

**Die Archimedesspirale – ein potentielles Werkzeug  
in der Früherkennung  
neurodegenerativer Erkrankungen?  
Testung von Tremores in der TREND-Studie**

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

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

**vorgelegt von**

**Schattauer, Saskia Nadine**

**2016**

Dekan: Professor Dr. I. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Giese

*„To conquer fear is the beginning of wisdom“  
(Bertrand Russel)*

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>IV</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Tremor</b>	<b>1</b>
1.1.1 Definition, Allgemeines, Ursachen	1
1.1.2 Klassifikation und Diagnostik	2
1.1.3 Tremorerfassung	6
<b>1.2 Tremor bei Essentiellem Tremor und Idiopathischem Parkinson-Syndrom</b>	<b>8</b>
1.2.1 Essentieller Tremor	8
1.2.2 Essentieller Tremor und zentrale Oszillatoren	10
1.2.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom	12
1.2.4 Idiopathisches Parkinson-Syndrom und zentrale Oszillatoren	15
<b>1.3 Tremor und Neurodegeneration</b>	<b>18</b>
1.3.1 Definition Neurodegeneration	18
1.3.2 Essentieller Tremor und Neurodegeneration	18
1.3.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom und Neurodegeneration	20
<b>1.4 Tremor und Früherkennung</b>	<b>21</b>
1.4.1 Bedeutung von Früherkennung	21
1.4.2 Nicht-motorische Symptome als Früherkennungsmarker	22
1.4.3 Essentieller Tremor als potentieller Früherkennungsmarker	24
<b>1.5 Fragestellungen</b>	<b>28</b>
<b>2 PROBANDEN UND METHODEN</b>	<b>29</b>
<b>2.1 Probanden</b>	<b>29</b>
2.1.1 Die TREND-Studie	29
2.1.2 Probandenrekrutierung und Einteilung in Subgruppen	30
2.1.2.1 Depression	31
2.1.2.2 Hyposmie	34
2.1.2.3 REM-Schlafstörungen	36
2.1.2.4 Gesunde Kontrollen und allgemeine Ausschlusskriterien	37
2.1.3 Untersuchungsstationen	38

<b>2.2</b>	<b>Methoden</b>	<b>42</b>
2.2.1	Archimedesspirale	42
2.2.2	UPDRS	46
2.2.3	MMSE	47
2.2.4	BDI	48
<b>2.3</b>	<b>Statistik</b>	<b>48</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>49</b>
<b>3.1</b>	<b>Deskriptive Statistik</b>	<b>49</b>
3.1.1	Demographische Daten	49
3.1.1.1	Probandenzahlen und Prodromalgruppen in TREND	49
3.1.1.2	Geschlecht und Alter	50
<b>3.2</b>	<b>Berechnungen zur Beantwortung von Fragestellung 1</b>	<b>51</b>
3.2.1	Epidemiologische Daten und Gruppenvergleiche	52
<b>3.3</b>	<b>Berechnungen zur Beantwortung von Fragestellung 2</b>	<b>58</b>
3.3.1	Korrelationen	59
<b>4</b>	<b>DISKUSSION UND AUSBLICK</b>	<b>63</b>
<b>4.1</b>	<b>Diskussion</b>	<b>64</b>
4.1.1	Diskussion Fragestellung 1	66
4.1.1.1	Archimedesspirale	66
4.1.1.2	UPDRS Teil III – tremor-relevante Items	70
4.1.1.3	MMSE	73
4.1.1.4	BDI	74
4.1.1.5	Tremor-relevante Erkrankungen und Medikamente	75
4.1.2	Diskussion Fragestellung 2	78
4.1.2.1	Archimedesspirale und UPDRS Teil III	82
<b>4.2</b>	<b>Stärken und Limitationen</b>	<b>85</b>
4.2.1	Die TREND-Studie	85
4.2.2	Probanden und Gruppeneinteilung	86
4.2.3	Prodromalmarker	87
4.2.4	Auftreten von Neurodegeneration	88
4.2.5	Archimedesspirale	90
<b>4.3</b>	<b>Ausblick</b>	<b>94</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>97</b>

<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>100</b>
<b>6.1</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>114</b>
<b>6.2</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>114</b>
<b>7</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL</b>	<b>116</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNGEN</b>	<b>118</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG</b>	<b>120</b>
<b>9.1</b>	<b>Archimedesspirale</b>	<b>1201</b>
<b>9.2</b>	<b>UPDRS Teil III</b>	<b>1203</b>
<b>9.3</b>	<b>MMSE</b>	<b>1204</b>
<b>9.4</b>	<b>BDI</b>	<b>1206</b>
<b>9.5</b>	<b>MDI</b>	<b>1208</b>
<b>9.6</b>	<b>Sniffin' Sticks</b>	<b>1209</b>
<b>9.7</b>	<b>RBDSQ</b>	<b>12030</b>
<b>9.8</b>	<b>ICSD-2005</b>	<b>12031</b>

# Abkürzungsverzeichnis

1. FU	erstes Follow-Up
AD	Alzheimer's Disease, Alzheimer-Demenz
ADS	Allgemeine Depressionsskala
BDI	Beck's Depressions-Inventar
BL	Baseline
bzw.	beziehungsweise
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
DaTSCAN™	Dopamintransporter-Szintigraphie
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 <sup>th</sup> edition
EEG	Elektroenzephalogramm
ET	Essentieller Tremor
et al.	et alii, und andere
GDS	geriatrische Depressionsskala
ggf.	gegebenenfalls
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, revision 10
ICSD-2	International Classification of Sleep Disorders, 2 <sup>nd</sup> edition, 2005
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
M	Mean, Mittelwert
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDI	Major Depression Inventory
MDS	Movement Disorder Society
MDS-UPDRS	von der Movement Disorder Society geförderte Revision der Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MMSE	Mini Mental State Examination
MS	Multiple Sklerose
NIRS	Nahinfrarot-Spektroskopie

o.ä.	oder ähnliches/m
PD	Parkinson's Disease
PDD	Parkinson's Disease Dementia
PD-MCI	Parkinson's Disease-Mild Cognitive Impairment
PET	Positronenemissionstomographie
PM	Prodromalmarker
PRIPS	Prospective validation of risk markers for Parkinson's Disease-Studie
RBD	<b>R</b> apid- <b>E</b> ye-Movement Sleep <b>B</b> ehaviour <b>D</b> isorder
RBDSQ	REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire
RF	Risikofaktor/en
REM	Rapid Eye Movement
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SN	Substantia nigra
s.u.	siehe unten
TCS	transkranieller Ultraschall
TREND	<b>T</b> übinger Erhebung von <b>R</b> isikofaktoren zur <b>E</b> rkennung von <b>N</b> euro <b>D</b> egeneration bzw. <b>T</b> übinger evaluation of <b>R</b> isk factors for <b>E</b> arly Detection of <b>N</b> euro <b>D</b> egeneration
TRS	Tremor Rating Scale
u.a.	unter anderem
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
v.a.	vor allem
VEPs	Vagus-evozierte Potentiale
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZNS	zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Tremor

### 1.1.1 Definition, Allgemeines, Ursachen

#### **Definition**

Der Tremor (das Zittern, von lateinisch *tremere* - zittern) zählt zu den häufigsten Bewegungsstörungen [1]. Er zeichnet sich durch unwillkürliche, rhythmische und regelmäßige Oszillationen antagonistischer Muskelgruppen aus und weist je nach Tremorart eine charakteristische Amplitude und Frequenz auf [2, 3].

#### **Allgemeines**

Tremores gehören zu den am weitesten verbreiteten neurologischen Störungen [4]. So häufig Tremores in der Gesellschaft vorkommen, so heterogen ist ihre Manifestation. Sie können, wie die häufigste Bewegungsstörung überhaupt [5] – der Essentielle Tremor (ET) – als eigenständige Krankheitsentität auftreten oder als Symptom einer anderen extrapyramidalen Bewegungsstörung. Beispiel hierfür ist der Ruhetremor als eines der krankheitsdefinierenden Kardinalsymptome beim Idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) [6]. Auch im Rahmen anderer neurologischer, aber auch internistischer oder psychiatrischer Erkrankungen oder als Folge unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Intoxikationen tritt der Tremor als Symptom auf [7].

In der Mehrheit der Fälle schreiten Tremores nur langsam fort (Verlauf über Jahrzehnte) und treten klassischerweise erst im höheren Lebensalter auf [7]. Sie gehen nicht mit einer erhöhten Mortalität einher [7] und sind deshalb und auf Grund ihrer langsamen Progression im Gegensatz zu anderen Krankheitssymptomen im täglichen Leben gesundheitlich nicht primär einschränkend.

Stark ausgeprägte Formen stellen dagegen eine Behinderung dar, die alltägliche Verrichtungen wie Essen oder ein Glas zum Mund zu führen, unmöglich machen [8]. Bedeutsam und unumstritten ist die soziale Stigmatisierung [2, 8, 9] - durch den Tremor sticht die betroffene Person aus der Masse heraus: im besten Fall wird ein Tremor von Laien als Sonderbarkeit (Kopftremor), häufig jedoch als Zeichen von Alkoholismus missverstanden.

### **Ursachen**

Obwohl der Tremor Mittelpunkt intensiver Forschungen ist, bleibt die genaue Ursache weiterhin ungeklärt. Fest steht, dass es keine, die Mehrzahl der betroffenen Fälle erklärende, monogenetische Ursache gibt [10] und dass es sich nicht um die Auswirkungen einer klassischen Neurodegeneration handelt [11-13]. (vgl. Kapitel 1.2)

## 1.1.2 Klassifikation und Diagnostik

### **Klassifikation**

Tremores lassen sich deskriptiv anhand unterschiedlicher Klassifikationsschemen einteilen. Da die verschiedenen Tremorerkrankungen eine Vielzahl an unterschiedlichen Ätiologien aufweisen, ist eine simple Einteilung nach rein ätiologischen oder physiologischen Gesichtspunkten nur

schwer möglich. Der Goldstandard in der Tremorforschung ist deshalb die klinisch–beschreibende Klassifikation [14].

Eine Einteilung lässt sich vornehmen -

nach der **Frequenz**:

- niederfrequent (2-4 Hz);
- mittelfrequent (5-8 Hz);
- hochfrequent (> 8Hz)

nach der **Amplitude**:

- feinschlägig;
- mittelschlägig;
- grobschlägig

danach, welche **Körperpartien betroffen** sind [6], wobei auch mehrere Körperpartien betroffen sein können:

- **Kopf**
  - Kinn
  - Gesicht
  - Zunge
  - Gaumen
- **Obere Extremität** ( am häufigsten betroffen)
  - Schulter
  - Ellbogen
  - Handgelenk
  - Finger
- **Rumpf**
- **Untere Extremität**
  - Hüfte
  - Knie
  - Sprunggelenk
  - Zehen

nach dem **Krankheitswert**:

**Physiologischer Tremor:** Der physiologische Tremor ist an jeder Muskelbewegung eines gesunden Menschen beteiligt. Er ist so feinschlägig und hochfrequent, dass er nur mit Hilfe des EMGs, nicht jedoch mit bloßem Auge sichtbar ist [8]. Er wird peripher generiert und tritt typischerweise als passive Oszillation der Extremitäten bei Haltearbeit auf. Hier ist er Ausdruck einer ständigen Feinanpassung der gehaltenen Position durch antagonistische Muskelgruppen. Auch in bestimmten Situationen gilt ein Zittern als normal (Kältezittern, Zittern bei Angst oder Stress) [7].

**Pathologische Tremorformen** werden hingegen von zentralen Rhythmusgebern verursacht. (Hierauf wird näher unter 1.2 eingegangen) [15].

Nach den äußeren Bedingungen des Auftretens lassen sich ein **Ruhe-** und einen **Aktionstremor** unterscheiden [6].

**Ruhetremor:** Tremor, der in körperlicher Ruhe, also bei Fehlen jeglicher Willkürinnervation auftritt und bei Bewegung geringer wird oder sistiert [6].

Ein **Aktionstremor** ist hingegen jeder Tremor, der unter willkürlicher Muskelanspannung und Bewegung auftritt. Er lässt sich weiter unterteilen in einen posturalen oder Haltetremor, einen Intentionstremor, einen kinetischen oder Bewegungstremor und einen isometrischen Tremor [8].

posturaler/Haltetremor: Tremor, der bei reiner Schwerkraftbelastung sichtbar wird.

kinetischer/Bewegungstremor: Tremor bei Willkürbewegungen, jedoch ohne spezifische Intention. Er lässt sich u.a. durch das freihändige Zeichnen von **Spiralen** oder Handschriftproben erfassen.

Intentionstremor: Sonderform des Bewegungstremors, der bei zielgerichteten Bewegungen auftritt und dessen Amplitude sich bei Annäherung an das Ziel verstärkt.

isometrischer Tremor: Dieser Tremor tritt auf, wenn ein Gegenstand gegen die Schwerkraft gehalten werden muss.

Des Weiteren gibt es aufgabenspezifische Tremores, die nur in bestimmten Situationen auftreten (z.B. ein Schreibtremor oder Tremores beim Spielen eines Instruments). Der aufgabenspezifische Tremor kann entweder als eigene Entität neben Ruhe- und Aktionstremor oder als Unterform des Aktionstremors bzw. im Rahmen einer aufgabenspezifischen Dystonie gesehen werden.

Außerdem lassen sich Tremores, wie bereits erwähnt, danach unterscheiden, ob sie als **eigenständige Entität** einer Tremorerkrankung auftreten (ET) oder **symptomatisch** im Rahmen anderer Erkrankungen.

In einem Konsensuspapier der Movement Disorder Society (MDS) wurden die **pathologischen** Tremorformen klinisch folgendermaßen unterteilt [14]:

- verstärkter physiologischer Tremor
- klassischer Essentieller Tremor
- Tremor bei Morbus Parkinson
- orthostatischer Tremor
- aufgaben- oder positionsspezifischer Tremor
- dystoner Tremor
- cerebellärer Tremor
- Holmes-Tremor
- Gaumensegeltremor
- Tremor bei Neuropathien
- medikamenteninduzierter und toxischer Tremor
- psychogener Tremor

## Diagnostik

Die Diagnose wird gestellt mittels:

- neurologischer Anamnese (insbesondere Medikamenteneinnahme sowie Familienanamnese)
- neurologischem Status

Es werden die Erscheinungsform des Tremors, seine Stärke und seine Lokalisation beschrieben und festgestellt, ob weitere neurologische Auffälligkeiten bestehen [8].

- Laboruntersuchungen (TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, Leber-, Nierenwerte)
- Elektromyogramm

Mit der Elektromyographie (EMG) oder der Beschleunigungsmessung durch Accelerometer kann die elektrische Aktivität der betroffenen Muskulatur sowie die Frequenz des Tremors bestimmt werden, welche oft schon charakteristisch für bestimmte Erkrankungen sind (z.B. niederfrequenter Ruhetremor bei IPS) [6, 7]. Außerdem können Hinweise auf eine zentrale oder periphere Ursache gewonnen werden.

Die weitere Diagnostik dient dem Ausschluss symptomatischer und damit differentialdiagnostischer Ursachen. So lassen sich laborchemisch z. B. Kupfergehalt oder Medikamentenspiegel bestimmen [8], mittels Magnetresonanztomographie (MRT) können morphologische Veränderungen in den Basalganglien oder Schädigungen des Kleinhirns (Ursache des cerebellären Tremors) [6] nachgewiesen werden.

### 1.1.3 Tremorerfassung

Neben der Elektromyographie als diagnostischer Methode existieren mehrere Skalen zur Erfassung von Tremores. Sie erlauben eine sofortige Beurteilung der Tremorstärke, seiner Lokalisation, sowie der Beeinträchtigung durch den

Tremor im Alltag. Allerdings beziehen sich alle validierten Tremor-Skalen bis zum jetzigen Zeitpunkt hauptsächlich auf den Essentiellen Tremor.

Beispiele für Tremor-Skalen sind die semiquantitative *Bain-Skala* [16] oder der *Glas-Test* [17], bei dem die Patienten die Frage beantworten müssen, wie sie in der vergangenen Woche aus einem Glas Wasser trinken konnten. Außerdem wird festgestellt, ob der Tremor nur an der oberen Extremität oder auch in anderen Körperregionen auftritt. Der *Quality of life in essential tremor questionnaire (QUEST)* [18, 19] erfasst Einbußen der Lebensqualität bei Tremor-Patienten.

Die für diese Dissertation maßgebliche Archimedesspirale ist Teil der 1993 von Fahn, Tolosa und Marin vorgestellten *Tremor Rating Scale (TRS)* [20] (siehe auch Anhang ab S. 120.)

Die *TRS* besteht aus drei Abschnitten mit insgesamt 22 Teilaufgaben. Sie misst die klinische Ausprägung des Tremors und seine Verteilung auf verschiedene Körperregionen auf einer Skala von null - kein Tremor bis vier - schwerer Tremor (Abschnitt A – Beurteilung durch den Untersucher). In Abschnitt B wird durch den Untersucher beurteilt, inwieweit das Ausführen verschiedener motorischer Aufgaben durch den Tremor beeinflusst ist (z. B. zu schreiben oder das Ausfüllen der Archimedesspirale; ebenfalls auf einer Skala von null bis vier). Des Weiteren wird die Beeinträchtigung bei Verrichtungen verschiedener alltagsrelevanter Aufgaben bewertet (Abschnitt C - Selbstbeurteilung durch den Patienten). Die *TRS* ist validiert und wird von der MDS zur Beurteilung von Tremor-Patienten im klinischen Alltag empfohlen [21]. Außerdem wird sie in zahlreichen Therapiestudien eingesetzt. Gründe hierfür sind ihre hohe Inter- und Intra-Rater-Reliabilität [22] und die einfache Handhabung.

Die Skala lässt sich ortsungebunden von Untersucher und Patient gemeinsam in kurzer Zeit ausfüllen. Eine Einschätzung durch den Untersucher ist sofort möglich. Dies ist ein immenser Vorteil gegenüber anderen oft langwierigen, kostspieligen Beurteilungsmethoden, die meist nur in größeren Kliniken verfügbar sind.

Die Archimedesspirale - als Teil der *TRS* - lässt sich dementsprechend noch schneller und unkomplizierter durchführen als die gesamte *TRS*. Der Patient muss hierfür Spiralen und Linien freihändig nachzeichnen (eine eingehendere Beschreibung folgt im Methodenteil). Auch hier ist eine Beurteilung durch den Untersucher sofort möglich.

## **1.2 Tremor bei Essentiellem Tremor und Idiopathischem Parkinson-Syndrom**

Im Folgenden soll exemplarisch auf zwei Erkrankungen eingegangen werden, bei denen der Tremor eine zentrale Rolle spielt, dessen Ausprägung im Krankheitsgeschehen aber unterschiedlicher nicht sein könnte.

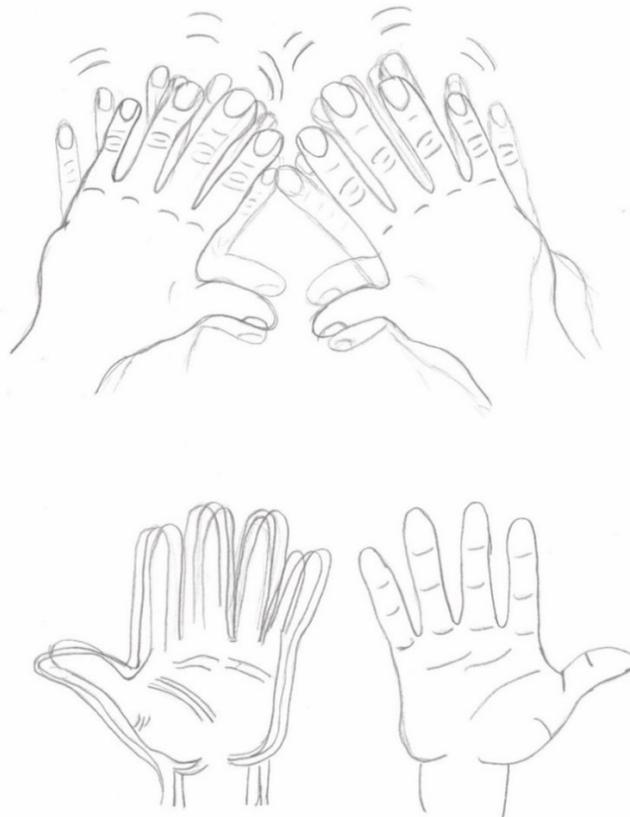
### **1.2.1 Essentieller Tremor**

Der ET gilt als „Prototyp des pathologischen Tremors“ [15]. Mit einer Prävalenz zwischen 1,3–5,1% [15] zählt er zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen und ist die häufigste pathologische Tremorform [15].

Die Besonderheit des ET ist die Tatsache, dass er nicht als ein Begleitsymptom einer anderen Bewegungsstörung auftritt, sondern eine eigenständige Krankheit darstellt, deren größtenteils einziges Symptom er ist.

Beim ET existieren zwei Häufigkeitsgipfel - die Erkrankung tritt gehäuft im zweiten oder sechsten Lebensjahrzehnt erstmalig auf und entwickelt sich schleichend [6]. Sowohl Inzidenz als auch Prävalenz steigen mit zunehmendem Alter (Prävalenz ca. 5% bei über 65jährigen) [6]. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen [15]. Insgesamt ist die Prognose sehr gut und die Mortalität nicht eingeschränkt [7, 23].

Typisch für den ET ist das bilaterale Auftreten eines mittel- bis hochfrequenten Aktionstremors (genauer eines Halte- und Bewegungstremors) [24] mit oft starker Intentionskomponente [2, 25, 26]. Es sind vor allem die Hände betroffen, aber auch Kopf- und Stimmtremores können vorkommen [14]. In ausgeprägten Fällen sind milde Kleinhirnfunktionsstörungen wie eine Dysmetrie oder Gangataxie nachweisbar [6], auch eine diskrete extrapyramidale Symptomatik kann, so die mündliche Beschreibung von Bewegungsstörungen-Spezialisten, bei sehr schweren Verläufen beobachtet werden. Mit steigendem Alter und Erkrankungsdauer nimmt die Tremorfrequenz tendenziell ab [27].



**Abbildung 1 - Aktionstremor der Hände bei ET**

*Anmerkung:* Eigene Zeichnung modifiziert nach <http://www.medizinfo.de/neurologie/images/tremor.gif> und <http://drnehaseth.com/wp-content/uploads/2014/12/hands.jpg> [Zugriff jeweils am 10.04.2015]

Charakteristisch ist auch die Alkoholsensitivität des ET. Bei rund 50% der Betroffenen tritt nach Genuss einer geringen Menge Alkohols eine Besserung der Tremorsymptomatik ein [28].

## 1.2.2 Essentieller Tremor und zentrale Oszillatoren

Der ET wird als pathologischer Tremor zentral generiert. Jedoch ist der Ort der Tremorentstehung im zentralen Nervensystem (ZNS) nicht vollständig geklärt. Da sich in der Bildgebung kein eindeutiges Korrelat für Tremores findet, müssen andere, nicht sichtbare Mechanismen eine Rolle spielen.

Lange herrschte die Vorstellung, dass es einen zentralen Oszillator (Schwingungsgeber), also eine bestimmte zentrale Struktur mit einer zur Oszillation fähigen Neuronenpopulation geben müsse, die den ET verursacht. Als Verursacher wurden v.a. Teile der unteren Olive und das Cerebellum vermutet, da gezeigt werden konnte, dass Zellen der unteren Olive und des Thalamus auf Grund der Eigenschaften ihrer Membran tatsächlich das Potential haben, als Schwingungsgeber zu fungieren [29-31]. Die These fand Unterstützung durch Untersuchungen mittels Positronenemissionstomographie (PET), die bei ET-Patienten eine gesteigerte Stoffwechselaktivität im Cerebellum nachweisen konnten und durch die Tatsache, dass bei einigen langjährigen Verläufen der Erkrankung milde Kleinhirnstörungen auftreten [32, 33].

Da in der Zwischenzeit jedoch nachgewiesen wurde, dass sowohl verschiedene Anteile des Thalamus als auch Areale des Motorkortex als Oszillatoren fungieren können, ist man heute der Ansicht, dass nicht ein Oszillator sondern vielmehr ein Netzwerk aus zentralen Schwingungsgebern die Ursache des Tremors darstellt.

Als zentrale Oszillatoren fungieren dabei kortikale sowie subkortikale Zentren: der Thalamus, das Cerebellum, der Complexus olivaris inferior und Teile des Motorkortex [13, 34, 35]. Da innerhalb des zentralen motorischen Systems enge



### 1.2.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Mit einer Inzidenz von 16-19/100.000 Einwohnern pro Jahr zählt das IPS zusammen mit der Alzheimer-Demenz (AD) zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen [38]. Es handelt sich dabei um eine hypokinetisch-hypertone Erkrankung des extrapyramidalen Systems, der ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter in der Basalganglienschleife zu Grunde liegt. Für das IPS kennzeichnend ist ein progredientes Absterben der dopaminergen Neurone der Pars compacta der Substantia nigra (SN).

Bereits James Parkinson beschrieb 1817 in seiner *Monographie „An Essay on the Shaking Palsy“* drei der krankheitsdefinierenden Symptome **Tremor**, **Akinese** und **posturale Instabilität** der - wie er sie bezeichnete - „*Paralysis agitans*“ [39]. Erst 1884 beschrieb der französische Neurologe Jean-Marie Charcot den **Rigor** als weiteres Kardinalsymptom und benannte die Erkrankung zu Ehren ihres Erstbeschreibers in „*Maladie de Parkinson*“ um [40, 41] (Tabelle eins).

**Tabelle 1 - motorische Parkinson-Symptome (Kardinalsymptome)**

<b>Tremor</b>	Zittern
<b>Rigor</b>	Erhöhung des Muskeltonus
<b>Akinese</b>	Störung spontaner Bewegungsabläufe bis hin zur Bewegungslosigkeit
<b>Posturale Instabilität</b>	Haltungsinstabilität



**Abbildung 3 - typischer Habitus eines Patienten mit fortgeschrittenem IPS**

Anmerkung: aus Gowers, R. *A manual of diseases of the nervous system. J. Nerv. Ment. Dis.* 1887 **14**, 123–125 [42]

Bis zum heutigen Zeitpunkt wird die Diagnose Parkinson - nach den UK Brain Bank Kriterien - rein klinisch anhand dieser motorischen Symptome gestellt. Charakteristisch ist ein einseitiger Beginn, beispielsweise ein Ruhetremor oder verminderter Armschwung nur einer Extremität [43]. Mittlerweile sind allerdings auch zahlreiche nicht-motorische Symptome bekannt, die die Bereiche Vegetativum, Sensorium, Psyche und Kognition umfassen und den krankheitsdefinierenden motorischen Symptomen oft schon Jahre bis Jahrzehnte vorausgehen (Tabelle zwei) [44, 45].

**Tabelle 2 - nicht-motorische Parkinson-Symptome**

<b>Vegetativum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstipation</li> <li>• Hyperhidrosis</li> <li>• Temperaturregulationsstörungen</li> <li>• Hypersalivation</li> <li>• Seborrhö</li> <li>• orthostatische Dysregulation</li> <li>• urogenitale Funktionsstörungen (Libidoverlust, erektile Dysfunktion)</li> <li>• Schlafregulationsstörungen (Schlafragmentation, Insomnie, REM-Schlafstörungen)</li> </ul>
<b>Sensorium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyposmie</li> <li>• Farbdiskriminationsstörung</li> <li>• Schmerz</li> </ul>
<b>Kognition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradyphrenie (Verlangsamung der Denkabläufe)</li> <li>• Dysexekutives Syndrom (Störungen der Handlungsplanung und Strategiebildung)</li> <li>• Gedächtnis- und Orientierungsstörungen bis hin zu Demenz</li> </ul>
<b>Psyche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depression (&gt;50%)</li> <li>• Apathie, Anhedonie</li> </ul> <p>vornehmlich als Medikamenten-NW bei vorgeschädigten Neuronen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Störungen der Wahrnehmung (v.a. optische Halluzinationen)</li> <li>• Störungen der Denkinhalte (Parkinson-Psychose)</li> <li>• Impulskontrollstörungen (z. B. Kleptomanie, Spielsucht, Hypersexualität)</li> </ul>

*Anmerkung:* modifiziert nach „Lehrbuch Neurologie“ und „Parkinsonsyndrome und andere Bewegungsstörungen“, NW = Nebenwirkungen

Der Auslöser der Erkrankung ist bis heute unbekannt. Diskutiert werden neben Umweltgiften, mitochondrialen Funktionsstörungen, Fehlfaltungen von Proteinen (v.a. von  $\alpha$ -Synuclein), Neuroinflammation oder oxidativem Stress auch genetische Faktoren [15, 36, 46]. So berichten 10-15% der Patienten von einer positiven Familienanamnese [7].

Der Zelluntergang bei IPS ist langsam progredient. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (m:w 1,5) [15]. Die Prävalenz westlicher Industrienationen beträgt 0,16%, wobei sie – typisch für neurodegenerative Erkrankungen - mit dem Alter ansteigt [7, 15, 47]. So sind ca. 1% der 60jährigen betroffen, während

bei den über 80jährigen ungefähr 3% der Gesamtbevölkerung erkrankt sind [48, 49]. Eine kausale Therapie der Krankheit existiert nicht, sämtliche Behandlungsansätze sind bisher rein symptomatisch. Allerdings ist bei frühzeitigem Erkennen und guter Therapie die Lebenserwartung gegenüber der Allgemeinbevölkerung kaum eingeschränkt [50].

Dem landläufig als Parkinson-Krankheit bezeichneten IPS stehen atypische Parkinson-Syndrome (die supranukleäre Blickparese, die kortikobasale Degeneration, die Lewy-Körper-Demenz und die Multisystematrophie) sowie eine Reihe sekundärer Formen (verursacht z.B. durch Medikamente oder als Symptom anderer Erkrankungen) gegenüber. Das IPS macht dabei etwa 75% aller Parkinson-Syndrome aus [7].

#### 1.2.4 Idiopathisches Parkinson-Syndrom und zentrale Oszillatoren

Klinisch können beim Parkinson-Tremor drei Typen unterschieden werden [2].

##### **Typ-I-Parkinson-Tremor**

Der Typ-I-Parkinson-Tremor ist der „klassische“ Ruhetremor, welcher diagnostisch charakteristisch für IPS ist. Bei 90% aller Patienten ist er im Verlauf der Erkrankung nachweisbar [51]. Er beginnt einseitig (lateralisierter Tremor) und tritt anfangs nur unter erhöhtem Stress auf (wie z. B. psychische Erregung oder Erschöpfung); aber auch nach langer Krankheitsdauer ist eine Betonung einer Körperseite weiterhin nachweisbar. Der Ruhetremor hat eine mittlere Frequenz (4-7 Hz) und Bewegungsamplitude und wird durch Ablenkung verstärkt. In der klinischen Untersuchung wird dies sichtbar, indem man den Patienten bittet, die Hände ruhig in den Schoß zu legen und dabei z.B.

Kopfrechenaufgaben zu lösen. Meist tritt der klassische Ruhetremor im Bereich der Hände auf („Pillendreher-Tremor“). Seltener sind die Beine, der Kopf oder speziell das Kinn („*Rabbit*-Phänomen“) betroffen. Bittet man den Patienten, die Hände vorzuhalten, ist der Ruhetremor für kurze Zeit blockiert, um dann als Haltetremor wieder aufzutreten [52]. Wie bei Tremores allgemein, ist die psychosoziale Behinderung durch Stigmatisierung oft größer als die tatsächliche motorische Behinderung.

### **Typ-II-Parkinson-Tremor**

Beim Typ-II-Parkinson-Tremor tritt ein Ruhetremor gemeinsam mit einem höherfrequenten Aktionstremor ( $>1,5$  Hz Unterschied) auf [53]. Dieser ist bei 10% der Patienten so stark ausgeprägt, dass er eine Behinderung darstellt.

### **Typ-III-Parkinson-Tremor**

Beim Typ-III-Parkinson-Tremor handelt es sich um einen höherfrequenten Aktionstremor ohne das Vorhandensein eines Ruhetremors. Nur ein kleiner Anteil der IPS-Patienten ist von diesem Tremor-Typ betroffen.

### **Ätiopathogenese**

Im Gegensatz zur Akinese lässt sich die Entstehung des Tremors bei IPS relativ schlecht mit dem Basalganglienmodell erklären [51, 54]. Auch der Dopaminmangel scheint eine geringere Rolle zu spielen als bei Akinese und Rigor [55], sodass hier andere pathophysiologische Mechanismen diskutiert werden.

Forschungen neuerer Zeit zeigen, dass man wie beim ET davon ausgehen kann, dass der Parkinson-Tremor nicht nur einen, sondern ein Netzwerk aus

zentralen Oszillatoren als Rhythmusgeber hat, die den Ursprung des Tremors darstellen [56, 57]. Genau wie beim ET können wahrscheinlich alle als eigenständige Oszillatoren fungieren [13, 58] - beeinflussen und synchronisieren sich intermittierend aber gegenseitig. Ebenfalls wie beim ET werden die motorischen Kerne des Thalamus, das Cerebellum und motorische Areale des Kortex als Rhythmusgeber diskutiert [35, 59].

Es gibt jedoch einen wesentlichen Unterschied zum ET: Beim Parkinson-Tremor existieren jeweils unterschiedliche Netzwerke für die basale und die doppelte Tremorfrequenz [60]. Diese doppelte Tremorfrequenz, welche auch Frequenz der ersten harmonischen Oberschwingung genannt wird und beim Parkinson-Tremor häufig anzutreffen ist, wird zumindest in Teilen separat und eigenständig vom basalen Tremorrhythmus erzeugt [61-63], was einen fundamentalen Unterschied in der zentralen Generierung des Tremors bei ET und IPS darstellt.

Es gibt zwar Hypothesen, dass diese Oszillationen Folge der dopaminergen Degeneration der SN sein könnten. Wahrscheinlicher beruhen die Schwingungen jedoch auf oszillatorischen Erregungen im gesamten Basalganglien-Thalamus-Kortex-Regelkreis [64] - maßgeblich in der sensorischen Basalganglienschleife - was einen weiteren Unterscheidungspunkt zum ET darstellt.

## 1.3 Tremor und Neurodegeneration

### 1.3.1 Definition Neurodegeneration

Neurodegeneration ist der Oberbegriff für pathologische Prozesse, die zum Funktionsverlust und/oder Untergang von Nervenzellen führen.

Neurodegenerative Erkrankungen schreiten langsam fort und treten meist sporadisch, aber auch erblich bedingt auf. Der Verlust von Nervenzellen führt je nach Lokalisation und Funktionsbereich der zugrunde gehenden Nervenzellen zu unterschiedlichsten neurologischen Symptomen.

### 1.3.2 Essentieller Tremor und Neurodegeneration

Während das IPS neben der AD als klassische neurodegenerative Krankheit gilt, sind sich Experten im Fall des ET uneins. Deuschl, Raethjen und Kollegen sind der Ansicht, dass das im vorherigen Kapitel beschriebene Netzwerk zentraler Oszillatoren als Tremor-Ursache anzusehen ist - indem diese mit der normalen Funktion z. B. des Kleinhirns interferieren und so den Tremor hervorrufen [4, 11-13]. Andere Forscher (Benito-León et al.) hingegen sind davon überzeugt, dass der ET durch Neurodegeneration hervorgerufen wird [65-68].

Charakteristisch für eine neurodegenerative Erkrankung sind normalerweise der Verlust von Neuronen oder krankheitsspezifische Ablagerungen in einer bestimmten Hirnstruktur. Bei ET-Patienten wurden jedoch verschiedene für neurodegenerative Erkrankungen typische Veränderungen festgestellt und dies in ganz unterschiedlichen Hirnregionen.

In mehreren Studien fanden sich bei ET-Patienten post-mortem verschiedenartige neurodegenerative Ablagerungen. Vor allem im Kleinhirn und Hirnstamm konnten strukturelle Veränderungen nachgewiesen werden. So fand man bei einigen Patienten Lewy-Körperchen im Locus coeruleus des Mesencephalons [69] oder ein Verlust von Purkinje-Zellen im Kleinhirn [70, 71]. Außerdem zeigten sich in Studien von Louis und Kollegen ebenfalls im Kleinhirn Bergmann-Gliosomen [72] sowie Axonschwellungen (sogenannte „Torpedos“) bis zu viermal häufiger als bei gesunden Kontrollen [73, 74].

Auch Studien, die ET-Patienten mittels bildgebender Verfahren untersuchten, fanden Abweichungen im Vergleich zum gesunden Hirn. Die Bildgebung hat im Gegensatz zu post-mortem-Untersuchungen den Vorteil, nicht invasiv zu sein und Veränderungen bei lebenden Patienten nachweisen zu können, die noch nicht im Endstadium der Erkrankung sind. Ein breites Spektrum an bildgebenden Verfahren von MR-Spektroskopie [75], über PET-CT [32] oder Voxel-basierter Morphometrie [76, 77] kam dabei zum Einsatz. Diese Untersuchungen deuten darauf hin, dass es sowohl im Großhirn, vor allem aber im Kleinhirn von ET-Patienten nicht nur zu funktionellen und stoffwechselbedingten Veränderungen kommt, sondern auch zu strukturellen Alterationen sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz [78].

Nach dem momentanen Stand der Forschung kann also nicht einwandfrei erklärt werden, ob ET durch neurodegenerative Prozesse oder von einem Netzwerk zentraler Schwingungsgeber verursacht wird, bzw. ob eine Kombination dieser Prozesse vorliegt. Fest steht einzig, dass ET nicht monokausal zu sein scheint.

Doch auch wenn ET nicht durch eine einzelne charakteristische Veränderung definiert wird, so treten eine Reihe neurodegenerativer Prozesse im Krankheitsverlauf auf, die diesen mitprägen können.

### 1.3.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom und Neurodegeneration

Das IPS gilt im Gegensatz zum ET als klassische neurodegenerative Erkrankung. Der maßgebliche neuropathologische Befund ist der Untergang der Neuromelanin-haltigen dopaminergen Neurone der Pars compacta der Substantia nigra (SN) im Mittelhirn [79]. Die SN ist Teil der Basalganglien, die für die Feinabstimmung willkürlicher und unwillkürlicher Bewegungen zuständig sind. Die Dopamin-produzierenden Nervenzellen der SN projizieren über ihre Axone zum Striatum (mesostriatales dopaminerges System). Durch den Untergang dieser Neurone kommt es in den Basalganglien zu einem Mangel des Transmitters Dopamin [80]. Dieser Verlust an Dopamin ist die Ursache für viele der motorischen IPS-Symptome. Sie werden allerdings erst offenbar, wenn bereits bis zu 60% der dopaminergen Neurone der SN zu Grunde gegangen sind [81].

Der Untergang von Neuronen betrifft jedoch nicht nur das dopaminerge System. Schon in frühen Krankheitsstadien sind auch andere Transmittersysteme betroffen [82, 83]. Es kommt zur Schädigung monoaminerger (Serotonin-, Adrenalin-, Noradrenalin-), GABA- und Acetylcholin-haltiger Neurone, die für das Auftreten der nichtmotorischen IPS-Symptome verantwortlich sind.

Typisch für die Parkinson-Krankheit ist außerdem das Auftreten von Lewy-Körperchen. Die degenerierenden dopaminergen Neurone der SN enthalten häufig diese eosinen Einschlüsse in ihrem Zytoplasma [80]. Sie finden sich auch in weiteren Regionen des Hirnstammes und in der Großhirnrinde und sind meist von Mikroglia (den Abwehrzellen des Gehirns) und Melaninpigment-Haufen umgeben. Bei den Lewy-Körperchen handelt es sich um abnorme Aggregate verschiedener Proteine, hauptsächlich von  $\alpha$ -Synuclein, weshalb IPS zu den Synucleopathien gerechnet wird [84]. Das  $\alpha$ -Synuclein ist ein kleines, ungefaltetes Transportprotein, welches in seiner normalen Form hauptsächlich im Gehirn, aber auch an anderer Stelle im Körper (Herz, Muskulatur) vorkommt.

Innerhalb der Lewy-Einschlusskörperchen kommt es jedoch zur Aggregation von fehlgefaltetem und daher unlöslichem  $\alpha$ -Synuclein.

Es ist bisher nicht eindeutig geklärt, ob Lewy-Körperchen für die Zellen schädlich sind, indem die Aggregation und Akkumulation von  $\alpha$ -Synuclein durch Behinderung der Proteinverarbeitung und der Entgiftungsleistung zusätzlich zum Tod der Neurone beiträgt oder ob sie die Zellen sogar schützen, da ihre Bildung die potentiell toxischen Protein-Oligomere bindet und ausfallen lässt [85].

## **1.4 Tremor und Früherkennung**

### **1.4.1 Bedeutung von Früherkennung**

Sowohl ET als auch IPS sind neurologische Erkrankungen, die nicht geheilt werden können. Auch wenn heute weit mehr über diese Krankheiten bekannt ist, Symptome gelindert und ihr Auftreten hinausgezögert werden kann, so bleiben die Ursachen ihrer Entstehung – ob zentrales Oszillatoren-Netzwerk oder Neurodegeneration - weiterhin im Dunkeln.

Beide Krankheiten sind Erkrankungen v.a. des höheren Lebensalters mit einer Gesamtprävalenz von 0,4-0,9% bei ET und 0,16% bei IPS – und bei beiden Erkrankungen nimmt die Prävalenz - bedingt durch die fortschreitende neuronale Degeneration - mit dem Alter sogar zu (4,6-6,3% der Über-65-Jährigen bei ET und 1% der Über-60-Jährigen sowie 3% der Über-80-Jährigen bei IPS) [7, 15, 49, 86, 87].

200 Jahre nach James Parkinson ist nicht nur die Lebenserwartung deutlich gestiegen, auf Grund der demographischen Entwicklungen wird auch der Anteil der Alten an der Bevölkerung stetig anwachsen. Im Jahr 2020 wird in manchen Regionen Deutschlands schätzungsweise jeder Dritte über 60 Jahre alt sein

[88] und nach Studien von Dorsey und Kollegen wird sich die Zahl der betroffenen Patienten bis zum Jahr 2030 sogar verdoppelt haben [89].

Das hat zur Folge, dass nicht nur ein immer größerer Teil der Gesellschaft betroffen sein wird, die Patienten werden durch die gestiegene Lebenserwartung auch eine immer größere Zeitspanne mit diesen Erkrankungen leben müssen [86]. Diese Entwicklungen in der Alters- und Bevölkerungsstruktur Deutschlands sind der Grund, warum speziell neurologische Erkrankungen des Alters mehr denn je im Interesse der medizinischen Forschung stehen.

Es gibt noch zwei weitere Aspekte, die bedacht werden müssen. Zum einen stellt sich die Frage, wie lange unser Gesundheitssystem dem steigenden Kostendruck standhalten kann, zum anderen darf die enorme Angst in der Bevölkerung vor diesen als sehr beeinträchtigend erlebten Erkrankungen und der Wunsch nach Früherkennung nicht außer Acht gelassen werden [90].

Aus all diesen Gründen ist es deshalb so wichtig, Erkenntnisse über die Entstehung von ET und IPS zu gewinnen, um sie früher diagnostizieren, modulieren und eines Tages therapieren zu können [91].

## 1.4.2 Nicht-motorische Symptome als Früherkennungsmarker

### **ET und nicht-motorische Symptome**

ET ist klassischerweise definiert als Erkrankung mit ausschließlich motorischen Symptomen. In den letzten Jahren konnten Studien jedoch nachweisen, dass auch bei ET nicht-motorische Symptome auftreten, die wir bereits von IPS-Patienten kennen. So fanden Montrealer Forscher bei 46 ET-Patienten eine hohe Rate an REM-Schlafstörungen (43,5%) und Depressionen (21,7% mit aktueller Depression und 37% mit einer Depression in der Lebensgeschichte). Die Prävalenzen für eine Hyposmie (4,5%) und Obstipationen (21,7%) waren

gegenüber der Allgemeinbevölkerung ebenfalls leicht erhöht [92]. Tremor-Forscher aus Spanien, den USA und der Türkei kommen zu denselben Ergebnissen. Auch ihre Probanden mit ET wiesen die nicht-motorischen Symptome einer Riechstörung [9, 93] und Depression [94-97] auf, aber auch kognitive Defizite, leichte Persönlichkeitsveränderungen sowie ein schlechteres Gehör [98].

### **IPS und nicht-motorische Symptome**

Wie in Tabelle zwei (Kapitel 1.2.3) aufgeführt, ist eine Fülle an nicht-motorischen Symptomen bei IPS schon lange bekannt. Sie betreffen nicht nur den vegetativen und sensorischen Bereich, sondern auch Psyche und Kognition.

Interessanterweise treten einige davon bereits Jahre oder Jahrzehnte vor den, die Krankheit definierenden, motorischen Symptomen auf [44, 45], was sie zu vielbeachteten Früherkennungsmarkern macht. So haben Menschen, die im Laufe ihres Lebens an einer Depression litten, ein dreifach erhöhtes Risiko später in ihrem Leben an IPS zu erkranken [99], Hyposmiker gar ein fünffach erhöhtes Risiko [100] und Personen, die eine Hyperechogenität der SN aufweisen, ein 18-mal so hohes Risiko [101]. Auch für Personen mit REM-Schlafstörungen ist das Risiko an IPS zu erkranken, erhöht [102, 103]. Laut Postuma et al. steigt das Risiko, neurodegenerative Erkrankungen zu entwickeln, mit der Dauer einer idiopathischen REM-Schlafstörung von 17,7% nach 5 Jahren, auf 40,6% nach 10 Jahren und auf 52,4% nach 12 Jahren [104].

Nun ist anzunehmen, dass das Risiko an einer neurodegenerativen Krankheit zu erkranken steigt, wenn die entsprechende Person nicht nur einen, sondern eine Kombination aus Früherkennungs- oder Prodromalmarkern (PM) aufweist. Mehrere Studien wiesen genau dies nach. Die „Prospective validation of risk markers for Parkinson’s disease“-Studie (PRIPS) fand erhöhte Prävalenzen bei Probanden mit einer Hyperechogenität im Mesencephalon, die zusätzlich die

Früherkennungsmarker Hyposmie, Obstipation, Depression und leichte motorische Defizite aufwiesen, verglichen mit denjenigen Probanden, die lediglich eine Hyperechogenität im Ultraschall zeigten [101, 105]. In der „Honulu-Asia Aging Study“ (HAAS) ergaben sich höhere Inzidenzraten für IPS für Probanden mit einer Kombination der Marker Hyposmie, Obstipation, übermäßige Tagesmüdigkeit und beeinträchtigter Exekutivfunktionen gegenüber Probanden mit nur einem PM [106]. Die eindeutigste Assoziation mit einer späteren Entwicklung einer IPS-Erkrankung zeigt allerdings die Kombination der Marker Hyposmie, REM-Schlafstörung und Depression [107]. Genau aus diesem Grund werden in der „Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration“ (TREND) Personen untersucht, die einen oder mehrere dieser PM aufweisen. [108].

### 1.4.3 Essentieller Tremor als potentieller Früherkennungsmarker

Bei IPS zählt der Ruhetremor neben Akinese, Rigor und der posturalen Instabilität zu den vier Kardinalsymptomen. In seiner Erstbeschreibung 1817 bezeichnete James Parkinson das IPS als „*shaking palsy*“ (Schüttellähmung) [39], was die zentrale Rolle des Tremors für diese Erkrankung deutlich hervorhebt.

Doch bis heute ist die Parkinson-Krankheit weder heilbar, noch kennt man ihre genauen Ursachen. Bekannt ist jedoch eine Vielzahl an unterschiedlichsten Symptomen, die dieser Erkrankung oft schon Jahrzehnte vorausgehen [44].

Die Idee hinter der intensiven Forschung der letzten Jahre ist die Hoffnung, dass man

- a) die krankheitsdefinierenden Symptome bereits früher detektieren und
- b) eine Kombination aus PM ausmachen kann, die eine frühere Vorhersage einer bevorstehenden IPS-Erkrankung erlauben.

Denn bei erhöhter Prävalenz in einer alternden Gesellschaft ist es geradezu unumgänglich, ein tieferes Verständnis für ET und IPS zu entwickeln, um letztendlich Therapieansätze anbieten zu können.

Für die posturale Instabilität als einem der vier Hauptsymptome von IPS wurde bereits gezeigt, dass auch sie schon vor Ausbruch der Erkrankung auftritt [109-114]. Beispielsweise untersuchten Maetzler et al. das Gleichgewichtsverhalten von Hochrisikoprobanden für ein IPS mittels Accelerometer [110]. Besonders bei fordernden motorischen Aufgaben (z.B. Stehen auf unebenem Grund mit geschlossenen Augen) zeigten diese Hochrisikoprobanden im Vergleich zu IPS-Patienten und gesunden Probanden eine verringerte Flüssigkeit von Schwingungs- und Ausgleichsbewegungen sowie eine erhöhte Variabilität ihrer Stammbeschleunigung.

Für den Tremor als Kardinalsymptom wurde ein Auftreten schon in der Prodromalphase neurodegenerativer Erkrankungen bisher nicht nachgewiesen. In der klinischen Literatur wird jedoch seit Jahrzehnten ein Zusammenhang zwischen ET und IPS diskutiert.

Wie in den vorausgegangenen Kapiteln und Abschnitten erwähnt, zeigen manche ET-Patienten Charakteristika, die typischerweise bei IPS vorkommen. Bei einigen ließen sich beispielsweise Lewy-Körperchen im Locus coeruleus nachweisen [69], die als das neuropathologische Charakteristikum des IPS gelten.

Auch in bildgebenden Verfahren fanden Forscher bei einer Subgruppe von ET-Patienten IPS-ähnliche Auffälligkeiten im Sinne eines verringerten präsynaptischen Dopamin-Rezeptor-Status [115-118].

Des Weiteren treten bei ET-Patienten ebenfalls nicht-motorische Symptome wie REM-Schlafstörungen, Depressionen, Obstipationen oder eine Hyposmie auf [9, 92-97], die Früherkennungsmarker für das IPS sind.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es zumindest eine ET-Subgruppe zu geben scheint, die Parkinson-ähnliche nicht-motorische, neuropathologische sowie Bildgebungscharakteristika aufweist.

Forscher stellten deshalb die Hypothese auf, dass dieser Anteil der ET-Patienten, die derartige IPS-ähnliche Symptome zeigen, sehr wahrscheinlich im Verlauf ihres Lebens ein IPS entwickeln werden [119-122].

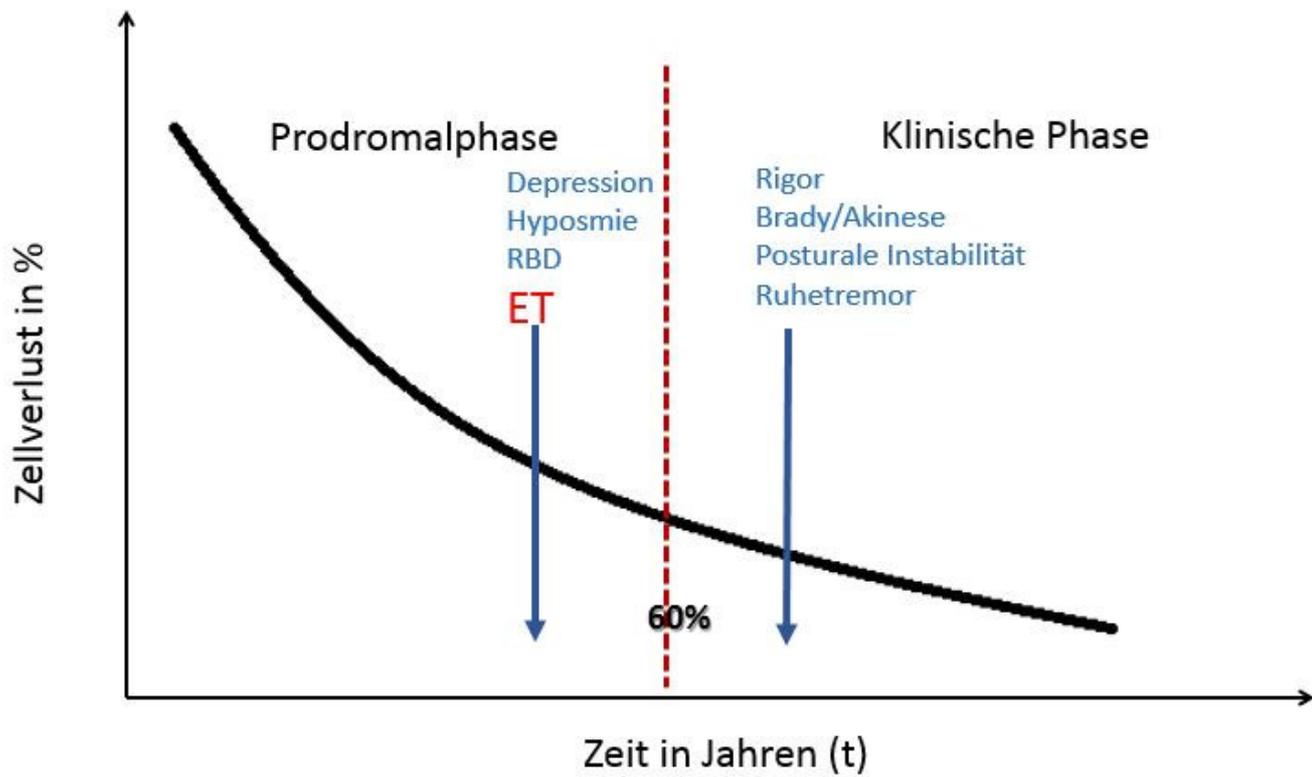
Auch aus der klinischen Praxis ist ein gehäuftes Auftreten beider Erkrankungen innerhalb einer Familie bzw. bei ein und demselben Patienten bekannt.

Angehörige ersten Grades von IPS-Patienten leiden überzufällig häufig an ET [123]. In einer Zwillingsstudie von Tanner et al. waren 70 % der Zwillinge mit einem Halte- oder Aktionstremor auch an einem IPS erkrankt oder hatten einen Zwilling mit IPS [124].

In zahlreichen klinischen Studien konnten Forscher zeigen, dass ET-Patienten sowohl gegenüber Gesunden als auch gegenüber anderweitig Erkrankten ein erhöhtes Risiko aufweisen, im Laufe ihres Lebens ein IPS zu entwickeln [121, 122, 125]. Bei Benito-Léon und Kollegen war dieses Risiko für ET-Patienten vier bis fünf Mal höher verglichen mit gesunden Kontrollprobanden [126]. In einer asiatischen Studie aus dem Jahr 2008 hatten IPS-Patienten fünf bis zehn Mal häufiger einen ET als gesunde Probanden gleichen Alters und als solche, die an halbseitigen Gesichtsspasmen litten [127]. Ein Kriterium dieser Studie war, dass die ET-Diagnose drei bis fünf Jahre vor dem Auftreten der ersten IPS-Symptome gestellt worden sein musste.

Da ET also zumindest in einem Teil der Fälle einem IPS vorausgeht, lässt sich die These aufstellen, dass ET neben Depressionen, REM-Schlafstörungen oder Hyposmie einen weiteren PM für IPS darstellen könnte. Es wäre deshalb interessant zu untersuchen, ob ein Aktionstremor, das klassische Zeichen eines ET, bei Probanden, die PM aufweisen, ebenfalls gehäuft vorkommt.

Aus diesem Grund beschäftigt sich die vorliegende Dissertationsschrift mit der Frage, ob ein simples, jederzeit durchführbares, kostengünstiges und in der Diagnostik etabliertes und validiertes Werkzeug wie die Archimedesspirale – die ja Aktionstremores misst - in der Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen anwendbar ist.



**Abbildung 4 – Essentieller Tremor als potentieller Prodromalmarker**

*Anmerkung:* RBD = Rapid-Eye-Movement Sleep Behaviour Disorder, REM-Schlafstörung, ET = Essentieller Tremor

## 1.5 Fragestellungen

Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

### Fragestellung 1

*Ist ein diskreter Aktionstremor - im Sinne eines Essentiellen Tremors - mit Prodromalmarkern des Idiopathischen Parkinson-Syndroms assoziiert, sodass davon ausgegangen werden kann, dass dieser ebenfalls einen Prodromalmarker darstellt?*

### Fragestellung 2

*Korreliert die Schwere des Tremors mit der Ausprägung anderer Prodromalmarker oder früher motorischer Symptome?*

## 2 Probanden und Methoden

### 2.1 Probanden

#### 2.1.1 Die TREND-Studie

Das Apronym TREND steht für „Tübinger Erhebung von **Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroD**egeneration“ bzw. „Tübinger evaluation of **Risk factors for Early detection of NeuroD**egeneration“ ([www.trend-studie.de](http://www.trend-studie.de)).

Die TREND-Studie startete im Jahr 2009 als prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie. Ziel ist es, für die beiden bedeutendsten und häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen - IPS und AD - verlässliche PM bereits vor Beginn einer Erkrankung zu identifizieren und so eine frühere Diagnosestellung zu ermöglichen. Im Verlauf der Studie sollen Erkenntnisse über potentielle neue und ggf. personalisierte Behandlungsstrategien gewonnen werden, um sie langfristig als Therapieoptionen einer alternden Gesellschaft nutzen zu können. Dazu wird eine Kohorte von älteren Personen (50-80 Jahre) bis zu ihrem Tod, mindestens aber über 20 Jahre im 2-Jahres-Abstand untersucht.

Durchgeführt wird TREND als Kooperationsprojekt der Abteilung Neurodegenerativer Erkrankungen der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen und des Geriatrischen Zentrums der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Tübingen. Des Weiteren unterstützen das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung der Universität Tübingen sowie das Center for Integrative Neuroscience (CIN) und das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in der Helmholtz Gesellschaft (DZNE) die TREND-Studie.

## 2.1.2 Probandenrekrutierung und Einteilung in Subgruppen

Grundlage für die Probandeneinteilung bei TREND sind vier Subgruppen, die sich aus Personen mit einer depressiven Erkrankung, Personen mit REM-Schlaf-Störung, Hyposmikern und einer gesunden Kontrollgruppe, die keinen dieser Marker aufweist, zusammensetzen. Die drei für diese Studie klinisch wichtigen Marker Hyposmie, Depression und REM-Schlafstörung (sowie Kombinationen von ihnen und mit ihnen) haben sich aus einer Vielzahl an identifizierten präklinischen PM und Risikofaktoren für neurodegenerative Krankheiten als sehr aussagekräftig erwiesen, um eine mögliche Neurodegeneration bzw. eine neurodegenerative Erkrankung vor den krankheitsdefinierenden Symptomen, seien es motorische oder auch kognitive, anzuzeigen oder einen Hinweis darauf liefern zu können [108].

Um auf die TREND-Studie aufmerksam zu machen und hierfür Probanden zu gewinnen, wurden Anzeigen in lokalen Printmedien der Großräume Tübingen und Stuttgart geschaltet, sowie Informationsabende veranstaltet. Außerdem wurden Probanden mit entsprechenden PM der Tübinger Studien *Prospective validation of risk markers for Parkinson's disease (PRIPS)* [105, 128-130]- und *Sekundärprävention affektiver Störungen bei Älteren mittels normobarer Oxygenierung oder moderatem Ausdauertraining (SALOME)* [131-133] eingeschlossen, sowie gezielt mit Otorhinolaryngologen und Neurologen im Raum Tübingen Kontakt aufgenommen. Diese wurden gebeten, Patienten, die an einer Hyposmie, REM-Schlafstörung oder Depressionen litten bzw. gelitten haben, auf TREND aufmerksam zu machen und ihnen bei Interesse Informationsbroschüren auszuhändigen.

Die Daten für die vorliegende Dissertation wurden im Rahmen des ersten Follow-ups (1. FU - erste Wiedervorstellung zwei Jahre nach der als Baseline (BL) bezeichneten Erstuntersuchung der Probanden) erhoben. Zum besseren

Verständnis der Gruppeneinteilung werden im Folgenden die Definitionen der Risikogruppen sowie Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben.

### 2.1.2.1 Depression

In die Risikogruppe „Depression“ wurden sowohl Probanden eingeteilt, die angaben, in ihrer Vorgeschichte in höherem Lebensalter bereits an einer Depression gelitten zu haben als auch diejenigen, die zum Untersuchungszeitpunkt die Kriterien einer Depression erfüllten.

#### Vorausgegangene depressive Episode

Die Probanden wurden im Rahmen der Neurologischen Anamnese gefragt, ob von einem Arzt jemals die Diagnose einer Depression gestellt worden war. Beantwortete ein Versuchsteilnehmer diese Frage positiv, wurde davon ausgegangen, dass in der Vergangenheit zumindest eine depressive Episode vorlag. Außerdem wurde der Zeitpunkt der Erstdiagnose erfragt.

#### Aktuelle depressive Episode

Die Feststellung, ob ein Proband aktuell an einer Depression leidet, wurde anhand der validierten Fragebögen Beck's Depressions-Inventar (BDI) [134, 135], Geriatrische Depressionsskala (GDS) [136, 137] und Major Depression Inventory (MDI) [138, 139] getroffen. Dafür wurden die Depressionskriterien nach der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, revision 10 (ICD-10)* und des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition (DSM-IV)* verwendet. Diese sind:

#### ICD-10

Nach den Kriterien der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)* der World Health Organisation wird eine depressive Episode (F32) diagnostiziert, wenn über einen Zeitraum von mehr

als zwei Wochen mindestens jeweils zwei der folgenden Kardinal- und Nebensymptome auftreten:

*Kardinalsymptome:*

- Gedrückte Stimmung
- Interessenlosigkeit
- Verminderung von Antrieb und Aktivität

*Nebensymptome:*

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- Mangelndes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Gefühl von Schuld und Wertlosigkeit
- Verminderter Appetit
- Pessimistische Zukunftsperspektive
- Suizidgedanken/-handlungen
- Schlafstörungen

Treten jeweils zwei der Haupt- und Nebensymptome auf, wird von einer leichten Depression gesprochen. Beim Zutreffen von zwei Haupt- und drei bis vier Nebensymptomen spricht man von einer mittelschweren und beim Auftreten aller Kardinal- und mehr als vier Nebensymptomen von einer schweren depressiven Episode.

*DSM IV*

Zur Diagnose einer Major Depression nach dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV)* müssen ebenfalls über einen Zeitraum von über zwei Wochen fünf der folgenden neun Kriterien erfüllt sein, wobei die ersten beiden Symptome auf jeden Fall zutreffen müssen:

- 1) depressive Verstimmung
- 2) deutlich vermindertes Interesse
- 3) Psychomotorische Unruhe/Verlangsamung
- 4) Müdigkeit/Energieverlust
- 5) Gefühle von Wertlosigkeit/Schuld
- 6) Konzentrations-und Entscheidungsprobleme
- 7) deutlicher Appetits-/Gewichtsverlust
- 8) Schlaflosigkeit/vermehrter Schlaf
- 9) Suizidgedanken oder -handlungen

Außerdem müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer gemischten bipolaren Episode.
- Es besteht Leidensdruck.
- Die Symptome sind nicht durch körperliche Krankheit oder Medikamenteneinfluss erklärbar.
- Die Symptome sind nicht durch die Lebenssituation erklärbar (z.B. Trauer um einen Angehörigen).

Die Cut-off-Werte für die einzelnen Tests waren:

BDI: >18 Punkte

GDS: > 6 Punkte

MDI:  $\geq 2$  Punkte bei Frage 1-3 und  $\geq 2$  Punkte bei Frage 4-10

Probanden, die Gesamtscores erzielten, die höher als die Cut-off-Werte waren, wurden als aktuell depressiv klassifiziert. Wenn zuvor keine Depressionsdiagnose vorlag, wurde das Alter zum Testzeitpunkt als Ersterkrankungsalter definiert.

## 2.1.2.2 Hyposmie

### Definition:

Der Begriff Hyposmie bezeichnet eine Verminderung des Riechvermögens, wohingegen eine Anosmie einen kompletten Verlust der Geruchswahrnehmung bedeutet. Beide zählen zur Gruppe der quantitativen Riechstörungen.

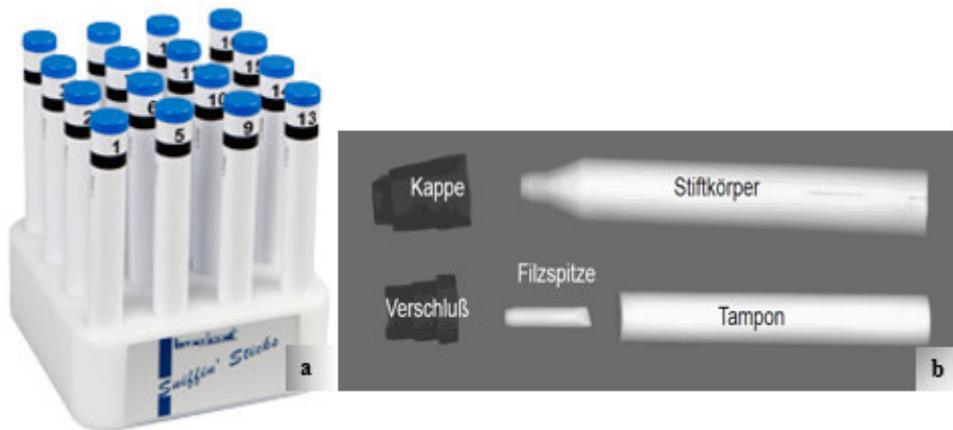
### Ursachen:

Da im Verlauf des Lebens mehr Riechzellen zu Grunde gehen als neue gebildet werden, ist eine Verschlechterung des Geruchssinns ein größtenteils physiologischer Prozess im Alter [140, 141].

Der Ursprung einer pathologischen Hyposmie kann sowohl im sinunasalen Bereich wie auch im Verlauf der Riechbahn liegen. Es gibt vielfältige Ursachen: akute (vornehmlich virale) Infekte der oberen Atemwege, chronische Rhinosinusitiden, Schädel-Hirn-Traumen (mit oder ohne Beteiligung der Schädelbasis), Tumoren im Verlauf der Riechbahn, Chemotherapien und häufig auch neurodegenerative Erkrankungen [142-144].

Während der Erstuntersuchung der Probanden war neben der Fähigkeit zur Geruchsidentifikation auch eine Geruchsdiskrimination und eine Schwellenbestimmung (Threshold), ab welcher ein Geruch wahrnehmbar wird, durchgeführt worden. Dies diente als Basis zur Einteilung der Hyposmie-Gruppe und als Vergleich für das 1. FU.

Im 1. FU von TREND wurde ausschließlich die Fähigkeit zur Geruchsidentifikation getestet. Dazu wurden den Versuchsteilnehmern 16 verschiedene Riechproben mit ebenso vielen Aromen präsentiert. Die Riechstifte („Sniffin‘ Sticks“ entwickelt von Kobal und Hummel, 1995) [145-147], die wie handelsübliche Filzstifte aussehen, unterscheiden sich äußerlich lediglich durch eine aufgeklebte Nummer. Den Probanden wurden vier Antwortmöglichkeiten geboten unter denen sie den korrekten Geruch auswählen sollten. Roch der Proband überhaupt nichts, wurde er gebeten zu raten.



**Abbildung 5 a) Sniffin' Sticks Testbatterie b) Aufbau eines Sniffin' Stick. (T Hummel, 2013)**

*Anmerkung:* aus <http://smelltest.eu/de/product/sniffin-sticks-identifikationstest-16-blau/> [Zugriff am 16.10.2015] und <http://www.uniklinikum-dresden.de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaires-zentrum-fur-riechen-und-schmecken/neuigkeiten/downloads> [Zugriff am 10.04.2015]

#### Cut-off-Werte:

Die Anzahl richtig erkannter Aromen entsprach der Geruchsidentifikationsleistung. Weniger als 12 korrekte Antworten von 16 wurden als Hyposmie gewertet.

#### Ausschlusskriterien:

Permanente Ausschlusskriterien:

- Riechverlust nach Infekten, Sinusitiden o.ä.
- Z.n. Nasennebenhöhlen-Operationen
- Polyposis nasi
- Schädelfrakturen in Abhängigkeit von der Lokalisation
- Riechverlust nach langjähriger Lösungsmittelexposition

#### Aktuelle Ausschlusskriterien:

- akute Rhinitiden
- zum Untersuchungszeitpunkt bestehende Heuschnupfen-Symptome (generell war eine Rhinitis-allergica-Anamnese jedoch kein Ausschlusskriterium)

### 2.1.2.3 REM-Schlafstörungen

Nach der *International Classification of Sleep Disorders (ICSD)* von 2005 gelten Personen als REM-Schlaf-gestört, welche

- traumbezogene Bewegungen des Rumpfes oder der Extremitäten im Schlaf zeigen

und mindestens eines der folgenden Kriterien aufweisen

- potentiell gefährdendes Schlafverhalten (bei dem Verletzungsgefahr für den Probanden oder den Partner besteht).
- Ausleben von spezifischen Traumbewegungen (z.B. Marschieren, Salutieren o.ä.)
- Beeinträchtigung des Schlafs durch die Bewegung (Arousal - Erwachen)

Für TREND wurden der ICSD und der *REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)* erhoben, sowie strukturierte Anamnesegespräche geführt.

Im 1. FU erfolgte die Einteilung gemäß dem RBDSQ. Der RBDSQ besteht aus 10 Fragen, wobei für Frage 6 vier Einzelfragen beantwortet werden müssen, die, wie die restlichen Fragen auch, bei einer „ja“-Antwort mit einem Punkt bewertet werden. Maximal können 13 Punkte vergeben werden.

Als REM-Schlafgestört wurde jeder Proband nach den Kriterien der ICSD angesehen, der mehr als 5 Fragen des RBDSQ bejahte.[148]

Da nächtliche epileptische Anfälle nur mit Hilfe eines Elektroenzephalogramms (EEG) sicher von einer REM-Schlafstörung abgegrenzt werden können und epileptische Anfälle außerdem die Schlafarchitektur verändern, wurden Personen, die an einer Epilepsie leiden, ausgeschlossen [104, 149].

#### 2.1.2.4 Gesunde Kontrollen und allgemeine Ausschlusskriterien

Die Probanden der gesunden Kontrollgruppe weisen keinen der drei genannten PM auf.

Diese PM, sowie die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden bei Interessenten vor Beginn der Studie telefonisch abgefragt - zum einen um ungeeignete Personen herausfiltern zu können, zum anderen um bereits vorab eine Einteilung in die vier Subgruppen vornehmen zu können und ungefähr gleichmäßig große Gruppen zu erhalten.

##### Einschlusskriterien

- Alter zwischen 50 und 80 Jahren
- Einwilligungsfähigkeit

##### Ausschlusskriterien

- neurodegenerative Erkrankungen zum Einschlusszeitpunkt
- neuroinflammatorische Erkrankungen zum Einschlusszeitpunkt
- Schlaganfälle vor oder zum Einschlusszeitpunkt
- schwere psychiatrische Erkrankungen (Depressionen nicht mit eingeschlossen)
- Suchterkrankungen
- Einnahme klassischer Neuroleptika und Antidopaminergika
- Benzodiazepinmedikation über einer Äquivalenzdosis von 1,5 mg Lorazepam/Tag
- Demenzen und kognitive Einschränkungen zum Einschlusszeitpunkt, welche nicht durch eine bestehende Depression bedingt sind
- Unfähigkeit zur Einwilligung
- körperliche Einschränkungen, die eine Studienteilnahme unmöglich machen, z.B. keine selbstständige Gehfähigkeit
- starke Einschränkungen des Seh- oder Hörvermögens

### 2.1.3 Untersuchungsstationen

Die zahlreichen klinisch-neurologischen, psychologischen und experimentellen Untersuchungen bei TREND sind auf unterschiedliche Stationen verteilt, die die Studien-Teilnehmer wie ein Zirkeltraining durchlaufen. Die Probanden werden dazu im 2-Jahres-Rhythmus ambulant einbestellt. Es dauert ungefähr 3,5 Stunden für eine Person den gesamten Untersuchungs-„Parcours“ zu absolvieren. Die Untersuchungen sind dabei so auf die verschiedenen Stationen verteilt, dass der Proband für jede Station in etwa die gleiche Zeit benötigt und so ein regelmäßiger Wechsel von Station zu Station möglich ist, ohne dass Verzögerungen entstehen.

Untersucht wurde in dem dieser Arbeit zu Grunde liegenden 1. FU die enorme Zahl von 1102 Studienteilnehmern in vierwöchigen Blöcken innerhalb eines Zeitraums von anderthalb Jahren jeweils in den Semesterferien. Während den Untersuchungsperioden durchliefen pro Tag zwischen 16 und 24 Probanden acht Untersuchungsstationen.

Für das 1. FU wurden die Studienteilnehmer in den Räumen der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Tübingen untersucht. Die Stationen waren zu diesem Zeitpunkt dabei wie folgt unterteilt:

#### Station 1:

- *allgemeine neurologische Untersuchung*
- *Blutentnahme*  
zur Bestimmung von Gen- und Stoffwechselprodukten, z. B. das für AD typische  $\beta$ -Amyloid
- *Archimedesspirale*  
Werkzeug, um Tremorausprägungen bewerten zu können, Teil der Tremor Rating Scale (TRS) [20]

- *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)* [150]  
Skala zur Verlaufsbeobachtung bei IPS
- *Trail-Making-Test*  
Teil von CERAD-Plus = Erweiterung des CERAD-Tests

### Station 2:

- *Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)*  
Bildgebendes Verfahren, das den Sauerstoffgehalt oberflächlicher Hirngefäße darstellt. Darüber kann auf die Hirnaktivität im umgebenden Bereich geschlossen werden.
- *Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)*  
Teil von CERAD-Plus

### Station 3:

- *transkranieller Ultraschall (TCS)*  
Per TCS kann bei guten Schallbedingungen eine Aussage über die Echogenität der Substantia nigra im Mittelhirn sowie des inneren Ventrikelsystems getroffen werden. Dadurch lassen sich Hinweise auf eine Disposition für ein Parkinson-Syndrom (Hyperchogenität der Substantia nigra) ausmachen.
- *Messung der Intima/Media-Dicke der Arteria carotis communis*  
Dicken-Messung der als Intima bezeichneten Tunica interna und der Tunica media der Gefäßwand der Halsschlagader mittels hochauflösenden Ultraschalls. Das Ergebnis wird als Surrogatmarker zur Beurteilung von Atherosklerose verschiedener Gefäße eingesetzt.
- *autonome Testung*  
Messung der Herzfrequenzvariabilität und der sympathischen Hautantwort. Fragebögen zu Obstipation, Inkontinenz, Impotenz und orthostatischer Dysregulation wurden von Probanden vorab selbst ausgefüllt.

Station 4:

➤ *Q-Motor* [151]

Feinmotorik-Testung, bei der der Proband ein definiertes Gewicht mit Daumen und Zeigefinger heben und halten, sowie frei und nach Metronomvorgaben mit Fingern und Füßen auf eine Unterlage klopfen muss.

Station 5:

➤ *Purdue Pegboard Test* [152]

Test der manuellen Feinmotorik – die Probanden müssen so rasch wie möglich feine Stifte in ein Steckbrett stecken. Es wird die Geschicklichkeit sowie die Bewegungsgeschwindigkeit der Hände und Finger getestet.

➤ *CERAD-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)* [153] neuropsychologische Testbatterie zur Abklärung von Demenzen, beinhaltet den Mini Mental State Examination-Test (MMSE) [154].

Station 6:

➤ *Gait and Balance*

Bewegungsanalyse, bei der u.a. der Sitz-Stand-Transfer, schnelles Gehen und Drehen bei Ablenkung oder Stehen auf ungerader Unterlage untersucht wird.

➤ *Grip-Force*

Messung der Greifkraft der Hände

Station 7:

➤ *Anamnese*

Erhebung der Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme, Fragebogen zu REM-Schlafstörungen (RBDSQ [148]) und mehrere Depressionsfragebögen (BDI [134, 135], GDS [136, 137], MDI [138, 139]). Weitere Fragebögen z.B. zu familiären Vorerkrankungen und vegetativen Beschwerden wurden von den Studienteilnehmern bereits vorab ausgefüllt.

### Farbsehtestung

Die Wahrnehmung feiner Farbunterschiede wird getestet, indem der Proband Farbtöpfchen ordnet, die nur geringe Farbunterschiede aufweisen.

- *Sniffin' Sticks* [145-147]

Normierte Riechstifte zur Geruchsidentifikation

### Station 8:

- *Messung Vagus-evozierter Potentiale (VEPs)*

An einem sensiblen Hautast des 10. Hirnnerven im Bereich des äußeren Ohres wird die Latenzzeit evozierter Potentiale zu den Kerngebieten im Hirnstamm und zurück gemessen.



Abbildung 6 - Darstellung der verschiedenen Untersuchungsmethoden der TREND-Studie

## 2.2 Methoden

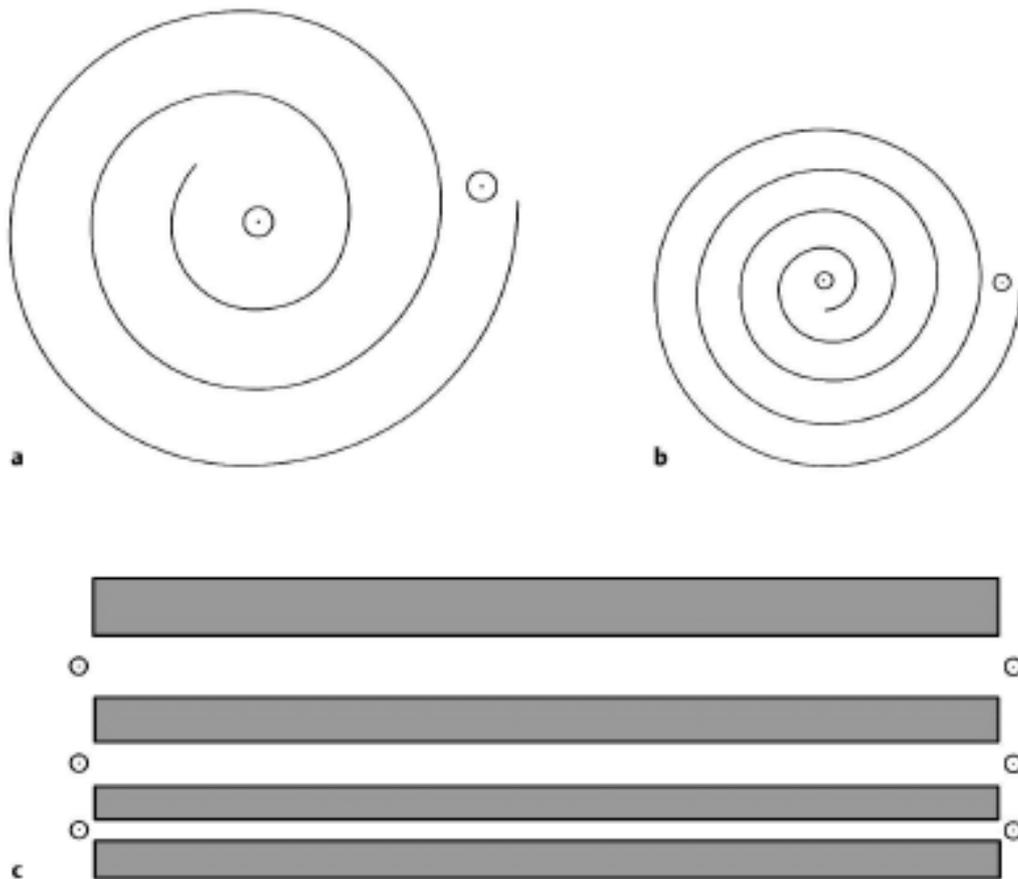
Für die vorliegende Arbeit von Belang sind die Archimedesspirale, der UPDRS sowie der MMSE und der BDI. Diese Werkzeuge werden im Folgenden noch näher erläutert. Berechnungsgrundlage sind die Daten des 1. FU.

### 2.2.1 Archimedesspirale

Der Begriff „Archimedesspirale“ wird allgemein für Spiralen verwendet, die entstehen, wenn der Radius während einer Drehbewegung proportional zum Drehwinkel wächst. Benannt ist sie nach dem griechischen Mathematiker Archimedes, der sie in seiner Abhandlung „Über Spiralen“ als einfachste mathematische Spirale beschreibt.[155]

In der Neurologie ist die Archimedesspirale Teil der 1993 von Fahn, Tolosa und Marin entwickelten Tremor Rating Scale (TRS) [156].

Sie ist ein Werkzeug, um ohne großen Aufwand Tremor-Ausprägungen bewerten zu können [22]. Der Proband wird gebeten in zwei vorgezeichneten Spiralen, die zweite enger als die erste, die weiße Fläche von innen nach außen nachzuzeichnen, sowie dreimal zwei Punkte miteinander zu verbinden, sodass sich eine gerade Linie ergibt. Durch zwei graue Balken sind hier Zeilenabstände vorgegeben, die jedes Mal enger werden. Die Aufgabe wird separat mit der linken und rechten Hand ausgeführt. Der Proband darf beim Zeichnen den Unterarm nicht auf der Unterlage abstützen, sondern muss die Spiralen und Linien mit frei-schwebendem Arm zeichnen.



**Abbildung 7 - Die Archimedesspirale nach Fahn, Tolosa und Marin**

*Anmerkung:* Beschreibung der Durchführung im Text

Während des Zeichnens kann der Untersucher beurteilen, ob vor Beginn ein Ruhetremor bestand oder ob während des Zeichnens ein Intensions- bzw. Aktionstremor zutage tritt. Außerdem kann die Tremorstärke evaluiert werden, die mit einer Skala von 0-4 bewertet wird.

Dabei bedeutet:

0= normal (kein Zittern).

1 = leichtes Zittern. Überfährt gelegentlich Linien.

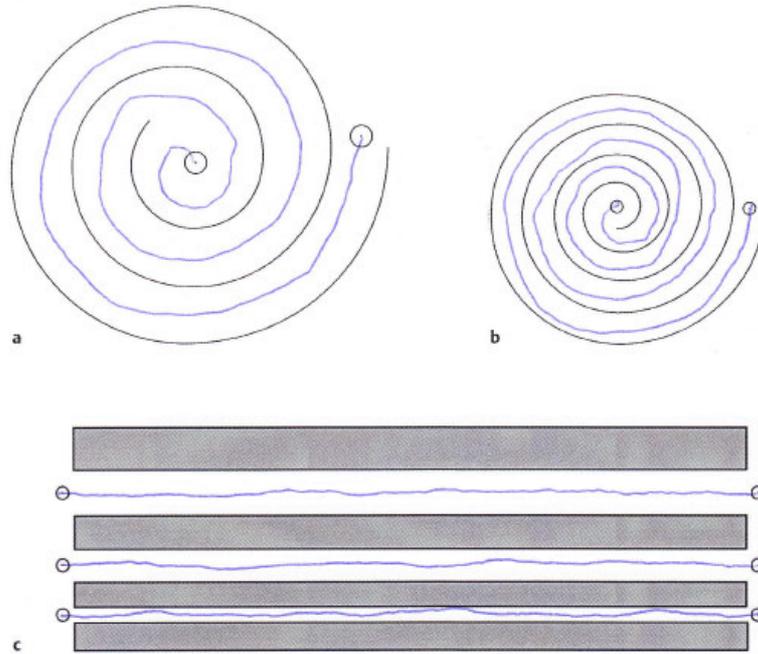
2 = mäßiges Zittern oder überfährt häufig Linien.

3 = führt die Aufgabe mit großer Schwierigkeit aus. Viele Fehler.

4 = unfähig, die Zeichnung zu vollenden.

Maximal ergibt sich bei der Auswertung der beiden Spiralen sowie der drei Linien für beide Hände somit ein Gesamtscore von 40 Punkten.

*Rechte Hand:*



**Abbildung 8 - Beispiel ohne Krankheitswert**

Rechte Hand:

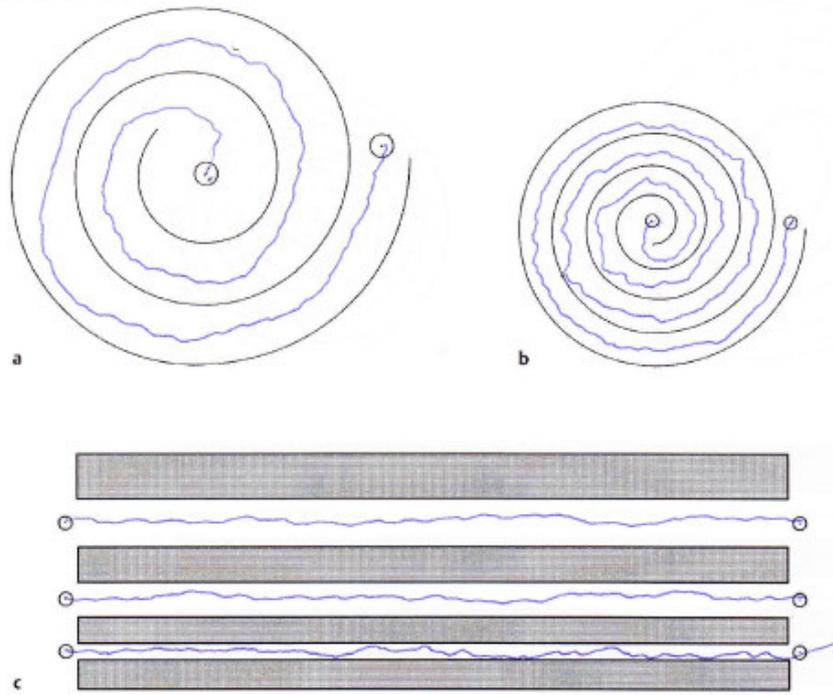


Abbildung 9 – Beispiel für leichtes Zittern

Rechte Hand:

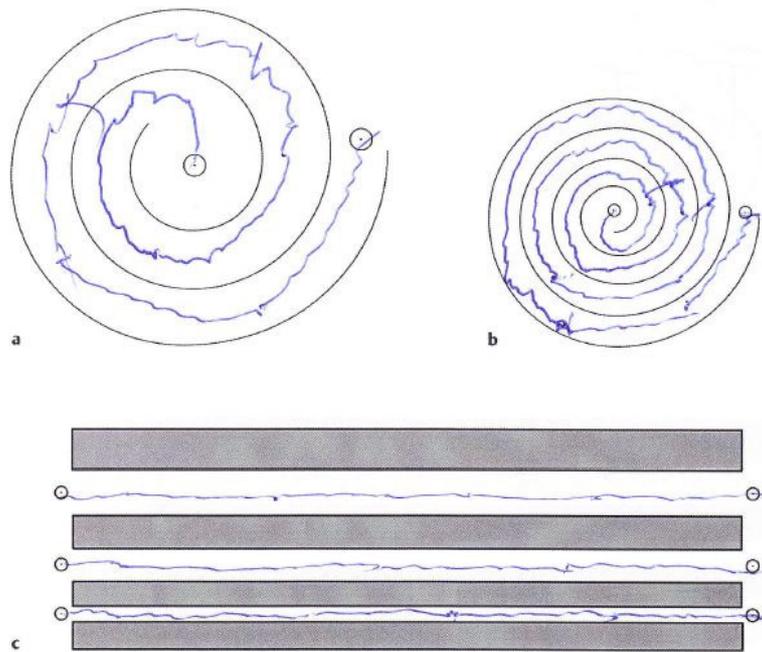
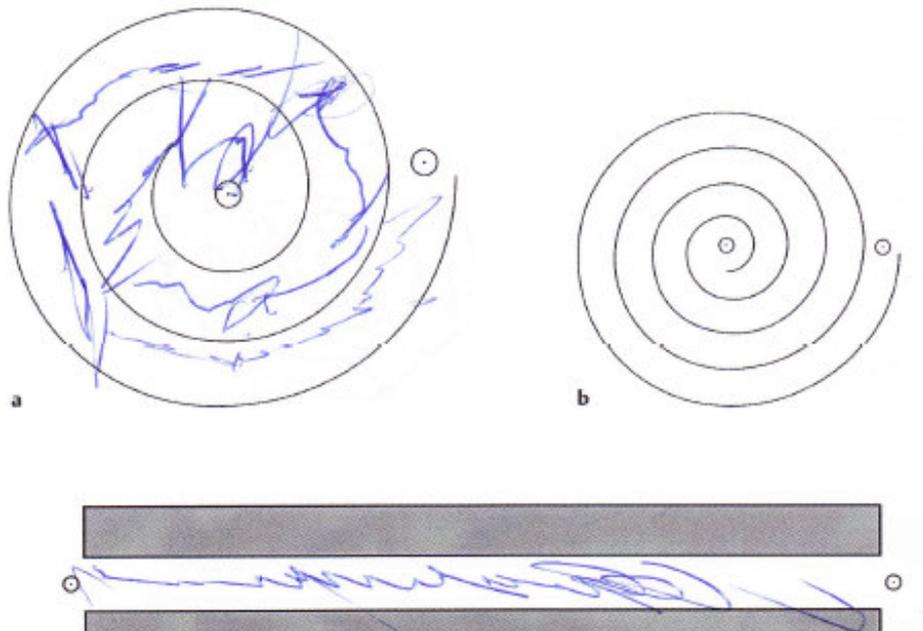


Abbildung 10 – Beispiel für moderates bis starkes Zittern

*Linke Hand:*



**Abbildung 11 – Beispiel für starken Aktionstremor**

## 2.2.2 UPDRS

Der Test der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ist eine Skala zur Verlaufsbeobachtung des IPS, kann aber auch für die Momentaufnahme eines Probanden oder Patienten genutzt werden. Sie ist seit ihrer Einführung 1987 international etabliert, da sie sowohl die motorischen, als auch die nicht-motorischen, kognitiven und psychologischen Aspekte der Parkinson-Krankheit erfasst und weist eine hohe Validität und Reliabilität auf [150, 157].

Die Skala ist in vier Abschnitte untergliedert und mit insgesamt 42 Items recht umfangreich. Es können bis zu 199 Punkte vergeben werden - wobei null Punkte keine, 199 Punkte eine maximale Beeinträchtigung bedeuten. Mit dem UPDRS-Score werden als Teil V und VI auch die Hoehn & Yahr-Skala zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung und die Schwab-England-Skala zur Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens erhoben.

Die vier Abschnitte sind:

- I Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung
- II Aktivitäten des täglichen Lebens (diese sind jeweils getrennt im „on“ und im „off“ zu bewerten)
- III Motorik-Untersuchung
- IV Komplikationen der Behandlung (in den vergangenen Wochen)

Die Abschnitte I, II und IV beruhen vor allem auf den Angaben des Untersuchten oder einer den Patienten betreuenden Person. Teil III hingegen fußt auf der Untersuchung durch den Arzt. Der UPDRS wird sowohl im klinischen Alltag als auch in Studien eingesetzt.

Für das Erfassen der Symptome wurde in TREND der Teil III der von der MDS geförderten Revision des UPDRS (MDS-UPDRS, Veröffentlichung 2008) verwendet [150].

### 2.2.3 MMSE

Der 1975 von Folstein entwickelte Mini Mental State Examination-Test (MMSE) ist die im klinischen Alltag am häufigsten verwendete Screeningmethode zur Feststellung kognitiver Defizite und Gedächtnisstörungen [154]. In 30 Fragen werden die Gebiete Orientierung, Merkfähigkeit, Kurzzeit-Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Benennen, Rechnen und Buchstabieren, sowie Visokonstruktion getestet.

## 2.2.4 BDI

Beck's Depressions-Inventar (BDI) ist ein Fragebogen zur Depressionsabklärung, der eine Schweregradeinteilung der Depression gemäß den DSMV-IV-Kriterien ermöglicht (BDI-II, 1996) [135]. Der Proband soll in 21 Kategorien von A-U mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten angeben, wie er sich innerhalb der letzten Woche gefühlt hat [134].

## 2.3 Statistik

Die Berechnungen dieser Dissertation wurden mit der Statistik-Software IBM SPSS Statistics 22 sowie Excel 2010 der Firma Microsoft durchgeführt.

Die Darstellung der Daten und Parameter erfolgte anhand von Mittelwert und Standardabweichung sowie bei ordinalskalierten Daten in absoluter Häufigkeit und Prozentwerten.

Die Testung auf Gruppenunterschiede erfolgte für dichotome Merkmale mittels Chi<sup>2</sup>-Test sowie Student's t-Test für metrisch skalierte Daten. Zur Testung der Signifikanz wurde das Niveau von  $\alpha = 0,05$  verwendet. Statistische Trends wurden bei  $p < 0,1$  berichtet.

Zur Untersuchung der Stärke des Zusammenhangs zweier quantitativer Parameter wurde der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) nach Pearson berechnet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

#### 3.1.1 Demographische Daten

##### 3.1.1.1 Probandenzahlen und Prodromalgruppen in TREND

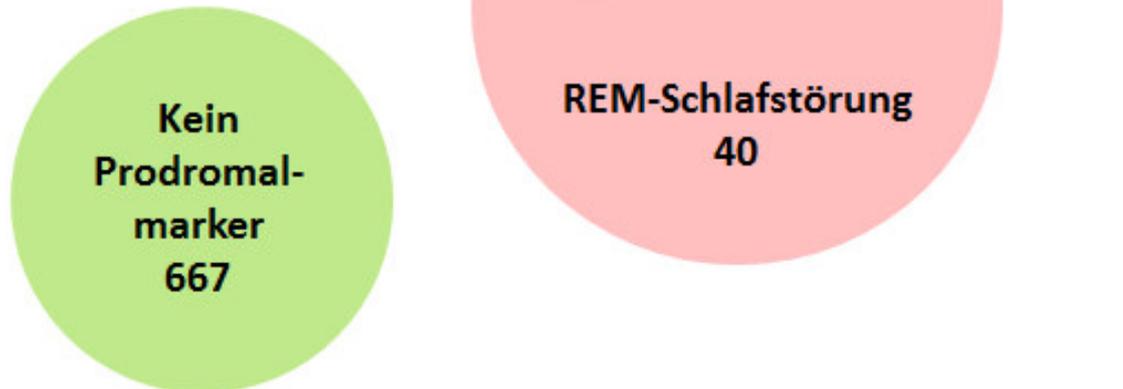
Grundlage für die Berechnungen in dieser Dissertation ist das 1. FU der TREND-Studie.

Abbildung 12 gibt Aufschluss über die Verteilung der Probanden. Insgesamt nahmen im 1. FU 1102 Personen an der TREND-Studie teil, die alle in die folgenden Statistiken miteingingen. Davon wiesen 667 (60,5%) keine PM auf, gehörten also zur gesunden Kontrollgruppe („healthy controls“). 435 (39,5%) der Teilnehmer wiesen mindestens einen der drei von uns spezifisch erhobenen PM auf. Davon zeigten 214 Probanden (19,4%) eine Depression, 89 Probanden (8,1%) eine Hyposmie und 40 Probanden eine REM-Schlafstörung (3,6 %) – diese Personen wiesen jeweils nur einen PM auf.

Die Verteilung der Probanden mit zwei PM war wie folgt: 33 Personen hatten eine Depression und eine Hyposmie (3% der Gesamtkohorte), 31 Personen eine Depression und eine REM-Schlafstörung (2,8% der Gesamtkohorte) und 22 Personen eine Hyposmie und eine REM-Schlafstörung (2% der Gesamtkohorte). Lediglich 6 Personen wiesen alle drei PM (0,5% der Gesamtkohorte) auf.

**1102 Probanden**

**435 Probanden  
mit Prodromal-  
markern**



**Abbildung 12 – Prodromalgruppen und Probandenzahlen**

### 3.1.1.2 Geschlecht und Alter

Das Alter der 1102 Probanden lag zwischen 50 und 83 Jahren. Im Mittel betrug das Alter der Teilnehmer 64,7 (Standardabweichung SD 6,8) Jahre. Die Geschlechterverteilung war relativ ausgeglichen. 528 der Probanden waren Frauen (47,9%), 574 Männer (52,1%). Sowohl in der Gesamtgruppe, als auch in den Kohorten ohne PM und mit zwei oder mehr PM gab es etwas mehr Männer, lediglich in der Gruppe mit einem PM waren die Frauen in der Überzahl. Im Schnitt waren die weiblichen Teilnehmer 63,9 (SD 6,8) Jahre alt, die männlichen Teilnehmer mit 65,5 Jahren (SD 6,7) etwas älter (siehe Tabelle drei).

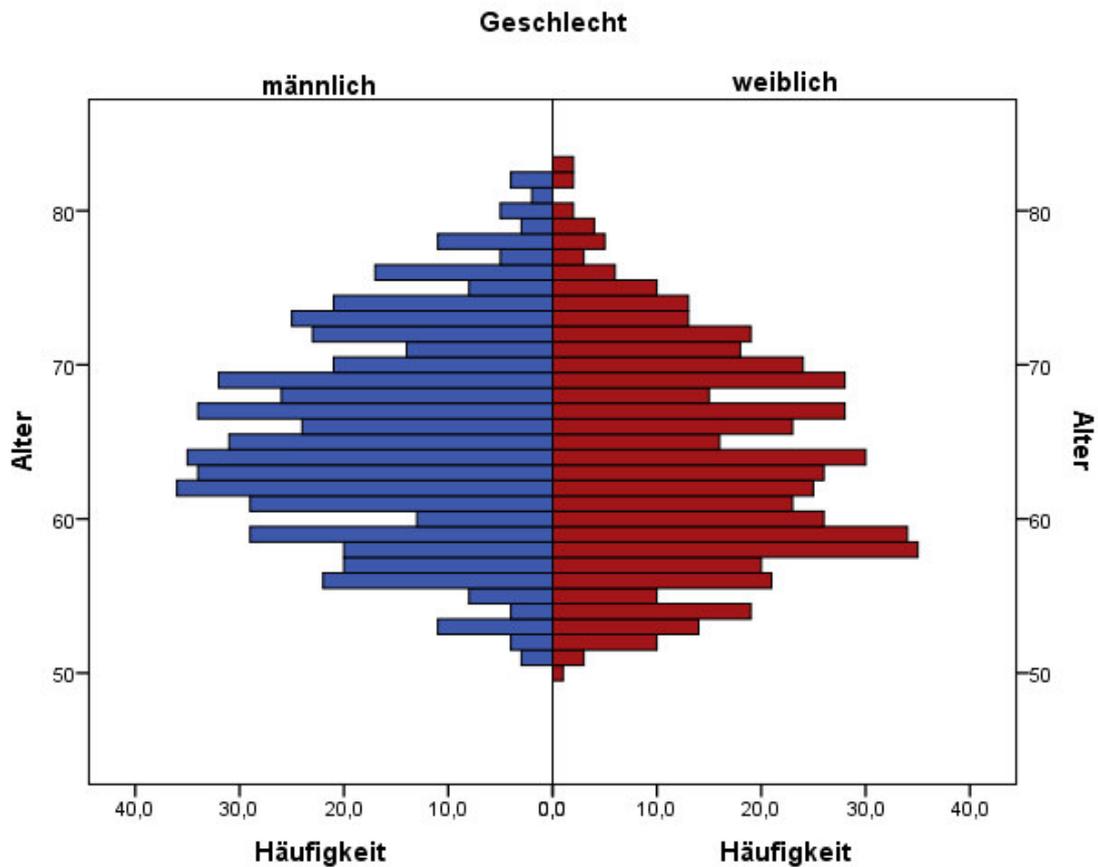


Abbildung 13 - Alterspyramide in TREND aufgeteilt nach Geschlechtern.

### 3.2 Berechnungen zur Beantwortung von Fragestellung 1

*Ist ein diskreter Aktionstremor - im Sinne eines Essentiellen Tremors - mit Prodromalmarkern des Idiopathischen Parkinson-Syndroms assoziiert, sodass davon ausgegangen werden kann, dass dieser ebenfalls einen Prodromalmarker darstellt?*

### 3.2.1 Epidemiologische Daten und Gruppenvergleiche

In Tabelle drei und vier sind das Alter, das Geschlecht, die Erkrankungen und Medikationen, die einen Tremor erzeugen oder verstärken können, dargestellt – jeweils abgebildet für die Gesamtkohorte, Probanden ohne PM, mit einem PM sowie zwei oder mehr PM. Diese Einteilung wurde auf Grund der Tatsache gewählt, dass nur sechs Personen alle drei PM aufweisen – die Gruppe 2+ PM enthält demnach alle Probanden mit zwei oder drei PM. Daraufhin wurden die Probandengruppen jeweils einzeln untereinander auf Unterschied mittels Chi<sup>2</sup>- und t-Test verglichen (Tabelle vier).

Die beiden Tremor-relevanten Medikationen, die von den TREND-Probanden am häufigsten eingenommen wurden, waren Beta-Blocker zur Behandlung diverser Herz-Kreislaufkrankungen (18,2%) und Medikamente zur Behandlung von Erkrankungen der Schilddrüse (21,9%). Arzneimittel gegen Diabetes und Antidepressiva (Trizyklika ausgenommen) nahmen rund 7% der Probanden ein. Psychopharmaka, die Tremores induzieren können, wurden weit weniger häufig (4,6-0,1%) eingenommen (vergleiche Tabellen drei und vier).

Die Gruppen ohne PM und diejenigen mit zwei oder mehr PM unterschieden sich signifikant in der Einnahme von Trizyklika.

Bei der Einnahme anderer Antidepressiva unterschieden sich sowohl die gesunden Kontrollen signifikant von den Personen mit einem PM, als auch signifikant von den Personen mit zwei oder mehr PM.

Diese Befunde stützen unsere Gruppeneinteilung, welche Depression als PM miteinschließt. Die Probanden mit einer Depression sind also wie zu erwarten diejenigen, welche vermehrt Trizyklika und weitere Antidepressiva einnehmen.

Zwischen Gesunden und Probanden mit einem PM ergab sich zwar kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Einnahme von Benzodiazepinen, jedoch immerhin ein Trend.

Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Vorliegen einer Diabetes- oder Schilddrüsenerkrankung, der Einnahme von Schilddrüsen-Medikamenten, Beta-Blockern, Lithium, Antiepileptika und Neuroleptika unterschieden sich die Gruppen statistisch nicht signifikant voneinander.

**Tabelle 3 – Epidemiologie Alter, Geschlecht, Erkrankungen und Tremor-relevante Medikation**

		<b>Gesamt</b> n=1102	<b>0 PM</b> n=667	<b>1 PM</b> n=343	<b>2+ PM</b> n=92
Alter [Jahre (SD)]	<b>gesamt</b>	64,7 (6,8)	64,8 (6,7)	64,7 (6,9)	64,7 (7,2)
	Männer	65,5 (6,7)	65,3 (6,5)	66,2 (6,6)	65,4 (8,1)
	Frauen	63,9 (6,8)	64,2 (6,9)	63,4 (6,9)	63,8 (5,8)
Geschlecht (m/w)	(n)	(574/528)	(372/295)	(154/189)	(48/44)
	[%]	52,1/47,9	55,8/44,2	44,9/55,1	52,2/47,8
Diabetes	[%](n)	7,5 (83)	7,5 (50)	7,6 (26)	7,6 (7)
Schilddrüsen-Erkrankung	[%](n)	26,0 (286)	23,1 (154)	31,2 (107)	27,2 (25)
Schilddrüsen-Medikation	[%](n)	21,9 (241)	19,6 (131)	26,5 (91)	20,7 (19)
Beta-Blocker	[%](n)	18,2 (201)	17,5 (117)	19,0 (65)	20,7 (19)
Lithium-Medikation	[%](n)	0,1 (1)	0	0,3 (1)	0
Trizyklika	[%](n)	4,6 (51)	1,6 (11)	9,3 (32)	8,7 (8)
andere Antidepressiva	[%](n)	7,1 (78)	0,4 (3)	17,2 (59)	17,4 (16)
Antiepileptika	[%](n)	1,8 (20)	1,3 (9)	2,6 (9)	2,2 (2)
Neuroleptika	[%](n)	0,3 (3)	0,1(1)	0,6 (2)	0
Benzodiazepine	[%](n)	1,1 (12)	0,4 (3)	1,7 (6)	3,3 (3)

*Anmerkung:* Darstellung der Daten als Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) sowie in Prozent (%) und absoluter Anzahl (n); Gesamt = Gesamtkohorte, 0 PM = gesunde Probandengruppe ohne Prodromalmarker, 1 PM = Probandengruppe mit einem Prodromalmarker, 2+ PM = Probandengruppe mit zwei oder drei Prodromalmarkern

**Tabelle 4– Gruppenvergleich hinsichtlich Alter, Geschlecht, Erkrankungen und Tremor-relevanter Medikation**

		p-Werte		
		0 PM vs 1PM	0 PM vs 2+PM	1PM vs 2+ PM
Alter [Jahre (SD)]	<b>gesamt</b>	0,860	0,886	0,973
Geschlecht (m/w)	(n)	0,118	0,552	0,753
Diabetes	[%](n)	0,374	0,926	0,574
Schilddrüsen-Erkrankung	[%](n)	0,129	0,423	0,919
Schilddrüsen-Medikation	[%](n)	0,710	0,876	0,723
Beta-Blocker	[%](n)	0,607	0,103	0,191
Lithium-Medikation	[%](n)	0,378	0,105	0,310
Trizyklika	[%](n)	0,262	0,024*	0,225
andere Antidepressiva	[%](n)	0,002*	0,002*	0,279
Antiepileptika	[%](n)	0,820	0,119	0,267
Neuroleptika	[%](n)	0,999	0,235	0,310
Benzodiazepine	[%](n)	0,054°	0,220	0,142

Anmerkung: Berechnung der p-Werte mittels Chi<sup>2</sup> oder t-Test (Alter, normalverteilt). p-Werte < 0.05 werden als signifikant betrachtet (gekennzeichnet mit \* und orange unterlegt), p-Werte <0,1 werden als Trend betrachtet (gekennzeichnet mit °, schwach-orange unterlegt). PM = Prodromalmarker.

Des Weiteren wurden nun die Archimedesspirale, der UPDRS Teil III und die beiden psychologischen Tests MMSE und BDI – wie zuvor schon die Tremor-relevanten Medikationen und Erkrankungen - in der Gesamtkohorte und nach Anzahl der PM aufgeteilt dargestellt und untereinander verglichen.

Die Archimedesspirale wurde sowohl nach der Gesamtpunktzahl als auch nach den Unterskalen für die Spiralen und Linien, die jeweils mit der rechten und linken Hand nachgezeichnet werden müssen (vergleiche Beschreibung im Probanden-und-Methoden-Teil) aufgeschlüsselt dargestellt. Genauso wurde mit dem zweiten motorischen Test, dem dritten Teil des UPDRS, verfahren. Dieser bildet in einer Subskala Tremores aufgeschlüsselt nach Tremorart und betroffenem Körperteil ab. Die beiden psychologischen Fragebögen MMSE und BDI wurden ebenfalls auf Unterschiede zwischen den PM-Gruppen getestet. Eingang fand hierbei jeweils die Gesamtpunktzahl der Skalen.

In der Archimedesspirale war ein Trend im Unterschied zwischen gesunden Kontrollen und Probanden mit einem PM für das Zeichnen der Linien 1 und 3 rechts feststellbar.

Für den Gesamtscore des UPDRS Teil III zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gesunden und Probanden mit zwei oder mehr PM.

In der Bewertung des Haltetremors links waren Trends im Unterschied sowohl zwischen Gesunden und Personen mit einem PM als auch zwischen Gesunden und Personen mit zwei und mehr PM feststellbar.

Auch in der Bewertung des Ruhetremors des rechten Beines zeigten sich Trends im Unterschied zwischen Gesunden und Probanden mit zwei oder drei PM sowie zwischen Probanden mit einem und Probanden mit zwei oder mehr PM.

Für die weiteren untersuchten Untergruppen der Archimedesspirale und des UPDRS Teil III war weder ein signifikanter Unterschied, noch ein Trend zwischen den Probandenkohorten nachweisbar.

Im MMSE und BDI ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gesunden und Probanden mit einem PM, zwischen Gesunden und Probanden mit zwei oder mehr PM sowie zwischen Probanden mit einem und denjenigen mit zwei oder mehr PM. Die signifikanten Unterschiede spiegeln die Einteilung der PM wieder. So ging z. B. der BDI in die Klassifizierung einer Depression ein und ist wie zu erwarten bei einem und zwei oder mehr PM höher als bei Probanden ohne PM.

Tabelle 5 – Gruppenvergleiche für Archimedesspirale, UPDRS Teil III, MMSE und BDI

	Gesamt n=1102	0 PM n=667	1 PM n=343	2+ PM n=92	p-Werte	
					0 PM vs 1PM	0 PM vs 2+PM
<b>Archimedes Gesamtscore [0-40 Punkte (SD)]</b>	1,73 (3,34)	1,77 (3,50)	1,63 (3,00)	1,86 (3,37)	0,543	0,814
Große Spirale rechts	0,06 (0,30)	0,06 (0,32)	0,06 (0,27)	0,04 (0,25)	0,665	0,728
Kleine Spirale rechts	0,15 (0,44)	0,16 (0,46)	0,13 (0,40)	0,13 (0,40)	0,214	0,553
Linie 1 rechts	0,06 (0,33)	0,08 (0,38)	0,04 (0,23)	0,05 (0,27)	0,091°	0,591
Linie 2 rechts	0,07 (0,34)	0,08 (0,39)	0,05 (0,26)	0,04 (0,25)	0,141	0,384
Linie 3 rechts	0,15 (0,44)	0,16 (0,48)	0,12 (0,36)	0,15 (0,39)	0,091°	0,807
Große Spirale links	0,15 (0,44)	0,14 (0,45)	0,16 (0,41)	0,15 (0,47)	0,411	0,756
Kleine Spirale links	0,42 (0,65)	0,43 (0,66)	0,42 (0,64)	0,37 (0,64)	0,835	0,394
Linie 1 links	0,15 (0,46)	0,14 (0,46)	0,14 (0,41)	0,23 (0,54)	0,828	0,121
Linie 2 links	0,16 (0,47)	0,15 (0,47)	0,15 (0,43)	0,22 (0,53)	0,959	0,271
Linie 3 links	0,37 (0,60)	0,37 (0,60)	0,35 (0,57)	0,47 (0,67)	0,548	0,204
<b>UPDRS Teil III Gesamtscore [0-129 Punkte (SD)]</b>	1,29 (2,69)	1,11 (2,08)	1,40 (3,04)	2,25 (4,45)	0,112	0,017°
Haltetremor rechter Arm	0,11 (0,35)	0,09 (0,33)	0,12 (0,39)	0,15 (0,39)	0,308	0,178
Haltetremor linker Arm	0,10 (0,35)	0,08 (0,31)	0,13 (0,40)	0,16 (0,43)	0,096°	0,089°
Aktionstremor rechter Arm	0,06 (0,27)	0,05 (0,25)	0,06 (0,31)	0,05 (0,23)	0,687	0,989
Aktionstremor linker Arm	0,07 (0,29)	0,06 (0,25)	0,08 (0,32)	0,10 (0,39)	0,305	0,353
Ruhetremor rechter Arm	0,01 (0,14)	0,00 (0,12)	0,02 (0,18)	0,02 (0,15)	0,135	0,282
Ruhetremor linker Arm	0,02 (0,14)	0,01 (0,13)	0,01 (0,12)	0,05 (0,27)	0,896	0,159
Ruhetremor rechtes Bein	0,01 (0,14)	0,01 (0,11)	0,01 (0,08)	0,08 (0,34)	0,631	0,063°
Ruhetremor linkes Bein	0,00 (0,05)	0,00 (0,04)	0,00 (0,05)	0,01 (0,10)	0,632	0,395
Ruhetremor Lippen/Kinn	0,00 (0,07)	0,00 (0,04)	0,00 (0,00)	0,02 (0,21)	0,474	0,355
<b>MMSE [0-30 Punkte (SD)]</b>	28,39 (1,33)	28,49 (1,23)	28,31 (1,43)	27,90 (1,56)	0,040°	0,001°
<b>BDI [0-63 Punkte (SD)]</b>	6,07 (6,14)	4,05 (3,68)	8,31 (7,26)	12,38 (8,34)	0,000°	0,000°

Anmerkung: Darstellung der Daten als Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD). Berechnung der p-Werte mittels t-Test. p-Werte < 0,05 werden als signifikant betrachtet (gekennzeichnet mit ° und orange unterlegt), p-Werte < 0,1 werden als Trend betrachtet (gekennzeichnet mit °, schwach-orange unterlegt); MMSE= Mini Mental State Examination, BDI = Beck's Depression Inventory, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PM = Prodromalmarker

Da verschiedene PM mit einem unterschiedlich großen Risiko behaftet sind ein IPS zu entwickeln, erfolgt im nachfolgenden Abschnitt die Darstellung der Parameter des Archimedesspiralen-Gesamtscore gemäß spezifischer PM-Untergruppen, also explizit nach der Qualität der einzelnen PM bzw. nach deren jeweiligen Kombinationen, also danach, welcher PM genau auftrat. Verglichen wurden dabei stets die gesunden Kontrollen mit Probanden, die die verschiedenen PM bzw. Kombinationen daraus aufwiesen. Auch in diesem Gruppenvergleich ergab sich keine Signifikanz.

**Tabelle 6 – Gruppenvergleich hinsichtlich des Archimedesspiralen-Gesamtscores aufgesplittet nach der Qualität der PM**

	<b>Gesamtscore Archimedesspirale</b>			
	<b>0 PM</b>	<b>nur Dep</b>	<b>nur Hyp</b>	<b>nur RBD</b>
n	667	214	89	40
M	1,77	1,36	1,99	2,30
SD	3,495	2,481	3,591	3,864
p-Wert	-	0,114	0,576	0,353

*Anmerkung:*. Darstellung der Daten als Mittelwert M und Standardabweichung (SD). Berechnung der p-Werte mittels t-Test. Gruppenvergleich zwischen gesunden Kontrollen (0 PM) und dem jeweiligen PM. n = Anzahl, PM = Prodromalmarker, Dep = Depression, Hyp = Hyposmie, RBD = REM-Schlafstörung

**Tabelle 7 - Gruppenvergleich hinsichtlich des Archimedesspiralen-Gesamtscores aufgesplittet nach der Qualität der PM-Kombination**

	<b>Gesamtscore Archimedesspirale</b>			
	<b>Dep + Hyp</b>	<b>Dep + RBD</b>	<b>Hyp + RBD</b>	<b>Dep + Hyp + RBD</b>
n	33	31	22	6
M	1,33	1,19	3,23	3,17
SD	2,231	2,762	4,840	4,021
p-Wert	0,480	0,368	0,175	0,330

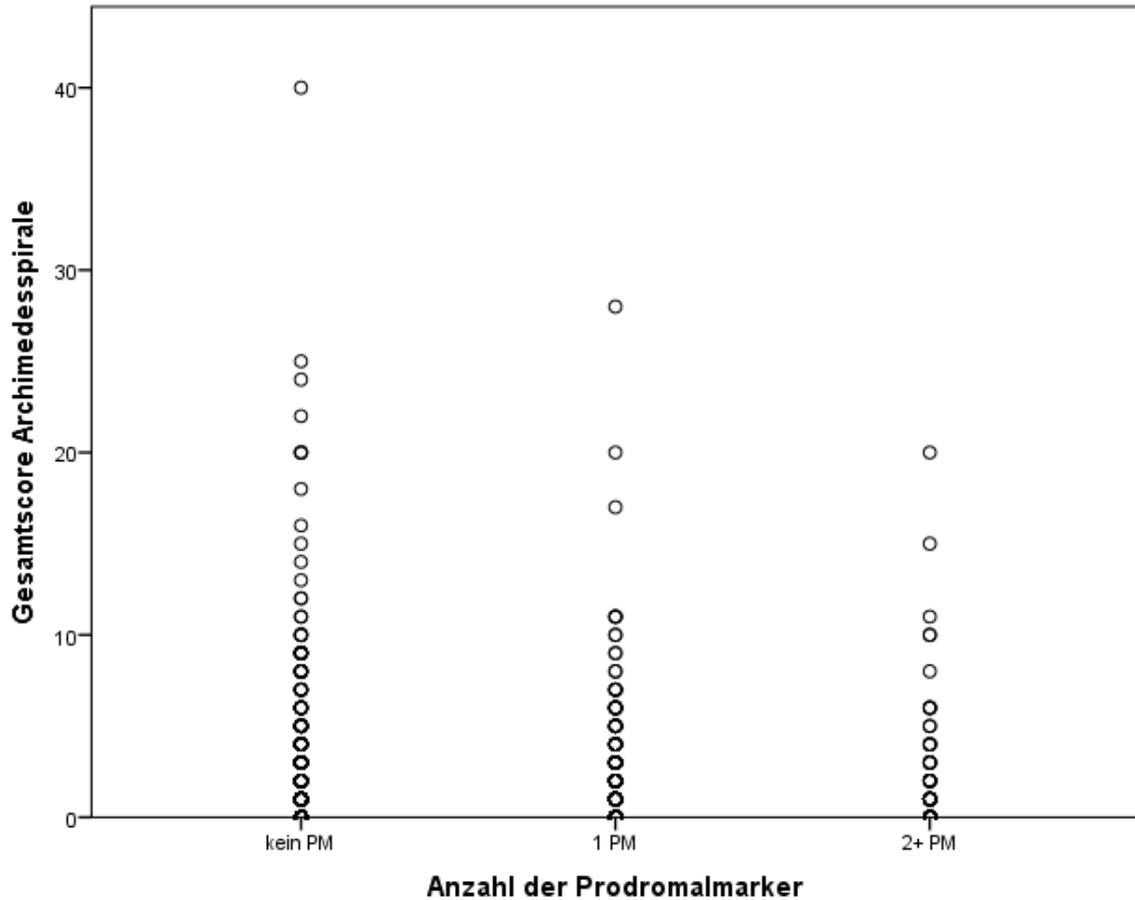
*Anmerkung:*. Darstellung der Daten als Mittelwert M und Standardabweichung (SD). Berechnung der p-Werte mittels t-Test, Gruppenvergleich zwischen gesunden Kontrollen (0 PM) und der jeweiligen PM-Kombination. Angabe des p-Wertes in der Spalte der PM-Kombinationen. n = Anzahl, PM = Prodromalmarker, Dep = Depression, Hyp = Hyposmie, RBD = REM-Schlafstörung

### **3.3 Berechnungen zur Beantwortung von Fragestellung 2**

*Korreliert die Schwere des Tremors mit der Ausprägung anderer Prodromalmarker oder früher motorischer Symptome?*

Abbildung 14 zeigt die Gesamtpunktzahl in der Archimedesspirale in den verschiedenen Probandengruppen.

Die Probanden sind durch Ringe dargestellt. Haben viele Probanden dieselbe Punktzahl in der Archimedesspirale, so ist der Rand der Ringe dicker. Dabei wird deutlich, dass ein Großteil der Probanden sich im unteren Punktebereich konzentriert und einen sehr niedrigen Gesamtscore erreicht, also nicht zittert (die meisten im Bereich zwischen 0 und 10 Punkten, bei einer möglichen Maximalpunktzahl von 40). Dies ist unabhängig von der Zahl der PM. Nur einzelne Ausreißer haben höhere Gesamtpunktzahlen (zwischen 20 und 40 Punkten).



**Abbildung 14 – Veranschaulichung des Gesamtscores in der Archimedesspirale bei Probanden ohne PM sowie mit einem und zwei oder drei PM**

Anmerkung: PM = Prodromalmarker

### 3.3.1 Korrelationen

Um herauszufinden, ob Menschen, die zittern, auch in anderen Aspekten Auffälligkeiten zeigen, wurden Korrelationen nach Pearson berechnet. Verglichen wurde der Gesamtscore der Archimedesspirale - wie zuvor für Fragestellung eins - mit dem Alter der Probanden, den Gesamtergebnissen in UPDRS Teil III, MMSE und BDI, der Anzahl und der Qualität der Prodromalmarker, mit der Einnahme Tremor-relevanter Medikamente sowie Tremor-relevanten Erkrankungen.

Die Berechnung der Korrelationen zwischen dem Archimedesspiralen-Gesamtscore und den übrigen Parametern ergab keine Zusammenhänge. Damit ist die Archimedesspirale weder positiv noch negativ mit den untersuchten Faktoren korreliert.

Einzig zwischen den Gesamtscores der Archimedesspirale und des UPDRS Teil III zeigte sich ein schwacher positiver Zusammenhang ( $r = 0,354$ ) (Abbildung 15). Daraufhin wurde der Gesamtscore der Archimedesspirale mit denjenigen Unterscores des UPDRS korreliert, die ebenfalls Tremorausprägungen erfassen. Für Ruhetremores (der oberen und unteren Extremitäten jeweils beidseits, sowie der Lippen und des Kinns) zeigte sich dabei kein Zusammenhang mit der Archimedesspirale. Für Halte- und Aktionstremores der oberen Extremitäten beidseits ergaben sich hingegen mittelstarke Zusammenhänge ( $r = 0,431-0,460$ ).

**Tabelle 8 – Korrelationen zwischen Archimedesspirale und dem Alter, sowie den Tests für Kognition, Stimmung und Motorik**

<b>Archimedesspirale</b>	
	<i>r</i>
Alter [Jahre]	0,164
MMSE [0-30 Punkte]	- 0,106
BDI [0-63 Punkte]	- 0,034
UPDRS Teil III [0-129 Punkte]	0,354

*Anmerkung:*  $r$  = Korrelationskoeffizient nach Pearson, MMSE = Mini Mental State Examination, BDI = Beck's Depressions-Inventar, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

**Tabelle 9 – Korrelationen zwischen Archimedesspirale und Prodromalmarkern, aufgeteilt nach Anzahl sowie Qualität der Prodromalmarker in den Gruppen**

<b>Archimedesspirale</b>	
	r
0 PM	0,013
1 PM	- 0,020
2 PM	0,003
3 PM	0,032
nur Dep	- 0,055
nur Hyp	0,023
nur RBD	0,033
Dep + Hyp	- 0,021
Dep + RBD	- 0,028
Hyp + RBD	0,064
Dep + Hyp + RBD	0,032

Anmerkung: r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, PM = Prodromalmarker, Dep = Depression, Hyp = Hyposmie, RBD = REM-Schlafstörung

**Tabelle 10 – Korrelation zwischen der Archimedesspirale und Tremor-relevanten Medikamenten**

<b>Archimedesspirale</b>	
	r
Schilddrüsen-Medikation	-0,001
β-Blocker	0,085
Lithium- Medikation	0,020
Trizyklika	0,020
andere Antidepressiva	0,020
Antiepileptika	0,020
Neuroleptika	0,020
Benzodiazepine	0,020

Anmerkung: r = Korrelationskoeffizient nach Pearson

**Tabelle 11 – Korrelation zwischen der Archimedesspirale und Tremor-relevanten Erkrankungen**

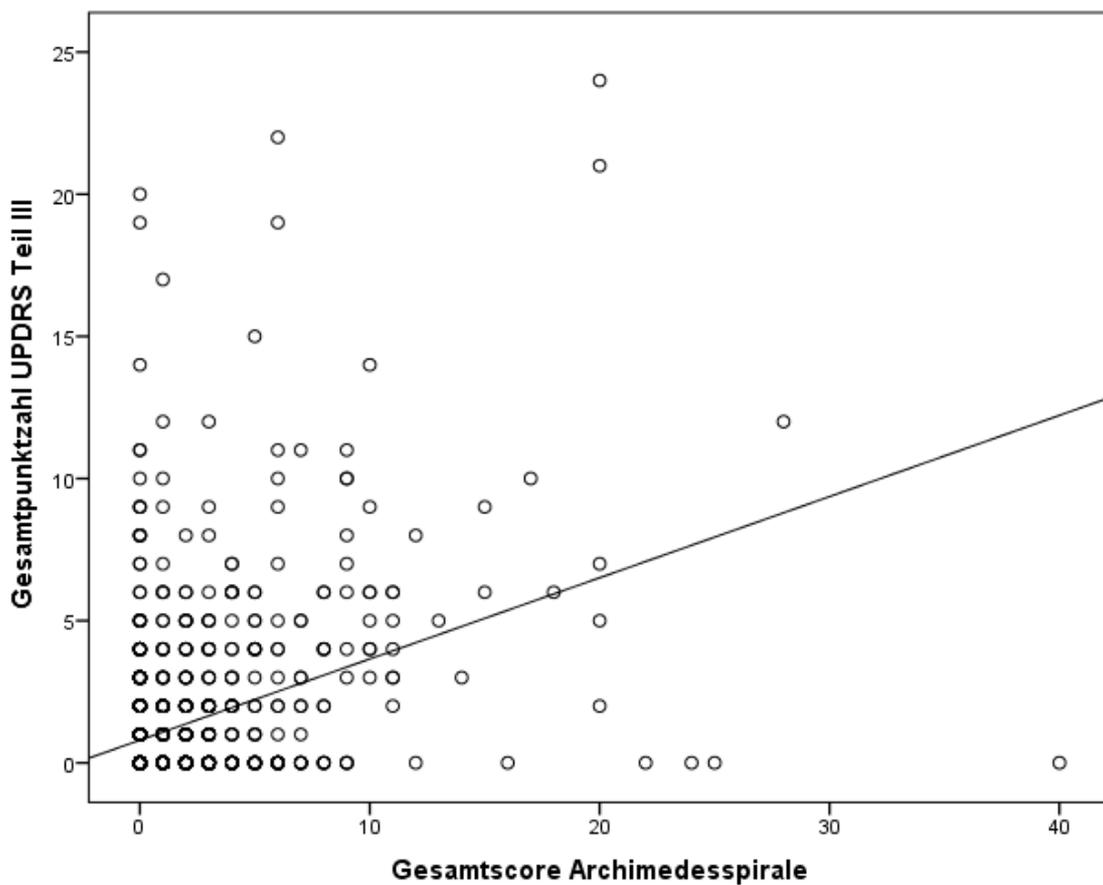
<b>Archimedesspirale</b>	
	r
Familienanamnese für Parkinson	- 0,016
Diabetes mellitus	0,027
Schilddrüsenerkrankung	- 0,008

Anmerkung: r = Korrelationskoeffizient nach Pearson

**Tabelle 12 – Korrelation zwischen der Archimedesspirale und den Tremor-relevanten Unterskalen des UPDRS Teil III**

Unterskalen UPDRS Teil III	Archimedesspirale r
Haltetremor rechter Arm	0,437
Haltetremor linker Arm	0,431
Aktionstremor rechter Arm	0,460
Aktionstremor linker Arm	0,445
Ruhetremor rechter Arm	0,051
Ruhetremor linker Arm	0,144
Ruhetremor rechtes Bein	0,164
Ruhetremor linkes Bein	0,004
Ruhetremor Lippen/Kinn	0,028

Anmerkung: r = Korrelationskoeffizient nach Pearson



**Abbildung 15 – Korrelation zwischen Archimedesspirale und UPDRS Teil III (r = 0,354)**

Anmerkung: r = Korrelationskoeffizient nach Pearson

## 4 Diskussion und Ausblick

Neurodegenerative Erkrankungen sind gekennzeichnet durch den Untergang spezifischer Neuronenpopulationen. Beim ET lässt sich der Neuronenverlust weder auf eine bestimmte Hirnstruktur eingrenzen, noch ist bis heute geklärt, ob es sich dabei überhaupt um eine neurodegenerative Erkrankung handelt. Im Fall des IPS hingegen gehen charakteristischerweise die dopaminergen Zellen der SN Pars compacta zu Grunde, was zu mannigfaltigen motorischen und nicht-motorischen Symptomen (Tabellen eins und zwei) führt. Diese Symptome werden allerdings erst klinisch offenbar, wenn bereits bis zu 60% der dopaminhaltigen Neurone der SN zerstört sind [81]. Da neurodegenerative Erkrankungen eine mit dem Alter steigende Prävalenz aufweisen [49, 86] und mit der gestiegenen Lebenserwartung betroffene Patienten für einen immer längeren Zeitraum mit diesen Erkrankungen leben müssen [86], es jedoch bis heute keine effektive Heilung gibt, kommt der Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen eine immense soziale, gesellschaftliche und ökonomische Bedeutung zu. Die Forschungen vergangener Jahrzehnte haben ergeben, dass v.a. die zahlreichen nicht-motorischen Symptome des IPS den motorischen Kardinalsymptomen oft Jahre bis Jahrzehnte vorausgehen [44, 45] und deshalb als Prodromalmarker fungieren können.

Die TREND-Studie untersucht prospektiv über mindestens 20 Jahre mehr als 1000 Probanden, die die PM Depression, REM-Schlafstörung und Hyposmie aufweisen, sowie gesunde Kontrollen. In einer ersten Analyse der BL-Daten zeigte sich, dass Probanden, die alle drei dieser PM aufwiesen, auch eine höhere Prävalenz für andere PM zeigten, was darauf hindeutet, dass mit diesen Markern Hochrisikopatienten für neurodegenerative Erkrankungen identifiziert werden könnten [108].

Doch müssen wirklich bereits 60% der Neurone der SN zu Grunde gegangen sein bis auch motorische Symptome manifest werden? Wäre es nicht denkbar,

dass sich bereits zu einem früheren Zeitpunkt leichte Defizite in der Motorik feststellen lassen?

Für die posturale Instabilität als einem der Kardinalsymptome bei IPS konnte dies bereits u.a. von Maetzler und Hasmann nachgewiesen werden [109-114, 158].

Das wirft die Frage auf, ob dies auch für den Tremor gilt, der das zentrale Symptom bei ET darstellt und so charakteristisch für IPS ist, dass er Pate für die erste Namensgebung der Erkrankung – „shaking palsy“ – stand [39].

Da aus der klinischen Forschung bekannt ist, dass bei einigen Patienten eine ET-Erkrankung einem IPS vorausgeht, untersucht die vorliegende Dissertation mit Hilfe der Archimedesspirale, einem in der klinischen Diagnostik wohl-etablierten Werkzeug zur Erfassung von Halte- und Aktionstremores [20, 22], ob bei neurologisch unauffälligen Probanden, die jedoch eine Reihe von neurodegenerativen PM aufweisen, ein diskreter Aktionstremor bereits vor der klinischen Phase der Erkrankung nachweisbar ist. Unseres Wissens nach ist diese Arbeit damit die einzige, welche die Testung eines Aktionstremors im Sinne eines ET als möglichem Früherkennungsmarker einer neurodegenerativen Erkrankung mithilfe eines Teilaspekts einer klinischen Tremor-Skala untersucht.

## 4.1 Diskussion

Diese Dissertation stellt die Testung der Archimedesspirale zur Anwendbarkeit in der Früherkennung in einer großen, prospektiv-longitudinalen Studie (TREND) während des 1. FUs dar.

Verglichen wurden Probanden mit null, einem, zwei oder drei PM (0 PM, 1 PM 2+ PM). Ziel war es dabei zu untersuchen, ob sich bei Hinzunahme der PM im Sinne eines erhöhten Risikos für Neurodegeneration Unterschiede in Bezug auf die Archimedesspirale, den dritten Teil des UPDRS und seiner Tremor-

Unterskalen, den MMSE, den BDI sowie tremor-relevante Erkrankungen und Medikationen ergeben.

Dieser Ansatz wurde gewählt, um mögliche Tendenzen in Richtung einer Progression oder Unterschiede zwischen den Prodromalgruppen abbilden zu können.

Hierbei wurden zwei Fragestellungen untersucht:

### **Fragestellung 1**

*Ist ein diskreter Aktionstremor - im Sinne eines Essentiellen Tremors - mit Prodromalmarkern des Idiopathischen Parkinson-Syndroms assoziiert, sodass davon ausgegangen werden kann, dass dieser ebenfalls einen Prodromalmarker darstellt?*

### **Fragestellung 2**

*Korreliert die Schwere des Tremors mit der Ausprägung anderer Prodromalmarker oder früher motorischer Symptome?*

In den Summenscores der Archimedesspirale sowie den meisten weiteren untersuchten Items zeigte sich kein Unterschied beim Vergleich der Gruppen 0, 1 und 2+ PM.

Des Weiteren zeigte sich keine Korrelation der Werte der Archimedesspirale mit der Qualität oder Quantität der PM, mit den Tests für Stimmung (BDI), Kognition (MMSE) und Motorik (UPDRS Teil III) oder in Bezug auf tremor-relevante Erkrankungen und Medikationen.

Diese Befunde deuten darauf hin, dass ein Aktionstremor bei Probanden in der Prodromalphase nicht relevant ist, bzw. dass die Archimedesspirale in der

Prodromalphase nicht sensitiv genug ist, um subtile Veränderungen in Richtung der Entwicklung eines Aktionstremors detektieren zu können.

Die Befunde sowie mögliche Erklärungen, Stärken, Schwächen und Limitationen der Studie sind im Folgenden dargestellt.

## 4.1.1 Diskussion Fragestellung 1

### 4.1.1.1 Archimedesspirale

Im Gruppenvergleich der Probanden mit einer unterschiedlichen Anzahl an PM zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtscores der Archimedesspirale.

In den Unterskalen „Linie 1 rechts“ sowie „Linie 3 rechts“ ergaben sich Trends jeweils zwischen gesunden Kontrollen und Probanden mit einem PM. Da sich weder im Gesamtscore noch in den anderen Unterskalen ein Trend oder eine Signifikanz zeigten, können diese Trends auch lediglich ein Zufallsprodukt darstellen.

Personen mit den PM Depression, Hyposmie und REM-Schlafstörung unterschieden sich also nicht von Gesunden in ihrer Leistung in der Archimedesspirale. Dies ist sowohl unabhängig von der Qualität als auch der Quantität der PM.

Diese Befunde lassen mehrere Schlüsse zu:

**Die Archimedesspirale ist nicht sensitiv genug, um Aktionstremores in der Früherkennungsphase detektieren zu können.**

Es stellt sich die Frage, ob die Archimedesspirale das richtige Instrument ist, um Aktionstremores in der Früherkennungsphase neurodegenerativer Prozesse abzubilden. In einer US-amerikanischen Querschnittsanalyse diesen Jahres (2015) zur Häufigkeit von Tremores bei Multipler Sklerose zeigte die Archimedesspirale z. B. eine niedrige Korrelation mit anderen Tremor-Skalen bezüglich des Nachweises alltagsbedingter Beeinträchtigungen [159].

Man kann sich fragen, ob die Anwendung der gesamten TRS - die Archimedesspirale ist lediglich ein Teil davon - oder eine andere Tremor-Skala sensitivere Ergebnisse erbracht hätte. Allerdings wurde bewusst die Archimedesspirale ausgewählt, um in einer derart großen Studie wie TREND ein Instrument zu verwenden, das zeiteffizient und einfach in der Anwendung und Auswertung ist.

Ein anderer Ansatz als die qualitative Bewertung des Zitterns mittels Tremor-Skalen ist die quantitative Erfassung von Tremores. Hierzu werden vermehrt technische Lösungen eingesetzt (siehe 4.3 Ausblick). Auch in TREND kam neben der qualitativen Archimedesspirale mit Q-Motor - einem hochauflösenden Drucksensor - ein quantitatives System zur Erfassung von Feinmotorikveränderungen zum Einsatz. Die Daten von Q-Motor sind momentan noch nicht vollständig ausgewertet. Es wird somit aber künftig möglich sein, die Frage, ob Tremores in der Früherkennungsphase mittels quantitativer Methoden besser erfassbar sind innerhalb der TREND-Studie zu beantworten.

**Der Zeitpunkt des Auftretens eines ET in der Prodromalphase des IPS ist unklar.**

Tremor ist ein klassisches Symptom der klinischen Phase neurodegenerativer Erkrankungen. Die vorliegende Dissertation ist die erste ihrer Art, die sich mit

der Hypothese auseinandersetzt, Aktionstremores im Sinne eines ET könnten schon in der Prodromalphase eines IPS nachweisbar sein.

Einige unserer Probanden werden den Weg vom Träger neurodegenerativer PM in die Neurodegeneration bereits eingeschlagen haben. Sie befinden sich jedoch in einem so frühen Stadium, dass ein Neuronenverlust noch kompensiert werden kann und motorische Veränderungen dementsprechend noch nicht detektierbar sind [112, 160]. Wie lange die Prodromalphase eines IPS allerdings andauert bzw. zu welchem Zeitpunkt ein ET vor einem IPS auftritt, ist wissenschaftlich nicht geklärt. Studien zum Auftreten von ET bei IPS kommen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. In einigen Untersuchungen wurde die Diagnose eines ET bereits Jahrzehnte vor der Manifestation eines IPS gestellt [122, 127], in anderen trat ein ET hingegen „nur“ zwei bis fünf Jahre vor einem IPS auf [125, 126].

Falls also während des 1. FUS der Zeitraum verpasst worden sein sollte in dem ein diskreter Aktionstremor erstmals auftritt, so besteht mit den kommenden FUs von TREND die Gelegenheit, zu einem späteren Zeitpunkt in der Prodromalphase erneut zu testen, ob unsere Hypothese Bestand hat und ein ET dann nachweisbar ist, auch wenn andere motorische Einschränkungen noch nicht vorliegen.

**Die Selektion an tremor-betroffenen Probanden ist zu gering - bzw. ein Aktionstremor im Sinne eines ET kommt bei unseren Probanden nicht vor.**

Das Risiko für ET-Patienten im Lauf ihres Lebens ein IPS zu entwickeln ist im Vergleich zur Normalbevölkerung vierfach erhöht [126]. Allerdings ist die Prävalenz für ET bei Über-65jährigen mit 4,6-6,3% sowie für IPS in der Altersgruppe der Über-60jährigen mit 1% eher gering [7].

Zudem haben wir in unserer recht fitten TREND-Kohorte nur einen kleinen Anteil an Probanden, die zum jetzigen Zeitpunkt bereits von einem Aktionstremor betroffen sind. Es ist folglich möglich, dass die Selektion an ET betroffenen Probanden schlicht zu gering und unsere Teilnehmer „zu gesund“

waren (vgl. 4.2.4) bzw., dass in unserer Probandengruppe momentan ein Aktionstremor im Sinne eines ET nicht in statistisch signifikantem Maße in der Prodromalphase eines IPS vorkommt.

Aktuell werden die Tremores in unserer TREND-Kohorte systematisch erfasst, sodass in den kommenden FU-Untersuchungen eine dezidierte Aussage bezüglich des Auftretens und Verlaufs von Aktionstremores, Score in der Archimedesspirale sowie absoluter Anzahl möglich sein wird.

### **Der Einfluss von Qualität und Quantität der PM den Tremor betreffend ist zu gering.**

Laut Literatur haben sowohl die Quantität als auch die Qualität der PM einen Einfluss auf neurodegenerative Prozesse.

Zahlreiche Studien wiesen einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein mehrerer PM und einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit für neurodegenerative Erkrankungen nach [100, 101, 105, 106, 161-166]. Nicht zuletzt legten Gaenslen et al. anhand der BL-Daten der TREND-Studie dar, dass Probanden, die die PM Depression, Hyposmie und REM-Schlafstörung aufwiesen, auch von einer erhöhten Anzahl weiterer PM betroffen waren im Vergleich zu Probanden, die weniger oder keine PM zeigten [108].

Auch die Qualität der PM hat einen Einfluss auf neurodegenerative Prozesse. So sind zwar etliche Marker bekannt, die als PM fungieren können, diese sind allerdings mit unterschiedlich großen Risiken für das Auftreten einer späterer Neurodegeneration behaftet. Die Marker Depression, Hyposmie und REM-Schlafstörungen weisen dabei besonders hohe Assoziationen zur Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung auf [167-175]. Personen, die in höherem Lebensalter an einer Depression erkranken, haben ein dreifach erhöhtes Risiko [99], Menschen mit Hyposmie ein fünffach erhöhtes Risiko [100] in ihrem Leben ein IPS zu entwickeln. Den eindeutigsten Zusammenhang weist dabei die Diagnose einer REM-Schlafstörung auf. Laut dem kanadischen Neurologen und

Schlaf-Forscher Ronald Postuma erhöht sich das Risiko von Patienten mit idiopathischer REM-Schlafstörung eine neurodegenerative Synucleopathie zu entwickeln von rund 18% nach fünf Jahren auf 52,4% nach 12 Jahren Erkrankungsdauer [104]. Gemäß aktueller Studien entwickeln sogar über 80% der Patienten, die an einer idiopathischen REM-Schlafstörung leiden zu einem späteren Zeitpunkt ein IPS oder eine verwandte Synucleopathie [176-181].

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass der Einfluss, den sowohl Quantität als auch Qualität auf die Entwicklung neurodegenerativer Prozesse haben, für den Tremor als Symptom wesentlich geringer oder nicht ohne weiteres übertragbar zu sein scheint.

## **Fazit**

Aus diesen Erläuterungen lässt sich Folgendes ableiten:

Tremores sind und bleiben bei neurodegenerativen Erkrankungen ein zentrales klinisches Symptom und sind nach wie vor wichtiger Bestandteil der Diagnosestellung. Der hier untersuchte Aktionstremor ist entweder ein sehr spätes prodromales Symptom, was sich im Rahmen von TREND und dieser Dissertation zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht verifizieren lässt oder zu unspezifisch, um neurodegenerative Prozesse zu einem früheren Zeitpunkt detektieren zu können und ist damit anderen Markern in der Funktion als PM unterlegen; bzw. in unserer Probandengruppe lässt sich die Beobachtung, dass ein ET einem IPS vorausgehen kann, augenblicklich nicht verifizieren.

### **4.1.1.2 UPDRS Teil III – tremor-relevante Items**

Der UPDRS Teil III gibt die Schwere der motorischen Betroffenheit wider. Sein Gesamtscore unterschied sich signifikant zwischen gesunden Kontrollen und Probanden mit zwei oder drei PM.

Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen aktueller Studien, welche eine unterschwellige motorische Veränderung von Gleichgewicht in der Prodromalphase belegen konnten [112-114, 182]. Gleichgewichtsdefizite sind ein bekanntes und häufiges Problem bei IPS-Patienten [158]. Mehrere Forschergruppen weltweit wiesen nach, dass sich bei Hochrisikopersonen für IPS mehrere Jahre vor der klinischen Diagnosestellung bereits motorische Symptome zeigten [112-114, 182].

Beispielsweise untersuchten Schrag et al. retrospektiv anhand der Daten der britischen Health Improvement Network-Datenbank, wie viele Jahre vor Diagnosestellung IPS-Patienten wegen motorischer Auffälligkeiten einen Arzt aufgesucht hatten [113]. Bereits fünf Jahre vor einer IPS-Diagnose wurden signifikant mehr spätere IPS-Patienten bei ihrem Arzt wegen Gleichgewichtsproblemen (2%) und Tremores (7%) vorstellig, als Personen, die später kein IPS entwickelten (1%; <1%). Sogar schon 10 Jahre vor Diagnose klagten mehr spätere IPS-Patienten über Tremores (2%) als Personen, die in diesem Zeitraum kein IPS entwickelt hatten (<1%).

In Israel führten Mirelman und Kollegen Accelerometer-basierte Gleichgewichtstests bei Verwandten ersten Grades von IPS-Patienten und gesunden Kontrollen durch. Dabei zeigten die IPS-Verwandten, die allesamt Träger der LRRK2-Genmutation waren, im Gegensatz zu den Kontrollprobanden signifikante Auffälligkeiten hinsichtlich ihrer Gangvariabilität vergleichbar mit derjenigen von IPS-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium [114].

Schließlich konnte in einer weiteren Doktorarbeit innerhalb der TREND-Studie [109, 111] gezeigt werden, dass eine höhere Anzahl an PM eine Veränderung des Gleichgewichts im Sinne eines „Parkinson-ähnlicheren“ Musters bedingt.

Wegen Veröffentlichungen wie den vorgenannten wird davon ausgegangen, dass motorische Symptome wertvolle PM darstellen, die es weiter zu erforschen gilt.

Wie berichtet, zeigten sich Trends in den tremor-betreffenden Unterscores des UPDRS Teil III. Diese Trends ergaben sich bezüglich des Haltetremors der linken Hand zwischen gesunden Kontrollen und sowohl Probanden mit einem als auch mit zwei oder drei PM und bezüglich des Ruhetremors des rechten Beines zwischen gesunden Kontrollen und Probanden mit zwei oder drei PM und zwischen Probanden mit einem und denjenigen mit zwei oder drei PM.

Dies könnte ein Zufallsbefund sein. Allerdings geht dieser Trend in die richtige und von uns erwartete Richtung. Die Zunahme an PM zeigt einen – wenn auch schwach ausgeprägten - Zusammenhang mit einem vermehrten Auftreten von Tremores. Der Tremor als klinisches Symptom für Neurodegeneration spricht für die Sinnhaftigkeit der PM-Einteilung und dafür, dass eine größere Zahl an PM zu einem erhöhten Risiko für Neurodegeneration führt. Außerdem stützt dieser Befund die in Frage eins aufgestellte These, dass ein diskreter Aktionstremor mit PM des IPS assoziiert ist.

Dass auch der UPDRS Teil III ein sensitives Instrument im Nachweis motorischer Veränderungen sowohl in der klinischen als auch in der Prodromalphase neurodegenerativer Erkrankungen mit guter Inter-Rater Reliabilität ist, legen die Veröffentlichungen von Shulman und Kollegen [183] sowie Bennett et al. [184] nahe. Auch Liepelt-Scarfone und Kollegen kommen zu demselben Schluss [185]. Die Arbeitsgruppe untersuchte im Rahmen der PRIPS-Studie, ob das Vorhandensein von RF und PM für neurodegenerative Erkrankungen mit einer erhöhten Punktzahl im UPDRS Teil III einhergeht. Nach fünf Jahren wiesen Probanden, deren UPDRS Teil III-Score sich in dieser Zeit erhöht hatte, häufiger einen einseitig reduzierten Armschwung und ein schlechteres Ergebnis im Erkennen von Gerüchen mittels Sniffin' Sticks auf. Außerdem wurde sowohl ein höheres Alter (über 60 Jahre) als auch das Auftreten von zwei oder mehr PM als mögliche Prädiktoren eines Fortschreitens motorischer Symptome identifiziert.

Unsere Befunde sind auf Grund der nur geringen Zahlen mit erhöhten Tremorwerten im UPDRS Teil III natürlich schwer zu interpretieren. Um in Zusammenschau der Befunde definitivere Aussagen treffen zu können, müssen

die Ergebnisse der kommenden Untersuchungen nicht einzeln für jedes FU, sondern im Verlauf beurteilt werden. Auch die Möglichkeit, dass ein Teil der Probanden über die Zeit stärker von Tremores und neurodegenerativen Prozessen allgemein betroffen sein wird, wird genauere Analysen zulassen.

#### 4.1.1.3 MMSE

Mit Hilfe des MMSE können kognitive Beeinträchtigungen insbesondere von Gedächtnisleistungen erfasst werden.

In der Gesamtpunktzahl des MMSE zeigten sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,04$ ) zwischen allen Probandengruppen. Insbesondere die Gruppe mit 2+ PM erzielte im Mittel einen halben Punkt (27,90) weniger im Gesamtscore als gesunde Kontrollen (28,49) und Probanden mit einem PM (28,31). Dies verdeutlicht, dass die Zunahme der Anzahl der PM mit einer – wenn auch nur geringen – Abnahme der kognitiven Leistungen einhergeht.

Der Prozess der Neurodegeneration ist sowohl bei IPS als auch bei ET oft mit einer Einbuße kognitiver Fähigkeiten vergesellschaftet [186-193]. Im Krankheitsverlauf eines IPS tritt z.B. häufig eine als Parkinson's Disease Dementia (PDD) bekannte Demenzform auf [194]. Nach 10-jährigem Krankheitsverlauf sind 50% der IPS-Patienten davon betroffen, nach 20 Jahren sogar über 80% [186]. Bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind bei einigen IPS-Patienten kognitive Defizite [186] nachweisbar. Dieses Parkinson's Disease-Mild Cognitive Impairment (PD-MCI) gilt als wichtiger Prädiktor für die Entwicklung einer PDD, für deren Diagnose von der MDS die Anwendung des MMSE empfohlen wird [195, 196].

Eventuell kann unser Ergebnis dahingehend gewertet werden, dass Menschen mit beginnenden kognitiven Defiziten schneller überfordert sind, motorische Aufgabenstellungen zu begreifen und umzusetzen.

Allerdings zeigte sich keine Assoziation der Ergebnisse der Archimedesspirale mit denjenigen im MMSE. Dies hat mehrere potentielle Gründe:

Der MMSE ist ein etabliertes und sensitives Werkzeug, wenn bereits kognitive Defizite vorhanden sind. Unser Teilnehmerspektrum besteht jedoch aus gebildeten und kognitiv leistungsfähigen Probanden, für die der MMSE mit Leichtigkeit absolviert werden kann, wodurch es zu Deckeneffekten kommt, was den MMSE folglich zu unspezifisch macht, um eventuelle, diskrete kognitive Einbußen in der Prodromalphase neurodegenerativer Erkrankungen nachzuweisen (vgl. 4.2.1).

Die Zahl der von einem Aktionstremor betroffenen Probanden ist zu gering. Assoziationen zeigen sich jedoch häufig nur in Kollektiven mit hoher Fallzahl. Der Tremor ist zu niederschwellig, als dass sich Effekte zeigen würden, bzw. er ist in allen Prodromalgruppen vorhanden, sodass sich aus diesem Grunde keine Gruppenunterschiede ergeben.

Unabhängig davon, ob ein Aktionstremor im Sinne eines ETs einen PM für IPS darstellt, zeigen Probanden mit einem Aktionstremor folglich keine vermehrten Auffälligkeiten im MMSE. Grundsätzlich aber zeigen diese Ergebnisse, dass die Zunahme der PM - wie in der Literatur postuliert - mit einem erhöhten Risiko für Neurodegeneration und kognitivem Abbau verbunden ist.

#### 4.1.1.4 BDI

Aus der Literatur ist bekannt, dass Menschen mit depressiven Verstimmungen oft unter motorischen Auffälligkeiten im Sinne einer Verlangsamung oder Bewegungsverarmung leiden [197]. Lord et al. fanden beispielsweise bei IPS-Patienten im Frühstadium der Erkrankung mit nur milden depressiven Symptomen bereits ein verlangsamtes und verändertes Gangmuster [198]. Aus diesem Grund wurde untersucht, ob Probanden, die zum Untersuchungszeitpunkt oder in der Vergangenheit an einer Depression litten, gegenüber Gesunden Unterschiede in Bezug auf Tremores zeigten. Verglichen wurden die Probanden über die Gesamtpunktzahl des BDI. Der BDI erfasst als

psychologisches Testverfahren in Form eines Fragebogens die Schwere depressiver Symptome.

In unseren Untersuchungen zeigten sich in der Gesamtpunktzahl zwischen allen Gruppen signifikante Unterschiede ( $p= 0,000$ ). Wie bereits erwähnt, spiegelt dies vermutlich die Gruppeneinteilung von TREND wider. Die Depression stellt einen der PM in TREND dar. Ihre Diagnose wurde dabei nicht nur anamnestisch erhoben (bekannte Depression in der Vorgeschichte), sondern über den BDI operationalisiert (Gesamtscore  $>18$  Punkte) und definiert. Somit war ein signifikantes Ergebnis, welches die Gruppeneinteilung widerspiegelt, hier zu erwarten.

Es fand sich allerdings keine Assoziation zwischen den Ergebnissen in der Archimedesspirale und denen im BDI. Wie zuvor im MMSE zeigten sich auch im BDI keine vermehrten Auffälligkeiten bei Vorhandensein eines Aktionstremors. Mögliche Gründe hierfür sind die geringe Anzahl an Probanden mit einem Aktionstremor, die sich zudem über alle Prodromalgruppen verteilen, die zu geringe Ausprägung des Tremors und im Gegensatz dazu die Signifikanz im BDI, welche die Gruppeneinteilung wiedergibt. Somit kann die These, der Aktionstremor stelle neben Depression einen möglichen PM dar, zu diesem Zeitpunkt nicht bestätigt werden.

#### 4.1.1.5 Tremor-relevante Erkrankungen und Medikamente

Es wurden Erkrankungen und Medikamente untersucht, die potentiell einen Einfluss auf das Auftreten und die Ausprägung von Tremores haben. Im Folgenden werden die Befunde, die untersuchten Krankheitsbilder und Medikamente betreffend diskutiert.

Bezüglich einer Diabetes- oder Schilddrüsenerkrankung, der Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten, Beta-Blockern, Lithium, Antiepileptika sowie Neuroleptika zeigten sich keine Gruppenunterschiede.

Einen Diabetes wiesen in allen Gruppen prozentual gleich viele Probanden auf. Ein signifikanter Gruppenunterschied ergab sich nicht. Es bleibt abzuwarten, ob sich über die kommenden Jahre hinweg zwischen den PM-Gruppen in diesem Aspekt Unterschiede entwickeln werden.

Rund ein Fünftel der TREND-Probanden nahm Medikamente zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen ein. Es zeigte sich jedoch kein statistischer Unterschied zwischen den einzelnen Prodromalgruppen.

Bezüglich der Einnahme von Beta-Blockern ließ sich eine leicht Erhöhung mit Zunahme der PM feststellen, allerdings zeigte diese Tendenz zur vermehrten Einnahme von Beta-Blockern mit steigender PM-Anzahl weder einen Trend noch eine Signifikanz. (0 PM -17,5%, 1 PM -19%, 2+ PM - 20,7%).

Auf Grund der sehr kleinen Stichprobenzahl konnte eine statistische Aussage zur Einnahme von Lithium und Neuroleptika nicht getroffen werden. Auch bei der Anwendung antiepileptisch wirkenden Medikamenten konnte wegen der geringen Probandenzahl keine Aussage getroffen werden.

Wie zuvor bei MMSE und BDI zeigt sich keine Assoziation mit der Archimedesspirale.

Allerdings muss bedacht werden, dass TREND keine bevölkerungsbasierte Studie ist. Teilweise wurden Teilnehmer anderer Studien rekrutiert, viele der Probanden meldeten sich jedoch aus Eigeninteresse. Damit enthält TREND eine Kohorte an rüstigen und gebildeten Älteren, welche medizinisch informiert, gut versorgt und compliant in der Medikamenteneinnahme sind.

Ein geringerer Bildungsstand geht im Gegensatz dazu mit einer erniedrigten Sensibilität und Informationsbereitschaft für Gesundheitsthemen einher [199-201], sowie mit einer erniedrigten Compliance in der Medikamenteneinnahme [202, 203]. Somit ist fraglich, ob es in den Untersuchungen, welche tremor-induzierende Medikamente involvierten, in einer populationsbasierten Studie nicht zu anderen Ergebnissen gekommen wäre, da bei unregelmäßiger oder unreflektierter, übermäßiger Einnahme dieser Medikamente eher mit Tremores als Nebenwirkung zu rechnen ist.

Wie berichtet, ergaben sich signifikante Unterschiede in der Einnahme von Antidepressiva.

Probanden ohne PM unterschieden sich in der Einnahme von Trizyklika signifikant von denjenigen, die zwei oder drei PM aufwiesen. In der Einnahme sämtlicher anderer antidepressiver Medikamente unterschieden sich sowohl gesunde Kontrollen von Personen mit einem PM als auch von denjenigen mit zwei oder drei PM.

Dies war ein zu erwartendes Ergebnis und hängt, wie bereits erwähnt, mit der gewählten Gruppeneinteilung zusammen. Da eine Depression einen der gewählten PM in TREND darstellt und sowohl die Gruppe mit nur einem als auch mit mehr PM immer depressive Teilnehmer enthält, nahmen Probanden mit einer Depression im Gegensatz zu gesunden Kontrollen vermehrt bzw. überhaupt Trizyklika oder andere Antidepressiva zur Behandlung ihrer Erkrankung ein.

In der Medikamentenklasse der Benzodiazepine ergab sich ein Trend zur Einnahme bei Personen mit einem PM verglichen mit den gesunden Kontrollen. Auch Benzodiazepine werden wegen ihrer leicht stimmungsaufhellenden Wirkung zumindest kurzfristig in der Behandlung von depressiven Verstimmungen eingesetzt, was die Tendenz ihrer Einnahme bei Probanden mit dem PM Depression stützt.

Zusammenfassend zeigte sich hinsichtlich tremor-relevanter Erkrankungen und der Einnahme von Medikamenten, die einen Tremor verursachen können, kein Unterschied zwischen den Gruppen, welcher nicht auf Grund der gewählten Gruppeneinteilung zu erwarten gewesen wäre.

Dies steht zwar im Gegensatz zu einigen Befunden aus der Literatur [131, 204-206], allerdings ist es sicherlich kein unerwartetes Ergebnis in unserer sehr fitten und noch gesunden, medizinisch gut versorgten Studienpopulation. Wie erwähnt, kann nicht sicher geschlossen werden, dass in der Allgemeinbevölkerung ebenfalls keine Signifikanz zu beobachten gewesen wäre oder ob sich in den kommenden Jahren signifikante Unterschiede, welche mit einem Aktionstremor assoziiert sind, entwickeln werden.

## 4.1.2 Diskussion Fragestellung 2

Um Frage zwei beantworten zu können, wurden Korrelationen zwischen dem Gesamtscore der Archimedesspirale und den Gesamtergebnissen im UPDRS Teil III, MMSE und BDI, der Anzahl und der Qualität der PM, mit der Einnahme tremor-relevanter Medikamente sowie tremor-relevanten Erkrankungen berechnet.

Dabei ergaben sich - außer im UPDRS Teil III - keine Zusammenhänge zwischen dem Archimedesspiralen-Gesamtscore und den übrigen Parametern. Zunächst lässt sich festhalten, dass die fehlenden Korrelationen durch eine zu geringe Anzahl an Probanden mit einem Tremor bedingt sind, Assoziationen sich dagegen häufig nur in Kollektiven mit hoher Fallzahl zeigen (vgl. 4.1.1.1 und 4.1.1.3). Weitere Gründe und Ursachen für die vorgestellten Befunde sollen im Nachfolgenden Beachtung finden.

### **MMSE und BDI**

Weder der Gesamtscore des MMSE noch der des BDI wiesen eine Korrelation mit der Archimedesspirale auf. Damit zeigten sich in unserer Kohorte keine Zusammenhänge zwischen Tests, die eine Depression (BDI) oder ein kognitives Defizit (MMSE) messen und der Archimedesspirale.

Der MMSE ist ein Test zur Detektion kognitiver Defizite [154]. Ein Nachlassen von Gedächtnisleistungen und Kognition kann mit fortschreitendem Alter bis zu einem gewissen Grad einen physiologischen Prozess darstellen. Nicht jede kognitive Beeinträchtigung mündet schließlich in einer neurodegenerativen Erkrankung – wie z.B. der AD - und nicht jede neurodegenerativen Erkrankung zeigt kognitive Defizite als Symptom.

Des Weiteren stellt der MMSE eine sensitive Testmethode dar, wenn bereits größere kognitive Leistungseinbußen vorhanden sind. Zum einen ist, wie unter

4.2.5 erwähnt, unser Gehirn auf Grund seiner Plastizität in der Lage, Defizite bis zu einem bestimmten Grad kompensieren zu können. Gerade in der Frühphase einer neurologischen Erkrankung sind diese Kompensationsmechanismen zumeist ausreichend, um feine Defizite auch kognitiver Art noch ausgleichen zu können. Zum anderen stellt der MMSE als Screeningwerkzeug für kognitive Beeinträchtigungen in unserer eher gebildeten und fitten Kohorte zwar ein wertvolles Diagnostikum dar, ist jedoch auf Grund des zu erwartenden Deckeneffektes nicht mit einer real vorliegenden kognitiven Einschränkung gleichzusetzen. Der MMSE ist folglich vermutlich zu unspezifisch um in der Prodromalphase feine kognitive Einschränkungen, die potentiell einer neurodegenerativen Erkrankung mit Tremor vorausgehen könnten, zu detektieren.

Eine Depression stellt einen bekannten PM für Neurodegeneration dar. Sie geht der Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung häufig um Jahre voraus [44] und kann somit ein ausgesprochen frühes Symptom in der Prodromalphase darstellen. Tremores hingegen treten möglicherweise zu einem weitaus späteren Zeitpunkt in der Frühphase neurodegenerativer Erkrankungen auf - was sich allerdings im Rahmen von TREND und dieser Dissertation zum momentanen Zeitpunkt nicht verifizieren lässt. Des Weiteren ist die Depression mit einer sehr hohen Prävalenz in der Bevölkerung ein eher unspezifischer PM, welcher zwar mit Veränderungen im Serotonin- und Dopaminstoffwechsel eng verknüpft ist, jedoch nicht in einer 1:1-Kausalität zu Neurodegeneration steht.

Man könnte folglich argumentieren, dass sich keine Korrelationen zwischen den Gesamtscores von BDI und Archimedesspirale zeigten, da sich diese zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Prodromalphase als symptomatisch erweisen, sowie dass der von uns abgebildete Zeitpunkt zu früh für das Auftreten von Aktionstremores gewählt war. Darüber hinaus besteht keine direkt zwingende Kausalität. Ein weiteres mögliches Argument ist die Schlussfolgerung, dass die Archimedesspirale - wie unter 4.1.1.1 erläutert - wohl nicht sensitiv genug ist, um das Auftreten von Aktionstremores bereits in der Prodromalphase abzubilden.

## **Anzahl und Qualität PM**

Sowohl die Qualität als auch die Quantität von PM haben einen Einfluss auf neurodegenerative Erkrankungen (vgl. 4.1.1.1). Wie in der Literatur beschrieben, besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten mehrerer PM und der Wahrscheinlichkeit, eine neurodegenerative Erkrankung zu entwickeln [100, 101, 105, 106, 108, 161-166].

Auch die Qualität der PM spielt eine Rolle bei der Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung [167-170, 172-175]. Insbesondere die Marker Depression [99], Hyposmie [100] und REM-Schlafstörung [104] weisen eine hohe Assoziation mit dem späteren Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen auf. Doch sind diese Marker nicht allein spezifisch für die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen. Wie erwähnt, ist z. B. eine Hyposmie ein durchaus weitverbreitetes Symptom im Alter [140, 141] und auch eine Depression kann im späteren Lebensalter erstmals auftreten, ohne Vorbote einer Neurodegeneration sein zu müssen.

Das höchste Risiko eine Synucleopathie zu entwickeln, haben Personen mit einer idiopathischen REM-Schlafstörung. Nach neuesten Studien entwickeln über 80% der Patienten, die an einer idiopathischen REM-Schlafstörung leiden zu einem späteren Zeitpunkt eine neurodegenerative Erkrankung [176, 177, 179-181]. Doch auch in diesen Fällen kann sich eine Neurodegeneration entwickeln, die keinen Tremor als Symptom beinhaltet, was folglich auch nicht mit der Archimedesspirale abbildbar ist. Des Weiteren entspricht die Erfassung z. B. einer REM-Schlafstörung in TREND nicht dem Goldstandard (4.2.3), da dies die Untersuchung der Probanden in einem Schlaflabor vorausgesetzt hätte, was im Rahmen einer so großen Studienpopulation wie TREND momentan nicht realisierbar ist.

Wie unter 4.1.1.1 beschrieben, legen auch diese Ergebnisse nahe, dass der in der Literatur beschriebene Einfluss von Qualität und Quantität auf die Entwicklung einer neurodegenerativen Synucleopathie für einen Aktionstremor als Symptom zu gering ist bzw. sich nicht ohne weiteres übertragen lässt. Es ist zu vermuten, dass sich auf Grund der Probandenanzahl und der von uns

untersuchten Frühphase keine Korrelationen finden, welche sich möglicherweise im longitudinalen Verlauf der TREND-Studie erst zeigen werden. Es ließe sich jedoch auch hypothetisieren, dass der Aktionstremor, falls er denn einen PM darstellt, als einziger unabhängig von den anderen PM auftritt und deshalb nicht mit ihnen korreliert ist.

### **Tremor-relevante Erkrankungen und Medikamente**

Der Gesamtscore der Archimedesspirale wurde mit Erkrankungen und Medikamenten korreliert, die dafür bekannt sind, Tremores hervorrufen oder verstärken zu können. Es ergaben sich weder für potentiell tremor-induzierende oder verstärkende Medikamentengruppen (Schilddrüsen-Medikation, Beta-Blocker, Lithium-Medikation, Trizyklika, andere Antidepressiva, Antiepileptika, Neuroleptika sowie Benzodiazepine) noch für Erkrankungen, die potentiell mit Tremores assoziiert sind (Familienanamnese für IPS, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen) Zusammenhänge mit der Archimedesspirale.

Wie erwähnt ist eine statistische Aussage die Einnahme von Lithium, Neuroleptika und Antiepileptika betreffend nicht möglich, da es sich um sehr geringe Stichprobenzahlen handelt.

Die Tatsache, dass auch die übrigen Medikamentengruppen keine Korrelation mit der Archimedesspirale aufweisen, beruht - wie unter 4.1.1.5 diskutiert - vermutlich auf dem Fakt, dass TREND keine bevölkerungsbasierte Studie ist und unsere Kohorte aus überdurchschnittlich gebildeten und rüstigen Probanden besteht, die sich für Gesundheitsthemen interessieren. Eine hohe Compliance in der Einnahme von Medikamenten verringert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von z.B. durch Überdosierung verursachten Nebenwirkungen [199-201], welche das Potential haben, Tremores auslösen oder verstärken zu können.

Auch die Tatsache, dass unsere Probanden alle zwei Jahren ärztlich im Rahmen der TREND-Studie untersucht werden und auf relevante Einschränkungen und Abklärungsmöglichkeiten hingewiesen werden, verringert

die Wahrscheinlichkeit einer schlechten Medikamenteneinstellung unserer Probanden und damit des Auftretens potentiell tremor-verursachender Nebenwirkungen.

Es kann aber auch in diesem Fall bedeuten, dass die Archimedesspirale nicht sensitiv genug ist, Aktionstremores in der Frühphase abzubilden, denn die genannten Erkrankungen und Medikamente sind durchaus in der Lage, Aktionstremores hervorzurufen.

#### 4.1.2.1 Archimedesspirale und UPDRS Teil III

Zwischen den Gesamtscores der Archimedesspirale und des UPDRS Teil III zeigte sich ein schwacher Zusammenhang ( $r = 0,354$ ). Um diesen Zusammenhang weiter abzuklären, wurde der Gesamtscore der Archimedesspirale mit den tremor-relevanten Unterscores des UPDRS Teil III verglichen.

Hier konnten keine Zusammenhänge zwischen Ruhetremores im UPDRS Teil III, unabhängig von deren Lokalisation oder Körperseite („Ruhetremor rechter Arm“, „Ruhetremor linker Arm“, „Ruhetremor rechtes Bein“, „Ruhetremor linkes Bein“, „Ruhetremor Lippen/Kinn“) und dem Gesamtscore der Archimedesspirale nachgewiesen werden.

Für Halte- und Aktionstremores beider oberer Extremitäten und Körperseiten hingegen ergaben sich mittelstarke Zusammenhänge mit dem Archimedesgesamtsscore ( $r = 0,431 - 0,460$ ). Dies verdeutlicht die Tatsache, dass die Archimedesspirale als Test Halte- (Halten eines Stiftes in der Hand) vor allem aber Aktionstremores (Zeichnen verschieden großen Spirale und Linien = motorische Aktion) erfasst. Die Händigkeit spielt für beide Tests keine Rolle, da die Zeichenaufgabe der Archimedesspirale mit beiden Händen - ohne dass der Unterarm jeweils die Schreibunterlage berühren darf - durchgeführt werden muss und auch der dritte Teil des UPDRS die Tremores beider Körperseiten abbildet. Somit ist es stimmig, dass sich zwischen im UPDRS Teil III gemessenen Ruhetremores und den Tremores, die in der Archimedesspirale

erfasst werden kein Zusammenhang ergibt, die Erfassung von Halte- und Aktionstremores der beiden Tests jedoch positiv korreliert.

Der immerhin mittelstarke Zusammenhang zwischen dem Archimedesgesamtcore und den Unterscores des UPDRS Teil III für Aktions- und Haltetremores der Hände spiegelt unsere Erwartungen wider, dass mit beiden Skalen Ähnliches (Halte- und Aktionstremores der Hände) gemessen wird, was ihren Gebrauch im klinischen Alltag und in klinischen Studien rechtfertigt.

Für den UPDRS Teil III konnte, wie unter 4.1.1.2 erwähnt, nachgewiesen werden, dass sich eine geringe Erhöhung in seiner Gesamtsumme überzufällig häufig mit dem Vorhandensein mehrerer PM zeigt [108, 185]. Dies deutet daraufhin, dass – wie in Studien gezeigt [207] - eine Erhöhung des UPDRS im Sinne von *Mild Parkinsonian Signs* - also dem Auftreten von Parkinson-Symptomen, ohne dass die Kriterien einer Parkinson-Diagnose erfüllt wären- interpretiert werden kann.

Letztendlich sind sowohl der UPDRS Teil III als auch die Archimedesspirale Skalen, welche valide und reliabel Veränderungen in der klinisch manifesten Phase neurodegenerativer Krankheiten abbilden [21, 22, 183, 184].

Das bedeutet, wenn klinische Veränderungen vorhanden sind, spiegeln sich diese durchaus in der Archimedesspirale wider. Dies stützt unseren unter 4.1.1.1 diskutierten Ansatz, dass die Archimedesspirale eher im klinischen und späteren prodromalen Stadium die Erfassung von Aktionstremores ermöglicht.

## **Fazit**

Abschließend lässt sich festhalten, dass sowohl die Fragestellung, ob sich gehäuft Hinweise für einen diskreten Aktionstremor im Sinne eines ET bei Probanden mit PM finden und dieser damit ebenfalls als Früherkennungsmarker fungieren könnte, wie auch die Fragestellung, ob sich bei Menschen mit Tremores Korrelationen bezüglich der oben erwähnten Tests,

Erkrankungen und Medikamente zeigen, zum momentanen Zeitpunkt mit den uns vorliegenden Studiendaten im Sinne einer Ablehnung unserer Hypothesen beantwortet werden muss. Dies bedeutet, dass wir aktuell keinen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einem oder mehrerer PM und dem Auftreten von Aktionstremores in der Prodromalphase neurodegenerativer Erkrankungen finden. Die Archimedesspirale ist somit in unserer Kohorte nicht in der Lage, einen diskreten Tremor zu detektieren, der möglicherweise als leichte Form eines ET dem IPS vorausgeht. Auch sehen wir keinen Einfluss tremor-relevanter Medikamente und Erkrankungen sowie der motorischen und psychologischen Tests auf die untersuchte Archimedesspirale. Wir konnten jedoch zeigen, dass eine Zunahme an PM z.B. zu signifikanten Unterschieden im MMSE führt. Dies kann als Hinweis auf eine Beeinträchtigung in der Ausführung motorischer Aufgaben bei kognitiven Defiziten gewertet werden. Des Weiteren ergab sich ein mittelstarker Zusammenhang zwischen Archimedesspirale und UPDRS Teil III bezüglich Halte- und Aktionstremores, was ihren Gebrauch im klinischen Alltag rechtfertigt.

Im Folgenden sollen die Limitationen der Arbeit, die gegebenenfalls das Ergebnis mitbeeinflusst haben bzw. dieses zu erklären vermögen genannt werden, um eine umfassende Betrachtung der Thematik zu gewährleisten.

## 4.2 Stärken und Limitationen

### 4.2.1 Die TREND-Studie

Ein großer Vorteil der TREND-Studie ist ihre immense Probandenzahl (1102 Teilnehmer während des 1. FUs). Unseres Wissens nach gibt es weltweit keine vergleichbare Studie, die ähnlich viele Teilnehmer hat. Deswegen ist es im Rahmen von TREND möglich, Aussagen zu treffen, die ausgesprochen repräsentativ sind.

Ferner ist TREND als prospektive Studie auf eine Mindestdauer von 20 Jahren ausgelegt, was es erlaubt, die in dieser Dissertation aufgeworfenen Fragen im Längsschnitt weiter zu verfolgen. Insbesondere mit Hinblick auf die Tatsache, dass in TREND im Stile eines Zirkeltrainings eine Fülle von Parametern erhoben werden, welche allesamt Relevanz in der Erforschung der prodromalen Phase neurodegenerativer Erkrankungen haben, wird es im Verlauf der Studie möglich sein, nicht nur potentielle Veränderungen, die Archimedesspirale betreffend festzustellen, sondern diese auch mit den Ergebnissen anderer Parameter-Testungen zu vergleichen und so weitere Erkenntnisse in der Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen zu gewinnen. Auch aus diesem Grund wurde TREND als „enriched-risk cohort“-Studie konzipiert und angelegt. „Enriched-risk cohort“-Studien legen einen größeren Schwerpunkt auf die Spezifität von PM als populationsbasierte Studien [129]. Es werden speziell Probanden ausgewählt, die auf Grund von PM ein erhöhtes Risiko für Neurodegeneration aufweisen. Da folglich mehr Personen als in der Allgemeinbevölkerung mit der Zeit eine neurodegenerative Erkrankung entwickeln, sind „enriched-risk cohort“-Studien sowohl dazu geeignet die Spezifität der Konversion von einzelnen oder PM-Kombination zu ermitteln als auch deren prädiktiven Wert und eine Progression hin zu neurodegenerativen Erkrankungen in längeren Zeitintervallen zu testen [129, 130].

Die Tatsache, dass TREND keine populationsbasierte Studie ist, kann auch als nachteilig angesehen werden, da keine absoluten Aussagen in Bezug auf die Gesamtbevölkerung getroffen werden können.

Unsere Probanden wurden teils aus ähnlichen Studien rekrutiert, zum großen Teil meldeten sich die Teilnehmer jedoch freiwillig aus Eigeninteresse. Durch die große Probandenzahl werden statistische Tests zwar weniger anfällig für Störfaktoren, im Vergleich zur Durchschnittspopulation handelt es sich bei den TREND-Probanden aber um für ihr Alter gesundheitlich leistungsfähigere und gebildete Menschen (vgl. 4.1.1.5). Somit können die hier getroffenen Aussagen nicht zwangsläufig auf die Allgemeinbevölkerung bezogen werden. Es besteht jedoch die besondere Gelegenheit, die Entwicklung und den Progress von Neurodegeneration zu beobachten.

#### 4.2.2 Probanden und Gruppeneinteilung

Obwohl während TREND versucht wurde, konsistente Bedingungen für die Probanden zu schaffen, Störfaktoren auszuschalten (Probanden wurden während der FUs zur selben Tageszeit wie in BL untersucht) und selbstverständlich nach Protokoll objektivierbar und standardisiert untersucht wurde, so unterliegen Probanden in ihren Leistungen in prospektiv-klinischen Studien doch immer zahlreichen nicht-beeinflussbaren und oft nicht erfassten Faktoren [108, 129, 208]. Probanden sind an Untersuchungstagen unterschiedlich fit und aufmerksam aus verschiedensten Gründen – seien es Müdigkeit, veränderte Medikamenteneinnahme, Krankheit, äußere Umstände o. ä. - und geben im Laufe der FUs inkonsistente Antworten. Doch auch Diagnosekriterien können sich während der Studiendauer ändern.

Eine weitere Schwierigkeit tritt auf, wenn Probanden im Laufe der Zeit weitere PM entwickeln, da dies die Konsistenz der Einteilung in die PM-Gruppen problematisch gestaltet und z.B. die Retest-Reliabilität erschwert. Dennoch ist

eine solche Gruppeneinteilung eine notwendige Voraussetzung, um auf Unterschiede testen zu können.

### 4.2.3 Prodromalmarker

Die Auswahl der spezifischen PM für TREND wurde gezielt getroffen. Die PM Hyposmie [167-169, 175], Depression [170, 171] und REM-Schlafstörungen [172-175] sind bekannt, Frühzeichen sowohl eines IPS als auch einer AD, anderer Demenz-Typen und weiterer neurodegenerativer Erkrankungen zu sein.

Auch die diagnostische Einteilung der PM in TREND wurde nach bestem Wissen gemäß des zu Studienbeginn aktuellen Forschungs- und Erkenntnisstandes getroffen. Jedoch muss dies nicht die bestmögliche Einteilung sein. Schließlich entsteht durch laufende Studien und Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen kontinuierlich neues Wissen, durch das wir stetig dazulernen. So ist z.B. die Diagnose einer Depression auf verschiedene Arten möglich.

#### REM-Schlafstörung

Der Goldstandard der Diagnose einer REM-Schlafstörung ist die Untersuchung im Schlaflabor. Da diese im Rahmen von TREND nicht durchführbar ist, wurde auf die ICSD-Kriterien und den RBDSQ-Fragebogen zurückgegriffen. Eine Diagnosestellung auf diesem Wege ist möglicherweise nicht ausreichend und bietet keine 100-prozentige Sicherheit.

#### Hyposmie

Die Diagnose einer Hyposmie wurde im 1. FU mit Hilfe von Sniffin' Sticks gestellt, mit denen die Fähigkeit zur Geruchsidentifikation getestet wurde. Ein Ergebnis von weniger als 75% korrekter Antworten wurde als hyposmisch gewertet. Die hier verwendeten Werte sind allerdings weder alterskorrigiert

noch bevölkerungsrepräsentativ [145-147]. Mittlerweile wurden Normwerte in der Hyposmie-Testung mittels Sniffin' Sticks veröffentlicht, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht vorlagen [209, 210]. Auch hier kann deshalb argumentiert werden, dass eine Hyposmie-Diagnose allein anhand von Sniffin' Sticks nicht ausreichend ist.

### Depression

Die Diagnose einer aktuellen depressiven Verstimmung wurde mit Hilfe der Fragebögen BDI, GDS und MDI auf Grundlage der DSM-IV- und ICD-10-Kriterien und Fragen im Anamnesegespräch gestellt. Um das Auftreten einer Depression in der Vorgeschichte zu erfassen, wurden die Probanden befragt, ob ein Arzt jemals eine Depression festgestellt hatte. Um hier wirklich sicher zu gehen, hätte man diese Diagnose bei den behandelnden Ärzten verifizieren müssen. Sowohl für die Diagnose einer aktuellen wie auch einer Depression in der Vorgeschichte wäre es von Vorteil gewesen, die Probanden in einem ausführlicheren Anamnesegespräch ihre Erlebnisse im Kontext schildern zu lassen. Auch für den Marker Depression besteht somit die Möglichkeit einer falsch positiven bzw. falsch negativen Einteilung in eine Probandengruppe.

## 4.2.4 Auftreten von Neurodegeneration

### **Anteil zu einem späteren Zeitpunkt neurodegenerativ Erkrankter**

Das Risiko der Probanden mit PM später eine neurodegenerative Erkrankung zu entwickeln, lässt sich nach heutigem Forschungsstand nicht genau beziffern. Im Gegensatz zu Risikofaktoren, die, wie ihr Name schon sagt, das Risiko an einer neurodegenerativen Krankheit zu erkranken erhöhen, treten PM zwar häufig in der Frühphase von IPS oder ET auf, sind zum Teil aber sehr unspezifisch. Beispielsweise ist eine Verschlechterung des Riechvermögens mit dem Alter durchaus physiologisch [140, 141]. In der Altersgruppe der Über-

80jährigen sind weit über 20% hyposmisch bzw. anosmisch [211]. Überdies kann eine Hyposmie isoliert bestehen ohne Vorbote einer Krankheit – neurodegenerativer oder jedweder anderer Natur - sein zu müssen.

Es ist durchaus denkbar, dass nur eine Minderheit der TREND-Probanden, welche PM aufweisen in den kommenden Jahren neurodegenerativ erkranken wird. Selbst Personen mit MCI, welches als starker Prädiktor einer AD gilt, die ja bereits von kognitiven Defiziten betroffen sind, konvertieren nur in 46% der Fälle innerhalb von drei Jahren zu einer AD (verglichen mit einer 3,3%igen Konversion zu AD bei Personen ohne MCI) [212, 213]. Das Vorhandensein von PM und das spätere Auftreten einer Neurodegeneration stellt also keineswegs eine eins-zu-eins-Beziehung dar. Dies zeigt sich wie oben beschrieben u.a. auch in der möglichen Inkonsistenz der Gruppeneinteilung.

### **Auftreten von Tremor bei Neurodegeneration**

Nicht jede neurodegenerative Erkrankung zeigt Tremores als Symptom. Das bedeutet, dass nicht jeder Proband, der in TREND neurodegenerativ erkrankt später auch einen Tremor entwickeln wird. Selbst beim IPS, zu dessen Kardinalsymptomen der Tremor gehört, weist zwar mit rund 75% [15] ein Großteil der Betroffenen hauptsächlich einen Ruhetremor auf, es sind jedoch auch Verläufe ohne Tremor bekannt [7].

Das heißt, dass von dem Bruchteil an Probanden in TREND, die tatsächlich neurodegenerativ erkranken werden, wiederum nur ein Teil einen Aktionstremor entwickeln wird.

Aus diesem Grund ist es wichtig, Signifikanzen und Trends überlegt zu interpretieren und keine absoluten Zusammenhänge anzunehmen.

## 4.2.5 Archimedesspirale

### **Auswertung**

Die Auswertung der Archimedesspiralen aller Probanden wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Probanden kannten weder den genauen Zweck der Erhebung noch wussten sie, wer die Daten auswerten würde. Die Promovendin kannte lediglich die ID-Nummer der Probanden. Andere Angaben zur jeweiligen Person wie Alter, Geschlecht oder Händigkeit, die einen Einfluss auf die Objektivität gehabt hätten, waren ihr nicht bekannt.

Die Spiralen der 1102 Probanden wurden ohne zeitliche Abstände von nur einer Person - der Promovendin - ausgewertet. Damit entfällt zum einen der Aspekt eine Interrater-Reliabilität ermitteln zu müssen. Zum anderen wurde durch die Auswertung dieser große Zahl an Spiralen, die ohne zeitliche Unterbrechung erfolgte, ein Maß an Sicherheit und Routine in der Tremorbewertung erreicht, die im klinischen Alltag weitaus schwerer zu erlangen gewesen wäre.

Eine mögliche Schwäche der Studie ist die Gegebenheit, dass die Erhebung und die Auswertung der Daten zeitlich versetzt erfolgten. Die Promovendin war nicht „live“ als Untersucherin während des Ausfüllens durch den Probanden anwesend. Man könnte argumentieren, dass ihr so wichtige Beobachtungen entgehen konnten und es nicht möglich ist, eine erneute Testung unmittelbar unter identischen Bedingungen durchzuführen. Wären Untersucher und Auswertender allerdings ein und dieselbe Person, wären eine Verblindung und die damit gewonnenen Objektivität nicht gegeben. Außerdem wird gerade die Möglichkeit zur zeitlich und örtlich unabhängigen Auswertung von Tremores als stärkstes pro-Argument von Befürwortern technischer Tremoranalyse-Lösungen angeführt (vgl. 4.3 Ausblick).

## **Untersucherabhängigkeit**

Stacy und Kollegen weisen darauf hin, dass es sinnvoll wäre, Untersucher zu schulen, um Sicherheit und damit eine Standardisierung in der Bewertung der Tremorskala zu erlangen. Die Bewertung sollte neurologisch geschultem Personal, insbesondere Spezialisten für Bewegungsstörungen überlassen werden, da diese die konstantesten Ergebnisse in der Auswertung erzielten [22].

Laut ihren Untersuchungen zeichnet sich die TRS, von der die Archimedesspirale ein Teil ist, sowohl durch eine sehr hohe Inter- als auch Intrarater-Reliabilität aus [22]. Trotzdem bleibt die Bewertung subjektiv und somit z. B. auch von der Tagesform des Untersuchers abhängig. Niederschwellige Tremores oder niedrigschwellige Veränderungen in Frequenz und Amplitude sind meist so subtil, dass sie mit bloßem Auge und semiquantitativen Assessments kaum erfassbar sind. Es ist deshalb möglich, dass bei unseren Probanden feinste Aktionstremores vorhanden waren, die Archimedesspirale, wie unter 4.1.1.1 erwähnt als Bewertungsmethode jedoch nicht sensitiv genug ist, um diese zu erfassen.

## **Anforderungen**

Ein eventueller Nachteil an der Verwendung der Archimedesspirale in der Bewertung von Aktionstremores ist das Argument, dass sie als Aufgabe nicht fordernd genug ist, um subtile motorische Veränderungen zu demaskieren.

Durch seine Plastizität ist unser Gehirn im Falle neurologischer Defekte oder Erkrankungen in der Lage, Mechanismen zu entwickeln, um z. B. neurodegenerativ bedingte Defizite bis zu einem bestimmten Grad ausgleichen zu können. Zu Beginn einer neurodegenerativen Erkrankung können diese Kompensationsmechanismen noch ausreichend sein, um bereits vorhandene motorische Schwächen auszugleichen. Zur Demaskierung solcher

Kompensationsmechanismen ist es sinnvoll, Studienteilnehmern komplexe motorische Aufgaben zu stellen.

Maetzler und Kollegen ließen Probanden beispielsweise mit geschlossenen Augen im Semitandemstand oder auf unebenem Grund (auf einer Kunststoffmatte) balancierend Gleichgewichtsübungen ausführen [110]. Dabei zeigten Hochrisikoprobanden für IPS im Vergleich zu gesunden Probanden und IPS-Patienten eine erhöhte Variabilität ihrer Stammbeschleunigung und eine verringerte Flüssigkeit von Schwingungs- und Ausgleichsbewegungen.

Allerdings lässt sich auch in die entgegengesetzte Richtung argumentieren, dass gerade die Simplizität der Archimedesspirale ein großer Vorteil ist. Damit kann ein Übungseffekt, der durch die Wiederholung der Aufgabe bedingt ist, bei kommenden FUs vermieden werden.

Beim Nachzeichnen von Spiralen und Linien handelt es sich um cerebral fest verankerte Fähigkeiten, die in früher Kindheit erlernt und seither stetig geübt wurden [214]. Es ist deshalb relativ unwahrscheinlich, dass sich die Leistung der Probanden in der Archimedesspirale auf Grund des Übungseffekts verbessern wird. Außerdem können durch die Simplizität der Aufgabe mögliche beeinflussende Faktoren wie Schwäche oder motorische Einschränkungen stärker außer Acht gelassen werden und auch Personen mit kognitiven Defiziten sind in der Lage die Aufgabenstellung zu bewältigen.

Longstaff und Kollegen untersuchten 2006 die Fähigkeit von Patienten mit Multipler Sklerose (MS) zum selbstständigen Zeichnen von Spiralen mittels Spirographie [214]. Dabei wurde ihre Fähigkeit mit der von gesunden Probanden verglichen. Alle Probanden erhöhten während der Übung ihre Zeichengeschwindigkeit und den Druck, mit dem sie den Stift aufsetzten. Die MS-Patienten hatten dabei jedoch weniger Kontrolle auf den Stift als die gesunde Vergleichsgruppe. Sie zeichneten die Spiralen langsamer, mit geringerem Stiftdruck und größerer Variabilität. Longstaff et al. sehen darin eine Kompensationsstrategie der MS-Patienten, um die bei motorischer Beeinträchtigung auftretende Bewegungsvariabilität zu verringern, die deshalb evident wurde, da die gestellte Aufgabe Spiralen zu zeichnen für die von

neurologischen Defekten betroffenen Patienten nicht zu komplex in der Ausführung war.

### **Aussagekraft**

Die Bewertung der Aussagekraft ist schwierig, da eine Untersuchung von Aktionstremores mittels Archimedesspirale in der Prodromalphase neurodegenerativer Erkrankungen bisher nicht stattgefunden hat. Somit ist die Frage nach Unterschieden zwischen Gesunden und Probanden mit PM nicht eindeutig zu beantworten und es sind weitere Studien von Nöten, um mehr Informationen und Vergleichsmöglichkeiten über das potentielle Auftreten von Aktionstremores bereits in der Prodromalphase zu erhalten.

Letztendlich sind die Aussagen der vorliegenden Arbeit eingeschränkt, da sie auf der Analyse von Querschnittsdaten beruhen. Nichtsdestotrotz tragen sie ihren Teil zum Verständnis der Analyse von Tremores bei und bieten einen ersten Ansatzpunkt, die hier gewonnenen Erkenntnisse in den bereits laufenden und geplanten longitudinalen Untersuchungen weiter zu vertiefen. Dabei werden die Daten im Verlauf beurteilt werden.

Vor allem longitudinale, prospektive Studien wie die TREND-Studie bieten die Möglichkeit, die Prodromalphase neurodegenerativer Erkrankungen genauer zu verstehen. Durch die Fülle an erhobenen Parametern ergibt sich außerdem die Möglichkeit einer Assoziation erhobener Parameter mit Tremores, deren Einfluss zum heutigen Wissensstand noch nicht hinreichend erforscht ist.

### 4.3 Ausblick

Die vorliegende Dissertation untersuchte anhand der Archimedesspirale, ob es möglich ist, Aktionstremores vor der klinische Phase einer neurodegenerativen Erkrankung nachzuweisen. Dabei konnten die Fragestellungen dieser Doktorarbeit – ob bei Auftreten bestimmter PM auch Aktionstremores mit Hilfe der Archimedesspirale (und anderen Tests) nachweisbar sind und ob ein hoher Score in der Archimedesspirale positiv mit anderen tremor-relevanten Markern korreliert - nicht bestätigt werden.

Die Dissertation wurde unter der Hypothese angelegt, dass ein Aktionstremor im Sinne eines ET als motorisches Frühsymptom in der Prodromalphase eines IPS anwendbar sein könnte. Die erhobenen und hier vorgestellten Negativbefunde sollten jedoch keinesfalls dazu führen, dass die Frage, ob Tremores und motorische Symptome insgesamt vor der klinischen Diagnose nachweisbar sein werden, verworfen wird. Die Frage sollte eher dahingehend erweitert werden, ab wann in der Prodromalphase Tremores auftreten. Ab wann sind sie detektierbar? Besteht die Möglichkeit, dass wir in unserer überdurchschnittlich rüstigen Kohorte in TREND in einem Stadium gemessen haben, welches schlicht „zu früh“ war und somit Veränderungen, die noch auftreten werden, verpasst haben?

Eine weitere Frage, die sich stellt, ist, ob die Archimedesspirale das richtige Werkzeug ist, um Aktionstremores in der Prodromalphase zu detektieren. Wie ausführlich erläutert, zeichnet sie sich durch ihre einfache Anwendbarkeit, eine hohe Inter- und Intra-Rater-Reliabilität aus und zählt zu den von der MDS empfohlenen Werkzeugen zur Tremor-Bewertung; weswegen sie im klinischen Alltag häufig Gebrauch findet [21, 22]. Doch ist sie sensitiv genug, um auch in der Früherkennung Anwendung zu finden? Es wäre zu überlegen, eine andere qualitative Tremor-Skala in dieser Fragestellung zu verwenden oder auf technische Lösungen umzusteigen, die eine quantitative Erfassung von Tremores möglich machen.

Technische Geräte sind sehr vielversprechend in der Detektion und Analyse von Tremores. Im Gegensatz zu menschlichen Untersuchern - mögen diese noch so geschult, erfahren und versiert sein - unterliegen sie nicht subjektiven Einschätzungen in der Tremorbewertung und können subtile motorische Veränderungen detektieren, die dem menschlichen Auge entgehen [215, 216].

Aussichtsreiche technische Ansätze, die anders als menschliche Untersucher Tremores objektiv bewerten können, sind z.B. portable Accelerometer-Systeme [109, 110, 217-220]. Mit Hilfe von Sensoren, die ihre eigene Beschleunigung messen und z.B. an Schuhen oder am Rumpf angebracht werden, können auch Tremores der Unteren Extremität, des Rumpfes sowie posturale Instabilität erfasst werden [109, 110, 217, 219-221].

Scanlon und Kollegen wiesen in einer Kohorte Parkinsonpatienten mittels Accelerometer Ruhetremores nach, die mit bloßem Auge nicht sichtbar waren. Die Forschergruppe konnten außerdem feine Unterschiede in der intraindividuellen Frequenz der Tremores an Armen und Beinen aufzeichnen [216], die dem Untersucherauge ebenfalls entgangen wären.

Auch sogenannte "Digitizing Tablets" oder „Graphics Tablets“, wie von Stacy et al. vorgeschlagen [22], könnten in der Zukunft eine präzisere und sofortige Analyse von Tremores während Zeichen- und Schreibaufgaben ermöglichen [222]. Dabei wird - anders als bei der Archimedesspirale - nicht auf Papier gezeichnet und geschrieben, sondern auf dem Touchscreen des Tablets selbst, das die Daten an einen Computer überträgt oder direkt verarbeitet.

Ein weiterer Ansatz in der Erfassung und Analyse feiner Handtremores mittels elektronischer Geräte, ist der "Smart Pen" [223]. Hier analysiert nicht die Schreibunterlage wie beim „Digitizing Tablet“ sondern der Stift selbst den Aktionstremor unmittelbar [218, 224, 225].

Nicht zuletzt werden bereits Smartphones, welche handelsübliche Sensorkomponenten enthalten, mit Accelerometer-fähiger Software ausgestattet und zur Tremordetektion genutzt. LeMoyne und Kollegen konnten z.B. durch die Analyse von Handtremores per Smartphone signifikant zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollen unterscheiden [226].

Die Erforschung von Tremores in der Früherkennungsphase neurodegenerativer Erkrankungen bleibt ein vielversprechendes, hochdynamisches Forschungsgebiet am Puls der Zeit. Zukünftig werden vermehrt technische Geräte zum Einsatz kommen, die in bestimmten Untersuchungsaspekten dem Menschen überlegen sind. Ebenso wichtig ist es aber - wie in TREND - erfasste Querschnittsdaten longitudinal auszuwerten. Krankheit ist ein dynamischer Prozess der Veränderung, nicht etwas, das in einem Moment „stattfindet“. Auch wenn technische Geräte uns zunehmend in der Diagnostik unterstützen werden, so bleibt der Mensch mit seiner Fähigkeit zu Empathie und selbstständigem Denken als Arzt und Forscher unersetzlich.

Ohne Frage werden wir eines Tages in der Lage sein, neurodegenerativ erkrankten Patienten neuromodulatorische oder neuroprotektive Therapien anbieten zu können. Damit diese optimal wirken können, müssen sie zu einem möglichst frühen Zeitpunkt eingesetzt werden, zu welchem die Neurone, an denen sie wirken, noch nicht zu Grunde gegangen sind. Es ist deshalb unumgänglich, Neurodegeneration frühestmöglich erfassen zu können.

Wir hoffen, dass die vorliegende Arbeit als kleiner Mosaikstein einen Beitrag dazu leisten konnte, sich weiter mit dem faszinierenden Fresko Neurodegeneration zu befassen.

## 5 Zusammenfassung

Tremores zählen zu den häufigsten Bewegungsstörungen. Sie zeichnen sich durch rhythmische, unwillkürliche Oszillationen antagonistischer Muskelgruppen aus. Häufig sind sie ein Symptom des Essentiellen Tremors (ET) oder von neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS).

Die Ursache neurodegenerativer Erkrankungen ist bis heute unbekannt. Oft entwickeln sie sich jedoch bereits Jahrzehnte bevor eine klinische Diagnose möglich ist. In dieser Prodromalphase finden sich motorische Frühzeichen, welche z. B. einem IPS vorausgehen. Die Prodromalphase stellt einen Fokus intensiver Forschungen dar. In dieser sollen Prodromalmarker (PM) identifiziert werden, mit deren Hilfe es langfristig möglich sein soll, Personen mit einem erhöhten Risiko für neurodegenerative Erkrankungen von Gesunden zu unterscheiden, um somit noch vor manifesten motorischen Symptomen sinnvolle therapeutische Strategien einleiten zu können.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Frage, ob sich ein diskreter Tremor, welcher möglicherweise als leichte Form eines ET dem IPS vorausgeht, mit Hilfe der Archimedesspirale - einem einfachen, in der klinischen Phase etablierten und validierten Werkzeug - bei Personen detektieren lässt, welche PM für neurodegenerative Erkrankungen aufweisen und somit ebenfalls als Früherkennungsmarker dienen könnte.

In die Analysen gingen die Daten von 1102 Probanden der Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration (TREND-Studie) ein, von denen 435 einen oder mehrere der PM Depression, REM-Schlafstörung und Hyposmie zeigten. Die Probanden wurden anhand der Zahl vorhandener PM – keine, ein, zwei oder mehr PM (0 PM, 1 PM, 2+ PM) - in Subgruppen eingeteilt.

Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Probanden mit verschiedenen PM hinsichtlich den Ergebnissen der Archimedesspirale, eines

weiteren motorischen Tests (UPDRS Teil III) und dem Vorhandensein tremor-relevanter Erkrankungen oder der Einnahme tremor-relevanter Medikamente. Dies war unabhängig von der Qualität und Quantität der PM.

Hinsichtlich der Gesamtpunktzahl des Mini Mental State Examination-Tests (MMSE), welcher kognitive Beeinträchtigungen misst, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen allen Probandengruppen. Dies lässt sich dahingehend werten, dass Menschen mit beginnenden kognitiven Defiziten schneller überfordert sind, motorische Aufgabenstellungen zu begreifen und umzusetzen. Auch bezüglich der Gesamtpunktzahl in Beck's Depressions-Inventar (BDI), einem Depressionsfragebogen, ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen allen Probandengruppen. Da die Depression einen der PM in TREND darstellt, die mit Hilfe des BDIs erfasst wurde, spiegeln diese Ergebnisse vermutlich die Gruppeneinteilung von TREND wider.

Des Weiteren ergaben sich keine positiven Korrelationen zwischen dem Gesamtscore der Archimedesspirale und der Qualität oder Quantität der PM, den psychologischen Tests sowie tremor-relevanten Erkrankungen oder Medikationen. Lediglich zwischen der Archimedesspirale und den tremor-relevanten Items des motorischen Tests (UPDRS Teil III) für Halte- und Aktionstremores ergab sich ein mittelstarker Zusammenhang. Dies bestätigt, dass beide Skalen Aktions- und Haltetremores messen und zeigt die Sinnhaftigkeit und Bedeutung ihres Gebrauchs in der klinischen Phase neurodegenerativer Erkrankungen.

Die vorliegenden Befunde lassen darauf schließen, dass entweder die Archimedesspirale in der von uns untersuchten und postulierten Prodromalphase nicht sensitiv genug ist, um subtile Veränderungen in Richtung eines Aktionstremors detektieren zu können oder dass sich die Beobachtung, dass ein ET einem IPS vorausgehen kann, in unserer Probandengruppe derzeit nicht bestätigen lässt.

Trotz der hier präsentierten – relevanten - Negativbefunde stellt die vorliegende Dissertation den Ausgangspunkt für weitere Studien zum Thema Tremor und Tremorfrüherkennung in der Prodromalphase dar. Unseres Wissens nach ist

dies die erste Arbeit, welche der Frage nachging, inwieweit Tremores in der Prodromalphase neurodegenerativer Erkrankungen nachweisbar sind.

Im Rahmen der prospektiv angelegten TREND-Studie wird es möglich sein, die hier aufgeworfenen Thesen longitudinal im Verlauf erneut zu evaluieren, sowie weiterführenden Fragen im Längsschnitt wie auch unter Zuhilfenahme quantitativer Messmethoden zu untersuchen. Es sind gerade longitudinale Untersuchungen, welche das Potential bergen, neues Wissen zu schaffen und das Auftreten von Tremores vor der klinischen Phase genauer erforschen zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Elble R. and Deuschl G., *Milestones in tremor research*. *Mov Disord*, 2011. **26**(6): p. 1096-105.
2. *Leitlinien Tremor*, D.G.f. Neurologie and G. Deuschl, Editors. 09/20012 - gültig bis 12/2015: AWMF-Registernr. 030/011
3. Baumann C.R., *Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012. **18 Suppl 1**: p. S90-2.
4. Raethjen J. and Deuschl G., *Tremor*. *Curr Opin Neurol*, 2009. **22**(4): p. 400-5.
5. Louis E.D., Ottman R., and Hauser W.A., *How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world*. *Mov Disord*, 1998. **13**(1): p. 5-10.
6. Botzel K., Tronnier V., and Gasser T., *The differential diagnosis and treatment of tremor*. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. **111**(13): p. 225-35; quiz 236.
7. Hufschmidt A. and Amtage F., *Neurologie compact : für Klinik und Praxis*. 6., überarb. u. erw. Aufl. ed. 2013, Stuttgart [u.a.]: Thieme. 950.
8. Louis E.D., *Clinical practice. Essential tremor*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(12): p. 887-91.
9. Applegate L.M. and Louis E.D., *Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005. **11**(6): p. 399-402.
10. Louis E.D., Ford B., Frucht S., Rabinowitz D., and Ottman R., *Evidence for familial aggregation of tremor in normal individuals*. *Neurology*, 2001. **57**(1): p. 110-4.
11. Deuschl G. and Elble R., *Essential tremor--neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET*. *Mov Disord*, 2009. **24**(14): p. 2033-41.
12. Deuschl G., Raethjen J., Lindemann M., and Krack P., *The pathophysiology of tremor*. *Muscle Nerve*, 2001. **24**(6): p. 716-35.
13. Raethjen J., Lindemann M., Schmaljohann H., Wenzelburger R., Pfister G., and Deuschl G., *Multiple oscillators are causing parkinsonian and essential tremor*. *Mov Disord*, 2000. **15**(1): p. 84-94.
14. Deuschl G., Bain P., and Brin M., *Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor*. *Movement Disorders*, 1998. **13**(S3): p. 2-23.
15. Oertel W.H., Deuschl G., and Poewe W., *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. 2012: Thieme Stuttgart.
16. Bain P.G., Findley L.J., Atchison P., Behari M., Vidailhet M., Gresty M., Rothwell J.C., Thompson P.D., and Marsden C.D., *Assessing tremor severity*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993. **56**(8): p. 868-73.
17. Gironell A., Martinez-Corral M., Pagonabarraga J., and Kulisevsky J., *The Glass scale: a simple tool to determine severity in essential tremor*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010. **16**(6): p. 412-4.
18. Martinez-Martin P., Jimenez-Jimenez F.J., Carroza Garcia E., Alonso-Navarro H., Rubio L., Calleja P., Diaz-Sanchez M., and Benito-Leon J., *Most of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) psychometric properties resulted in satisfactory values*. *J Clin Epidemiol*, 2010. **63**(7): p. 767-73.

19. Troster A.I., Pahwa R., Fields J.A., Tanner C.M., and Lyons K.E., *Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation*. Parkinsonism Relat Disord, 2005. **11**(6): p. 367-73.
20. Fahn S., Tolosa E., and Concepcion M., *Clinical Rating Scale for Tremor*, in *Parkinson's disease and movement disorders*, J. Jankovic and E. Tolosa, Editors. 1993, Williams and Wilkins: Baltimore. p. 271-280.
21. Elble R., Bain P., Forjaz M.J., Haubenberger D., Testa C., Goetz C.G., Leentjens A.F., Martinez-Martin P., Pavy-Le Traon A., Post B., Sampaio C., Stebbins G.T., Weintraub D., and Schrag A., *Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations*. Mov Disord, 2013. **28**(13): p. 1793-800.
22. Stacy M.A., Elble R.J., Ondo W.G., Wu S.-C., and Hulihan J., *Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale in essential tremor*. Movement Disorders, 2007. **22**(6): p. 833-838.
23. Rajput A.H., Offord K.P., Beard C.M., and Kurland L.T., *Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984. **47**(5): p. 466-70.
24. Elble R.J., *What is essential tremor?* Curr Neurol Neurosci Rep, 2013. **13**(6): p. 353.
25. Deuschl G., Wenzelburger R., Loffler K., Raethjen J., and Stolze H., *Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor*. Brain, 2000. **123 ( Pt 8)**: p. 1568-80.
26. Leegwater-Kim J., Louis E.D., Pullman S.L., Floyd A.G., Borden S., Moskowitz C.B., and Honig L.S., *Intention tremor of the head in patients with essential tremor*. Mov Disord, 2006. **21**(11): p. 2001-5.
27. Hellwig B., Mund P., Schelter B., Guschlbauer B., Timmer J., and Lucking C.H., *A longitudinal study of tremor frequencies in Parkinson's disease and essential tremor*. Clin Neurophysiol, 2009. **120**(2): p. 431-5.
28. Knudsen K., Lorenz D., and Deuschl G., *A clinical test for the alcohol sensitivity of essential tremor*. Mov Disord, 2011. **26**(12): p. 2291-5.
29. Llinas R. and Yarom Y., *Electrophysiology of mammalian inferior olivary neurones in vitro. Different types of voltage-dependent ionic conductances*. J Physiol, 1981. **315**: p. 549-67.
30. Llinas R.R., *The olivo-cerebellar system: a key to understanding the functional significance of intrinsic oscillatory brain properties*. Front Neural Circuits, 2013. **7**: p. 96.
31. Jahnsen H. and Llinas R., *Ionic basis for the electro-responsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurones in vitro*. J Physiol, 1984. **349**: p. 227-47.
32. Jenkins I.H., Bain P.G., Colebatch J.G., Thompson P.D., Findley L.J., Frackowiak R.S., Marsden C.D., and Brooks D.J., *A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections*. Ann Neurol, 1993. **34**(1): p. 82-90.
33. Colebatch J.G., Findley L.J., Frackowiak R.S., Marsden C.D., and Brooks D.J., *Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor*. Lancet, 1990. **336**(8722): p. 1028-30.
34. Raethjen J., Govindan R.B., Kopper F., Muthuraman M., and Deuschl G., *Cortical involvement in the generation of essential tremor*. J Neurophysiol, 2007. **97**(5): p. 3219-28.
35. Pedrosa D.J., Reck C., Florin E., Pauls K.A., Maarouf M., Wojtecki L., Dafsari H.S., Sturm V., Schnitzler A., Fink G.R., and Timmermann L., *Essential tremor and tremor in Parkinson's disease are associated with distinct 'tremor clusters' in the ventral thalamus*. Exp Neurol, 2012. **237**(2): p. 435-43.

36. Berg D., Postuma R.B., Bloem B., Chan P., Dubois B., Gasser T., Goetz C.G., Halliday G.M., Hardy J., Lang A.E., Litvan I., Marek K., Obeso J., Oertel W., Olanow C.W., Poewe W., Stern M., and Deuschl G., *Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2014. **29**(4): p. 454-62.
37. Raethjen J. and Deuschl G., *The oscillating central network of Essential tremor*. *Clin Neurophysiol*, 2012. **123**(1): p. 61-4.
38. Twelves D., Perkins K.S., and Counsell C., *Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2003. **18**(1): p. 19-31.
39. Parkinson J., *An essay on the shaking palsy. 1817*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2002. **14**(2): p. 223-36; discussion 222.
40. Bonduelle M., *Charcot. Dates. Legend and reality*. *Hist Sci Med*, 1994. **28**(4): p. 289-95.
41. Teive H.A., Zavala J.A., Iwamoto F.M., Sa D., Carraro H., Jr., and Werneck L.C., *Contributions of Charcot and Marsden to the development of movement disorders in the 19th and 20th centuries*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2001. **59**(3-a): p. 633-6.
42. Gowers R., *A manual of diseases of the nervous system*. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1887. **14**: p. 123-125.
43. Hughes A.J., Daniel S.E., Ben-Shlomo Y., and Lees A.J., *The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service*. *Brain*, 2002. **125**(Pt 4): p. 861-70.
44. Hawkes C.H., *The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it?* *Mov Disord*, 2008. **23**(13): p. 1799-807.
45. Morrish P.K., Rakshi J.S., Bailey D.L., Sawle G.V., and Brooks D.J., *Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998. **64**(3): p. 314-9.
46. Segura-Aguilar J. and Kostrzewa R.M., *Neurotoxin Mechanisms and Processes Relevant to Parkinson's Disease: An Update*. *Neurotox Res*, 2015.
47. von Campenhausen S., Bornschein B., Wick R., Botzel K., Sampaio C., Poewe W., Oertel W., Siebert U., Berger K., and Dodel R., *Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005. **15**(4): p. 473-90.
48. Abdullah R., Basak I., Patil K.S., Alves G., Larsen J.P., and Moller S.G., *Parkinson's disease and age: The obvious but largely unexplored link*. *Exp Gerontol*, 2014.
49. de Rijk M.C., Breteler M.M., Graveland G.A., Ott A., Grobbee D.E., van der Meche F.G., and Hofman A., *Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study*. *Neurology*, 1995. **45**(12): p. 2143-6.
50. Diem-Zangerl A., Seppi K., Wenning G.K., Trinka E., Ransmayr G., Oberaigner W., and Poewe W., *Mortality in Parkinson's disease: a 20-year follow-up study*. *Mov Disord*, 2009. **24**(6): p. 819-25.
51. Bartolic A., Pirtosek Z., Rozman J., and Ribaric S., *Tremor amplitude and tremor frequency variability in Parkinson's disease is dependent on activity and synchronisation of central oscillators in basal ganglia*. *Med Hypotheses*, 2010. **74**(2): p. 362-5.
52. Fekete R. and Li J., *Clinical differentiation of essential tremor and Parkinson's disease*. *Clin Med Insights Case Rep*, 2013. **6**: p. 67-74.
53. Raethjen J., Pohle S., Govindan R.B., Morsnowski A., Wenzelburger R., and Deuschl G., *Parkinsonian action tremor: interference with object manipulation and lacking levodopa response*. *Exp Neurol*, 2005. **194**(1): p. 151-60.

54. Delong M.R., Georgopoulos A.P., Crutcher M.D., Mitchell S.J., Richardson R.T., and Alexander G.E., *Functional organization of the basal ganglia: contributions of single-cell recording studies*. Ciba Found Symp, 1984. **107**: p. 64-82.
55. Benamer H.T., Oertel W.H., Patterson J., Hadley D.M., Pogarell O., Hoffken H., Gerstner A., and Grosset D.G., *Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations*. Mov Disord, 2003. **18**(9): p. 977-84.
56. Timmermann L., Gross J., Dirks M., Volkmann J., Freund H.J., and Schnitzler A., *The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor*. Brain, 2003. **126**(Pt 1): p. 199-212.
57. Volkmann J., Joliot M., Mogilner A., Ioannides A.A., Lado F., Fazzini E., Ribary U., and Llinas R., *Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography*. Neurology, 1996. **46**(5): p. 1359-70.
58. Benninger D.H., Thees S., Kollias S.S., Bassetti C.L., and Waldvogel D., *Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor*. J Neurol, 2009. **256**(2): p. 256-63.
59. Brittain J.S., Cagnan H., Mehta A.R., Saifee T.A., Edwards M.J., and Brown P., *Distinguishing the central drive to tremor in Parkinson's disease and essential tremor*. J Neurosci, 2015. **35**(2): p. 795-806.
60. Muthuraman M., Heute U., Arning K., Anwar A.R., Elble R., Deuschl G., and Raethjen J., *Oscillating central motor networks in pathological tremors and voluntary movements. What makes the difference?* Neuroimage, 2012. **60**(2): p. 1331-9.
61. Raethjen J., Govindan R.B., Muthuraman M., Kopper F., Volkmann J., and Deuschl G., *Cortical correlates of the basic and first harmonic frequency of Parkinsonian tremor*. Clin Neurophysiol, 2009. **120**(10): p. 1866-72.
62. Wang S., Aziz T.Z., Stein J.F., Bain P.G., and Liu X., *Physiological and harmonic components in neural and muscular coherence in Parkinsonian tremor*. Clin Neurophysiol, 2006. **117**(7): p. 1487-98.
63. Sapir N., Karasik R., Havlin S., Simon E., and Hausdorff J.M., *Detecting scaling in the period dynamics of multimodal signals: application to Parkinsonian tremor*. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys, 2003. **67**(3 Pt 1): p. 031903.
64. Helmich R.C., Toni I., Deuschl G., and Bloem B.R., *The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013. **13**(9): p. 378.
65. Benito-Leon J., *Essential tremor: a neurodegenerative disease?* Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2014. **4**: p. 252.
66. Benito-Leon J., *Essential tremor: one of the most common neurodegenerative diseases?* Neuroepidemiology, 2011. **36**(2): p. 77-8.
67. Louis E.D., *Essential tremor: from bedside to bench and back to bedside*. Curr Opin Neurol, 2014. **27**(4): p. 461-7.
68. Jhunjhunwala K. and Pal P.K., *The Non-motor Features of Essential Tremor: A Primary Disease Feature or Just a Secondary Phenomenon?* Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2014. **4**: p. 255.
69. Louis E.D., Honig L.S., Vonsattel J.P., Maraganore D.M., Borden S., and Moskowitz C.B., *Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study*. Arch Neurol, 2005. **62**(6): p. 1004-7.
70. Axelrad J.E., Louis E.D., Honig L.S., Flores I., Ross G.W., Pahwa R., Lyons K.E., Faust P.L., and Vonsattel J.P., *Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study*. Arch Neurol, 2008. **65**(1): p. 101-7.
71. Louis E.D., Lee M., Babij R., Ma K., Cortes E., Vonsattel J.P., and Faust P.L., *Reduced Purkinje cell dendritic arborization and loss of dendritic spines in essential tremor*. Brain, 2014. **137**(Pt 12): p. 3142-8.

72. Louis E.D., Vonsattel J.P., Honig L.S., Ross G.W., Lyons K.E., and Pahwa R., *Neuropathologic findings in essential tremor*. *Neurology*, 2006. **66**(11): p. 1756-9.
73. Louis E.D., Faust P.L., Ma K.J., Yu M., Cortes E., and Vonsattel J.P., *Torpedoes in the cerebellar vermis in essential tremor cases vs. controls*. *Cerebellum*, 2011. **10**(4): p. 812-9.
74. Louis E.D., Yi H., Erickson-Davis C., Vonsattel J.P., and Faust P.L., *Structural study of Purkinje cell axonal torpedoes in essential tremor*. *Neurosci Lett*, 2009. **450**(3): p. 287-91.
75. Cerasa A., Passamonti L., Novellino F., Salsone M., Gioia M.C., Morelli M., Paglionico S., Giofre L., Arabia G., and Quattrone A., *Fronto-parietal overactivation in patients with essential tremor during Stroop task*. *Neuroreport*, 2010. **21**(2): p. 148-51.
76. Quattrone A., Cerasa A., Messina D., Nicoletti G., Hagberg G.E., Lemieux L., Novellino F., Lanza P., Arabia G., and Salsone M., *Essential head tremor is associated with cerebellar vermis atrophy: a volumetric and voxel-based morphometry MR imaging study*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. **29**(9): p. 1692-7.
77. Bagepally B.S., Bhatt M.D., Chandran V., Saini J., Bharath R.D., Vasudev M.K., Prasad C., Yadav R., and Pal P.K., *Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3T MRI*. *J Neuroimaging*, 2012. **22**(3): p. 275-8.
78. Passamonti L., Cerasa A., and Quattrone A., *Neuroimaging of Essential Tremor: What is the Evidence for Cerebellar Involvement?* *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2012. **2**.
79. Amano S., Kegelmeyer D., and Hong S.L., *Rethinking energy in parkinsonian motor symptoms: a potential role for neural metabolic deficits*. *Front Syst Neurosci*, 2014. **8**: p. 242.
80. Hunn B.H., Cragg S.J., Bolam J.P., Spillantini M.G., and Wade-Martins R., *Impaired intracellular trafficking defines early Parkinson's disease*. *Trends Neurosci*, 2015.
81. Fearnley J.M. and Lees A.J., *Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity*. *Brain*, 1991. **114 ( Pt 5)**: p. 2283-301.
82. Ehringer H. and Hornykiewicz O., *Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system*. *Klin Wochenschr*, 1960. **38**: p. 1236-9.
83. Demchuk N.D. and Shutov A.A., *Correction of motor and affective symptoms of parkinsonism by selective serotonin reuptake inhibition antidepressant*. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2008. **108**(9): p. 29-35.
84. Ozansoy M. and Başak A.N., *The Central Theme of Parkinson's Disease:  $\alpha$ -Synuclein*. *Molecular Neurobiology*, 2013. **47**(2): p. 460-465.
85. Perez R.G. and Hastings T.G., *Could a loss of alpha-synuclein function put dopaminergic neurons at risk?* *J Neurochem*, 2004. **89**(6): p. 1318-24.
86. Tanner C.M. and Goldman S.M., *Epidemiology of Parkinson's disease*. *Neurol Clin*, 1996. **14**(2): p. 317-35.
87. de Rijk M.C., Launer L.J., Berger K., Breteler M.M., Dartigues J.F., Baldereschi M., Fratiglioni L., Lobo A., Martinez-Lage J., Trenkwalder C., and Hofman A., *Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology*, 2000. **54**(11 Suppl 5): p. S21-3.
88. Kröhnert S., Medicus F., and Klingholz R., *Die demografische Lage der Nation. Wie zukunftsfähig sind Deutschlands Regionen?* 2006, München.

89. Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., Kiebertz K., Marshall F.J., Ravina B.M., Schifitto G., Siderowf A., and Tanner C.M., *Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030*. Neurology, 2007. **68**(5): p. 384-6.
90. Luck T., Lupp M., Sieber J., Schomerus G., Werner P., König H.H., and Riedel-Heller S.G., *Attitudes of the German general population toward early diagnosis of dementia--results of a representative telephone survey*. PLoS One, 2012. **7**(11): p. e50792.
91. Lang A.E. and Lozano A.M., *Parkinson's disease. Second of two parts*. N Engl J Med, 1998. **339**(16): p. 1130-43.
92. Lacerte A., Chouinard S., Jodoin N., Bernard G., Rouleau G.A., and Panisset M., *Increased Prevalence of Non-motor Symptoms in Essential Tremor*. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2014. **4**: p. 162.
93. Louis E.D., Rios E., Pellegrino K.M., Jiang W., Factor-Litvak P., and Zheng W., *Higher blood harmaline (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) concentrations correlate with lower olfactory scores in essential tremor*. Neurotoxicology, 2008. **29**(3): p. 460-5.
94. Miller K.M., Okun M.S., Fernandez H.F., Jacobson C.E.t., Rodriguez R.L., and Bowers D., *Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor*. Mov Disord, 2007. **22**(5): p. 666-72.
95. Louis E.D., Benito-Leon J., and Bermejo-Pareja F., *Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study*. Eur J Neurol, 2007. **14**(10): p. 1138-46.
96. Louis E.D., Huey E.D., Gerbin M., and Viner A.S., *Depressive traits in essential tremor: impact on disability, quality of life, and medication adherence*. Eur J Neurol, 2012. **19**(10): p. 1349-54.
97. Dogu O., Louis E.D., Sevim S., Kaleagasi H., and Aral M., *Clinical characteristics of essential tremor in Mersin, Turkey--a population-based door-to-door study*. J Neurol, 2005. **252**(5): p. 570-4.
98. Benito-Leon J. and Louis E.D., *Essential tremor: emerging views of a common disorder*. Nat Clin Pract Neurol, 2006. **2**(12): p. 666-78; quiz 2p following 691.
99. Leentjens A.F., Van den Akker M., Metsemakers J.F., Lousberg R., and Verhey F.R., *Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study*. Mov Disord, 2003. **18**(4): p. 414-8.
100. Ross G.W., Petrovitch H., Abbott R.D., Tanner C.M., Popper J., Masaki K., Launer L., and White L.R., *Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2008. **63**(2): p. 167-73.
101. Berg D., Seppi K., Behnke S., Liepelt I., Schweitzer K., Stockner H., Wollenweber F., Gaenslen A., Mahlknecht P., Spiegel J., Godau J., Huber H., Surljies K., Kiechl S., Bentele M., Gasperi A., Schubert T., Hiry T., Probst M., Schneider V., Klenk J., Sawires M., Willeit J., Maetzler W., Fassbender K., Gasser T., and Poewe W., *Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons*. Arch Neurol, 2011. **68**(7): p. 932-7.
102. Adler C.H., Hentz J.G., Shill H.A., Sabbagh M.N., Driver-Dunckley E., Evidente V.G., Jacobson S.A., Beach T.G., Boeve B., and Caviness J.N., *Probable RBD is increased in Parkinson's disease but not in essential tremor or restless legs syndrome*. Parkinsonism Relat Disord, 2011. **17**(6): p. 456-8.
103. Cochen De Cock V. and Arnulf I., *REM sleep behavior disorders and their characteristics in Parkinson's disease*. Rev Neurol (Paris), 2008. **164**(8-9): p. 683-91.

104. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M., Fantini M.L., Massicotte-Marquez J., and Montplaisir J., *Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder*. *Neurology*, 2009. **72**(15): p. 1296-300.
105. Liepelt-Scarfone I., Behnke S., Godau J., Schweitzer K.J., Wolf B., Gaenslen A., and Berg D., *Relation of risk factors and putative premotor markers for Parkinson's disease*. *J Neural Transm*, 2011. **118**(4): p. 579-85.
106. Ross G.W., Abbott R.D., Petrovitch H., Tanner C.M., and White L.R., *Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012. **18 Suppl 1**: p. S199-202.
107. Postuma R.B., Gagnon J.F., and Montplaisir J., *Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. **81**(9): p. 1008-13.
108. Gaenslen A., Wurster I., Brockmann K., Huber H., Godau J., Faust B., Lerche S., Eschweiler G.W., Maetzler W., and Berg D., *Prodromal features for Parkinson's disease--baseline data from the TREND study*. *Eur J Neurol*, 2014. **21**(5): p. 766-72.
109. Hasmann S.E., Berg D., Hobert M.A., Weiss D., Lindemann U., Streffer J., Liepelt-Scarfone I., and Maetzler W., *Instrumented functional reach test differentiates individuals at high risk for Parkinson's disease from controls*. *Front Aging Neurosci*, 2014. **6**: p. 286.
110. Maetzler W., Mancini M., Liepelt-Scarfone I., Muller K., Becker C., van Lummel R.C., Ainsworth E., Hobert M., Streffer J., Berg D., and Chiari L., *Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease*. *PLoS One*, 2012. **7**(3): p. e32240.
111. Hasmann S.E., *Quantitative Tests des statischen Gleichgewichts in der Prodromalphase des Parkinson-Syndroms*, in *Medizinische Fakultät, Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegeneration*. 2015, Medizinische Dissertationsschrift Eberhard Karls Universität Tübingen.
112. Maetzler W. and Hausdorff J.M., *Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2012. **27**(5): p. 627-33.
113. Schrag A., Horsfall L., Walters K., Noyce A., and Petersen I., *Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study*. *Lancet Neurol*, 2015. **14**(1): p. 57-64.
114. Mirelman A., Gurevich T., Giladi N., Bar-Shira A., Orr-Urtreger A., and Hausdorff J.M., *Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation*. *Ann Neurol*, 2011. **69**(1): p. 193-7.
115. Coria F., Gimenez-Garcia M., Samaranch L., Mora F.J., Sampol-Bas C., and Pastor P., *Nigrostriatal dopaminergic function in subjects with isolated action tremor*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012. **18**(1): p. 49-53.
116. Jankovic J., Contant C., and Perlmutter J., *Essential tremor and PD*. *Neurology*, 1993. **43**(7): p. 1447-9.
117. Isaias I.U., Canesi M., Benti R., Gerundini P., Cilia R., Pezzoli G., and Antonini A., *Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor*. *Nucl Med Commun*, 2008. **29**(4): p. 349-53.
118. Antonini A. and Isaias I.U., *Imaging evidence supports a link between essential tremor and Parkinson's disease*. *Nucl Med Commun*, 2009. **30**(2): p. 93-4.
119. Wurster I., Abaza A., Brockmann K., Liepelt-Scarfone I., and Berg D., *Parkinson's disease with and without preceding essential tremor-similar phenotypes: a pilot study*. *J Neurol*, 2014. **261**(5): p. 884-8.
120. Shahed J. and Jankovic J., *Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007. **13**(2): p. 67-76.

121. Koller W.C., Busenbark K., and Miner K., *The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group.* Ann Neurol, 1994. **35**(6): p. 717-23.
122. Geraghty J.J., Jankovic J., and Zetuský W.J., *Association between essential tremor and Parkinson's disease.* Ann Neurol, 1985. **17**(4): p. 329-33.
123. Rocca W.A., Bower J.H., Ahlskog J.E., Elbaz A., Grossardt B.R., McDonnell S.K., Schaid D.J., and Maraganore D.M., *Increased risk of essential tremor in first-degree relatives of patients with Parkinson's disease.* Mov Disord, 2007. **22**(11): p. 1607-14.
124. Tanner C.M., Goldman S.M., Lyons K.E., Aston D.A., Tetrud J.W., Welsh M.D., Langston J.W., and Koller W.C., *Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology.* Neurology, 2001. **57**(8): p. 1389-91.
125. Louis E.D. and Frucht S.J., *Prevalence of essential tremor in patients with Parkinson's disease vs. Parkinson-plus syndromes.* Mov Disord, 2007. **22**(10): p. 1402-7.
126. Benito-Leon J., Louis E.D., and Bermejo-Pareja F., *Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(4): p. 423-5.
127. Tan E.K., Lee S.S., Fook-Chong S., and Lum S.Y., *Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease.* Mov Disord, 2008. **23**(7): p. 993-7.
128. Berg D., Godau J., Seppi K., Behnke S., Liepelt-Scarfone I., Lerche S., Stockner H., Gaenslen A., Mahlkecht P., Huber H., Sruļijes K., Klenk J., Fassbender K., Maetzler W., and Poewe W., *The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease.* Eur J Neurol, 2013. **20**(1): p. 102-8.
129. Berg D., Marek K., Ross G.W., and Poewe W., *Defining at-risk populations for Parkinson's disease: Lessons from ongoing studies.* Movement Disorders, 2012. **27**(5): p. 656-665.
130. Berg D., *Is pre-motor diagnosis possible? The European experience.* Parkinsonism Relat Disord, 2012. **18 Suppl 1**: p. S195-8.
131. Baek J.H., Kinrys G., and Nierenberg A.A., *Lithium tremor revisited: pathophysiology and treatment.* Acta Psychiatr Scand, 2014. **129**(1): p. 17-23.
132. Worresch J., *Trainingseffekte eines moderaten Ausdauertrainings bei älteren depressiven Patienten in Medizinische Universitätsklinik Abteilung V Sportmedizin.* 2011, Medizinische Dissertationsschrift Eberhard Karls Universität Tübingen.
133. Steffen E., *Trainingseffekte eines moderaten Ausdauertrainings bei älteren depressiven Patienten auf spiroergometrische und isokinetische Variablen in Medizinische Universitätsklinik Abteilung V Sportmedizin.* 2014, Medizinische Dissertationsschrift Eberhard Karls Universität Tübingen.
134. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., and Erbaugh J., *An inventory for measuring depression.* Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.
135. Kuhner C., Burger C., Keller F., and Hautzinger M., *Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples.* Nervenarzt, 2007. **78**(6): p. 651-6.
136. Sheikh J.I., Yesavage J.A., Brooks J.O., 3rd, Friedman L., Gratzinger P., Hill R.D., Zadeik A., and Crook T., *Proposed factor structure of the Geriatric Depression Scale.* Int Psychogeriatr, 1991. **3**(1): p. 23-8.
137. Yesavage J.A., Brink T.L., Rose T.L., Lum O., Huang V., Adey M., and Leirer V.O., *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report.* J Psychiatr Res, 1982. **17**(1): p. 37-49.

138. Bech P., Rasmussen N.A., Olsen L.R., Noerholm V., and Abildgaard W., *The sensitivity and specificity of the Major Depression Inventory, using the Present State Examination as the index of diagnostic validity*. Journal of Affective Disorders, 2001. **66**(2–3): p. 159-164.
139. Olsen L.R., Jensen D.V., Noerholm V., Martiny K., and Bech P., *The internal and external validity of the Major Depression Inventory in measuring severity of depressive states*. Psychol Med, 2003. **33**(2): p. 351-6.
140. Kaneda H., Maeshima K., Goto N., Kobayakawa T., Ayabe-Kanamura S., and Saito S., *Decline in taste and odor discrimination abilities with age, and relationship between gustation and olfaction*. Chem Senses, 2000. **25**(3): p. 331-7.
141. Fusari A. and Molina J.A., *Sense of smell, physiological ageing and neurodegenerative diseases: II. Ageing and neurodegenerative diseases*. Rev Neurol, 2009. **49**(7): p. 363-9.
142. Hüttenbrink K.-B., Hummel T., Berg D., Gasser T., and Hähner A., *Riechstörungen: Häufig im Alter und wichtiges Frühsymptom neurodegenerativer Erkrankungen*. Dtsch Arztebl International, 2013. **110**(1-2): p. 1-7.
143. Damm M., Temmel A., Welge-Lussen A., Eckel H.E., Kreft M.P., Klusmann J.P., Gudziol H., Huttenbrink K.B., and Hummel T., *Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland*. Hno, 2004. **52**(2): p. 112-20.
144. Forster G., Damm M., Gudziol H., Hummel T., Huttenbrink K.B., Just T., Muttray A., Seeber H., Temmel A., and Welge-Lussen A., *Olfactory dysfunction. Epidemiology, pathophysiological classification, diagnosis and therapy*. Hno, 2004. **52**(8): p. 679-84.
145. Hummel T., Kobal G., Gudziol H., and Mackay-Sim A., *Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2007. **264**(3): p. 237-43.
146. Hummel T., Konnerth C.G., Rosenheim K., and Kobal G., *Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2001. **110**(10): p. 976-81.
147. Hummel T., Sekinger B., Wolf S.R., Pauli E., and Kobal G., *'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold*. Chem Senses, 1997. **22**(1): p. 39-52.
148. Stiasny-Kolster K., Mayer G., Schafer S., Moller J.C., Heinzel-Gutenbrunner M., and Oertel W.H., *The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument*. Mov Disord, 2007. **22**(16): p. 2386-93.
149. Bubrick E.J., Yazdani S., and Pavlova M.K., *Beyond standard polysomnography: advantages and indications for use of extended 10-20 EEG montage during laboratory sleep study evaluations*. Seizure, 2014. **23**(9): p. 699-702.
150. Goetz C.G., Tilley B.C., Shaftman S.R., Stebbins G.T., Fahn S., Martinez-Martin P., Poewe W., Sampaio C., Stern M.B., Dodel R., Dubois B., Holloway R., Jankovic J., Kulisevsky J., Lang A.E., Lees A., Leurgans S., LeWitt P.A., Nyenhuis D., Olanow C.W., Rascol O., Schrag A., Teresi J.A., van Hilten J.J., and LaPelle N., *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results*. Mov Disord, 2008. **23**(15): p. 2129-70.

151. Maetzler W., Ellerbrock M., Heger T., Sass C., Berg D., and Reilmann R., *Digitomotography in Parkinson's disease: a cross-sectional and longitudinal study*. PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0123914.
152. Tiffin J. and Asher E.J., *The Purdue pegboard; norms and studies of reliability and validity*. J Appl Psychol, 1948. **32**(3): p. 234-47.
153. Morris J.C., Mohs R.C., Rogers H., Fillenbaum G., and Heyman A., *Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease*. Psychopharmacol Bull, 1988. **24**(4): p. 641-52.
154. Folstein M.F., Folstein S.E., and McHugh P.R., *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
155. Archimedes and Czwalina A., *Über Spiralen*. Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften. Vol. 201. 1922, Leipzig: Akad. Verlagsges. 71.
156. Fahn S., Tolosa E., and Concepcion M., *Clinical Rating Scale for Tremor, in Parkinson's disease and movement disorders* J. Jankovic and E. Tolosa, Editors. 1993, Williams and Wilkins: Baltimore. p. 271-280.
157. Martinez-Martin P., Gil-Nagel A., Gracia L.M., Gomez J.B., Martinez-Sarries J., and Bermejo F., *Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group*. Mov Disord, 1994. **9**(1): p. 76-83.
158. Horak F.B., Dimitrova D., and Nutt J.G., *Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's disease*. Exp Neurol, 2005. **193**(2): p. 504-21.
159. Rinker J.R., 2nd, Salter A.R., Walker H., Amara A., Meador W., and Cutter G.R., *Prevalence and characteristics of tremor in the NARCOMS multiple sclerosis registry: a cross-sectional survey*. BMJ Open, 2015. **5**(1): p. e006714.
160. Maetzler W., *Die Prodromalphase des idiopathischen Parkinson-Syndroms*. Psychiatrie & Neurologie, 2011: p. 13-15.
161. Siderowf A., Jennings D., Eberly S., Oakes D., Hawkins K.A., Ascherio A., Stern M.B., and Marek K., *Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study*. Mov Disord, 2012. **27**(3): p. 406-12.
162. Liepelt-Scarfone I., Gauss K., Maetzler W., Muller K., Bormann C., Fruhmann Berger M., Timmers M., Streffer J., and Berg D., *Evaluation of progression markers in the premotor phase of Parkinson's disease: the progression markers in the premotor phase study*. Neuroepidemiology, 2013. **41**(3-4): p. 174-82.
163. Stern M.B. and Siderowf A., *Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted?* Mov Disord, 2010. **25 Suppl 1**: p. S89-93.
164. Goldman J.G. and Postuma R., *Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease*. Curr Opin Neurol, 2014. **27**(4): p. 434-41.
165. Postuma R.B., Aarsland D., Barone P., Burn D.J., Hawkes C.H., Oertel W., and Ziemssen T., *Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2012. **27**(5): p. 617-26.
166. Tolosa E. and Pont-Sunyer C., *Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 2011. **310**(1-2): p. 4-8.
167. Doty R.L., Reyes P.F., and Gregor T., *Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease*. Brain Res Bull, 1987. **18**(5): p. 597-600.
168. Schiffman S.S., *Taste and smell losses in normal aging and disease*. Jama, 1997. **278**(16): p. 1357-62.
169. Murphy C., Gilmore M.M., Seery C.S., Salmon D.P., and Lasker B.R., *Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 1990. **11**(4): p. 465-9.

170. Brendel M., Pogarell O., Xiong G., Delker A., Bartenstein P., and Rominger A., *Depressive symptoms accelerate cognitive decline in amyloid-positive MCI patients*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(5): p. 716-24.
171. Snowden M.B., Atkins D.C., Steinman L.E., Bell J.F., Bryant L.L., Copeland C., and Fitzpatrick A.L., *Longitudinal Association of Dementia and Depression*. Am J Geriatr Psychiatry, 2014.
172. Gagnon J.F., Vendette M., Postuma R.B., Desjardins C., Massicotte-Marquez J., Panisset M., and Montplaisir J., *Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2009. **66**(1): p. 39-47.
173. Boot B.P., Boeve B.F., Roberts R.O., Ferman T.J., Geda Y.E., Pankratz V.S., Ivnik R.J., Smith G.E., McDade E., Christianson T.J., Knopman D.S., Tangalos E.G., Silber M.H., and Petersen R.C., *Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study*. Ann Neurol, 2012. **71**(1): p. 49-56.
174. Pistacchi M., Gioulis M., Contin F., Sanson F., and Marsala S.Z., *Sleep disturbance and cognitive disorder: epidemiological analysis in a cohort of 263 patients*. Neurol Sci, 2014. **35**(12): p. 1955-62.
175. Donaghy P.C., O'Brien J.T., and Thomas A.J., *Prodromal dementia with Lewy bodies*. Psychol Med, 2014: p. 1-10.
176. Postuma R.B., *Prodromal Parkinson's disease--using REM sleep behavior disorder as a window*. Parkinsonism Relat Disord, 2014. **20 Suppl 1**: p. S1-4.
177. Slow E.J., Postuma R.B., and Lang A.E., *Implications of nocturnal symptoms towards the early diagnosis of Parkinson's disease*. J Neural Transm, 2014. **121 Suppl 1**: p. S49-57.
178. Iranzo A., Molinuevo J.L., Santamaria J., Serradell M., Marti M.J., Valldeoriola F., and Tolosa E., *Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study*. Lancet Neurol, 2006. **5**(7): p. 572-7.
179. Iranzo A., Fernandez-Arcos A., Tolosa E., Serradell M., Molinuevo J.L., Valldeoriola F., Gelpi E., Vilaseca I., Sanchez-Valle R., Llado A., Gaig C., and Santamaria J., *Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e89741.
180. Schenck C.H., Boeve B.F., and Mahowald M.W., *Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series*. Sleep Med, 2013. **14**(8): p. 744-8.
181. Mahowald M.W. and Schenck C.H., *REM sleep behaviour disorder: a marker of synucleinopathy*. Lancet Neurol, 2013. **12**(5): p. 417-9.
182. Gaenslen A., Swid I., Liepelt-Scarfone I., Godau J., and Berg D., *The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease*. Mov Disord, 2011. **26**(4): p. 653-8.
183. Shulman L.M., Gruber-Baldini A.L., Anderson K.E., Fishman P.S., Reich S.G., and Weiner W.J., *The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale*. Arch Neurol, 2010. **67**(1): p. 64-70.
184. Bennett D.A., Shannon K.M., Beckett L.A., Goetz C.G., and Wilson R.S., *Metric properties of nurses' ratings of parkinsonian signs with a modified Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. Neurology, 1997. **49**(6): p. 1580-7.
185. Liepelt-Scarfone I., Lerche S., Behnke S., Godau J., Gaenslen A., Pausch C., Fassbender K., Brockmann K., Srulijes K., Huber H., Wurster I., and Berg D., *Clinical characteristics related to worsening of motor function assessed by the Unified Parkinson's Disease Rating Scale in the elderly population*. J Neurol, 2014.

186. Cosgrove J., Alty J.E., and Jamieson S., *Cognitive impairment in Parkinson's disease*. Postgrad Med J, 2015.
187. Barker R.A. and Williams-Gray C.H., *Mild cognitive impairment and Parkinson's disease--something to remember*. J Parkinsons Dis, 2014. **4**(4): p. 651-6.
188. Balzer-Geldsetzer M., Costa A.S., Kronenburger M., Schulz J.B., Roske S., Spottke A., Wullner U., Klockgether T., Storch A., Schneider C., Riedel O., Wittchen H.U., Seifried C., Hilker R., Schmidt N., Witt K., Deuschl G., Mollenhauer B., Trenkwalder C., Liepelt-Scarfone I., Graber-Sultan S., Berg D., Gasser T., Kalbe E., Bodden M., Oertel W.H., and Dodel R., *Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study (DEMPARK)*. Neuroepidemiology, 2011. **37**(3-4): p. 168-76.
189. Bhalsing K.S., Kumar K.J., Saini J., Yadav R., Gupta A.K., and Pal P.K., *White matter correlates of cognitive impairment in essential tremor*. AJNR Am J Neuroradiol, 2015. **36**(3): p. 448-53.
190. Pan J.J., Lee M., Honig L.S., Vonsattel J.P., Faust P.L., and Louis E.D., *Alzheimer's-related changes in non-demented essential tremor patients vs. controls: links between tau and tremor?* Parkinsonism Relat Disord, 2014. **20**(6): p. 655-8.
191. Bhalsing K.S., Upadhyay N., Kumar K.J., Saini J., Yadav R., Gupta A.K., and Pal P.K., *Association between cortical volume loss and cognitive impairments in essential tremor*. Eur J Neurol, 2014. **21**(6): p. 874-83.
192. Park I.S., Oh Y.S., Lee K.S., Yang D.W., Song I.U., Park J.W., and Kim J.S., *Subtype of Mild Cognitive Impairment in Elderly Patients With Essential Tremor*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2014.
193. Walterfang M. and van de Warrenburg B.P., *Cognitive impairment in "Other" movement disorders: hidden defects and valuable clues*. Mov Disord, 2014. **29**(5): p. 694-703.
194. Docherty M.J. and Burn D.J., *Parkinson's disease dementia*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2010. **10**(4): p. 292-8.
195. Loftus A.M., Bucks R.S., Thomas M., Kane R., Timms C., Barker R.A., and Gasson N., *Retrospective Assessment of Movement Disorder Society Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease*. J Int Neuropsychol Soc, 2015: p. 1-9.
196. Dubois B., Burn D., Goetz C., Aarsland D., Brown R.G., Broe G.A., Dickson D., Duyckaerts C., Cummings J., Gauthier S., Korczyn A., Lees A., Levy R., Litvan I., Mizuno Y., McKeith I.G., Olanow C.W., Poewe W., Sampaio C., Tolosa E., and Emre M., *Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force*. Movement Disorders, 2007. **22**(16): p. 2314-2324.
197. Bazin N. and Bratu L., *Depression in the elderly: prodroma or risk factor for dementia? A critical review of the literature*. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2014. **12**(3): p. 289-97.
198. Lord S., Galna B., Coleman S., Burn D., and Rochester L., *Mild depressive symptoms are associated with gait impairment in early Parkinson's disease*. Mov Disord, 2013. **28**(5): p. 634-9.
199. Braak H., Bohl J.R., Muller C.M., Rub U., de Vos R.A., and Del Tredici K., *Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered*. Mov Disord, 2006. **21**(12): p. 2042-51.
200. Rothgangel S., *Kurzlehrbuch Medizinische Soziologie und Psychologie*. Vol. 2. 2004, Stuttgart: Thieme Verlag.

201. Hemming J.P., Gruber-Baldini A.L., Anderson K.E., Fishman P.S., Reich S.G., Weiner W.J., and Shulman L.M., *Racial and socioeconomic disparities in parkinsonism*. Arch Neurol, 2011. **68**(4): p. 498-503.
202. Hattori N., Fujimoto K., Kondo T., Murata M., and Stacy M., *Patient perspectives on Parkinson's disease therapy in Japan and the United States: results of two patient surveys*. Patient Relat Outcome Meas, 2012. **3**: p. 31-8.
203. Saleh S., Kirk A., Morgan D.G., and Karunanayake C., *Less education predicts anticholinesterase discontinuation in dementia patients*. Can J Neurol Sci, 2013. **40**(5): p. 684-90.
204. Block F. and Dafotakis M., *Drug-induced tremor*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2011. **79**(10): p. 570-5.
205. Minar M. and Valkovic P., *Thyroid-induced worsening of parkinsonian tremor resistant to drugs and subthalamic nucleus deep brain stimulation*. Case Rep Neurol Med, 2014. **2014**: p. 489275.
206. Kronfol Z., Greden J.F., and Zis A.P., *Imipramine-induced tremor: effects of a beta-adrenergic blocking agent*. J Clin Psychiatry, 1983. **44**(6): p. 225-6.
207. Lerche S., Hobert M., Brockmann K., Wurster I., Gaenslen A., Hasmann S., Eschweiler G.W., Maetzler W., and Berg D., *Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Crossectional findings in 992 individuals*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e92878.
208. Berg D., Lang A.E., Postuma R.B., Maetzler W., Deuschl G., Gasser T., Siderowf A., Schapira A.H., Oertel W., Obeso J.A., Olanow C.W., Poewe W., and Stern M., *Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities*. Lancet Neurol, 2013. **12**(5): p. 514-24.
209. Fark T. and Hummel T., *Olfactory disorders: distribution according to age and gender in 3,400 patients*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013. **270**(2): p. 777-9.
210. Sorokowska A., Albrecht E., Haehner A., and Hummel T., *Extended version of the "Sniffin' Sticks" identification test: Test-retest reliability and validity*. J Neurosci Methods, 2015. **243**: p. 111-4.
211. Sinding C., Puschmann L., and Hummel T., *Is the age-related loss in olfactory sensitivity similar for light and heavy molecules?* Chem Senses, 2014. **39**(5): p. 383-90.
212. Cooper C., Sommerlad A., Lyketsos C.G., and Livingston G., *Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis*. Am J Psychiatry, 2015. **172**(4): p. 323-34.
213. Tschanz J.T., Welsh-Bohmer K.A., Lyketsos C.G., Corcoran C., Green R.C., Hayden K., Norton M.C., Zandi P.P., Toone L., West N.A., and Breitner J.C., *Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study*. Neurology, 2006. **67**(2): p. 229-34.
214. Longstaff M.G. and Heath R.A., *Spiral drawing performance as an indicator of fine motor function in people with multiple sclerosis*. Hum Mov Sci, 2006. **25**(4-5): p. 474-91.
215. Papapetropoulos S., Katzen H.L., Scanlon B.K., Guevara A., Singer C., and Levin B.E., *Objective quantification of neuromotor symptoms in Parkinson's disease: implementation of a portable, computerized measurement tool*. Parkinsons Dis, 2010. **2010**: p. 760196.
216. Scanlon B.K., Levin B.E., Nation D.A., Katzen H.L., Guevara-Salcedo A., Singer C., and Papapetropoulos S., *An accelerometry-based study of lower and upper limb tremor in Parkinson's disease*. J Clin Neurosci, 2013. **20**(6): p. 827-30.
217. Barth J., Klucken J., Kugler P., Kammerer T., Steidl R., Winkler J., Hornegger J., and Eskofier B., *Biometric and mobile gait analysis for early diagnosis and therapy monitoring in Parkinson's disease*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2011. **2011**: p. 868-71.

218. Barth J., Sunkel M., Bergner K., Schickhuber G., Winkler J., Klucken J., and Eskofier B., *Combined analysis of sensor data from hand and gait motor function improves automatic recognition of Parkinson's disease*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2012. **2012**: p. 5122-5.
219. Klucken J., Barth J., Kugler P., Schlachetzki J., Henze T., Marxreiter F., Kohl Z., Steidl R., Hornegger J., Eskofier B., and Winkler J., *Unbiased and mobile gait analysis detects motor impairment in Parkinson's disease*. PLoS One, 2013. **8**(2): p. e56956.
220. Klucken J., Barth J., Maertens K., Eskofier B., Kugler P., Steidl R., Hornegger J., and Winkler J., *Mobile biosensor-based gait analysis: a diagnostic and therapeutic tool in Parkinson's disease*. Nervenarzt, 2011. **82**(12): p. 1604-11.
221. Reinfelder S., Durlak F., Barth J., Klucken J., and Eskofier B.M., *Wearable static posturography solution using a novel pressure sensor sole*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2014. **2014**: p. 2973-6.
222. Haubenberger D., Kalowitz D., Nahab F.B., Toro C., Ippolito D., Luckenbaugh D.A., Wittevrongel L., and Hallett M., *Validation of digital spiral analysis as outcome parameter for clinical trials in essential tremor*. Mov Disord, 2011. **26**(11): p. 2073-80.
223. Bergner K., *Computergestützte Analyse der Handfunktion beim Morbus Parkinson mit Hilfe eines multisensorischen elektronischen Stiftes (Biometric Smart Pen®)*. 2012, Medizinische Dissertationsschrift, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg: Erlangen. p. 106.
224. Walker R.W., Zietsma R., and Gray W.K., *Could a new sensory pen assist in the early diagnosis of Parkinson's?* Expert Review of Medical Devices, 2014. **11**(3): p. 243-245.
225. Edlund M., Burstrom L., Hagberg M., Lundstrom R., Nilsson T., Sanden H., and Wastensson G., *Quantitatively measured tremor in hand-arm vibration-exposed workers*. Int Arch Occup Environ Health, 2015. **88**(3): p. 305-10.
226. LeMoyne R. and Mastroianni T., *Use of smartphones and portable media devices for quantifying human movement characteristics of gait, tendon reflex response, and Parkinson's disease hand tremor*. Methods Mol Biol, 2015. **1256**: p. 335-58.

## 6.1 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> - Aktionstremor der Hände bei ET .....	<b>9</b>
<b>Abbildung 2</b> - Zentrales Tremornetzwerk.....	<b>11</b>
<b>Abbildung 3</b> - typischer Habitus eines Patienten mit fortgeschrittenem IPS .....	<b>13</b>
<b>Abbildung 4</b> – Essentieller Tremor als potentieller Prodromalmarker .....	<b>27</b>
<b>Abbildung 5 a)</b> Sniffin´ Sticks Testbatterie <b>b)</b> Aufbau eines Sniffin´ Stick. (T Hummel, 2013)....	<b>35</b>
<b>Abbildung 6</b> - Darstellung der verschiedenen Untersuchungsmethoden der TREND-Studie ....	<b>41</b>
<b>Abbildung 7</b> - Die Archimedesspirale nach Fahn, Tolosa und Marin .....	<b>43</b>
<b>Abbildung 8</b> - Beispiel ohne Krankheitswert.....	<b>44</b>
<b>Abbildung 9</b> – Beispiel für leichtes Zittern.....	<b>45</b>
<b>Abbildung 10</b> – Beispiel für moderates bis starkes Zittern.....	<b>45</b>
<b>Abbildung 11</b> – Beispiel für starken Aktionstremor .....	<b>46</b>
<b>Abbildung 12</b> – Prodromalgruppen und Probandenzahlen.....	<b>50</b>
<b>Abbildung 13</b> - Alterspyramide in TREND aufgeteilt nach Geschlechtern. ....	<b>51</b>
<b>Abbildung 14</b> – Veranschaulichung des Gesamtscores in der Archimedesspirale bei Probanden ohne PM sowie mit einem und zwei oder drei PM.....	<b>59</b>
<b>Abbildung 15</b> – Korrelation zwischen Archimedesspirale und UPDRS Teil III ( $r = 0,354$ ).....	<b>62</b>

## 6.2 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> - motorische Parkinson-Symptome (Kardinalsymptome) .....	<b>12</b>
<b>Tabelle 2</b> - nicht-motorische Parkinson-Symptome .....	<b>14</b>
<b>Tabelle 3</b> – Epidemiologie Alter, Geschlecht, Erkrankungen und Tremor-relevante Medikation .....	<b>53</b>
<b>Tabelle 4</b> – Gruppenvergleich hinsichtlich Alter, Geschlecht, Erkrankungen und Tremor-relevanter Medikation .....	<b>54</b>
<b>Tabelle 5</b> – Gruppenvergleiche für Archimedesspirale, UPDRS Teil III, MMSE und BDI.....	<b>56</b>
<b>Tabelle 6</b> – Gruppenvergleich hinsichtlich des Archimedesspiralen-Gesamtscores aufgesplittet nach der Qualität der PM.....	<b>57</b>
<b>Tabelle 7</b> - Gruppenvergleich hinsichtlich des Archimedesspiralen-Gesamtscores aufgesplittet nach der Qualität der PM-Kombination.....	<b>57</b>
<b>Tabelle 8</b> – Korrelationen zwischen Archimedesspirale und dem Alter, sowie den Tests für Kognition, Stimmung und Motorik.....	<b>60</b>

## Literaturverzeichnis

<b>Tabelle 9</b> – Korrelationen zwischen Archimedesspirale und Prodromalmarkern, aufgeteilt nach Anzahl sowie Qualität der Prodromalmarker in den Gruppen .....	<b>61</b>
<b>Tabelle 10</b> – Korrelation zwischen der Archimedesspirale und Tremor-relevanten Medikamenten .....	<b>61</b>
<b>Tabelle 11</b> – Korrelation zwischen der Archimedesspirale und Tremor-relevanten Erkrankungen .....	<b>61</b>
<b>Tabelle 12</b> – Korrelation zwischen der Archimedesspirale und den Tremor-relevanten Unterskalen des UPDRS Teil III .....	<b>62</b>

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Die Konzeption und Leitung der Studie erfolgte durch Frau Professor Dr. Daniela Berg (Oberärztin in der Klinik für Neurologie der Universität Tübingen, Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen) und Herrn Professor Dr. Gerhard Eschweiler (Oberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Tübingen, Leiter des dortigen Geriatrischen Zentrums).

Die Doktorandin hat während des 1. FU der TREND-Studie im Frühjahr 2012 zusammen mit ihren Kommilitonen Aminah Flinspach und Daniel Holz die Feinmotorik- sowie die Anamnesestation betreut und die dort anfallenden Daten erhoben - unter anderem die in dieser Arbeit erwähnten „Sniffin‘ Sticks“ sowie die Fragebögen RBDSQ, BDI, GDS und MDI. Die Promovendin untersuchte hierfür rund 400 Probanden eigenständig.

Des Weiteren war die Doktorandin neben den vorgenannten Doktoranden an der strukturierten Dateneinpfege unter Supervision von Frau Ulrike Sünkel beteiligt. Dabei war sie für die Einpflege von 100 Datensätzen verantwortlich.

Die Archimedesspiralen und der Teil III des UPDRS wurden im Rahmen der Neurologischen Untersuchung in TREND von folgenden Ärzten erhoben: Professor Dr. D. Berg, Dr. K. Brockmann, Dr. A. Gänslen, Dr. J. Godau, Dr. H. Huber, Professor Dr W. Mätzler, Dr. K. Srulijes, I. Wurster.

Um die Archimedesspiralen standardisiert auszuwerten, wurden die Daten der 1102 Probanden von der Doktorandin eingescannt und nach der Einweisung in die Auswertungsmethoden der Skala durch die Betreuerin dieser Dissertation, Frau Isabel Wurster, von der Doktorandin erfasst und geratet. Dabei war die

## Erklärung zum Eigenanteil

Promovendin für die Organisation, Einpflege und Überprüfung der Daten selbst verantwortlich.

Nach der Einführung der Promovendin in die statistische Auswertung durch Frau Isabel Wurster wurde diese von der Promovendin selbst mit dem Statistikprogramm SPSS durchgeführt. Die Erstellung der Tabellen, Plausibilitätstests und Überprüfung auf Richtigkeit oblagen hierbei der Doktorandin.

Das Thema der Dissertation wurde von der Doktorandin gemeinsam mit Frau Isabel Wurster entwickelt. Die Promovendin war entscheidend an der Aufarbeitung der Fragestellungen beteiligt.

Tübingen, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
*Saskia Nadine Schattauer*

## 8 Danksagungen

Ich danke meiner Doktormutter Frau Professor Berg nicht nur, dass ich ein Thema bearbeiten durfte, welches mich persönlich sehr fasziniert und motiviert hat, sondern auch dafür, wie sie jeden Tag mit Patienten umgeht. Liebe Frau Berg, Sie sind mein Vorbild und meine Inspiration im Streben, wie ich als Ärztin sein möchte. Sie zeigen, dass sich Hochleistung in Forschung und wahres Interesse und Anteilnahme für Patienten nicht ausschließen.

Danke meiner Betreuerin Isabel Wurster. Danke für deine Geduld und deine freundliche Art mit der du mich an wissenschaftliches Arbeiten herangeführt hast. Danke für das Zutrauen in meine Fähigkeiten. Ich danke dir für die Möglichkeit, meine Ergebnisse selbst zu berechnen, statt die Daten den Statistikern weiterzureichen. Das gab mir die Chance, mich mit meiner großen Nemesis, der Statistik, eingehen zu beschäftigen. Und siehe da, sie ist doch kein Buch mit sieben Siegeln.

Ich danke Sandra Hasmann dafür, dass sie trotz PJ, eigener wissenschaftlicher Tätigkeit, Veröffentlichungen, Kongressvorträgen und Promotion immer ein offenes Ohr für mich hatte. Danke für die stetige Motivation und den Ansporn und danke für deinen Rat und deine Kollegialität. Danke für deine Ehrlichkeit und Selbstlosigkeit, danke für den Ausspruch: „Wissenschaft ist keine große Sache, Wissenschaft ist mehr als simpel.“ Den Nobelpreis meines Herzens hast du sicher. Danke, dass ich dich meine Freundin nennen darf!

Danke an Ulrike Sünkel, die beste Datenanalytikerin und- aufbereiterin, die ich kenne. Auch du hast mich weit mehr unterstützt, als es je deine Aufgabe gewesen wäre. Danke auch an dich für deine Hilfe, deinen Rat und deine prompte Antwort, auch wenn du selbst in Arbeit versankst.

## Danksagungen

Ich danke allen Doktoranden und Mitarbeitern von TREND, dass ich Teil des Teams sein und diese Erfahrung mit Euch teilen durfte.

Danke an Professor Mätzler dafür, dass er regelmäßig sein Wohnzimmer für Ideenwerkstätten bereitstellte, zum Ideenaustausch und um zu lernen, wie Wissenschaft funktioniert. Danke auch dir für deine freundliche, unprätentiöse Art, Studenten das Gefühl zu geben, dir auf Augenhöhe begegnen zu dürfen.

Ich danke meinen Freunden, Verwandten und Bekannten, die sich je stressbedingte Klagen bezüglich meiner Doktorarbeit anhören mussten – danke, dass ihr immer noch da seid!

Und natürlich Danke an meine Eltern! Danke für eure Liebe. Danke, dass ihr Bäume ausreißt und das Unmögliche möglich macht, um mich zu unterstützen. Danke, dass ihr bedingungslos für mich da seid. Danke für euer unerschütterliches Vertrauen in meine Fähigkeiten. Danke, dass ihr an mich glaubt, wenn ich verzage. Danke, dass es euch gibt!

## **9 Anhang**

Die aufgeführten Testverfahren sind auf den kommenden Seiten in der angegebenen Reihenfolge zu finden.

### **9.1 Archimedesspirale**

### **9.2 UPDRS Teil III**

### **9.3 MMSE**

### **9.4 BDI**

### **9.5 MDI**

### **9.6 Sniffin' Sticks**

### **9.7 RBDSQ**

### **9.8 ICSD-2005**

# Archimedes-Spirale „TREND“

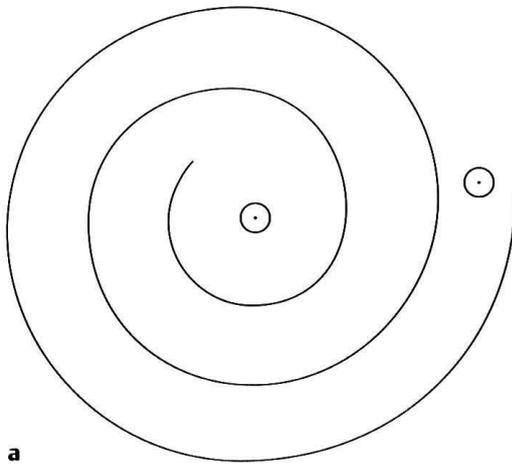
Probanden-ID:	Datum:	Uhrzeit:
Geburtsdatum:	Runde:	Position:

## Archimedes-Spirale:

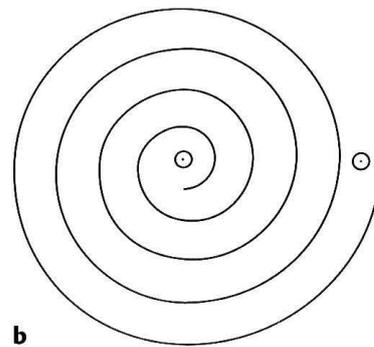
Bitte zeichnen Sie in die vorliegende Spirale, jeweils einmal mit der rechten und einmal mit der linken Hand startend in der Mitte der Spirale bis zu Ihrem Ende. Bitte achten Sie dabei darauf, dass die Arme nicht auf die Unterlage aufgestützt sind.

Bitte verbinden Sie die beiden Punkte mit jeweils einem Strich.

### *Rechte Hand:*



a



b

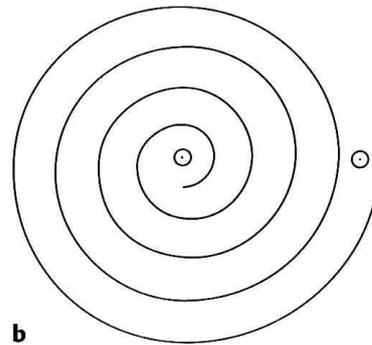
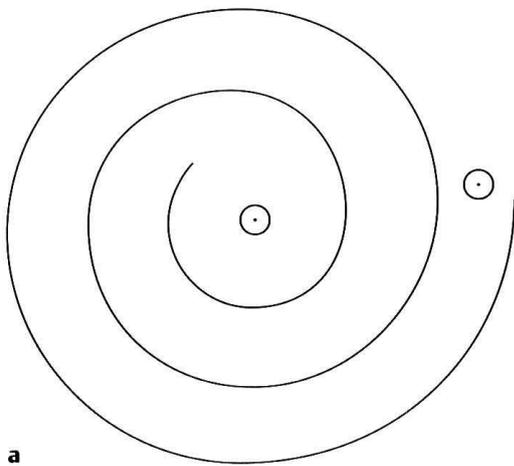


c

# Archimedes-Spirale „TREND“

Probanden-ID:	Datum:	Uhrzeit:
Geburtsdatum:	Runde:	Position:

**Linke Hand:**



## Untersuchungsbogen „TREND“

<b>Probanden-ID:</b>	<b>Datum:</b>	<b>Uhrzeit:</b>
<b>Geburtsdatum:</b>	<b>Runde:</b>	<b>Position:</b>

### UPDRS III motor Examination (neu):

- Die Gesamtpunktzahl ist 0 (vollständig unauffälliger Befund)
  
- Die Gesamtpunktzahl ist >0 (bitte alle Werte > 0 in die Tabelle eintragen)

	Kopf/Nacken	Obere Extremitäten		Untere Extremitäten		sonstige
		Rechts	Links	Rechts	Links	
<i>Speech</i>						
<i>Facial expression</i>						
<i>Rigidity</i>						
<i>Finger Tapping</i>						
<i>Hand movements</i>						
<i>Rapid alternating mov.</i>						
<i>Toe tapping</i>						
<i>Leg agility</i>						
<i>Arising from chair</i>						
<i>Gait</i>						
<i>Freezing of gait</i>						
<i>Postural stability</i>						
<i>Posture</i>						
<i>Body bradykinesia</i>						
<i>Postural tremor</i>						
<i>Kinetic tremor</i>						
<i>Rest tremor</i>						
<i>Constancy of rest tremor</i>						
<b>Gesamt</b>						

### 3. Mini-Mental Status

„Nun möchte ich ihnen einige Fragen stellen, um ihr Gedächtnis und ihre Konzentration zu prüfen. Einige Fragen mögen einfach, andere schwieriger sein“

Fehler	Richtig	Nicht beurteilbar	
0	1	9	1) "Welches Jahr haben wir?"
0	1	9	2) "Welche Jahreszeit?"
0	1	9	3) "Den wievielten des Monates?"
0	1	9	4) "Welcher Wochentag ist heute?"
0	1	9	5) "Welcher Monat?"
0	1	9	6) "In welchem Land sind wir?"
0	1	9	7) "In welchem Kanton?"
0	1	9	8) "In welcher Ortschaft?"
0	1	9	9) "Auf welchem Stockwerk?"
0	1	9	10) "An welchem Ort (Name oder Adresse) befinden wir uns hier?"
			11) "Ich werde Ihnen nun drei Wörter nennen. Nachdem ich Ihnen diese gesagt habe, möchte ich Sie bitten, sie zu wiederholen. Versuchen Sie sich diese Wörter zu merken; in einigen Minuten werde ich Sie bitten, sich wieder an diese Wörter zu erinnern."
0	1	9	„Zitrone“
0	1	9	„Schlüssel“
0	1	9	„Ball“
			12) "Nun werde ich Ihnen ein Wort nennen und bitte Sie dieses vorwärts und rückwärts zu buchstabieren. Das Wort ist "PREIS". Können Sie es vorwärts buchstabieren? Bitte buchstabieren Sie es jetzt rückwärts!"
			(Wiederholen Sie das Wort wenn nötig und helfen Sie, wenn nötig, beim Vorwärtsbuchstabieren.)
			Bewertung: Anzahl richtige Buchstaben in der korrekten Reihenfolge:
			S I E R P — — — — —



(0 – 5; 9 = nicht durchführbar)

# TREND-Studie 2015/16

Probanden-ID:

Datum der Untersuchung: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Fehler	Richtig	Nicht beurteilbar	
			<b>„Welche sind die drei Wörter, die Sie sich merken sollten?“</b>
0	1	9	13) „Zitrone“ .....
0	1	9	14) „Schlüssel“ .....
0	1	9	15) „Ball“ .....
0	1	9	16) (Zeigen Sie der TP ihre <u>Armbanduhr</u> ) „Was ist das?“ .....
0	1	9	17) (Zeigen Sie der TP einen <u>Bleistift</u> ) „Was ist das?“ .....
0	1	9	18) „Sprechen Sie mir nach: (Der Satz lautet: ) „BITTE KEINE WENN UND ABER“ <b>Es ist nur <u>ein Versuch</u> erlaubt!</b>
0	1	9	19) „Lesen Sie bitte was auf diesem Blatt steht und führen Sie es aus!“ (Auf dem Blatt steht: ) „SCHLIESSEN SIE IHRE AUGEN“ <b><u>Richtig ist, wenn die TP die Augen schließt!</u></b>
0	1	9	20) "Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Wenn ich es Ihnen gebe, nehmen Sie es bitte mit der rechten Hand, <b>Rechte Hand</b> falten Sie es mit beiden Händen und
0	1	9	<b>Falten</b> legen es dann auf Ihren Schoss!“
0	1	9	<b>Auf Schoss</b> Lesen Sie zuerst die vollständige Instruktion und reichen Sie erst dann der TP das Blatt mit beiden Händen. Wiederholen Sie weder die Instruktion, noch leiten Sie die TP an.
0	1	9	21) „Schreiben Sie bitte irgendeinen vollständigen Satz auf diesen Blatt Papier!“
0	1	9	22) "Hier ist eine Figur. Bitte zeichnen Sie diese Figur auf dem gleichen Blatt Papier ab!" <b>Richtig ist, wenn die zwei sich überlappenden Fünfecke ein Viereck bilden und alle Ecken der Fünfecke vorhanden sind.</b>

**Total (Summe aller Punkte der 22 Fragen, ausgeschlossen sind Scores von „9“)**

## Beck's Depressions-Inventar (BDI)

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

- A**    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.
- B**    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, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann.
- C**    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.
- D**    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.
- E**    0    Ich habe keine Schuldgefühle.  
         1    Ich habe häufig Schuldgefühle.  
         2    Ich habe fast immer Schuldgefühle.  
         3    Ich habe immer Schuldgefühle.
- F**    0    Ich habe nicht das Gefühl, bestraft zu sein.  
         1    Ich habe das Gefühl vielleicht bestraft zu werden.  
         2    Ich erwarte, bestraft zu werden.  
         3    Ich habe das Gefühl bestraft zu gehören.
- G**    0    Ich bin nicht von mir enttäuscht.  
         1    Ich bin von mir enttäuscht.  
         2    Ich finde mich fürchterlich.  
         3    Ich hasse mich.
- H**    0    Ich habe nicht das Gefühl schlechter zu sein als die 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.
- I**    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 es könnte.
- J**    0    Ich weine nicht öfter als früher.  
         1    Ich weine jetzt mehr als früher.  
         2    Ich weine jetzt die ganze Zeit.  
         3    Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

- K** 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.
- L** 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.
- M** 0 Ich bin so entschlossen wie immer.  
 1 Ich schiebe Erledigungen jetzt öfter als früher auf.  
 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.  
 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.
- N** 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.  
 3 Ich finde mich hässlich.
- O** 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.
- P** 0 Ich schlafe so gut wie sonst.  
 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.
- Q** 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.
- R** 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.
- S** 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
- T** 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.
- U** 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.  
 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

# Anamnesebogen „TREND“

<b>Probanden-ID:</b>	<b>Datum:</b>	<b>Uhrzeit:</b>
<b>Geburtsdatum:</b>	<b>Runde:</b>	<b>Position:</b>

## Diagnostische Kriterien für eine aktuelle depressive Störung

*Hier sollen mittels eines Untersucher-Fragebogens die diagnostischen Kriterien für eine aktuell bestehende Depression erfragt werden. Sind die diagnostischen Kriterien erfüllt, sollen zusätzliche Fragen zur Bestätigung der Diagnose gestellt werden. Unabhängig davon muss Suizidalität bei allen Probanden ausgeschlossen sein.*

**Die folgenden Fragen zielen auf Ihr Erleben und Ihre Gefühle innerhalb der letzten 14 Tage!**

Wie lange in diesem Zeitraum.....	Immer	Fast immer	Etwas mehr als die Hälfte	Etwas weniger als die Hälfte	Manchmal	Niemals
1. waren Sie traurig oder niedergeschlagen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. hatten Sie kein Interesse am Alltagsleben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. waren Sie ohne Energie oder Kraft?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. hatten Sie wenig Selbstvertrauen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. hatten Sie ein schlechtes Gewissen oder Schuldgefühle?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. hatten Sie das Gefühl, dass das Leben nicht lebenswert wäre?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. hatten Sie Konzentrationsschwierigkeiten, z. B. beim Zeitunlesen oder Fernsehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8a. waren Sie unruhig?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8b. waren Sie verlangsamt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. litten Sie unter Schlafstörungen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10a. litten Sie unter Appetitlosigkeit?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10b. litten Sie unter vermehrtem Appetit?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Die diagnostischen Kriterien für eine depressive Episode sind erfüllt, wenn:**

Mindestens 2 Kreuze im hellgrauen Feld  Nein  Ja

**Und** Mindestens 2 Kreuze im dunkelgrauen Feld  Nein  Ja  
(Items 8/10 nur einfache Wertung)

## Sniffin' Sticks: Identifikation 16

<b>Probanden-ID:</b>	<b>Datum:</b>	<b>Uhrzeit:</b>
<b>Geburtsdatum:</b>	<b>Runde:</b>	<b>Position:</b>

*Die Riechstifte sollen dem Probanden nacheinander für ca. 2 Sekunden unter die Nase gehalten werden. Der Proband soll dann spontan entscheiden, welche der vier ihm genannten Auswahlmöglichkeiten jeweils zutrifft. Weiß der Proband die richtige Antwort nicht, so muss er raten. Bitte die Antwort des Probanden auf dem Bogen markieren!*

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas	1
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras	3
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt	4
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel	2
5	Kokos	Banane	Walnuss	Kirsche	2
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit	3
7	Lakritz	Gummibär	Kaugummi	Kekse	1
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin	4

9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren	3
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch	2
11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel	4
12	Gewürznelke	Pfeffer	Zimt	Senf	1
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas	4
14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche	3
15	Anis	Rum	Honig	Fichte	1
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken	2

Summe korrekter Antworten: \_\_\_\_\_ / 16

**Hyposmie (<12 richtige Antworten):**    Nein        Ja

## RBDSQ- Fragebogen

<b>1</b>	Ich habe teilweise sehr lebhaftere Träume.	<b>ja/nein</b>
<b>2</b>	Meine Träume haben des Öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt.	<b>ja/nein</b>
<b>3</b>	Die Trauminhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.	<b>ja/nein</b>
<b>4</b>	Mir ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege.	<b>ja/nein</b>
<b>5</b>	Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.	<b>ja/nein</b>
	Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:	
<b>6 a)</b>	Laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen	<b>ja/nein</b>
<b>6 b)</b>	Plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen, „Kämpfen“	<b>ja/nein</b>
<b>6 c)</b>	Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind, wie z. B. winken, salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett	<b>ja/nein</b>
<b>6 d)</b>	Um das Bett herum umgefallene Gegenstände wie z. B. Nachttischlampe, Buch, Brille	<b>ja/nein</b>
<b>7</b>	Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.	<b>ja/nein</b>
<b>8</b>	Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.	<b>ja/nein</b>
<b>9</b>	Mein Schlaf ist häufiger gestört.	<b>ja/nein</b>
<b>10</b>	Bei mir liegt/lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z. B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Erkrankung des Gehirns), welche?	<b>ja/nein</b> (falls ja, Art der Erkrankung)

# Anamnesebogen „TREND“

<b>Probanden-ID:</b>	<b>Datum:</b>	<b>Uhrzeit:</b>
<b>Geburtsdatum:</b>	<b>Runde:</b>	<b>Position:</b>

## Diagnostische Kriterien für REM-Schlafstörung (ICSD 2005)

*Hier sollen die Probanden nach dem Vorhandensein von Symptomen einer REM-Schlafstörung gemäß der klinischen diagnostischen Kriterien befragt werden. Sind die Kriterien erfüllt, so sollen zusätzliche Fragen beantwortet werden, die die ätiologische Zuordnung erleichtern sollen.*

### Obliqatorisches Kriterium (muss erfüllt sein):

Traumbezogene Bewegung des Körpers im Schlaf:  Nein  Ja  
 (nicht z.B. häufiges Umdrehen, leichter Schlaf o.ä.)

### Fakultative Kriterien (mindestens 1 muss erfüllt sein):

Potentiell gefährdendes Schlafverhalten:  Nein  Ja  
 (Verletzungsgefahr für Proband oder Partner)

Auslebung von spezifischen Traum bewegungen:  Nein  Ja  
 (z.B. Marschieren, Salutieren o.ä.)

Beeinträchtigung des Schlafs durch die Bewegung (Arousals):  Nein  Ja

**Die diagnostischen Kriterien für RBD sind erfüllt:**  Nein  Ja\*

### Falls ja:

Wurde schon eine Untersuchung im Schlaflabor durchgeführt?  Nein  Ja  
 Wann?: \_\_\_\_\_  
 Ergebnis?: \_\_\_\_\_

Wurde eine Narkolepsie diagnostiziert?  Nein  Ja

Wurde ein Behandlungsversuch durchgeführt?  Nein  Ja  
 Präparat? \_\_\_\_\_  
 Ergebnis?: \_\_\_\_\_

**\* Falls bisher keine Abklärung oder keine ausreichende Behandlung, bitte dem Probanden einen Hausarztbrief mitgeben! Empfehlung: einmalige Abklärung Schlaflabor und beim Neurologen sowie Behandlungsversuch mit Rivotril 0,5-1 mg z.N.**