

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Volkmann

Nicht-motorische Begleitsymptome bei Patienten mit Essentiellen Tremor

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Veronika Purrer

aus Kitzingen

Würzburg, Februar 2019

Referent: Prof. Dr. med. Stephan Klebe

Korreferentin: Prof. Dr. med. Cordula Matthies

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2019

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis | X |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Epidemiologie und Ätiologie des essentiellen Tremors..... | 3 |
| 1.2 Diagnosekriterien und Differentialdiagnosen | 5 |
| 1.3 Nicht-motorische Begleitsymptome | 6 |
| 1.4 Fragestellung und Ziele der Arbeit..... | 8 |
| 2 Probanden und Methoden | 10 |
| 2.1 Probandenrekrutierung und Studienablauf | 10 |
| 2.2 Tremordiagnostik | 11 |
| 2.2.1 Diagnosekriterien | 11 |
| 2.2.2 Tremorausprägung..... | 13 |
| 2.2.3 Testreliabilität | 14 |
| 2.3 Screeningtests zur Demenzdiagnostik..... | 15 |
| 2.3.1 FAB – Frontal Assessment Battery [62] | 15 |
| 2.3.2 PANDA – Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment [69] | 16 |
| 2.4 Neuropsychologische Selbstbeurteilungsbögen | 18 |
| 2.4.1 SF-36 – Short Form 36 [72]..... | 19 |
| 2.4.2 STAI-T – State-Trait-Angstinventar [75] | 22 |
| 2.4.3 AES _D – Apathy Evaluation Scale (deutsche Fassung) [78]..... | 22 |
| 2.4.4 BDI – Beck Depression Inventory [83]..... | 23 |
| 2.4.5 ESS – Epworth Sleepiness Scale [89]..... | 25 |
| 2.5 Sniffin‘ Sticks [92] | 25 |
| 2.6 Statistische Auswertung..... | 27 |
| 2.6.1 Allgemeines..... | 27 |

| | |
|---|----|
| 2.6.2 Testgüte | 28 |
| 2.6.3 Analytische Statistik | 29 |
| 3 Ergebnisse | 31 |
| 3.1 Darstellung klinischer und demographischer Daten..... | 31 |
| 3.1.1 Gesamtes Studienkollektiv | 32 |
| 3.1.2 Subgruppe ET | 34 |
| 3.2 Tremorcharakteristik der Gruppe ET..... | 38 |
| 3.2.1 Tremorlokalisierung..... | 38 |
| 3.2.2 Klassifikation nach Aktivierungsbedingung des Tremors (Teil A)..... | 39 |
| 3.2.3 Tremorausprägung anhand der FTRS | 39 |
| 3.2.4 Korrelationen der Tremorqualität und –ausprägung..... | 41 |
| 3.2.5 Unterschiede zur Gruppe AT..... | 43 |
| 3.3 Analyse der Testgüte | 43 |
| 3.3.1 Trennschärfe (korrigierte Item-Skala-Korrelation) | 44 |
| 3.3.2 Interne Konsistenz (Cronbach's Alpha)..... | 45 |
| 3.3.3 Interrater-Reliabilität | 45 |
| 3.3.4 Intrarater-Reliabilität | 46 |
| 3.4 Ergebnisse der neuropsychologischen Testverfahren | 47 |
| 3.4.1 FAB | 47 |
| 3.4.2 PANDA..... | 49 |
| 3.4.3 SF-36 | 52 |
| 3.4.4 STAI-T..... | 56 |
| 3.4.5 AES _D | 57 |
| 3.4.6 BDI | 60 |
| 3.4.7 ESS..... | 62 |
| 3.4.8 Korrelation der Testverfahren mit den Basisdaten der Probanden... | 63 |

| | |
|--|-----|
| 3.4.9 Korrelation der einzelnen Testverfahren untereinander | 65 |
| 3.5 Sniffin' Sticks | 65 |
| 4 Diskussion | 68 |
| 4.1 Beurteilung der Patientenrekrutierung | 68 |
| 4.2 Beurteilung der Methodik | 72 |
| 4.3. Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Testverfahren | 74 |
| 4.3.1 Demenzskalen | 74 |
| 4.3.2 Lebensqualität beim ET | 78 |
| 4.3.3 Angststörungen beim ET | 81 |
| 4.3.4 Apathie beim ET | 83 |
| 4.3.5 Depression beim ET | 85 |
| 4.3.6 Schlafstörungen beim ET | 89 |
| 4.3.7 Geruchsstörungen beim ET | 92 |
| 4.4 Einschränkungen der Studie | 96 |
| 5 Zusammenfassung | 98 |
| 6 Literaturverzeichnis | 100 |
| 7 Tabellenverzeichnis | 109 |
| 8 Abbildungsverzeichnis | 111 |
| 9 Anhang | 112 |
| 9.1 „Uniklinikum sucht zitternde Menschen“ (Main-Post, 02.01.2013, S.26) | 112 |
| 9.2 Rekrutierungsbogen | 113 |
| 9.3 Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale | 116 |
| 9.4 Screening-Tests zur Demenzdiagnostik | 120 |
| 9.4.1 FAB – Frontal Assessment Battery | 120 |
| 9.4.2 PANDA – Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment .. | 122 |
| 9.5 Neuropsychologische Selbstbeurteilungsbögen | 124 |

| | |
|--|-----|
| 9.5.1 SF-36 – Short Form 36..... | 124 |
| 9.5.2 STAI-T – State-Trait Angstinventar | 129 |
| 9.5.3 AES _D – Apathy Evaluation Scale..... | 131 |
| 9.5.4 BDI – Beck Depression Inventory..... | 133 |
| 9.5.5 ESS – Epworth Sleepiness Scale..... | 137 |
| 9.6 Identifikationsbogen Sniffin' Sticks..... | 138 |
| 9.7 Spearman-Korrelationen der einzelnen Testverfahren | 139 |
| Danksagung | |
| Lebenslauf..... | |

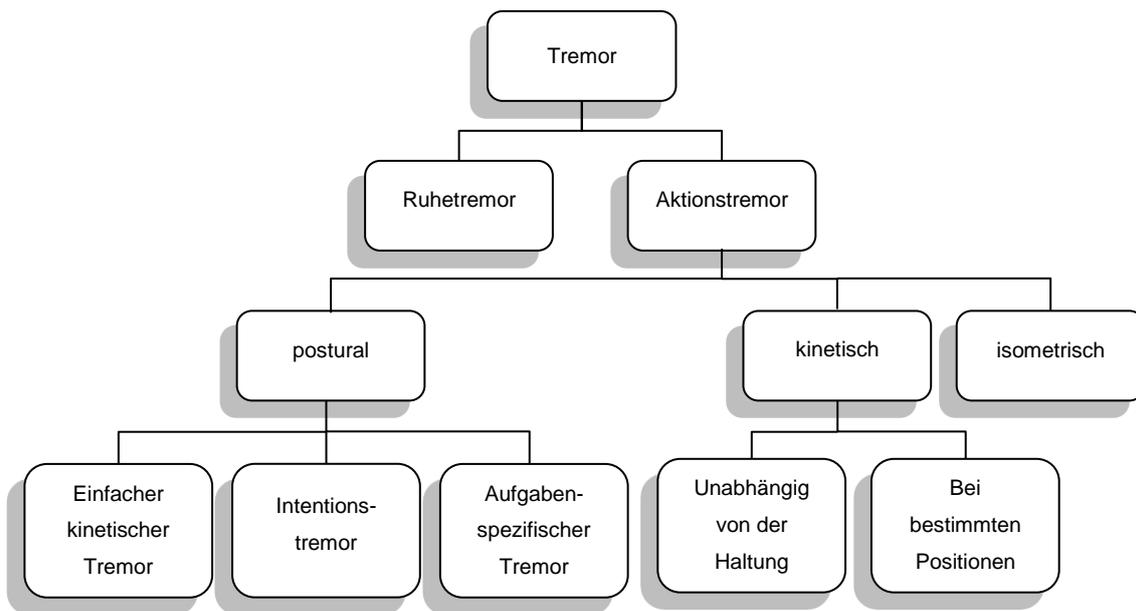
Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| AES _D | Apathy Evaluation Scale (deutsche Fassung) (Selbsteinschätzung AES-S; Experteneinschätzung AES-C; Informanteneinschätzung AES-I) |
| AGes | Allgemeine Gesundheitswahrnehmung |
| AT | Anderer Tremor |
| BDI | Beck Depression Inventory |
| EmRo | Emotionale Rollenfunktion |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| ESS | Epworth Sleepiness Scale |
| ET | Essentieller Tremor |
| FAB | Frontal Assessment Battery |
| FTRS | Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale |
| ICC | Intraklassen-Korrelationskoeffizient |
| IRR | Interrater-Reliabilität |
| KöFu | Körperliche Funktionsfähigkeit |
| KöRo | Körperliche Rollenfunktion |
| MDS | Movement Disorder Society |
| MIS | Memory Impairment Screen |
| MMST | Mini-Mental-Status-Test |
| n | Anzahl der Merkmalsausprägung |
| NEDICES | Neurological Disorders of Central Spain |

| | |
|----------|--|
| n.s. | nicht signifikant |
| p | p-Wert (Signifikanzwert) |
| PANDA | Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment |
| PSQI | Pittsburgh Schlafqualitätsindex |
| Psyc | Psychisches Wohlbefinden |
| QUEST | Quality of life in essential tremor questionnaire |
| <i>r</i> | Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten |
| Schm | Körperliche Schmerzen |
| SF-36 | Short Form 36 Fragebogen zum Gesundheitszustand |
| SoFu | Soziale Funktionsfähigkeit |
| SPSS | Statistical Package for Social Sciences |
| STAI-T | State-Trait Angstinventar |
| TRIG | Tremor Investigation Group |
| UPSIT | University of Pennsylvania Smell Identification Test |
| Vita | Vitalität |
| WHIGET | Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor |

1 Einleitung

Unter Tremor (*lat. tremor, -oris = das Zittern, Beben*) versteht man unwillkürliche, rhythmische, oszillierende Bewegungen mindestens einer funktionellen Region. Neben seiner Frequenz, topischen Verteilung oder Ätiologie kann der Tremor auch anhand seiner Aktivierungs- und Untersuchungsbedingung unterteilt werden. Gemäß der 2017 überarbeitenden Klassifikationskriterien [1] lassen sich hierbei der Ruhe- und Aktionstremor voneinander unterscheiden. Ein Ruhetremor tritt unter fehlender Willküraktivität der jeweiligen Körperregion auf; typischerweise nimmt er bei mentaler Anspannung zu und verschwindet bei Beginn einer Willkürbewegung. Demgegenüber steht der Aktionstremor, der bei verschiedenen Willkürbewegungen auftreten kann und wiederum unterteilt wird in einen posturalen, kinetischen (einfacher kinetischer und Intentionstremor), aufgabenspezifischen und isometrischen Tremor. Während der posturale Tremor bei willkürlichen Halteaufgaben (unabhängig von der Haltung oder bei besonderen Positionen) gegen die Schwerkraft auftritt, beschreibt der kinetische Tremor einen Tremor bei Willkürbewegungen. Der kinetische Tremor kann nochmals in einen einfachen kinetischen Tremor, der relativ konstant während einer Bewegung besteht und einen Intentionstremor, der bei Erreichen eines visuellen Ziels deutlich zunimmt unterteilt werden. Eine weitere seltene Form des kinetischen Tremors stellt der aufgabenspezifische Tremor dar, der nur bei bestimmten Aufgaben (z.B. Schreibtremor) auftritt. Zuletzt ist noch der isometrische Tremor abzugrenzen, der bei willkürlicher Muskelkontraktion gegen ein stationäres Objekt (z.B. Faustschluss) auftritt.



Der essentielle Tremor (nachfolgend als ET bezeichnet) gehört zu einer der häufigsten neurologischen Bewegungsstörungen und stellt im Gegensatz zu vielen anderen Tremorformen ein eigenständiges Krankheitsbild dar. Erstmals findet der Begriff „essentieller Tremor“ im 19. Jahrhundert seine Verwendung. 1874 wird in Italien ein 18-jähriger Mann mit isoliertem Aktionstremor beider Arme und des Kopfes beschrieben und die Bezeichnung „*tremore semplice essenziale*“ eingeführt. In den kommenden Jahrzehnten tauchten dann immer häufiger Fallberichte und Beschreibungen dieses oftmals als „einfachen“, „kongenitalen“ oder „hereditären“ bezeichneten ET auf. Die Autoren beschrieben diesen Aktionstremor als chronisch, oftmals hereditär und eigenständig, ohne Auftreten anderer neurologischer Symptome [2]. Gerade in den letzten Jahren änderte sich jedoch die Ansicht, dass der ET eine monosymptomatische Erkrankung darstellt [3], hin zu einem komplexeren Krankheitsbild mit sowohl motorischen als auch nicht-motorischen Begleitsymptomen [4].

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des essentiellen Tremors

Der ET ist neben dem Restless-Legs-Syndrom eine der häufigsten neurologischen Bewegungsstörungen. Die Prävalenz des ET schwankt in der Literatur zwischen 0,01 % und 20,5 % [5]. Grund für diese Spannweite sind wahrscheinlich mehrere Faktoren. Zum einen bestehen Schwierigkeiten in der Erfassung der betroffenen Fälle. Unterschiedliche Diagnosekriterien und Screeningmethoden (einfache Screeningbögen vs. detaillierte neurologische Untersuchung) der einzelnen epidemiologischen Studien erschweren genauere Angaben. Ebenso spielt das Alter der Studienprobanden eine große Rolle, da mit steigendem Alter auch die Prävalenz des ET steigt. Ein weiterer Grund für ungenaue Prävalenzangaben ist, dass der charakteristische Haltetremor ebenso Bestandteil vieler anderer neurologischer oder internistischer Erkrankungen ist oder zum Teil auch physiologisch, z.B. als verstärkter physiologischer Tremor auftreten kann. Möglicherweise wurden daher in den epidemiologischen Studien zum Teil „falsch positive“ ET Fälle erfasst. Betrachtet man nur bevölkerungs-basierte Studien, die klare Diagnosekriterien und eine neurologische Untersuchung mitbeinhalten, beträgt die mittlere Prävalenz 0,4 %. Mit höherem Alter (≥ 60 Jahre) liegt diese dann bei 2,3 – 14,3 % [5].

Die pathophysiologischen Hintergründe des ET sind bisher nicht hinreichend geklärt. Bisherige Erklärungsansätze umfassen sowohl Studien am Tiermodell, genetische und Umweltfaktoren als auch neuropathologische und bildgebende Studien.

Obwohl die Angaben bezüglich einer familiären Häufung in der Literatur starken Schwankungen unterliegen (die Angaben variieren von 17 – 100 % [6]), gilt doch eine positive Familienanamnese als Risikofaktor für einen ET. Insbesondere bei frühem Krankheitsbeginn ergeben sich Hinweise auf eine hereditäre Ursache. Mit einer Konkordanzrate bis über 90 % für monozyote und um 30 % für dizyote Zwillinge, ergab sich auch in Zwillingsstudien ein Hinweis auf eine starke Heritabilität [7, 8]. Anhand genetischer Untersuchungen innerhalb großer ET Familien konnten mittlerweile 3 chromosomale Genloci

(ETM 1-3) identifiziert werden, die jedoch in nachfolgenden Populationen nicht reproduzierbar waren [9, 10, 11]. In genomweiten Assoziationsstudien konnten verschiedene Risikogene identifiziert werden, deren Replikation sich jedoch ebenfalls als schwierig herausstellte [12]. Neben genetischen Faktoren gibt es auch Untersuchungen bezüglich möglicher Einflussfaktoren auf die Entstehung des ET aus der Umwelt. Geringe, aber signifikante Unterschiede in Bezug auf eine gesunde Kontrollgruppe, ergaben sich hierbei für die Umwelttoxine Blei und Beta-Carbolin, wie Harmin [13, 14]. Die pathogenetische Bedeutung auf die Entstehung des ET bleibt hier aber ebenso ungewiss.

Die neuropathologischen Hintergründe des ET sind trotz jahrzehntelanger Forschung weiterhin nicht vollständig geklärt. Dabei stehen die Fragen der Entstehung des Tremors und ob es sich bei dem ET um eine neurodegenerative Erkrankung handelt im Mittelpunkt. Post-mortem Untersuchungen ergaben verschiedene Erklärungsansätze anhand neurodegenerativer Veränderungen im Bereich des Kleinhirns (Purkinje-Zellverlust mit Schwellung der Axone) und des Hirnstamms (Nachweis von Lewy-Körperchen, vornehmlich im Locus coeruleus) [15]. Obwohl Veränderungen im Kleinhirn mit der im Krankheitsverlauf zunehmenden cerebellären Symptomatik (z.B. Intentionstremor, ataktischer Gangstörung) vereinbar wären, konnten diese Ergebnisse in weiteren Studien nicht bestätigt werden oder fanden sich auch bei anderen Erkrankungen, wie der Alzheimer- oder Parkinsonkrankheit [16, 17]. Dem neurodegenerativen Erklärungsansatz steht die Hypothese eines zentralen, oszillatorischen cerebello-thalamo-kortikalen Netzwerkes gegenüber. Rhythmische Entladungen werden hierbei in mehreren zentralen Zentren generiert und interagieren zeitweilig miteinander. Oszillatorische Neurone fanden sich in der unteren Olive, im Thalamus, im Nucleus ruber, im Kleinhirn und im Kortex, wobei die Generation der Oszillationen hauptsächlich in subkortikalen Strukturen stattfindet und der Thalamus eine wichtige Schaltstelle zwischen Subkortex und Kortex darstellt [18].

1.2 Diagnosekriterien und Differentialdiagnosen

Die Diagnose eines ET erfolgt bislang klinisch, gegebenenfalls mit Hilfe von Akzelerometrie oder Elektromyographie. Biologische Marker für die Diagnosestellung existieren bislang noch nicht. Für die klinische Diagnosestellung können verschiedene Diagnosekriterien angewandt werden. Die bekanntesten sind hierbei die Konsensuskriterien der „*Tremor Investigation Group*“ (TRIG) [19], der „*Movement Disorder Society*“ (MDS) [20] oder die „*WHIGET-Kriterien*“ [21]. Das klinische Augenmerk liegt bei allen auf dem bilateralen, symmetrischen Halte- und/oder Aktionstremor der Arme und Hände. Zusätzlich kann auch ein Tremor des Kopfes, der Stimme, des Gesichtes, des Rumpfes oder der Beine auftreten. Wenn auch nicht Bestandteil der offiziellen Diagnosekriterien, kann die Erhebung der Familienanamnese oder Alkoholsensitivität die Diagnose eines ET zusätzlich untermauern. Differentialdiagnostisch sollten andere fokal-neurologische Defizite, wie eine Dystonie oder ein Rigor, mitbeachtet werden. Ein möglicher medikamenten-induzierter, verstärkt physiologischer oder psychogener Tremor sollte ebenso in die Diagnosestellung miteinbezogen werden. Neben der ausführlichen klinischen Untersuchung sollte daher auch eine sorgfältige Anamneseerhebung mit Erfassung der Vormedikation (Neuroleptika, Antidepressiva, Amiodaron, Schilddrüsenhormonsubstitution) sowie bei Hinweisen auf eine andere Genese auch eine erweiterte Labordiagnostik (Serumelektrolyte, Schilddrüsenhormone, Parathormon, Leber- und Nierenretentionsparameter, ggf. Coeruloplasmin im Serum und Kupfer im 24-Stunden-Urin) erfolgen [22].

Zur Quantifizierung der Tremorausprägung können Schriftproben oder das Zeichen der Archimedes-Spirale herangezogen werden. Ebenso existieren zahlreiche Tremor Rating Skalen, anhand derer die Beeinträchtigung durch den Tremor quantifiziert und verglichen werden kann.

Die Tremorausprägung nimmt in den meisten Fällen mit der Zeit zu, wenn auch diese Zunahme langsam voranschreiten kann. Manche Betroffene entwickeln neben dem typischen Halte- und Aktionstremor auch einen Ruhe- oder

Intentionstremor. Weitere motorische Begleitsymptome können eine Gangataxie, posturale Instabilität oder Augenbewegungsstörungen sein [23].

1.3 Nicht-motorische Begleitsymptome

Das frühere Bild einer rein motorischen Bewegungsstörung mit charakterisierendem Haltetremor der oberen Extremitäten hat sich in den letzten Jahren zunehmend hin zu einem heterogenen Krankheitsbild mit sowohl motorischen als auch nicht-motorischen Begleiterscheinungen gewandelt. Obwohl bereits frühere Studien nicht-motorische Symptome beim ET erwähnten [24, 25], wurde erst in den letzten 10 bis 15 Jahren die Sicht des ET als monosymptomatisches Krankheitsbild in Frage gestellt.

Zahlreiche Studien untersuchten kognitive Veränderungen beim ET und stellten hier vor allem Defizite im Bereich der exekutiven Funktion, aber auch im Bereich Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache und visuell-räumlicher Wahrnehmung fest [26, 27, 28, 29]. Eine breit angelegte, populationsbasierte Studie zeigte, dass kognitive Einschränkungen bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten können und eben nicht nur ein Phänomen einer langjährigen, schweren Tremorerkrankung einer auserwählten Klinikkohorte sind [30]. Die kognitiven Störungen beim ET erschienen auf den ersten Blick klinisch inapparent, gewannen jedoch in der Erfassung nicht-motorischer Symptome beim ET eine zunehmende Bedeutung. Noch eindrücklicher in Bezug auf die Bedeutung dieser nicht-motorischen Symptome ist die Tatsache, dass zwei weitere Studien eine fast auf das Doppelte erhöhte Prävalenz eines manifesten dementielles Syndrom unter Probanden mit einem ET zeigen konnten [31, 32].

Neben kognitiven Auffälligkeiten konnte auch ein gehäuftes Auftreten psychiatrischer Symptome oder spezifischen Persönlichkeitsmerkmalen unter Patienten mit ET beobachtet werden. So zeigten sowohl Chatterjee et al. als auch Thenganatt et al. eine verstärkte Schadensvermeidung („*Harm-avoidance*“) unter Probanden mit ET. Dieses Persönlichkeitsmerkmal ist insbesondere durch ein besorgtes, pessimistisches sowie schüchternes-

ängstliches Auftreten mit erhöhter Erschöpfbarkeit gekennzeichnet. Die Tatsache, dass die Ergebnisse unabhängig von Tremorausprägung oder der subjektiven und objektiven Beeinträchtigung durch den Tremor waren, legt die Vermutung nahe, dass die beobachteten Persönlichkeitsmerkmale primärer Bestandteil eines ET sind [33, 34].

Auch zahlreiche psychiatrische Auffälligkeiten, wie Depressionen, verstärkte Ängstlichkeit oder Apathie, wurden bei Patienten mit ET in der Vergangenheit beschrieben [35]. Viele Fall-Kontroll-Studien [27, 28, 36, 37] als auch groß angelegte populationsbasierte Studien [38, 39] zeigten ein erhöhtes Vorkommen depressiver Symptome oder einer manifesten Depression unter Patienten mit ET. Mögliche Störfaktoren, wie eine dementielle Entwicklung oder Einnahme von sedierenden oder antidepressiven Medikamenten wurden zum Teil berücksichtigt, zeigten jedoch keine Auswirkungen auf die signifikanten Unterschiede bei den ET Kohorten. Im Vergleich zu Probanden, die an einer Depression, nicht jedoch an einem ET litten, ergaben sich zudem Unterschiede der Symptomausprägung. So zeigten in einer chinesischen Studie ET Patienten mit einer Depression vermehrt Konzentrationsschwierigkeiten und Antriebslosigkeit, weniger jedoch Interessenverlust oder Schuldgefühle [40]. Klinische und gesellschaftliche Bedeutung erlangt der Umstand, dass die depressiven Symptome auch erheblichen Einfluss auf die Alltagsfähigkeiten und Lebensqualität von Patienten mit ET [41, 42] sowie deren Gesundheitszustand [43] zu haben scheinen.

Neben depressiven Symptomen konnte in zahlreichen Studien zudem gezeigt werden, dass ET Patienten im Mittel eine höhere Angstneigung aufweisen als gesunde Kontrollprobanden [36, 39, 42, 44]. Auch spezifische Angstsymptome, wie insbesondere eine soziale Phobie, konnten hierbei identifiziert werden [45]. Kontrovers diskutiert bleibt die Frage nach der Ätiologie und, ob depressive Symptome oder eine gesteigerte Ängstlichkeit Folge der Beeinträchtigung durch den Tremor ist oder ein unabhängiges Krankheitsmerkmal darstellt.

Nur wenige Studien stellten bisher die Frage nach einer erhöhten Neigung zu Apathie, als Ausdruck einer mangelnden Erregbarkeit und Teilnahmslosigkeit,

konnten jedoch signifikante Unterschiede unter Probanden mit ET feststellen. Diese zeigten sich zudem unabhängig von Tremorausprägung sowie Erkrankungsdauer oder depressiven und dementiellen Symptomen [46, 47].

Weitere zuvor beschriebene nicht-motorische Begleitsymptome umfassten Schlafstörungen [48, 49, 50], Geruchs - [51, 52, 53] oder Hörminderung [54, 55] sowie eine reduzierte Lebensqualität [56, 57, 58].

Die Vorstellung, dass der ET ein reines Symptom im Sinne eines voranschreitenden Haltetremors ist, hat sich über die Jahre hin zu einem komplexen Syndrom mit sowohl motorischen als auch nicht-motorischen Begleitsymptomen gewandelt. Viele frühere Arbeiten befassten sich hierbei vor allem mit dem Auftreten eines spezifischen oder weniger anderer nicht-motorischen Symptomen. Die bisherigen Daten beruhen vor allem auf einer innerklinischen Patientenrekrutierung und weniger auf bevölkerungsbasierten Studien.

Des Weiteren bleibt aktuell weiterhin unklar, ob diese Begleitsymptome primärer Bestandteil eines komplexen Krankheitsbildes, wie beispielsweise bei der Parkinsonkrankheit oder dem Morbus Huntington, sind oder sekundär aufgrund einer lang andauernden und schweren Tremorerkrankung auftreten.

1.4 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es anhand einer breiten Testbatterie nicht-motorische Begleitsymptome einer bevölkerungsbasierten Population und ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität zu erfassen. Gleichzeitig wurde die Ausprägung nicht-motorischer Symptome im Vergleich zu Tremorausprägung und -dauer gesetzt.

Die Erfassung der Tremorausprägung erfolgte anhand der gängigen „*Fahn-Tolosa-Rating-Scale*“ (FTRS). Um die Qualität der erhobenen Daten zu untermauern, erfolgte zusätzlich die Bestimmung der Intra- und Interrater-Reliabilität (IRR).

Im Einzelnen sollten folgende Fragenstellungen untersucht werden:

- Stellt unsere bevölkerungsbasierte Kohorte eine repräsentative Studienpopulation dar?
- Ist die „*Fahn-Tolosa-Rating-Scale*“ ein geeignetes Mittel zur Erfassung der Tremorausprägung?
- Weisen die Probanden mit ET ein erhöhtes Maß an neuropsychologischen Auffälligkeiten, wie kognitive Einschränkungen, Apathie, Ängstlichkeit, depressive Stimmung oder Schlafstörungen, auf?
- Ist die Lebensqualität der Patienten mit ET vermindert und welche Rollen spielen dabei neuropsychologische Begleitfaktoren?
- Sind die nicht-motorischen Begleitsymptome eine Folge einer langjährigen, schweren Tremorerkrankung oder vielmehr Primärsymptom eines heterogenen Syndroms?
- Gibt es Anzeichen für eine Störung des Geruchssinnes bei Patienten mit ET?

2 Probanden und Methoden

2.1 Probandenrekrutierung und Studienablauf

Im Rahmen einer prospektiv angelegten Studie wurden die teilnehmenden Probanden in insgesamt vier Wochen im Zeitraum zwischen Februar und April 2013 in der neurologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg untersucht.

In einem Zeitungsartikel der Main-Post (Region Mainfranken, ca. 157.000 verkaufte Exemplare) vom 02.01.2013 wurden den Lesern Informationen zur Symptomatik des ET und dem aktuellen Forschungsstand dargestellt sowie auf eine freiwillige Teilnahme an einer Studie des Uniklinikums Würzburg hingewiesen (siehe Anhang 9.1). Angesprochen wurden vor allem Personen, die Symptome wie zitternde Hände und Arme, eventuell auch des Kopfes, der Stimme oder der Beine kennen.

Daraufhin wurde mit insgesamt 212 Probanden ein Termin in vier festgelegten Wochen vereinbart.

Neben der Anamneseerhebung und der klinischen Untersuchung der Probanden, wurden ein Riechtest, mehrere neuropsychologische Testverfahren und Selbstbeurteilungsskalen durchgeführt.

Die ärztlich geführte Untersuchung sowie die ergänzenden Testverfahren nahmen ungefähr eine Stunde pro Probanden in Anspruch.

Alle Probanden wurden im Vorfeld durch einen Arzt über das Ziel und den Ablauf der Untersuchung mündlich aufgeklärt. Sie erklärten sich schriftlich einverstanden mit einer darüber hinaus durchgeführten Blutentnahme für Forschungszwecke der Christian-Albrechts-Universität Kiel sowie der Aufzeichnung und Verwendung der weiteren Untersuchungsergebnisse. Die Probanden nahmen unentgeltlich an der Studie teil und konnten jederzeit die Untersuchung ablehnen. Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert und pseudonymisiert. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg (*Aktenzeichen 235/12_z*) genehmigt und nach den Prinzipien der Helsinki-Deklaration durchgeführt.

2.2 Tremordiagnostik

Die eigentliche Tremoruntersuchung erfolgte durch einen Facharzt für Neurologie sowie zwei Assistenzärzte der neurologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg.

Angelehnt an den im Anhang beigefügten Rekrutierungsbogen (siehe Anhang 9.2), wurden von jedem Probanden Geschlecht und Alter, sowie eine ausführliche Tremor- und Medikamentenanamnese erhoben. Abgefragt wurden die Lokalisation des Tremors, Alter zu Erkrankungsbeginn und Tremordauer in Jahren sowie eine mögliche Besserung des Tremors unter Alkoholkonsum. Zusätzlich wurden andere betroffene Familienmitglieder in einem Stammbaum festgehalten. Bei bereits bekannten ET wurden die zur Behandlung eingesetzten Medikamente sowie deren Therapieeffekt erfasst. Weitere Angaben umfassten andere Vorerkrankungen und die aktuelle Medikation.

2.2.1 Diagnosekriterien

Zur klinischen Diagnosestellung des ET verwendeten wir bei unseren Patienten die Kriterien der TRIG [19]. Die TRIG fordert eine Krankheitssymptomatik von mindestens 5 Jahren bzw. 3 Jahren für einen definitiven bzw. wahrscheinlichen ET. Zudem schließt sie neben den Armen auch andere betroffene Körperregionen mit ein, der Tremor kann asymmetrisch sein und die Amplitude schwanken.

Die Graduierung erfolgt hier jeweils in vier Stufen:

- definitiver ET
- wahrscheinlicher ET
- möglicher ET
- Ausschluss bzw. anderer Tremor (AT) / nicht klassifizierbarer Tremor

Die genaue Einteilung, sowie die Ausschlusskriterien sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tab. 1: TRIG Klassifikation des Essentiellen Tremor [19]

| Klassifikation | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|----------------------------|---|---|
| definitiver ET | <ul style="list-style-type: none"> • Bilateraler, sichtbarer, persistierender Halte- und / oder Bewegungstremor der Hände / Unterarme • andere Körperteile können zusätzlich betroffen sein • Tremor kann asymmetrisch sein • Amplitude kann schwanken • Tremor kann unangenehm sein • Dauer > 5 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> • andere neurologische Erkrankungen • bekannte Gründe für physiologischen Tremor • Einnahme Tremor induzierender Medikamente oder bestehendes Entzugssyndrom • neurologisches Trauma maximal 3 Monate vor Tremorbeginn • zurückliegende oder aktuelle Hinweise auf einen psychogenen Tremor • plötzlicher Beginn oder schrittweise Progression des Tremors |
| wahrscheinlicher ET | <ul style="list-style-type: none"> • gleiche Kriterien wie bei definitiven ET • Tremor kann sich auch auf andere Körperteile als die Hände beschränken • Dauer > 3 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> • gleiche Kriterien wie bei definitiven ET • primär orthostatischer Tremor • isolierter Tremor der Stimme, Kinn oder Zunge • isolierter positions- oder aufgabenspezifischer Tremor |
| möglicher ET | <ul style="list-style-type: none"> • ausreichende Erfüllung der Kriterien für einen sicheren oder wahrscheinlichen ET • aber zusätzliches Auftreten anderer neurologischer Störungen (Parkinson, Dystonie, Myoklonus, periphere Neuropathie, Restless-Legs-Syndrom) • oder anderer neurologischer Symptome unklarer Signifikanz (z.B. leichte extrapyramidale Störung) • monosymptomatischer und isolierter Tremor mit unklarem Bezug zum ET (z.B. positions- oder aufgabenspezifischer Tremor, primärer Schreibtremor, primär orthostatischer Tremor, isolierter Stimm- oder Beintremor, einseitiger Handtremor) | <ul style="list-style-type: none"> • bekannte Gründe für physiologischen Tremor • Einnahme Tremor induzierender Medikamente oder Entzugssyndrom • neurologisches Trauma maximal 3 Monate vor Tremorbeginn |

2.2.2 Tremorausprägung

Zur Beurteilung des Schweregrades des Tremors wurde die 1993 von Fahn et al. entwickelte „*Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale*“ (FTRS) (siehe Anhang 9.3) herangezogen [59]. Diese Skala gilt als weitgehend untersucherunabhängig und weist konsistente Retest-Ergebnisse auf [60]. Sie besteht insgesamt aus 21 Items, die in drei Teile aufgliedert sind und je nach Ausprägungsgrad mit Punkten von 0 (= normal) bis 4 (= schwere Ausprägung) bewertet werden. Mit aufsteigender Symptomatik ergaben sich Gesamtpunktwerte zwischen 0 und 144.

Teil A: (Item 1-9; 80 Punkte max.)

In Teil A beurteilte der Untersucher die Tremorlokalisierung (Gesicht, Zunge, Stimme, Kopf, Rumpf sowie jeweils rechte und linke obere bzw. untere Extremität) und Ausprägung sowie dessen Erscheinungsform als Ruhe-, Halte- oder Intentionstremor.

Teil B: (Item 10-14; 36 Punkte max.)

In Teil B wurde die Fähigkeit zur Bewältigung einfacher motorischer Aufgaben bewertet. Beurteilt wurde eine Handschriftprobe anhand eines standardisierten Satzes, des Datums und der Unterschrift mit der dominanten Hand. Des Weiteren musste der Proband jeweils mit der rechten und linken Hand eine große und kleine Archimedes-Spirale nachzeichnen, sowie Punkte zwischen zwei vorgegebenen Begrenzungslinien, möglichst ohne diese zu durchkreuzen, verbinden. Der Proband durfte bei dieser Aufgabe weder Hand noch Unterarm abstützen. Im dritten Teil wurde für beide Hände einzeln das Umfüllen von Wasser zwischen zwei Gläsern beurteilt.

Teil C: (Item 15-21; 28 Punkte max.)

In Teil C beurteilte der Proband subjektiv seine Beeinträchtigung durch den Tremor anhand sieben alltäglicher Aufgaben (Sprache, Essen, Trinken, Hygiene, Ankleiden, Schreiben und im Beruf).

2.2.3 Testreliabilität

Allgemein beschreibt Reliabilität ein Maß für die Zuverlässigkeit einer Messmethode. Das heißt, deren Ergebnisse werden unter gleichen Rahmenbedingungen immer wieder erzielt und sind somit weitgehend frei von Zufallsfehlern [61].

Zur Bestimmung der Testreliabilität erfolgte ein halbes Jahr nach der Datenerhebung eine erneute Bewertung der motorischen Aufgaben der FTRS (Teil B; insg. 7 Einzelwerte: Handschrift, Archimedes-Spiralen, Verbinden von Punkten) (vgl. Abschnitt 2.2.2). Dies erfolgte unabhängig voneinander und ohne Kenntnisse zur jeweiligen Person oder Tremordiagnose durch die drei an der Patientenuntersuchung beteiligten Ärzte (ein Facharzt und zwei Assistenzärzte für Neurologie) und einer Medizinstudentin. Die Beurteilung erfolgte wiederum auf einer 5-Punkte Skala entsprechend der Kriterien von Fahn-Tolosa-Marin (0 = normal; 1 = leicht unordentlich/zittrig, gelegentliches Kreuzen der Linien; 2 = lesbar, aber mit erheblichem Tremor, häufiges Kreuzen der Linien; 3 = unleserlich, erhebliche Schwierigkeiten bei der Aufgabenbewältigung, viele Fehler; 4 = Aufgabe kann nicht vollständig ausgeführt werden) [59].

Sechs Probanden waren nicht in der Lage, die Aufgaben korrekt und vollständig zu bearbeiten und wurden somit aus der Analyse der Reliabilität ausgeschlossen.

Anhand dieser Ratings wurden Trennschärfe, interne Konsistenz und IRR bestimmt. Die Berechnung der Test-Retestreliabilität erfolgte anhand der Tremorbewertungen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten („Zeitpunkt 1“ = Tag der Untersuchung; „Zeitpunkt 2“ = ein halbes Jahr nach Untersuchung).

2.3 Screeningtests zur Demenzdiagnostik

Die neuropsychologische Untersuchung diene zur Beurteilung einer exekutiven Dysfunktion und kognitiven Defiziten.

Hierzu wurden zwei Kurztests (die „*Frontal Assessment Battery*“ (FAB) zur Demenzdiagnostik sowie den „*Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment*“ (PANDA) zur Abklärung Parkinson-spezifischer Kognitionsstörungen) mit den Probanden durchgeführt, die pro Test ungefähr zehn Minuten beanspruchten (siehe Anhang 9.4).

2.3.1 FAB – Frontal Assessment Battery [62]

Die FAB wurde 2000 von Dubois et al. [63] als einfach durchführbarer Bedside-Test entwickelt und 2011 ins Deutsche übersetzt [62]. Er dient der Erfassung eines dysexekutiven Syndroms im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen. Als Screening-Test findet er breite klinische Anwendung, beispielsweise bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom [64], einer Alzheimer-Demenz [65] oder Chorea Huntington [66], aber auch bei Tumor- [67] oder Diabetes mellitus-Patienten [68]. Wesentliche kognitive Frontalhirnfunktionen, wie das Setzen von Zielen und Planung, abstraktes Denken, mentale Flexibilität, motorische Steuerung, zielgerichtetes Handeln, Selbstregulation und Impulskontrolle werden in den folgenden sechs Subtests beurteilt:

1. „Begriffliche Erklärung“ (abstraktes Denken): Ähnlichkeit dreier Wortpaare benennen („Auf welche Weise gleichen sich eine Banane und eine Orange?“ Antwort: Beides sind Früchte.)
2. „Mentale Flexibilität“: Innerhalb von 60 Sekunden, Aufzählen möglichst vieler beliebiger Wörter (ausgenommen Eigen- und Familiennamen) mit dem Anfangsbuchstaben „S“
3. „Generierung eines motorischen Programms“: Ausführen einer zuvor demonstrierten Serie von Handbewegungen (sog. Luria-Sequenz: „Faust – Kante – Handfläche“)

4. „Empfindlichkeit gegenüber gegensätzlichen Anweisungen“: Reaktion auf gegensätzliche Anweisungen („Klopfen Sie zweimal, wenn ich einmal klopfe.“ und „Klopfen Sie einmal, wenn ich zweimal klopfe.“)
5. „Go-No Go“: Inhibitorische Kontrolle („Klopfen Sie einmal, wenn ich einmal klopfe.“ und „Klopfen Sie nicht, wenn ich zweimal klopfe.“)
6. „Autonomie gegenüber externen Stimuli“: Reaktion auf das Berühren der offenen Handflächen („Greifen Sie nicht nach meinen Händen“)

Für die Ausführung der jeweiligen Aufgabe wurden Punkte von null bis drei vergeben, insgesamt konnten maximal 18 Punkte erreicht werden. Ein Cut-off-Wert von elf Punkten grenzt mit einer Sensitivität von 81 % und einer Spezifität von 72 % eine frontotemporale Demenz von einer Alzheimer-Demenz ab [65].

2.3.2 PANDA – Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment [69]

Der 2005 von Kalbe et al. entwickelte PANDA [69] dient als schnell durchführbarer Screeningtest der Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen sowie affektiver Störungen bei Parkinsonpatienten. Im Gegensatz zu anderen bekannten Tests zur Demenzdiagnostik (z.B. „*Mini-Mental-Status-Test*“ MMST, „*Memory Impairment Screen*“ MIS), die vor allem kortikale Demenzen erfassen, wurde der PANDA gezielt für subkortikale Demenzen, wie die Parkinson-Demenz, entwickelt. Der PANDA gilt als unabhängig vom Bildungsstand sowie, nach Transformation der erreichten Punktwerte (s.u.), ebenfalls unabhängig vom Alter der Probanden. Er erfasst bereits milde kognitive Defizite und berücksichtigt zudem eine depressive Symptomatik [70, 71]. Die folgenden fünf Subtests prüfen spezifische Störungen im Bereich kognitiv-mnestischer, exekutiver und visuell-räumlicher Funktionen:

1. „Paarassoziationslernen“: Dem Probanden werden vier nicht assoziierte Wortpaare (z.B. Banane – Anzug) vorgelesen. In insgesamt drei Durchgängen mit wechselnder Reihenfolge der Wortpaare soll der Proband den jeweils zweiten Begriff zum erstgenannten ergänzen (z.B. Banane - ?).

Diese Aufgabe prüft das verbale Kurzzeitgedächtnis, sowie die exekutive Funktion, insbesondere das Enkodieren und Abrufen von Informationen.

2. „Wortflüssigkeit“: Innerhalb einer Minute soll der Proband abwechselnd so viele Tiere und Möbelstücke wie möglich aufzählen. Es werden sowohl die richtig genannten Begriffe, als auch die Wechselfehler gezählt.

Beansprucht werden hierbei vor allem das Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität und Verarbeitungsgeschwindigkeit.

3. „Räumliches Vorstellungsvermögen (mentales Spiegeln)“: Bei insgesamt drei vorgegebenen Dreiecken (mit unterschiedlich angeordneten schwarzen Punkten) soll der Proband aus jeweils vier möglichen Quadraten das Richtige herausuchen. Dieses soll das vorgegebene Dreieck sowie dessen Spiegelung an der Diagonalen darstellen, also durch virtuelles Aufklappen daraus entstehen.

Diese visuell-räumliche Beeinträchtigung zählt zu einer der ersten kognitiven Symptome bei Parkinsonpatienten.

4. „Arbeitsgedächtnis“: Dem Probanden werden in aufsteigender Reihenfolge Zahlenreihen mit zwei bis sechs Ziffern vorgelesen, die er daraufhin der Größe nach anordnen soll (z.B. 6-1-9, Antwort: 1-6-9). Kann er eine Zahlenfolge nicht richtig wiedergeben, erhält er ein weiteres Beispiel mit gleicher Ziffernzahl. Misslingt auch dieser Versuch, wird die Aufgabe an dieser Stelle abgebrochen.

Mit dieser Aufgabe wird vor allem das Arbeitsgedächtnis geprüft, das unter anderem das Speichern und Modifizieren neuer Informationen umfasst.

5. „Verzögerte Abfrage“: Zur Einschätzung des mittelfristigen Gedächtnisses werden die Wortpaare der ersten Aufgabe nochmals abgefragt.

Die erreichten Rohwerte werden für jede Teilaufgabe in einen altersabhängigen Wert transformiert (Gruppe 1: bis 59 Jahre, Gruppe 2: ab 60 Jahre). Insgesamt können 30 Punkte erreicht werden. Im Normbereich liegen Werte ab

18 Punkten, leichte kognitive Dysfunktionen entsprechen Werten zwischen 15 und 17 Punkten, eine demenzielle Symptomatik liegt unter 15 Punkten vor.

Neben den fünf Subtests, die die eigentliche Demenzsymptomatik prüfen, beinhaltet der PANDA zusätzlich drei Stimmungsfragen. Anhand einer vierstufigen Skala (0 = „trifft gar nicht zu“ bis 3 = „trifft vollständig zu“) beurteilt der Proband selbst drei führende Aspekte einer depressiven Symptomatik - seine momentane Stimmungslage, Antrieb und Interesse. Maximal können neun Punkte erreicht werden. Eine mögliche depressive Symptomatik liegt bei mehr als vier Punkten vor und sollte bei der Interpretation der kognitiven Leistungen berücksichtigt werden.

Die „Stimmungsfragen“ des PANDA wurden ergänzend zum BDI (vgl. Abschnitt 2.4.4) erfasst.

2.4 Neuropsychologische Selbstbeurteilungsbögen

Im Vorfeld wurde den Probanden ein 15-seitiger Fragebogen zugeschickt, der sich aus fünf etablierten, leicht verständlichen neuropsychologischen Selbstbeurteilungsskalen zusammensetzt. In einem beigefügten Anschreiben wurden sie gebeten, den Bogen selbstständig auszufüllen und dabei jeweils diejenige Antwort auszuwählen, die ihren derzeitigen Gefühlszustand am ehesten beschreibt.

Die Bearbeitung der Bögen dauert meist nur wenige Minuten und dient der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, überdurchschnittlicher Angstaussprägung, eines apathischen Syndroms, depressiver Symptomatik sowie einer gesteigerten Tagesschläfrigkeit als nicht-motorische Begleitsymptome des ET.

Die einzelnen Testverfahren sind im Anhang entsprechend der Reihenfolge der folgenden Beschreibung angefügt (siehe Anhang 9.5).

2.4.1 SF-36 – Short Form 36 [72]

Der „*Short Form 36*“ (SF-36) entstand aus der ursprünglichen, aus 100 Items bestehenden Fragensammlung, die im Rahmen der „*Medical Outcome Study*“ entwickelt wurde, um die Leistungen von amerikanischen Versicherungssystemen zu prüfen [73].

In seiner auf 36 Fragen gekürzten Version wird er heutzutage international als Standardinstrumentarium zur Erfassung des subjektiven Gesundheitszustandes, bezogen auf die körperliche und psychische Dimension, aber auch auf soziale Aspekte, herangezogen.

Laut Bullinger et al. setzt sich diese gesundheitsbezogene Lebensqualität aus mindestens vier wesentlichen Komponenten zusammen: das psychische Befinden, die körperliche Verfassung, die sozialen Beziehungen und die funktionale Alltagskompetenz der Befragten [72].

Neben krankheitsspezifischen Messverfahren (z.B. EORTC-Arbeitsgruppe in der Onkologie [74]), liegt mit dem SF-36 eine breit einsetzbare, krankheitsübergreifende (sog. „*generic instrument*“) Methode vor. Diese erfasst die subjektive Gesundheit verschiedener Populationen unabhängig von ihrem Gesundheitszustand aus der Sicht der Betroffenen.

Neben der von uns verwendeten Fragebogen-Form, kann der SF-36 auch als Interview oder Fremdbbericht (z.B. durch Familienangehörige) oder die Kurzform SF-12 eingesetzt werden. Zusätzlich liegen zwei Versionen mit unterschiedlichem zeitlichem Bezug vor: In der „Akutversion“ beziehen sich die Fragen auf die vergangene Woche, wir hingegen nutzten die Standardversion, die sich auf die letzten vier Wochen bezieht.

Der SF-36 besteht aus 36 Items, die in acht unterschiedlichen Dimensionen der subjektiven Gesundheit zusammengefasst werden (vgl. Tabelle 2).

Die Antwortmöglichkeiten variieren zwischen binär aufgebauten Fragen („ja – nein“) bis hin zu mehrstufigen Antwortskalen.

Die Auswertung erfolgte gemäß des Handbuchs von Bullinger und Kirchberger [72] mit Hilfe eines computerisierten Auswertungsprogramms

(SPSS®). Voraussetzung war die Beantwortung von mindestens 50 % der Fragen, wobei fehlende Items durch Mittelwertbildung ersetzt wurden.

Für jede mögliche Antwort ist ein Itemwert festgelegt, wobei ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entsprechen soll. Hierzu müssen sieben Items, die in Richtung eines schlechteren Gesundheitszustandes formuliert sind, invertiert, sowie drei weitere Items rekaliibriert werden. Pro Subskala werden die entsprechenden Itemwerte addiert und dann in Subskalenwerte zwischen 0 und 100 transformiert. Diese Transformation gewährleistet einen Vergleich der Skalen miteinander sowie mit den Ergebnissen anderer Patientenkollektive. Um eine standardisierte Gegenüberstellung der Ergebnisse von Probanden und Kontrollgruppen in den einzelnen Subskalen zu ermöglichen, erfolgte zusätzlich die Berechnung der z-Werte:

$$\text{z-Wert} = \frac{(\text{Arithmetisches Mittel d. zu untersuchenden Population} - \text{Arithmetisches Mittel d. Normpopulation})}{\text{Standardabweichung der Normpopulation}}$$

Positive z-Werte weisen dementsprechend auf eine bessere Lebensqualität der Probanden im Vergleich zur Normpopulation hin, negative Werte auf eine schlechtere.

Die Interpretation der Subskalen erfolgte durch den Vergleich der Subskalenwerte unserer Population mit einer alters- und geschlechtsentsprechenden Referenzgruppe. In der Handanweisung von Bullinger und Kirchberger sind hierfür Normwerte einer für Deutschland repräsentativen Bevölkerungsstichprobe (n = 2914) gegeben [72].

Tab. 2: Itemanzahl, sowie Inhalt der acht Skalen des SF-36

| Subskala | Itemanzahl | Beschreibung |
|---|------------|---|
| Körperliche Funktionsfähigkeit (KöFu) | 10 | Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt |
| Körperliche Rollenfunktion (KöRo) | 4 | Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z.B. weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten oder Schwierigkeiten bestimmte Aktivitäten auszuführen |
| Körperliche Schmerzen (Schm) | 2 | Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im als auch außerhalb des Hauses |
| Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGes) | 5 | Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich aktuellen Gesundheitszustands, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen |
| Vitalität (Vita) | 4 | Sich energiegeladen und voller Schwung fühlen versus müde und erschöpft |
| Soziale Funktionsfähigkeit (SoFu) | 2 | Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen |
| Emotionale Rollenfunktion (EmRo) | 3 | Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; u.a. weniger Zeit aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten |
| Psychisches Wohlbefinden (Psync) | 5 | Allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gestimmtheit |

2.4.2 STAI-T – State-Trait-Angstinventar [75]

Das ursprünglich von Spielberger, Gorsuch und Lushene entwickelte „*State-Trait Anxiety Inventory*“ [76] umfasst zwei unabhängige Skalen, bestehend aus jeweils 20 Items, die zum einen die Angst als Zustand (*State-Angst*; *STAI Form X1*) und zum anderen die Angst als Eigenschaft (*Trait-Angst*; *STAI Form X2*) erfassen sollen. Die State-Angst ist gekennzeichnet durch Anspannung, Besorgtheit, Nervosität, innere Unruhe und Zukunftsfurcht, sowie durch eine erhöhte Aktivität des autonomen Nervensystems und variiert in der Intensität über Zeit und Situationen. Angst als Eigenschaft hingegen bezieht sich auf eine relativ stabile Neigung, Situationen häufiger als bedrohlich zu bewerten und darauf mit einer erhöhten Zustandsangst zu reagieren [77].

Zur Erfassung langfristiger Auswirkungen des ET auf die Angstaussprägung, haben wir in unseren Fragebogen die deutsche Version [75] des Trait-Angstinventars (*STAI Form X2*) aufgenommen. Im Gegensatz zum Original (Item 21 bis 40) haben wir allerdings die 20 Aussagen in gleichbleibender Reihenfolge von eins bis 20 durchnummeriert. In diesen 20 Aussagen soll der Patient angeben, wie er sich im Allgemeinen fühlt. Auf einer vierstufigen Skala wird die Häufigkeit der beschriebenen Aussagen angegeben. Es werden Punkte von 1 = „fast nie“ bis 4 = „fast immer“ vergeben. Diese werden aufsummiert, wobei sieben Items (#1, #6, #7, #10, #13, #16, #19), die in Richtung Angstfreiheit formuliert sind, invertiert werden müssen (zu summierender Wert = (5 – angekreuzter Wert)). Dabei ergibt sich ein Gesamtwert zwischen 20 und 80 Punkten, wobei ein Wert von 20 dem Fehlen und ein Wert von 80 der maximalen Intensität von Ängstlichkeit entspricht.

2.4.3 AES_D – Apathy Evaluation Scale (deutsche Fassung) [78]

Apathie kann nicht nur als eigenständiges Syndrom, sondern auch im Rahmen vieler neurologischer, psychiatrischer oder anderer Erkrankungen auftreten. Apathiesymptome werden so beispielsweise bei idiopathischem

Parkinsonsyndrom, Demenzerkrankungen oder Schizophrenie beschrieben [79].

Für die Erfassung der Apathie bei speziellen Krankheitssyndromen liegen unterschiedliche Messinstrumente vor. Die „*Apathy Evaluation Scale*“ (AES) dient hierbei als reine, Syndrom-unabhängige Apathieskala der Einschätzung der Apathiesymptomatik bei verschiedenen Krankheitsbildern. Die von uns verwendete deutsche Fassung [78] ist psychometrisch vergleichbar mit dem von Marin et al. [80] 1991 entwickelten englischsprachigen Original. Neben der von uns genutzten Version (Selbsteinschätzung AES-S), können noch zwei weitere Versionen (Experteneinschätzung AES-C, Informanten- bzw. Fremdeinschätzung AES-I) zur Erfassung herangezogen werden. Das Instrument besteht aus 18 Items, die auf kognitive, verhaltensmäßige und emotionale Aspekte zielgerichteten Handelns in den letzten vier Wochen eingehen. Abgefragt werden unter anderem Interesse, Eigeninitiative, Durchhaltevermögen, Motivation, sowie emotionale Gefühle und Problembewusstsein. Die Beantwortung erfolgt auf einer vierstufigen Likert-Skala mittels der Kategorien „trifft gar nicht zu“, „trifft etwas zu“, „trifft ziemlich zu“ und „trifft sehr zu“. Diesen Kategorien werden in aufsteigender Reihenfolge Punktwerte von eins bis vier zugeordnet. Nach der Inversion von 15 Items mit positiver Syntax (= 5 – angekreuzter Wert) ergeben sich Summenwerte im Bereich von 18 bis 72 Punkten, wobei ein höherer Wert eine stärkere Apathieausprägung anzeigt [81]. Auf Grundlage früherer Studien wurden Werte von über 37 Punkten als stark ausgeprägte Apathie gewertet [46, 82].

2.4.4 BDI – Beck Depression Inventory [83]

Der „*Beck Depressionsinventar*“ (BDI) wurde in seiner ersten Fassung 1961 von Aaron T. Beck entwickelt [84] und später durch zwei weitere überarbeitete Versionen (BDI-1A 1978 und BDI-II 1996) ergänzt [85, 86]. Eine deutsche Version wurde 1994 von Hautzinger, Bailer, Worall und Keller entwickelt [83]. In Form eines Selbstbeurteilungsfragebogens wird hiermit der Schweregrad einer Depression erfasst. Der klinisch übliche BDI-I ist eines der international

gebräuchlichsten Selbstbeurteilungsverfahren für depressive Symptomatik und weist gute Testgütekriterien auf [87].

Fremdbeurteilungsskalen, wie beispielsweise die weitgehend bekannte „*Hamilton Depression Scale*“ [88], hingegen setzen eine psychiatrische Beurteilung von Symptomen voraus und müssen zudem vor Ort mit hohem Zeitaufwand durchgeführt werden.

Als gut praktikables Screening-Instrument wählten wir daher den BDI zur Einschätzung der Ausprägung einer depressiven Stimmung aus.

In 21 Items werden unterschiedliche Kategorien depressiver Symptomatik abgefragt, wobei sowohl kognitive und affektive Symptome (traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Verlust von Freude, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstvorwürfe, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug und Isolierung, Entschlussunfähigkeit) als auch körperliche Beschwerden (negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie, Libidoverlust) berücksichtigt werden. Mittels einer vierstufigen Skala stehen jeweils vier Ich-Aussagen mit aufsteigender Symptomatik, von 0 = nicht vorhanden, 1 = leichte Ausprägung, 2 = mäßige Ausprägung bis 3 = starke Ausprägung, zur Auswahl. Die Probanden wählen diejenige Aussage aus, die am besten ihre gegenwärtige Lage (bezogen auf die letzte Woche einschließlich des Bearbeitungstages) widerspiegelt.

Der Gesamtwert dieser 21 Items liegt zwischen 0 und 63 Punkten, wobei Werte ab 18 Punkten als klinisch signifikant angesehen werden können. Werte zwischen 11 und 17 Punkten gelten als milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptomatik (zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert der gesunden Probanden $6,5 \pm 5,2$, eine Standardabweichungen über den Mittelwert der psychosomatischen Patientengruppe $11,4 \pm 7,6$, sowie minus eine halbe Standardabweichungen unter dem Mittelwert der depressiven Patienten $23,7 \pm 9,8$ [83]).

2.4.5 ESS – Epworth Sleepiness Scale [89]

Die „*Epworth Sleepiness Scale*“ (ESS) wurde 1991 von Murray W. Johns [90] entwickelt und 1999 ins Deutsche übersetzt [89]. Als Kurzfragebogen erfasst die ESS die Tagesmüdigkeit, unabhängig von Tag und Tageszeit anhand 8 Alltagssituationen. Diese beinhalten sowohl Situationen, in denen der Patient aktiv, als auch inaktiv ist, aber nicht einschlafen soll und geben somit eine durchschnittliche Einschlafwahrscheinlichkeit im täglichen Leben an [91]. Durch Punktwerte von 0 = „würde niemals einnicken“ bis 3 = „hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken“ wird die Wahrscheinlichkeit für das Einnicken subjektiv bewertet. Der Summenscore ergibt somit Werte zwischen 0 und 24 Punkten. In der deutschen Version wird ein Gesamtscore von > 10 Punkten als signifikante Tagesmüdigkeit definiert [89].

2.5 Sniffin' Sticks [92]

Zur Testung des Geruchssinns setzten wir die 1996 von Kobal et al. entwickelten „*Sniffin' Sticks*“ ein [92]. Neben einem erweiterten Riechtest, der sich aus einem Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest zusammensetzt [93], liegen auch separate Identifikationstests als Screeningverfahren vor („16-, 12- oder 6-Identifikationstest“ [93, 94]). Der von uns angewandte 12-Identifikationstest beansprucht wenig Zeit (ca. vier Minuten) und trennt im Gruppenergebnis gut zwischen Norm-, Hyp- und Anosmie, das individuelle Riechvermögen lässt sich allerdings weniger gut klassifizieren [95]. Er besteht aus zwölf Filzstiften, deren Filztampon mit verschiedenen alltäglichen Aromen befüllt ist (vgl. Abbildung 1). Ausgehend von einer Vierfach-Auswahlliste, mussten sich die Probanden bei jedem Stift für ein Aroma entscheiden (sog. „*forced-choice*“-Methode; siehe Anhang 9.6). Eine seitengetrennte Testung sowie Zeitbegrenzung bei der Geruchsbeurteilung der Stifte erfolgte nicht. Anhand der Anzahl der richtig benannten Gerüche erfolgte dann die Einteilung der individuellen Riechleistung (normale oder verminderte Riechfunktion) in Bezug auf vier verschiedene Altersgruppen. Dabei lagen die Cut-off-Werte zur Abgrenzung einer normalen von einer verminderten

Riechleistung für 21 – 30-Jährige bei ≤ 9 , für 31 – 50-Jährige bei ≤ 8 , für 51 – 70-Jährige bei ≤ 7 und für über 70-Jährige bei ≤ 6 Punkten [96].



Abb. 1: 12-Identifikationstest („Sniffin' Sticks“) mit zugehöriger 4fach-Auswahlkarte [97]

2.6 Statistische Auswertung

2.6.1 Allgemeines

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung des Instituts für klinische Epidemiologie und Biometrie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Zur statistischen Datenauswertung wurde das Statistikprogramm „*Statistical Package for Social Sciences*“ (SPSS®), Version 21.0 und 22.0 für Windows verwendet.

Das Literaturverzeichnis wurde mit „*EndNote X6.0*“ erstellt und verwaltet.

Bei den verwendeten statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von mindestens 5 % gefordert. Als „nicht signifikant“ (n.s.) gekennzeichnete Ergebnisse überschritten dieses Niveau. Tabelle 3 zeigt die in der Arbeit verwendeten Abstufungen der Signifikanzniveaus mit entsprechender Kennzeichnung.

Tab. 3: Signifikanzniveaus

| p-Wert | Bedeutung | Kennzeichnung |
|---------|-------------------|---------------|
| > 0,05 | nicht signifikant | n.s. |
| ≤ 0,05 | signifikant | * |
| ≤ 0,01 | sehr signifikant | ** |
| ≤ 0,001 | hoch signifikant | *** |

Alle relevanten Datensätze wurden unter Verwendung des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests auf Normalverteilung geprüft. Da nur in wenigen Ausnahmefällen eine Normalverteilung vorlag, wurden die Ergebnisse der ET Probanden mit nicht-parametrischen Tests berechnet.

Häufigkeitsverteilungen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf signifikante Unterschiede überprüft.

Gruppenunterschiede für ordinale oder nicht normalverteilte Daten wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests berechnet. Dieser vergleicht nicht die Mittelwerte der Stichproben, sondern die zentrale Tendenz zweier Rangreihen.

Korrelationen zwischen ordinalen oder nicht normalverteilten Variablen wurden mit Hilfe des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten r dargestellt. Das Vorzeichen des Koeffizienten bestimmt die Richtung des Zusammenhangs. Der Betrag kann Werte zwischen 0 (= kein Zusammenhang) und 1 (= perfekter Zusammenhang) annehmen und gibt Auskunft über die Stärke des Zusammenhangs. Nach Cohen [98] lässt sich die Stärke des Zusammenhangs folgendermaßen beschreiben: $r < 0,3$ steht für einen geringen Zusammenhang, $0,3 \leq r < 0,5$ bedeutet einen Zusammenhang mittlerer Größe und $r \geq 0,5$ entspricht einem starken Zusammenhang.

2.6.2 Testgüte

Die Trennschärfe gibt die Korrelation eines einzelnen oder mehrerer Items mit der Gesamtskala an. Mittels Berechnung der korrigierten Item-Skala-Korrelation wird so der Zusammenhang der Bewertung eines einzelnen Raters mit den Mittelwerten der übrigen Rater angegeben. Dabei gibt der Wert „0“ einen fehlenden Zusammenhang, der Wert „1“ einen perfekten Zusammenhang an. Ein hoher Wert ermöglicht also die Differenzierung der Merkmalsausprägungen der Probanden anhand eines Einzelwertes im Sinne der Gesamtskala. Werte über 0,5 sprechen für eine hohe Trennschärfe, wenigstens sollten die Werte allerdings über 0,3 liegen. Um die Reliabilität zu erhöhen sollten Werte darunter möglichst entfernt werden [99].

Mit Hilfe der Maßzahl „Cronbach's Alpha“ kann eine Aussage über die Beziehung der einzelnen Items einer Skala getroffen werden, d. h. inwieweit diese Items (in unserem Fall die einzelnen motorischen Aufgaben der FTRS) dasselbe messen und somit zum Gesamtergebnis beitragen. Hierbei können sich die Werte zwischen 0 und 1 bewegen, wobei Werte über 0,8 eine gute Reliabilität angeben [99]. Berechnet wurde „Cronbach's Alpha“ anhand der zum Zeitpunkt der Untersuchung durchgeführten Bewertungen durch die drei beteiligten Ärzte.

Mit Hilfe der Interrater-Reliabilität (IRR) werden die Übereinstimmung der Bewertungen durch verschiedene Rater ermittelt und Anhaltspunkte für die

Objektivität und Reproduzierbarkeit der Bewertungsskala gegeben. In der vorliegenden Studie wurde die IRR anhand des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) mit dem Modell einer zweifaktoriellen, unjustierten Intraklassen-Korrelation berechnet [100]. Dieser ICC basiert auf einem varianzanalytischen Modell und ermöglicht die Reliabilitätsbewertung bei beliebig vielen Beobachtern bzw. Beobachtungszeitpunkten. Das unjustierte Modell berücksichtigt Mittelwertunterschiede zwischen den einzelnen Ratern und ermöglicht somit eine Entscheidung über die absolute Übereinstimmung der Rater. Weniger genau misst im Gegensatz dazu das justierte Modell, das lediglich eine Übereinstimmung der Bewertungstendenzen wiedergibt.

Bei der Berechnung der ICCs werden von SPSS[®] außerdem zwei unterschiedliche Werte ausgegeben. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die „durchschnittlichen Maße“, die sich auf die Mittelwerte aller Rater beziehen, wohingegen die „einzelnen Maße“ lediglich die IRR unter Berücksichtigung der Beurteilung eines Raters angibt.

Der ICC kann Werte von 0 (= keinerlei Übereinstimmung) bis 1 (= maximale Übereinstimmung) annehmen, wobei Werte über 0,7 als gut sowie Werte über 0,9 als sehr reliabel gelten [100].

Die Test-Retestreliabilität überprüft die Korrelation mehrerer Messungen durch dieselbe Person zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Eine Messmethode gilt demzufolge als stabil, wenn bei wiederholter Messung gleiche Ergebnisse erzielt werden [100]. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde die Test-Retestreliabilität ebenfalls mit Hilfe des ICC berechnet.

2.6.3 Analytische Statistik

Mittelwertvergleiche der Probanden mit einer gesunden Eichstichprobe wurden mittels des parametrischen t-Tests berechnet.

Beim SF-36 Fragebogen sowie dem STAI-T lagen hierfür geschlechts- und altersspezifische Normwerte vor [72, 75]. Der Vergleich der Sniffin' Sticks erfolgte anhand der Referenzwerte für sieben verschiedene Altersklassen [96].

Die restlichen Testbatterien wurden mit dem Mittelwert der jeweiligen Gesamtpopulation verglichen [63, 70, 78, 83, 89].

Bei hoher Eichstichprobengröße ($n > 300$) erfolgte die Berechnung der Punktdifferenz (Skalenwert – Referenzmittelwert). Diese wurde anschließend anhand des 1-Stichproben-t-Tests mit dem Erwartungswert 0 (= kein Mittelwertunterschied) verglichen.

Kleine Eichstichproben ($n < 300$) wurden unter Verwendung zweier Skalenwerte (Mittelwert \pm Standardabweichung der Eichstichprobe) als eigene Gruppe im verwendeten Datensatz angelegt. Diese zwei Fälle wurden mit $n/2$ gewichtet, sodass die gewichtete Fallzahl der Eichstichprobengröße entspricht und deren mittleren Skalenwert widerspiegelt. Mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben erfolgte daraufhin der Vergleich der Skalenwerte der ET Probanden mit denen der gewichteten Normgruppe.

Um eine α -Fehler-Kumulierung zu verringern, wurde nachträglich für die neuropsychologischen Testverfahren (Screening-Tests zur Demenzdiagnostik und Selbstbeurteilungsbögen) eine Bonferroni-Holm-Korrektur durchgeführt. Diese verringert das Risiko, dass durch das Testen mehrerer Hypothesen in einem Datensatz die Nullhypothese H_0 zu schnell verworfen wird (α -Fehler-Kumulierung). Die Bonferroni-Holm-Korrektur nähert sich, abhängig von der Anzahl der durchgeführten Signifikanztests, der α -Fehlerwahrscheinlichkeit schrittweise an. Die Korrektur wurde nach der Formel $\alpha' = 0,05/k$ durchgeführt. K gibt dabei die Anzahl der durchgeführten Signifikanztests an (betrachtet man die Subskalen des SF-36 einzeln ergab sich dabei ein $k = 14$). Im ersten Schritt wurden nun die ermittelten p-Werte der Größe nach ansteigend geordnet. Dem kleinsten p-Wert wurde nun ein korrigierter p-Wert zugeordnet. Die zweite Korrektur erfolgte nun mit der Formel $\alpha' = 0,05/k-1$, sodass k nach jeder durchgeführten Korrektur um eins abnahm [101].

3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die erarbeiteten Ergebnisse detailliert dargestellt. Zunächst erfolgt die Darstellung allgemein anamnestischer sowie klinischer Daten der gesamten Kohorte sowie den daraus ermittelten Probanden mit definitiven oder wahrscheinlichen ET. Anschließend folgt eine nähere Charakterisierung des Tremors anhand der FTRS, die im Folgenden auch auf Testgütekriterien untersucht wird. Im letzten Teil erfolgt der Vergleich der Ergebnisse in den einzelnen Testverfahren mit einer gesunden Kontrollgruppe.

3.1 Darstellung klinischer und demographischer Daten

Die klinischen Daten, sowohl der gesamten Probandengruppe als auch der Probanden mit definitiven und wahrscheinlichen ET sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4: Charakteristika der Probanden

| | Gesamtgruppe | ET | AT | p |
|-------------------------------------|--------------|-------------|-------------|------------|
| n | 212 | 113 | 99 | |
| Geschlecht (m:w) | 121 : 91 | 68 : 45 | 53 : 46 | 0,330 |
| Alter (Jahre) | 64,2 ± 14,2 | 65,2 ± 13,9 | 63,1 ± 14,5 | 0,141 |
| Erkrankungsbeginn (Jahre) | 46,7 ± 21,6 | 41,1 ± 20,9 | 53,1 ± 20,7 | < 0,001*** |
| Erkrankungsdauer (Jahre) | 17,5 ± 15,9 | 24,2 ± 16,5 | 10,0 ± 11,1 | < 0,001*** |
| Besserung nach Alkoholkonsum | 67 | 49 | 18 | < 0,001*** |
| Positive Familienanamnese | 128 | 82 | 46 | < 0,001*** |
| Frühere Diagnosestellung | | 72 | | |
| Frühere Tremormedikation | | 53 | | |
| Positiver Therapieeffekt | | 18 | | |

Die ET-Patienten wurden bzgl. der Merkmalsausprägung mit der Subgruppe der Patienten mit anderem Tremor (AT) verglichen. Angegeben wurden jeweils die absoluten Häufigkeiten (n) oder der Mittelwert ± Standardabweichung. Signifikante Unterschiede zeigten sich bei dem Alter zu Erkrankungsbeginn, der Erkrankungsdauer sowie der Besserung nach Alkoholkonsum und der Familienanamnese. m = männlich; w = weiblich.

3.1.1 Gesamtes Studienkollektiv

Insgesamt nahmen 212 Probanden, darunter 121 (57,1 %) Männer und 91 (42,9 %) Frauen an der Studie teil. Das durchschnittliche Alter lag bei $64,2 \pm 14,2$ Jahren (von 22 bis 90 Jahren). Alle Probanden berichteten über ein verstärktes Zittern einzelner Körperteile mit einem durchschnittlichen Erkrankungsbeginn im Alter von $46,7 \pm 21,6$ Jahren. Somit betrug die Erkrankungsdauer im Schnitt $17,5 \pm 15,9$ Jahre.

Nach der klinischen Untersuchung durch die drei geschulten Ärzte ergab sich gemäß den Klassifikationskriterien der TRIG folgende Verteilung (vgl. Abbildung 2): Ein definitiver ET konnte bei 106 Personen diagnostiziert werden, sieben weitere wiesen einen wahrscheinlichen ET auf. Unter den restlichen Probanden befanden sich 59 mit möglichen ET sowie 40 mit einer anderen Tremorerkrankung.

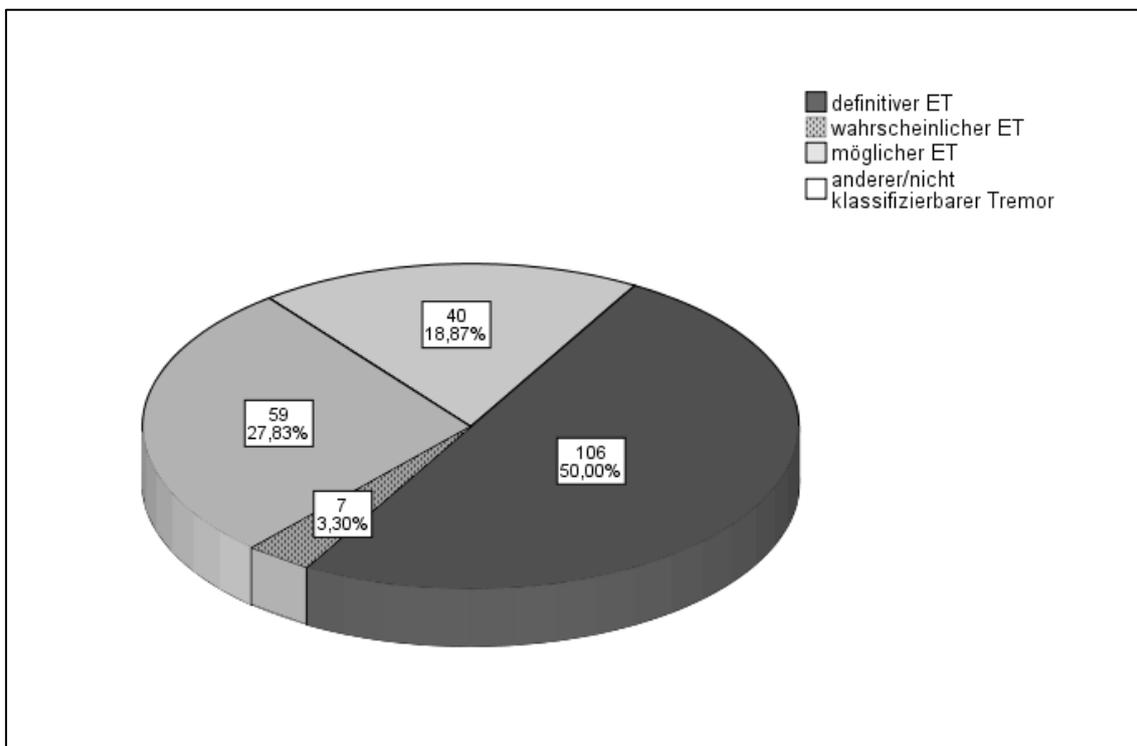
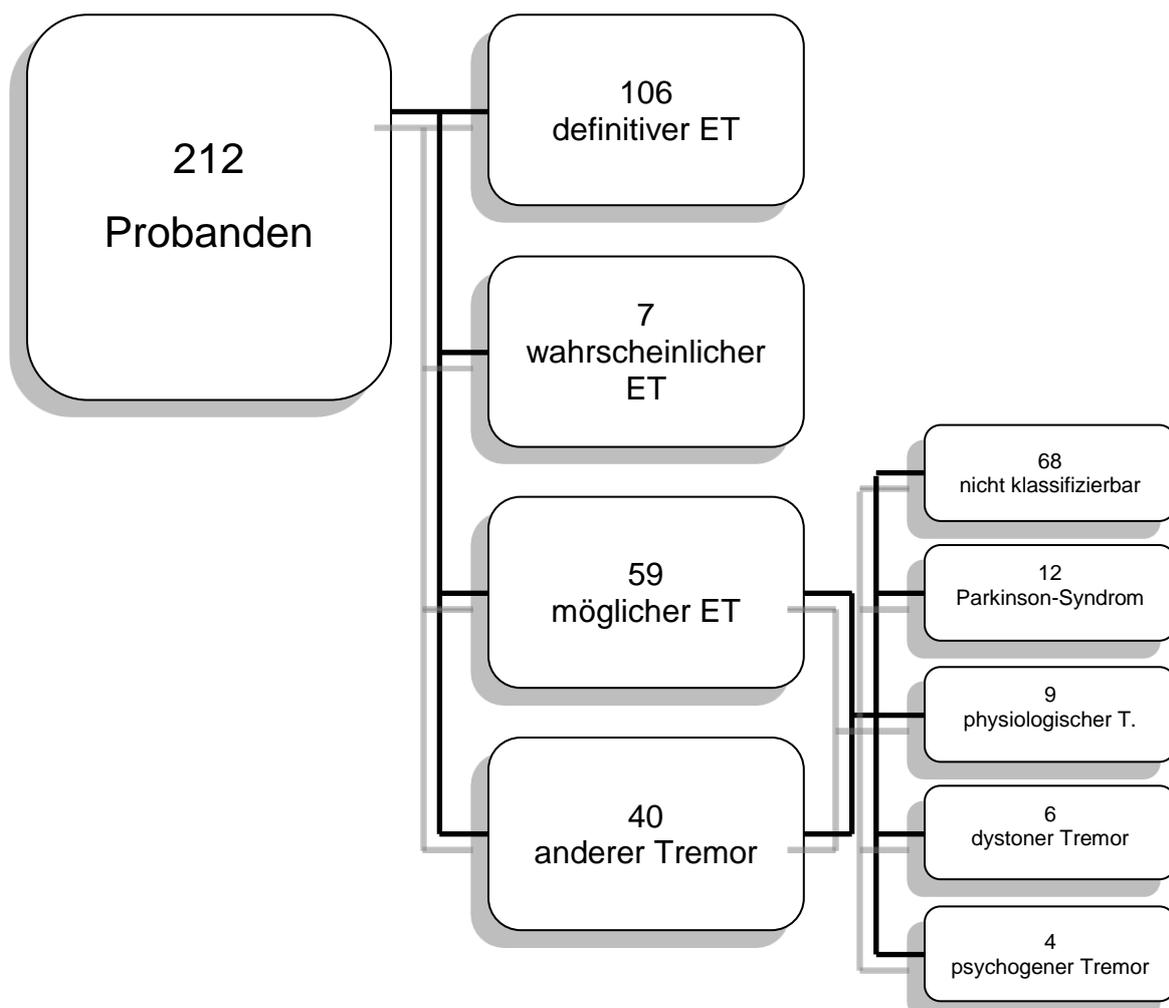


Abb. 2: Tremorklassifikation

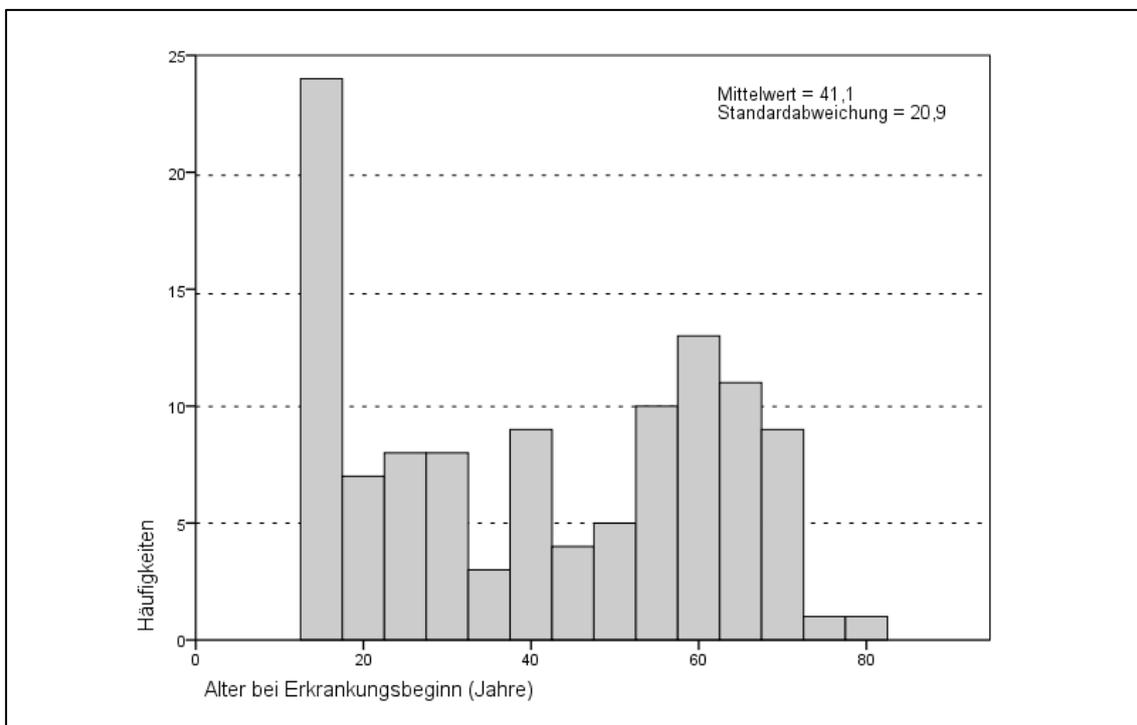
Unter den letztgenannten 99 Probanden ergaben sich zusätzlich zu einem möglichen ET oder als alleinige Diagnose folgende Tremorätiologien: Zwölf Patienten litten unter einem Parkinson-Syndrom, sechs unter einem dystonen, vier unter einem psychogenen sowie neun unter einem verstärkten physiologischen Tremor. Die restlichen 68 Tremorentitäten konnten anhand der klinischen Untersuchung nicht näher klassifiziert werden.

Für die weitere statistische Analyse wurden die Probanden mit definitiven und wahrscheinlichen ET zusammengefasst und als „Gruppe ET“ bezeichnet. Da ein möglicher ET laut TRIG Klassifikationskriterien (vgl. Abschnitt 2.2.1) auch andere neurologische Störungen umfassen kann, wurden diese Probanden der Gruppe mit anderer Tremorerkrankung zugeordnet („Gruppe AT“).



3.1.2 Subgruppe ET

Das Alter der 113 Probanden mit definitivem oder wahrscheinlichem ET (68 Männer und 45 Frauen) lag im Schnitt bei $65,2 \pm 13,9$ Jahren. Abbildung 3 zeigt einen zweigipfligen Erkrankungsbeginn im jungen Erwachsenenalter sowie um das sechste Lebensjahrzehnt (durchschnittlicher Erkrankungsbeginn im Alter von $41,1 \pm 20,9$ Jahren). Die Erkrankungsdauer reichte von drei bis 61 Jahren, im Mittel waren es $24,2 \pm 16,5$ Jahre. Im Vergleich zu den 106 Probanden mit definitivem ET ($25,5 \pm 16,2$ Jahre) erreichten die sieben Probanden mit wahrscheinlichem ET dabei einen deutlich niedrigeren Durchschnittswert ($4,1 \pm 1,6$ Jahre). Unterschiedliche Mittelwerte ergaben sich ebenfalls in Bezug auf das Alter zu Erkrankungsbeginn sowie der Gesamtpunktzahl auf der FTRS. In Bezug auf Geschlecht, Alter, Alkoholsensitivität und Familienanamnese (vgl. Tabelle 5) unterschieden sich die beiden Gruppen jedoch nicht signifikant, sodass diese für die analytische Statistik zusammengefasst wurden.



Die Abbildung zeigt einen zweigipfligen Erkrankungsbeginn um das zweite und sechste Lebensjahrzehnt

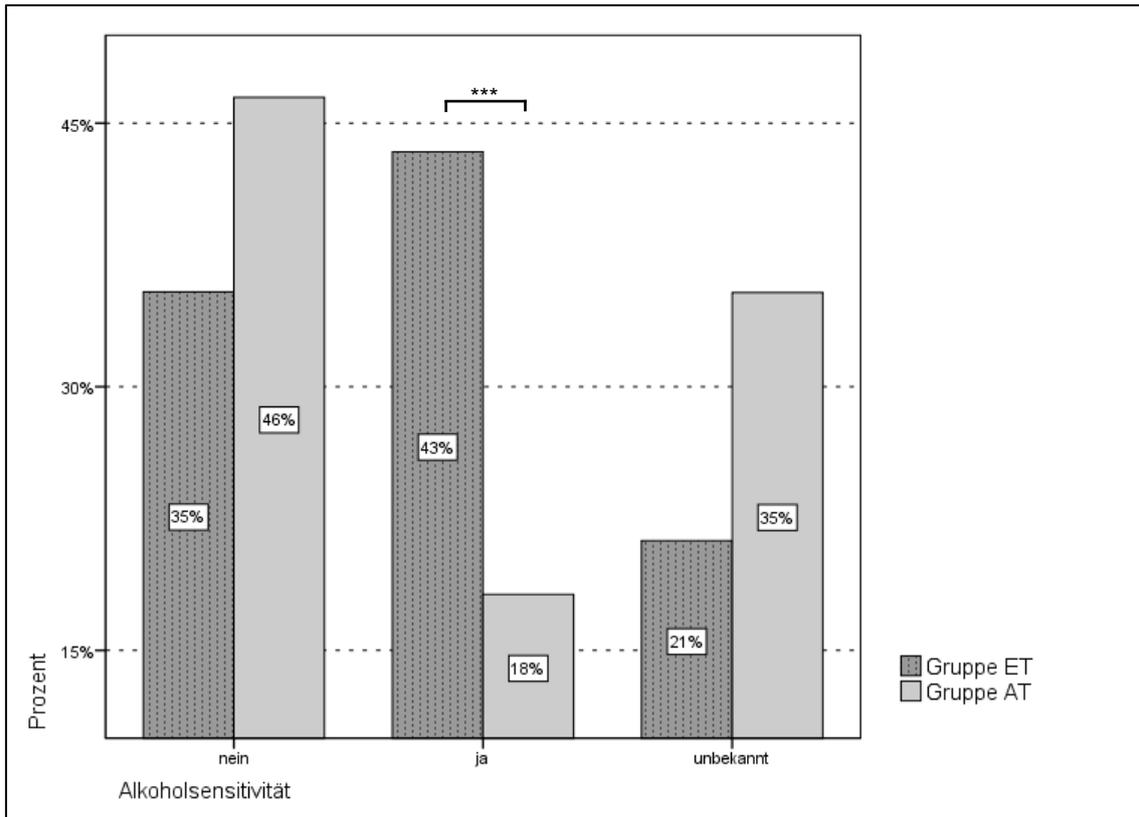
Abb. 3: Alter bei Erkrankungsbeginn

Tab. 5 Vergleich der deskriptiven Daten der Probanden mit definitiven und wahrscheinlichen ET

| | Definitiver ET | Wahrscheinlicher ET | p |
|---|----------------|---------------------|------------|
| n | 106 | 7 | |
| Geschlecht (m:w) | 65 : 41 | 3 : 4 | 0,334 |
| Alter (Jahre) | 65,0 ± 14,2 | 68,3 ± 7,4 | 0,952 |
| Erkrankungsbeginn (Jahre) | 39,5 ± 20,6 | 64,1 ± 7,5 | 0,003** |
| Erkrankungsdauer (Jahre) | 25,5 ± 16,2 | 4,1 ± 1,6 | < 0,001*** |
| Besserung nach Alkoholkonsum | 46 | 3 | 0,866 |
| Positive Familienanamnese | 75 | 7 | 0,244 |
| Tremorausprägung anhand der FTRS Gesamtpunktzahl | 38,5 ± 15,5 | 24,9 ± 7,2 | 0,014* |

Die Patienten mit definitivem ET wurden bzgl. der deskriptiven Daten mit der Gruppe der Patienten mit wahrscheinlichem ET verglichen. Angegeben wurden jeweils die absoluten Häufigkeiten (n) oder der Mittelwert ± Standardabweichung. Signifikante Unterschiede zeigten sich beim Alter zu Erkrankungsbeginn, der Erkrankungsdauer sowie den erreichten Punkten auf der FTRS. m = männlich; w = weiblich.

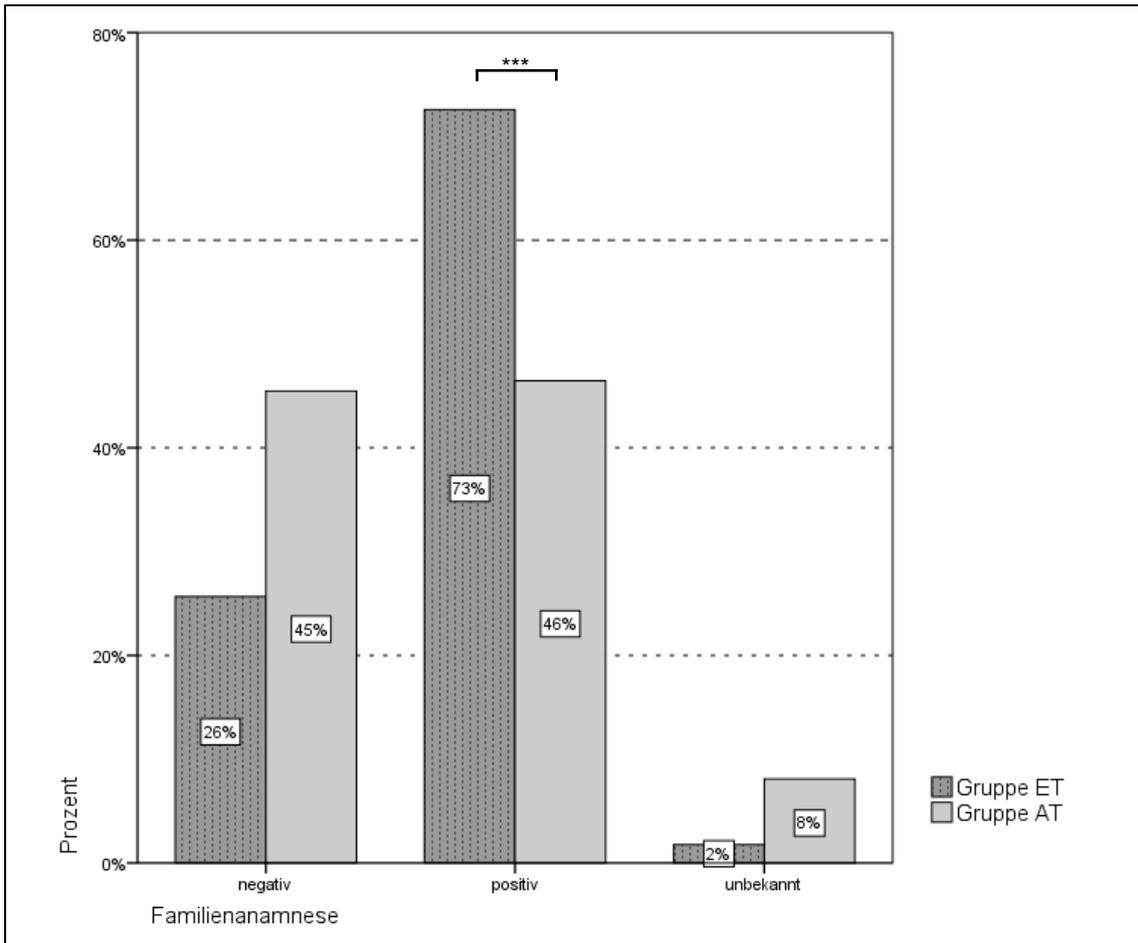
Eine Besserung des Tremors nach Alkoholkonsum gaben 49 (43 %) der Befragten an, 40 (40 %) verneinten dies, die restlichen 24 (21 %) Probanden konnten keine Aussage dazu machen. Abbildung 4 zeigt die prozentuale Verteilung der Alkoholsensitivität im Vergleich zu den Probanden mit möglichen ET oder anderer Tremorerkrankung (n = 99). Der dargestellte Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf eine Besserung des Tremors nach Alkoholkonsum erweist sich hierbei als hochsignifikant ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test). Nicht signifikant waren hingegen die Angaben bezüglich keiner oder unbekannter Alkoholsensitivität zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,588$ bzw. $p = 0,152$, Chi-Quadrat-Test).



Die Probanden mit ET gaben deutlich häufiger eine Besserung ihres Tremors nach Alkoholkonsum an. Dieser Unterschied erwies sich im Chi-Quadrat-Test als hochsignifikant (***) $p < 0,001$).

Abb. 4: Besserung des Tremors nach Alkoholkonsum

Anamnestisch berichteten insgesamt 82 (73 %) ET Probanden von Fällen mit ähnlicher Symptomatik in der direkten Verwandtschaft. Damit unterscheiden sich die Probanden mit definitiven oder wahrscheinlichen ET ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test) von den übrigen Studienteilnehmern. Kein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich in der Angabe einer negativen oder unbekannteren Familienanamnese ($p = 0,063$ bzw. $p = 0,058$, Chi-Quadrat-Test) (vgl. Abbildung 5).



*** hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Probanden mit ET und den Probanden mit einer anderen Tremorerkrankung in Bezug auf eine positive Familienanamnese

Abb. 5: Familienanamnese zur Tremorsymptomatik

3.2 Tremorcharakteristik der Gruppe ET

Mittels der FTRS erfolgte eine genauere Analyse der verschiedenen Tremorentitäten sowie des Schweregrades des Tremors.

3.2.1 Tremorlokalisierung

Anhand der FTRS (vgl. Anhang 9.3, Teil A) wurden die Häufigkeiten der von Tremor betroffenen Körperteile (obere und untere Extremitäten, Kopf und Stimme) erfasst. Alle Punktwerte über null wurden dabei als positiv gewertet. Eine Unterscheidung zwischen betroffener Seite oder Qualität des Tremors (Ruhe-, Halte- oder Intentionstremor) erfolgte nicht. Daraus ergaben sich für die Probanden mit definitivem oder wahrscheinlichem ET folgende Häufigkeiten: Alle 113 Personen litten unter einem Tremor der Hände bzw. Arme, bei 54 (48 %) weiteren war zusätzlich die Stimme betroffen. 47 (42 %) wiesen außerdem einen Tremor des Kopfes und 18 (16 %) einen Tremor der Beine auf (vgl. Abbildung 6).

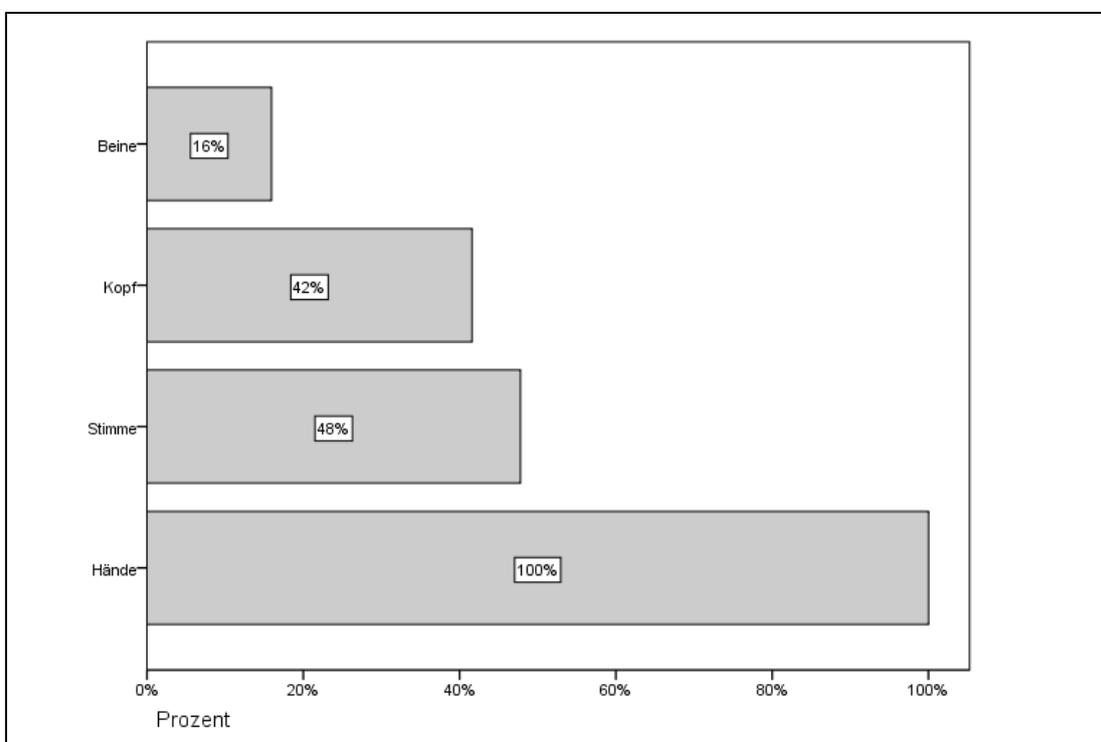


Abb. 6: Tremorlokalisierung

3.2.2 Klassifikation nach Aktivierungsbedingung des Tremors (Teil A)

Unterteilt nach Aktivierungsbedingung ergab sich bei der ET-Kohorte folgende Verteilung der Tremorformen: Alle Probanden wiesen einen Haltetremor auf, 106 (94 %) zudem einen Intentionstremor. Ein Ruhetremor fand sich lediglich bei 58 (51 %) Personen. Die im Teil A der FTRS errechneten Gesamtwerte für Ruhe-, Halte- und Intentionstremor ergaben dabei für die 113 Probanden die in der Tabelle 6 dargestellten Mittelwerte. Die höchsten Werte - bezogen auf den maximal erreichbaren Punktwert – erreichten die Probanden beim Intentionstremor (19 % der maximal erreichbaren Punkte).

Tab. 6: Gesamtwerte der FTRS (Teil A) für Ruhe-, Halte- und Intentionstremor der ET Gruppe

| | Ruhetremor | Haltetremor | Intentionstremor |
|-----------------------------------|------------|-------------|------------------|
| Maximal erreichbare Punkte | 32 | 28 | 20 |
| MW + SD | 1,3 ± 1,8 | 4,8 ± 2,3 | 3,7 ± 2,2 |
| % | 4 % | 17 % | 19 % |
| Intervall | [0;7] | [1;11] | [0;10] |

Die Mittelwerte (MW) der einzelnen Tremorformen wurden mit dem maximal erreichbaren Skalenwert prozentual verglichen. Dabei erzielten die Probanden mit ET (n = 113) die höchsten Werte beim Intentionstremor. SD = Standardabweichung.

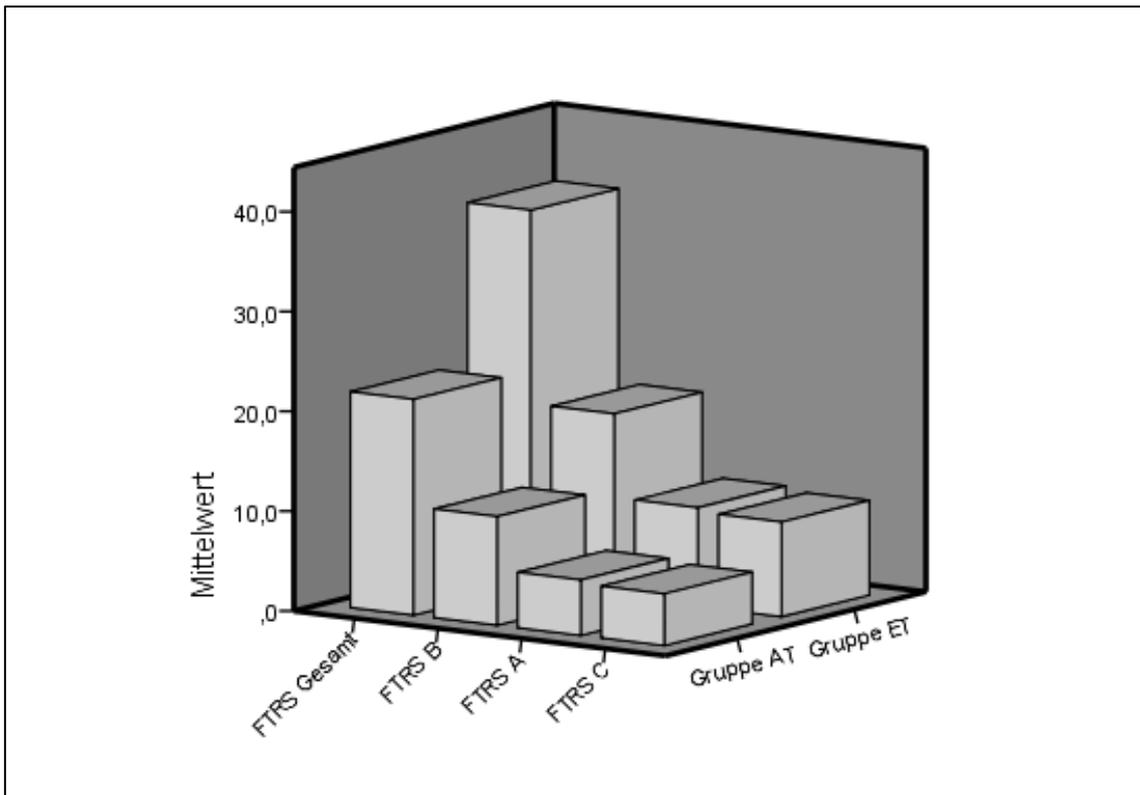
3.2.3 Tremorausprägung anhand der FTRS

Insgesamt erreichten die Probanden mit definitivem oder wahrscheinlichem ET im Mittel $37,7 \pm 15,5$ von 144 möglichen Punkten (26 %) auf der FTRS.

Betrachtet man die drei Teilbereiche der FTRS einzeln, zeigt sich, dass die größten Schwierigkeiten im Teil B auftraten (51 % des maximal erreichbaren Wertes). Die subjektive Beurteilung durch den Probanden selbst (Teil C) lag im Schnitt immerhin bei 34 % des Maximalwertes, die klinische Untersuchung (Teil A) erbrachte lediglich 12 %.

Die ET Gruppe erzielte in allen drei Teilbereichen signifikant höhere Punktwerte als die restlichen Probanden mit möglichem ET oder anderem Tremor (vgl. Abbildung 7). Die größte mittlere Differenz zeigte sich in der Bewältigung von

motorischen Aufgaben (Teil B) und lag bei 7,4 Punkten (21 %). Teil A und C wiesen jeweils eine mittlere Differenz von 4,3 Punkten (5 % und 15 % des Maximalwertes) auf (vgl. Tabelle 7).



Die Gruppe AT lag in allen Teilbereichen der FTRS hoch signifikant unter den Werten der Gruppe ET (Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,001$).

Abb. 7: FTRS-Scores der „Gruppe ET“ und „AT“

Tab. 7: Vergleich der Tremorausprägung zwischen der ET Gruppe und AT Gruppe anhand der FTRS

| | Gesamtgruppe (n=210 [†]) | ET (n=111 [†]) | AT (n=99) | p |
|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------|------------|
| FTRS A [0;80] | 7,9 ± 5,8 | 9,9 ± 5,3 12 % | 5,6 ± 5,4 7 % | < 0,001*** |
| FTRS B [0;36] | 14,8 ± 7,9 | 18,3 ± 7,1 51 % | 10,9 ± 7,0 30 % | < 0,001*** |
| FTRS C [0;28] | 7,5 ± 5,8 | 9,5 ± 5,8 34 % | 5,2 ± 4,9 19 % | < 0,001*** |
| FTRS Gesamt [0;144] | 30,1 ± 17,4 | 37,7 ± 15,5 26 % | 21,6 ± 15,5 15 % | < 0,001*** |

Mittelwert ± Standardabweichung der Gesamtskala sowie der Subskalen wurden für die Gesamtgruppe und die Subgruppen der Patienten mit ET und mit anderem Tremor (AT) angegeben. Die ET Gruppe erreichte dabei in allen Skalen signifikant höhere Werte.

[†] 2 Probanden konnten die Aufgaben der FTRS nicht vollständig bearbeiten und wurden aus der Datenanalyse ausgeschlossen.

3.2.4 Korrelationen der Tremorqualität und –ausprägung

Innerhalb der Gruppe ET wurden sowohl Verteilungshäufigkeit und mittlerer Punktwert der Tremorqualität - unterteilt nach Aktivierungsbedingung - als auch die erzielten Werte in der FTRS und deren Subskalen (Teil A – C) auf Zusammenhänge mit dem Alter, dem Alter zu Erkrankungsbeginn, der Tremordauer und einer positiven Familienanamnese untersucht (vgl. Tabelle 8).

Die Probanden, die einen Ruhe- oder Intentionstremor aufwiesen, unterschieden sich weder im Alter, Erkrankungsbeginn und Tremordauer noch in der Anzahl der familiären Fälle von den übrigen Probanden.

Mit steigendem Alter und Tremordauer zeigte sich eine signifikant höhere Ausprägung des Haltetremors. Die Punktwerte des Ruhe- und Intentionstremors korrelierten hingegen nicht mit den demographischen Daten der Probanden. Allerdings zeigte sich zwischen allen drei Tremorqualitäten ein positiver Zusammenhang, insbesondere zwischen Halte- und Intentionstremor (vgl. Tabelle 9).

Ebenso wiesen der Gesamtwert der FTRS sowie die Einzelwerte der Teilbereiche A und B eine positive Korrelation mit Alter und Tremordauer auf.

Tab. 8: Zusammenhänge der Tremorqualität und –ausprägung mit den demographischen und klinischen Daten

| | | | Alter | Erkrankungs- -beginn | Tremordauer | Familien- anamnese |
|------------|-----------------------------|---|----------|-------------------------|-------------|-----------------------|
| Punktwert | FTRS A | r | 0,214* | - 0,034 | 0,189* | |
| | | p | 0,024 | 0,724 | 0,047 | 0,755 |
| | FTRS B | r | 0,335*** | 0,037 | 0,218* | |
| | | p | < 0,001 | 0,701 | 0,022 | 0,086 |
| Punktwert | FTRS C | r | 0,178 | 0,027 | 0,085 | |
| | | p | 0,062 | 0,775 | 0,374 | 0,820 |
| Punktwert | FTRS gesamt | r | 0,282** | 0,003 | 0,211* | |
| | | p | 0,003 | 0,978 | 0,026 | 0,296 |
| Häufigkeit | Ruhetremor (n=58) | p | 0,175 | 0,512 | 0,975 | 0,424 |
| | Haltetremor (n=113) | p | nb | nb | nb | nb |
| | Intentionstremor (n=106) | p | 0,297 | 0,853 | 0,596 | 0,298 |
| Punktwert | Ruhetremor | r | 0,184 | 0,050 | 0,049 | |
| | | p | 0,052 | 0,599 | 0,605 | 0,479 |
| | Haltetremor | r | 0,221* | - 0,031 | 0,192* | |
| | | p | 0,019 | 0,746 | 0,042 | 0,616 |
| | Intentionstremor | r | 0,156 | - 0,021 | 0,162 | |
| | | p | 0,099 | 0,828 | 0,087 | 0,860 |

Sowohl die Tremorausprägung als auch die Verteilungshäufigkeit und die erreichten Punktwerte der unterschiedlichen Tremorformen wurden mit dem Alter, dem Alter zu Erkrankungsbeginn, der Tremordauer und der Familienanamnese verglichen. Bei Spearman-Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient r sowie das Signifikanzniveau p angegeben, bei Vergleichen mittels Mann-Whitney-U-Test oder Chi-Quadrat-Test nur das Signifikanzniveau p . Signifikante Zusammenhänge sind entsprechend markiert. N = Anzahl der bewerteten Probanden; nb = nicht berechenbar.

Tab. 9: Korrelationen der 3 Tremorqualitäten

| | | Haltetremor | Intentionstremor |
|-------------|---|-------------|------------------|
| Ruhetremor | r | 0,518 | 0,515 |
| | p | < 0,001*** | < 0,001*** |
| Haltetremor | r | | 0,683 |
| | p | | < 0,001*** |

Angegeben wurden die Spearman-Korrelationskoeffizienten r sowie das Signifikanzniveau p . Für alle drei Tremorqualitäten ergaben sich hoch signifikante Korrelationen mit hoher Effektstärke.

3.2.5 Unterschiede zur Gruppe AT

Halte- und Intentionstremor der ET-Kohorte unterschieden sich sowohl in der Häufigkeit als auch dem erzielten Punktwert von den übrigen Probanden (N=99) mit möglichem ET oder anderer Tremorentität (Chi-Quadrat-Test: Haltetremor: $p = 0,002$; Intentionstremor: $p < 0,001$). Beim Ruhetremor lag kein signifikanter Unterschied vor ($p = 0,149$) (vgl. Tabelle 10).

Tab. 10: Vergleich der Verteilungshäufigkeit sowie Intensität des Ruhe-, Halte- und Intentionstremors

| | | ET (n=113) | AT (n=99) | p |
|-------------------------|-------------|---------------|---------------|------------|
| Ruhetremor | n | 58 | 41 | 0,149 |
| | MW \pm SD | 1,3 \pm 1,8 | 1,1 \pm 1,9 | < 0,200 |
| Haltetremor | n | 113 | 91 | 0,002** |
| | MW \pm SD | 4,8 \pm 2,3 | 2,5 \pm 2,2 | < 0,001*** |
| Intentionstremor | n | 106 | 74 | < 0,001*** |
| | MW \pm SD | 3,7 \pm 2,2 | 2,0 \pm 2,1 | < 0,001*** |

Die ET-Patienten wurden bzgl. der Tremorqualität mit der Subgruppe der Patienten mit anderem Tremor (AT) verglichen. Angegeben wurden jeweils die absoluten Häufigkeiten (n) und der Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD). Signifikante Unterschiede zeigten sich bei Halte- und Intentionstremor.

3.3 Analyse der Testgüte

Anhand der Aufzeichnungen von 206 Probanden wurden Trennschärfe, interne Konsistenz sowie Inter- und Intrarater-Reliabilität bestimmt. Die Bewertung der einzelnen motorischen Aufgaben erfolgte dabei zu zwei verschiedenen Zeitpunkten: am Tag der klinischen Untersuchung („Zeitpunkt 1“) bewertete jeweils nur der untersuchende Arzt die Aufgaben. Ein halbes Jahr später („Zeitpunkt 2“) erfolgte das Rating aller 206 Aufzeichnungen durch alle drei Ärzte sowie einer Medizinstudentin.

3.3.1 Trennschärfe (korrigierte Item-Skala-Korrelation)

Die korrigierte Item-Skala-Korrelation als Maß für die Trennschärfe lag bei der Gesamtbewertung der FTRS zum Zeitpunkt 2 zwischen 0,921 – 0,938. Insgesamt zeigten sich in allen Bereichen (Item A - C) ähnlich hohe Korrelationen der Bewertung eines einzelnen Raters mit der mittleren Bewertung der übrigen Rater (vgl. Tabelle 11).

Tab. 11: Korrigierte Item-Skala-Korrelationen als Maß für die Trennschärfe

| | Anzahl der ausgewerteten Items | MW + SD | Korrigierte Item-Skala-Korrelation |
|---|-----------------------------------|------------|------------------------------------|
| Gesamtbewertung FTRS (Themenbereich A-C) | | | |
| Rater 1 | 206 | 12,9 ± 5,2 | 0,938 |
| Rater 2 | | 14,7 ± 5,0 | 0,930 |
| Rater 3 | | 10,6 ± 5,5 | 0,933 |
| Rater 4 | | 10,9 ± 5,7 | 0,921 |
| Themenbereich A – Handschrift (Item a) | | | |
| Rater 1 | 206 | 1,0 ± 1,0 | 0,854 |
| Rater 2 | | 1,5 ± 1,0 | 0,813 |
| Rater 3 | | 1,1 ± 1,0 | 0,828 |
| Rater 4 | | 0,7 ± 1,0 | 0,862 |
| Themenbereich B – Spiralen (Item ar, al, br, bl) | | | |
| Rater 1 | 206 | 7,9 ± 3,2 | 0,927 |
| Rater 2 | | 8,5 ± 3,0 | 0,919 |
| Rater 3 | | 6,1 ± 3,2 | 0,930 |
| Rater 4 | | 6,8 ± 3,3 | 0,910 |
| Themenbereich C – Linien (Item cr, cl) | | | |
| Rater 1 | 206 | 4,0 ± 1,5 | 0,854 |
| Rater 2 | | 4,6 ± 1,5 | 0,886 |
| Rater 3 | | 3,4 ± 1,6 | 0,889 |
| Rater 4 | | 3,4 ± 1,7 | 0,876 |

Für alle vier Rater wurde der Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) sowie die korrigierte Item-Skala-Korrelationen angegeben. Es ergaben sich in allen Bereichen Trennschärfen > 0,8.

3.3.2 Interne Konsistenz (Cronbach's Alpha)

Die zum Zeitpunkt der Untersuchung durchgeführte Gesamtbewertung auf der FTRS (Teil B) weist eine hohe interne Konsistenz auf (Cronbach's Alpha = 0,941; vgl. Tabelle 12). Vergleicht man die Bewertungen der einzelnen Rater getrennt ergeben sich im Pre- bzw. Retest Werte zwischen 0,926 – 0,946.

Tab. 12: Interne Konsistenz der FTRS

| | Cronbach's Alpha der Gesamtbewertung der FTRS | Anzahl der Items |
|-------------------------|---|------------------|
| Pretest (n= 206) | | |
| | 0,941 | 7 |
| Pretest | | |
| Rater 1 (n=52) | 0,946 | |
| Rater 2 (n=95) | 0,926 | 7 |
| Rater 3 (n=59) | 0,944 | |
| Retest (n= 206) | | |
| Rater 1 | 0,941 | |
| Rater 2 | 0,931 | |
| Rater 3 | 0,934 | 7 |
| Rater 4 | 0,944 | |

Cronbach's Alpha lag sowohl bei der erstmaligen Bewertung der FTRS als auch ein halbes Jahr später > 0,9. N = Anzahl der bewerteten Skalen.

3.3.3 Interrater-Reliabilität

Die IRR wurde anhand der Bewertungen durch vier verschiedene Rater (ein Facharzt für Neurologie (Rater 1), 2 Assistenzärzte (Rater 2 und 3), eine Medizinstudentin (Rater 4)) ein halbes Jahr nach klinischer Untersuchung der Probanden berechnet. Die mittlere Gesamtbewertung der Rater ist in Tabelle 13 dargestellt. Für die Gesamtbewertung aller Rater ergab sich dabei ein ICC von 0,940, die Bewertung der drei neurologisch tätigen Ärzte lag mit 0,916 knapp darunter (vgl. Tabelle 14).

Tab. 13: Mittlere Gesamtbewertung für Rater 1 bis 4

| | MW \pm SD |
|----------------|----------------|
| Rater 1 | 12,9 \pm 5,2 |
| Rater 2 | 14,7 \pm 5,0 |
| Rater 3 | 10,6 \pm 5,5 |
| Rater 4 | 10,9 \pm 5,7 |

Angegeben sind Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) der einzelnen Rater zu Zeitpunkt 2.

Tab. 14: Intraklassen-Koeffizient als Maß für die Interrater-Reliabilität

| | ICC |
|--------------------------------|-------|
| Retest (alle) | 0,940 |
| Retest (nur Neurologen) | 0,916 |

Die Interrater-Reliabilität lag unter den neurologischen Ärzten als auch der Gesamtgruppe $> 0,9$.

3.3.4 Intrarater-Reliabilität

Die Test-Retestreliabilität, sinngemäß als Intrarater-Reliabilität bezeichnet, wurde mittels Vergleichs der Gesamtbewertungen zum Zeitpunkt der Untersuchung und ein halbes Jahr danach bestimmt. Da die klinische Untersuchung der Probanden lediglich durch einen Arzt durchgeführt wurde, ergaben sich jeweils unterschiedlich große Stichproben. Tabelle 15 zeigt die Mittelwerte der ersten und zweiten Bewertung. Für die Intrarater-Reliabilität ergaben sich dabei Werte zwischen 0,934 und 0,951.

Tab. 15: Mittelwerte sowie Intraklassen-Korrelationen für Rater 1 bis 3

| | MW \pm SD Pretest | MW \pm SD Retest | ICC |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------|
| Rater 1 (n=52) | 10,4 \pm 6,6 | 12,2 \pm 5,9 | 0,949 |
| Rater 2 (n=95) | 14,3 \pm 5,3 | 15,4 \pm 4,7 | 0,951 |
| Rater 3 (n=59) | 11,1 \pm 6,5 | 10,2 \pm 5,6 | 0,934 |

Angegeben sind Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) der einzelnen Rater zu Zeitpunkt 1 und 2. Es ergaben sich Test-Retestreliabilitäten $> 0,9$.

3.4 Ergebnisse der neuropsychologischen Testverfahren

Der folgende Abschnitt bezieht sich auf die Ergebnisse der ET Probanden in den einzelnen neuropsychologischen Testbatterien. Die erzielten Rohwerte wurden mit den Mittelwerten einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Zudem wurden, falls für die Eichstichprobe gegeben, Alters- und Geschlechterverteilung verglichen. Für die ET Gruppe separat, wurden die Punktwerte auf Unterschiede zwischen Männern und Frauen sowie Korrelationen mit den demographischen Daten (Alter, Alter bei Krankheitsbeginn und Tremordauer) und dem FTRS-Wert – als Maß für die Tremorstärke – untersucht (vgl. Tabelle 26). Ein weiterer Abschnitt behandelt außerdem die Korrelationen der verschiedenen Testergebnisse untereinander (vgl. Abschnitt 3.4.9).

3.4.1 FAB

Tabelle 16 zeigt die Rohwerte der FAB sowohl für die Probanden als auch die Eichstichprobe.

Tab. 16: Ergebnisse der FAB

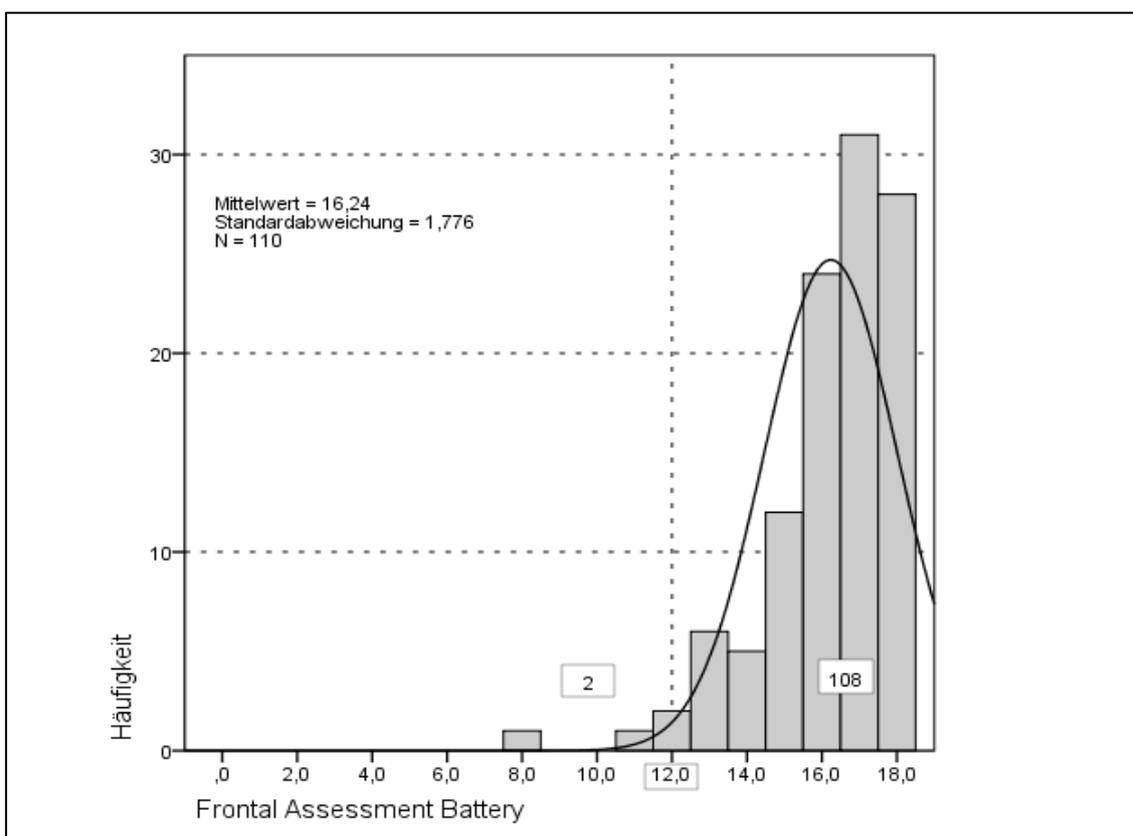
| | Gruppe ET (n=110) | Eichstichprobe (n=42) [63] | Mittlere Differenz | 95% Konfidenzintervall | p | Korr. p |
|--------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------|---------|
| FAB | 16,2 ± 1,8 | 17,3 ± 0,8 | - 1,06 | - 1,48 - 0,65 | < 0,001 | < 0,001 |
| Alter | 65,2 ± 14,1 | 58,0 ± 14,4 | 7,2 | 1,97 12,41 | 0,008 | |

Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung für den FAB-Rohwert sowie das Alter der beiden Stichproben. Dabei ergaben sich signifikant unterschiedliche Mittelwerte. N = Anzahl der Probanden; korr. p = korrigiertes p nach Bonferroni-Holm-Korrektur.

Beim direkten Vergleich der Rohwerte zeigt sich, dass die Probanden mit ET niedrigere Werte (mittlere Differenz = - 1,06) erzielten, folglich kognitiv beeinträchtigt sind. Dieser Unterschied erwies sich im t-Test für unverbundene Stichproben als höchst signifikant ($p < 0,001$).

Betrachtet man allerdings die Altersverteilung der beiden Gruppen sind die ET Probanden im Mittel 7,2 Jahre älter als die gesunde Kontrollgruppe. Angaben zur Geschlechterverteilung der Eichstichprobe lagen nicht vor. Zwischen den Männern und Frauen unserer ET Gruppe fanden sich aber keine signifikanten Unterschiede im erreichten Punktwert ($p = 0,101$; Mann-Whitney-U-Test). Ein höheres Alter der Patienten korrelierte allerdings mit niedrigeren Rohwerten (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r = -0,407$, $p < 0,001$). Ein schwacher Einfluss zeigte sich auch für das Alter zu Erkrankungsbeginn ($r = -0,248$, $p = 0,009$). Erkrankungsdauer und Tremorausprägung – gemessen anhand des FTRS-Gesamtwertes – korrelierten nicht signifikant mit der FAB-Skala.

Die graphische Verteilung der Skalenwerte unserer Probanden ist in Abbildung 8 dargestellt. Lediglich 2 Probanden mit ET lagen unter einem Cut-off-Wert von 12 Punkten.



2 Probanden lagen unter einen Cut-off-Wert von 12 Punkten.

Abb. 8: Rohwerte der FAB

3.4.2 PANDA

Tab. 17: Ergebnisse des PANDA

| | Gruppe ET (n=110) (65 m : 45 w) | Eichstichprobe (n=108) (50 m : 58 w) [70] | Mittlere Differenz | 95% Konfidenzintervall | | p | korr. p |
|----------------------------|---------------------------------------|---|-----------------------|---------------------------|--------|---------|---------|
| PANDA, kognitiv | 19,3 ± 5,6 | 23,6 ± 5,4 | - 4,3 | - 5,79 | - 2,86 | < 0,001 | < 0,001 |
| PANDA, Stimmung | 2 [0; 6] | 1,5 [0; 6] | | | | | |
| Alter | 65,2 ± 14,1 | 60,3 ± 9,9 | 4,9 | 1,63 | 8,15 | 0,003 | |

Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung für den kognitiven Teil des PANDA sowie das Alter der beiden Stichproben. Es ergaben sich jeweils signifikant unterschiedliche Mittelwerte. Bei den Stimmungsfragen erfolgte lediglich ein direkter Vergleich der Mediane [Punktintervalle]. N = Anzahl der Probanden; m = männlich; w = weiblich; korr. p = korrigiertes p nach Bonferroni-Holm-Korrektur.

Die Probanden mit ET erreichten im PANDA im Mittel 19,3 Punkte und liegen damit im Normalbereich der kognitiven Funktion. Dennoch lagen sie mit 4 Punkten signifikant unter der gesunden Kontrollgruppe ($p < 0,001$) (vgl. Tabelle 17).

Beim Vergleich der beiden Gruppen ergab sich eine insgesamt um 5 Jahre jüngere Kontrollgruppe ($p = 0,003$) sowie ein höherer Frauenanteil ($p = 0,006$; Chi-Quadrat-Anpassungstest).

Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den erreichten Werten der männlichen und weiblichen ET Probanden festgestellt werden ($p = 0,333$; Mann-Whitney-U-Test).

Obwohl die Rohwerte der Probanden altersentsprechend transformiert wurden, ergab sich ein signifikanter - wenn auch mit niedrigen Effekt - Zusammenhang mit dem Alter der Probanden (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r = -0,294$; $p = 0,002$). Auch das Alter bei Krankheitsbeginn (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r = -0,209$, $p = 0,029$) und der FTRS-Score (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r = -0,386$, $p < 0,001$) wiesen niedrig bis mäßig hohe Korrelationen auf.

Vergleicht man die fünf Subtests des PANDAs, zeigten sich die größten Schwierigkeiten der Probanden in der *Verzögerten Abfrage*. Hier wurde im Schnitt nur die Hälfte der maximal erreichbaren Punktzahl erreicht. Die besten Ergebnisse erzielten die Probanden beim richtigen Ordnen von Zahlenreihen (Aufgabe *Arbeitsgedächtnis*) (vgl. Tabelle 18).

Tab. 18: Ergebnisse der fünf Subtests des PANDA

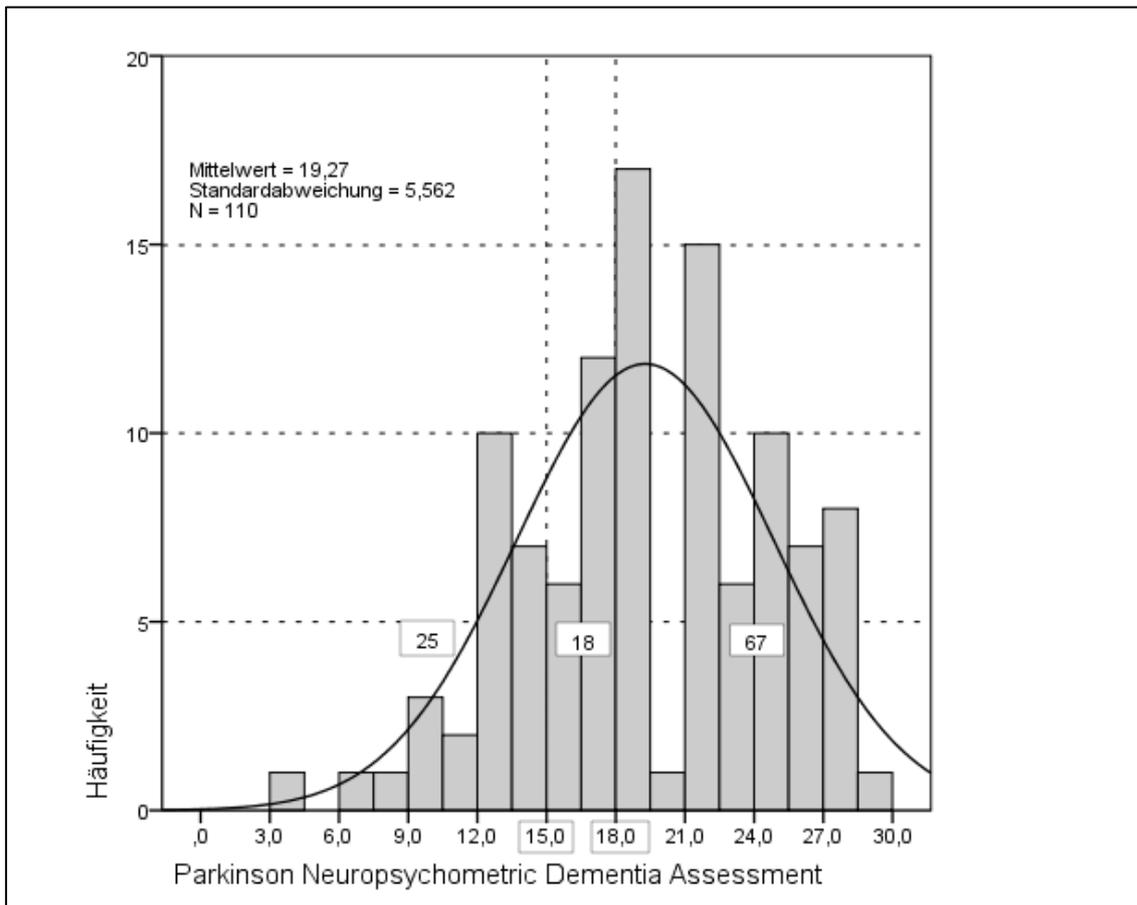
| | Maximalwert | Gruppe ET (n=110) | % |
|--|-------------|-------------------|------|
| Paarassoziationslernen | 5 | 2,9 ± 1,8 | 58 % |
| Wortflüssigkeit | 7 | 4,8 ± 1,4 | 69 % |
| Räumliches Vorstellungsvermögen | 5 | 3,0 ± 1,5 | 60 % |
| Arbeitsgedächtnis | 6 | 5,1 ± 1,2 | 85 % |
| Verzögerte Abfrage | 7 | 3,5 ± 2,6 | 50 % |

Die Mittelwerte der einzelnen Subtests wurden mit dem maximal erreichbaren Punktwert prozentual verglichen. N = Anzahl der Probanden.

In Abbildung 9 ist die Verteilung der kognitiven Beeinträchtigung dargestellt. Über die Hälfte der Probanden (61 %) erreichte Punktwerte im Normbereich (≥ 18 Punkte). 16 % zeigten eine leichte kognitive Dysfunktion (Punktwert zwischen 15 – 17) und bei 23 % lag eine starke kognitive Beeinträchtigung (< 15 Punkte) vor.

Im Stimmungsteil des PANDA lag der Median der ET Probanden geringfügig über dem der Kontrollgruppe, aber dennoch im Normbereich. Eine depressive Symptomatik kann bei mehr als vier Punkten angenommen werden. Dies erreichten allerdings nur 8 (7 %) Probanden. 4 Probanden lagen im Normbereich des kognitiven PANDA-Tests. Bei jeweils 2 Probanden zeigte sich eine milde bzw. starke Beeinträchtigung der kognitiven Leistung. Damit lag der Anteil der normwertigen Ergebnisse mit 50 % geringfügig unter dem der Gesamtgruppe. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem erreichten Wert der Stimmungsfragen und dem der kognitiven Subtests des PANDA

konnte nicht ermittelt werden (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r = -0,055$; $p = 0,571$).



18 Probanden zeigte eine leichte, 25 eine schwere kognitive Beeinträchtigung.

Abb. 9: Rohwerte des PANDAs

3.4.3 SF-36

Tabelle 19 zeigt die Mittelwerte der Vergleichsgruppen in den einzelnen Domänen des SF-36-Fragebogens. Zur besseren Veranschaulichung werden für die gesunde Kontrollstichprobe nur die Werte der Gesamtgruppe angegeben. Der Vergleich der Gruppen mittels 1-Stichproben t-Test erfolgte allerdings nach Zuordnung geschlechts- und altersspezifischer Normdaten.

Tab. 19: Ergebnisse der acht Subskalen des SF-36

| | Gruppe ET (n=110) (65m : 45w) | Eichstich- probe [†] [72] | Mittlere Differenz ^{††} | 95% Konfidenzintervall | p | Korr. p |
|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------|---------|
| SF-36 körperliche Subskalen | | | | | | |
| KöFu | 75,4 ± 23,1 | 85,7 ± 22,1 | - 2,4 | - 1,77 6,63 | 0,254 | 0,763 |
| KöRo | 63,9 ± 40,4 | 83,7 ± 31,7 | - 9,1 | - 16,89 - 1,41 | 0,021 | 0,105 |
| Schm | 69,7 ± 27,6 | 79,1 ± 27,4 | - 1,6 | - 6,74 3,48 | 0,529 | 1,058 |
| AGes | 61,0 ± 18,1 | 68,1 ± 20,2 | - 1,0 | - 2,51 4,56 | 0,567 | 0,567 |
| SF-36 Psychische Subskalen | | | | | | |
| Vita | 54,7 ± 17,6 | 63,3 ± 18,5 | - 4,8 | - 8,22 - 1,37 | 0,006 | 0,045 |
| SoFu | 75,9 ± 24,4 | 88,8 ± 18,4 | - 10,2 | - 14,89 - 5,59 | < 0,001 | < 0,001 |
| EmRo | 70,6 ± 40,6 | 90,4 ± 25,6 | - 16,6 | - 24,28 - 8,87 | < 0,001 | < 0,001 |
| Psyc | 63,9 ± 18,7 | 73,9 ± 16,4 | - 10,2 | - 13,73 - 6,68 | < 0,001 | < 0,001 |

Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung für die Subskalen des SF-36. Nach Bonferroni-Holm-Korrektur ergaben sich signifikante Differenzen in den psychischen Subskalen.

N = Anzahl der Probanden; korr. p = korrigiertes p nach Bonferroni-Holm-Korrektur; KöFu = Körperliche Funktionsfähigkeit; KöRo = körperliche Rollenfunktion; Schm = körperliche Schmerzen; AGes = allgemeine Gesundheitswahrnehmung; Vita = Vitalität; SoFu = soziale Funktionsfähigkeit; EmRo = emotionale Rollenfunktion; Psyc = psychisches Wohlbefinden

[†] Gruppengröße variiert zwischen 2855 und 2911; ^{††} Mittlere Differenz der ET Gruppe nach Vergleich mit geschlechts- und altersspezifischen Referenzwerten

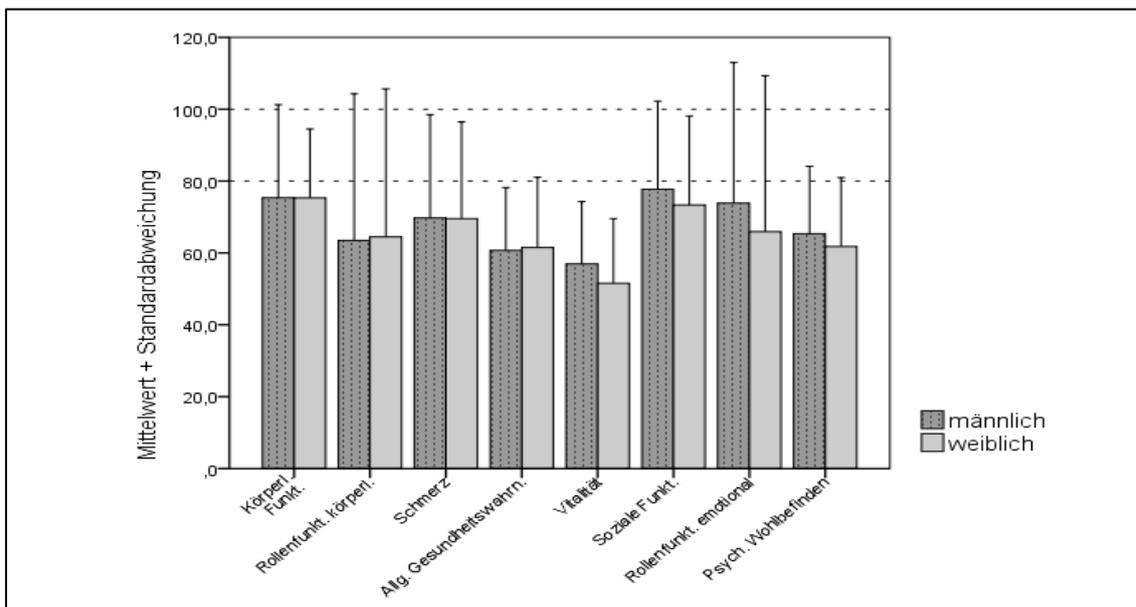
Tabelle 19 zeigt, dass die Probanden mit ET in allen acht Skalen niedrigere Werte im Sinne einer schlechteren Lebensqualität als die gesunde Kontrollgruppe erreichten. Statistisch signifikante Unterschiede (nach Bonferroni-Holm-Korrektur) ergaben sich dabei allerdings nur für die vier psychischen Skalen ($p \leq 0,05$). Am größten war dieser Unterschied in der Skala *Emotionale Rollenfunktion (EmRo)* (mittlere Differenz = - 16,6). Diese Skala misst die Beeinträchtigung der Arbeit oder anderer alltäglichen Aufgaben durch

emotionale Probleme. Die Skalen *Soziale Funktionsfähigkeit (SoFu)* und *Psychisches Wohlbefinden (Psync)* lagen mit je 10 Punkten Differenz direkt dahinter. Die Probanden fühlten sich dementsprechend in ihren normalen sozialen Aktivitäten sowie ihrer allgemeinen psychischen Gesundheit eingeschränkt.

Obwohl der Gruppenunterschied in der Skala *Körperliche Rollenfunktion (KöRo)* nach Bonferroni-Holm-Korrektur keine statistische Signifikanz mehr erreichte, lagen die Probanden, die an einem ET leiden, 9 Punkte unter den Gesunden.

Die geringsten Unterschiede fanden sich in den körperlichen Skalen *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGes)*, *Körperliche Schmerzen (Schm)* und *Körperliche Funktionsfähigkeit (KöFu)*.

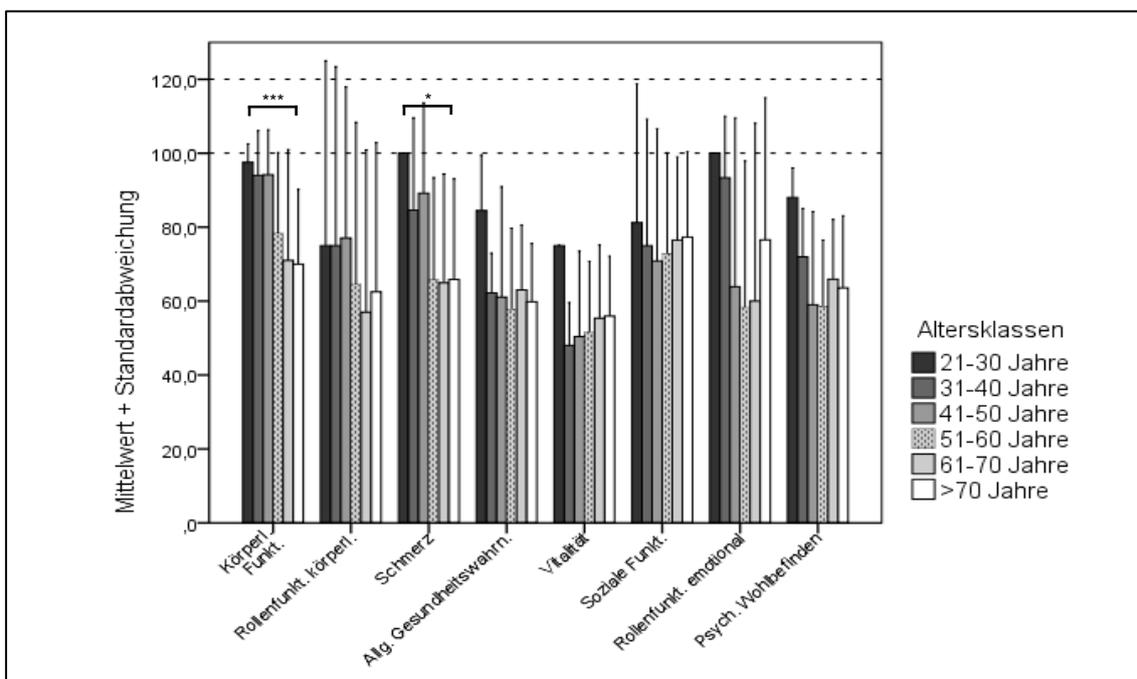
Abbildung 10 zeigt die Mittelwerte in den Skalen für Männer und Frauen. Vor allen in den psychischen Skalen ergaben sich höhere Werte für männliche Probanden. Die größte Differenz zeigte sich in der *Emotionalen Rollenfunktion* (mittlere Differenz = 7,9). Im U-Test nach Mann-Whitney erreichten die einzelnen Mittelwertunterschiede jedoch kein signifikantes Niveau ($p > 0,05$).



Die einzelnen Mittelwertsunterschiede zwischen Männern und Frauen erwiesen sich als nicht signifikant

Abb. 10: Mittelwerte der SF-36 Subskalen für Männer und Frauen

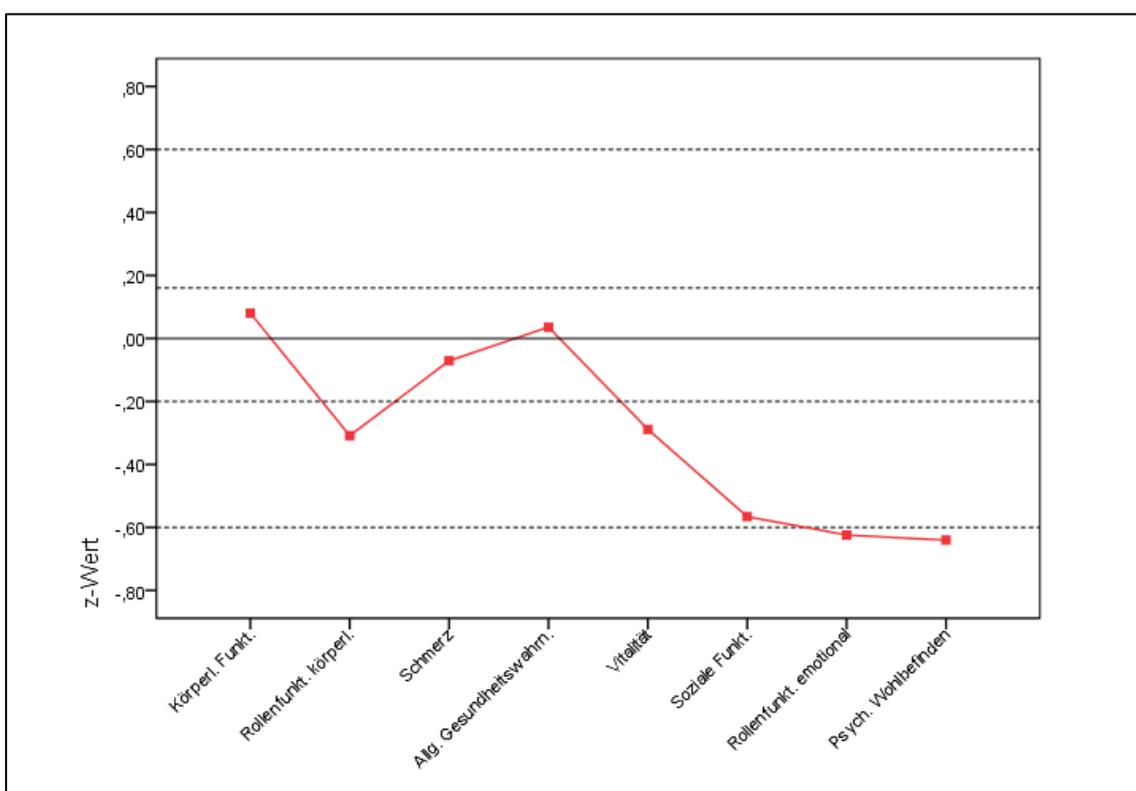
Auch wenn die jüngeren Probanden tendenziell höhere Werte erreichten, konnte eine signifikante Beeinträchtigung mit zunehmendem Alter lediglich in den Skalen *Körperliche Funktionsfähigkeit* (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r = -0,459$, $p < 0,001$) und *Schmerz* (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r = -0,238$, $p = 0,012$) festgestellt werden (vgl. Abbildung 11). Hier zeigte sich außerdem eine negative Korrelation mit dem Alter bei Krankheitsbeginn (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r = -0,362$, $p < 0,001$ bzw. $r = -0,192$, $p = 0,045$). Ein Vergleich der Tremordauer mit den einzelnen Skalen ergab keinen signifikanten Zusammenhang. Erwartungsgemäß entsprach ein höherer Wert in der FTRS – gleichbedeutend mit einer schwereren Tremorausprägung – einer erhöhten körperlichen Beeinträchtigung in allen vier Skalen außer der Skala *Körperliche Schmerzen*. Ebenso fühlten sich Probanden mit stärkerem Tremor in der sozialen Funktionsfähigkeit sowie dem psychischen Wohlbefinden eingeschränkter (vgl. Tabelle 26).



Eine signifikante Abnahme der Lebensqualität mit zunehmendem Alter zeigte sich lediglich in den Subskalen *Körperliche Funktionsfähigkeit* und *Schmerz*.

Abb. 11: Mittelwerte der SF-36 Subskalen in sechs verschiedenen Altersklassen

Zur standardisierten Gegenüberstellung der einzelnen Subskalen des SF-36 Fragebogens wurden die Ergebnisse in z-Werte transformiert (vgl. Abschnitt 2.4.1). Dadurch wird gezeigt, wie stark der Mittelwert der ET Probanden vom Mittelwert der Eichstichprobe in Einheiten der Standardabweichung der Eichstichprobe abweicht. Betrachtet man die graphische Darstellung dieser z-Werte (vgl. Abbildung 12) lässt sich hier die Abweichung in den psychischen Subskalen anschaulich darstellen. Anders als erwartet fallen die Probanden mit ET also eher durch eine psychische als körperliche Beeinträchtigung auf.



Die größten Abweichungen im Sinne einer schlechteren Lebensqualität zeigten sich in den psychischen Subskalen.

Abb. 12: z-Transformation der acht Subskalen des SF-36

3.4.4 STAI-T

Tab. 20: Ergebnisse des STAI-T

| | Gruppe ET (n=110) | Eichstichprobe (n=2385) [75] | Mittlere Differenz [†] | 95% Konfidenzintervall | | p | Korr. p |
|---------------|----------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------|------|-------|---------|
| STAI-T | 39,8 ± 11,3 | 35,8 ± 9,5 | 3,7 | 1,55 | 5,94 | 0,001 | 0,008 |

Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung der beiden Stichproben für den STAI-T. Es ergaben sich signifikant unterschiedliche Mittelwerte. N = Anzahl der Probanden; korr. p = korrigiertes p nach Bonferroni-Holm-Korrektur.

[†] Mittlere Differenz der ET Gruppe nach Vergleich mit geschlechts- und altersspezifischen Referenzwerten

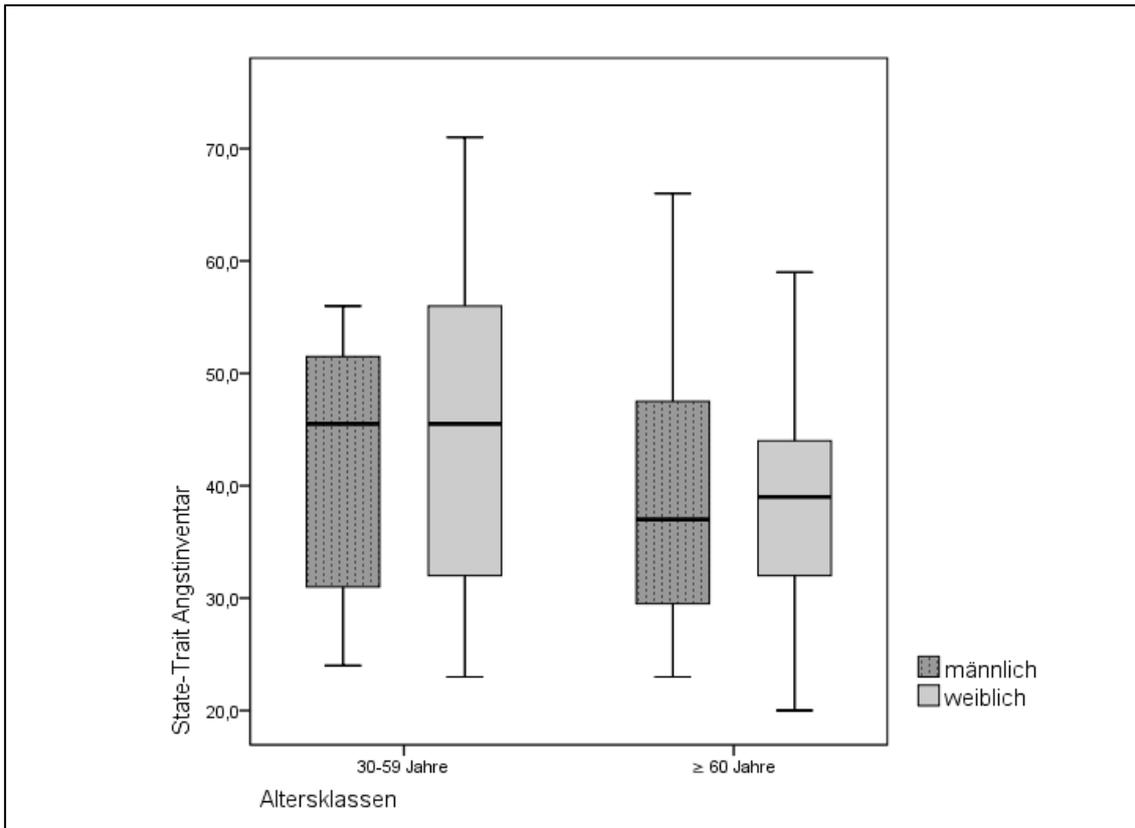
Nach Zuordnung geschlechts- und altersspezifischer Normwerte ergab sich ein signifikanter Mittelwertunterschied von 3,7 Punkten ($p = 0,008$ nach Bonferroni-Holm-Korrektur; vgl. Tabelle 20). Die ET Probanden neigen also, wenn auch nur geringfügig, zu einer ängstlicheren Grundhaltung. Vergleicht man die Mittelwerte in den einzelnen Altersgruppen erreichten die ET Probanden mittleren Alters die höchsten Werte (vgl. Tabelle 21).

Tab. 21: Mittelwerte getrennt nach Geschlecht und Alter

| | Gruppe ET (n=110) | | | | Eichstichprobe (n=2385) | | | |
|-------------------------|-------------------|-------------|----------|-------------|-------------------------|------------|----------|-------------|
| | Männlich | | weiblich | | männlich | | weiblich | |
| | n | MW ± SD | n | MW ± SD | n | MW ± SD | n | MW ± SD |
| 15-29 Jahre | 1 | 24,0 ± 0,0 | | | 244 | 34,5 ± 8,3 | 342 | 35,7 ± 9,8 |
| 30-59 Jahre | 16 | 42,4 ± 11,1 | 12 | 44,7 ± 14,9 | 740 | 34,6 ± 8,9 | 748 | 36,9 ± 9,5 |
| >60 Jahre | 48 | 38,7 ± 10,6 | 33 | 38,7 ± 10,6 | 123 | 33,5 ± 9,4 | 188 | 40,1 ± 11,2 |

Angegeben sind die absoluten Häufigkeiten (n) und der Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) in den einzelnen Alters- und Geschlechtsgruppen der beiden Stichproben.

Der Mann-Whitney-U-Test ergab keine Unterschiede der erreichten Punktwerte zwischen Männern und Frauen ($p = 0,754$) (vgl. Abbildung 13). Gleichfalls konnte kein Zusammenhang mit den demographischen Daten der Probanden und der Tremorausprägung festgestellt werden.



Probanden mittleren Alters zeigten die höchsten Werte im STAI-T. Zwischen Männern und Frauen ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Abb. 13: Verteilung der Mittelwerte im STAI-T zwischen Männern und Frauen in zwei Altersklassen

3.4.5 AES_D

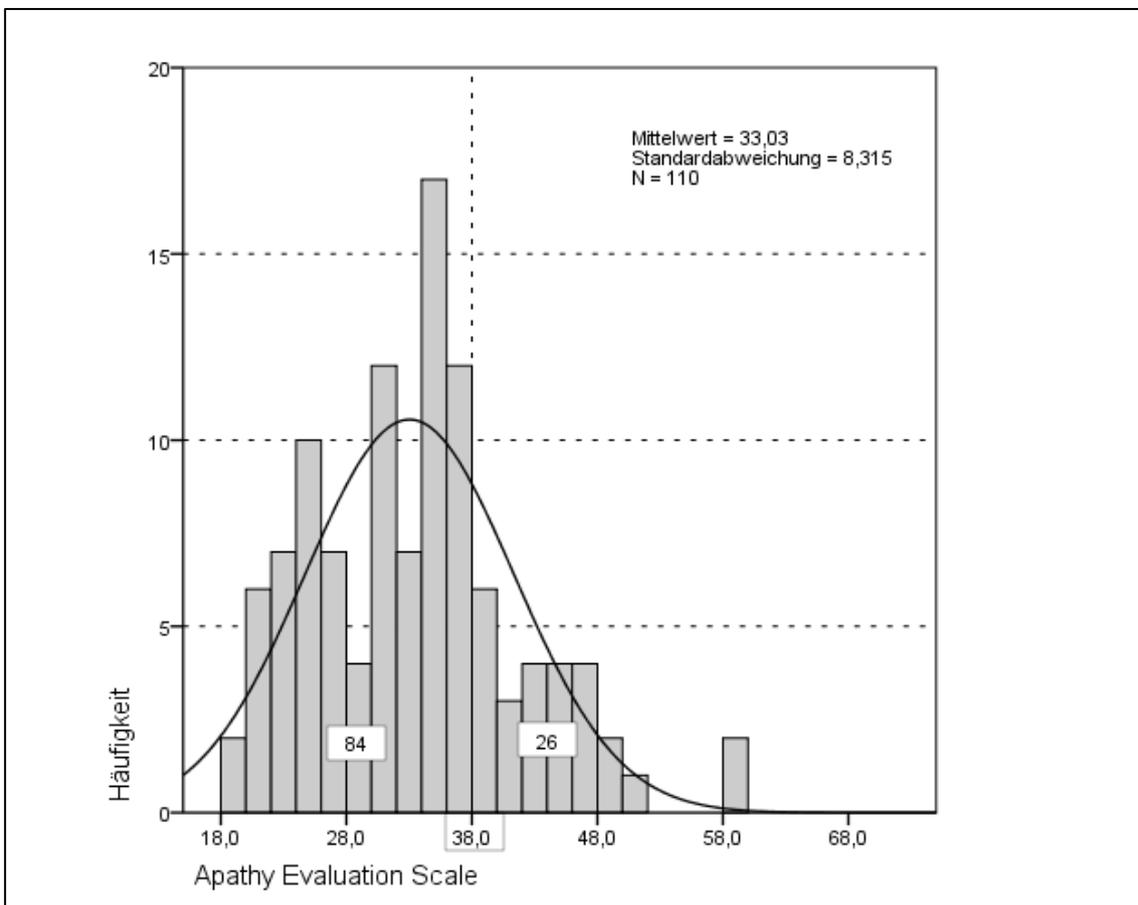
Tab. 22: Ergebnisse der AES_D

| | Gruppe ET (n=110) | Eichstichprobe (n=37) [78] | Mittlere Differenz | 95% Konfidenzintervall | p | Korr. p |
|------------------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------|---------|
| AES_D | 33,0 ± 8,3 | 23,5 ± 5,8 | 9,5 | 6,60 12,45 | < 0,001 | < 0,001 |

Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung für die AES_D. Dabei ergab sich zwischen den beiden Stichproben eine signifikante mittlere Differenz von 9,5. N = Anzahl der Probanden; korr. p = korrigiertes p nach Bonferroni-Holm-Korrektur.

Die Auswertung der Summenwerte der AES_D ergab im Schnitt einen Punktwert von 33,0 ± 8,3. Damit lagen die ET-Probanden 9,5 Punkte über der gesunden Kontrollgruppe (p < 0,001) (vgl. Tabelle 22). Hinsichtlich der Alters- und Geschlechterverteilung dieser Kontrollgruppe waren keine Informationen

angegeben. Eine Varianzanalyse ergab allerdings keinen Effekt der Geschlechterzugehörigkeit innerhalb der Eichstichprobe, ebenso korrelierte das Alter nicht signifikant mit der Apathieausprägung. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung sowie dem Alter unserer Probanden mit ET und deren erreichten AES_D-Score zeigte sich unter unseren Probanden ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,850$; Mann-Whitney-U-Test und $p = 0,504$; Rangkorrelation nach Spearman). Ebenso korrelierten weder Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer noch Tremorausprägung mit dem Summenscore.



24 % der Probanden zeigten eine starke Apathieausprägung

Abb. 14: Rohwerte der AES_D

Eine starke Apathieausprägung – definiert als Punktwert über 37 – fand sich bei 26 (24 %) Probanden (vgl. Abbildung 14).

Da sowohl eine depressive Stimmung als auch eine dementielle Entwicklung eine Apathie begünstigen können, wurde das Auftreten einer Apathie ($AES_D > 37$) unter den Probanden mit milder und starker depressiver Symptomatik ($BDI > 10$) sowie mit Auffälligkeiten in den beiden Screeningtests zur Demenzdiagnostik ($FAB < 12$; $PANDA < 18$) untersucht (vgl. Tabelle 23). Dabei zeigte sich, dass insgesamt 54 % der Probanden mit starker Apathie auch eine milde bis starke depressive Symptomatik aufweisen. Dieser Zusammenhang erwies sich als hoch signifikant ($p < 0,001$). Die Ergebnisse in Bezug auf die kognitive Leistung sind weniger wegweisend: Insgesamt ist der Anteil der Probanden mit kognitiver Einschränkung zwar jeweils höher bei gleichzeitig bestehender Apathie. Eine Signifikanz konnte allerdings nur für den PANDA nachgewiesen werden ($p = 0,017$).

Tab. 23: Auftreten einer Apathie unter Probanden mit milder und starker Depression sowie einer dementiellen Entwicklung

| | Apathy Evaluation Scale | | Gesamt |
|--|-------------------------|---------------------|------------|
| | ≤ 37 (keine Apathie) | > 37 (apathisch) | |
| Anzeichen einer Depression im BDI | | | |
| ≤ 10 (keine) | 73 (87 %) | 12 (46 %) | 85 |
| 11 – 17 (milde) | 9 (11 %) | 7 (27 %) | 16 |
| > 17 (starke) | 2 (2 %) | 7 (27 %) | 9 |
| Kognitive Leistung in der FAB | | | |
| ≥ 12 (normal) | 83 (99 %) | 25 (96 %) | 108 |
| < 12 (vermindert) | 1 (1 %) | 1 (4 %) | 2 |
| Kognitive Leistung im PANDA | | | |
| ≥ 18 (normal) | 57 (68 %) | 10 (38 %) | 67 |
| 15-17 (leicht verminderte) | 10 (12 %) | 8 (31 %) | 18 |
| < 15 (stark eingeschränkt) | 17 (20 %) | 8 (31 %) | 25 |
| Gesamt | 84 (76 %) | 26 (24 %) | 110 |

Angeben sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Probanden, die unterteilt nach Ausprägung einer depressiven Symptomatik bzw. dementiellen Entwicklung eine Apathie aufweisen. Ein signifikanter Unterschied ergab sich sowohl im BDI ($p < 0,001$) als auch im PANDA ($p = 0,017$), nicht jedoch im FAB ($p = 0,376$).

Nach Ausschluss aller Patienten mit einer milden bis starken depressiven Symptomatik sowie einer dementiellen Entwicklung im PANDA (Insgesamt 57 Probanden) und erneutem Vergleich der AES_D -Werte unserer ET Probanden mit denen der Eichstichprobe konnte jedoch weiterhin ein hoch signifikanter

Unterschied zu Gunsten einer höheren Apathieausprägung unter den ET Probanden festgestellt werden (Mittelwert der ET Probanden $29,1 \pm 6,7$; Mittlere Differenz der Gruppen 5,6; 95 % Konfidenzintervall 2,9 - 8,3; $p < 0,001$).

3.4.6 BDI

Tabelle 24 zeigt die mittleren BDI-Werte der gesamten ET Gruppe sowie aufgeteilt nach Geschlecht im Vergleich zu einer gesunden, psychiatrisch nicht auffälligen Kontrollgruppe. Zusätzlich ist das durchschnittliche Alter angegeben.

Tab. 24: Ergebnisse des BDI

| | Gruppe ET (n=110) (65 m : 45 w) | Eichstichprobe (n=86) (32 m :54 w) [83] | Mittlere Differenz | 95 % Konfidenzintervall | p | Korr. P |
|---------------|---------------------------------------|---|-----------------------|----------------------------|---------|------------|
| BDI | | | | | | |
| Gesamt | 8,0 ± 6,5 | 6,5 ± 5,2 | 1,5 | - 0,19 3,22 | 0,081 | 0,326 |
| Männer | 7,9 ± 6,2 | 5,9 ± 9,6 | 2,0 | - 1,78 5,83 | 0,290 | |
| Frauen | 8,0 ± 7,0 | 6,5 ± 9,4 | 1,5 | - 1,78 4,83 | 0,363 | |
| Alter | 65,2 ± 14,1 | 55,0 ± 16,1 | 10,2 | 5,84 14,54 | < 0,001 | |

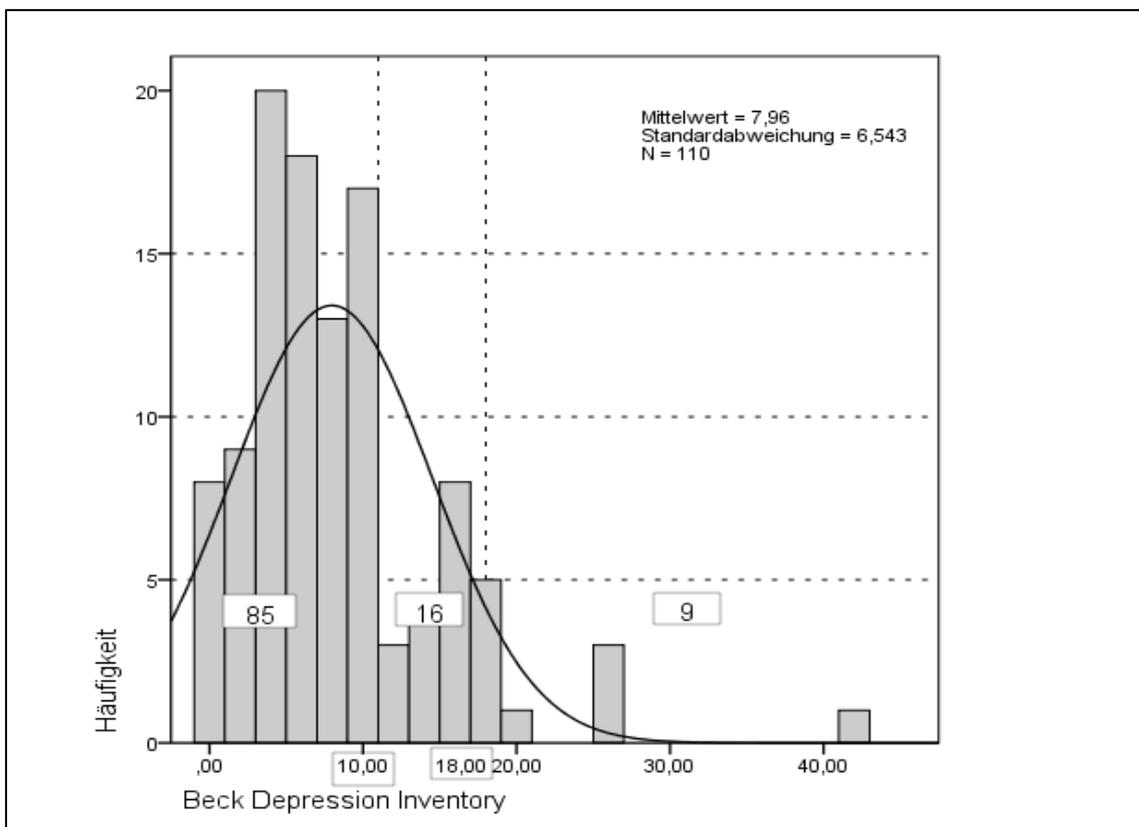
Für beide Gruppen sind der Mittelwert ± Standardabweichung im BDI sowohl für die Gesamtgruppe als auch für Männer und Frauen einzeln aufgeführt. Zudem ist das mittlere Alter angegeben, das sich als einziges signifikant zwischen den Gruppen unterschied. N = Anzahl der Probanden; m = männlich; w = weiblich; korr. p = korrigiertes p nach Bonferroni-Holm-Korrektur.

Sowohl die gesamte Gruppe der ET Probanden als auch Männer und Frauen einzeln betrachtet erreichten höhere Werte als die Eichstichprobe. Es konnte jedoch kein signifikantes Niveau im t-Test für unabhängige Stichproben festgestellt werden ($p > 0,05$).

Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch bei der Altersverteilung, der entsprechend die ET Gruppe im Mittel 10 Jahre älter war ($p < 0,001$; t-Test für unabhängige Stichproben). Ebenso lag der Frauenanteil in der Kontrollgruppe signifikant höher ($p < 0,001$; Chi-Quadrat-Anpassungstest).

Das Alter der gesunden Kontrollgruppe korrelierte nur mäßig mit den erreichten Punktwerten im BDI. Im Gegensatz dazu wiesen die Probanden mit ET keine signifikante Korrelation zwischen Alter und BDI auf. Ebenso hingen weder ein früherer Erkrankungsbeginn oder längere Tremordauer noch ein höherer Wert in der FTRS mit höheren BDI-Werten zusammen. Männer und Frauen der ET Gruppe erreichten beide im Schnitt 8 Punkte und unterschieden sich damit nicht signifikant voneinander ($p = 0,874$; Mann-Whitney-U-Test).

Des Weiteren wurde die Verteilung verschiedener Depressionsgrade bestimmt: 9 (8 %) Probanden erreichten Werte über 17, die einer klinisch signifikanten Depression entsprechen. Eine milde bis mäßige depressive Symptomatik (\cong BDI-Wert 11 - 17) zeigten 16 (15 %) Personen. Die restlichen 85 (77 %) wurden anhand des BDI als nicht depressiv eingestuft (vgl. Abbildung 15).



15 % der ET Probanden litten unter einer milden, 8 % unter einer starken depressiven Symptomatik

Abb. 15: Rohwerte des BDI

3.4.7 ESS

Tab. 25: Ergebnisse der ESS

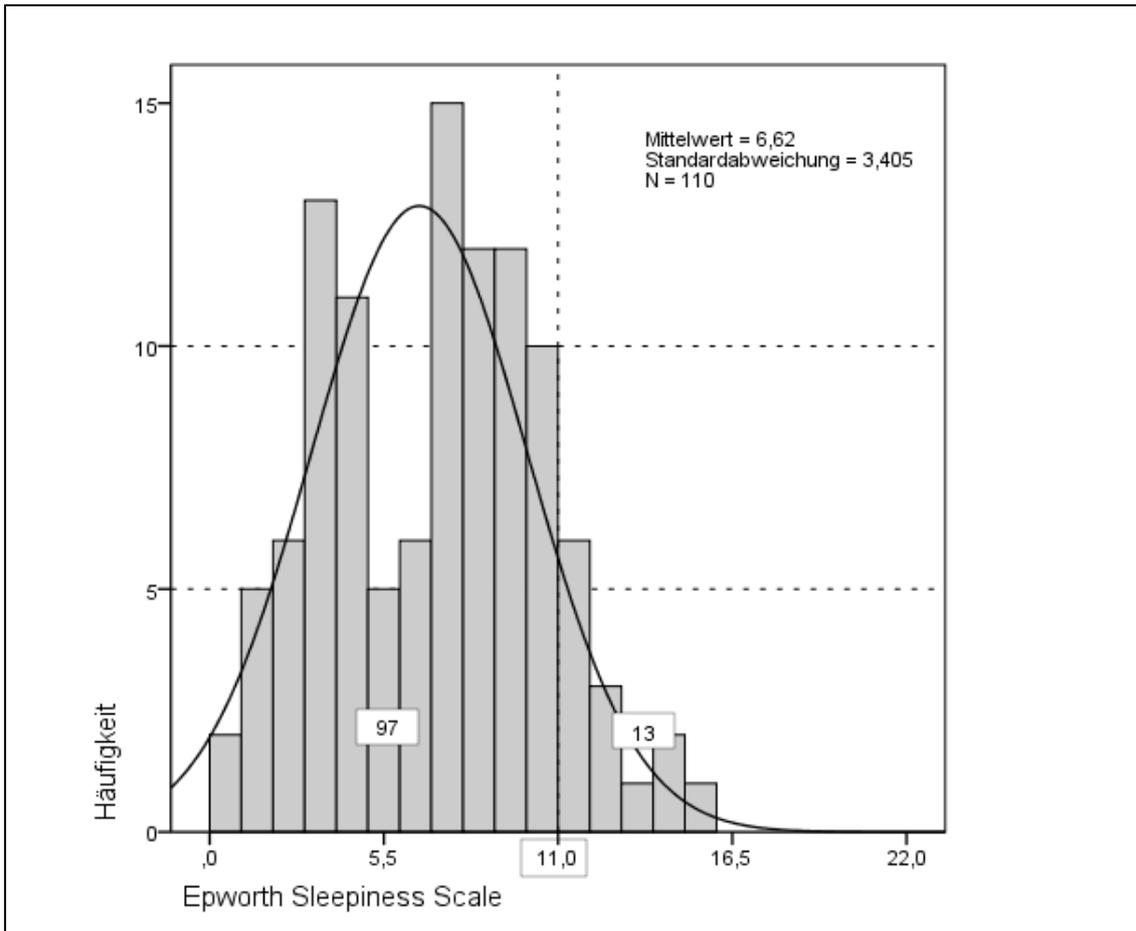
| | Gruppe ET (n=110) (65 m : 45 w) | Eichstichprobe (n=159) (84 m :75 w) [89] | Mittlere Differenz | 95 % Konfidenzintervall | p | Korr. p |
|--------------|---------------------------------------|--|-----------------------|----------------------------|---------|---------|
| ESS | 6,6 ± 3,4 | 5,7 ± 3,0 | 0,9 | 0,14 1,69 | 0,021 | 0,123 |
| Alter | 65,2 ± 14,1 | 35,0 ± 13,0 | 30,2 | 26,85 33,53 | < 0,001 | |

Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichungen der ESS sowie des Alters der Stichproben. Nach Bonferroni-Holm-Korrektur erwies sich der Punkteunterschied zwischen den Gruppen als nicht signifikant. m = männlich; w = weiblich; korr. p = korrigiertes p nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Der direkte Vergleich der Rohwerte in der ESS zeigt, dass die Probanden im Mittel eine höhere Schläfrigkeit aufweisen als die gesunde Kontrollgruppe. Nach Bonferroni-Holm-Korrektur erweist sich dieser geringe Unterschied von 0,9 Punkten jedoch als nicht signifikant (vgl. Tabelle 25). Auch die Anzahl der Probanden mit erhöhter Tagesschläfrigkeit (= ESS > 10) sind vergleichbar (p = 0,166; Chi-Quadrat-Anpassungstest): 13 Probanden (12 %) der ET Gruppe liegen über diesem Trennwert (vgl. Abbildung 16). Im Vergleich dazu finden sich in der Kontrollgruppe 11 Probanden (7 %) mit verstärkter Tagesmüdigkeit.

Wenngleich die Kontrollgruppe deutlich jünger ist (mittlere Differenz = 30,2 Jahre; p < 0,001), finden sich weder in der Kontrollgruppe noch in der ET Gruppe signifikante Korrelationen zwischen Alter und ESS-Wert. Der Vergleich der Geschlechterverhältnisse ergab eine ähnliche Geschlechterverteilung in beiden Gruppen (p = 0,310; Chi-Quadrat-Anpassungstest), ebenso zeigte sich kein Unterschied im ESS-Score zwischen Männern und Frauen der ET Gruppe (p = 0,891; Mann-Whitney-U-Test).

Die Tremorcharakteristika (Alter bei Erkrankungsbeginn, Tremordauer und FTRS-Score) korrelierten ebenfalls nicht mit der Punktzahl in der ESS.



Bei 13 Probanden lag eine erhöhte Tagesschläfrigkeit vor.

Abb. 16: Rohwerte der ESS

3.4.8 Korrelation der Testverfahren mit den Basisdaten der Probanden

Tabelle 26 gibt einen Überblick über die Spearman-Rangkorrelationen zwischen den einzelnen Testverfahren und den demographischen und klinischen Charakteristika der ET Gruppe. Signifikante Korrelationen sind entsprechend markiert.

Die signifikanten Korrelationen zeigten überwiegend einen kleinen Effekt (nach Cohens $r < 0,30$). Mäßig hohe Effektstärken ($0,30 \leq r < 0,50$) ergaben sich für die SF-36 Subskalen *Körperliche Funktionsfähigkeit* bzw. *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung* und dem Alter der Probanden sowie dem Alter zu Krankheitsbeginn bzw. der Tremorausprägung. Die kognitiven Skalen – FAB

und PANDA – korrelierten ebenfalls mäßig hoch mit dem Alter bzw. der Tremorausprägung.

Tab. 26 Spearman-Korrelationen der neuropsychologischen Testverfahren mit den klinischen und demographischen Patientendaten

| | | Alter | Alter zu Erkrankungs- beginn | Tremordauer | FTRS gesamt [†] |
|------------------------|---|------------|------------------------------------|-------------|--------------------------|
| FAB | r | - 0,407*** | - 0,248** | 0,003 | - 0,157 |
| | p | < 0,001 | 0,009 | 0,979 | 0,106 |
| PANDA | r | - 0,294** | - 0,209* | 0,054 | - 0,386*** |
| | p | 0,002 | 0,029 | 0,574 | < 0,001 |
| SF-36 | | | | | |
| KöFu | r | - 0,459*** | - 0,362*** | 0,071 | - 0,293** |
| | p | < 0,001 | < 0,001 | 0,459 | 0,002 |
| KöRo | r | - 0,128 | - 0,130 | 0,079 | - 0,303*** |
| | p | 0,181 | 0,177 | 0,411 | 0,001 |
| Schm | r | - 0,238* | - 0,192* | 0,048 | - 0,178 |
| | p | 0,012 | 0,045 | 0,618 | 0,065 |
| AGes | r | - 0,104 | - 0,084 | 0,047 | - 0,302** |
| | p | 0,282 | 0,384 | 0,629 | 0,002 |
| Vita | r | - 0,003 | - 0,017 | 0,054 | - 0,141 |
| | p | 0,974 | 0,860 | 0,576 | 0,146 |
| SoFu | r | 0,076 | 0,100 | - 0,085 | - 0,269** |
| | p | 0,430 | 0,298 | 0,378 | 0,005 |
| EmRo | r | 0,066 | 0,048 | - 0,036 | - 0,173 |
| | p | 0,492 | 0,621 | 0,713 | 0,073 |
| Psyc | r | - 0,019 | 0,026 | - 0,064 | - 0,216* |
| | p | 0,845 | 0,784 | 0,505 | 0,025 |
| STAI-T | r | - 0,086 | - 0,097 | 0,050 | 0,170 |
| | p | 0,374 | 0,314 | 0,601 | 0,079 |
| AES_D | r | 0,064 | 0,022 | 0,050 | 0,164 |
| | p | 0,504 | 0,820 | 0,606 | 0,089 |
| BDI | r | 0,111 | 0,045 | 0,018 | 0,183 |
| | p | 0,247 | 0,642 | 0,850 | 0,057 |
| ESS | r | - 0,004 | 0,056 | - 0,081 | 0,048 |
| | p | 0,965 | 0,564 | 0,398 | 0,625 |

Angegeben ist der Spearman-Korrelationskoeffizienten *r* sowie das Signifikanzniveau *p*.

[†]Korrelationen mit dem FTRS Gesamtscore konnten für 108 der 110 Probanden berechnet werden.

3.4.9 Korrelation der einzelnen Testverfahren untereinander

Die Spearman-Rangkorrelationen zwischen den einzelnen Testverfahren sind tabellarisch im Anhang dargestellt (siehe Anhang 9.7).

Die beiden Demenzskalen FAB und PANDA korrelierten insgesamt nur gering bzw. mäßig mit den anderen Testbatterien. Die höchste Effektstärke ergab sich zwischen den beiden Skalen ($r = 0,418$, $p < 0,001$).

Erwartungsgemäß korrelierten die Subskalen des SF-36 Fragebogens untereinander mäßig bis hoch. Insbesondere wiesen die körperlichen bzw. psychischen Subskalen untereinander hohe Effekte ($r \geq 0,50$) auf. STAI-T, AES_D und BDI zeigten überwiegend mäßige Effektstärken mit den körperlichen Subskalen und hohe Effektstärken mit den psychischen Subskalen.

Hohe Effekte fanden sich außerdem zwischen den einzelnen Fragebögen zur Ängstlichkeit, Apathie und Depression.

Für den ESS ergaben sich lediglich niedrige bis mäßige Effektstärken. Die größten Zusammenhänge ergaben sich mit der SF-36 Subskala Vitalität ($r = 0,397$, $p < 0,001$) und dem BDI ($r = 0,361$, $p < 0,001$).

3.5 Sniffin' Sticks

Tabelle 27 zeigt die Mittelwerte der ET Gruppe sowie der Eichstichprobe in den einzelnen Altersklassen. Die Rohwerte der beiden Gruppen zeigten nur geringe Unterschiede, der größte Unterschied ergab sich für die Probanden über 80 Jahre (mittlere Differenz = - 2,1 Punkte).

Nach Zuordnung der altersspezifischen Mittelwerte ergab sich eine Abweichung von - 0,3 Punkten, die jedoch nicht signifikant war (vgl. Tabelle 28).

Tab. 27: Mittelwerte für ET- und Kontrollgruppe in 9 Altersgruppen

| | Gruppe ET (n=110) | | Eichstichprobe (n=1012) [96] | |
|----------------------|-------------------|------------|------------------------------|------------|
| | n | MW ± SD | N | MW ± SD |
| < 11 Jahre | | | 33 | 9,6 ± 1,5 |
| 11-20 Jahre | | | 148 | 10,6 ± 1,6 |
| 21-30 Jahre | 2 | 10,0 ± 0,0 | 159 | 10,8 ± 1,5 |
| 31-40 Jahre | 5 | 10,4 ± 0,9 | 175 | 10,6 ± 1,8 |
| 41-50 Jahre | 12 | 10,3 ± 1,2 | 139 | 10,5 ± 1,6 |
| 51-60 Jahre | 12 | 10,1 ± 1,2 | 158 | 9,9 ± 2,3 |
| 61-70 Jahre | 25 | 9,1 ± 1,3 | 132 | 9,5 ± 2,5 |
| 71-80 Jahre | 47 | 8,2 ± 2,7 | 59 | 8,3 ± 2,6 |
| 81-90 Jahre | 7 | 6,0 ± 2,7 | 9 | 8,1 ± 1,9 |

Angegeben wurden jeweils die absoluten Häufigkeiten (n) und der Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) für neun verschiedene Altersgruppen. Im Alter ≤ 20 lagen keine Daten für die ET Gruppe vor.

Tab. 28 Ergebnisse der Sniffin' Sticks

| | Gruppe ET (n=110) | Eichstichprobe (n=831) [†] | Mittlere Differenz ^{††} | 95 % Konfidenzintervall | p |
|------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------|
| Sniffin' Sticks | 8,8 ± 2,3 | 10,1 ± 2,1 | - 0,3 | - 0,69 0,10 | 0,139 |

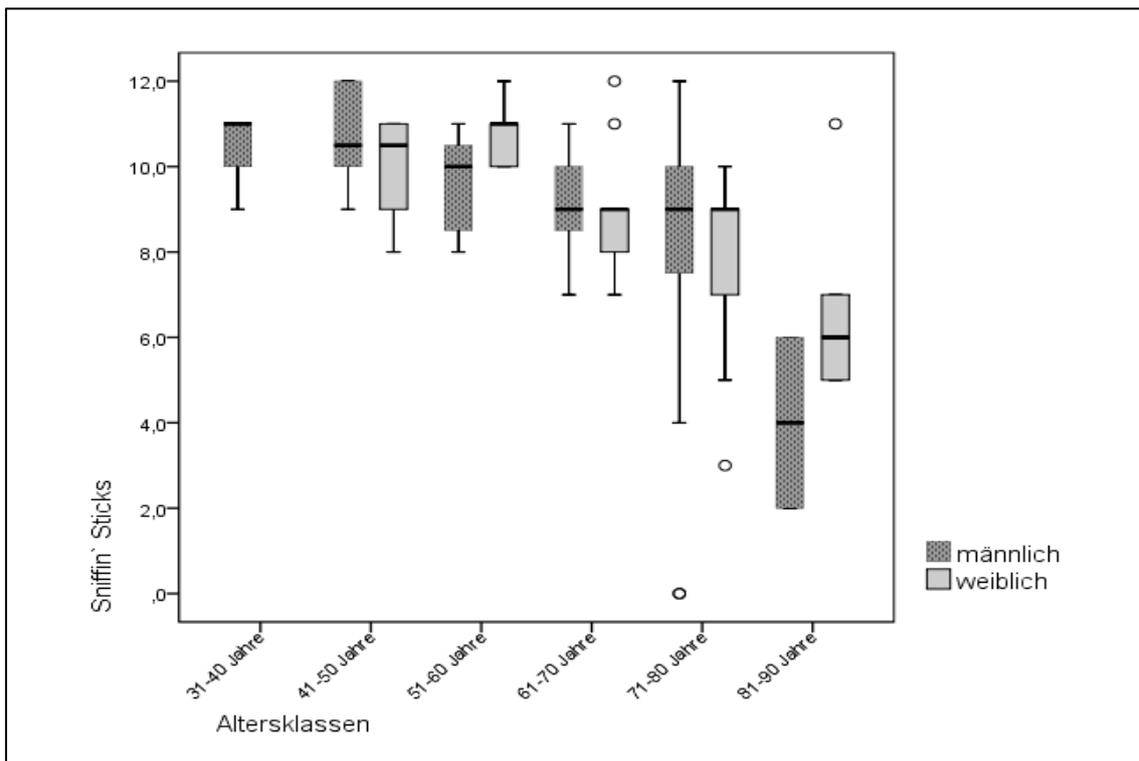
Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung. Die Riechleistung unterschied sich dabei nicht signifikant in den beiden Gruppen.

[†] Gruppengröße und Mittelwert ± Standardabweichung der über 20-Jährigen (Altersgruppe 3-9)

^{††} Mittlere Differenz der ET Gruppe nach Vergleich mit altersspezifischen Referenzwerten

Mit 52 % unterschied sich der Männeranteil der gesamten Eichstichprobe nicht signifikant von der ET Gruppe (p = 0,134; Chi-Quadrat-Anpassungstest). Zudem erreichten die Männer und Frauen unserer ET Kohorte im Schnitt ähnlich hohe Punktwerte (p = 0,341; Mann-Whitney-U-Test). Ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang ergab der Vergleich der Punktwerte in Bezug auf eine mögliche positive Familienanamnese (p = 0,571; Mann-Whitney-U-Test). Ein deutlicher Abfall der Riechleistung zeigte sich jedoch mit zunehmendem Alter (vgl. Abbildung 17). Ebenso korrelierten die erzielten Punktwerte mit einem niedrigeren Alter zu Erkrankungsbeginn (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r = -0,338$; $p < 0,001$) und einer schlechteren

Leistung auf der FTRS (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r = -0,255$; $p = 0,008$), jedoch nicht mit der Erkrankungsdauer (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r = 0,022$; $p = 0,816$). Bezüglich der neuropsychologischen Testverfahren ergab sich lediglich eine signifikante Korrelation mit dem FAB (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r = -0,270$; $p < 0,004$).



Männer und Frauen unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Riechleistung. Allerdings zeigte sich eine negative Korrelation mit zunehmendem Alter (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r = -0,462$; $p < 0,001$).

Abb. 17: Ergebnisse der Sniffin' Sticks getrennt nach Alter und Geschlecht

Unter Berücksichtigung der verschiedenen Cut-off Werte für die einzelnen Altersgruppen ergab sich folgende Verteilung der Riechfunktion: 92 (84 %) Probanden erreichten normale Werte in ihrer jeweiligen Altersgruppe, lediglich 18 (16 %) der Probanden zeigten ein vermindertes Riechvermögen (Hyp- oder Anosmie).

4 Diskussion

4.1 Beurteilung der Patientenrekrutierung

Anhand eines Artikels in einer regionalen Zeitung konnten wir Anfang 2013 insgesamt 212 Probanden rekrutieren. Diese Form der Rekrutierung ermöglichte es uns, eine möglichst breite Bevölkerung anzusprechen sowie Probanden lediglich aufgrund ihrer Symptome – ohne vorherige Diagnose oder Therapie durch einen Spezialisten – in die Studie aufzunehmen. Dadurch verringerten wir systematische Fehler durch eine vorherige Selektion der Studienteilnehmer. Demgegenüber steht eine Patientenrekrutierung in Kliniken und Spezialambulanzen für Bewegungsstörungen, die in zahlreichen früheren Studien angewandt wurde [102]. Es ist naheliegend, dass diese Patienten, die aufgrund ihrer körperlichen und emotionalen Beeinträchtigung den Spezialisten aufsuchen, eher neuropsychologische Auffälligkeiten aufzeigen [36, 56].

Unter diesen 212 Studienteilnehmern fanden sich nach der ärztlichen Untersuchung insgesamt 113 Probanden mit definitiven oder wahrscheinlichen ET. Die restlichen 99 Probanden konnten nur zum Teil einer anderen Tremorerkrankung zugeordnet werden; 68 Probanden konnten nicht näher klassifiziert werden. Dies könnte vor allem daran liegen, dass sich die Patientenanamnese sowie körperliche Untersuchung vor allem nach den Diagnosekriterien des ET richteten und keine weiterführende Anamnese hinsichtlich anderer Tremorformen und deren spezifischen Begleitsymptomen erfolgte.

In dem zuvor veröffentlichten Zeitungsartikel zur Rekrutierung der Teilnehmer wurden insbesondere der für den ET charakteristische Haltetremor der Hände angesprochen. Der hohe Anteil an ET Patienten unter unserem gesamtem Probandenkollektiv lässt sich dadurch erklären. Ebenso spielt die Tatsache, dass der ET eine der häufigsten sowie eine eher benigne Tremorerkrankung ist eine Rolle. Patienten mit einer Parkinson-Krankheit hätten möglicherweise aufgrund beeinträchtigender Begleitsymptome, wie Schlafstörungen oder Bewegungseinschränkungen, bereits zuvor einen Spezialisten aufgesucht.

Verglichen mit früheren wissenschaftlichen Publikationen [103] weisen unsere Patienten mit ET ähnliche klinische und demographische Daten auf, was für ein repräsentatives Studienkollektiv der ET Patienten spricht.

Die mittlere Erkrankungsdauer unserer ET Probanden betrug 24,2 Jahre. Mit durchschnittlich 25,5 Jahren Erkrankungsdauer lag unsere Gruppe mit definitivem ET deutlich über den von der TRIG geforderten 5 Jahren.

In einer klinischen Studie mit insgesamt 487 ET Patienten ermittelte Whaley et al. typische demographische und klinische Charakteristika seiner Kohorte und verglich diese mit Daten von 3 bis maximal 11 ET-Populationen anderer Autoren. Tabelle 29 zeigt die Charakteristika unserer ET Probanden im Vergleich zu Whaley's ET Kohorte sowie seinem aus den Vergleichsstudien ermittelten Durchschnittswert. Hierbei zeigt sich, dass die deskriptiven Daten unserer Kohorte in Bezug auf eine gleiche Geschlechterverteilung sowie das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn und die Verteilung der Tremorlokalisierung durchaus vergleichbar mit denen der anderen Autoren sind. Ebenso konnten wir den häufig beschriebenen zweigipfligen Erkrankungsbeginn im zweiten und sechsten Lebensjahrzehnt nachweisen [104].

Unterschiede ergaben sich jedoch in den Angaben auf eine Besserung nach Alkoholkonsum oder weiterer betroffener Familienmitglieder. Mit insgesamt 43 % gaben in unserer Kohorte durchschnittlich weniger Probanden eine Besserung des Tremors nach Alkoholkonsum an. Jedoch konnten 21 % der Studienteilnehmer keine klare Aussage treffen. Es ist anzunehmen, dass auch unten den Probanden, die keine Angabe dazu machen konnten, Personen sind, die auf Alkohol ansprechen und somit der ermittelte Wert höher liegen müsste.

In 73 % der Fälle sind bei unseren Probanden nach eigener Aussage weitere Familienmitglieder betroffen. Dieser Wert liegt damit deutlich über den Werten von Whaley et al. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass unsere Studienteilnehmer sich größtenteils bisher nicht fachärztlich untersuchen und beraten haben lassen und dadurch Symptome oder Tremorentitäten der Familienmitglieder missinterpretierten. Louis et al. zeigte zudem, dass aufgrund

geringer Sensitivität, die anamnestischen Angaben zur Familienanamnese zwischen 17 und 100 % variieren können und daher eine allgemeingültige Aussage schwierig ist [6].

Dennoch zeigt sich auch in unserer Studie ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Besserung nach Alkoholkonsum sowie eine positive Familienanamnese bei unseren ET Probanden im Vergleich zu den Probanden, die an einer anderen Tremorform leiden (AT Kohorte). Dass Alkoholgenuss den Tremor positiv beeinflusst sowie eine hereditäre Form des ET existiert, zeigten bereits mehrere Studien zuvor [105, 106, 107]. Als ein reliables Diagnosekriterium konnten jedoch beide aufgrund geringer Sensitivität und Spezifität [108, 109, 110] bisher nicht angesehen werden.

Tab. 29 Vergleich der demographischen und klinischen Daten unserer ET Kohorte mit anderen Studienpopulationen

| | Würzburger ET Kohorte | Whaley et al. [103] | Durchschnittlicher Wert anderer ET Kohorten [103] |
|---|-----------------------|---------------------|---|
| Anzahl (n) | 113 | 487 | 178 |
| Männeranteil (%) | 60 | 53 | 53 |
| Erkrankungsbeginn (Jahre) | 41 | 52 | 46 |
| Besserung nach Alkoholkonsum (%) | 43 | 59 | 52 |
| Positive Familienanamnese (%) | 73 | 50 | 39 |
| Tremorlokalisierung (%) | | | |
| Arme | 100 | 97 | 94 |
| Stimme | 48 | 62 | 22 |
| Kopf | 42 | 48 | 38 |
| Beine | 16 | -- | 11 |
| Tremorqualität (%) | | | |
| Haltetremor | 100 | 97 | -- |
| Intentionstremor | 94 | 97 | -- |
| Ruhetremor | 51 | 14 | -- |

Vergleich unserer Patienten mit ET bzgl. der deskriptiven Daten mit Whaley's Kohorte sowie anderer ET Kohorten aus der Literatur. Der durchschnittliche Wert wurde durch Whaley et al. aus 3 bis maximal 11 verschiedenen ET Kohorten anderer Autoren ermittelt.

Vergleichbare Werte ergaben sich auch in Bezug auf die Verteilung der vom Tremor betroffenen Körperteile. Eine Abweichung zeigte sich lediglich bei der Beteiligung der Stimme. Der Mittelwert der von Whaley et al. verglichenen Studien lag mit 22 % deutlich niedriger. Whaley diskutierte als möglichen Grund hierfür unterschiedliche Untersuchungsmethoden. So wurde ein Stimmtremor in den früheren Studien oftmals lediglich während des normalen Redeflusses eines Probanden beurteilt. Sowohl Whaley's als auch unsere Probanden wurden jedoch gebeten, einen einzelnen Ton möglichst lange zu halten, um mögliche Schwankungen besser ausmachen zu können.

Unterteilt nach Aktivierungsbedingungen konnten wir bei allen Probanden den charakteristischen Haltetremor nachweisen, 94 % hatten zusätzlich einen Intentionstremor. Ein abweichender Wert ergab sich im Vergleich zu Whaley lediglich bei der Häufigkeit eines begleitenden Ruhetremors (51 % bzw. 14 %). Dies könnte laut Louis et al. abhängig von der Probandenauswahl sowie der Untersuchungstechnik sein. Er zeigte anhand vier unterschiedlicher Studiendesigns mit insgesamt 831 ET Patienten, dass hohes Alter und Tremordauer dabei genauso eine Rolle spielen, wie die Krankheitsausprägung. Die prozentuale Anzahl der Probanden mit zusätzlichem Ruhetremor variierte dabei zwischen 1 % und nahezu 50 %. Ebenso entscheidend für diese ungleiche Verteilung war laut Louis die Position bei der Tremorevaluation. In drei der vier Studien fand sich ein Ruhetremor deutlich häufiger bei Untersuchungen im Sitzen als im Stehen. Die niedrigsten Werte ergaben sich in liegender Position [111]. Anzumerken bleibt neben den möglichen Einflussfaktoren, dass keiner unserer Probanden einen isolierten Ruhetremor aufwies. Ebenso ist der Ruhetremor bei unseren Probanden im Vergleich zum Halte- und Intentionstremor deutlich geringer ausgeprägt. Tabelle 6 zeigt, dass die Ausprägung des Ruhetremors bei den betroffenen Probanden lediglich 4 % der maximal erreichbaren Punkte auf der FTRS (Teil A) ergab. Dies zeigt, dass der Ruhetremor kein führendes klinisches Merkmal darstellte und mögliche Fehldiagnosen unter unseren ET Probanden eher unwahrscheinlich macht.

4.2 Beurteilung der Methodik

Da es bislang noch keine einheitlich gültigen Diagnosekriterien für den ET gibt, kommt es in der Literatur immer wieder zu stark schwankenden Prävalenzangaben des ET. Das Fehlen von Biomarkern oder pathologischen Veränderungen erschwert die Diagnose zusätzlich und führt häufig zu Fehldiagnosen [110]. Deshalb ist für die Diagnose und Abgrenzung zu anderen neurologischen Erkrankungen eine sorgfältige Patientenanamnese und klinische Untersuchung essentiell [112]. Von Deuschl et al. wird eine sorgfältige Tremoranamnese - die Tremordauer, Seitenbetonung, Familienanamnese, Alkoholsensitivität, Begleiterkrankungen sowie eine Medikamentenanamnese beinhaltet - als hilfreich erachtet [20]. Jeder Proband wurde daher vor der klinischen Untersuchung in einem ausführlichen Gespräch zu oben genannten Punkten befragt.

Die von uns verwendeten Diagnosekriterien der TRIG stimmen in vielen Punkten mit den ebenso in wissenschaftlichen Studien angewandten Kriterien der MDS [20] oder den WHIGET-Kriterien [21] überein. Die TRIG fordert jedoch für die Diagnose eines sicheren bzw. wahrscheinlichen ET zusätzlich eine Krankheitsdauer von über 5 bzw. 3 Jahren, außerdem können auch andere Körperteile vom Tremor betroffen sein, die Amplitude schwanken oder der Tremor asymmetrisch sein [19]. Vergleichbar damit zeigte eine Befragung von 98 Neurologen mit Spezialisierung auf Bewegungsstörungen, dass die Mehrheit keinen symmetrischen oder bilateralen Tremor für die Diagnose ET fordern würde. Ebenso sei ein isolierter Tremor des Kopfes oder der Stimme ein mögliches Diagnosekriterium. Obwohl fast 60 % der Spezialisten die Tremordauer nicht für diagnoserelevant hält, sehen sie es doch als wichtiges Mittel zur Abgrenzung von anderen Tremorerkrankungen, insbesondere dem Parkinson-Syndrom [110]. Aufgrund der Strenge der Diagnosekriterien und dem allgemeinen Konsensus erfahrener Neurologen entschieden wir uns daher für die Kriterien der TRIG.

Die FTRS wurde erstmals 1988 zur Bestimmung der Tremorausprägung entwickelt und später weitermodifiziert. Damit ist sie eine der ältesten

Tremorating-Skalen, die weltweit in zahlreichen Studien angewandt wurde. Die MDS stufte bei einem Vergleich mehrerer Tremorating-Skalen die FTRS als insgesamt empfehlenswert ein. Sie erbrachte hierbei gute Reliabilitäts- und Validitätsergebnisse sowie eine hohe Sensitivität gegenüber Veränderungen der Tremorausprägung. Nichtsdestotrotz werden Erfahrung und Training für die klinische Anwendung der Skala als notwendig erachtet [113]. Unsere Probanden wurden deswegen bei der klinischen Untersuchung von einem Spezialisten für Bewegungsstörungen sowie zwei weiteren mit der FTRS vertrauten Assistenzärzten untersucht.

Gute Ergebnisse lieferten auch unsere Auswertungen zur Testreliabilität der FTRS. Die Werte der korrigierten Item-Skala-Korrelation lagen allesamt über 0,8, was für eine sehr hohe Trennschärfe spricht. Dementsprechend lässt sich aufgrund eines Einzelergebnisses eine gute Vorhersage des Gesamtergebnisses der Skala machen [99]. Inwieweit die Einzelitems der Skala gut miteinander korrelieren und somit dasselbe messen, zeigt die Berechnung von Cronbach's Alpha. Unser Wert von 0,941 spricht dabei für eine hohe interne Konsistenz der FTRS [99].

Bereits mehrere Studien untersuchten die Interrater- sowie Test-Retestreliabilität der FTRS bei ET Patienten, aber auch Probanden mit anderen neurologischen Erkrankungen. Dabei ergaben sich überwiegend gute Reliabilitätsergebnisse [60, 114, 115, 116]. Elble et al. und Lorenz et al., die ebenfalls den ICC zur Berechnung der Reliabilität benutzten, erhielten beispielsweise Werte von 0,7 bis 0,8 für die Inter- und Test-Retestreliabilität [115, 116]. Unsere Werte variierten zwischen 0,916 bis 0,951 und lagen damit darüber. Dies kann zum einen an der langjährigen Erfahrung der Rater, aber auch der unterschiedlichen Rateranzahl oder verschiedenen Bewertungstechniken liegen. Insgesamt zeigen die guten Reliabilitätsergebnisse aber, dass die FTRS ein effektives, leicht anwendbares und schnelles Mittel zur Erfassung der Tremorausprägung im klinischen und wissenschaftlichen Bereich ist.

Die Auswahl der Instrumente zur Erfassung der neuropsychologischen Auffälligkeiten sowie des Riechvermögens erfolgte durch einen Assistenzarzt der Neurologie mit langjähriger Erfahrung im statistischen sowie psychologischen Bereich. Alle Instrumente erlauben zwar keine Diagnosestellung, sind aber allesamt etablierte Screeninginstrumente. Damit dienen sie dazu, eine möglicherweise vorliegende Störung auf schnelle und einfache Weise zu erkennen. Die fünf neuropsychologischen Selbstbeurteilungsskalen (SF-36, STAI-T, AES_D, BDI und ESS), die zwei Demenzskalen (FAB, PANDA) sowie der Riechtest (Sniffin' Sticks) sind allesamt etablierte, weit verbreitete Instrumente mit guten Validitäts- und Reliabilitätsergebnissen [63, 70, 72, 75, 78, 83, 89, 96].

4.3. Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Testverfahren

4.3.1 Demenzskalen

Anfang des 21. Jahrhunderts gewannen kognitive Störungen als Begleitsymptom eines ET zunehmend an Bedeutung. Erste klinische Studien zur Ermittlung des Outcomes nach einer tiefen Hirnstimulation, zeigten eine signifikante Besserung der kognitiven Funktion nach therapeutischer Intervention [117, 118]. Weitere klinische Studien untersuchten anhand zahlreicher neuropsychologischer Testbatterien die verschiedenen Komponenten einer kognitiven Störung und zeigten vor allem Einschränkungen im Bereich der exekutiven Funktion, aber auch im Bereich Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache und visuell-räumlicher Wahrnehmung [26, 28, 29, 119]. Ob diese Defizite auch bei gering beeinträchtigten, milden Formen eines ET vorkommen, wurde in einer groß angelegten Bevölkerungsstudie aus Spanien untersucht. 5278 Probanden aus der Allgemeinbevölkerung wurden auf das Vorliegen häufiger neurologischer Erkrankungen untersucht [120]. Unter den Probanden fanden sich insgesamt 232 mit einem ET; die meisten von diesen waren bisher nicht diagnostiziert oder medikamentös behandelt worden. Anhand mehrerer neuropsychologischer Testverfahren konnten unter den

Betroffenen kognitive Einschränkungen, insbesondere in den Bereichen Aufmerksamkeit, exekutive Funktion, Gedächtnis und Wortflüssigkeit dargestellt werden [30]. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Demenz, insbesondere unter den älteren Probanden mit einem ET, konnte in dieser Studie ebenfalls nachgewiesen werden [32]. Letzteres konnte auch in einer weiteren bevölkerungsbasierten Studien von Thawani et al. gezeigt werden [31].

Zur Ermittlung von kognitiven Beeinträchtigungen setzen wir zwei Screeninginstrumente ein, die beide insbesondere mnestiche und exekutive Funktionen prüfen. Betrachtet man die Ergebnisse im FAB, zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied unserer Probanden zur gesunden Kontrollgruppe. Mit 16,3 Punkten lagen unsere ET Probanden dennoch im Normalbereich der kognitiven Funktion und lediglich einen Punkt unter der Kontrollgruppe. Insgesamt bleibt die klinische Relevanz unserer Ergebnisse daher fraglich. In einer Studie zur Detektion von möglichen Hirnstrukturen, die mit einer kognitiven Dysfunktion beim ET korrelieren, verwendete Passamonti et al. unter anderem den FAB. Er fand ebenfalls einen signifikanten Unterschied der 15 ET Patienten zu den 15 Kontrollprobanden von insgesamt 2,3 Punkten. Obwohl seine ET Kohorte mit 13,6 Punkten deutlich unter unserer lag, konnte auch hier keine klinisch relevante Beeinträchtigung, gemessen anhand des Cut-off-Werts von 12 Punkten, gezeigt werden. Direkte Vergleiche mit anderen Studien sind aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Testverfahren nur schwer möglich. Zahlreiche Studien postulierten vor allem Einschränkungen in Bereichen der exekutiven Funktion. Insbesondere in Bereichen der Wortflüssigkeit, Arbeitsgedächtnis, verbalen Gedächtnis, visuell-räumliche Funktionen und mentale Flexibilität zeigten sich abweichende Leistungen der ET Patienten in Bezug zu gesunden Kontrollgruppen [26, 27, 28, 121]. Insgesamt werden die kognitiven Einschränkungen allerdings als eher gering ausgeprägt und selten klinisch manifest beschrieben [122]. Auch unsere Ergebnisse legen nahe, dass trotz signifikanter Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe diese Abweichung eher gering ausfällt und möglicherweise lediglich eine geringe Beeinträchtigung der kognitiven Funktion bei unseren Probanden mit ET besteht.

Soweit uns bekannt, wandten wir als Erste den PANDA zur Detektion kognitiver Störungen bei Patienten mit ET an. Dieser Screeningtest wurde insbesondere zur Abklärung Parkinson-spezifischer Kognitionsstörungen entwickelt. Aufgrund zahlreicher Berichte über vergleichbare kognitiver Defizite bei Patienten mit ET und Parkinsonpatienten [26, 123], sahen wir diesen Test dennoch auch als geeignetes Instrument zur Erfassung kognitiver Störungen beim ET an. Wir fanden einen hochsignifikanten Unterschied unserer Probanden zu der gesunden Kontrollgruppe ($p > 0,001$). Mit $19,3 \pm 5,6$ Punkten lagen unsere Probanden 4,3 Punkte unter der kognitiven Leistung einer gesunden Kontrollgruppe und damit nur leicht oberhalb des Grenzwertes einer kognitiven Beeinträchtigung. Dass die Ergebnisse im PANDA insgesamt deutlicher ausfielen kann Ausdruck dafür sein, dass die kognitiven Beeinträchtigungen beim ET nicht nur die exekutive Funktion, sondern auch andere Bereiche, wie das Gedächtnis oder visuell-räumliche Fähigkeiten, betreffen und diese möglicherweise sogar stärkeren Einfluss auf die kognitive Leistung nehmen.

Signifikante Korrelationen mit den Ergebnissen im PANDA Kognitionstests fanden sich im AES_D als Ausdruck einer höheren Apathieausprägung. Keinen sicheren Einfluss auf das Abschneiden im Kognitionstest scheint hingegen eine depressive Symptomatik zu spielen. So konnten weder im BDI noch im Stimmungsteil des PANDA signifikante Korrelationen gezeigt werden. Ein fehlender Zusammenhang zeigte sich auch bei Lombardi et al. und Tröster et al., die einen signifikanten Einfluss einer depressiven Symptomatik auf die kognitive Leistung damit in Frage stellten [28, 29].

Die Korrelationsanalyse beider Testinstrumente zeigte erwartungsgemäß eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Probanden und den erzielten Punktwerten in beiden Testverfahren. Die Tremordauer scheint hingegen keine Auswirkungen auf die kognitive Leistung zu haben. Diskrepanz waren die Ergebnisse in Bezug auf die Tremorausprägung. Im FAB konnte keine signifikante Korrelation mit dem Punktwert auf der FTRS gezeigt werden, wohingegen ein mäßiger Zusammenhang im PANDA bestand. Aussagen hinsichtlich der Frage, ob die kognitiven Defizite ein primäres oder sekundäres

Phänomen beim ET sind, lassen sich hierzu nicht sicher beantworten. Auch in der Literatur finden sich hierzu kontroverse Ergebnisse, wobei ein Großteil der Studien keine signifikante Korrelation zwischen Tremorscore und exekutiver Funktion fand. Die Autoren postulierten daraufhin, dass die kognitiven Einschränkungen ein primäres Phänomen beim ET selbst und nicht Folge des Krankheitsprozesses sind [102].

Die pathophysiologischen Hintergründe der kognitiven Einschränkungen bei ET sind bisher nicht vollständig geklärt. Eine mögliche Hypothese ist die gesteigerte Aktivität cerebellär-kortikaler Schaltkreise. Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie konnte Passamonti et al. während der Durchführung mehrerer kognitiver Tests eine gesteigerte Aktivität im Kleinhirn sowie dessen Verschaltungen zum Kortex bei Patienten mit ET nachweisen [124]. Ein weiterer Hinweis auf eine cerebelläre Genese sind die starken Überlappungen der kognitiven Defizite beim ET mit denen beim "*cerebellären kognitiv-affektiven Syndrom*" [29, 123]. Dieses Syndrom wurde bei Patienten nach akuten oder chronischen Kleinhirnschäden beschrieben und beruht auf einer Verbindung zwischen Kortex, insbesondere dem präfrontalen Kortex, und dem Kleinhirn [125].

Limitationen unserer Ergebnisse sind insbesondere die fehlende Erhebung einer bestehenden dementiellen Erkrankung oder anderer Komorbiditäten, aber auch des Bildungsstandes. Ebenfalls bezogen wir die aktuelle Medikation unserer Probanden nicht in unsere Auswertung ein, wenngleich in klinischen Studien mehrfach der Einfluss einer z.B. sedierenden Medikation auf das Abschneiden in den kognitiven Testverfahren widerlegt werden konnte [28, 123]. Mit dem FAB und dem PANDA setzen wir zwei Testinstrumente ein, die insbesondere exekutive Funktionen abfragen. Obwohl diese in der Mehrheit der Studien zum ET beeinträchtigt zu sein scheint, zeigten sich auch Einschränkungen in anderen nicht-exekutiven Funktionen, wie Aufmerksamkeit oder Gedächtnis, die von beiden Testverfahren nicht erfasst werden. Eine mögliche Störvariable stellt zudem das Alter der Probanden dar. Eine Adjustierung erfolgte nicht und obwohl die Punktwerte im PANDA

alterstransformiert wurden, zeigten sich in beiden Testverfahren signifikante Korrelationen mit dem Alter, sodass ein negativer Einfluss auf die kognitive Leistung nicht auszuschließen ist.

Dennoch konnten wir anhand einer bevölkerungsbasierten ET-Population mit großer Fallzahl signifikante Unterschiede im Bereich mnestischer und exekutiver Funktionen darstellen und somit den allgemeinen Konsens einer milden kognitiven Einschränkung bei Patienten mit ET bekräftigen.

Die Heterogenität der kognitiven Defizite beim ET stellen insgesamt eine klinische Herausforderung dar. Obwohl die Veränderungen zumeist als mild beschrieben werden, scheint, insbesondere im Hinblick auf das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer Demenz, eine sorgfältige Anamnese und kognitive Testung bei Patienten mit ET notwendig. Screeningtests, wie der MMST, der Uhrentest oder Trail Making Test sind schnell durchführbar und können einen ersten Hinweis auf kognitive Einschränkungen geben. Inwieweit pharmakotherapeutische Ansätze die kognitive Leistung verbessern können bleibt bisher unerforscht und sollte eine mögliche Fragestellung zukünftiger Studien sein. Ebenso bleiben die pathophysiologischen Mechanismen der kognitiven Veränderungen beim ET noch ungeklärt und benötigen weitere anatomische und bildgebende Untersuchungen.

4.3.2 Lebensqualität beim ET

Gemessen anhand des SF-36 weisen unsere Probanden mit ET in allen acht Subskalen niedrigere Summenwerte auf als die gesunde deutsche Kontrollgruppe. Statistische Signifikanz erreichten diese Unterschiede in allen vier psychischen Subskalen, insbesondere in der Skala *Emotionale Rollenfunktion* (mittlere Differenz = - 16,6; $p < 0,001$). Nicht signifikant waren im Gegensatz dazu die unterschiedlichen Ergebnisse der körperlichen Subskalen; der größte Unterschied zeigte sich hier in der Skala zur *Körperlichen Rollenfunktion* (mittlere Differenz = - 9,1; $p < 0,11$). Eine Vielzahl von Studien beschrieb bisher die Veränderung der Lebensqualität beim ET vor und nach

therapeutischer Intervention, insbesondere der tiefen Hirnstimulation [126, 127, 128], jedoch gibt es bisher nur wenige Studien, die die Lebensqualität bei Patienten mit ET im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe darstellen. Lorenz et al. verglich 2006 erstmals die Subskalenergebnisse von 102 ET Patienten einer Spezialambulanz für Bewegungsstörungen mit den im Handbuch des SF-36 angegebenen Ergebnissen einer gesunden Eichstichprobe. Seine ET Kohorte erreichte in den Subskalen ähnliche Mittelwerte wie unsere Probanden. Zudem fand er ebenfalls signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe in allen psychischen, jedoch nicht in den körperlichen Subskalen und postulierte, dass die Lebensqualität vor allem aufgrund psychosozialer Funktionen beeinträchtigt ist und der ET somit keine reine Bewegungsstörung darstellt. Neben der ähnlich hohen Fallzahl, der Verwendung derselben Eichstichprobe und der daraus resultierenden vergleichbaren Ergebnisse, erzielte Lorenz et al. zudem vergleichbare Korrelationsergebnisse wie wir [56]. Keine signifikanten Korrelationen fanden sich zwischen den einzelnen Subskalen und der Tremordauer oder dem Geschlecht. Die Tremorausprägung (gemessen anhand der FTRS) korrelierte mit allen körperlichen Skalen außer *Körperlichen Schmerzen*. Unter den psychischen Subskalen ergaben sich signifikante Korrelationen der Tremorausprägung mit den Skalen *Soziale Funktionsfähigkeit* und *Psychisches Wohlbefinden* (einzige der aufgeführten Subskalen, die bei Lorenz et al. nicht mit der Tremorausprägung korrelierte), als Ausdruck für eine zunehmende Beeinträchtigung der sozialen Aktivitäten und der allgemeinen positiven Gemütsstimmung durch den Tremor. In Bezug auf das Alter der Probanden fanden wir lediglich bei den beiden Subskalen *Körperliche Funktionsfähigkeit* und *Körperliche Schmerzen* einen signifikanten Zusammenhang. Möglicherweise kommt dieser Zusammenhang weniger durch den Tremor selbst als durch bestehende Begleiterkrankungen und Medikamentennebenwirkungen im Alter zustande.

Das zwischen den einzelnen Subskalen und der Tremorausprägung nur eine schwache bis gar keine Korrelation bestand, ist möglicherweise ebenfalls ein Hinweis auf den Einfluss von nicht-motorischen, psychosozialen Faktoren.

Louis et al. zeigte diesen Zusammenhang bereits für eine gleichzeitig bestehende depressive und ängstliche Stimmung [42]. Dementsprechend zeigten sich auch bei uns in allen Subskalen, insbesondere aber in den psychischen Domänen, signifikante Korrelationen mit den anderen neuropsychologischen Testverfahren zur Messung depressiver Symptome (BDI), Ängstlichkeit (STAI-T) und Apathie (AES_D).

Eine weitere Studie verglich erstmals neudiagnostizierte ET Probanden im Alter von über 65 Jahren aus der Allgemeinbevölkerung mit einer gesunden alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollgruppe. Insgesamt konnte Nguyen et al. unter den 2856 teilnehmenden Einwohnern einer australischen Stadt 32 ET Fälle diagnostizieren. Der Vergleich mit einer gleichgroßen Kontrollgruppe ergab unter der Verwendung des SF-36 sowohl signifikante Unterschiede in den körperlichen (*Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Schmerz*) als auch den psychischen Subskalen (*Vitalität, Emotionale Rollenfunktion*). Erstaunlich ist, dass viele unserer Probanden aber auch viele der ET Patienten von Nguyen et al. aufgrund ihrer motorischen Dysfunktion nie zuvor einen Spezialisten aufgesucht haben. Nicht motorische Symptome und eine Einschränkung der Lebensqualität scheinen daher bereits frühzeitig aufzutreten und sollten somit bereits beim Erstkontakt mit Patienten mit ET berücksichtigt werden. Eine Erklärung für die verminderte Lebensqualität aufgrund von körperlichen Faktoren bei Nguyen et al. im Gegensatz zu unseren Ergebnissen könnte sein, dass das Durchschnittsalter der 32 Probanden (74,0 Jahre) deutlich höher war als in unserer Kohorte (65,2 Jahre) und diese damit möglicherweise mehr körperliche Komorbiditäten aufwiesen [57].

Eine weitere Erklärung für die fehlenden Unterschiede in den körperlichen Subskalen unserer Kohorte allgemein könnte auch die Verwendung des SF-36 sein. Dieser misst die allgemeine körperliche Verfassung krankheitsübergreifend und nimmt damit keinen Bezug auf die Beeinträchtigungen durch einen Tremor. Beispielsweise ist der Einfluss von körperlichen Schmerzen auf die Lebensqualität nicht einem bestehenden ET zuzuschreiben. Mit dem „*Quality of life in essential tremor questionnaire*“

(QUEST) existiert ein Tremor-spezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität beim ET, welches sowohl die psychosozialen und körperlichen Beeinträchtigungen aber auch Beeinträchtigung in Bezug auf Arbeit, Hobbys und Kommunikation durch den Tremor widerspiegelt [129]. Zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung lag der QUEST jedoch noch nicht in einer validierten deutschen Fassung vor, weshalb wir uns für den SF-36 als Messinstrument entschieden. Studien, die den QUEST als Messinstrument verwendeten, kamen jedoch ebenfalls zu dem Ergebnis, dass psychosoziale Faktoren großen Einfluss auf die Lebensqualität der ET Patienten haben. In einer indischen Studie zeigte sich anhand von 50 ET Patienten die größte Beeinträchtigung der Lebensqualität ebenfalls auf psychosozialer Ebene, gefolgt von der körperlichen Funktionseinschränkung [58]. Louis et al. konnte sogar anhand der Aufteilung von 70 ET Probanden mit milder, mäßiger und schwerer Depression aber ähnlicher Tremorausprägung zeigen, dass die Depression selber ein stärkerer Prädiktor für die Lebensqualität ist als die eigentliche motorische Dysfunktion [130].

Unsere Ergebnisse, im Kontext zur aktuellen Literatur, unterstreichen nochmals den Einfluss von psychosozialen Faktoren auf die Lebensqualitäten von Patienten mit einem ET und sollten bei der Diagnose und Behandlung derer frühzeitig miteinbezogen werden. Um einen besseren Einfluss des Tremors und nicht-motorischer Begleitsymptome auf die Lebensqualität darzustellen, sind jedoch weitere Studien, insbesondere unter Verwendung Tremor-spezifischer Fragebögen und Ausschluss von Kofaktoren, nötig.

4.3.3 Angststörungen beim ET

Anhand des State-Trait-Angstinventars von Spielberger konnten wir eine geringfügige, aber dennoch signifikant höhere Angstaussprägung bei den Probanden mit ET im Vergleich mit einer gesunden alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollgruppe nachweisen. Unsere Probanden erreichten im Mittel $38,8 \pm 11,3$ Skalenpunkte, die gesunde Kontrollgruppe lag

mit $35,8 \pm 9,5$ Punkten darunter und zeigte damit eine insgesamt geringere Angstneigung ($p = 0,008$). Eine Korrelation mit Tremorausprägung oder –dauer fand sich bei unseren Probanden mit ET nicht.

In der Vergangenheit konnten mehrere Studien ebenfalls eine stärkere Angstneigung bei Patienten mit ET nachweisen. So zeigte Chandran et al. anhand 50 ET Patienten und 50 gesunden Kontrollen einen signifikanten Unterschied ($7,4 \pm 9,0$ vs. $0,7 \pm 2,6$; $p < 0,001$) auf der „*Hamilton Anxiety Rating Scale*“; eine Korrelation mit der Tremorausprägung konnte er ebenfalls nicht nachweisen [36]. Vergleichbare Ergebnisse erzielte Louis et al. in einer bevölkerungsbasierten Studie anhand 37 ET Patienten und 37 Kontrollen ($8,9 \pm 8,4$ vs. $3,0 \pm 3,1$; $p < 0,001$). Auch er konnte keine Korrelation der höheren Angstaussprägung bei ET Patienten mit der Tremorausprägung nachweisen. Jedoch zeigte er einen positiven Zusammenhang der Angst mit der subjektiv erlebten Beeinträchtigung durch den Tremor [42]. Auch eine türkische und asiatische Studie konnte signifikante Unterschiede zu gesunden Probanden darstellen. Jedoch zeigte sich in beiden Studien ein positiver Zusammenhang des Angstaussmaßes mit der Tremorausprägung [39, 44]. Ob das Auftreten vermehrter Angst beim ET Folge der vermehrten Beeinträchtigung durch einen ausgeprägten Tremor selbst ist oder ein eigenständiges Krankheitssymptom darstellt, lässt sich anhand der kontroversen Korrelationsergebnisse nicht abschließend klären. Neben der Stigmatisierung durch den Tremor und daraus resultierenden Vermeidungsverhalten und Angst, insbesondere vor sozialen Kontakten, werden auch Veränderungen im Locus coeruleus, die zu einer Aktivierung des sympathiko-adrenergen Systems führen, diskutiert [35].

In unserer Studie erzielten wir insgesamt vergleichbare Ergebnisse im Hinblick auf bereits publizierte Daten. Limitierend muss jedoch angemerkt werden, dass sich ein direkter Vergleich, insbesondere der Rohwerte, unserer Ergebnisse mit früher publizierten Studienergebnissen anhand der Wahl des Inventars nicht sicher treffen lässt. Soweit bekannt war unsere Studie die erste, die das State-Trait-Angstinventar einsetzte. Dieses Inventar weist insgesamt gute

Reliabilitätsergebnisse und eine hohe interne Konsistenz auf [75]. Nichtsdestotrotz beruhen die Erhebungen auf einer reinen Selbstbeurteilungsskala. Fremdbeurteilungsskalen, wie beispielsweise die häufig verwendete Hamilton Anxiety Rating Scale, ermöglichen wahrscheinlich eine bessere Differenzierung, sind jedoch zeitaufwendiger.

Die Anwendung des Fragebogens zur Trait-Angst, also der relativ stabilen Angst als Eigenschaft, und der fehlenden Korrelation mit der Tremorausprägung und -dauer lassen den Rückschluss zu, dass eine Angstneigung eher ein primäres nicht-motorisches Symptom des ET ist. Jedoch sind unsere Studienergebnisse dahingehend zu gering, um eine endgültige Aussage zu treffen. Zudem wurden Einflussfaktoren, wie beispielsweise eine gleichzeitig bestehende Depression oder aber auch die subjektive Beeinträchtigung des Patienten, die mitunter von der Tremorausprägung abweichen kann, nicht mit erfasst.

Eine erhöhte Angstneigung scheint den durchweg positiven Studienergebnissen zufolge eine bedeutende Rolle bei Patienten mit ET zu spielen. Zur Klärung, ob dies ein primäres nicht-motorisches Symptom oder ein Sekundärphänomen des Tremors ist, sind jedoch weitere Studien, insbesondere auch Längsschnittstudien, die das Auftreten und die Veränderung sowohl der Angstneigung als auch des Tremors beobachten, nötig.

4.3.4 Apathie beim ET

Apathie, als ein Zustand der Teilnahmslosigkeit und mangelnder Erregbarkeit gegenüber äußeren Reizen, wurde bereits mehrfach zuvor bei psychiatrischen Erkrankungen, wie Depression oder Persönlichkeitsstörungen, aber auch bei Bewegungsstörungen, beispielsweise der Parkinsonkrankheit untersucht [131]. Ob Patienten mit einem ET ein vermehrtes Auftreten von Apathie ausweisen, ist bisher allerdings nur vereinzelt Gegenstand wissenschaftlicher Studien gewesen. Louis et al. zeigte als Erster anhand von 79 ET Patienten, dass diese im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant höhere Werte auf der

AES-S erreichten. Im Mittel erreichten die ET Probanden $26,9 \pm 7,2$ Punkte, die Kontrollgruppe hingegen nur $24,3 \pm 6,3$ Punkte ($p = 0,004$). Eine Korrelation mit einem höheren Alter, der Tremordauer oder –schwere sowie mit einer bestehenden Depression oder dementiellen Entwicklung fand er nicht [46]. Eine zweite Studie aus Italien verglich 30 Patienten mit ET mit 30 Kontrollprobanden und konnte signifikante Unterschiede in der Selbstbeurteilung ($33,5 \pm 6,6$ vs. $24,6 \pm 4,8$; $p = 0,008$ nach Bonferroni-Korrektur), nicht aber in der Informanteneinschätzung ($34,7 \pm 9,9$ vs. $27,1 \pm 7,1$; nicht signifikant nach Bonferroni-Korrektur) zeigen [47]. Eine weitere Studie untersuchte zwar nicht explizit apathisches Verhalten, konnte allerdings zumindest eine verminderte Vitalität bzw. Tatkraft bei 45 Patienten mit ET nachweisen [43].

Unsere Probanden erreichten im Schnitt $33,0 \pm 8,3$ Punkte und damit im Schnitt 9,5 Punkte mehr als die gesunde Kontrollgruppe. Wie die Vorstudien konnten wir damit anhand eines größeren Patientenkollektivs eine signifikant höhere Apathieausprägung bei Patienten mit ET sowie fehlende Korrelation mit Alter, der Erkrankungsdauer oder Tremorausprägung zeigen. Hingegen zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen dem AES_D-Score und dem BDI-Score (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r = 0,591$, $p < 0,001$), d.h. dass ein stärkeres apathisches Verhalten auch mit einer verstärkten depressiven Stimmung einhergeht. Ein schwächerer Zusammenhang zeigte sich auch zwischen der AES_D und den beiden Instrumenten zur Demenzdiagnostik (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient $r_{FAB} = 0,361$, $p < 0,001$ und $r_{PANDA} = 0,336$, $p < 0,001$). Unterteilt man die Patienten, die eine starke Apathie aufweisen, nach ihrer depressiven Symptomatik – aufgeteilt anhand des BDI-Scores in fehlende, milde bis schwere Ausprägung – sowie ihrer kognitiven Leistung anhand der FAB und des PANDA, zeigen durchschnittlich mehr Probanden mit starker Apathie Auffälligkeiten in den anderen beiden Bereichen (vgl. Tabelle 23). Dies ist zum einen dadurch bedingt, dass die einzelnen Fragebögen zum Teil Items enthalten, die ähnliche Verhaltensweisen und Gefühle abfragen. Zum anderen tritt apathisches Verhalten gerade unter Patienten mit einer Demenz oder Depression gehäuft auf, sodass eine Abgrenzung oft schwierig ist [79]. Um

Überschneidungen aufgrund dessen zu verhindern, erfolgte daher zusätzlich die statistische Auswertung der AES_D-Scores nach Ausschluss aller Probanden mit depressiver Symptomatik (BDI > 10) oder kognitiver Einschränkung (FAB < 12 oder PANDA < 18). Mit $29,1 \pm 6,7$ Punkten lag der Mittelwert der verbleibenden ET Probanden erwartungsgemäß unter dem ursprünglichen Mittelwert aller Probanden. Jedoch konnte weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zur gesunden Eichstichprobe gezeigt werden (Mittlere Differenz der Gruppen = 5,6; $p < 0,001$).

Unsere Ergebnisse zeigen damit anhand des bisher größten Probandenkollektivs, ein gehäuftes Auftreten von Apathie unter Patienten mit ET, welches nicht mit der Erkrankungsdauer und –schwere zusammenhängt. Eine depressive Symptomatik oder eine Einschränkung der kognitiven Funktion haben zwar zum Teil Einfluss auf die Einschätzung einer Apathie anhand der AES, können diese aber nicht vollständig erklären. Dass Patienten mit deutlich schwererer Apathieausprägung sich vermutlich nicht eigenständig auf unseren Zeitungsartikel hin gemeldet hätten, lässt zusätzlich die Vermutung zu, dass Apathie möglicherweise sogar deutlich häufiger unter Patienten mit ET vorkommt. Weitere bevölkerungsbasierte Kohortenstudien mit insbesondere auch klinischer Einschätzung auf das Vorliegen einer Apathie sind hierfür jedoch erforderlich.

4.3.5 Depression beim ET

Ob eine depressive Neigung bei unseren Probanden mit ET im Vergleich zu einer gesunden Eichstichprobe gehäuft auftritt, testeten wir anhand des BDI – ein Screeningtest mit insgesamt guten psychometrischen Gütekriterien [83]. Unsere Probanden mit ET erreichten hierbei im Schnitt $8,0 \pm 6,5$ Punkte und lagen im Mittel 1,5 Punkte über der gesunden Kontrollgruppe ($6,5 \pm 5,2$ Punkte). Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,081$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,326$). Insgesamt fanden sich unter unseren Probanden 25 (23 %) mit einem erhöhten BDI-Summenscore

und folglich Zeichen einer depressiven Symptomatik (8 % mit einer milden bis mäßigen und 15 % mit einer schweren Symptomatik).

Dies steht im Gegensatz zu zahlreichen anderen Fall-Kontroll- aber auch großen bevölkerungsbasierten Studien, die jeweils einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen konnten. Lacritz et al. konnte im Jahre 2002 anhand 13 ET Patienten ein gehäuftes Auftreten einer depressiven Symptomatik zeigen. 4 Probanden (31 %) wiesen damals auffällige Summenscores im BDI (Mittelwert $8,2 \pm 5,2$ Punkte) und damit Anzeichen einer milden bis schweren Depression auf [27]. Eine türkische Studie verglich die mittleren Summenscores von 45 ET Patienten mit 35 gesunden Kontrollen und konnte einen stark signifikanten Unterschied zu Gunsten der ET Gruppe nachweisen ($15,55 \pm 9,75$ vs. $7,62 \pm 7,04$; $p < 0,001$). Wie zuvor bei Lacritz et al. wiesen auch hier 35,5 % der ET Probanden eine verstärkte depressive Symptomatik - gemessen anhand des BDI-Summenscores - auf. Im Gegensatz dazu fanden sich unter den gesunden Probanden lediglich 5,8 % [132]. Eine weitere Studie, die den BDI als Testinstrument nutzte, verglich die Testergebnisse von 45 ET Patienten sowie 45 Dystoniekranke und 305 Parkinsonpatienten. Die ET Patienten erreichten im Mittel die niedrigsten Werte ($8,3 \pm 6,2$ vs. $10,0 \pm 7,2$ (Parkinson) und $10,5 \pm 7,3$ (Dystonie)); dieser Unterschied zwischen den Gruppen erwies sich jedoch als nicht signifikant ($p = 0,14$). Statistische Vergleiche mit einer gesunden Kontrollgruppe erfolgten in dieser Studie nicht. Insgesamt erreichten 34 % der Probanden Punktwerte über 9 und wiesen damit laut Autor eine depressive Symptomatik auf. Die BDI-Scores der ET Patienten korrelierten in dieser Studie mit der Tremorausprägung [37]. Wenngleich wir auch keinen signifikanten Unterschied zu der gesunden Eichstichprobe finden konnten, erreichten unsere ET Probanden - abgesehen von der türkischen Studie - ähnlich hohe Mittelwerte im BDI. Die Häufigkeit der Probanden, die - gemessen am BDI-Score - eine depressive Symptomatik ausweisen, lag jedoch unter den vorherigen Ergebnissen. Dies könnte möglicherweise aber auch an den verschiedenen Auswertungsmethoden liegen. So wählte Miller et al. beispielsweise einen Cut-

off-Wert für eine depressive Symptomatik von über 9 Punkten, wohingegen unser Cut-off-Wert mit 10 Punkten strenger gewählt wurde.

Neben diesen Studien, die allesamt den BDI als Testinstrument einsetzten, existieren weitere Studien, in denen ET Patienten anhand anderer Screeningtests bezüglich des Auftretens einer Depression untersucht wurden. Sowohl eine türkische als auch eine indische Studie konnten signifikante Unterschiede zwischen 89 bzw. 50 ET Probanden und einer jeweils gleichgroßen Kontrollgruppe nachweisen ($p = 0,002$ bzw. $p < 0,001$). Zusätzlich fand sich in beiden Studien ein positiver Zusammenhang zwischen der Tremorausprägung und den Scores auf der dort verwendeten „*Hamilton Depression Rating Scale*“ [36, 39]. Louis et al. untersuchte 2001 anhand einer Fall-Kontroll-Studie das Auftreten einer schweren depressiven Störung unter Patienten mit ET. Dabei fand er unter 37 ET Probanden aus der Allgemeinbevölkerung 5,4 % mit einer vermutlich schweren Depression. Im Kontrast dazu fanden sich unter 37 gesunden Bürgern nur halb so viele Betroffene (2,7 %). In derselben Studie untersuchte er auch 52 ET Patienten und Kontrollen im klinischen Umfeld einer Ambulanz für Bewegungsstörungen. Hier wiesen sogar 10,8 % der ET Patienten und 5,4 % der Probanden ohne ET eine depressive Symptomatik auf [42]. Die Vermutung legt daher nahe, dass möglicherweise nicht-motorische Begleitsymptome wie eine Depression ausgeprägter unter ET Patienten sind, die sich bereits aufgrund ihres Tremors in ärztlicher Behandlung befinden oder diese möglicherweise gerade wegen der begleitenden nicht-motorischen Symptome einen höheren Leidensdruck verspüren und deshalb einen Arzt aufsuchen. Ebenso wäre dies eine mögliche Erklärung für den relativ geringen und zudem nicht signifikanten Unterschied unserer ET Kohorte zu einer gesunden Eichstichprobe.

Wenngleich unsere Ergebnisse keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Ausprägung einer depressiven Symptomatik bei ET Patienten zeigten, bleibt anzumerken, dass die erreichten Punktwerte in der Korrelationsanalyse unabhängig von der Tremorausprägung im FTRS-Score waren. In der Literatur finden sich diesbezüglich kontroverse Ergebnisse. Neben Studien, die eine

Korrelation nachweisen konnten [36, 37, 39], stehen zahlreiche Publikation ohne statistischen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen [28, 42, 133]. In einer groß angelegten bevölkerungsbasierten Studie untersuchte Louis et al. zusammen mit der NEDICES Study Group 235 ET Probanden und 4.379 Kontrollpersonen im Zeitraum zwischen 1994 und 1995 sowie in einer Follow-up-Studie 3 Jahre später. Hierbei wurden die Probanden anhand ihrer eigenen Angabe bezüglich einer bestehenden Depression eingruppiert. Zusätzlich wurde die Einnahme antidepressiver Medikamente unter allen Probanden erfasst. Unter den ET Probanden waren insgesamt 43,8 % die eine bestehende Depression bejahten. Dies waren fast doppelt so viele wie unter der gesunden Kontrollgruppe (26 %). Noch höher lagen die Unterschiede bei der Frage nach der Einnahme von Antidepressiva. 6,8 % der ET Patienten nahmen zu diesem Zeitpunkt antidepressive Medikamente ein. Unter den gesunden Kontrollprobanden waren es lediglich 2,6 %. 3 Jahre später wurden 3.619 der gesunden Probanden auf das Vorliegen eines ET untersucht. Es fanden sich insgesamt 78 ET Fälle, wovon 37,2 % bereits zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung eine Depression angaben. Unter den Übrigen, bei denen keine Neudiagnose eines ET vorlag, waren es lediglich 26,2 %. In der Kovarianzanalyse ergab sich für die depressiven Probanden ein signifikant erhöhtes Risiko von 1,78 im Verlauf an einem ET zu erkranken ($p = 0,018$). Der Autor postulierte damit, dass der ET keinesfalls eine benigne Erkrankung ist, sondern auch mit psychiatrischen Erkrankungen einhergehen kann. Möglicherweise sind diese auch keine Folge der Beeinträchtigung durch den Tremor, sondern Teil der Erkrankung selbst [38]. Ob eine Depression tatsächlich ein eigenständiges Symptom beim ET ist oder aber sekundär aufgrund der Beeinträchtigung durch den Tremor auftritt, bleibt dennoch aufgrund kontroverser Studienergebnisse bisher ungeklärt.

Zusammenfassend erreichten unsere Probanden mit ET zwar im Mittel höhere BDI-Summenwerte als eine gesunde Eichstichprobe, der Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant und steht damit im Kontrast zu zahlreichen anderen Studien. Verwunderlich ist zudem, dass wir sowohl in Bezug auf eine Apathie als auch auf eine Angstneigung signifikante Ergebnisse erzielten und

beides klinische Merkmale einer Depression sein können (hohe Korrelationen fanden sich zudem zwischen allen 3 Testinstrumenten). Über die Gründe hierfür lässt sich lediglich spekulieren. Möglicherweise liegt dies an der Wahl des Screeninginstruments: als schnell durchführbarer Selbstbeurteilungsbogen ist der BDI trotz guter Reliabilitätsmerkmale Fremdbeurteilungsverfahren, wie der „*Hamilton Depression Rating Scale*“, unterlegen. Ein weiterer Grund könnte die fehlende Erfassung von Begleitfaktoren sein, die das Verständnis und die Bearbeitung des Fragebogens, aber auch die Auswertung beeinträchtigen können. So erfolgte beispielsweise kein Ausschluss von Probanden mit Komorbiditäten, wie einer Demenz, psychiatrischen oder hirnrorganischen Erkrankungen (z.B. Schlaganfall, Hirntumor). Ebenso ging die Einnahme von antidepressiven oder anderen zentralwirksamen Medikamenten nicht in die Auswertung mit ein.

4.3.6 Schlafstörungen beim ET

Das Auftreten von Schlafstörungen bei Bewegungsstörungen, wie der Parkinsonkrankheit, aber auch dem ET ist in den letzten Jahren vermehrt Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Studien geworden. Eine Erklärung für ein verändertes Schlafverhalten beim ET könnte im Locus coeruleus, einem wichtigen Regulator des Schlaf-Wach-Rhythmus, liegen. Louis et al. konnte anhand neuropathologischer Untersuchungen von 33 Gehirnen verstorbener ET Patienten ein vermehrtes Auftreten von Lewy-Körperchen im Bereich des Locus coeruleus nachweisen [15].

In einer Studie, in der die Schlafqualität von 62 ET Patienten mit 60 Kontrollprobanden anhand der ESS und dem „*Pittsburgh Schlafqualitätsindex*“ (PSQI) verglichen wurden, zeigte Chen et al., dass die Probanden mit ET auf beiden Skalen signifikant höhere (= erhöhte Tagesmüdigkeit bzw. reduzierter Nachtschlaf) Punktwerte erreichten. Im Mittel erreichten die ET Probanden in der ESS einen Punktwert von $6,3 \pm 4,8$, die Kontrollgruppe hingegen nur $4,4 \pm 2,5$ Punkte. Zusätzlich hatten mit 25,8 % signifikant mehr ET Probanden einen ESS-Score ≥ 10 Punkte (ein Indikator für eine über das normale Maß

erhöhte Tagemüdigkeit) als die gesunden Kontrollen (10 %) [134]. 60 ET Patienten erreichten in einer weiteren Studie aus Korea einen ESS Score von $5,75 \pm 3,39$ und unterschieden sich damit ebenfalls signifikant von einer gesunden Kontrollgruppe ($2,68 \pm 2,57$; $p = 0,009$). Signifikante Unterschiede im PSQI fanden sich hingegen nicht [135]. Demgegenüber stehen zwei weitere Studien, die zwar anhand der PSQI ebenfalls eine verminderte Schlafqualität beim ET zeigen konnten, jedoch ergab die Auswertung der ESS keine Auffälligkeiten in Bezug auf eine vermehrte Tagesmüdigkeit. Insgesamt erreichten die ET Probanden $4,5 \pm 0,6$ bzw. $5,08 \pm 4,44$ Punkte (Kontrollgruppe $3,4 \pm 0,5$ bzw. $5,05 \pm 3,22$ Punkte; $p = 0,873$ bzw. $p = 0,66$). Über dem Cut-off-Wert von 10 Punkten lagen nur 12 % bzw. 11 % der Patienten (Kontrollgruppe 10 % bzw. 7 %) [36, 132]. In zwei amerikanischen Studien konnten ebenfalls keine unterschiedlichen ESS-Scores zwischen ET Probanden und gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden (ESS-Score der ET Probanden: $5,6 \pm 3,7$ bzw. $6,8 \pm 4,6$; ESS-Score der Kontrollpersonen: $5,2 \pm 3,7$ bzw. $5,7 \pm 3,7$; $p = 0,28$ bzw. $p = 0,08$). Lediglich die Anzahl der Personen mit Hinweis auf eine verstärkte Tagesmüdigkeit (ESS > 10 Punkte) unterschied sich bei Gerbin et al. signifikant (23 % der ET Probanden; 9 % der Kontrollpersonen, $p = 0,005$) [49, 50].

Zusammenfassend konnten lediglich zwei Studien in der Vergangenheit eine erhöhte Tagesmüdigkeit unter Patienten mit ET darstellen; vier weitere Studien zeigten keine Unterschiede zwischen ET Patienten und einer Kontrollgruppe. Auch in unserer Studie ließ sich kein Zusammenhang zwischen einem ET und einer verstärkten Tagesmüdigkeit nachweisen. Unsere Probanden erreichten im Mittel $6,6 \pm 3,4$ Punkte auf der ESS, die deutsche Kontrollgruppe $5,7 \pm 3,0$. Dieser Unterschied erwies sich jedoch im t-Test und nach Bonferroni-Holm-Korrektur als nicht signifikant ($p = 0,123$). Weitere Parallelen zu früheren Publikationen finden sich im Hinblick auf die ermittelten Rohwerte: mit $6,6 \pm 3,4$ erreichten unsere ET Probanden einen ähnlich hohen Mittelwert wie zuvor. Auch der Anteil derer, die einen ESS-Score > 10 erzielten und damit eine erhöhte Tagesmüdigkeit aufwiesen, ist vergleichbar mit den Vorstudien. Wie bereits in der Vergangenheit mehrfach gezeigt [36, 49, 135], konnten auch wir

keine Korrelationen zwischen dem ESS-Score und dem Alter der Probanden, der Tremordauer oder Tremorausprägung feststellen.

Limitationen unserer Studie sind, dass Komorbiditäten wie beispielsweise eine Depression in der statistischen Analyse nicht einbezogen wurden. Ebenso wurden keine individuellen Faktoren, wie die Einnahme von sedierenden Medikamenten oder der Konsum von Schlaf beeinflussenden Faktoren, wie Nikotin, Koffein oder Alkohol erfasst.

Mit der ESS verwendeten wir einen schnell durchführbaren und international weit verbreiteten Screeningtest, der in der Analyse zur Testgüte eine hohe Reliabilität und interne Konsistenz aufweist [136]. Ein weiterer Vorteil war, dass uns für die ESS Normwerte einer deutschen Eichstichprobe vorlagen [89]. Da die ESS bevorzugt in Vorstudien zum ET angewandt wurde, ermöglicht dies zudem eine gute Vergleichbarkeit. Hingegen erfasst die ESS anhand acht typischer Alltagssituationen und der damit verbundenen Wahrscheinlichkeit einzuschlafen, lediglich eine verstärkte Tagesmüdigkeit. Um jedoch eine bessere Aussage über das Nachtschlafverhalten und verschiedene Schlafstörungen machen zu können, ist beispielsweise der PSQI ein geeignetes Instrument. Der PSQI ist breiter aufgestellt, besteht aus 18 Items und erfasst neben der Tagesmüdigkeit auch die Schlafqualität, die gewöhnlichen Schlafzeiten, Einschlaf latenz, Schlafdauer sowie die Einnahme von einer Schlafmedikation [137]. Ebenso gibt es bisher wenige Studien, die Methoden wie Führen von Schlaftagebüchern oder apparative Diagnostik, wie die Polysomnographie zur Objektivierung von Schlafstörungen nutzen. Einzig Barut et al. verglich das Schlafverhalten von 16 Patienten mit ET mit 21 Parkinsonpatienten sowie 14 Kontrollpersonen anhand der Polysomnographie. Unterschiede in der Schlafarchitektur konnten allerdings nur für die Parkinsonpatienten nachgewiesen werden, nicht jedoch für die Probanden mit ET [138]. Längsschnittstudien beobachten Zusammenhänge zwischen festgelegten Merkmalen und einer bestimmten Stichprobe über einen längeren Zeitraum hinweg und erlauben somit eine Aussage über das Auftreten oder Veränderungen dieser Merkmale. Jedoch sind diese Studien deutlich kosten-

und zeitintensiver, sodass bisher nur eine Publikationen zu Schlafstörungen beim ET vorliegt: In einer spanischen Studie wurden insgesamt 3.303 Personen mit einem Alter über 65 Jahre anhand ihres durchschnittlichen Schlafbedarfs in vier Schlafkategorien eingeteilt (Gruppe 1: ≤ 5 Stunden/Tag „Kurzschläfer“; Gruppe 2: 6 Stunden/Tag; Gruppe 3: 7 - 8 Stunden/Tag und Gruppe 4: ≥ 9 Stunden/Tag „Langschläfer“). Nach 3 Jahren wurden unter diesen Probanden 76 mit neu aufgetretenen ET identifiziert. Es konnte unter den „Kurzschläfern“, auch nach Einbeziehung potentieller Confounder, ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten eines ET festgestellt werden (Relatives Risiko = 1,95, $p = 0,04$). Möglicherweise kann ein geringer Tagesschlafbedarf also ein Prodromi eines ET darstellen [48].

Obwohl wir keinen signifikanten Unterschied einer erhöhten Tagesmüdigkeit unter unseren ET Probanden nachweisen konnten, zeigten doch mehrere Vorstudien, dass es Hinweise auf milde Schlafveränderungen beim ET gibt, die möglicherweise auch schon vor den motorischen Symptomen auftreten. Um diese Ergebnisse zu bekräftigen sind jedoch weitere Studien nötig.

4.3.7 Geruchsstörungen beim ET

Beeinträchtigung der Sinneswahrnehmung (insbesondere akustische oder olfaktorische Wahrnehmung) wurden bereits mehrfach im Zusammenhang mit einem ET diskutiert. Pathophysiologisch könnte eine Riechminderung beim ET beispielsweise auf neurodegenerativen Prozessen, insbesondere auch Veränderungen des Cerebellums beruhen. Ebenso konnte für andere neurodegenerative Erkrankungen, wie dem idiopathischen Parkinsonsyndrom, bereits Veränderungen des Geruchssinns gezeigt werden. Zusammenhänge mit dem ET wurden dahingehend postuliert, dass das Kleinhirn, obwohl noch nicht hinreichend geklärt, sowohl bei der Krankheitsentstehung des ET als auch bei der Verarbeitung von Gerüchen eine Rolle zu spielen scheint [53]. Mehrere Studien zu Geruchsstörungen beim ET zeigten jedoch bisher entweder keine oder nur eine geringe Beeinträchtigung des Geruchssinns im Vergleich zu einer

gesunden Kontrollgruppe. 2002 konnte Louis et al. anhand von 37 ET Patienten einen signifikanten Unterschied ($p = 0,02$) von 2,25 Punkten im „*University of Pennsylvania Smell Identification Test*“ (UPSIT) zeigen [51]. 3 Jahre später bestätigte er anhand einer Studie mit insgesamt 87 ET Patienten und 92 Kontrollpersonen eben diese Abweichung (mittlere Abweichung von 2,31 Punkten, $p = 0,04$). Zusätzlich beachtete er zuletzt Störfaktoren bei der Bewältigung des Geruchstests, wie beispielsweise eine kognitiver Beeinträchtigungen (gemessen anhand der MMST) [53]. In beiden Studien zeigte sich zudem keine Korrelation zwischen UPSIT Score und Krankheitsdauer oder Tremorscore. Demgegenüber steht ein Großteil von Studien ohne signifikanten Unterschied zwischen ET Patienten und Kontrollprobanden. Busenbark et al. zeigte als Erster, dass ET Probanden vergleichbare Werte im UPSIT erzielten wie eine gesunde Kontrollgruppe [52]. Shah et al. untersuchte 59 ET Fälle mit dem UPSIT sowie einer neurophysiologischen Geruchstestung (olfaktorisch evozierte Potentiale) und verglich deren Ergebnisse mit 245 gesunden Kontrollprobanden. Auch hier konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden [139]. Ähnliche Ergebnisse erzielten 2 weitere Studien [140, 141].

Für die Erfassung des Geruchssinns benutzten wir Sniffin' Sticks, die eine schnelle Durchführbarkeit (ca. 4 Minuten) mit ebenfalls guten Validitäts- und Reliabilitätsergebnisse aufzeigen [96]. Louis et al. nutzte zuvor den amerikanischen UPSIT und konnte hiermit einen signifikanten Unterschied zu gesunden Kontrollen zeigen. Dieser Test ist als Screeningtest ähnlich aufgebaut, beinhaltet jedoch insgesamt 40 Düfte, die die Probanden identifizieren müssen. Studien, die die Gütekriterien verschiedener auf dem Markt verfügbarer Riechtests verglichen, zeigten, dass umfangreichere Testverfahren bessere Reliabilitätsergebnisse aufweisen [142]. Dies lässt den Rückschluss zu, dass wir möglicherweise kleinere Unterschiede der Riechleistung unserer ET Probanden mit ausführlicheren Testinstrumenten besser hätten nachweisen können. Aufgrund der großen Probandenanzahl entschieden wir uns jedoch für ein schnell durchführbares Instrument, zudem standen uns für die Sniffin' Sticks Normdaten einer gesunden deutschen

Kontrollgruppe zur Verfügung [96]. Mit diesen Referenzwerten für sieben verschiedene Altersklassen verglichen wir unsere Ergebnisse der ET Probanden. Diese erreichten im Mittel $8,8 \pm 2,3$ Punkte und lagen somit 1,3 Punkte unter dem Ergebnis der Kontrollgruppe. Unter Berücksichtigung des Alters ergab sich sogar nur eine mittlere Abweichung von 0,3 Punkten. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch in anderen ET Populationen, die mit den 12-Identifikationstest der Sniffin' Sticks erzielt wurden. Die Auswertung von 21 ET Probanden mit vergleichbarem Durchschnittsalter (67 ± 10 Jahre) ergab beispielsweise in einer Studie von López Hernández et al. einen durchschnittlichen Wert von $8,5 \pm 2,7$ und unterschied sich ebenfalls nicht signifikant von einer gesunden Kontrollgruppe [143]. Bei Mahlkecht et al. erreichten 29 ET Patienten einen Wert von $9,5 \pm 1,9$ [144].

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung derer, die über einen normalen oder eingeschränkten Geruchssinn verfügen, erzielten 84 % unserer ET Patienten normale Werte, 16 % zeigten ein vermindertes Riechvermögen. Auch hier konnten bereits früher ähnliche Häufigkeitsverteilungen ermittelt werden: zwei unabhängige Studien verglichen das Riechvermögen von Parkinson-Patienten mit denen anderer neurologischer Patienten (u.a. ET) bzw. gesunden Kontrollen mit Hilfe des 12-Identifikationstests der Sniffin' Sticks. Unter diesen ET Probanden konnten insgesamt 19 % bzw. 15 % mit verminderter Riechleistung nachgewiesen werden [143, 145].

Mögliche Störvariablen, die den Geruchssinn beeinträchtigen könnten, sind unter anderem Faktoren, wie das Geschlecht oder Alter der Studienteilnehmer. Aber auch die Erkrankungsdauer, Begleiterkrankungen, Medikamente oder Rauchen können das Riechen beeinflussen. Ebenso wie Hummel et al. [96] für die verwendete Eichstichprobe, konnten auch wir keinen signifikanten Unterschied der Testergebnisse, unterteilt nach Geschlecht, zeigen, jedoch zeigte sich eine positive Korrelation zwischen hohem Alter und verminderter Riechleistung. Diesen Effekt konnten wir jedoch durch die Einteilung in Altersgruppen und Vergleich mit den vorliegenden Referenzwerten für die

einzelne Altersgruppe ausgleichen. Eine Korrelation der erreichten Punktzahl im Riechtest mit der Tremordauer bestand, wie bereits zuvor bei Applegate und Louis [53], nicht. Abweichend von früheren Ergebnissen zeigte sich jedoch ein negativer Zusammenhang mit der Tremorausprägung auf der FTRS. Obwohl signifikant besteht hier jedoch nur ein geringer statistischer Zusammenhang ($r = -0,255$). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass ältere Probanden sowohl verminderte Werte im Riechtest als auch höhere Punktwerte im FTRS erzielten und somit der hohe Anteil an älteren Probanden einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Variablen vortäuschen könnte.

Limitierend muss erwähnt werden, dass mögliche Begleiterkrankungen, wie eine bestehende Sinusitis am Untersuchungstag oder chronische Erkrankungen des Riechorgans, sowie Medikamenteneinnahme oder eine Raucheranamnese von uns nicht erfasst wurden und somit als mögliche Störvariablen, das Ergebnis beeinflusst haben könnten.

Zusammenfassend konnten wir in unserer Studie keine verminderte Riechleistung unter den Probanden mit ET nachweisen. Mit unseren Daten konnten wir damit vergleichbare Ergebnisse zu mehreren zuvor publizierten Studien erzielen. Lediglich zwei Studien von Louis konnten in der Vergangenheit eine, wenn auch nur geringe, Abweichung der Riechleistung bezogen auf eine gesunde Kontrollgruppe zeigen. Mit dem 12-Identifikationstest der Sniffin' Sticks nutzten wir einen leicht durchführbaren Test mit dennoch guten Validitäts- und Reliabilitätsergebnissen. Kontroverse Studienergebnisse lassen die Frage nach einer Beeinträchtigung des Geruchssinns bei ET Patienten weiterhin offen. Möglicherweise sind erweiterte Testverfahren, die sich aus Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest zusammensetzen, oder apparative Messungen mittels Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale nötig, um genauere Aussagen treffen zu können.

4.4 Einschränkungen der Studie

Abschließend müssen einige Limitierungen dieser Studie kritisch betrachtet werden: Als Erstes ist das Fehlen einer eigenen Kontrollgruppe zu nennen. Dies beinhaltet gerade im Hinblick auf die Vergleichbarkeit mit unseren Probanden weitere mögliche Fehlerquellen. Bei den gesunden Eichstichproben handelte es sich vor allem im Hinblick auf kardiovaskuläre, respiratorische oder maligne Vorerkrankungen um gesunde Probanden; ob eine mögliche Tremorsymptomatik bzw. Vorliegen eines ET bei der Datenerhebung beachtet wurde, wurde in den Datensätzen jedoch nicht angegeben. Da alle Eichstichproben nachgewiesenermaßen psychometrisch validiert sind, halten wir den Vergleich dennoch für vertretbar; insbesondere auch, da unsere Daten alle zu einem einzigen Zeitpunkt erhoben wurden und keine Intervention stattfand, die einen Vergleich mit einer Kontrollgruppe nötig gemacht hätte. Insbesondere bei Langzeitstudien zum Verlauf oder Veränderungen der nicht-motorischen Begleitsymptome ist eine eigene Kontrollgruppe jedoch aus unserer Sicht unverzichtbar.

Ein mögliches Selektionsbias stellt zudem die Rekrutierung über eine lokale Zeitung dar; dieses Medium wird vermutlich überwiegend durch besser Gebildete und interessierte Personen genutzt, weniger durch die gesamte Bevölkerungsbreite. Dennoch halten wir diese Art der Rekrutierung für geeigneter als eine vorselektierte Rekrutierung über Spezialambulanzen oder niedergelassene Neurologen. Hierdurch konnten wir ein breites Spektrum von ET Patienten rekrutieren; zum Teil befanden sich unter den Probanden auch leicht Betroffene, die aufgrund ihrer vergleichsweise geringen Beschwerden bisher noch keinen Arzt aufgesucht haben.

Auch wenn die Diagnosestellung und somit Zuordnung zu den einzelnen Subgruppen anhand einer strukturierten und ausführlichen Anamnese sowie klinischen Untersuchung durch erfahrene Ärzte erfolgte, sind Fehldiagnosen aufgrund fehlender laborchemischer oder bildgebender Methoden zur Abgrenzung von anderen Differentialdiagnosen, nicht ausgeschlossen. Jain et al. untersuchte 2006 die Häufigkeit von fehlerhaften ET Diagnosen und

fand unter den Patienten, die anhand der Konsensuskriterien der MDS als ET diagnostiziert wurden, insgesamt 37 % mit anderer Tremorerkrankungen [146]. Eine falsch hohe Fallzahl ist demzufolge durchaus denkbar. Aufgrund der strengen Diagnosekriterien der TRIG, die zusätzlich eine Erkrankungsdauer von > 5 Jahren fordert und somit zum Beispiel frühe Parkinsonsyndrome, die ein ähnliches klinisches Bild aufweisen können, eher unwahrscheinlich machen, sowie Ausschluss aller Probanden mit einem „möglichen ET“, denken wir dennoch, dass mögliche Fehlerquellen weitestgehend ausgeschlossen wurden und unsere Fallzahl ausreichend sicher vor Fehldiagnosen ist.

Obwohl andere Vorerkrankungen oder die Vormedikation bei der Diagnosestellung des ET miteinbezogen wurden, wurden diese Faktoren nicht bei der Erhebung und Interpretation der nicht-motorischen Symptome beachtet. Gerade bei den Screeningtests zur Demenzdiagnostik erfolgte beispielsweise keine Erhebung möglicher sedierend wirkender Medikamente; auch andere hirnorganische Erkrankungen, die kognitive oder affektive Störungen hervorrufen können, wurden zuvor lediglich anamnestisch erfasst. Zur Vermeidung von Störfaktoren denken wir, dass zukünftige Studien neben einer genauen Anamnese auch bildgebenden sowie laborchemischen Untersuchungen in die Datenerhebung miteinfließen lassen sollten.

Abschließend lässt sich sagen, dass uns anhand einer breiten Batterie psychometrisch anerkannter Screeningtests eine erste Einschätzung möglicher Begleitsymptome des ET gelang. Genauere Aussagen über das Vorliegen anderer nicht-motorischer Symptome benötigen allerdings weitere groß angelegte, populationsbasierte Studien; insbesondere die nicht-motorischen Begleitphänomene sollten zudem anhand etablierter Diagnosekriterien klinisch gestellt werden.

5 Zusammenfassung

Der ET zählt zu einer der häufigsten Bewegungsstörungen; lange Zeit wurde dieser als benigne Erkrankung eingestuft. Aufgrund des wachsenden Augenmerks auf nicht-motorische Begleitsymptome und die deutliche Einschränkungen der Lebensqualität wandelte sich dieses Bild jedoch in den letzten Jahren zunehmend.

Wir konnten in der hier vorliegenden Studie anhand einer großen bevölkerungsbasierten Kohorte und einer breiten Testbatterie ebenfalls eine Reihe von nicht-motorischen Begleitphänomenen identifizieren. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über einen öffentlichen Zeitungsartikel; bei einer Vielzahl der Probanden erfolgte im Vorfeld keine ärztliche Konsultation oder ET Diagnosestellung. Aufgrund vergleichbarer demographischer und klinischer Daten halten wir unsere Studienpopulation daher für repräsentativ in Bezug auf epidemiologische und klinische Charakteristika des ET.

Die Abweichungen in Bezug auf neuropsychologische Charakteristika – wie Apathie, Ängstlichkeit und exekutive Dysfunktion – sowie die insgesamt reduzierte Lebensqualität, zeigen einen deutlichen Einfluss auf das Krankheitsbild sowie das alltägliche Leben und sollten daher aus unserer Sicht bereits zu Erkrankungsbeginn bzw. Diagnosestellung mitberücksichtigt werden.

Bisher werden nicht-motorische Begleitphänomene nicht regelhaft bei Patienten mit ET erfasst. Aufgrund unserer Ergebnisse sowie der Tatsache, dass die Beschwerden klinisch zum Teil gering ausgeprägt sind und nicht offensichtlich erscheinen, aber bereits früh im Krankheitsprozess auftreten können, halten wir eine sorgfältige Erfassung und Behandlung anderer Begleitsymptome jedoch für notwendig.

Die Frage, ob die nicht-motorischen Symptome primärer Bestandteil des Krankheitsbildes sind oder sekundär auftreten, wird bisher kontrovers diskutiert. Wir konnten in einem Großteil der Fälle keinen Zusammenhang der nicht-motorischen Begleitsymptome und der Tremorausprägung oder Erkrankungsdauer zeigen. Aus unserer Sicht erscheint es daher durchaus

möglich, dass die Begleitphänomene eher primärer Natur sind und weniger sekundär aufgrund der motorischen Defizite auftreten.

Zur genaueren Differenzierung anderer Begleitsymptome und deren klinischen Relevanz sind jedoch weitere bevölkerungsbasierte Studien nötig, die insbesondere auch Veränderungen im Verlauf der Erkrankung dokumentieren. Auch bildgebende sowie therapeutische Aspekte sollten zukünftig in die Beurteilung nicht-motorischer Symptome miteinbezogen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N et al. (2018) Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 33:75-87
2. Louis ED, Broussolle E, Goetz CG et al. (2008) Historical underpinnings of the term essential tremor in the late 19th century. *Neurology* 71:856-859
3. Elble RJ (2002) Essential tremor is a monosymptomatic disorder. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 17:633-637
4. Benito-Leon J (2008) Essential tremor: from a monosymptomatic disorder to a more complex entity. *Neuroepidemiology* 31:191-192
5. Louis ED, Ferreira JJ (2010) How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25:534-541
6. Louis ED, Barnes LF, Ford B et al. (2001) Family history information on essential tremor: potential biases related to the source of the cases. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 16:320-324
7. Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE et al. (2001) Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology* 57:1389-1391
8. Lorenz D, Frederiksen H, Moises H et al. (2004) High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology* 62:208-211
9. Gulcher JR, Jonsson P, Kong A et al. (1997) Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nature genetics* 17:84-87
10. Higgins JJ, Pho LT, Nee LE (1997) A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 12:859-864
11. Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J et al. (2006) Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain : a journal of neurology* 129:2318-2331
12. Kühlenbaumer G, Hopfner F, Deuschl G (2014) Genetics of essential tremor: meta-analysis and review. *Neurology* 82:1000-1007
13. Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC et al. (2002) Elevation of blood beta-carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 59:1940-1944
14. Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L et al. (2003) Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environmental health perspectives* 111:1707-1711
15. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP et al. (2007) Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain : a journal of neurology* 130:3297-3307
16. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN et al. (2008) Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology* 70:1452-1455
17. Rajput AH, Robinson CA, Rajput ML et al. (2011) Cerebellar Purkinje cell loss is not pathognomonic of essential tremor. *Parkinsonism & related disorders* 17:16-21
18. Raethjen J, Deuschl G (2012) The oscillating central network of Essential tremor. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 123:61-64
19. Findley LJ, Koller W (1995) Definitions and behavior classifications. In: Findley LJ, Koller W (eds) *Handbook of Tremor Disorders*. Marcel Dekker, New York, p 1-5

20. Deuschl G, Bain P, Brin M (1998) Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 13 Suppl 3:2-23
21. Louis ED, Ford B, Lee H et al. (1998) Diagnostic criteria for essential tremor: a population perspective. *Archives of neurology* 55:823-828
22. Benito-Leon J, Louis ED (2006) Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nature clinical practice. Neurology* 2:666-678; quiz 662p following 691
23. Teive HA (2012) Essential tremor: phenotypes. *Parkinsonism & related disorders* 18 Suppl 1:S140-142
24. Rajput AH, Offord KP, Beard CM et al. (1984) Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 47:466-470
25. Larsson T, Sjogren T (1960) Essential tremor: a clinical and genetic population study. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* 36:1-176
26. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E et al. (2001) Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *Journal of neurology* 248:399-402
27. Lacritz LH, Dewey R, Jr., Giller C et al. (2002) Cognitive functioning in individuals with "benign" essential tremor. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 8:125-129
28. Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW et al. (2001) Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 57:785-790
29. Troster AI, Woods SP, Fields JA et al. (2002) Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *European journal of neurology* 9:143-151
30. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F et al. (2006) Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 66:69-74
31. Thawani SP, Schupf N, Louis ED (2009) Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York. *Neurology* 73:621-625
32. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-Leon J et al. (2007) Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22:1573-1580
33. Chatterjee A, Jurewicz EC, Applegate LM et al. (2004) Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 75:958-961
34. Thenganatt MA, Louis ED (2012) Personality profile in essential tremor: a case-control study. *Parkinsonism & related disorders* 18:1042-1044
35. Chandran V, Pal PK (2012) Essential tremor: beyond the motor features. *Parkinsonism & related disorders* 18:407-413
36. Chandran V, Pal PK, Reddy JY et al. (2012) Non-motor features in essential tremor. *Acta neurologica Scandinavica* 125:332-337
37. Miller KM, Okun MS, Fernandez HF et al. (2007) Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22:666-672
38. Louis ED, Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F et al. (2007) Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *European journal of neurology* 14:1138-1146
39. Dogu O, Louis ED, Sevim S et al. (2005) Clinical characteristics of essential tremor in Mersin, Turkey--a population-based door-to-door study. *Journal of neurology* 252:570-574

40. Li ZW, Xie MJ, Tian DS et al. (2011) Characteristics of depressive symptoms in essential tremor. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 18:52-56
41. Busenbark KL, Nash J, Nash S et al. (1991) Is essential tremor benign? *Neurology* 41:1982-1983
42. Louis ED, Barnes L, Albert SM et al. (2001) Correlates of functional disability in essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 16:914-920
43. Woods SP, Scott JC, Fields JA et al. (2008) Executive dysfunction and neuropsychiatric symptoms predict lower health status in essential tremor. *Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology* 21:28-33
44. Tan EK, Fook-Chong S, Lum SY et al. (2005) Non-motor manifestations in essential tremor: use of a validated instrument to evaluate a wide spectrum of symptoms. *Parkinsonism & related disorders* 11:375-380
45. Schneier FR, Barnes LF, Albert SM et al. (2001) Characteristics of social phobia among persons with essential tremor. *The Journal of clinical psychiatry* 62:367-372
46. Louis ED, Huey ED, Gerbin M et al. (2012) Apathy in essential tremor, dystonia, and Parkinson's disease: a comparison with normal controls. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27:432-434
47. Santangelo G, Trojano L, Barone P et al. (2013) Cognitive and affective theory of mind in patients with essential tremor. *Journal of neurology* 260:513-520
48. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F (2013) Short sleep duration heralds essential tremor: a prospective, population-based study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28:1700-1707
49. Gerbin M, Viner AS, Louis ED (2012) Sleep in essential tremor: a comparison with normal controls and Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & related disorders* 18:279-284
50. Adler CH, Hentz JG, Shill HA et al. (2011) Probable RBD is increased in Parkinson's disease but not in essential tremor or restless legs syndrome. *Parkinsonism & related disorders* 17:456-458
51. Louis ED, Bromley SM, Jurewicz EC et al. (2002) Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology* 59:1631-1633
52. Busenbark KL, Huber SJ, Greer G et al. (1992) Olfactory function in essential tremor. *Neurology* 42:1631-1632
53. Applegate LM, Louis ED (2005) Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism & related disorders* 11:399-402
54. Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K et al. (2003) Hearing impairment in essential tremor. *Neurology* 61:1093-1097
55. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F et al. (2007) Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology* 29:213-217
56. Lorenz D, Schwieger D, Moises H et al. (2006) Quality of life and personality in essential tremor patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21:1114-1118
57. Nguyen HV, Ngian V, Cordato D et al. (2007) Quality of life in a random sample of community dwelling older patients with essential tremor. *Acta neurologica Scandinavica* 116:289-292
58. Chandran V, Pal PK (2013) Quality of life and its determinants in essential tremor. *Parkinsonism & related disorders* 19:62-65

59. Fahn S, Tolosa E, Marin C (1993) Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E (eds) *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Williams & Wilkins, Baltimore, p 271-280
60. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG et al. (2007) Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22:833-838
61. Reuschenbach B, Mahler C (2011) *Pflegebezogene Assessmentinstrumente*. Internationales Handbuch für Pflegeforschung und -praxis. Huber, Bern
62. Benke T, Karner E, Delazer M (2013) FAB-D: German version of the Frontal Assessment Battery. *Journal of neurology*
63. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I et al. (2000) The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 55:1621-1626
64. Cohen OS, Vakil E, Tanne D et al. (2012) The frontal assessment battery as a tool for evaluation of frontal lobe dysfunction in patients with Parkinson disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 25:71-77
65. Slachevsky A, Villalpando JM, Sarazin M et al. (2004) Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Archives of neurology* 61:1104-1107
66. Rodrigues GR, Souza CP, Cetlin RS et al. (2009) Use of the frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction in patients with Huntington's disease. *Journal of neurology* 256:1809-1815
67. Miki E, Kataoka T, Okamura H (2013) Clinical usefulness of the Frontal Assessment Battery at bedside (FAB) for elderly cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 21:857-862
68. Thabit H, Kennelly SM, Bhagarva A et al. (2009) Utilization of Frontal Assessment Battery and Executive Interview 25 in assessing for dysexecutive syndrome and its association with diabetes self-care in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice* 86:208-212
69. Kalbe E, Kessler J, Emmens D et al. (2005) PANDA. Ökonomische Erfassung kognitiver und affektiver Beeinträchtigungen bei der Parkinson Demenz. *Aktuelle Neurologie* 32:223
70. Kalbe E, Calabrese P, Kohn N et al. (2008) Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism & related disorders* 14:93-101
71. Cummings JL (1986) Subcortical dementia. *Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 149:682-697
72. Bullinger M, Kirchberger I (1998) *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand*. Handanweisung. Hogrefe, Göttingen
73. Tarlov AR, Ware JE, Jr., Greenfield S et al. (1989) The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 262:925-930
74. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 85:365-376
75. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P et al. (1981) *STAI State-Trait-Angstinventar*. Beltz, Weinheim
76. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE (1970) *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, California

77. Spielberger CD (1972) Anxiety as an emotional state. In: Spielberger CD (ed) Anxiety: Current trends in theory and research. Band 1. Academic Press, New York
78. Lueken U, Seidl U, Schwarz M et al. (2006) [Psychometric properties of a German version of the Apathy Evaluation Scale]. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 74:714-722
79. Marin RS (1990) Differential diagnosis and classification of apathy. The American journal of psychiatry 147:22-30
80. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S (1991) Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. Psychiatry research 38:143-162
81. Clarke DE, Van Reekum R, Patel J et al. (2007) An appraisal of the psychometric properties of the Clinician version of the Apathy Evaluation Scale (AES-C). International journal of methods in psychiatric research 16:97-110
82. Pluck GC, Brown RG (2002) Apathy in Parkinson's disease. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 73:636-642
83. Hautzinger M, Bailer M, Worall H et al. (1995.) Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch (2., überarbeitete Aufl.). Huber, Bern
84. Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. (1961) An inventory for measuring depression. Archives of general psychiatry 4:561-571
85. Beck AT, Steer RA (1987) Beck Depression Inventory - Manual. The Psychological Corporation, San Antonio
86. Beck AT, Steer RA, Brown GK (1996) Beck Depression Inventory II - Manual. The Psychological Corporation, San Antonio
87. Schade CP, Jones ER, Jr., Wittlin BJ (1998) A ten-year review of the validity and clinical utility of depression screening. Psychiatric services 49:55-61
88. Hamilton M (1960) A rating scale for depression. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 23:56-62
89. Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN et al. (1999) German version of the Epworth Sleepiness Scale. Respiration; international review of thoracic diseases 66:440-447
90. Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 14:540-545
91. Johns MW (1994) Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. Sleep 17:703-710
92. Kobal G, Hummel T, Sekinger B et al. (1996) "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. Rhinology 34:222-226
93. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR et al. (1997) 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chemical senses 22:39-52
94. Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M et al. (2000) Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies 257:205-211
95. Gudziol H, Forster G (2002) [Medicolegal screening of olfactory function]. Laryngo-rhino- otologie 81:586-590
96. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K et al. (2001) Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. The Annals of otology, rhinology, and laryngology 110:976-981

97. Huttenbrink KB, Hummel T, Berg D et al. (2013) Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Deutsches Arzteblatt international* 110:1-7, e1
98. Cohen J (1992) A power primer. *Psychological bulletin* 112:155-159
99. Bortz J, Döring N (2006) *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. Springer, Heidelberg
100. Wirtz M, Caspar F (2002) Beurteilerübereinstimmung und Beurteilerreliabilität. Hogrefe, Göttingen
101. Holm S (1979) A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics* 6:65-70
102. Jhunjhunwala K, Pal PK (2014) The Non-motor Features of Essential Tremor: A Primary Disease Feature or Just a Secondary Phenomenon? *Tremor and other hyperkinetic movements* 4:255
103. Whaley NR, Putzke JD, Baba Y et al. (2007) Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort. *Parkinsonism & related disorders* 13:333-339
104. Lou JS, Jankovic J (1991) Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 41:234-238
105. Critchley M (1949) Observations on essential (heredofamilial) tremor. *Brain : a journal of neurology* 72:113-139
106. Growdon JH, Shahani BT, Young RR (1975) The effect of alcohol on essential tremor. *Neurology* 25:259-262
107. Tio M, Tan EK (2016) Genetics of essential tremor. *Parkinsonism & related disorders* 22 Suppl 1:S176-178
108. Deng H, Le W, Jankovic J (2007) Genetics of essential tremor. *Brain : a journal of neurology* 130:1456-1464
109. Hopfner F, Erhart T, Knudsen K et al. (2015) Testing for alcohol sensitivity of tremor amplitude in a large cohort with essential tremor. *Parkinsonism & related disorders* 21:848-851
110. Chouinard S, Louis ED, Fahn S (1997) Agreement among movement disorder specialists on the clinical diagnosis of essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 12:973-976
111. Louis ED, Hernandez N, Michalec M (2015) Prevalence and correlates of rest tremor in essential tremor: cross-sectional survey of 831 patients across four distinct cohorts. *European journal of neurology* 22:927-932
112. Louis ED, Ottman R, Hauser WA (1998) How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 13:5-10
113. Elble R, Bain P, Forjaz MJ et al. (2013) Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28:1793-1800
114. Hooper J, Taylor R, Pentland B et al. (1998) Rater reliability of Fahn's tremor rating scale in patients with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 79:1076-1079
115. Lorenz D, Papengut F, Frederiksen H et al. (2008) Evaluation of a screening instrument for essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23:1006-1012
116. Elble RJ, Lyons KE, Pahwa R (2007) Levetiracetam is not effective for essential tremor. *Clinical neuropharmacology* 30:350-356

117. Troster AI, Fields JA, Pahwa R et al. (1999) Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor. *Neurology* 53:1774-1780
118. Lucas JA, Rippeth JD, Uitti RJ et al. (2000) Neuropsychological functioning in a patient with essential tremor with and without bilateral VIM stimulation. *Brain and cognition* 42:253-267
119. Sahin HA, Terzi M, Ucak S et al. (2006) Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 18:64-72
120. Morales JM, Bermejo FP, Benito-Leon J et al. (2004) Methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort: a door-to-door survey of neurological disorders in three communities from Central Spain. *Public health* 118:426-433
121. Kim JS, Song IU, Shim YS et al. (2009) Cognitive Impairment in Essential Tremor without Dementia. *Journal of clinical neurology* 5:81-84
122. Bermejo-Pareja F, Puertas-Martin V (2012) Cognitive features of essential tremor: a review of the clinical aspects and possible mechanistic underpinnings. *Tremor and other hyperkinetic movements* 2
123. Higginson CI, Wheelock VL, Levine D et al. (2008) Cognitive deficits in essential tremor consistent with frontosubcortical dysfunction. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 30:760-765
124. Passamonti L, Novellino F, Cerasa A et al. (2011) Altered cortical-cerebellar circuits during verbal working memory in essential tremor. *Brain : a journal of neurology* 134:2274-2286
125. Schmahmann JD, Sherman JC (1998) The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain : a journal of neurology* 121 (Pt 4):561-579
126. Plaha P, Javed S, Agombar D et al. (2011) Bilateral caudal zona incerta nucleus stimulation for essential tremor: outcome and quality of life. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82:899-904
127. Sandvik U, Hariz GM, Blomstedt P (2012) Quality of life following DBS in the caudal zona incerta in patients with essential tremor. *Acta neurochirurgica* 154:495-499
128. Fields JA, Troster AI, Woods SP et al. (2003) Neuropsychological and quality of life outcomes 12 months after unilateral thalamic stimulation for essential tremor. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 74:305-311
129. Troster AI, Pahwa R, Fields JA et al. (2005) Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation. *Parkinsonism & related disorders* 11:367-373
130. Louis ED, Huey ED, Gerbin M et al. (2012) Depressive traits in essential tremor: impact on disability, quality of life, and medication adherence. *European journal of neurology* 19:1349-1354
131. Kay DB, Kirsch-Darrow L, Zahodne LB et al. (2012) Dimensions of apathy in Parkinson's disease: exploratory factor analysis of the apathy scale. *Journal of Parkinson's disease* 2:161-166
132. Sengul Y, Sengul HS, Yucekaya SK et al. (2015) Cognitive functions, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances: assessment of nonmotor features in young patients with essential tremor. *Acta neurologica Belgica* 115:281-287
133. Louis ED, Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F et al. (2008) Philadelphia Geriatric Morale Scale in essential tremor: a population-based study in three Spanish communities. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23:1435-1440
134. Chen J, Yao J, Chen L et al. (2015) [Sleep disorders associated with essential tremor and Parkinson's disease]. *Zhonghua yi xue za zhi* 95:205-209

135. Lee SM, Kim M, Lee HM et al. (2015) Nonmotor symptoms in essential tremor: Comparison with Parkinson's disease and normal control. *Journal of the neurological sciences* 349:168-173
136. Johns MW (1992) Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 15:376-381
137. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH et al. (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research* 28:193-213
138. Barut BO, Tascilar N, Varo A (2015) Sleep Disturbances in Essential Tremor and Parkinson Disease: A Polysomnographic Study. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 11:655-662
139. Shah M, Muhammed N, Findley LJ et al. (2008) Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor. *Parkinsonism & related disorders* 14:563-568
140. Quagliato LB, Viana MA, Quagliato EM et al. (2009) Olfaction and essential tremor. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 67:21-24
141. Mckinnon J, Evidente V, Driver-Dunckley E et al. (2010) Olfaction in the elderly: a cross-sectional analysis comparing Parkinson's disease with controls and other disorders. *The International journal of neuroscience* 120:36-39
142. Doty RL, Mckeown DA, Lee WW et al. (1995) A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chemical senses* 20:645-656
143. Lopez Hernandez N, Garcia Escriva A, Shalabi Benavent M (2015) Diagnostic value of combined assessment of olfaction and substantia nigra hyperechogenicity for Parkinson's disease. *Neurologia* 30:496-501
144. Mahlkecht P, Pechlaner R, Boesveldt S et al. (2016) Optimizing odor identification testing as quick and accurate diagnostic tool for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 31:1408-1413
145. Busse K, Heilmann R, Kleinschmidt S et al. (2012) Value of combined midbrain sonography, olfactory and motor function assessment in the differential diagnosis of early Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 83:441-447
146. Jain S, Lo SE, Louis ED (2006) Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Archives of neurology* 63:1100-1104

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Musacchio T, Purrer V, Papagianni A, Fleischer A, Mackenrodt D, Malsch C, Gelbrich G, Steigerwald F, Volkmann J, Klebe S (2016) Non-Motor Symptoms of Essential Tremor Are Independent of Tremor Severity and Have an Impact on Quality of Life. Tremor and other hyperkinetic movements 6:361

Teile dieser Arbeit wurden auf folgendem Kongress präsentiert:

87. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), München, Deutschland

7 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tab. 1: TRIG Klassifikation des Essentiellen Tremor [19] | 12 |
| Tab. 2: Itemanzahl, sowie Inhalt der acht Skalen des SF-36 | 21 |
| Tab. 3: Signifikanzniveaus..... | 27 |
| Tab. 4: Charakteristika der Probanden..... | 31 |
| Tab. 5 Vergleich der deskriptiven Daten der Probanden mit definitiven und wahrscheinlichen ET..... | 35 |
| Tab. 6: Gesamtwerte der FTRS (Teil A) für Ruhe-, Halte- und Intentionstremor der ET Gruppe..... | 39 |
| Tab. 7: Vergleich der Tremorausprägung zwischen der ET Gruppe und AT Gruppe anhand der FTRS | 41 |
| Tab. 8: Zusammenhänge der Tremorqualität und –ausprägung mit den demographischen und klinischen Daten | 42 |
| Tab. 9: Korrelationen der 3 Tremorqualitäten..... | 42 |
| Tab. 10: Vergleich der Verteilungshäufigkeit sowie Intensität des Ruhe-, Halte- und Intentionstremors | 43 |
| Tab. 11: Korrigierte Item-Skala-Korrelationen als Maß für die Trennschärfe ... | 44 |
| Tab. 12: Interne Konsistenz der FTRS | 45 |
| Tab. 13: Mittlere Gesamtbewertung für Rater 1 bis 4..... | 46 |
| Tab. 14: Intraklassen-Koeffizient als Maß für die Interrater-Reliabilität | 46 |
| Tab. 15: Mittelwerte sowie Intraklassen-Korrelationen für Rater 1 bis 3..... | 46 |
| Tab. 16: Ergebnisse der FAB | 47 |
| Tab. 17: Ergebnisse des PANDA | 49 |
| Tab. 18: Ergebnisse der fünf Subtests des PANDA | 50 |
| Tab. 19: Ergebnisse der acht Subskalen des SF-36 | 52 |
| Tab. 20: Ergebnisse des STAI-T | 56 |
| Tab. 21: Mittelwerte getrennt nach Geschlecht und Alter | 56 |
| Tab. 22: Ergebnisse der AES _D | 57 |
| Tab. 23: Auftreten einer Apathie unter Probanden mit milder und starker Depression sowie einer dementiellen Entwicklung..... | 59 |
| Tab. 24: Ergebnisse des BDI..... | 60 |
| Tab. 25: Ergebnisse der ESS | 62 |

| | |
|---|----|
| Tab. 26 Spearman-Korrelationen der neuropsychologischen Testverfahren mit den klinischen und demographischen Patientendaten..... | 64 |
| Tab. 27: Mittelwerte für ET- und Kontrollgruppe in 9 Altersgruppen..... | 66 |
| Tab. 28 Ergebnisse der Sniffin' Sticks..... | 66 |
| Tab. 29 Vergleich der demographischen und klinischen Daten unserer ET Kohorte mit anderen Studienpopulationen..... | 70 |

8 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abb. 1: 12-Identifikationstest („Sniffin‘ Sticks“) mit zugehöriger 4fach-Auswahlkarte [97] | 26 |
| Abb. 2: Tremorklassifikation | 32 |
| Abb. 3: Alter bei Erkrankungsbeginn | 34 |
| Abb. 4: Besserung des Tremors nach Alkoholkonsum | 36 |
| Abb. 5: Familienanamnese zur Tremorsymptomatik | 37 |
| Abb. 6: Tremorlokalisierung | 38 |
| Abb. 7: FTRS-Scores der „Gruppe ET“ und „AT“ | 40 |
| Abb. 8: Rohwerte der FAB | 48 |
| Abb. 9: Rohwerte des PANDAs | 51 |
| Abb. 10: Mittelwerte der SF-36 Subskalen für Männer und Frauen | 53 |
| Abb. 11: Mittelwerte der SF-36 Subskalen in sechs verschiedenen Altersklassen | 54 |
| Abb. 12: z-Transformation der acht Subskalen des SF-36 | 55 |
| Abb. 13: Verteilung der Mittelwerte im STAI-T zwischen Männern und Frauen in zwei Altersklassen | 57 |
| Abb. 14: Rohwerte der AES _D | 58 |
| Abb. 15: Rohwerte des BDI | 61 |
| Abb. 16: Rohwerte der ESS | 63 |
| Abb. 17: Ergebnisse der Sniffin‘ Sticks getrennt nach Alter und Geschlecht | 67 |

9 Anhang

9.1 „Uniklinikum sucht zitternde Menschen“ (Main-Post, 02.01.2013, S.26)

WÜRZBURG

Uniklinikum sucht zitternde Menschen

Das Uniklinikum sucht Menschen, deren Hände oder Arme zittern, eventuell auch der Kopf, die Stimme oder die Beine. Wer diese Symptome kennt, ist möglicherweise von einem „essenziellen Tremor“ betroffen und kann an einer Studie der Neurologischen Klinik und Poliklinik teilnehmen.

Das Uniklinikum sucht Menschen, deren Hände oder Arme zittern, eventuell auch der Kopf, die Stimme oder die Beine. Wer diese Symptome kennt, ist möglicherweise von einem „essenziellen Tremor“ betroffen und kann an einer Studie der Neurologischen Klinik und Poliklinik teilnehmen.

Patienten mit einem essenziellen Tremor leiden an einem rhythmischen Zittern, das bei bestimmten Bewegungen auftritt. Durch das Zittern und Beben geht die Kontrolle über den Körper verloren. Schon einfache Tätigkeiten wie Essen und Trinken sind eine Herausforderung, manche können nicht mehr Autofahren, andere werden sogar berufsunfähig. Betroffen sind etwa vier Prozent der über 60-Jährigen, bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung leidet etwa ein Prozent unter essenziellem Tremor, schreibt das Klinikum.

„Mit dem vorangestellten Wort „essenziell“ drücken wir Mediziner im Prinzip nur aus, dass wir die genauen Ursachen der Krankheit noch nicht kennen“, erläutert Privatdozent Dr. Stephan Klebe, Oberarzt an der Neurologischen Klinik.

Einen bedeutenden Schritt weitergekommen ist die Forschung durch die Ergebnisse einer im Sommer 2012 veröffentlichten Studie: Kieler Wissenschaftler haben eine Genvariante entdeckt, die das Risiko für einen essenziellen Tremor erhöht.

Um die Ergebnisse zu untermauern und möglicherweise weiteren Genen, die an der Entstehung des Zitterns beteiligt sind, auf die Spur zu kommen, sollen jetzt in einer Folgestudie zusätzliche Betroffene getestet werden. Dafür werden auch in Würzburg noch Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer gesucht.

Auf die Probanden aus Mainfranken kommt eine etwa halbstündige Untersuchung in der Neurologischen Klinik und Poliklinik an der Josef-Schneider-Straße „Bis auf den Pieks einer Blutentnahme sind alle dabei durchgeführten Tests vollkommen schmerzfrei“, verspricht Klebe. Er und seine Kollegen hoffen, aus dem in der Studie gewonnenen Grundlagenwissen in der Zukunft neue Therapien entwickeln zu können.

Terminvereinbarung ab 7. Januar von 9 bis 14 Uhr unter Tel. (09 31) 20123676

9.2 Rekrutierungsbogen

Rekrutierungsbogen: ET

Pat.-Nr.: _____ Geb.datum: _____

| | | |
|----|---|--|
| 1. | Alter bei Untersuchung (in Jahren) | |
| 2. | Geschlecht | <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich |
| 3. | Lokalisation des Tremors | <input type="checkbox"/> Hände <input type="checkbox"/> Kopf <input type="checkbox"/> andere Körperteile |
| 4. | Tremor Dauer (in Jahren) | |
| 5. | Alter bei Tremor Beginn (in Jahren) | |
| 6. | Alkoholsensitivität des Tremors | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt |
| 7. | Familienanamnese des Tremors | <input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> unbekannt |
| | bei positiver Familienanamnese, welche Fam.mitglieder sind betroffen? | <input type="checkbox"/> Vater <input type="checkbox"/> Mutter <input type="checkbox"/> Bruder <input type="checkbox"/> Schwester <input type="checkbox"/> Kinder <input type="checkbox"/> Großeltern (paternal) <input type="checkbox"/> Großeltern (maternal) <input type="checkbox"/> andere |
| | Anzahl der Fam.mitglieder mit Tremor <i>(im Falle einer Fam.anamnese mit ≥ 5 betroffenen Fam.mitgliedern, bitte Stammbaum ausfüllen)</i> | |
| 8. | <u>ET - Diagnose</u> ET Diagnose (nach den Konsensuskriterien der Tremor Investigation Group): | <input type="checkbox"/> definitiver ET <input type="checkbox"/> wahrscheinlicher ET <input type="checkbox"/> möglicher ET <input type="checkbox"/> Tremor nicht klassifizierbar <input type="checkbox"/> anderer Tremor: |

| | | |
|-----|--|--|
| | Wurde die Diagnose ET bereits gestellt? | <input type="checkbox"/> Allgemeinarzt <input type="checkbox"/> Neurologe <input type="checkbox"/> anderer Arzt <input type="checkbox"/> nein, bislang keine Dgn. |
| | Falls ja, in welchem Jahr wurde der ET diagnostiziert? | |
| 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"/> Topiramate <input type="checkbox"/> andere: <hr/> <hr/> <hr/> |
| | 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"/> M. Parkinson <input type="checkbox"/> schwere Kopfverletzung in der Vergangenheit <input type="checkbox"/> andere: <hr/> <hr/> <hr/> |

| | | |
|-----|----------------------------------|---|
| 12. | Aktuelle medikamentöse Therapie: | <input type="checkbox"/> Asthma Medikation <input type="checkbox"/> Schilddrüsen-Hormone <input type="checkbox"/> Antidepressiva <input type="checkbox"/> Antikonvulsiva <input type="checkbox"/> Steroide <input type="checkbox"/> andere: _____ _____ _____ |
|-----|----------------------------------|---|

Stammbaum (bitte ausfüllen im Falle von betroffenen Fam.mitgliedern)

9.3 Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale

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 = Normal, 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 | | | |
| 14. Pouring water | | | |

Total: _____ (36P)

C

Definitions for 15.-21.: 0 = Normal, 1 = Mildly normal, 2 = Moderately abnormal, 3 = Markedly abnormal, 4 = Severely abnormal.

| | |
|--------------------------------|--|
| 15. Speaking | |
| 16. Feeding other than liquids | |
| 17. Drinking | |
| 18. Hygiene | |
| 19. Dressing | |
| 20. Writing | |
| 21. Working | |

Total: _____ (28P)

Total A/B/C: _____ (144P)

B

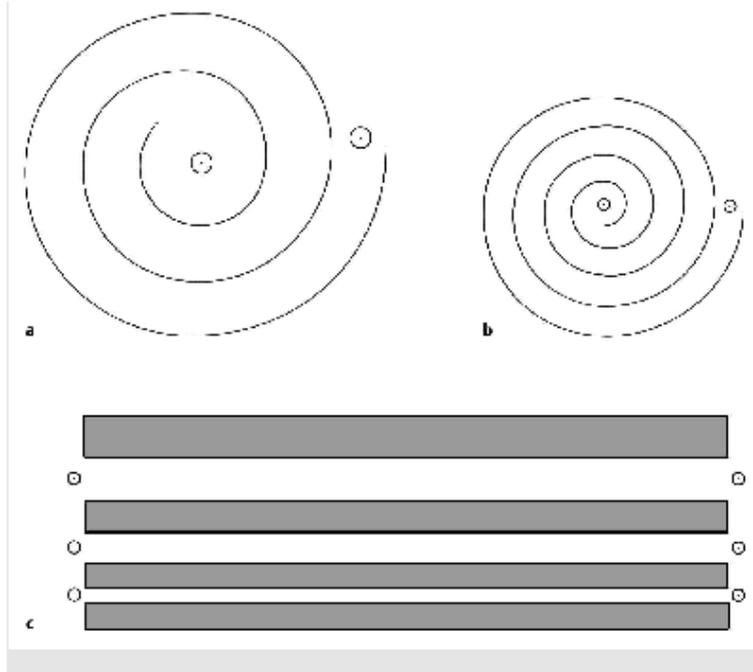
10. Handwriting:

This is a sample of my best handwriting (with the preferred hand)

Name

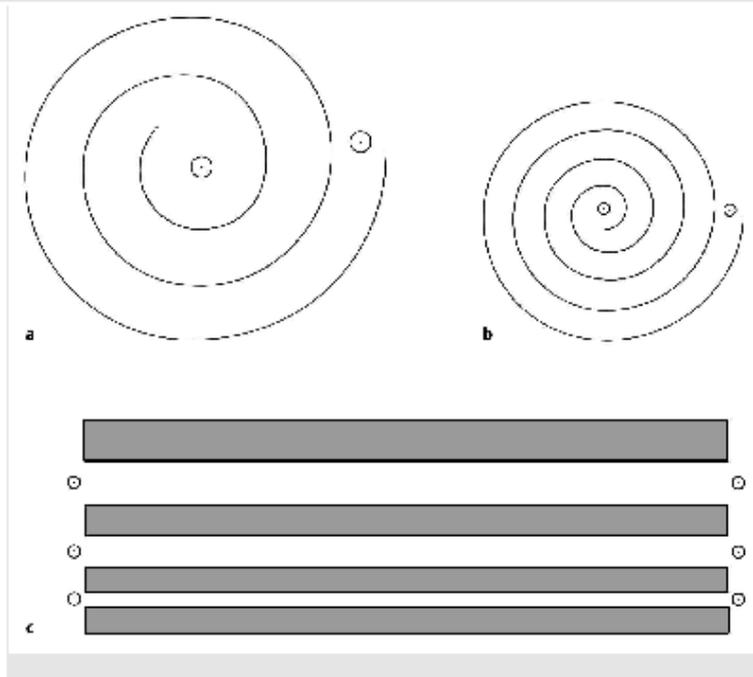
Date

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



B

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



9.4 Screening-Tests zur Demenzdiagnostik

9.4.1 FAB – Frontal Assessment Battery

| | |
|---|---|
| FAB Test | 1/2 |
| Name: _____ | Vpn Nr: _____ |
| Frontal Assessment Battery (FAB) | |
| 1. Ähnlichkeiten ("conceptualization") | |
| "Auf welche Weise gleichen sich ...?" eine Banane und eine Orange | |
| (Bei einem kompletten falschen Antwort (z.B.: "Sie gleichen sich nicht") oder einer nicht ganz richtigen bzw. konkreten Antwort (z.B.: "beide haben eine Schale") helfen Sie dem Patienten, in dem Sie sagen: "beides, eine Banane und eine Orange, sind Früchte.", der Patient bekommt für dieses Paar 0 Punkte, für die weiteren Wortpaare wird keine Hilfestellung mehr gegeben. | |
| <ul style="list-style-type: none">• ein Tisch und ein Stuhl• eine Tulpe, eine Rose und ein Gänseblümchen | |
| Auswertung (nur abstrakte, Kategorien-Antworten [Früchte, Möbel, Blumen] werden als korrekt gewertet) | |
| Drei richtig: 3 Zwei richtig: 2 Eine richtig: 1 Keine Richtig: 0 | |
| 2. Wortflüssigkeit ("mental flexibility") | |
| "Nennen Sie so viele Wörter wie sie kennen, die mit dem Buchstaben S beginnen. Alle Wörter außer Familien- oder Eigennamen sind erlaubt" | |
| Falls der Patient nach 5 Sekunden noch eine Antwort gegeben hat, helfen Sie: "Zum Beispiel Schlange." Wenn der Patient 10 Sekunden pausiert, fordern Sie ihn auf und sagen: „Jedes Wort, das mit S beginnt. Insgesamt hat der Patient 60 Sekunden Zeit. | |
| Wertung (Wiederholung und Variationen [Schuh, Schuhmacher], Familien- und Eigennamen werden nicht mitgezählt) | |
| > 9 Begriffe: 3 6 -9 Begriffe: 2 3 -5 Begriffe: 1 < 3 Begriffe: 0 | |
| 3. Motorische Abfolge "Luria" Test ("programming") | |
| "Schauen Sie genau was ich vormache." | |
| Der Untersucher sitzt vor dem Patienten und führt alleine dreimal die folgenden Handbewegungen mit seiner linken Hand durch: Faust auf den Tisch legen, mit Handkante der Handkante den Tisch berühren, mit der offenen Handfläche den Tisch berühren. Faust-Kante-Handfläche". | |
| "Jetzt führen Sie diese Handbewegungen in der gleichen Reihenfolge durch. Zunächst einmal mit mir gemeinsam, dann alleine!" | |
| Der Untersucher führt die Handbewegungen dreimal gemeinsam mit dem Patienten durch, dann sagen Sie: "Und jetzt Sie alleine." | |
| Wertung Der Patient führt 6 aufeinanderfolgende Serien korrekt aus: 3 | |
| Der Patient führt zumindest 3 aufeinanderfolgende Serien korrekt alleine aus: 2 | |
| Der Patient führt alleine keine korrekte Serie durch, aber 3 korrekte mit dem Untersucher: 1 | |
| Auch mit dem Untersucher sind keine 3 aufeinanderfolgenden Serien korrekt: 0 | |
| Neuropsychologische Veränderungen bei Patienten mit Essentiellen Tremor |  |

4. Gegensätzliche Befehle („sensitivity to interference“)

“Klatschen Sie zweimal, wenn ich einmal klatsche.”

Um zu prüfen, dass der Patient die Anweisung verstanden hat, führen sie drei Abfolgen durch: 1-1-1.

“Klatschen Sie einmal, wenn ich zweimal klatsche.”

Um zu prüfen, dass der Patient die Anweisung verstanden hat, führen sie drei Abfolgen durch: 2-2-2.

Der Untersucher klatscht die folgende Serie: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Wertung Kein Fehler: 3 1 – 2 Fehler: 2 > 2 Fehler: 1
 Klatscht der Patient mindestens 4mal hintereinander genauso wie der Untersucher: 0

5. Go–No Go (“inhibitory control“)

“Klatschen Sie einmal, wenn ich einmal klatsche.”

Um zu prüfen, dass der Patient die Anweisung verstanden hat, führen sie drei Abfolgen durch: 1-1-1.

“Klatschen Sie nicht, wenn ich zweimal klatsche.”

m zu prüfen, dass der Patient die Anweisung verstanden hat, führen sie drei Abfolgen durch: 2-2-2.

Der Untersucher klatscht die folgende Serie: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Wertung Kein Fehler: 3 1 – 2 Fehler: 2 > 2 Fehler: 1
 Klatscht der Patient mindestens 4mal hintereinander genauso wie der Untersucher: 0

6. Greif-Verhalten (“environmental autonomy“)

“Greifen Sie nicht nach meinen Händen.”

Der Untersucher sitzt vor dem Patienten. Der Patient legt seine Hände mit den Handflächen nach oben auf seinen Schoß. Ohne etwas zuzusagen oder den Patienten anzuschauen, nähern Sie Ihre Hände den Händen des Patienten und berühren seine Handflächen, um zu testen, ob der Patient spontan zugreift. Falls der Patient zugreift, wiederholen Sie den Versuch und sagen Sie: “Jetzt greifen Sie bitte nicht nach meinen Händen.”

Wertung

Der Patient greift nicht nach den Händen des Untersuchers: 3
 Der Patient zögert und fragt, was er/sie tun soll: 2
 Der Patient greift ohne zu zögern zu: 1
 Der Patient nimmt die Hand des Untersuchers trotz Hinweis auch beim zweiten Versuch: 0

Gesamt-Score: _____

9.4.2 PANDA – Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment

PANDA®

1. Paarassoziationslernen

| Vorlesen | Abruf 1 | Abruf 2 | Abruf 3 |
|----------------|--|--|--|
| Blatt - Frosch | Banane - (Anzug) <input type="checkbox"/> | Feder - (Schal) <input type="checkbox"/> | Sturm - (Ball) <input type="checkbox"/> |
| Banane - Anzug | Blatt - (Frosch) <input type="checkbox"/> | Banane - (Anzug) <input type="checkbox"/> | Feder - (Schal) <input type="checkbox"/> |
| Sturm - Ball | Feder - (Schal) <input type="checkbox"/> | Sturm - (Ball) <input type="checkbox"/> | Banane - (Anzug) <input type="checkbox"/> |
| Feder - Schal | Sturm - (Ball) <input type="checkbox"/> | Blatt - (Frosch) <input type="checkbox"/> | Blatt - (Frosch) <input type="checkbox"/> |
| | Punkte <input style="width: 40px;" type="text"/> | Punkte <input style="width: 40px;" type="text"/> | Punkte <input style="width: 40px;" type="text"/> |
| | | | Gesamtpunkte <input style="width: 60px;" type="text"/> |

2. Wortflüssigkeit

(z.B.: Gemüse und Kleidungsstücke: Kartoffeln - Hose - Lauch - Hemd etc.)

Alternierend: Tiere und Möbelstücke korrekte Wörter Wechselfehler

3. Räumliches Vorstellungsvermögen

siehe Rückseite (bitte Blatt mittig falten und Aufgabenteil dem Patienten vorlegen)

korrekte Reihen

4. Arbeitsgedächtnis

(z.B.: 5 - 2, 6 - 1 - 9)

| | | | | |
|------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| 6-3 <input type="checkbox"/> | 9-4-6 <input type="checkbox"/> | 7-2-8-6 <input type="checkbox"/> | 4-1-8-5-2 <input type="checkbox"/> | 9-2-6-4-7-1 <input type="checkbox"/> |
| 3-6 | 4-6-9 | 2-6-7-8 | 1-2-4-5-8 | 1-2-4-6-7-9 |
| 8-4 <input type="checkbox"/> | 1-7-3 <input type="checkbox"/> | 3-1-9-4 <input type="checkbox"/> | 7-9-6-3-5 <input type="checkbox"/> | 7-3-8-5-4-2 <input type="checkbox"/> |
| 4-8 | 1-3-7 | 1-3-4-9 | 3-5-6-7-9 | 2-3-4-5-7-8 |

längste Reihe

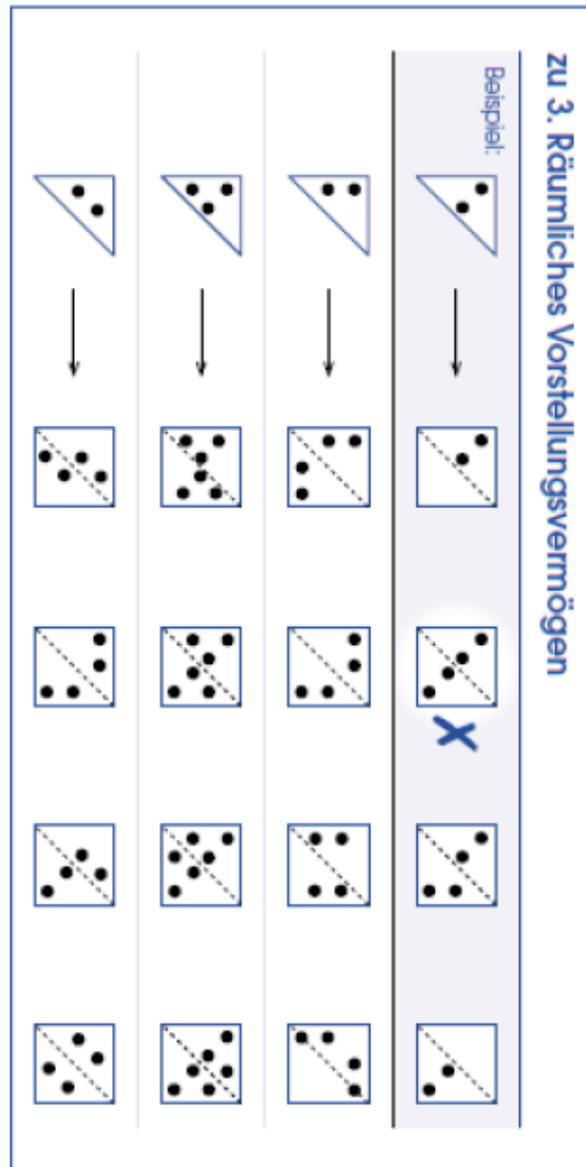
5. Verzögerte Abfrage

Abruf

| | | | |
|---|---|---|--|
| Banane - (Anzug) <input type="checkbox"/> | Blatt - (Frosch) <input type="checkbox"/> | Sturm - (Ball) <input type="checkbox"/> | Feder - (Schal) <input type="checkbox"/> |
|---|---|---|--|

Punkte

Neuropsychologische Veränderungen bei Patienten mit Essentiellen Tremor



9.5 Neuropsychologische Selbstbeurteilungsbögen

9.5.1 SF-36 – Short Form 36

SF 36

Hier möchten wir erfahren, wie Sie Ihren Gesundheitszustand persönlich einschätzen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am ehesten für Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

| | |
|---------------|---|
| Ausgezeichnet | 1 |
| Sehr gut | 2 |
| Gut | 3 |
| Weniger gut | 4 |
| Schlecht | 5 |

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Zustand beschreiben?

| | |
|---|---|
| Derzeit viel besser als vor einem Jahr | 1 |
| Derzeit etwas besser als vor einem Jahr | 2 |
| Etwa so wie vor einem Jahr | 3 |
| Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr | 4 |
| Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr | 5 |

3. Als nächstes sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

| Tätigkeiten | Ja, stark eingeschränkt | Ja, etwas eingeschränkt | Nein, nicht eingeschränkt |
|--|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| a) anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben | 1 | 2 | 3 |
| b) mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen | 1 | 2 | 3 |
| c) Einkaufstaschen heben oder tragen | 1 | 2 | 3 |
| d) mehrere Treppenabsätze steigen | 1 | 2 | 3 |
| e) einen Treppenabsatz steigen | 1 | 2 | 3 |
| f) sich beugen, knien, bücken | 1 | 2 | 3 |
| g) mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen | 1 | 2 | 3 |
| h) mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen | 1 | 2 | 3 |
| i) eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen | 1 | 2 | 3 |
| j) sich baden oder ausziehen | 1 | 2 | 3 |

4. Hatten Sie **in den vergangenen 4 Wochen** aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder alltäglichen Tätigkeiten im Beruf, bzw. zu Hause?

| Schwierigkeiten | Ja | Nein |
|---|----|------|
| a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein | 1 | 2 |
| b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte | 1 | 2 |
| c) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun | 1 | 2 |
| d) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen) | 1 | 2 |

5. Hatten Sie **in den vergangenen 4 Wochen** aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder alltäglichen Verrichtungen im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

| Schwierigkeiten | Ja | Nein |
|---|----|------|
| a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein | 1 | 2 |
| b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte | 1 | 2 |
| c) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten | 1 | 2 |

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme **in den vergangenen 4 Wochen** Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

| | |
|-----------------|---|
| Überhaupt nicht | 1 |
| Etwas | 2 |
| Mäßig | 3 |
| Ziemlich | 4 |
| Sehr | 5 |

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in **den vergangenen 4 Wochen**?

| | |
|---------------------------|---|
| Ich hatte keine Schmerzen | 1 |
| Sehr leicht | 2 |
| Leicht | 3 |
| Mäßig | 4 |
| Stark | 5 |
| Sehr stark | 6 |

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie **in den vergangenen 4 Wochen** bei der Ausführung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

| | |
|-----------------|---|
| Überhaupt nicht | 1 |
| Ein bisschen | 2 |
| Mäßig | 3 |
| Ziemlich | 4 |
| Sehr | 5 |

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen, und wie es Ihnen **in den vergangenen 4 Wochen** gegangen ist.

Wie oft waren Sie ...

| Befinden | Immer | Meistens | Ziemlich oft | Manchmal | Selten | Nie |
|--|-------|----------|--------------|----------|--------|-----|
| a) voller Schwung? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b) sehr nervös? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| c) so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| d) ruhig und gelassen? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| e) voller Energie? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| f) entmutigt und traurig? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

| | | | | | | |
|----------------------|-------|----------|--------------|----------|--------|-----|
| g) erschöpft? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| h) glücklich? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| i) müde? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Befinden | Immer | Meistens | Ziemlich oft | Manchmal | Selten | Nie |

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme **in den vergangenen 4 Wochen** Ihre Kontakte zu anderen Menschen beeinträchtigt (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.)?

| | |
|----------|---|
| Immer | 1 |
| Meistens | 2 |
| Manchmal | 3 |
| Selten | 4 |
| Nie | 5 |

11. Inwieweit treffen die folgenden Aussagen auf Sie zu?

| Aussagen | Trifft ganz zu | Trifft weitgehend zu | Weiß ich nicht | Trifft weitgehend nicht zu | Trifft überhaupt nicht zu |
|--|----------------|----------------------|----------------|----------------------------|---------------------------|
| a) Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| b) Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| c) Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| d) Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

9.5.2 STAI-T – State-Trait Angstinventar

STAI-T

Hier möchten wir erfahren, wie Sie sich im Allgemeinen fühlen.

Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl neben der von Ihnen gewählten Antwort an.

- 1.) Ich bin vergnügt.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 2.) Ich werde schnell müde.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 3.) Mir ist zum Weinen zumute.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 4.) Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 5.) Ich verpasse günstige Gelegenheiten,
weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 6.) Ich fühle mich ausgeruht.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 7.) Ich bin ruhig und gelassen.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 8.) Ich glaube, mir wachsen meine Schwierigkeiten über den Kopf.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 9.) Ich mache mir zuviel Gedanken über unwichtige Dinge.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 10.) Ich bin glücklich.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 11.) Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.

- 1.) Mir fehlt es an Selbstvertrauen.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 2.) Ich fühle mich geborgen.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 3.) Ich mache mir Sorgen über mögliches Missgeschick.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 4.) Ich fühle mich niedergeschlagen.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 5.) Ich bin zufrieden.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 6.) Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 7.) Enttäuschungen nehme ich so schwer, dass ich sie nicht vergessen kann.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 8.) Ich bin ausgeglichen.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.
- 9.) Ich werde nervös und unruhig,
wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke.
(1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer.

9.5.3 AES_D – Apathy Evaluation Scale

AES

Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die Ihre Gedanken, Gefühle und Verhaltensweisen, während der letzten vier Wochen am besten beschreibt.

- 1.) Ich interessiere mich für Dinge
(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu
- 2.) Ich erledige Dinge während des Tages.
(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu
- 3.) Mir ist es wichtig, Dinge selbst zu beginnen.
(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu
- 4.) Ich bin daran interessiert, neue Erfahrungen zu machen.
(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu
- 5.) Ich bin am Lernen neuer Dinge interessiert.
(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu
- 6.) Ich gebe mir bei allem wenig Mühe.
(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu
- 7.) Ich begegne dem Leben mit Vitalität.
(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu
- 8.) Eine Tätigkeit bis zum Ende durchzuhalten ist mir wichtig.
(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu
- 9.) Ich verbringe Zeit damit Dinge zu tun, die mich interessieren.
(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu

4.) Jemand muss mir sagen, was ich täglich tun muss.

(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu

5.) Ich bin weniger besorgt über meine Probleme als ich es sein sollte.

(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu

6.) Ich habe Freunde.

(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu

7.) Das Zusammenkommen mit Freunden ist mir wichtig.

(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu

8.) Wenn etwas Gutes passiert, bin ich begeistert.

(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu

9.) Ich habe ein genaues Verständnis meiner Probleme.

(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu

10.) Während des Tages Dinge zu erledigen ist mir wichtig.

(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu

11.) Ich habe Eigeninitiative.

(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu

12.) Ich habe Motivation.

(1) trifft gar nicht zu (2) trifft etwas zu (3) trifft ziemlich zu (4) trifft sehr zu

9.5.4 BDI – Beck Depression Inventory

BDI

Bitte kreuzen Sie die Aussage in jeder Gruppe an, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche gefühlt haben. Lesen Sie in jedem Fall alle Aussagen einer Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

| | |
|---|---|
| 0 | Ich bin nicht traurig. |
| 1 | Ich bin traurig. |
| 2 | Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los. |
| 3 | Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage. |

| | |
|---|--|
| 0 | Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft. |
| 1 | Ich sehe mutlos in die Zukunft. |
| 2 | Ich habe nichts worauf ich mich freuen kann. |
| 3 | Ich habe das Gefühl, die Zukunft ist hoffnungslos und dass die Situation nicht besser werden kann. |

| | |
|---|---|
| 0 | Ich fühle mich nicht als Versager. |
| 1 | Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt. |
| 2 | Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge. |
| 3 | Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein. |

| | |
|---|--|
| 0 | Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher. |
| 1 | Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher. |
| 2 | Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen. |
| 3 | Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt. |

| | |
|---|------------------------------------|
| 0 | Ich habe keine Schuldgefühle. |
| 1 | Ich habe häufig Schuldgefühle. |
| 2 | Ich habe fast immer Schuldgefühle. |
| 3 | Ich habe immer Schuldgefühle. |

| | |
|---|---|
| 0 | Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein. |
| 1 | Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden. |
| 2 | Ich erwarte, bestraft zu werden. |
| 3 | Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein. |

| | |
|---|-----------------------------------|
| 0 | Ich bin nicht von mir enttäuscht. |
| 1 | Ich bin von mir enttäuscht. |
| 2 | Ich finde mich fürchterlich. |
| 3 | Ich hasse mich. |

| | |
|---|---|
| 0 | Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen. |
| 1 | Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen. |
| 2 | Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel. |
| 3 | Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht. |

| | |
|---|--|
| 0 | Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun. |
| 1 | Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun. |
| 2 | Ich möchte mich am liebsten umbringen. |
| 3 | Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte. |

| | |
|---|--|
| 0 | Ich weine nicht öfter als früher. |
| 1 | Ich weine jetzt mehr als früher. |
| 2 | Ich weine die ganze Zeit. |
| 3 | Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte. |

| | |
|---|--|
| 0 | Ich bin nicht reizbarer als sonst. |
| 1 | Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher. |
| 2 | Ich fühle mich dauernd gereizt. |
| 3 | Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr. |

| | |
|---|--|
| 0 | Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren. |
| 1 | Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher. |
| 2 | Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren. |
| 3 | Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren. |

| | |
|---|--|
| 0 | Ich bin so entschlossen wie immer. |
| 1 | Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf. |
| 2 | Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen. |
| 3 | Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen. |

| | |
|---|--|
| 0 | Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher. |
| 1 | Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe. |
| 2 | Ich habe das Gefühl, dass in meinem Aussehen Veränderungen eintreten, die mich hässliche machen. |
| 3 | Ich finde mich hässlich. |

| | |
|---|---|
| 0 | Ich kann so gut arbeiten wie früher. |
| 1 | Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme. |
| 2 | Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen. |
| 3 | Ich bin unfähig zu arbeiten. |

| | |
|---|--|
| 0 | Ich schlafe so gut wie früher. |
| 1 | Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher. |
| 2 | Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen. |
| 3 | Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen. |

| | |
|---|-------------------------------------|
| 0 | Ich ermüde nicht stärker als sonst. |
| 1 | Ich ermüde schneller als früher. |
| 2 | Fast alles ermüdet mich. |
| 3 | Ich bin zu müde, um etwas zu tun. |

| | |
|---|--|
| 0 | Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst. |
| 1 | Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher. |
| 2 | Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen. |
| 3 | Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr. |

| | |
|---|---|
| 0 | Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen. |
| 1 | Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen. |
| 2 | Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen. |
| 3 | Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen. |

| | |
|--|---|
| | Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: [] Ja [] Nein |
|--|---|

| | |
|---|--|
| 0 | Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst. |
| 1 | Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung. |
| 2 | Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken. |
| 3 | Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann. |

| | |
|---|---|
| 0 | Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt. |
| 1 | Ich interessiere mich weniger für Sex als früher. |
| 2 | Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex als früher. |
| 3 | Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren. |

9.5.5 ESS – Epworth Sleepiness Scale

ESS

Hier möchten wir erfahren, für wie wahrscheinlich Sie es halten, dass Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen.

Die Fragen beziehen sich auf Ihr normale Alltagsleben in der letzten Zeit.

Bitte kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken**
- 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**
- 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken**
- 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**

| Situation | Wahrscheinlichkeit einzunicken |
|---|---------------------------------------|
| Im Sitzen lesend | ① ② ③ |
| Beim Fernsehen | ① ② ③ |
| Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag) | ① ② ③ |
| Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause | ① ② ③ |
| Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen | ① ② ③ |
| Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten | ① ② ③ |
| Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen | ① ② ③ |
| Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen | ① ② ③ |

9.6 Identifikationsbogen Sniffin' Sticks

Identifikation - Screening 12



beidseitige Testung

| | | | | | | | | | |
|---|--------------|-------------|------------|------------|----|-------------|----------|----------|-------------|
| 1 | Orange | Brombeere | Erdbeere | Ananas | 7 | Lakritz | Gummibär | Kaugummi | Kekse |
| 2 | Rauch | Klebstoff | Schuhleder | Gras | 8 | Zigarette | Kaffee | Wein | Kerzenrauch |
| 3 | Honig | Vanille | Schokolade | Zimt | 9 | Gewürznelke | Pfeffer | Zimt | Senf |
| 4 | Schnittlauch | Pfefferminz | Fichte | Zwiebel | 10 | Birne | Pflaume | Pfirsich | Ananas |
| 5 | Kokos | Banane | Walnuß | Kirsche | 11 | Kamille | Himbeere | Rose | Kirsche |
| 6 | Pfirsich | Apfel | Zitrone | Grapefruit | 12 | Brot | Fisch | Käse | Schinken |

Ergebnisse (Summe der korrekten Identifikationen)

beidseitig

Identifikation - Screening 12



beidseitige Testung

| | | | | | | | | | |
|---|--------------|-------------|------------|------------|----|-------------|----------|----------|-------------|
| 1 | Orange | Brombeere | Erdbeere | Ananas | 7 | Lakritz | Gummibär | Kaugummi | Kekse |
| 2 | Rauch | Klebstoff | Schuhleder | Gras | 8 | Zigarette | Kaffee | Wein | Kerzenrauch |
| 3 | Honig | Vanille | Schokolade | Zimt | 9 | Gewürznelke | Pfeffer | Zimt | Senf |
| 4 | Schnittlauch | Pfefferminz | Fichte | Zwiebel | 10 | Birne | Pflaume | Pfirsich | Ananas |
| 5 | Kokos | Banane | Walnuß | Kirsche | 11 | Kamille | Himbeere | Rose | Kirsche |
| 6 | Pfirsich | Apfel | Zitrone | Grapefruit | 12 | Brot | Fisch | Käse | Schinken |

Ergebnisse

9.7 Spearman-Korrelationen der einzelnen Testverfahren

| | PANDA | KöFu | KöRo | Schm | AGes | Vita | SoFu | EmRo | Psych | STAI-T | AES | BDI | ESS | |
|---------------|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|
| FAB | r p | 0,418*** < 0,001 | 0,394*** < 0,001 | 0,230* 0,016 | 0,336*** < 0,001 | 0,328*** < 0,001 | 0,158 0,099 | 0,193* 0,043 | 0,131 0,173 | 0,223* 0,019 | - 0,253** 0,008 | - 0,361*** < 0,001 | - 0,288** 0,002 | - 0,206* 0,030 |
| PANDA | r p | 0,232* 0,015 | 0,114 0,236 | 0,140 0,146 | 0,207* 0,030 | 0,024 0,803 | 0,067 0,488 | 0,121 0,210 | 0,059 0,538 | - 0,074 0,444 | - 0,336*** < 0,001 | - 0,154 0,106 | - 0,040 0,675 | |
| KöFu | r p | 0,530*** < 0,001 | 0,704*** < 0,001 | 0,427*** < 0,001 | 0,595*** < 0,001 | 0,380*** < 0,001 | 0,327*** < 0,001 | 0,349*** < 0,001 | 0,329*** < 0,001 | - 0,349*** < 0,001 | - 0,343*** < 0,001 | - 0,418*** < 0,001 | - 0,103 0,284 | |
| KöRo | r p | 0,598*** < 0,001 | 0,595*** < 0,001 | 0,531*** < 0,001 | 0,633*** < 0,001 | 0,480*** < 0,001 | 0,519*** < 0,001 | 0,553*** < 0,001 | 0,484*** < 0,001 | - 0,496*** < 0,001 | - 0,445*** < 0,001 | - 0,553*** < 0,001 | - 0,247** 0,009 | |
| Schm | r p | 0,531*** < 0,001 | 0,480*** < 0,001 | 0,598*** < 0,001 | 0,595*** < 0,001 | 0,564*** < 0,001 | 0,598*** < 0,001 | 0,618*** < 0,001 | 0,395*** < 0,001 | - 0,396*** < 0,001 | - 0,308*** 0,001 | - 0,437*** < 0,001 | - 0,175 0,067 | |
| AGes | r p | 0,598*** < 0,001 | 0,506*** < 0,001 | 0,598*** < 0,001 | 0,618*** < 0,001 | 0,658*** < 0,001 | 0,425*** < 0,001 | 0,563*** < 0,001 | 0,165 0,085 | | | | | |
| Vita | r p | 0,564*** < 0,001 | 0,598*** < 0,001 | 0,618*** < 0,001 | 0,733*** < 0,001 | 0,548*** < 0,001 | 0,604*** < 0,001 | 0,397*** < 0,001 | | | | | | |
| SoFu | r p | 0,540*** < 0,001 | 0,697*** < 0,001 | 0,681*** < 0,001 | 0,382*** < 0,001 | 0,508*** < 0,001 | 0,261** 0,006 | | | | | | | |
| EmRo | r p | 0,561*** < 0,001 | 0,607*** < 0,001 | 0,431*** < 0,001 | 0,495*** < 0,001 | 0,163 0,088 | | | | | | | | |
| Psych | r p | - 0,795*** < 0,001 | - 0,472*** < 0,001 | - 0,555*** < 0,001 | - 0,201* 0,035 | | | | | | | | | |
| STAI-T | r p | 0,620*** < 0,001 | 0,699*** < 0,001 | 0,333*** < 0,001 | | | | | | | | | | |
| AES | r p | 0,591*** < 0,001 | 0,326*** 0,001 | | | | | | | | | | | |
| BDI | r p | 0,361*** < 0,001 | | | | | | | | | | | | |
| ESS | r p | | | | | | | | | | | | | |

Danksagung

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen und Institutionen hätte diese Arbeit nicht in dieser Form realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich daher an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Stephan Klebe, der mich stets mit viel Verständnis, großen Engagement und konstruktiven Anregungen unterstützt hat. Für die Überlassung des Themas und kollegiale Zusammenarbeit möchte ich Dir hiermit ganz besonders danken!

Für die direkte Zusammenarbeit und freundschaftliche Unterstützung während der Probandenrekrutierung möchte ich mich ebenso bei Frau Dr. med. Aikatarini Papagianni, Herrn Daniel Mackenrodt und Herrn Dr. med. Thomas Musacchio bedanken.

Des Weiteren bin ich Herrn Prof. Dr. Peter Heuschmann, Direktor des Instituts für klinische Epidemiologie und Biometrie, sowie seinen Mitarbeitern Herrn Prof. Dr. Dr. Götz Gelbrich und Frau Carolin Malsch, MSc. für die tatkräftige Unterstützung und fachliche Expertise bei der statistischen Auswertung der Daten zu großem Dank verpflichtet.

Besonders möchte ich auch allen Probanden für deren Bereitschaft an der Teilnahme an dieser Studie danken!

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und Freunden, die mir immer wieder mit Rat und Tat zur Seite standen und stets Kraft spendeten!

Lebenslauf

Name: Veronika Purrer

Geburtsdatum: 17.12.1988

Geburtsort: Kitzingen

Familienstand: ledig

Schulischer Werdegang:

1995 – 1999 Grundschulzeit an der Nikolaus-Fey-Volkschule Wiesentheid

1999 – 2008 Gymnasialzeit am Steigerwald Landschulheim Wiesentheid mit Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife

Freiwilliger Dienst:

01 – 06/2009 Freiwilliger Dienst in Projekten der YMCA Madurai und „Scienceexpress“ in Indien

Seit 11/2006 aktives Mitglied beim BRK Wiesentheid

Seit 05/2018 aktives Mitglied im DRK Bonn Beuel

Akademischer Werdegang:

2009 – 2016 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und der Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

03/2012 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

04/2015 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

05/2016 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

06/2016 Approbation als Ärztin

Seit 09/2016 Ausbildung zur Fachärztin für Neurologie an der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Bonn

(Direktor: Prof. Dr. T. Klockgether)

Seit 07/2018 Gestellung als Studienärztin am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Bonn

(Direktor der klinischen Forschung: Prof. Dr. T. Klockgether)

Zusatzqualifikationen:

Zertifizierte Prüfärztin nach den GCP-Kriterien

Zusatz-Weiterbildung „Notfallmedizin“