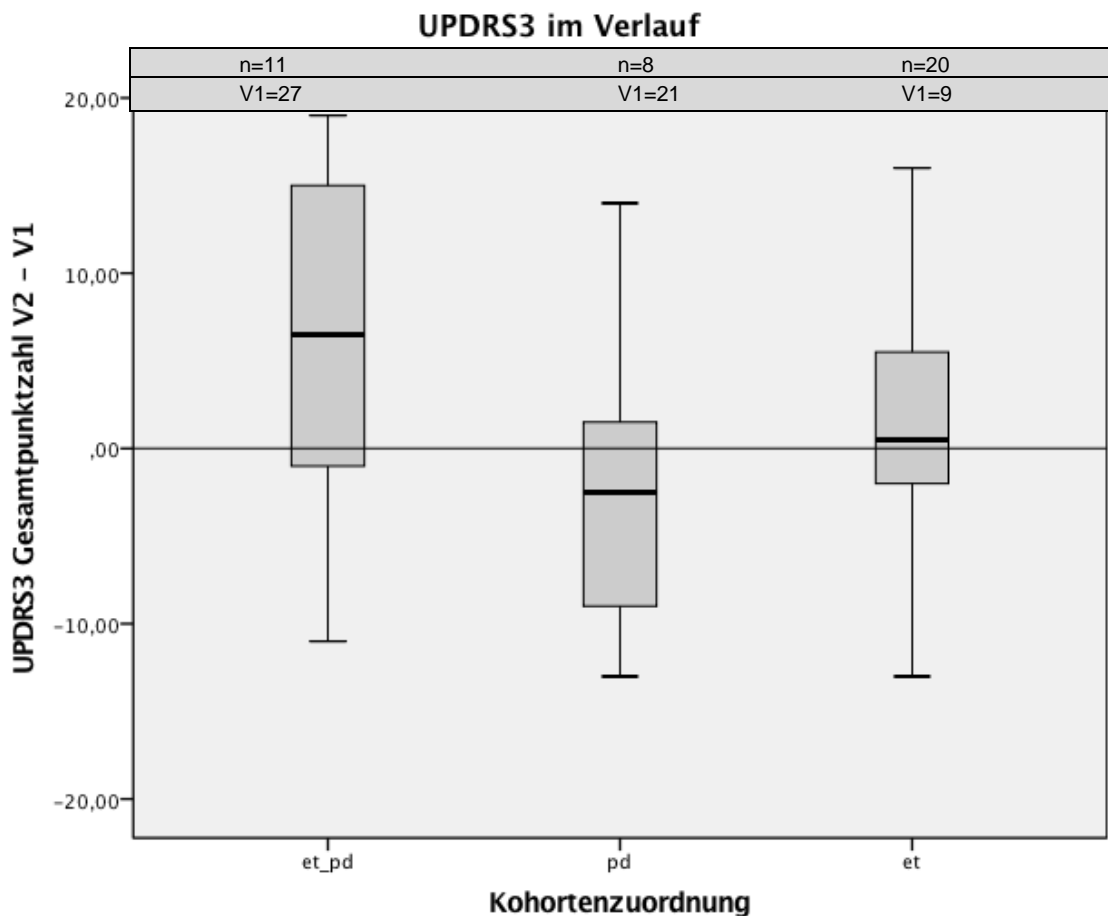


Abbildung 9 Verlauf (berechnet durch die Differenz der Gesamtpunktzahlen vom ersten (V1 mit Angabe des Medians) und zweiten (V2) Untersuchungszeitpunkt $V2 - V1$) des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil drei der untersuchten Probanden (n) der Kohorten Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD) und Essentieller Tremor (ET) dargestellt durch Boxplots: 50 % der Werte liegen in den rechteckigen Kästen, die Striche nach unten und oben zeigen Minimum und Maximum an und der fette Querstrich den Median.

4 Diskussion

4.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine explorative Studie, die der Primärforschung zugerechnet wird (Rohrig, du Prel et al. 2009). Primärforschung bedeutet, dass noch keine Arbeit zu diesem Thema publiziert wurde. Um dies zu bestätigen, musste die aktuell vorhandene Literatur gesichtet und hinsichtlich der in dieser Arbeit behandelten Fragestellung kritisch überprüft werden. In der vorgegebenen Patientenzusammenstellung existierte zum aktuellen Zeitpunkt der Erstellung der Arbeit keine prospektive longitudinale Kohortenstudie.

Ziel der Primärforschung ist es, neue Erkenntnisse zu gewinnen, auf deren Basis in Zukunft neue wissenschaftliche Hypothesen aufgestellt werden können. Die gewonnenen Erkenntnisse sollten in weiteren Studien verifiziert werden, welche wiederum auf der Basis der Ergebnisse und Erfahrungen der Primärforschung genau geplant werden können.

Für den ersten Untersuchungszeitpunkt konnten wir auf Rohdaten von Abaza und Weiss zurückgreifen. Da es sich bei dieser Studie auch um eine explorative Studie handelte, konnte bei dieser nicht auf vorbestehende Daten zurückgegriffen werden und so keine exakte Fallzahlschätzung durchgeführt werden (Abaza 2015). Die Daten zur Beantwortung der Fragestellung, also des zweiten Untersuchungszeitpunktes und des Verlaufs, mussten jedoch neu erhoben werden. Ein gesundes Vergleichskollektiv wurde aus der TREND-Studie rekrutiert (Gaenslen, Wurster et al. 2014).

Bei der hier vorliegenden Arbeit des Promovenden handelt es sich wie weiter oben schon erwähnt um eine prospektive longitudinale Kohortenstudie.

Der Aufbau ist bei dieser Studienart ähnlich dem des klinischen Versuchs, nur dass die randomisierte Zuteilung fehlt (Hilgers, Bauer et al. 2003). Da ein gesundes Vergleichskollektiv hinzugezogen wurde, ist die vorliegende Studie vergleichend. Da das gesunde Vergleichskollektiv nicht auf signifikante Unterschiede verglichen wurde, wäre der Begriff kontrollierte Studie nicht zutreffend. Die Bezeichnung prospektiv gibt dabei die Blickrichtung an.

Der Begriff Längsschnittstudie rührt daher, dass ein zeitlicher Verlauf beobachtet wurde. So konnten wir Kohorten klinisch über einen bestimmten Zeitraum mit validierten Tests und Fragebögen beobachten. Neben der Längsschnittstudie wurde eine Querschnittuntersuchung von anderen Promovenden als Erstuntersuchung und eine zweite Querschnittuntersuchung als Grundlage dieser Promotionsarbeit erhoben. Kausale Schlüsse sind anhand von Längsschnittstudien nicht zulässig, denn andere, nicht untersuchte Faktoren könnten mit der Entwicklung der Erkrankung assoziiert sein und Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung genommen haben. Der Verlust von Teilnehmern innerhalb der Kohorten, die *drop-out* Quote sollte dabei idealerweise nicht über 10 % betragen (Hilgers, Bauer et al. 2003).

4.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation des ersten Untersuchungszeitpunktes betrug 335 Probanden mit einem Alter von 66 Jahren im Median (Minimum 22, Maximum 83) und diente als Basis für den zweiten Untersuchungszeitpunkt und den Verlauf. Zur Beantwortung der Fragestellung wurden die Kohorten ET-PD, PD und ET im Verlauf verglichen. Das gesunde Vergleichskollektiv wurde bei Vorliegen entsprechender Daten vergleichend – aber nur deskriptiv – hinzugezogen. Das Patientenkollektiv des zweiten Untersuchungszeitpunktes und des Verlaufs bestand dann aus 39 Probanden, elf ET-PD-, acht PD-, 20 ET-Probanden. Aus diesen drei Kohorten konnte ein Verlauf der nicht-motorischen Symptome über durchschnittlich 3,4 Jahre berechnet werden.

Die Charakterisierung des Patientenkollektives erfolgte anhand der Einschlusskriterien der UKPDBB (Hughes, Daniel et al. 1992) und der DGN (Deuschl, Bain et al. 1998). Ausgeschlossen wurden Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die einen Tremor oder extrapyramidale sowie pyramidale Symptome auslösen können.

Die ET-PD Kohorte bestand aus elf Probanden. Bei dieser selten auftretenden Kombination der Erkrankungen zeigte sich aus verschiedenen Gründen etwas weniger als die Hälfte bereit, zum zweiten Untersuchungszeitpunkt erneut zu erscheinen. Die *drop-out* Quote war zwar relativ hoch, in vorliegendem Fall jedoch nicht lösbar. Sie zählt jedoch zu den Limitationen der vorliegenden Arbeit und wird dort erneut aufgezählt (siehe Kapitel 4.4).

Die acht PD-Probanden waren alle den Einschlusskriterien entsprechend vom tremordominanten Typ (tIPS).

Für die Kohorte der häufig auftretenden Bewegungsstörung ET konnten 20 Probanden im Verlauf rekrutiert werden. Da es sich beim ET vermutlich um eine heterogene Erkrankung handelt (Deuschl and Elble 2009), die in jedem Alter auftreten kann (Louis and Ferreira 2010), war es wichtig, auch Patienten unter 65 Jahren mit in die Studie einzuschließen. Deuschl et al. (Deuschl and Elble 2009) schlugen 2009 die Einteilung in hereditären, sporadischen und senilen Tremor vor, die ersten beiden Formen beinhalten per definitionem Patienten unter 65 Jahren. Bei der hereditären Form müsste außerdem die Familienanamnese in einigen Fällen positiv sein. Unter den 20 Probanden der ET-Kohorte waren auch junge Teilnehmer, der jüngste war 22 Jahre alt.

Die 200 Personen große HC Kohorte des zweiten Untersuchungszeitpunktes, die im Rahmen der TREND-Studie erhoben und freundlicherweise für die vorliegende Untersuchung zur Verfügung gestellt wurden, enthielt nur teilweise dieselben Skalen wie die andere Kohorten. Immerhin konnten so beim BDI und beim MoCA die berechneten Ergebnisse mit einem gesunden Vergleichskollektiv verglichen werden. Um einen möglichen physiologischen Alterseffekt bei der Kognition auszuschließen, zogen wir vergleichend zum MoCA die Daten des MMST aus der TREND-Studie heran. Mithilfe bestimmter Umrechnungstabellen konnten die Veränderungen des MoCA mit den Daten des MMST des gesunden Vergleichskollektives verglichen werden.

Durch den Promovenden und die Betreuerin der Dissertation wurden telefonisch alle Probanden des ersten Versuchszeitpunktes auch zu der Verlaufsuntersuchung eingeladen. Aus entfernungstechnischen oder gesundheitlichen Gründen bis hin zum Tode konnten nicht alle Probanden erneut miteingeschlossen werden. Deshalb kann auch nur über ein bestimmtes Patientenkollektives innerhalb der Studie eine Aussage getroffen werden. Eine solche Selektionsproblematik tritt häufig bei Nachuntersuchungen auf, vor allem wenn diese wie in unserem Fall erst 3,4 Jahre später erfolgen.

4.3 Beantwortung der Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurden die selten auftretende Kombination aus ET und IPS, sowie die beiden Krankheiten ET und IPS nach durchschnittlich 3,4 Jahre nachuntersucht und die Verläufe untereinander verglichen. Der Schwerpunkt lag dabei auf den nicht-motorischen Symptomen. Einen solchen Vergleich der nicht-motorischen Symptome der Kohorten ET-PD, PD und ET im Verlauf gibt es bis dato nicht.

Unsere Hypothese lautet dabei, dass sich die Verläufe der nicht-motorischen Symptome der Kohorten ET-PD, PD und ET signifikant voneinander unterscheiden.

Die Hypothese musste in fast allen Untersuchungen, welche nicht-motorische Symptome abbilden können, verworfen werden. Einzige Ausnahme stellte eine Skala dar, die schlafassoziierte Symptome untersucht, die PDSS.

4.3.1 Nicht-motorische Symptome

Revised Parkinson's Disease Sleep Scale

Mithilfe der PDSS konnte in der vorliegenden Arbeit festgestellt werden, dass sich im Verlauf über 3,4 Jahre alle drei Kohorten bei den untersuchten Schlafstörungen verbesserten: am stärksten die ET Kohorte um 40 Punkte im Median, die PD Kohorte um 30 Punkte im Median und die ET-PD Kohorte um 10 Punkte im Median.

Die Kohorten ET-PD und ET unterschieden sich im Verlauf statistisch signifikant voneinander ($p=0,001$). Die Schlafstörungen gemessen anhand der PDSS nahmen bei der ET Kohorte im Verlauf signifikant stärker ab als bei der ET-PD Kohorte.

Die Schlafprobleme beim IPS sind vielfältig und komplex, die PDSS beleuchtet drei große Aspekte genauer:

1. IPS-spezifische motorische schlafassoziierte Symptome, wie nächtliche Akinese mit oder ohne frühmorgendlicher Dystonie, Tremor während der Aufwachperiode, nächtliche periodische Beinbewegungen, Unruhe bei Nacht und REM-Schlaf-assoziierte motorische Symptome.
2. IPS-spezifische nicht-motorische schlafassoziierte Symptome, wie Halluzinationen, Verwirrheitszustände, Schmerzen, Muskelkrämpfe, Atembeschwerden durch Schnarchen und Immobilität.
3. Schlaf-spezifische Symptome, die nicht IPS-spezifisch sind und zum Beispiel nicht durch eine verbesserte medikamentöse Therapie beeinflusst werden können. Dazu zählen Einschlaf- und Durchschlafstörungen, Morgenmüdigkeit, nächtliches Wasserlassen (Nykturie) und die allgemeine subjektiv bewertete Schlafqualität.

Reliabilität und Validität der PDSS sind laut Trenkwalder et al. sowohl für die Gesamtpunktzahl als auch für die drei Unter Aspekte hoch (Trenkwalder, Kohlen et al. 2011).

IPS-Patienten leiden häufiger an Schlafstörungen als ET-Patienten, wie Chaudhuri et al. mithilfe des non-motor symptoms questionnaire (NMSQuest) (Chaudhuri, Martinez-Martin et al. 2005) feststellten. Der NMSQuest fragt nach schlafassoziierten Störungen des IPS wie REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, lebhaften Träumen und Halluzinationen sowie nach anderen nicht-motorischen Symptomen des IPS wie Hyposmie, Konzentrationsschwäche, orthostatischer Dysfunktion, Stürzen und Diplopie. Laut Giorelli et al. besteht zwischen dem NMSQuest und dem motorischen UPDRS Teil III eine starke Korrelation (Giorelli, Bagnoli et al. 2014). Die von Chaudhuri et al. anhand des NMSQuest aufgestellte These, dass IPS-Patienten häufiger an Schlafstörungen leiden als ET-Patienten, konnte mit den Fragebögen Epworth Sleepiness Scale (ESS) und dem Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Gerbin, Viner et al. 2012) bestätigt werden.

Durch eine medikamentöse Behandlung des IPS lassen sich die IPS-spezifischen Aspekte der PDSS positiv beeinflussen. Bei Högl et al. zeigten sich nach der Gabe des Dopaminagonisten Cabergolid ein vermehrtes nächtliches Erwachen und mehr Schlafpositionswechsel, am nächsten Morgen jedoch eine Verbesserung der Akinese und ein Gefühl des Ausgeschlafenseins bei IPS-Patienten (Högl, Rothdach et al. 2003). Die Medikamentendosen bei den Kohorten ET-PD, PD und ET wurden in unserer Studie im Verlauf jedoch nicht verändert. Die Patienten könnten auch zwischen den Untersuchungszeitpunkten schlaffördernde Maßnahmen angewandt haben, nach denen im Rahmen dieser Arbeit nicht gefragt wurde. Dazu gehören zum einen schlaffördernde Medikamente und zum anderen die Vermeidung von Kaffee- oder Alkoholkonsum und Mittagsschlafen. Möglich ist auch, dass die Probanden eine feste Aufwachzeit morgens etablierten. Diese Maßnahmen der Schlafhygiene und weitere verhaltenstherapeutische Maßnahmen der Psychotherapie stellen eine weitere Behandlungsoption der nicht-motorischen Symptome dar (Dobkin, Allen et al. 2007). Auch für neurologisch Gesunde können Schlafhygiene und verhaltenstherapeutische Maßnahmen angewandt werden, denn im Alter ist ein Anstieg der Schlafstörungen häufig zu beobachten (Gerbin, Viner et al. 2012). Aufgrund des Studiendesigns können solche Schlussfolgerungen jedoch nur spekulativer Natur sein.

REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire

Der RBDSQ fragt nach IPS spezifischen REM-Schlaf-Verhaltensstörungen wie lebhaften Träumen, Sprechen oder Bewegen im Schlaf. Die Sensitivität des RBDSQ für REM-Schlaf-Verhaltensstörungen ist mit 96 % hoch. Goldstandard zur Diagnose dieser REM-Schlaf-Verhaltensstörungen ist und bleibt jedoch die Polysomnographie (Stiasny-Kolster, Mayer et al. 2007), welche nicht immer verfügbar ist. Laut Stiasny-Kolster et al. (Stiasny-Kolster, Mayer et al. 2007) korreliert die Dauer der REM-Schlaf-Verhaltensstörung nicht mit dem Ergebnis im RBDSQ. Aufgrund der geringen Änderungssensitivität der RBDSQ ist es schwierig eine Veränderung der Gesamtpunktzahl im Verlauf zu bewerten.

Die ET Kohorte zeigte eine Zunahme der Punktzahl im Verlauf um einen Punkt im Median, während diese bei der ET-PD Kohorte gleich blieb und bei der PD Kohorte um 0,5 Punkte im Median weniger wurde. Bei der ET Kohorte zeigten sich einzelne Ausreißer, welche auf eine sehr hohe Heterogenität der Kohorte hindeuten.

Die Verläufe von REM-Schlaf-Verhaltensstörungen der Kohorten ET-PD verglichen mit den Kohorten ET und PD unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander.

In einer Studie von Barut et al. (Barut, Tascilar et al. 2015) konnte mithilfe der Polysomnographie ein Vergleich der REM-Schlaf-Verhaltensstörungen zwischen IPS und ET angestellt werden. Die IPS-Patienten litten häufiger an REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, bei einigen ET-Patienten konnte jedoch eine subklinische REM-Schlaf-Verhaltensstörung durch die Polysomnographie entdeckt werden. Diese Patienten könnten an beginnendem IPS leiden und in späteren Untersuchungen dieses diagnostiziert bekommen. Solche Patienten finden sich oft in dem heterogenen Patientenkollektiv des ET.

Adler et al. (Adler, Hentz et al. 2011) fanden in einer Querschnittstudie heraus, dass eine wahrscheinliche anamnestisch erhobene REM-Schlaf-Verhaltensstörung beim IPS häufiger ist als beim ET oder bei neurologisch Gesunden. Durch die fehlende Assoziation von ET zu REM-Schlaf-

Verhaltensstörung, geht er davon aus, dass der Großteil der ET-Probanden nicht an einer Synukleinopathie leidet und schlägt longitudinale Studien zur Verifizierung seiner Ergebnisse vor.

Giorelli et al. (Giorelli, Bagnoli et al. 2014) machten eine Längsschnittstudie über ein Jahr und fanden dabei mithilfe des NMSQuest sowohl bei IPS- als auch ET-Patienten eine Reduktion in der Kategorie „Ausleben der Träume“, was den Begriff REM-Schlaf-Verhaltensstörungen gut beschreibt. Sie erklärten sich die Verbesserung der Schlafqualität bei den ET-Patienten durch die verbesserte Information zu der eigenen Krankheit und bei den IPS-Patienten durch eine verbesserte medikamentöse Einstellung. Schwachpunkte dieser Studie waren die sehr kurze Zeitspanne von nur einem Jahr und der fehlende Vergleich der Verläufe, den wir in unserer Studie vornahmen.

Vor dem ersten Auftreten motorischer Symptome sind REM-Schlaf-Verhaltensstörungen ein wichtiger nicht-motorischer Marker für die mögliche Entwicklung eines IPS und andere neurodegenerative Erkrankungen. Laut Iranzo et al. entwickeln fast alle Patienten mit diagnostizierten REM-Schlaf-Verhaltensstörungen im Schnitt nach 7,5 Jahren eine neurodegenerative Erkrankung wie eine Lewy-Körper-Demenz (DLB) oder ein IPS, selten auch eine MSA: Genauer betrachtet entwickeln 5 Jahre nach Diagnose der REM-Schlaf-Verhaltensstörung 33,1 % der Patienten eine neurodegenerative Erkrankung, 75,7 % nach 10 Jahren und 90,9 % nach 14 Jahren (Iranzo, Fernández-Arcos et al. 2014). Im Rahmen der Studie von Iranzo et al. kamen die Patienten freiwillig alle drei bis zwölf Monate in ein Schlaflabor, um sich aufwändigen Tests zu unterziehen. Davor musste ein Partner einen unruhigen Schlaf des anderen Partners bemerkt haben, der beiden medizinisch abklärungsbedürftig erschien. Das heißt, mögliche Probanden ohne Partner oder getrennt Schlafende fallen bei einer derartigen Studie weg. Ob dieses Ergebnis auf die Allgemeinbevölkerung übertragen werden kann, ist daher fraglich. Außerdem ist die Normalbevölkerung über alle Bevölkerungsschichten betrachtet wahrscheinlich nicht so stark an medizinischer Aufmerksamkeit interessiert wie die Teilnehmer dieser Studie.

REM-Schlaf-Verhaltensstörungen können laut Vendette et al. kognitive Beeinträchtigungen beim IPS voraussagen (Vendette, Gagnon et al. 2007), denn

IPS-Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörungen entwickelten in ihrer Studie häufiger eine mit dem MoCA messbare kognitive Beeinträchtigung als IPS-Patienten ohne REM-Schlaf-Verhaltensstörung. Tandberg et al. fanden auch zwischen Schlafproblemen beim IPS und depressiver Symptomatik eine starke Korrelation (Tandberg, Larsen et al. 1998), jedoch bringen Depressionen bekanntermaßen verschiedene Schlafprobleme wie z. B. Einschlaf- und Durchschlafstörungen sowie Früherwachen mit daraus folgender Tagesmüdigkeit mit sich. So sind REM-Schlaf-Verhaltensstörungen vor allem in der prämotorischen Phase von Bedeutung und können Hinweise auf den weiteren Verlauf der neurodegenerativen Erkrankungen geben.

Montreal Cognitive Assessment

Der MoCA, nicht jedoch der MMST, ist laut Hoops et al. zur Diagnose einer kognitiven Beeinträchtigung oder Demenz bei IPS geeignet (Hoops, Nazem et al. 2009). Für die Allgemeinbevölkerung gilt auch, dass der MoCA sensitiver und besser geeignet zur Diagnose kognitiver Beeinträchtigungen und milder AD mit einem optimalen cut-off-Wert von 25/26 (Nasreddine, Phillips et al. 2005) bei maximal 30 erreichbaren Punkten ist. Der optimale cut-off-Wert beim MMST zur Diagnose einer kognitiven Beeinträchtigung beträgt 29/30 Punkte bei ebenfalls 30 erreichbaren Punkten. Das bedeutet, dass nur Patienten mit einem perfekten Ergebnis von 30 Punkten ein negatives Screeningergebnis für eine kognitive Beeinträchtigung aufweisen. Diese Gruppe an Patienten, welche die volle Punktzahl erreichen kann, ist wiederum sehr heterogen in Bezug auf das Niveau der kognitiven Einschränkungen. Den Effekt, dass Probanden nicht mehr als die maximal erreichbaren Punkten erzielen können und somit eine Skala im oberen Bereich sehr ungenau sein kann, nennt man Deckeneffekt und ist beim MMST stärker ausgeprägt als beim MoCA. Niedrigere cut-off-Werte sollten für beide Tests verwendet werden, wenn sie als Diagnoseinstrument und nicht zum Screening genutzt werden (Hoops, Nazem et al. 2009).

Bei IPS-Patienten konnte in der LABS-PD Studie eine Reduktion der kognitiven Fähigkeiten mittels des MMST festgestellt werden. Nach 3,6 Jahren verringerte sich die Gesamtpunktzahl signifikant um 0,4 Punkte (Ravina, Tanner et al. 2009). In einer Studie von Louis et al. (Louis, Benito-Leon et al. 2010) nahmen die kognitiven Einschränkungen bei ET-Patienten im Verlauf siebenmal schneller zu als beim gesunden Vergleichskollektiv. In Punktzahlen ausgedrückt nahm die Gesamtpunktzahl des MMST bei ET-Patienten im 3-Jahres-follow-up um 0,7 Punkte im Median ab. Eine Schwachstelle für Patienten einer Tremorerkrankung sind die im MMST durchzuführenden Schreib- und Zeichenaufgaben. Die Reduzierung der Gesamtpunktzahl kann also durch eine Zunahme des Aktionstremors und ein schlechteres Abschneiden in diesen Schreib- und Zeichenaufgaben bedingt worden sein. Die ET-Probanden schnitten in der Studie von Louis et al. jedoch nicht nur in diesen Aufgaben schlecht ab, sondern auch

in anderen Bereichen wie Aufmerksamkeit, Rechenaufgaben und Sprache (Louis, Benito-Leon et al. 2010).

In der vorliegenden Studie verringerte sich die Gesamtpunktzahl des MoCA bei der PD Kohorte um einen Punkt im Median über einen Zeitraum von 3,4 Jahren. Bei der ET-PD Kohorte konnte keine Veränderung im Verlauf festgestellt werden, die ET Kohorte verbesserte sich sogar um einen Punkt im Median.

Die Verläufe des MoCA der Kohorte ET-PD verglichen mit den Kohorten ET und PD unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander.

Im MoCA gab es auch eine Zeichenaufgabe zu erledigen, jedoch keine Schreibaufgabe und könnte somit für die ET Kohorte leichter durchführbar gewesen sein als der bei Louis et al. verwendete MMST. Um diesen motorischen Einflussfaktor zu minimieren, sollten in Zukunft entweder kognitive Tests ohne Schreib- oder Zeichenaufgaben entwickelt werden oder die Ergebnisse von MoCA und MMST mit motorischen Tests relativiert werden. Dies wird allerdings eine Herausforderung darstellen, da bei vielen Erkrankungen neben der Zunahme der motorischen Einschränkungen auch eine Minderung der kognitiven Fähigkeiten einhergeht. Eine elegante Möglichkeit bietet der Trail-Making Test, bei dem der motorische Teil „herausgerechnet“ werden kann und der somit sehr gut kognitive Einschränkungen von Patienten mit und ohne Tremor vergleichen kann (Lerche, Hobert et al. 2014).

Das gesunde Vergleichskollektiv zeigte eine Verschlechterung um drei Punkte im Median mittels MMST. Würde man nun die Werte der anderen Kohorten mit dem gesunden Vergleichskollektiv vergleichen wollen, müsste man Umrechnungstabellen, die im klinischen Alltag eingesetzt werden, heranziehen. Unter Zuhilfenahme der Umrechnungstabelle von Lawton et al. (siehe Kapitel 2.2.4.6) würden sich die Kohorten ET-PD, PD und ET unserer Arbeit überhaupt nicht verändern und bei umgerechnet 28 MMST-Punkten zu beiden Untersuchungszeitpunkten bleiben. Hier wird der Deckeneffekt des MMST noch einmal deutlich. Umgekehrt kann man vermuten, dass die Veränderung der HC Kohorte in der vorliegenden Studie ca. fünf Punkten im MoCA im Verlauf statt wie

bisher angegeben drei Punkte im MMST beträgt. Die Umrechnung in diese Richtung ist natürlich nicht zulässig, da die Veränderung der HC Kohorte auch vier oder sechs Punkte betragen könnte.

Revised Beck Depression Inventory

Das BDI-II ist das weltweit am weitesten verbreitete Instrument zur Beurteilung der Depressionsschwere und ist durch eine gute Änderungssensitivität auch für Verlaufsuntersuchungen geeignet (Kuhner, Burger et al. 2007). Depressionen sind bei Morbus Parkinson die häufigste psychische Störung mit einer Prävalenz von 40 – 50 % (Spottke, Schneider et al. 2011). In einer Studie von Shulmann et al. wurden 44 % einer Kohorte mit früh auftretendem, unbehandeltem IPS mithilfe des BDI und einem cut-off-Wert von 11/10 Punkten bei maximal 75 erreichbaren Punkten positiv auf eine Depression gescreent, hatten also 10 oder weniger Punkte (Shulman, Taback et al. 2002). Eben jene Studie stellte fest, dass während Routinevisiten beim Neurologen bei über der Hälfte der IPS-Patienten Symptome wie Depression, Angst und Fatigue nicht aufgefallen waren und empfiehlt daher das Verwenden des BDI, nicht jedoch anderer Skalen.

Es gibt eine positive Korrelation zwischen motorischen Defiziten und Depression beim IPS, messbar mit dem BDI und dem UPDRS. Diese Korrelation existiert laut Ravina et al. jedoch nicht für den Verlauf dieser Erkrankungen (Ravina, Camicioli et al. 2007) und wurde auch in unserer Studie nicht ermittelt. Laut Rogers et al. ist die motorische Reaktion auf eine Computeraufgabe von Patienten mit primärer Depression oder IPS-Patienten ähnlich verlangsamt (Rogers, Lees et al. 1987). Ein Erklärungsversuch der depressiven Symptome beim IPS ist ein Zellverlust dopaminergener Neurone in dem ventralen tegmentalen Areal (Starkstein, Petracca et al. 1998). Die These wird durch pharmakologische Studien unterstützt, die eine Verbesserung der depressiven Symptomatik durch eine dopaminerge Therapie bescheinigen (Timmer, van Beek et al. 2017). Nachgewiesen wurde dieser Effekt vor allem für Dopaminagonisten, nicht jedoch für Levodopa. Andere Neurotransmitter wie Noradrenalin, Acetylcholin und Serotonin scheinen auch an der Entstehung depressiver Symptomatik beteiligt zu sein. Über den genauen Pathomechanismus ist man sich noch uneinig. Serotonin scheint beim IPS auch bei der Entstehung einer Apathie eine große Rolle zu spielen. Dies schlagen Thobois et al. in einer bildgebenden Studie vor, auch wenn die Bestätigung dieser These anhand der Verbesserung durch eine serotonerge Therapie bisher noch ausstehe (Thobois, Prange et al. 2017). Bega

et al. entdeckten in einer longitudinalen Studie bei 746 IPS-Patienten mit dopaminerger Therapie eine Verschlechterung von durchschnittlich 2,25 Punkten der BDI Gesamtpunktzahlen im Verlauf von fünf Jahren (Bega, Luo et al. 2015). Die verschieden stark ausgeprägte depressive Symptomatik in deren Kohorte konnte in über zwei Drittel der Fälle durch eine Korrelation zu Lebensqualität und Alltagsfunktionen, nicht jedoch wie in anderen Studien bereits berichtet zu motorischen oder kognitiven Funktionen erklärt werden. Außerdem stellten sie eine signifikante Assoziation zwischen den Verläufen von BDI und UPDRS Teil I fest. Der genaue Zusammenhang blieb ihnen jedoch unklar, ebenso deren Behandlungsoptionen. Denn die depressive Symptomatik verschlechterte sich trotz medikamentöser Therapie im Verlauf signifikant.

In der vorliegenden Arbeit verschlechterte sich die ET-PD Kohorte um vier Punkte im Median, die PD Kohorte verschlechterte sich um drei Punkte im Median. Dieses Ergebnis ähnelt den Ergebnissen von Bega et al. und ist aufgrund der ähnlichen Zeitspanne, wenn auch nicht in Bezug auf die Probandenzahl, gut vergleichbar. Das gesunde Vergleichskollektiv und die ET Kohorte veränderten sich nicht im Verlauf.

Es zeigten sich in Bezug auf das BDI-II keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Verläufen der Kohorten ET-PD und PD bzw. ET.

Mithilfe des NMSQuest konnten Giorelli et al. in einer Querschnittuntersuchung kein vermehrtes Vorkommen von Angst, Depression, Interessenverlust, Tagesschläfrigkeit, Schlaflosigkeit und autonomer Dysfunktion beim ET im Vergleich zum IPS feststellen. Ähnliche Ergebnisse in den Bereichen Interessenverlust und Vergesslichkeit könnten beim ET durch Defizite der frontalen Funktionen und Vergesslichkeit erklärbar sein (Giorelli, Bagnoli et al. 2014). Stärker ausgeprägt sind die depressiven Symptome laut Starkstein et al. jedoch bei IPS-Patienten vom akinetisch-rigiden Typ als bei IPS-Patienten vom tremordominanten Typ, bei dem der Tremor vorherrscht (Starkstein, Petracca et al. 1998).

Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil I

Der UPDRS Teil I erfragt mit jeweils einer Screeningfrage eine Fülle an nicht-motorischen, jedoch im Alltag relevanten Symptomen des IPS: Halluzinationen, Psychosen, Schlafprobleme, kardiovaskuläre und gastrointestinale autonome Symptome, Fatigue, Schmerz und andere Missempfindungen, Apathie, Depression, Angst, Tagesschläfrigkeit, Probleme beim Wasserlassen und kognitive Beeinträchtigung. Alle Fragen, bis auf die nach kognitiver Beeinträchtigung, haben eine hohe Korrelation zu anderen repräsentativen Skalen (Gallagher, Goetz et al. 2012). Die kognitiven Beeinträchtigungen beim IPS umfassen exekutive, visuopatale und visuoperzeptive sowie globale kognitive Funktionen (Janvin, Aarsland et al. 2003). Diese kognitiven Funktionen sind schwer mit einer einzigen Screeningfrage erfassbar. In der vorliegenden Arbeit wurde zur Detektion und Quantifizierung kognitiver Beeinträchtigungen der MoCA bzw. der MMST verwendet.

Wenn bei der Apathie-Frage des UPDRS Teil I zwei oder mehr Punkte als optimaler cut-off-Wert erreicht werden, sollte zusätzlich zu einem kognitiven Test eine Depressionsskala - wie beispielsweise das BDI-II - eingesetzt werden (Pedersen, Larsen et al. 2008).

Schrag et al. stellten fest, dass der UPDRS Teil I einer der verlässlichsten Verlaufsuntersuchungen nicht-motorischer Aspekte bei Erfahrungen des täglichen Lebens sei (Schrag, Spottke et al. 2009). Harrison et al. schlugen vor, dass der UPDRS Teil I ein sensitives Maß für den Krankheitsfortschritt darstellt, indem er eine signifikante Assoziation zwischen Krankheitsdauer und UPDRS Teil I, nicht jedoch zwischen Krankheitsdauer und dem motorischen UPDRS Teil III feststellten (Harrison, Wylie et al. 2009). Das bedeutet, dass der UPDRS Teil I ein besserer Marker für den Krankheitsfortschritt als die anderen Teile des UPDRS ist, die teilweise auch von der Tagesform des Patienten abhängen. Laut der LABS-PD Studie von Ravina et al. (Ravina, Tanner et al. 2009) verschlechterte sich die IPS Kohorte nach 3,6 Jahren im Durchschnitt um 1,9 Punkte. In der hier vorliegenden Arbeit verschlechterte sich die PD Kohorte nach 3,4 Jahren um einen Punkt im Median, ebenso die ET Kohorte. Die ET-PD Kohorte verbesserte sich um einen Punkt im Median.

Die Verläufe der Kohorten ET-PD, ET und PD unterschieden sich beim ersten Teil des UPDRS statistisch nicht signifikant voneinander.

Die breite Streuung der Punktzahlen innerhalb der ET-PD Kohorte ist im Boxplot gut ersichtlich (*siehe Abbildung 8*) und deutet erneut auf eine sehr heterogene Patientengruppe hin. Die Streuung reicht dabei von einer Zunahme der Punktzahl um sieben bis zu einer Abnahme der Punktzahl um 13 Punkte im Median. Verlaufsuntersuchungen von Patienten mit der selten auftretenden Kombination der Erkrankungen ET-PD existieren bis jetzt nicht und erlauben keinen Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen. Um autonome Dysfunktionen genauer zu untersuchen, wurden die Scales for Outcome in PArkinson's disease (SCOPA) (Visser, Marinus et al. 2004) und die Unified Multi System Atrophy Rating Scale (UMSARS) (Wenning, Tison et al. 2004) entwickelt. Die SCOPA-AUT korreliert stark mit dem UPDRS Teil I (Visser, Marinus et al. 2004), dessen Fragen nicht so ausführlich gestellt sind und lediglich Screeningfragen sind. Beispielsweise wurde die Frage UPDRS 1.11 mit dem SCOPA-AUT gastrointestinalen Score validiert, welcher unter anderem nach Schwitzen, Hypersalivation, fäkaler Inkontinenz und frühem Sättigungsgefühl fragt (Gallagher, Goetz et al. 2012). In der vorliegenden Studie wurde zusätzlich zum UPDRS die UMSARS erfragt. Auch die UMSARS, die eigentlich zur Untersuchung autonomer Dysfunktion bei der Multisystem Atrophie entwickelt wurde, korreliert stark mit dem UPDRS Teil I (Wenning, Tison et al. 2004) und ist dabei genauer als der UPDRS Teil I. Die Fragen 9 bis 12 des UMSARS ersetzen in der vorliegenden Studie die Fragen 1.10 bis 1.13 des UPDRS, weil sie die autonome Dysfunktion noch besser abbilden kann als im UPDRS. Einziger Unterschied zwischen den Skalen war die Frage nach Sexualfunktion bei der UMSARS, welche die Frage nach Mattigkeit beim UPDRS ersetzte. Laut Goetz et al. (Goetz, Luo et al. 2015) dürfte aber ein konstant fehlender Wert das Ergebnis in einer Kohorte nicht signifikant verändern, wenn dies im UPDRS Teil I immer dieselbe Frage betrifft. Man könnte vermuten, dass ein konstant veränderter Wert bei der Frage nach Mattigkeit bzw. bei uns Sexualfunktion das Ergebnis ebenso wenig signifikant verändern dürfte.

4.3.2 Motorische Symptome

Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III

Zur Untersuchung der Motorik bei Parkinson-Patienten wird meist der UPDRS Teil III herangezogen. In der vorliegenden Arbeit lag der Fokus auf dem Verlauf der nicht-motorischen Symptome, jedoch wurden auch die motorischen in Abhängigkeit von den nicht-motorischen Symptomen deskriptiv miteinbezogen. Bei der Auswertung zeigte sich bei IPS-Patienten eine Abnahme der motorischen Defizite anhand einer Abnahme der Gesamtpunktzahlen des UPDRS Teil III. Dies könnte ebenso wie die verbesserte Schlafqualität auf eine bessere medikamentöse Einstellung der IPS-Patienten zurückzuführen sein oder tagesabhängigen Schwankungen unterliegen. Die Medikamentendosen veränderten sich jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht im Verlauf.

Anhand einer groß angelegten prospektiven, longitudinalen Studie (LABS-PD) von Ravina et al. (Ravina, Tanner et al. 2009) konnte bei IPS-Patienten, über einen Zeitraum von 3,6 Jahren, eine Zunahme der Gesamtpunktzahl des UPDRS Teil III um durchschnittlich 1,7 Punkte nachgewiesen werden. Die Zunahme der motorischen Defizite war dabei zwar signifikant, jedoch mit 1,7 Punkten relativ gering ausgeprägt. 84,5 % der Studienteilnehmer starteten im Verlauf eine dopaminerge Therapie. Diese unterliegt tagesabhängigen Schwankungen des Dopaminspiegels und könnte sich auch in unserer Studie in einer tagesabhängigen Schwankung des UPDRS-Wertes niedergeschlagen haben.

Bei der ET-PD Kohorte der vorliegenden Studie zeigte sich im Verlauf eine Zunahme der Gesamtpunktzahl des UPDRS Teil III um 6 Punkte im Median und demzufolge eine Zunahme der motorischen Defizite zum Untersuchungszeitpunkt, was verglichen mit den Verläufen der anderen beiden Kohorten auf eine „Doppelbelastung“ durch motorische Einschränkungen der Erkrankungen ET und PD hindeutet. Diese „double hit“-These wird (unter anderem in Kapitel 4.5) kontrovers diskutiert. Die ET Kohorte blieb dagegen fast unverändert, was sicherlich teilweise auch durch das verwendete Untersuchungstool erklärt werden kann.

4.4 Stärken und Limitationen

Der Inhalt der vorliegenden Arbeit ist erstmalig in dieser Patientenkonstellation beschrieben und weist einige weitere Stärken (+) auf. Zur kritischen Einordnung der vorliegenden Studie in den wissenschaftlichen Kontext müssen auch die Limitationen (-) benannt werden:

- Bei den vorliegenden und zu diskutierenden Ergebnissen handelt es sich lediglich um Beobachtungen, aufgrund des gewählten Studiendesigns einer Längsschnittstudie dürfen keine kausalen Schlüsse gezogen werden. Beispielsweise kann ein Einfluss der erfragten Nebenerkrankungen arterielle Hypertonie, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Schädel-Hirn-Traumata, Schlaganfälle, Diabetes mellitus und Restless-legs-Syndrom auf den Krankheitsverlauf der Haupterkrankung nicht quantifiziert oder ausgeschlossen werden.

Einen weiteren Punkt stellt die Medikamentenanamnese dar, die vor allem für die Beurteilung der Motorik im Verlauf wichtig gewesen wäre, jedoch nicht auf signifikante Unterschiede geprüft werden konnte. Aus statistischen Gründen können nicht alle Beobachtungen mit p-Werten belegt werden. Eine große Anzahl an p-Werten würde laut der Bonferroni-Korrektur umgekehrt ein Absinken des p-Wertes auf ein derart niedriges Niveau bewirken, dass keinerlei signifikanten Ergebnisse bei einer kleinen Fallzahl zu erwarten wären. Durch lediglich zehn p-Werte konnte nach Abwägen der falsch-positiven Ergebnisse eine zufriedenstellende Fehlerwahrscheinlichkeit erzielt werden. In den Querschnittuntersuchungen konnte die Medikamentenanamnese durchaus hinzugezogen werden, beispielsweise nahmen einige Probanden des gesunden Vergleichskollektivs L-Dopa ein, jedoch nicht zur Behandlung eines IPS, sondern zur Behandlung eines RLS.

- Durch das kleine Patientenkollektiv können im Verlauf wiederum auch relativ große Unterschiede zwischen den Kohorten statistisch nicht signifikant sein. Deshalb wurden teils Ergebnisse beschreibend gegenüber gestellt - wie die HC Kohorte. Dies ist ein zulässiges statistisches Instrument bei kleinen Fallzahlen. Eine kleine Probandenanzahl birgt einige Risiken und bedarf

deshalb einer vorsichtigen Interpretation der vorliegenden Ergebnisse. Auch einzelne „Ausreißer“ fallen deshalb stärker ins Gewicht als bei einer großen Anzahl an Probanden. Um diesen Verzerrungseffekt zu minimieren, wurde der Median statt dem Mittelwert gewählt. Hier ist noch zu erwähnen, dass bei einer geraden Anzahl an Probanden der Median der Mittelwert zwischen den beiden mittleren Medianen ist. Dass jedoch insbesondere ein reiner tIPS und ein ET-PD in Relation zu einem „normalen IPS“ und einem ET nur sehr selten vorkommt, muss ebenfalls berücksichtigt werden.

- In der vorliegenden Arbeit wurden nicht alle klinischen Subtypen des IPS untersucht. Die PD Kohorte bestand aus acht Probanden vom tremordominanten Typ. Nicht-motorische Symptome sind jedoch beim akinetisch-rigiden Typ laut Starkstein et al. stärker ausgeprägt als bei den anderen Subtypen (Starkstein, Petracca et al. 1998). Wie in der Vorgängerstudie von Abaza liegt der Fokus meist auf den motorischen Symptomen, weshalb Patienten vom tremordominanten Typ ausgewählt wurden.
- In zukünftigen Studien sollte wie beispielsweise bei der LABS-PD Studie (Ravina, Tanner et al. 2009) neben der klinischen Untersuchung auch eine genetische Analyse erfolgen, um mögliche spezielle Endo-Phänotypen identifizieren zu können. So haben z. B. Parkinson-Patienten mit einer pathogenen GBA-Mutation deutlich häufiger eine starke Betonung ihrer nicht-motorischer Symptome als Patienten mit einem sporadischen IPS (sIPS) (Brockmann, Srulijes et al. 2011). Auch zeigen diese Patienten laut Brockmann et al. im Verlauf eine schnellere Progression der Erkrankung mit geringerem Überleben (Brockmann, Srulijes et al. 2015). Wiederum haben Patienten mit einer pathogenen LRRK2-Mutation mildere nicht-motorische Symptome als sIPS-Patienten mit Ausnahme einer stärker ausgeprägten Depression. Klinische und genetische Untersuchungen sollten dabei kombiniert werden, denn es gibt auch asymptomatische LRRK2-Träger, die sich klinisch nicht von gesunden Vergleichsprobanden unterscheiden (Brockmann, Gröger et al. 2011). In der vorliegenden Studie wurden keine Patienten mit einer pathogenen GBA-Mutation (L444P oder E365K) in die

Analyse eingeschlossen, jedoch erfolgte kein regelhaftes genetisches Screening für andere pathogene Mutation wie z. B. PARK2 oder LRRK2.

- Missing data: Fehlende Datensätze (*missing data*) zum ersten Untersuchungszeitpunkt waren bei folgenden Skalen zu finden: BDI, RBDSQ und PDSS. Bei der Kohorte ET-PD konnte ein Proband zum zweiten Untersuchungszeitpunkt das BDI nicht ausfüllen, sodass nur 10 Probanden im Gesamtverlauf ausgewertet werden konnten. Bei der ET Kohorte konnten nur 18 von 20 Probanden das BDI und jeweils 19 von 20 Probanden den RBDSQ und die PDSS ausfüllen. Bei der PD Kohorte fehlten bei einem Probanden zum ersten Untersuchungszeitpunkt Ergebnisse für die Archimedes Spiralen und der UPDRS Teil 4. Bei einem von acht IPS-Patienten konnte zum zweiten Untersuchungszeitpunkt der UPDRS Teil I nicht durchgeführt werden. Aus Gründen eines möglichen Wiedererkennungswertes wurde die Untersuchung *sniffin' sticks* nicht zu beiden Untersuchungszeitpunkten durchgeführt, retrospektiv wäre dieser Effekt in allen zu vergleichenden Kohorten zu erwarten gewesen und hätte sich somit egalisiert. Die Hyposmie spielt jedoch eher bei der Früherkennung der Erkrankungen eine wichtige Rolle. Zum Fehlen einzelner Angaben kann keine Begründung mehr geliefert werden. Möglich erscheint eine derart starke physische oder psychische Beanspruchung durch die große Anzahl an Tests, dass einige Patienten die komplette Bearbeitung nicht leisten konnten. Wir empfehlen für zukünftige Studien eine größere Probandenzahl, um auch bei einzelnen *missing data* noch signifikante Ergebnisse erzielen zu können.
- Drop-out Quote: Es wurde versucht, alle Patienten des ersten Untersuchungszeitpunktes auch für den zweiten Untersuchungszeitpunkt zu mobilisieren, jedoch erschienen je nach Kohorte nur die Hälfte oder gar ein Viertel der Patienten erneut (*siehe Abbildung 10, Anhang*). Zu diskutieren bleibt deshalb der Nachuntersuchungszeitraum von 3,4 Jahren im Durchschnitt – dieser bringt jedoch auch einige Vorteile (*siehe weiter unten*). Möglich wären mehrere kürzere Nachbeobachtungszeiträume gewesen. Durch bereits weiter oben genannte Selektionsproblematik könnten auch die bereits zum ersten Zeitpunkt stärker Erkrankten vermehrt ausgefallen sein

und die weniger stark Erkrankten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt erschienen sein. Es könnte auch ein stärkeres medizinisches Interesse bei diesen Probanden gegeben haben, sodass sie sich neben einem möglichen Benefit durch eine Verbesserung der Medikation durch die die Studie betreuende Ärztin auch durch diverse Gründe für die Erforschung dieser Krankheiten eingesetzt haben könnten. Vorstellbare Gründe wären unter anderem ein höherer Bildungsstandard oder eine familiäre Vorbelastung. Zur familiären Vorbelastung ließ sich zum zweiten Untersuchungszeitpunkt folgendes eruieren: Ein Proband der ET-PD Kohorte und vier Probanden der ET Kohorte hatten drei oder mehr nahe Verwandte mit ET in der Familie. Bei den Kohorten ET-PD war der jüngste Teilnehmer 58 Jahre und bei der PD Kohorte 46 Jahre. Eine familiäre Häufung des IPS bei mehr als drei nahen Verwandten kam nur bei einem Probanden der PD Kohorte vor.

- + Die gewählte Nachuntersuchungsdauer von 3,4 Jahren lässt eine gute Vergleichbarkeit mit Verlaufsuntersuchungen von ET (siehe Kapitel 1.2.4) und PD (siehe Kapitel 1.1.4) zu. Lediglich für die selten auftretende Kombination ET-PD existieren keine vergleichbaren Studien. Dies macht die vorliegende Studie jedoch auch wichtig und einzigartig. Sie kann als Basis und Vergleich für zukünftige Studien dienen. Möglich scheint auch ähnlich der TREND-Studie eine erneute Nachuntersuchung im Sinne einer Fortführung der vorliegenden Arbeit. Bei der TREND-Studie werden die Teilnehmer lebenslang alle zwei Jahre eingeladen und reevaluiert. Viele Studienteilnehmer zeigten sich dazu bereit. Bei unserer Studie war dies nicht von vornherein abgemacht worden, es kamen nur wenige zur Zweituntersuchung. Abaza empfahl lediglich in ihrer Arbeit, ihre Ergebnisse in einer größeren Kohortenstudie zu verifizieren, damals war noch nicht abzusehen, dass die Studie fortgeführt werden würde (Abaza 2015).
- + Die vorliegende Studie ist eine prospektiv longitudinale Kohortenstudie. Der Längsschnitt wurde aus Querschnittuntersuchungen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten errechnet. Die Verlaufsbeobachtungen wurden außerdem vergleichend in ein Verhältnis zu gesunden Probanden gesetzt und können

so besser beurteilt werden. Auch erlaubt dies genauere Aussagen über den wirklichen Verlauf als retrospektiv erhobene Daten, die jeweils dem „Erinnerungsbias“ des Berichtenden unterliegen.

- + Ein weiterer Pluspunkt der vorliegenden Studie ist, dass zu beiden Untersuchungszeitpunkten die gleiche Ärztin die klinische Untersuchung durchführte, was für eine hohe Reliabilität der Werte spricht.
- + Die Untersuchungen wurden nach standardisierten Untersuchungsmethoden durchgeführt, die für eine der Erkrankungen ET und IPS validiert wurden. Leider gibt es aktuell nach wie vor keine Untersuchungs- und Bewertungssysteme, die es möglich machen, beiden Erkrankungen – sowohl dem ET als auch dem IPS – motorisch und nicht-motorisch gerecht zu werden und diese sinnhaft abzubilden, sodass nur unter Zuhilfenahme der o. g. Untersuchungen zumindest eine teilweise Vergleichbarkeit möglich ist.
- + Bei den Probanden lagen teilweise deutliche motorische Einschränkungen vor. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten war das H&Y-Stadium bei den Kohorten mit einem IPS im Median im Stadium zwei, welches einer beidseitigen, jedoch noch leichten motorischen Beeinträchtigung entspricht. Deshalb wurde auf eine motorisch Untersuchung im „OFF“ verzichtet und alle Probanden im „ON“ untersucht. Dies stellt eine Stärke unserer Studie dar, wie Harrison et al. (Harrison, Wylie et al. 2009) im Rahmen einer Studie zur Validierung des UPDRS feststellten. Denn im „ON“ sind nicht-motorische Symptome, die bei uns Gegenstand der Fragestellung waren, ein verlässlicherer Parameter für den Krankheitsfortschritt des IPS als motorische Symptome, im „OFF“ wären nicht-motorische und motorische Symptome ebenbürtig.

4.5 Schlussfolgerung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die nicht-motorischen Symptome der Kohorten ET-PD, PD und ET im Verlauf von durchschnittlich 3,4 Jahren nicht signifikant voneinander, einzig die mit der PDSS gemessenen Schlafstörungen der Kohorten ET-PD und ET zeigten im Verlauf Unterschiede. Die ET Kohorte verbesserte sich hinsichtlich ihrer empfundenen Schlafstörungen signifikant stärker ($p=0,001$) als die ET-PD Kohorte.

Es lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass die Erkrankungen ET und tIPS sowie die Kombination beider Erkrankungen ET-PD in unserer Studie in Bezug auf die nicht-motorischen Symptome ähnliche Verläufe hatten. Dieses Ergebnis stellt damit einen Beitrag zur aktuellen Forschung zu Verlauf und Verständnis dieser Erkrankungen (ET-PD, tIPS und ET) dar.

Bei allen Probanden der vorliegenden Studie handelte es sich um Patienten mit kaukasischem Hintergrund, sodass die Ergebnisse dieser Studie nicht weltweit diskussionslos übernommen werden können und müssen.

In der chinesischen Bevölkerung waren bei IPS-Patienten die nicht-motorischen und motorischen Symptome - ermittelt mithilfe des UPDRS Teil I und III - geringer ausgeprägt als bei Patienten mit kaukasischem Hintergrund, die Prävalenz von kognitiven Dysfunktionen und Beeinträchtigungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens jedoch war höher (Yu, Wu et al. 2017).

Die Prävalenz von ET war bei chinesischen über 50-jährigen ET-Probanden in Shanghais ländlicher Gegend mit 0,306 % geringer verglichen mit Studien aus der ganzen Welt (Prävalenzen von 0,1 – 16 pro 1000 Probanden über alle Altersklassen und 3 – 205 pro 1000 Probanden bei über 40-Jährigen) im unteren Bereich. An nicht-motorischen Symptomen kamen vor allem kognitive Defizite verglichen mit gesunden Chinesen signifikant häufiger vor (Wu, Wang et al. 2016). Schon 1995 fanden Louis et al. heraus, dass die Prävalenz von ET in Bevölkerungsgruppen mit kaukasischen Hintergrund 1,7 mal häufiger und mit hispanischem Hintergrund 1,2 mal häufiger als bei afrikanisch-amerikanischen

Bevölkerungsgruppen war (Louis, Marder et al. 1995). Im New Yorker Stadtgebiet schätzten Louis et al. anhand der Archimedes Spiralen und Fragebögen eine grobe Prävalenz des ET auf 4,53 % und mit zunehmendem Alter als steigend ein (Louis and Factor-Litvak 2016). Das Problem an gängigen Fragebögen, die auch in anderen Ländern ähnliche Prävalenzen lieferten, sei, dass sie meist einen ähnlich richtig positiven Wert und falsch positiven Wert haben. Deshalb hatten in der Studie von Louis und Factor-Litvak nur die Hälfte der auf ET positiv gescreenten Probanden wirklich einen ET nach offiziellen Diagnosekriterien. E. Louis und Kollegen empfanden es außerdem als Schwierigkeit, einen fortgeschrittenen physiologischen Tremor mithilfe von Screeningfragebögen von einem ET zu unterscheiden, sodass eine aufwändige neurologische Untersuchung zur Verifizierung der Ergebnisse notwendig sei. Dies mache es schwierig, eine weltweite Prävalenz für den ET sinnvoll und sicher anzugeben. Die Fragebögen erfassen meist nur motorische Symptome, welche auch heutzutage noch zu der klinischen Diagnose führen.

Die ähnlichen Verläufe von ET und tIPS in unserer Studie bezüglich nicht-motorischer Symptome werfen jedoch einige Fragen auf.

Denn neben bereits genannten Gemeinsamkeiten könnte der parallele Verlauf nicht-motorischer Symptome von ET und tIPS über einen bestimmten Zeitraum zum einen eben doch für einen neurodegenerativen Ursprung des ET, zum anderen aber auch für einen wesentlich besseren Verlauf nicht-motorischer Symptome bei IPS-Patienten vom tremordominanten verglichen mit IPS-Patienten von anderen Typen sprechen.

Bereits 1998 beschrieben Starkstein et al. in einer Querschnittstudie (Starkstein, Petracca et al. 1998), dass IPS-Patienten vom akinetisch-rigiden Typ eine signifikant höhere Prävalenz des nicht-motorischen Symptoms Depression aufwiesen als IPS-Patienten vom klassischen Typ und schlugen vor, dass Tremor die IPS-Patienten vor einer Depression „schützen“ könne. Zuvor hatte er in einer Längsschnittstudie über 12 Monate gezeigt, dass IPS-Patienten mit einer

„major depression“, die möglicherweise den Patienten mit akinetisch-rigidem IPS entsprachen, eine signifikant stärkere Progression des Krankheitsfortschrittes, kognitiver Funktionen und Aktivitäten des alltäglichen Lebens aufwiesen als Patienten mit einer „minor depression“ oder ohne vorbestehende Depression (Starkstein, Mayberg et al. 1992). Dies würde im Umkehrschluss die oben genannte (fett geschriebene) These unterstreichen.

Bei der ET-PD Kohorte hätte man eine „Doppelbelastung“ der nicht-motorischen Symptome durch die beiden Erkrankungen ET und tIPS erwarten können („double whammy“, (Louis, Wise et al. 2016)). Die Verläufe der nicht-motorischen Symptome unterschieden sich jedoch statistisch nicht signifikant voneinander. ET-PD stellt zumindest in der Verlaufsauswertung der vorliegenden Arbeit keine Krankheitskonstellation dar, bei der nicht-motorische Symptome der einzelnen Erkrankungen ET und IPS aufaddiert werden und so zu einem schlechteren Outcome führen.

Beim UPDRS Teil I, dem allgemeinsten der durchgeführten nicht-motorischen Skalen, fanden sich bei der ET-PD Kohorte und der ET Kohorte eine große Heterogenität der Ergebnisse. Dies konnte anhand der breiten Streuung der Boxplots visualisiert werden, auch einzelne Ausreißer waren somit nachvollziehbar. Diese große Heterogenität der Ergebnisse der Kohorten ET-PD und ET könnte an der generell diskutierten Heterogenität der Erkrankung Essentieller Tremor liegen. In post-mortem Studien fiel auf, dass bei einem Teil der ET-Patienten Lewy-Körper im Gehirn zu finden waren und diese Patienten zu Lebzeiten an Ruhetremor litten, was eher typisch für Parkinson-Patienten ist. Ruhetremor kommt jedoch unter anderem bei dystonem Tremor, ET, Holmes Tremor und weiteren Erkrankungen vor. In bildgebenden Verfahren waren in anderen Studien unterschiedliche Atrophien des Kleinhirnes zu sehen, die abhängig davon waren, ob ET-Patienten zusätzlich einen Kopftremor hatten. Die Diagnose eines ET ist rein nach klinischen Symptomen relativ einfach zu stellen, jedoch ergeben sich aufgrund der sehr heterogen auftretenden

Symptome viele neue Fragestellungen, auch ob der Begriff „ET“ selbst nicht nur als Überbegriff für unterschiedliche Subtypen gesehen werden muss.

Zehn Jahre nachdem Deuschl et al. die Diagnosekriterien für den ET verfasst hatten (Deuschl, Bain et al. 1998), schlug er 2009 eine Unterteilung der Diagnose ET in hereditären, sporadischen und senilen ET vor (Deuschl and Elble 2009). Aktuell und wieder knapp zehn Jahre später war er an der Veröffentlichung der neuen Einteilung von Tremorerkrankungen beteiligt (Bhatia, Bain et al. 2017).

Gemäß der neuen Einteilung von Tremorerkrankungen ist es wichtig, Patienten nach einiger Zeit erneut zu evaluieren. In der vorliegenden Arbeit wurden die Probanden nach durchschnittlich 3,4 Jahren reevaluiert und ein Verlauf aus den zwei Untersuchungszeitpunkten berechnet.

Longitudinale Kohortenstudien sind für eine maßgeschneiderte Therapie der nicht-motorischen Symptome die unerlässliche Basis. Denn wie bereits berichtet, sind die nicht-motorischen Symptome meist untertherapiert, belasten die Betroffenen im Alltag jedoch stark. Auch ein Wissen um den Verlauf dieser nicht-motorischer Symptome kann den Patienten und Angehörigen helfen, besser mit diesen umzugehen - im Sinne eines informierten Patienten.

So fand Giorelli (Giorelli, Bagnoli et al. 2014) bei ET-Patienten im Verlauf von einem Jahr mithilfe des NMSQuest eine spontane Besserung einer ganzen Reihe an nicht-motorischen Symptomen, u. a. Interessenverlust, Ängstlichkeit und Schlaflosigkeit. Die positive Entwicklung der Schlafqualität, die sich in unserer Studie anhand der PDSS bei allen Kohorten zeigte, kann womöglich auch einer guten Aufklärung der Patienten über dieses nicht-motorische Symptom zu Gute gehalten werden.

Trotzdem muss solch ein Verlauf kritisch beurteilt werden, denn neben den *missing data* und einer - aufgrund der nicht lösbaren Selektionsproblematik – hohen *drop-out* Quote bergen von Probanden selbst auszufüllende Fragebögen wie die PDSS ein gewisses Fehlerpotential:

1. Es könnte durch einen hohen Wiedererkennungswert zu einer falschen subjektiven Einschätzung des eigenen Schlafes geführt haben.
2. Die Fragen beziehen sich auf die letzten zwei Wochen vor dem Untersuchungszeitpunkt. Probanden achten nicht genau auf die nicht-

motorischen Symptome, sondern sind, wie auch die behandelnden Ärzte, meist auf den Tremor fixiert und erinnern sich oft nicht mehr genau.

3. Die kognitive Einschränkung nimmt im Verlauf beim IPS signifikant zu (Ravina, Tanner et al. 2009). Dies könnte bei den Kohorten mit IPS (ET-PD und PD) zu einem geringeren Wiedererkennungswert geführt haben, verglichen mit der ET Kohorte.

5 Zusammenfassung

Seit im Jahre 1817 James Parkinson erstmals die „Schüttellähmung“ beschrieb, wird das nach ihm benannte Idiopathische Parkinson-Syndrom auch weiterhin intensiv erforscht. Das Idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine häufige neurodegenerative Erkrankung (Lebenszeitprävalenz 1 - 5 %, 65 – 74-Jährige 1 %, 75 – 84-Jährige 3,1 %, 85 – 94-Jährige 4,3 %), die mit den motorischen Kardinalsymptomen Rigor, Tremor, Bradykinese und (bis vor kurzem) posturale Instabilität einhergeht.

Eine wichtige Differentialdiagnose zum Idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) ist der Essentielle Tremor (ET), welcher die häufigste Bewegungsstörung ist (Lebenszeitprävalenz 0,9 %, über 65-Jährige 6,4 % über 95-Jährige 21,7%).

Zwischen beiden Erkrankungen konnte in der Vergangenheit eine Koexistenz festgestellt werden, wobei unklar ist, ob der ET an sich ein Risikofaktor für die Entwicklung eines IPS darstellt oder ob es sich nur um einen „Zufall“ handelt.

In den letzten Jahren haben nicht-motorische Symptome des IPS immer mehr an Beachtung gewonnen. Dennoch wird ihnen oftmals nicht die Bedeutung zugestanden, die sie auf die Lebensführung und -qualität von Parkinson-Patienten haben. So passiert es häufig, dass sie in der neurologischen Untersuchung nicht erfragt und folglich nicht ausreichend symptomatisch behandelt werden. Für das IPS existieren bereits einige groß angelegte, longitudinal prospektive Studien wie die *PRIPS*, *LANDSCAPE*, *DEMPARK*, *LABS-PD* und die *TREND*-Studie, die zum Großteil kontrolliert sind, also mit einem gesunden Vergleichskollektiv verglichen werden. Beim ET geht man davon aus, dass die Patienten eine sehr heterogene Gruppe ausmachen und daher eine genaue klinische Phänotypisierung, die auch nicht-motorische Symptome einschließt, erfolgen muss. 2017 veröffentlichte die *Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society* ein Statement zur Klassifikation von Tremorerkrankungen, welches die veralteten Leitlinien von 2012 ersetzt. In einer *ersten Achse* wird der Tremor anhand klinischer Parameter eingeteilt. Die Ätiologie wird erst in einer *zweiten Achse* berücksichtigt und tritt somit vorerst in den Hintergrund.

Elf Patienten mit der selten auftretenden Kombination aus ET und IPS (ET-PD), acht Patienten mit einem tremordominanten Idiopathischen Parkinson-Syndrom (tIPS) und 20 ET-Patienten wurden in unserer Studie durchschnittlich 3,4 Jahre nach der Erstuntersuchung im Rahmen der Dissertation von Abaza (Abaza 2015) sowohl hinsichtlich ihrer motorischen als auch nicht-motorischen Symptome erneut untersucht. Wir verwendeten die gleichen Methoden wie Abaza, um einen Verlauf der nicht-motorischen Symptome zu errechnen und verglichen die Verläufe von ET-PD- mit ET- und tIPS-Patienten über oben genannten Zeitraum auf signifikante Unterschiede.

Ein signifikanter Unterschied konnte nur zwischen den Kohorten ET-PD und ET im Bereich der (mithilfe der *PDSS* erfragten) Schlafstörungen gefunden werden. Bei ET-Probanden zeigte sich eine signifikant bessere Schlafqualität gegenüber den Probanden der ET-PD-Kohorte. Kausale Schlüsse sind bei Längsschnittstudien nicht zulässig und rein spekulativ, zumal eine vergleichbare Studie zum aktuellen Zeitpunkt nicht existiert. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verläufen konnten bei REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (mittels *RBDSQ*), kognitiven Einschränkungen (mittels *MoCA*), depressiven Symptomen (anhand des *BDI*) sowie Erfahrungen des täglichen Lebens (nicht-motorische Aspekte des *UPDRS Teil I*) festgestellt werden. Dieses Ergebnis ist insofern interessant, da in bisherigen Querschnittstudien eine stärkere Ausprägung nicht-motorischer Symptome bei IPS-Patienten verglichen mit ET-Patienten gefunden wurde. Ein weiteres wichtiges Ergebnis ist, dass die „Doppelerkrankung“ ET-PD keinen Unterschied der nicht-motorischen Symptome im Vergleich zu IPS-Patienten im Verlauf zeigte. Demnach trägt der ET nicht zu einer zusätzlichen Bürde bei Erkrankten bei, obwohl auch für den ET nicht-motorische Symptome wie kognitive Dysfunktion (Louis, Benito-Leon et al. 2010), Riech- und Hörminderung (Deuschl and Elble 2009) beschrieben wurden. Aufgrund der kleinen Probandenzahl sind die vorliegenden Ergebnisse zurückhaltend zu interpretieren, die Selektionsproblematik nach 3,4 Jahren war retrospektiv jedoch nicht lösbar. Verlaufsuntersuchungen sollten in Zukunft neben dem IPS auch für den ET und die Kombination ET-PD durchgeführt werden, um die vorliegenden Ergebnisse zu verifizieren.

6 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Darstellung der anatomischen Ausdehnung der Lewy-Körperchen anhand der Braak-Stadien des IPS, (a) Braak-Stadium 1: Beteiligung des dorsalen motorischen Vaguskerne in der Medulla oblongata und des Bulbus olfactorius (b) Braak-Stadium 2: zusätzliche Beteiligung der Kerne der kaudalen Raphe und des locus coeruleus (c) Stadium 3 und 4: Übergreifen des Prozesses auf die Substantia nigra, Amygdala, Mesocortex und Thalamus (d) Stadium 5 und 6: der pathologische Prozess erreicht die Großhirnrinde (Braak, Del Tredici et al. 2003).</i>	4
<i>Abbildung 2 Darstellung der Studienpopulation (n) zu den zwei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in den Jahren 2010-2011 als baseline und die Verlaufsuntersuchung im Jahr 2014 mit Angabe der drop outs, Untergruppen waren Essentieller Tremor kombiniert mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (PD) und Essentieller Tremor (ET) allein sowie das gesunde Vergleichskollektiv (HC). Die Verläufe der 11 ET-PD Probanden wurden mit 8 PD und 20 ET Probanden verglichen.</i>	30
<i>Abbildung 3 Verlauf (berechnet durch die Differenz der Gesamtpunktzahlen vom ersten (V1 mit Angabe des Medians) und zweiten (V2) Untersuchungszeitpunkt V2 – V1)) des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) der untersuchten Probanden (n) der Kohorten Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD) und Essentieller Tremor (ET) dargestellt durch Boxplots: 50 % der Werte liegen in den Rechtecken, die Striche nach unten und oben zeigen weitere Datenpunkte, in diesem Fall Minimum und Maximum an, der fette Querstrich ist der Median.</i>	57
<i>Abbildung 4 Verlauf (berechnet durch die Differenz der Gesamtpunktzahlen vom ersten (V1 mit Angabe des Medians) und zweiten (V2) Untersuchungszeitpunkt V2 – V1)) des Mini-Mental Status Tests (MMST) der untersuchten Probanden (n) des gesunden Vergleichskollektivs (HC) dargestellt durch Boxplots: 50 % der Werte liegen in den Rechtecken, die Striche nach unten und oben zeigen weitere Datenpunkte an und der fette Querstrich den Median. Die Kreise sind einzelne Ausreißer, wobei die Probanden Nummer 321 und 294 das Minimum und Proband Nummer 281 das Maximum darstellen.</i>	58
<i>Abbildung 5 Verlauf (berechnet durch die Differenz der Gesamtpunktzahlen vom ersten (V1 mit Angabe des Medians) und zweiten (V2) Untersuchungszeitpunkt V2 – V1)) des Revised Beck Depression Inventory (BDI) der untersuchten Probanden (n) der Kohorten Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und Gesundes Vergleichskollektiv (HC) dargestellt durch Boxplots: 50 % der Werte liegen in den Rechtecken, die Striche nach unten und oben zeigen weitere Datenpunkte an und der fette Querstrich den Median. Der Kreis bei der ET Kohorte und der Stern bei der ET-PD Kohorte stellen das Minimum dar, bei der HC Kohorte sind die Probanden Nummer 171 und 234 Minimum und Maximum.</i>	59

Abbildung 6 Verlauf (berechnet durch die Differenz der Gesamtpunktzahlen vom ersten (V1 mit Angabe des Medians) und zweiten (V2) Untersuchungszeitpunkt $V2 - V1$) der Parkinson's disease sleep scale (PDSS) der untersuchten Probanden (n) der Kohorten Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD) und Essentieller Tremor (ET) dargestellt durch Boxplots: 50 % der Werte liegen in den Rechtecken, die Striche nach unten und oben zeigen weitere Datenpunkte, in diesem Fall Minimum und Maximum an und der fette Querstrich den Median. 60

Abbildung 7 Verlauf (berechnet durch die Differenz der Gesamtpunktzahlen vom ersten (V1 mit Angabe des Medians) und zweiten (V2) Untersuchungszeitpunkt $V2 - V1$) des REM sleep behaviour disorder screening questionnaire (RBDSQ) der untersuchten Probanden (n) der Kohorten Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD) und Essentieller Tremor (ET) dargestellt durch Boxplots: 50 % der Werte liegen in den Rechtecken, die Striche nach unten und oben sind weitere Datenpunkte und der fette Querstrich der Median. Die Kreise stellen einzelne Ausreißer dar, bei der ET-PD Kohorte das Minimum, bei der ET Kohorte Proband Nummer 88 das Minimum und Proband Nummer 66 das Maximum. 61

Abbildung 8 Verlauf (berechnet durch die Differenz der Gesamtpunktzahlen vom ersten (V1 mit Angabe des Medians) und zweiten (V2) Untersuchungszeitpunkt $V2 - V1$) des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil eins der untersuchten Probanden (n) der Kohorten Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD) und Essentieller Tremor (ET) dargestellt durch Boxplots: 50 % der Werte liegen in den rechteckigen Kästen, die senkrechten Striche zeigen weitere Datenpunkte an, der fette Querstrich den Median und die Kreise einzelne Ausreißer, bei der PD Kohorte das Minimum und bei der ET Kohorte Minimum und Maximum. 62

Abbildung 9 Verlauf (berechnet durch die Differenz der Gesamtpunktzahlen vom ersten (V1 mit Angabe des Medians) und zweiten (V2) Untersuchungszeitpunkt $V2 - V1$) des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil drei der untersuchten Probanden (n) der Kohorten Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD) und Essentieller Tremor (ET) dargestellt durch Boxplots: 50 % der Werte liegen in den rechteckigen Kästen, die Striche nach unten und oben zeigen Minimum und Maximum an und der fette Querstrich den Median. 63

Abbildung 10 Gesamtanzahl der Probanden zum ersten Untersuchungszeitpunkt (dunkel) und zweiten Untersuchungszeitpunkt (hell) unterteilt in die vier Untersuchungsgruppen: Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC). Hervorgehoben sind die Probanden, deren Verläufe auf signifikante Unterschiede hin verglichen wurden. 108

7 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Übersicht zu Entscheidungshilfen bei der Therapie des Idiopathischen Parkinson-Syndroms zwischen der Tiefen Hirnstimulation und den Pumpentherapien, +++ sehr gut, ++ gut, + mäßig gut, - nicht geeignet/unvorteilhaft, -- sehr ungeeignet/relative Kontraindikation,</i>	16
<i>Tabelle 2 Behandlungsmaßnahmen bei essentielltem Handtremor, mit angegebener Dosierung der Medikamente als Tagesdosis (TD) oder Tiefe Hirnstimulation im Nucleus ventralis intermedius (Vim), unabhängig von der Zulassung in Deutschland (Deuschl, Raethjen et al. 2011).</i>	25
<i>Tabelle 3 Umrechnungstabelle von MoCA zu MMSE, * der MoCA wurde nach Ausbildungsjahren adjustiert, ** Internal Data Conversion (Lawton, Kasten et al. 2016)</i>	39
<i>Tabelle 4 Demographische Daten (Geschlecht, Familienanamnese) und die Alkoholsensitivität des Tremors bei den vier Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum zweiten Untersuchungszeitpunkt, nahe (erst- und zweitgradige) Verwandte (Geschwister, Eltern, Onkel, Tanten, Großeltern), Probandenzahl gesamt (n_{ges}), bzw. Probandenzahl bei der jeweiligen Untersuchung ($n=x/n_{ges}$).</i>	43
<i>Tabelle 5 Haupterkrankung (Beginn und Dauer der Erkrankungen) der Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD) und Essentieller Tremor (ET) zum zweiten Untersuchungszeitpunkt, alle Angaben wurden durch einen standardisierten Anamnesebogen ermittelt und sind in Jahren [J], Probandenzahl gesamt (n_{ges}), bzw. Probandenzahl bei der jeweiligen Untersuchung ($n=x/n_{ges}$) angegeben.....</i>	44
<i>Tabelle 6 Nebenerkrankungen (arterielle Hypertonie, Schilddrüsenerkrankungen, Schädel-Hirn-Traumata, Schlaganfall, Diabetes mellitus und Restless-legs-Syndrom) der vier Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum zweiten Untersuchungszeitpunkt, Probandenzahl gesamt (n_{ges}), bzw. Probandenzahl bei der jeweiligen Untersuchung ($n=x/n_{ges}$).</i>	45
<i>Tabelle 7 Aktuelle Medikamente der Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum zweiten Untersuchungszeitpunkt, Dosierung (Median (Minimum, Maximum), [mg]), positives Therapieansprechen (pos. Therapieanspr.) für die Medikamente Propranolol, Primidon, Gabapentin, Clozapin und Rivotril, Probandenzahl gesamt (n_{ges}), bzw. Probandenzahl bei der jeweiligen Untersuchung ($n=x/n_{ges}$).</i>	46
<i>Tabelle 8 Motorische Untersuchungen der vier Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum zweiten</i>	

<i>Untersuchungszeitpunkt. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil 3, daraus auch das Hoehn und Yahr Stadium (H&Y Stadium), und Teil 4, Fahn, Tolosa and Marin's Clinical Rating Scale for Tremor (FTMRS), Probandenzahl gesamt (n_{ges}), bzw. Probandenzahl bei der jeweiligen Untersuchung ($n=x/n_{ges}$).</i>	48
<i>Tabelle 9 Nicht-motorische Untersuchungen der vier Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum zweiten Untersuchungszeitpunkt: Mini-Mental Status Test (MMST), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Revised Beck Depression Inventory (BDI), Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), REM sleep behaviour disorder screening questionnaire (RBDSQ), Riechstifte (Sniffin' Sticks), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil 1/Probandenzahl (n).</i>	50
<i>Tabelle 10 Motorische Untersuchungen der vier Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum ersten Untersuchungszeitpunkt (V1). Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil 3, daraus auch das Hoehn und Yahr Stadium (H&Y Stadium), und Teil 4, Fahn, Tolosa and Marin's Clinical Rating Scale for Tremor (FTMRS), Probandenzahl gesamt (n_{ges}), bzw. Probandenzahl bei der jeweiligen Untersuchung ($n=x/n_{ges}$).</i>	52
<i>Tabelle 11 Nicht-motorische Untersuchungen der vier Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum ersten Untersuchungszeitpunkt (V1): Mini-Mental Status Test (MMST), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Revised Beck Depression Inventory (BDI), Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), REM sleep behaviour disorder screening questionnaire (RBDSQ), Riechstifte (Sniffin' Sticks), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil 1/Probandenzahl (n).</i>	54
<i>Tabelle 12 Aktuelle Medikamente der Untersuchungsgruppen Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC) zum ersten Untersuchungszeitpunkt (V1), Dosierung (Median (Minimum, Maximum), [mg]), positives Therapieansprechen (pos. Therapieanspr.) für die Medikamente Propranolol, Primidon, Gabapentin, Clozapin und Rivotril, Probandenzahl gesamt (n_{ges}), bzw. Probandenzahl bei der jeweiligen Untersuchung ($n=x/n_{ges}$).</i>	55

8 Literaturverzeichnis

- Abaza, A. (2015). Essentieller Tremor und idiopathisches Parkinsonsyndrom.
- Adler, C. H., J. G. Hentz, H. A. Shill, M. N. Sabbagh, E. Driver-Dunckley, V. G. Evidente, S. A. Jacobson, T. G. Beach, B. Boeve and J. N. Caviness (2011). "Probable RBD is increased in Parkinson's disease but not in essential tremor or restless legs syndrome." Parkinsonism Relat Disord **17**(6): 456-458.
- Alzheimer, A. (1911). "Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters." Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie **4**(1): 356-385.
- Axelrad, J. E., E. D. Louis, L. S. Honig, I. Flores, G. W. Ross, R. Pahwa, K. E. Lyons, P. L. Faust and J. P. Vonsattel (2008). "Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study." Arch Neurol **65**(1): 101-107.
- Baek, J. H., G. Kinrys and A. A. Nierenberg (2014). "Lithium tremor revisited: pathophysiology and treatment." Acta Psychiatr Scand **129**(1): 17-23.
- Bagepally, B. S., M. D. Bhatt, V. Chandran, J. Saini, R. D. Bharath, M. K. Vasudev, C. Prasad, R. Yadav and P. K. Pal (2012). "Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3T MRI." J Neuroimaging **22**(3): 275-278.
- Balzer-Geldsetzer, M., A. Braga da Costa, M. Kronenbürger, J. B. Schulz, S. Röske, A. Spottke, U. Wüllner, T. Klockgether, A. Storch and C. Schneider (2011). "Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study (DEMPARK)." Neuroepidemiology **37**(3-4): 168-176.
- Bartels, A. L. and K. L. Leenders (2009). "Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology." Cortex **45**(8): 915-921.
- Barut, B. O., N. Tascilar and A. Varo (2015). "Sleep Disturbances in Essential Tremor and Parkinson Disease: A Polysomnographic Study." J Clin Sleep Med **11**(6): 655-662.
- Bega, D., S. Luo, H. Fernandez, K. Chou, M. Aminoff, S. Parashos, H. Walker, D. S. Russell, C. W. Christine, R. Dhall, C. Singer, I. Bodis-Wollner, R. Hamill, D. Truong, Z. Mari, S. Glazmann, M. Huang, E. Houston and T. Simuni (2015). "Impact of Depression on Progression of Impairment and Disability in Early Parkinson's Disease." Mov Disord Clin Pract **2**(4): 371-378.
- Benito-Leon, J., J. Alvarez-Linera, J. A. Hernandez-Tamames, H. Alonso-Navarro, F. J. Jimenez-Jimenez and E. D. Louis (2009). "Brain structural changes in essential tremor: voxel-based morphometry at 3-Tesla." J Neurol Sci **287**(1-2): 138-142.
- Benito-Leon, J., E. D. Louis, F. Bermejo-Pareja and G. Neurological Disorders in Central Spain Study (2006). "Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor." Neurology **66**(1): 69-74.
- Berardelli, A., J. Rothwell, P. Thompson and M. Hallett (2001). "Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease." Brain **124**(11): 2131-2146.
- Berg, D., J. Godau, K. Seppi, S. Behnke, I. Liepelt-Scarfone, S. Lerche, H. Stockner, A. Gaenslen, P. Mahlknecht and H. Huber (2013). "The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease." European journal of neurology **20**(1): 102-108.
- Bernheimer, H., W. Birkmayer, O. Hornykiewicz, K. Jellinger and F. Seitelberger (1973). "Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations." J Neurol Sci **20**(4): 415-455.
- Bhatia, K. P., P. Bain, N. Bajaj, R. J. Elble, M. Hallett, E. D. Louis, J. Raethjen, M. Stamelou, C. M. Testa, G. Deuschl, P. Tremor Task Force of the International and S.

Movement Disorder (2017). "Consensus Statement on the classification of tremors, from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society." Mov Disord.

Boecker, H., A. J. Wills, A. Ceballos-Baumann, M. Samuel, P. D. Thompson, L. J. Findley and D. J. Brooks (1996). "The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study." Annals of neurology **39**(5): 650-658.

Braak, H., J. R. Bohl, C. M. Muller, U. Rub, R. A. de Vos and K. Del Tredici (2006). "Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered." Mov Disord **21**(12): 2042-2051.

Braak, H., K. Del Tredici, H. Bratzke, J. Hamm-Clement, D. Sandmann-Keil and U. Rub (2002). "Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages)." J Neurol **249 Suppl 3**: III/1-5.

Braak, H., K. Del Tredici, U. Rub, R. A. de Vos, E. N. Jansen Steur and E. Braak (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." Neurobiol Aging **24**(2): 197-211.

Brockmann, K., A. Gröger, A. Di Santo, I. Liepelt, C. Schulte, U. Klose, W. Maetzler, A. K. Hauser, R. Hilker and B. Gomez-Mancilla (2011). "Clinical and brain imaging characteristics in leucine-rich repeat kinase 2-associated PD and asymptomatic mutation carriers." Movement disorders **26**(13): 2335-2342.

Brockmann, K., K. Srulijes, A. K. Hauser, C. Schulte, I. Csoti, T. Gasser and D. Berg (2011). "GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics." Neurology **77**(3): 276-280.

Brockmann, K., K. Srulijes, S. Pfloderer, A. K. Hauser, C. Schulte, W. Maetzler, T. Gasser and D. Berg (2015). "GBA-associated Parkinson's disease: reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study." Movement Disorders **30**(3): 407-411.

Broussolle, E., P. Krack, S. Thobois, J. Xie-Brustolin, P. Pollak and C. G. Goetz (2007). "Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity." Mov Disord **22**(7): 909-914.

Buckner, R. L., D. Head, J. Parker, A. F. Fotenos, D. Marcus, J. C. Morris and A. Z. Snyder (2004). "A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume." Neuroimage **23**(2): 724-738.

Chaudhuri, K., P. Martinez-Martin, A. Schapira, W. Ondo, K. Sethi and P. N. S. D. Grp (2005). An international multicentre study validating the first screening questionnaire (NMS-quest) for comprehensive assessment of non motor symptoms of Parkinson's disease, WILEY-LISS.

Chaudhuri, K. R., D. G. Healy, A. H. Schapira and E. National Institute for Clinical (2006). "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management." Lancet Neurol **5**(3): 235-245.

Chaudhuri, K. R. and Y. Naidu (2008). "Early Parkinson's disease and non-motor issues." J Neurol **255 Suppl 5**: 33-38.

Chaudhuri, K. R., S. Pal, A. DiMarco, C. Whately-Smith, K. Bridgman, R. Mathew, F. R. Pezzela, A. Forbes, B. Hogl and C. Trenkwalder (2002). "The Parkinson's disease

sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **73**(6): 629-635.

Chaudhuri, K. R., L. Yates and P. Martinez-Martin (2005). "The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential." Curr Neurol Neurosci Rep **5**(4): 275-283.

Choi, S.-M., B. C. Kim, J. Chang, K.-H. Choi, T.-S. Nam, J.-T. Kim, S.-H. Lee, M.-S. Park, W. Yoon and M. J. de Leon (2015). "Comparison of the brain volume in essential tremor and Parkinson's disease tremor using an automated segmentation method." European neurology **73**(5-6): 303-309.

Cohen, O., S. Pullman, E. Jurewicz, D. Watner and E. D. Louis (2003). "Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics." Archives of Neurology **60**(3): 405-410.

Contador, I., F. Bermejo-Pareja, B. Fernandez-Calvo, E. Boycheva, E. Tapias, S. Llamas and J. Benito-Leon (2016). "The 37 item Version of the Mini-Mental State Examination: Normative Data in a Population-Based Cohort of Older Spanish Adults (NEDICES)." Arch Clin Neuropsychol **31**(3): 263-272.

de Rijk, M. C., M. M. Breteler, G. A. Graveland, A. Ott, D. E. Grobbee, F. G. van der Meche and A. Hofman (1995). "Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study." Neurology **45**(12): 2143-2146.

Deleidi, M. and T. Gasser (2013). "The role of inflammation in sporadic and familial Parkinson's disease." Cellular and Molecular Life Sciences **70**(22): 4259-4273.

Deuschl, G., P. Bain and M. Brin (1998). "Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee." Mov Disord **13 Suppl 3**: 2-23.

Deuschl, G. and R. Elble (2009). "Essential tremor--neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET." Mov Disord **24**(14): 2033-2041.

Deuschl, G., J. Raethjen, H. Hellriegel and R. Elble (2011). "Treatment of patients with essential tremor." The Lancet Neurology **10**(2): 148-161.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, (DGN) (2016). "S3-Leitlinie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom - Kurzversion." (24.04.2018).

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, D. (2012). "Tremor S1-Leitlinie."

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, D. (2016). "S3-Leitlinie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom - Kurzversion." (24.04.2018).

Dobkin, R. D., L. A. Allen and M. Menza (2007). "Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a pilot study." Mov Disord **22**(7): 946-952.

Folstein, M. F., S. E. Folstein and P. R. McHugh (1975). "'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-198.

Fox, C., G. Ebersbach, L. Ramig and S. Sapiro (2012). "LSVT LOUD and LSVT BIG: Behavioral Treatment Programs for Speech and Body Movement in Parkinson Disease." Parkinsons Dis **2012**: 391946.

Gaenslen, A., I. Swid, I. Liepelt-Scarfone, J. Godau and D. Berg (2011). "The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease." Mov Disord **26**(4): 653-658.

Gaenslen, A., I. Wurster, K. Brockmann, H. Huber, J. Godau, B. Faust, S. Lerche, G. W. Eschweiler, W. Maetzler and D. Berg (2014). "Prodromal features for Parkinson's disease--baseline data from the TREND study." Eur J Neurol **21**(5): 766-772.

Gallagher, D. A., C. G. Goetz, G. Stebbins, A. J. Lees and A. Schrag (2012). "Validation of the MDS-UPDRS Part I for nonmotor symptoms in Parkinson's disease." Mov Disord **27**(1): 79-83.

Gerbin, M., A. S. Viner and E. D. Louis (2012). "Sleep in essential tremor: a comparison with normal controls and Parkinson's disease patients." Parkinsonism & related disorders **18**(3): 279-284.

Giorelli, M., J. Bagnoli, L. Consiglio, P. Difazio, D. Zizza and G. B. Zimatore (2014). "Change in Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease and Essential Tremor Patients: A One-year Follow-up Study." Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) **4**: 216.

Giorelli, M., J. Bagnoli, L. Consiglio, M. Lopane, G. B. Zimatore, D. Zizza and P. Difazio (2014). "Do non-motor symptoms in Parkinson's disease differ from essential tremor before initial diagnosis? A clinical and scintigraphic study." Parkinsonism & related disorders **20**(1): 17-21.

Goetz, C. G., S. Luo, L. Wang, B. C. Tilley, N. R. LaPelle and G. T. Stebbins (2015). "Handling missing values in the MDS-UPDRS." Mov Disord **30**(12): 1632-1638.

Goetz, C. G., B. C. Tilley, S. R. Shaftman, G. T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, W. Poewe, C. Sampaio, M. B. Stern, R. Dodel, B. Dubois, R. Holloway, J. Jankovic, J. Kulisevsky, A. E. Lang, A. Lees, S. Leurgans, P. A. LeWitt, D. Nyenhuis, C. W. Olanow, O. Rascol, A. Schrag, J. A. Teresi, J. J. van Hilten, N. LaPelle and U. R. T. F. Movement Disorder Society (2008). "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results." Mov Disord **23**(15): 2129-2170.

Hardy, J., P. Lewis, T. Revesz, A. Lees and C. Paisan-Ruiz (2009). "The genetics of Parkinson's syndromes: a critical review." Curr Opin Genet Dev **19**(3): 254-265.

Hariz, G. M., M. Lindberg and A. T. Bergenheim (2002). "Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health-related quality of life in patients with essential tremor." J Neurol Neurosurg Psychiatry **72**(1): 47-52.

Harrison, M. B., S. A. Wylie, R. C. Frysjinger, J. T. Patrie, D. S. Huss, L. J. Currie and G. F. Wooten (2009). "UPDRS activity of daily living score as a marker of Parkinson's disease progression." Movement disorders **24**(2): 224-230.

Herlofson, K. and J. P. Larsen (2002). "Measuring fatigue in patients with Parkinson's disease - the Fatigue Severity Scale." Eur J Neurol **9**(6): 595-600.

Hilgers, R., P. Bauer and V. Scheiber (2003). Einführung in die Medizinische Statistik. Heidelberg, Hilgers, R.

Hirtz, D., D. J. Thurman, K. Gwinn-Hardy, M. Mohamed, A. R. Chaudhuri and R. Zalutsky (2007). "How common are the "common" neurologic disorders?" Neurology **68**(5): 326-337.

Högl, B., A. Rothdach, T. C. Wetter and C. Trenkwalder (2003). "The effect of cabergoline on sleep, periodic leg movements in sleep, and early morning motor function in patients with Parkinson's disease." Neuropsychopharmacology **28**(10): 1866.

Hoops, S., S. Nazem, A. Siderowf, J. Duda, S. Xie, M. Stern and D. Weintraub (2009). "Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease." Neurology **73**(21): 1738-1745.

Hughes, A. J., S. E. Daniel, L. Kilford and A. J. Lees (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(3): 181-184.

Hummel, T., B. Sekinger, S. R. Wolf, E. Pauli and G. Kobal (1997). "'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold." Chem Senses **22**(1): 39-52.

Iranzo, A., A. Fernández-Arcos, E. Tolosa, M. Serradell, J. L. Molinuevo, F. Valldeoriola, E. Gelpi, I. Vilaseca, R. Sánchez-Valle and A. Lladó (2014). "Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients." PLoS One **9**(2): e89741.

Jankovic, J. (2008). "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**(4): 368-376.

Jankovic, J. and E. Tolosa (1988). "Clinical rating scale for tremor." Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore-Munich: Urban and Schwarzenberg.

Janvin, C., D. Aarsland, J. P. Larsen and K. Hugdahl (2003). "Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia." Dementia and geriatric cognitive disorders **15**(3): 126-131.

Jenner, P. and C. W. Olanow (1998). "Understanding cell death in Parkinson's disease." Annals of neurology **44**(S1 1): S72-S84.

Kalbe, E., S. P. Rehberg, I. Heber, M. Kronenbueger, J. B. Schulz, A. Storch, K. Linse, C. Schneider, S. Gräber, I. Liepelt-Scarfone, D. Berg, J. Dams, M. Balzer-Geldsetzer, R. Hilker, C. Oberschmidt, K. Witt, N. Schmidt, B. Mollenhauer, C. Trenkwalder, A. Spottke, S. Roeske, H.-U. Wittchen, O. Riedel and R. Dodel (2016). "Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.

Kalteis, M. K. (2006). Bewegungsstörungen. Klinische Neuropsychologie, Springer: 255-268.

KHAN, T. S. (2012). "Off spells and dyskinesias: Pharmacologic management of motor complications." CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE **79**: S9.

Klebe, S., H. Stolze, K. Gensing, J. Volkmann, R. Wenzelburger and G. Deuschl (2005). "Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor." Neurology **65**(1): 96-101.

Koller, W. C. and N. Biary (1984). "Effect of alcohol on tremors Comparison with propranolol." Neurology **34**(2): 221-221.

Kuhner, C., C. Burger, F. Keller and M. Hautzinger (2007). "[Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]." Nervenarzt **78**(6): 651-656.

Kwon, K.-Y., H. M. Lee, S.-M. Lee, S. H. Kang and S.-B. Koh (2016). "Comparison of motor and non-motor features between essential tremor and tremor dominant Parkinson's disease." Journal of the Neurological Sciences **361**: 34-38.

Lawton, M., M. Kasten, M. T. May, B. Mollenhauer, M. Schaumburg, I. Liepelt-Scarfone, W. Maetzler, E. J. Vollstedt, M. T. Hu, D. Berg and Y. Ben-Shlomo (2016). "Validation of conversion between mini-mental state examination and montreal cognitive assessment." Mov Disord **31**(4): 593-596.

Lees, A. J. (2009). "The Parkinson chimera." Neurology **72**(7 Suppl): S2-11.

Lees, A. J., J. Hardy and T. Revesz (2009). "Parkinson's disease." Lancet **373**(9680): 2055-2066.

Leiriche, S., M. Hobert, K. Brockmann, I. Wurster, A. Gaenslen, S. Hasmann, G. W. Eschweiler, W. Maetzler and D. Berg (2014). "Mild parkinsonian signs in the elderly—is there an association with PD? Cross-sectional findings in 992 individuals." PLoS One **9**(3): e92878.

Lill, C. M., J. T. Roehr, M. B. McQueen, F. K. Kavvoura, S. Bagade, B. M. Schjeide, L. M. Schjeide, E. Meissner, U. Zauft, N. C. Allen, T. Liu, M. Schilling, K. J. Anderson, G. Beecham, D. Berg, J. M. Biernacka, A. Brice, A. L. DeStefano, C. B. Do, N. Eriksson, S. A. Factor, M. J. Farrer, T. Foroud, T. Gasser, T. Hamza, J. A. Hardy, P. Heutink, E. M. Hill-Burns, C. Klein, J. C. Latourelle, D. M. Maraganore, E. R. Martin, M. Martinez, R. H. Myers, M. A. Nalls, N. Pankratz, H. Payami, W. Satake, W. K. Scott, M. Sharma, A. B. Singleton, K. Stefansson, T. Toda, J. Y. Tung, J. Vance, N. W. Wood, C. P. Zabetian, C. and Me Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease, C. International Parkinson's Disease Genomics, G. C. Parkinson's Disease, C. Wellcome Trust Case Control, P. Young, R. E. Tanzi, M. J. Houry, F. Zipp, H. Lehrach, J. P. Ioannidis and L. Bertram (2012). "Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: The PDGene database." PLoS Genet **8**(3): e1002548.

Louis, E., R. Ottman, B. Ford, S. Pullman, M. Martinez, S. Fahn and W. Hauser (1997). "The Washington Heights-Inwood genetic study of essential tremor: methodologic issues in essential-tremor research." Neuroepidemiology **16**(3): 124-133.

Louis, E. D., J. Benito-Leon and P. L. Faust (2016). "Essential tremor is a risk factor for Parkinson's disease." Parkinsonism & Related Disorders **24**: 143-144.

Louis, E. D., J. Benito-Leon, S. Vega-Quiroga, F. Bermejo-Pareja and G. Neurological Disorders in Central Spain Study (2010). "Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study." Eur J Neurol **17**(10): 1291-1297.

Louis, E. D. and P. Factor-Litvak (2016). "Screening for and Estimating the Prevalence of Essential Tremor: A Random-Digit Dialing-Based Study in the New York Metropolitan Area." Neuroepidemiology **46**(1): 51-56.

Louis, E. D., P. L. Faust, J. P. Vonsattel, L. S. Honig, A. Rajput, C. A. Robinson, A. Rajput, R. Pahwa, K. E. Lyons, G. W. Ross, S. Borden, C. B. Moskowitz, A. Lawton and N. Hernandez (2007). "Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls." Brain **130**(Pt 12): 3297-3307.

Louis, E. D. and J. J. Ferreira (2010). "How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor." Mov Disord **25**(5): 534-541.

Louis, E. D., B. Ford, S. Frucht, L. F. Barnes, X. T. M and R. Ottman (2001). "Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study." Ann Neurol **49**(6): 761-769.

Louis, E. D., K. Marder, L. Cote, S. Pullman, B. Ford, D. Wilder, M.-X. Tang, R. Lantigua, B. Gurland and R. Mayeux (1995). "Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY." Archives of neurology **52**(12): 1201-1205.

Louis, E. D., R. Ottman and W. A. Hauser (1998). "How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world." Mov Disord **13**(1): 5-10.

Louis, E. D., J. P. Vonsattel, L. S. Honig, G. W. Ross, K. E. Lyons and R. Pahwa (2006). "Neuropathologic findings in essential tremor." Neurology **66**(11): 1756-1759.

Louis, E. D., A. Wise, R. N. Alcalay, A. K. Rao and P. Factor-Litvak (2016). "Essential tremor-Parkinson's disease: A double whammy." J Neurol Sci **366**: 47-51.

Lyons, M. K. (2011). "Deep brain stimulation: current and future clinical applications." Mayo Clin Proc **86**(7): 662-672.

Martinez-Hernandez, H. R. and E. D. Louis (2014). "Macrographia in essential tremor: a study of patients with and without rest tremor." Mov Disord **29**(7): 960-961.

Meissner, W. G. (2012). "When does Parkinson's disease begin? From prodromal disease to motor signs." Rev Neurol (Paris) **168**(11): 809-814.

Metzger, J. M. and M. E. Emborg (2019). "Autonomic dysfunction in Parkinson disease and animal models." Clinical Autonomic Research.

Mhyre, T. R., J. T. Boyd, R. W. Hamill and K. A. Maguire-Zeiss (2012). "Parkinson's disease." Subcell Biochem **65**: 389-455.

Minen, M. and E. Louis (2008). "Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients." Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society **23**(11): 1602-1605.

Muthuraman, M., G. Deuschl, A. R. Anwar, K. G. Mideksa, F. von Helmolt and S. A. Schneider (2015). "Essential and aging-related tremor: Differences of central control." Mov Disord **30**(12): 1673-1680.

Nalls, M. A., N. Pankratz, C. M. Lill, C. B. Do, D. G. Hernandez, M. Saad, A. L. DeStefano, E. Kara, J. Bras, M. Sharma, C. Schulte, M. F. Keller, S. Arepalli, C. Letson, C. Edsall, H. Stefansson, X. Liu, H. Pliner, J. H. Lee, R. Cheng, C. International Parkinson's Disease Genomics, G. I. Parkinson's Study Group Parkinson's Research: The Organized, andMe, GenePd, C. NeuroGenetics Research, G. Hussman Institute of Human, I. Ashkenazi Jewish Dataset, H. Cohorts for, E. Aging Research in Genetic, C. North American Brain Expression, C. United Kingdom Brain Expression, C. Greek Parkinson's Disease, G. Alzheimer Genetic Analysis, M. A. Ikram, J. P. Ioannidis, G. M. Hadjigeorgiou, J. C. Bis, M. Martinez, J. S. Perlmutter, A. Goate, K. Marder, B. Fiske, M. Sutherland, G. Xiromerisiou, R. H. Myers, L. N. Clark, K. Stefansson, J. A. Hardy, P. Heutink, H. Chen, N. W. Wood, H. Houlden, H. Payami, A. Brice, W. K. Scott, T. Gasser, L. Bertram, N. Eriksson, T. Foroud and A. B. Singleton (2014). "Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease." Nat Genet **46**(9): 989-993.

Nasreddine, Z. S., N. A. Phillips, V. Bedirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J. L. Cummings and H. Chertkow (2005). "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment." J Am Geriatr Soc **53**(4): 695-699.

Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia **9**(1): 97-113.

Parkinson, J. (2002). "An essay on the shaking palsy. 1817." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **14**(2): 223-236; discussion 222.

Pedersen, K. F., J. P. Larsen and D. Aarsland (2008). "Validation of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) section I as a screening and diagnostic instrument for apathy in patients with Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord **14**(3): 183-186.

Pizzolato, G. and T. Mandat (2012). "Deep brain stimulation for movement disorders." Front Integr Neurosci **6**: 2.

Postuma, R. B., D. Berg, M. Stern, W. Poewe, C. W. Olanow, W. Oertel, J. Obeso, K. Marek, I. Litvan, A. E. Lang, G. Halliday, C. G. Goetz, T. Gasser, B. Dubois, P. Chan, B. R. Bloem, C. H. Adler and G. Deuschl (2015). "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease." Mov Disord **30**(12): 1591-1601.

Postuma, R. B., J. F. Gagnon and J. Montplaisir (2010). "Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection." J Neurol Neurosurg Psychiatry **81**(9): 1008-1013.

Przedborski, S., M. Vila and V. Jackson-Lewis (2003). "Neurodegeneration: what is it and where are we?" J Clin Invest **111**(1): 3-10.

Ravina, B., R. Camicioli, P. G. Como, L. Marsh, J. Jankovic, D. Weintraub and J. Elm (2007). "The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease." Neurology **69**(4): 342-347.

Ravina, B., C. Tanner, D. DiEuliis, S. Eberly, E. Flagg, W. R. Galpern, S. Fahn, C. G. Goetz, S. Grate and R. Kurlan (2009). "A longitudinal program for biomarker development in Parkinson's disease: a feasibility study." Movement Disorders **24**(14): 2081-2090.

Riley, D., A. E. Lang, R. D. Blair, A. Birnbaum and B. Reid (1989). "Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **52**(1): 63-66.

Rogers, D., A. J. Lees, E. Smith, M. Trimble and G. M. Stern (1987). "Bradyphrenia in Parkinson's disease and psychomotor retardation in depressive illness. An experimental study." Brain **110** (Pt 3): 761-776.

Rohrig, B., J. B. du Prel and M. Blettner (2009). "Study design in medical research: part 2 of a series on the evaluation of scientific publications." Dtsch Arztebl Int **106**(11): 184-189.

Ross, G. W., R. D. Abbott, H. Petrovitch, C. M. Tanner and L. R. White (2012). "Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience." Parkinsonism & related disorders **18**: S199-S202.

Sanyal, J., D. P. Chakraborty, B. Sarkar, T. K. Banerjee, S. C. Mukherjee, B. C. Ray and V. R. Rao (2010). "Environmental and familial risk factors of Parkinsons disease: case-control study." Can J Neurol Sci **37**(5): 637-642.

Scarmeas, N., G. M. Hadjigeorgiou, A. Papadimitriou, B. Dubois, M. Sarazin, J. Brandt, M. Albert, K. Marder, K. Bell, L. S. Honig, D. Wegesin and Y. Stern (2004). "Motor signs during the course of Alzheimer disease." Neurology **63**(6): 975-982.

Schrag, A., A. Spottke, N. P. Quinn and R. Dodel (2009). "Comparative responsiveness of Parkinson's disease scales to change over time." Movement Disorders **24**(6): 813-818.

Schulz-Schaeffer, W. (2010). "The synaptic pathology of α -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia." Acta Neuropathologica **120**(2): 131-143.

Schuurman, P. R., D. A. Bosch, P. M. Bossuyt, G. J. Bonsel, E. J. van Someren, R. M. de Bie, M. P. Merkus and J. D. Speelman (2000). "A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor." N Engl J Med **342**(7): 461-468.

Shulman, L. M., R. L. Taback, A. A. Rabinstein and W. J. Weiner (2002). "Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord **8**(3): 193-197.

Sidransky, E., M. A. Nalls, J. O. Aasly, J. Aharon-Peretz, G. Annesi, E. R. Barbosa, A. Bar-Shira, D. Berg, J. Bras, A. Brice, C. M. Chen, L. N. Clark, C. Condroyer, E. V. De Marco, A. Durr, M. J. Eblan, S. Fahn, M. J. Farrer, H. C. Fung, Z. Gan-Or, T. Gasser, R. Gershoni-Baruch, N. Giladi, A. Griffith, T. Gurevich, C. Januario, P. Kropp, A. E. Lang, G. J. Lee-Chen, S. Lesage, K. Marder, I. F. Mata, A. Mirelman, J. Mitsui, I.

Mizuta, G. Nicoletti, C. Oliveira, R. Ottman, A. Orr-Urtreger, L. V. Pereira, A. Quattrone, E. Rogaeva, A. Rolfs, H. Rosenbaum, R. Rozenberg, A. Samii, T. Samaddar, C. Schulte, M. Sharma, A. Singleton, M. Spitz, E. K. Tan, N. Tayebi, T. Toda, A. R. Troiano, S. Tsuji, M. Wittstock, T. G. Wolfsberg, Y. R. Wu, C. P. Zabetian, Y. Zhao and S. G. Ziegler (2009). "Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease." N Engl J Med **361**(17): 1651-1661.

Siebner, H. R., A. Ceballos-Baumann, H. Standhardt, C. Auer, B. Conrad and F. Alesch (1999). "Changes in handwriting resulting from bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease." Mov Disord **14**(6): 964-971.

Spottke, A., F. Schneider and R. Dodel (2011). "Benchmarking in der Patientenversorgung: Depression bei Parkinson-Patienten." Zeitschrift fuer Evidenz, Fortbildung und Qualitaet im Gesundheitswesen **105**(5): 383-388.

Starkstein, S. E., H. S. Mayberg, R. Leiguarda, T. J. Preziosi and R. G. Robinson (1992). "A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **55**(5): 377-382.

Starkstein, S. E., G. Petracca, E. Chemerinski, A. Teson, L. Sabe, M. Merello and R. Leiguarda (1998). "Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease." Mov Disord **13**(1): 29-33.

Stiasny-Kolster, K., G. Mayer, S. Schafer, J. C. Moller, M. Heinzl-Gutenbrunner and W. H. Oertel (2007). "The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument." Mov Disord **22**(16): 2386-2393.

Sturkenboom, I. H., M. J. Graff, G. F. Borm, E. M. Adang, M. W. Nijhuis-van der Sanden, B. R. Bloem and M. Munneke (2013). "Effectiveness of occupational therapy in Parkinson's disease: study protocol for a randomized controlled trial." Trials **14**: 34.

Taccioli, C., J. Tegner, V. Maselli, D. Gomez-Cabrero, G. Altobelli, W. Emmett, F. Lescai, S. Gustincich and E. Stupka (2011). "ParkDB: a Parkinson's disease gene expression database." Database (Oxford) **2011**: bar007.

Tandberg, E., J. P. Larsen and K. Karlsen (1998). "A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease." Mov Disord **13**(6): 895-899.

Thawani, S. P., N. Schupf and E. D. Louis (2009). "Essential tremor is associated with dementia Prospective population-based study in New York." Neurology **73**(8): 621-625.

Thobois, S., S. Prange, V. Sgambato-Faure, L. Tremblay and E. Broussolle (2017). "Imaging the Etiology of Apathy, Anxiety, and Depression in Parkinson's Disease: Implication for Treatment." Curr Neurol Neurosci Rep **17**(10): 76.

Timmer, M. H. M., M. van Beek, B. R. Bloem and R. A. J. Esselink (2017). "What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease." Pract Neurol **17**(5): 359-368.

Tomlinson, C. L., S. Patel, C. Meek, C. P. Herd, C. E. Clarke, R. Stowe, L. Shah, C. M. Sackley, K. H. Deane, K. Wheatley and N. Ives (2013). "Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease." Cochrane Database Syst Rev(9): CD002817.

Trenkwalder, C., R. Kohlen, B. Hogg, V. Metta, F. Sixel-Doring, B. Frauscher, J. Hulsman, P. Martinez-Martin and K. R. Chaudhuri (2011). "Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2." Mov Disord **26**(4): 644-652.

Valente, E. M., G. Arena, L. Torosantucci and V. Gelmetti (2012). "Molecular pathways in sporadic PD." Parkinsonism & related disorders **18**: S71-S73.

van Laar, T., A. J. Boon and B. R. Bloem (2010). "[Rasagiline is not for all Parkinson disease patients: the ADAGIO study]." Ned Tijdschr Geneesk **154**: A2496.

Vendette, M., J. F. Gagnon, A. Decary, J. Massicotte-Marquez, R. B. Postuma, J. Doyon, M. Panisset and J. Montplaisir (2007). "REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia." Neurology **69**(19): 1843-1849.

Visser, M., J. Marinus, A. M. Stiggelbout and J. J. Van Hilten (2004). "Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT." Movement Disorders **19**(11): 1306-1312.

Wakabayashi, K., K. Tanji, F. Mori and H. Takahashi (2007). "The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates." Neuropathology **27**(5): 494-506.

Wenning, G. K., F. Tison, K. Seppi, C. Sampaio, A. Diem, F. Yekhlef, I. Ghorayeb, F. Ory, M. Galitzky and T. Scaravilli (2004). "Development and validation of the unified multiple system atrophy rating scale (UMSARS)." Movement Disorders **19**(12): 1391-1402.

Wenning, G. K., F. Tison, K. Seppi, C. Sampaio, A. Diem, F. Yekhlef, I. Ghorayeb, F. Ory, M. Galitzky, T. Scaravilli, M. Bozi, C. Colosimo, S. Gilman, C. W. Shults, N. P. Quinn, O. Rascol, W. Poewe and G. Multiple System Atrophy Study (2004). "Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)." Mov Disord **19**(12): 1391-1402.

Williams, D. R., H. C. Watt and A. J. Lees (2006). "Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **77**(4): 468-473.

Wu, Y., X. Wang, C. Wang, Q. Sun, N. Song, Y. Zhou, Q. Jiang, Y. Qiao, J. Xu, L. Liang, H. Tang, J. Ma, X. Gao and S. D. Chen (2016). "Prevalence and clinical features of non-motor symptoms of essential tremor in Shanghai rural area." Parkinsonism Relat Disord **22**: 15-20.

Yu, R. L., R. M. Wu, A. Y. Chan, V. Mok, Y. R. Wu, B. C. Tilley, S. Luo, L. Wang, N. R. LaPelle, G. T. Stebbins and C. G. Goetz (2017). "Cross-Cultural Differences of the Non-Motor Symptoms Studied by the Traditional Chinese Version of the International Parkinson and Movement Disorder Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale." Mov Disord Clin Pract **4**(1): 68-77.

Zesiewicz, T., R. Elble, E. Louis, R. Hauser, K. Sullivan, R. Dewey, W. Ondo, G. Gronseth and W. Weiner (2005). "Practice parameter: therapies for essential tremor report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology **64**(12): 2008-2020.

Zesiewicz, T. A., A. Chari, I. Jahan, A. M. Miller and K. L. Sullivan (2010). "Overview of essential tremor." Neuropsychiatr Dis Treat **6**: 401-408.

Zhang, Z., S. Nie and L. Chen (2018). "Targeting prion-like protein spreading in neurodegenerative diseases." Neural regeneration research **13**(11): 1875.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an dem Universitätsklinikum Tübingen und dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung unter Betreuung von Frau Prof. Daniela Berg durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Isabel Wurster und Frau Prof. Daniela Berg.

Frau Dr. Annegret Abaza (Abaza 2015) und Simon Weiss stellten mir freundlicherweise Daten des ersten Untersuchungszeitpunktes der Kohorten ET-PD, PD und ET zur Verfügung (siehe Kapitel 3.2).

Daten des gesunden Vergleichskollektives (HC) (siehe Kapitel 3.2 und 3.1) wurden mir durch Dr. Isabel Wurster (Gaenslen, Wurster et al. 2014) als Mitarbeiterin der TREND-Studie zur Verfügung gestellt.

Die Befragungen und Untersuchungen des zweiten Untersuchungszeitpunktes (explizit HC, siehe Kapitel 3.1) wurden von mir mit Unterstützung von Dr. Isabel Wurster durchgeführt.

Die statistische Auswertung führte ich selbst nach Beratung durch das Institut für Biometrie Tübingen in Person von Frau Naumann durch.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Konstanz, den 12.08.2019

10 Anhang

Fallzahldarstellung zu beiden Untersuchungszeitpunkten

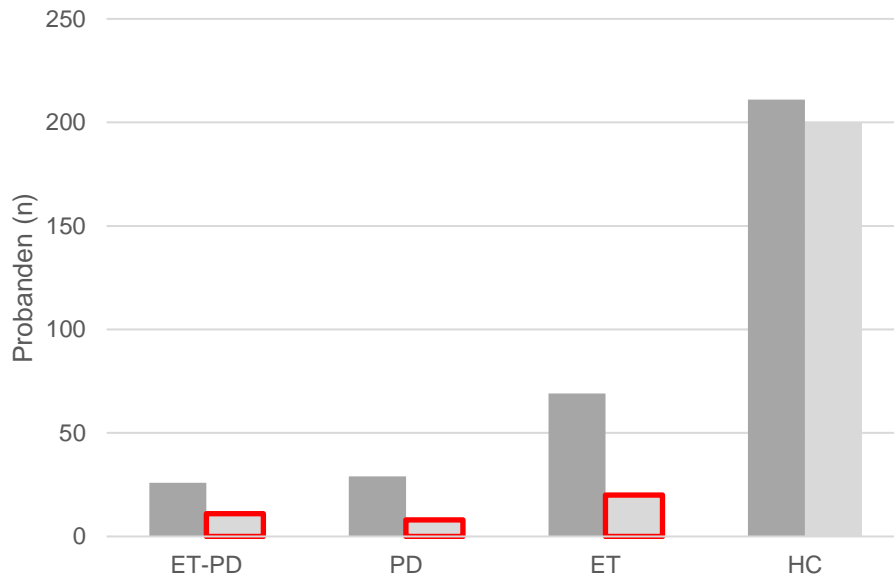


Abbildung 10 Gesamtanzahl der Probanden zum ersten Untersuchungszeitpunkt (dunkel) und zweiten Untersuchungszeitpunkt (hell) unterteilt in die vier Untersuchungsgruppen: Essentieller Tremor-Idiopathisches Parkinson-Syndrom (ET-PD), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), Essentieller Tremor (ET) und gesundes Vergleichskollektiv (HC). Hervorgehoben sind die Probanden, deren Verläufe auf signifikante Unterschiede hin verglichen wurden.

Anamnesebogen aus der WHIGET-Studie (Louis, Ottman et al. 1997)

Kurzanamnesebogen

Nachname: _____

Vorname: _____

Geb.datum: _____ Aktuelles Datum: _____

1.	Alter bei Untersuchung (in Jahren)	
2.	Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
3.1.	Lokalisation des Tremor/des Parkinson-Syndroms	<input type="checkbox"/> Hände <input type="checkbox"/> Beine <input type="checkbox"/> Kopf <input type="checkbox"/> andere Körperteile
3.2.	An welcher Körperseite hat das Tremor/das Parkinson-Syndrom begonnen?	<input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseits <input type="checkbox"/> keine Angabe möglich
4.1.	Tremordauer (in Jahren)	
4.2.	Parkinson-Erkrankung Dauer (in Jahren)	
5.1.	Alter bei Tremor Beginn (in Jahren)	
5.2.	Alter bei Beginn der Parkinson-Erkrankung (in Jahren)	
6.1.	Alter bei Diagnose des Tremors (Essentieller Tremor)	
6.2.	Alter bei Diagnose des Parkinson-Syndroms	

7.	Alkoholsensitivität des Tremors	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
8.1.	Familienanamnese des Tremors	<input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> unbekannt
	bei positiver Familienanamnese, bitte Stammbaum auf Extrablatt ausfüllen	
8.2.	Familienanamnese der Parkinson-Erkrankung	<input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> unbekannt
	bei positiver Familienanamnese, bitte Stammbaum auf Extrablatt ausfüllen	

9.	Hat der Patient jemals Medikamente für den ET eingenommen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	Falls ja, welche Medikamente hat der Pat. eingenommen?	<input type="checkbox"/> Propranolol <input type="checkbox"/> andere β -Blocker <input type="checkbox"/> Primidon <input type="checkbox"/> Gabapentin <input type="checkbox"/> Topiramamat <input type="checkbox"/> andere:

	Wie war der Therapieeffekt der Medikation?	<input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> schlecht <input type="checkbox"/> unbekannt
10.	Andere Erkrankungen	<input type="checkbox"/> Hypertension <input type="checkbox"/> Migräne <input type="checkbox"/> Hyperthyreose <input type="checkbox"/> Dystonie <input type="checkbox"/> Restless-legs-Syndrom <input type="checkbox"/> schwere Kopfverletzung in der Vergangenheit <input type="checkbox"/> andere: <hr/> <hr/> <hr/>

11.	Wo wurde der Pat. geboren? Stadt/Region/Land	
	Ethnische Zugehörigkeit	<input type="checkbox"/> Afroamerican <input type="checkbox"/> Asian <input type="checkbox"/> Caucasian <input type="checkbox"/> Hispanic <input type="checkbox"/> other:

Familienanamnese

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ aktuelles Datum: _____

- ➔ Bitte direkt nach dem Angehörigen-Terminus (z.B. Tante) die Anzahl insgesamt unabhängig vom Erkrankungsstatus vermerken.
- ➔ Bitte unter „Anzahl“ jeweils die Anzahl der erkrankten Familienangehörigen angeben.

Parkinson-Syndrom

Mütterliche Seite				Väterliche Seite					
Anzahl		Anzahl		Anzahl		Anzahl			
Großmutter		Großvater				Großmutter		Großvater	
Tante		Onkel				Tante		Onkel	
Cousine		Cousin				Cousine		Cousin	
Mutter								Vater	
				Indexproband					
				Geschwister					
				Kinder					

Essentieller Tremor

Mütterliche Seite				Väterliche Seite					
Anzahl		Anzahl		Anzahl		Anzahl			
Großmutter		Großvater				Großmutter		Großvater	
Tante		Onkel				Tante		Onkel	
Cousine		Cousin				Cousine		Cousin	
Mutter								Vater	
				Indexproband					
				Geschwister					
				Kinder					

Fahn, Tolosa and Marin's Clinical Rating Scale for Tremor (FTMRS)
(Jankovic and Tolosa 1988)

A

At Rest: For head and trunk, when lying down

With posture holding: UE: arms outstretched, wrists mildly extended, fingers spread apart, LE: legs flexed at hips and knees; foot dorsi-flexed, tongue: when protruded, head and trunk: when sitting or standing

With action and intention: UE: finger to nose and other actions, LE: toe to finger in flexed posture

Definitions for 1-9: 0 = None, 1 = Slight. May be intermittent, 2 = Moderate amplitude. May be intermittent, 3 = Marked amplitude, 4 = Severe amplitude

	Rest tremor	Postural tremor	Action-/ Intention- tremor	Total
1. Face tremor		----	----	
2. Tongue tremor			----	
3. Voice tremor	----	----		
4. Head tremor			----	
5. Tremor of right UE				
6. Tremor of left UE				
7. Trunk tremor			----	
8. Tremor of right LE				
9. Tremor of left LE				

Total: _____ (80P)

B

11-13. Ask the patient to join both points of the various drawings without crossing the lines. Test each hand, beginning with the lesser, without leaning the hand or the arm on the table.

Definitions for 10: 0 = Normal, 1 = Mildly abnormal. Slightly untidy, tremulous, 2 = Moderately abnormal. Legible, but with considerable tremor., 3 = Marked abnormal. Illegible., 4 = Severely abnormal. Unable to keep pencil or pen on paper without holding hand down with other hand.

Definitions for 11-13: 0 = Normal, 1 = Slightly tremulous. May cross lines occasionally., 2 = Moderately tremulous or crosses lines frequently., 3 = Accomplishes the task with great difficulty. Many errors., 4 = Unable to complete drawing.

Definitions for 14: 0 = Norma, 1 = More careful than a person without tremor, but no water is spilled., 2 = Spills a small amount of water (up to 10% of the total amount)., 3 = Spills a considerable amount of water (> 10-50%), 4 = Unable to pour water without spilling most of the water.

10. Handwriting (with dominant hand)			
	right	left	Total
11. Drawing A			
12. Drawing B			
13. Drawing C			

Total: _____ (28P)

B

10. Handwriting:

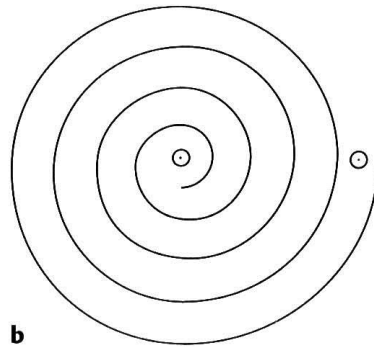
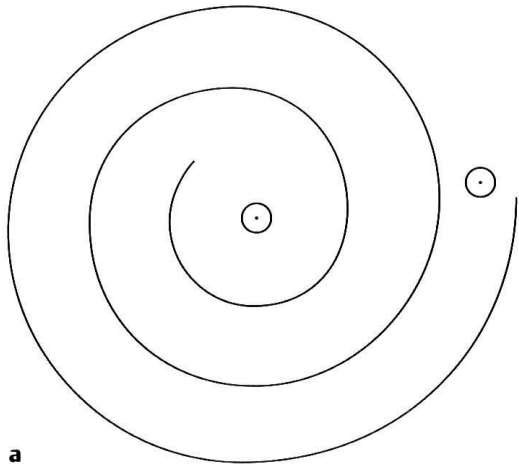
This is a sample of my best handwriting

Name

Date

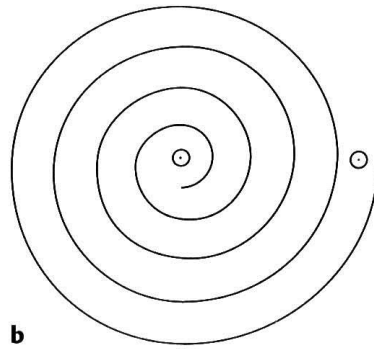
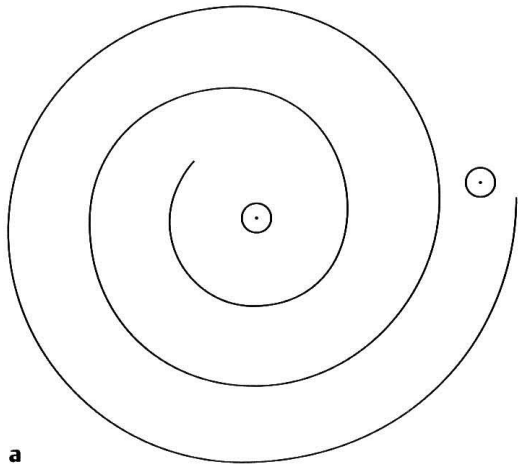
B

11.-13. Drawing: with right/left hand



B

11.-13. Drawing: with right/left hand



a

b



c

BDI-II (Kuhner, Burger et al. 2007)

1. Traurigkeit

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin oft traurig.
- 2 Ich bin ständig traurig.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalten kann.

2. Pessimismus

- 0 Ich bin nicht mutlos, was meine Zukunft angeht.
- 1 Ich bin mutloser als früher, was meine Zukunft angeht.
- 2 Ich glaube nicht, dass sich meine Lage verbessert.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass es keine Hoffnung gibt für meine Zukunft und es nur noch schlimmer wird.

3. Frühere Misserfolge

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe öfter versagt als ich sollte
- 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Misserfolge.
- 3 Ich fühle mich persönlich als totaler Versager.

4. Verlust von Freude

- 0 Ich habe so viel Freude wie früher an den Dingen, die mir Spaß machen.
- 1 Ich habe nicht mehr so viel Spaß an den Dingen wie früher.
- 2 Ich habe sehr wenig Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben.
- 3 Ich habe keine Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben

5. Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
- 1 Ich habe bei vielen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen, Schuldgefühle.
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle.
- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle.

6. Gefühle, bestraft zu werden

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu werden.
- 1 Ich habe das Gefühl, dass ich vielleicht für etwas bestraft werde.
- 2 Ich glaube, dass ich für etwas bestraft werde.
- 3 Ich habe das Gefühl, für etwas bestraft zu werden.

7. Abneigung gegen sich selbst

- 0 Meine Gefühle mir gegenüber sind die gleichen geblieben.
- 1 Ich habe das Vertrauen in mich verloren.
- 2 Ich bin von mir selbst enttäuscht.
- 3 Ich mag mich nicht

8. Selbstvorwürfe

- 0 Ich bin mir selbst gegenüber nicht kritischer als sonst und mache mir nicht mehr Vorwürfe als sonst.
- 1 Ich bin mir selbst gegenüber kritischer als früher.
Ich mache mir Vorwürfe für alle meine Fehler.
- 2 Fehler.
- 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.

9. Selbstmordgedanken

- 0 Ich denke nie daran, mich umzubringen.
- 1 Ich habe Selbstmordgedanken, aber ich würde sie nicht ausführen.
- 2 Ich möchte mich umbringen. Ich würde mich umbringen, wenn ich die Möglichkeit hätte.

10. Weinen

- 0 Ich weine nicht mehr als früher.
- 1 Ich weine mehr als früher.
- 2 Ich weine wegen jeder Kleinigkeit.
- 3 Mir ist nach Weinen zumute, aber ich kann nicht.

11. Unruhe

- 0 Ich bin nicht unruhiger oder erregter als sonst.
- 1 Ich bin unruhiger oder erregter als sonst.
- 2 Ich bin so unruhig oder erregt, dass es schwer ist, mich nicht zu bewegen.
- 3 Ich bin so unruhig oder erregt, dass ich ständig in Bewegung bleiben oder etwas tun muss

12. Interessenlosigkeit

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder Dingen nicht verloren.
- 1 Ich bin weniger an anderen Menschen oder Dingen interessiert als vorher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren.
- 3 Es ist schwer, für irgendetwas Interesse aufzubringen.

14. Wertlosigkeit

- 0 Ich fühle mich nicht wertlos.
- 1 Ich halte mich nicht für so wertvoll und nützlich wie früher.
- 2 Ich habe das Gefühl, weniger wert zu sein als andere Menschen.
- 3 Ich habe das Gefühl, völlig wertlos zu sein.

15. Verlust an Energie

- 0 Ich habe so viel Energie wie immer.
- 1 Ich habe weniger Energie als früher.
- 2 Ich habe nicht genügend Energie, sehr viel zu tun.
- 3 Ich habe nicht genügend Energie, irgendetwas zu tun.

16. Veränderungen der Schlafgewohnheiten

- 0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert.
- 1a Ich schlafe mehr als sonst.
- 1b Ich schlafe weniger als sonst.
- 2a Ich schlafe viel mehr als sonst.
- 2b Ich schlafe viel weniger als sonst
- 3a Ich schlafe die meiste Zeit des Tages.
- 3b Ich wache 1-2 Stunden zu früh auf und kann dann nicht mehr einschlafen.

17. Reizbarkeit

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin reizbarer als sonst.
- 2 Ich bin viel reizbarer als sonst.
- 3 Ich bin ständig reizbar.

<p>13. Entschlussfähigkeit</p> <p>0 Ich treffe Entscheidungen etwa so leicht wie immer.</p> <p>1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.</p> <p>2 Ich habe viel größere Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen, als früher.</p> <p>3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.</p>	<p>18. Veränderungen der Essgewohnheiten</p> <p>0 Mein Appetit hat sich nicht verändert.</p> <p>1a Mein Appetit ist etwas kleiner als sonst.</p> <p>1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst.</p> <p>2a Mein Appetit ist viel kleiner als sonst.</p> <p>2b Mein Appetit ist viel größer als sonst.</p> <p>3a Ich habe überhaupt keinen Appetit</p> <p>3b Ich habe ständig großen Hunger.</p>
---	---

<p>19. Konzentrationsschwierigkeiten</p> <p>0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.</p> <p>1 Ich kann mich nicht so gut konzentrieren wie sonst.</p> <p>2 Es fällt mir schwer, mich sehr lange auf etwas zu konzentrieren.</p> <p>3 Ich kann mich auf gar nichts konzentrieren.</p> <p>20. Müdigkeit</p> <p>0 Ich bin nicht müder als sonst.</p> <p>1 Ich werde schneller müder als sonst.</p> <p>2 Ich bin für viele Dinge, die ich früher getan habe, zu müde.</p> <p>3 Ich bin für die meisten Dinge, die ich früher getan habe, zu müde.</p>	<p>21. Verlust des Interesses an Sex</p> <p>0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses am Sex bemerkt.</p> <p>1 Ich habe weniger Interesse an Sex als früher.</p> <p>2 Ich habe jetzt viel weniger Interesse am Sex.</p> <p>3 Ich habe das Interesse am Sex völlig verloren.</p>				
<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">Gesamtwert (Punktsumme): <small>(wird berechnet)</small></td> <td style="width: 40px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 40px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="padding: 5px;">(0 – 63)</td> </tr> </table>		Gesamtwert (Punktsumme): <small>(wird berechnet)</small>			(0 – 63)
Gesamtwert (Punktsumme): <small>(wird berechnet)</small>			(0 – 63)		

PDSS (Chaudhuri, Pal et al. 2002, Trenkwalder, Kohlen et al. 2011)

Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)

Bitte beurteilen Sie den Schweregrad der folgenden Beschwerden, so wie Sie sie in der vergangenen Woche (die letzten 7 Tage) erlebt haben. Machen Sie bitte ein Kreuz in das zutreffende Antwortfeld.

- sehr oft (das bedeutet 6 - 7 Tage die Woche) – 5 Punkte
- oft (das bedeutet 4 - 5 Tage die Woche) – 4 Punkte
- manchmal (das bedeutet 2 - 3 Tage die Woche) – 3 Punkte
- selten (das bedeutet 1 Tag die Woche) – 2 Punkte
- niemals – 1 Punkt

1) Haben Sie während der letzten Woche insgesamt gut geschlafen?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

2) Fiel es Ihnen schwer, nachts einzuschlafen?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

3) Fiel es Ihnen schwer, durchzuschlafen?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

4) Sind Sie wegen Unruhe in Beinen oder Armen nachts aufgewacht?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

5) War ihr Schlaf gestört durch einen Drang, Ihre Beine oder Arme bewegen zu müssen?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

6) Haben Sie nachts unter quälenden Träumen gelitten?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

7) Haben Sie nachts unter quälenden Sinnestäuschungen gelitten (Sie haben Dinge gesehen oder gehört, von denen Ihnen gesagt wurde, dass es sie nicht gibt)?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

8) Sind Sie nachts aufgestanden, weil sie zur Toilette mussten?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

9) Haben Sie sich in der Nacht unwohl gefühlt, weil sie unbeweglich waren und sich deshalb nicht im Bett umdrehen oder bewegen konnten?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

10) Haben Sie Schmerzen in Ihren Armen oder Beinen gespürt, von denen Sie nachts aufgewacht sind?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

11) Hatten Sie nachts Muskelkrämpfe im Schlaf in Ihren Armen oder Beinen, von denen Sie aufgewacht sind?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

12) Sind Sie früh am Morgen aufgewacht, weil die Körperlage Ihrer Arme und Beine Schmerzen verursacht hat?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

13) Hatten Sie Zittern (Tremor) beim Aufwachen?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

14) Fühlten Sie sich müde und schläfrig nach dem Aufwachen am Morgen?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

15) Sind Sie nachts aufgewacht, weil Sie geschnarcht haben oder Probleme beim Atmen hatten?

- sehr oft oft manchmal selten niemals

Gesamtpunktwert: _____ von 75 Punkten.

REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ) (Stiasny-Kolster, Mayer et al. 2007)

(“Ja”= 1 Punkt, “Nein”= 0 Punkte)

-
1. Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume.
- ja nein
2. Meine Träume haben des Öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt.
- ja nein
3. Die Traum Inhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.
- ja nein
4. Mir ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege.
- ja nein
5. Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.
- ja nein
6. Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:
- 6.1. Laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen
- ja nein
- 6.2. Plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen, „Kämpfen“
- ja nein
- 6.3. Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind wie z.B. winken, salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett
- ja nein
- 6.4. Um das Bett herum umgefallene Gegenstände wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille
- ja nein
7. Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.
- ja nein

8. Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.

ja nein

9. Mein Schlaf ist häufiger gestört.

ja nein

10. Bei mir liegt / lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Erkrankung des Gehirns), welche?

ja nein

Gesamtpunktwert:

Hinweis auf REM-Schlafstörung: ja nein

Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) (Wenning, Tison et al. 2004)

Anleitung:

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Situation während der letzten beiden vergangenen Wochen. Bitte kreuzen Sie das Kästchen mit der Möglichkeit an, das Ihrem Zustand während dieses Zeitraums am ehesten nahe kommt.

9. Orthostatische Beschwerden

Bewerten Sie bei dieser Frage bitte, in wie weit Sie in den letzten beiden Wochen Kreislaufprobleme (z.B. mit Schwindel, Sehstörungen, Übelkeit) hatten, wenn Sie standen beziehungsweise vom Sitzen oder Liegen in den Stand gewechselt haben.

0. Keine orthostatischen Beschwerden.
1. Probleme treten unregelmäßig auf, keine Einschränkungen bei den Aktivitäten des Alltags.
2. Probleme mindestens 1x pro Woche. Leichte Einschränkungen bei den Aktivitäten des Alltags.
3. Probleme die meiste Zeit über. Zumeist in der Lage, länger als 1 Minute zu stehen. Die meisten Aktivitäten des Alltags nur beschränkt möglich.
4. Durchgehend Probleme. Zumeist in der Lage, über 1 Minute zu stehen. Oft Ohnmachtsanfälle beim Versuch, zu stehen.

10. Beschwerden beim Wasser lassen

0. Keine Beschwerden.
1. Verstärkter Harndrang und / oder gehäufte Harndrang, keine Medikamente erforderlich.
2. Verstärkter Harndrang und / oder gehäufte Harndrang, Medikamente zur Behandlung erforderlich.
3. Kann bei voller Blase den Urin nicht halten und / oder unvollständige Blasenentleerung mit der Notwendigkeit der Katheterisierung.
4. Inkontinent, benötigt dauerhaft einen Katheter.

11. Sexualfunktion

0. Keine Probleme.
1. Gering eingeschränkt im Vergleich zu der Zeit vor der Erkrankung.
2. Mittelmäßig eingeschränkt im Vergleich zu der Zeit vor der Erkrankung.
3. Stark eingeschränkt im Vergleich zu der Zeit vor der Erkrankung.
4. Es ist nicht möglich, sexuell aktiv zu sein.

12. Verdauungsprobleme

0. Es gibt keine Änderung beim Stuhlgang-Verhalten im Vergleich zu früher.
1. Manchmal Verstopfung, keine Medikamente zum Abführen nötig.
2. Regelmäßig Verstopfung, dann Medikamente zum Abführen nötig.
3. Anhaltend Verstopfung, Medikamente zum Abführen nötig.
4. Selbständiges Abführen, auch nach Medikamenten, ist nicht möglich.

Gesamtpunktzahl: _____ von 16 Punkte

MoCA (Nasreddine, Phillips et al. 2005)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

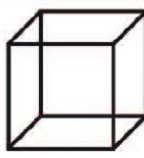
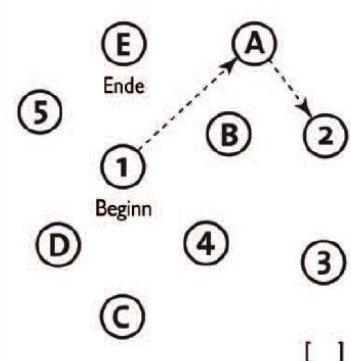
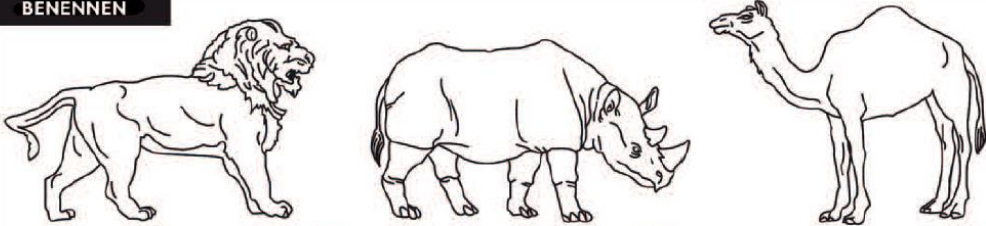
NAME :

Ausbildung :

Geschlecht :

Geburtsdatum :

DATUM :

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV		 Würfel nachzeichnen []					Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte) [] Kontur [] Zahlen [] Zeiger	PUNKTE
 []							___/5	
BENENNEN		 [] [] []					___/3	
GEDÄCHTNIS		Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)					Keine Punkte	
		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT		
		1. Versuch						
		2. Versuch						
AUFMERKSAMKEIT		Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.) In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 2 1 8 5 4 Rückwärts wiederholen [] 7 4 2					___/2	
		Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1	
		Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.					___/3	
SPRACHE		Wiederholen: „Ich weiß lediglich, daß Horst heute an der Reihe ist zu helfen.“ [] „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ []					___/2	
		Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen [] _____ (N ≥ 11 Wörter)					___/1	
ABSTRAKTION		Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [] Eisenbahn - Fahrrad [] Uhr - Lineal					___/2	
ERINNERUNG		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis	
		[]	[]	[]	[]	[]		
Optional		Hinweis zu Kategorie						
		Mehrfachauswahl						
ORIENTIERUNG		[] Datum	[] Monat	[] Jahr	[] Wochentag	[] Ort	[] Stadt	___/6
© Z Nasreddine MD Version: 7. Nov. 2004, deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper www.mocatest.org Untersucher: _____		Normal ≥ 26 / 30			TOTAL _____/30 + 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung			

Sniffin' Sticks (Hummel, Sekinger et al. 1997)

Erkältung zum Testzeitpunkt ja nein

01	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
02	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
03	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
04	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
05	Kokos	Banane	Walnuss	Kirsche
06	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
07	Lakritz	Gummi	Kaugummi	Kekse
08	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
09	Gewürznelke	Pfeffer	Zimt	Senf
10	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
11	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
12	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Summe korrekter Lösungen (Rohwert)

Summe korrekter Lösungen in Prozent

Testwert < 75% korrekter Lösungen?

V.a. Hyposmie

		,	

ja nein

Sniffin sticks	
RW	%
12	100
11	91,6
10	83,3
9	75
8	66,6
7	58,3
6	50
5	41,6
4	33,3
3	25
2	16,7
1	8,3
0	0

EHI (Oldfield 1971)

Anleitung:

Bitte geben Sie an, welcher Hand Sie den folgenden Aktivitäten den Vorzug geben, indem Sie ein „+“ in das entsprechende Feld schreiben. Wenn ihre Präferenz für den Gebrauch einer Hand so deutlich ist, dass Sie, ohne gezwungen zu werden, niemals die andere Hand benutzen würden, schreiben Sie ein „++“. Setzen Sie in jedes Feld ein „+“, wenn Sie beide Hände benutzen. Für manche Aktivitäten benötigen Sie beide Hände. In diesen Fällen ist der Teil der Aufgabe in Klammern anzugeben, für den die Präferenz erfragt wird.

Bitte beantworten Sie alle Fragen und nur, wenn Sie überhaupt keine Erfahrung mit dem Gegenstand oder der Aktivität haben, lassen Sie das entsprechende Feld frei.

	links	rechts
Schreiben		
Zeichnen		
Ball werfen		
Schere		
Zahnbürste		
Messer halten (ohne Gabel)		
Besen/ Staubsauger (obere Hand)		
Streichholz anzünden (welche Hand hält das Streichholz)		
Öffnen einer Schachtel (welche Hand öffnet den Deckel)		
Mit welchem Fuß schießen Sie einen Ball?		

UPDRS (Goetz, Tilley et al. 2008)

MDS UPDRS Bewertungsblatt

1.A	Informationsquellen	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Betreuungsperson <input type="checkbox"/> Patient + Betreuungsperson	3.3b	Rigor- ROE	
			3.3c	Rigor - LOE	
Teil I			3.3d	Rigor - RUE	
1.1.	Kognitive Beeinträchtigung		3.3e	Rigor - LUE	
1.2	Halluzinationen und Psychose		3.4a	Fingertippen– rechte Hand	
1.3	Depressive Stimmung		3.4b	Fingertippen – linke Hand	
1.4	Ängstliche Stimmung		3.5a	Handbewegungen – rechte Hand	
1.5	Apathie		3.5b	Handbewegungen – linke Hand	
1.6	Merkmale eines Dopamin-Dysregulationssyndroms		3.6a	Pronation-Supination – rechte Hand	
1.6a	Wer hat den Fragebogen ausgefüllt	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Betreuungsperson <input type="checkbox"/> Patient + Betreuungsperson	3.6b	Pronation-Supination – linke Hand	
			3.7a	Vorfußstippen – rechter Fuß	
1.7	Schlafstörungen		3.7b	Vorfußstippen – linker Fuß	
1.8	Tagesschläfrigkeit		3.8a	Beweglichkeit der Beine – rechtes Bein	
1.9	Schmerz und andere Sinnesempfindungen		3.8b	Beweglichkeit der Beine – linkes Bein	
1.10	Blasenstörungen		3.9	Aufstehen vom Stuhl	
1.11	Verstopfungsprobleme		3.10	Gangbild	
1.12	Schwindelgefühl im Stehen		3.11	Blockade beim Gehen	
1.13	Mattigkeit		3.12	Posturale Stabilität	
Teil II			3.13	Körperhaltung	
2.1	Sprache		3.14	Globale Spontaneität der Bewegung	
2.2	Speichelfluss und Ptyalismus		3.15a	Halbtremor – rechte Hand	
2.3	Kauen und Schlucken		3.15b	Halbtremor – linke Hand	
2.4	Essen		3.16a	Bewegungstremor – rechte Hand	
2.5	Ankleiden		3.16b	Bewegungstremor – linke Hand	
2.6	Körperpflege		3.17a	Amplitude des Ruhetremors– ROE	
2.7	Handschrift		3.17b	Amplitude des Ruhetremors– LOE	
2.8	Hobbys und andere Aktivitäten		3.17c	Amplitude des Ruhetremors– RUE	
2.9	Wenden im Bett		3.17d	Amplitude des Ruhetremors– LUE	
2.10	Tremor		3.17e	Amplitude des Ruhetremors– Lippen/Kiefer	
2.11	Aufstehen aus dem Bett,		3.18	Konstanz des Ruhetremors	

	Aussteigen aus einem Auto oder Aufstehen aus einem tiefen Sessel				
2.12	Gehen und Gleichgewicht			Traten Dyskinesien auf?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
2.13	Blockaden beim Gehen			Hatten diese Einfluss auf die Bewertung?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
3a	Erhält der Patient Medikamente?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja		Hoehn und Yahr Stadium	
3b	Klinischer Status des Patienten	<input type="checkbox"/> Off <input type="checkbox"/> On	Teil IV		
3c	Nimmt der Patient Levodopa ein?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	4.1	Dauer der Dyskinesien	
3.C1	Falls ja, wie viele Minuten sind seit der letzten Medikamenten-dosis vergangen?	_____ Minuten	4.2	Funktionelle Beeinträchtigung durch Dyskinesien	
Teil III			4.3	Dauer der OFF-Phase	
3.1	Sprache		4.4	Funktionelle Beeinträchtigung durch Fluktuationen	
3.2	Gesichtsdruck		4.5	Komplexität der motorischen Fluktuationen	
3.3a	Rigor– Nacken		4.6	Schmerzhafte OFF-Stadium Dystonie	

11 Danksagung

Ich danke allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein großer Dank geht vor allem an Frau Prof. Daniela Berg, die mir Zugang zu dieser Studie verschafft und mich zur Erstellung dieser Arbeit motiviert hat.

Bei Dr. Isabel Wurster bedanke ich mich für die Betreuung meiner Arbeit in allen Phasen und für den guten und engen Kontakt. Sie hatte stets ein offenes Ohr für alle meine Fragen und konnte mir immer zeitnah und auch außerhalb ihrer Arbeitszeiten weiterhelfen, sodass die Arbeit zügig vollendet werden konnte.

Außerdem bedanke ich mich bei Karina Arnold für die Bereitstellung von Informationen über Aufbau und Ablauf der TREND-Studie, die sie als Mitarbeiterin und Bachelorandin betreute.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir immer eine große Stütze waren und mir durch mehrmaliges Korrekturlesen meiner Arbeit sehr weiterhalfen.

Ebenso danke ich meinen Freunden und Mitbewohnern in Tübingen und Konstanz, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.