

Essentieller Tremor und idiopathisches Parkinson-Syndrom

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

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

**vorgelegt von
Abaza, Annegret Sarah**

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. H.Lerche

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
1 Einleitung.....	1
1.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Neurodegeneration	1
1.1.3 Symptome	4
1.1.3.1 Prämotorische Symptome	4
1.1.3.2 Motorische Symptome	5
1.1.3.3 Nicht-motorische Symptome.....	8
1.1.3.4 Therapie.....	10
1.2 Essentieller Tremor.....	11
1.2.1 Epidemiologie	11
1.2.2 Neurodegeneration bei ET	12
1.2.3 Symptome	13
1.2.4 Nicht-motorische Symptome	15
1.2.5 Einteilung.....	15
1.2.6 Therapie	16
1.3 Transkranielle Sonografie (TCS).....	17
1.4 Essentieller Tremor & IPS	18
1.4.1 Epidemiologie	18
1.5 Fragestellung.....	18
2 Methoden und Material.....	20
2.1 Studienaufbau	20
2.1.1 Begründete Fallzahlschätzung	20
2.1.2 Genehmigung der Studie durch die Ethik-Kommission	20
2.1.3 Studienpopulation	20
2.1.4 Einschlusskriterien	21
2.1.5 Ausschlusskriterien	21
2.1.6 Rekrutierung	22
2.1.7 Aufklärung und Datenschutz	22
2.2 Studiendurchführung	23
2.2.1 Anamnese.....	24

2.2.2	Klinische Untersuchung.....	25
2.2.2.1	Allgemeine neurologische Untersuchung	25
2.2.2.2	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)	25
2.2.2.3	Fahn,Tolosa e Marin's Clinical Rating Scale for Tremor (FTMRS)	25
2.2.2.4	Differenzierte Untersuchung mittels „Segmental motor testing“	26
2.2.2.5	Sniffin' Sticks.....	27
2.2.2.6	Transkranielle Sonografie (TCS)	27
2.2.3	Fragebögen und Tests	29
2.2.3.1	Revised Beck Depression Inventory (BDI-II).....	29
2.2.3.2	Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS).....	30
2.2.3.3	REM sleep behavior disorder Fragebogen (RBD)	30
2.2.3.4	Mini-Mental-Status-Test (MMSE).....	30
2.2.3.5	Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	31
2.3	Statistik	31
2.4	Beitrag der Promovendin	32
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Charakterisierung der Gruppen.....	33
3.1.1	Einschlusskriterium Essentieller Tremor	34
3.2	Prämotorische Symptome	34
3.2.1	Sensorische Störungen	37
3.2.2	Autonome Dysfunktionen	37
3.2.3	Empfindungsstörungen	38
3.2.4	Neuro-psychiatrische Veränderungen.....	38
3.2.5	Schlafstörungen.....	38
3.2.6	Störungen der Motorik	39
3.2.7	Vorerkrankungen	40
3.3	Nicht-motorische Symptome	40
3.3.1	Neuro-psychiatrische Untersuchungen	41
3.3.2	Sensorische Untersuchung	41
3.3.3	Untersuchung von Schlafstörungen (PDSS und RBD).....	41
3.3.4	Nicht-motorische Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil 1)	42
3.4	Motorische Symptome.....	42
3.4.1	Motorische Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil 2)...	43

3.4.2	UPDRS Teil 3 und 4	44
3.4.3	Differenzierte Untersuchung mittels „Segmental motor testing“	47
3.4.4	FTMRS	51
3.5	Transkranielle Sonografie (TCS).....	55
3.6	Medikation.....	56
4	Diskussion	58
4.1	Explorative Pilotstudie.....	58
4.2	Beantwortung der Fragestellung.....	59
4.3	Einordnung unserer Ergebnisse in den Kontext und Interpretation.....	66
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	68
	Abkürzungsverzeichnis	70
	Tabellenverzeichnis	71
	Abbildungsverzeichnis	72
	Literaturverzeichnis	75
	Veröffentlichung	86
	Danksagung.....	87

1 Einleitung

1.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom

1.1.1 Epidemiologie

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist nach der Alzheimer Demenz die häufigste neurodegenerative Erkrankung der Welt (Hirtz, Thurman et al. 2007). Die Prävalenz des IPS steigt mit zunehmendem Alter kontinuierlich an: Während die Prävalenz in der Altersgruppe 55-64 Jahre bei 0,3% liegt, steigt sie auf 1,0% in der Altersgruppe 65-74 Jahre, auf 3,1% in der Altersgruppe 75-84 Jahre sowie auf 4,3% in der Altersgruppe 85-94 Jahre (de Rijk, Breteler et al. 1995). Im Mittel liegt das Erkrankungsalter bei 60 Jahren (Lees, Hardy et al. 2009). Damit gilt das Alter als Hauptrisikofaktor für die Erkrankung an einem IPS (Lees, Hardy et al. 2009). Das Lebenszeitrisko über alle Altersklassen hinweg liegt bei 1-5% (de Rijk, Breteler et al. 1995), wobei Männer im Durchschnitt häufiger an einem IPS erkranken als Frauen (67,9% versus 32,1%) (Mines and Louis 2008). Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines IPS sind eine positive Familienanamnese (wenn Verwandte 1. oder 2. Grades betroffen sind), Pestizid-Exposition in Zusammenhang mit einer ländlichen Lebensform und eine vorausgehende Erkrankung an einer Depression (Sanyal, Chakraborty et al. 2010).

1.1.2 Neurodegeneration

Eine neurodegenerative Erkrankung ist definiert als ein voranschreitender Prozess, der eine Schädigung und einen Untergang von Hirngewebe bewirkt. Die Folge ist eine strukturelle Hirnveränderung sowie eine funktionelle Veränderung der Hirnleistung. In Abhängigkeit von der strukturelle Veränderung des Gehirns, tritt ein klinisch charakteristisches Bild ein (Przedborski, Vila et al. 2003).

Dem IPS liegt ein neurodegenerativer Prozess zugrunde. Dieser zeichnet sich durch eine Lewy-Körper Pathologie aus (Hughes, Daniel et al. 1992). Histopathologisch sind Lewy-Körper neuronale intrazelluläre Proteinablagerungen, die sich zu Fibrillen, feinen faserartigen Strukturen, formieren (Schulz-Schaeffer 2010). Diese Fibrillen bestehen

aus mehr als 70 Proteinen. Ein hauptsächlichlicher Bestandteil ist hierbei das Protein α -Synuclein (Wakabayashi, Tanji et al. 2007), das an der präsynaptischen Membran der Neurone eine wichtige Rolle bei der Ausschüttung der Neurotransmitter spielt (Di Rosa, Puzzo et al. 2003). Ursache für den Untergang der Neuronen scheinen vermehrte intrazelluläre Proteinablagerungen zu sein (Spillantini, Schmidt et al. 1997), die z.B. durch Mutationen des α -Synuclein-Gens (SNCA) hervorgerufen werden. Auch Mutationen in anderen Genen wie Dardarin (LRKK2), Parkin (PARK2), Glucocerebrosidase (GBA) (Lill, Roehr et al. 2012) können eine Rolle spielen. Zudem scheinen genetischen Risikofaktoren (Valente, Arena et al. 2012), Entzündungsprozesse (Hamza, Zabetian et al. 2010), mitochondriale Dysfunktionen (Subramaniam and Chesselet 2013) und andere Faktoren eine wichtige Rolle zu spielen. Zu Beginn bilden sich die Lewy-Körper im kaudalen Hirnstamm oder im olfaktorischen System aus. Schließlich greift der Prozess auf das gesamte Gehirn über (Berendse, Roos et al. 2011). Erst wenn der mesencephale Hirnstamm betroffen ist, kommt es zu einem vermehrten Untergang der dort gelegenen Dopamin-produzierenden Neuronen der Substantia nigra pars compacta (SN) (Dauer and Przedborski 2003). Der daraus resultierende Dopamin-Mangel wird für die Ausbildung der motorischen Symptome des IPS als Ursache verantwortlich gemacht (Mhyre, Boyd et al. 2012).

Anhand der anatomischen Ausdehnung der Lewy-Körper über das Gehirn, bei der es zu einer stufenweisen Beteiligung olfaktorischer, autonomer, limbischer und motorischer Areale kommt, wird das IPS in die Braak-Stadien unterteilt (Braak, Del Tredici et al. 2003) (Braak, Bohl et al. 2006):

- Stadium 1: Beteiligung des dorsalen motorischen Kerns des Nervus vagus in der Medulla oblongata und des Bulbus olfactorius
- Stadium 2: wie Stadium 1 mit Beteiligung der Kerne der kaudalen Raphe und des Locus coeruleus
- Stadium 3: wie Stadium 2 mit Beteiligung der Substantia nigra und der Amygdala

Stadium 4: wie Stadium 3 mit Beteiligung des Mesocortex und des Thalamus

Stadium 5 & 6: wie Stadium 4 mit Beteiligung des Neocortex (Großhirnrinde)

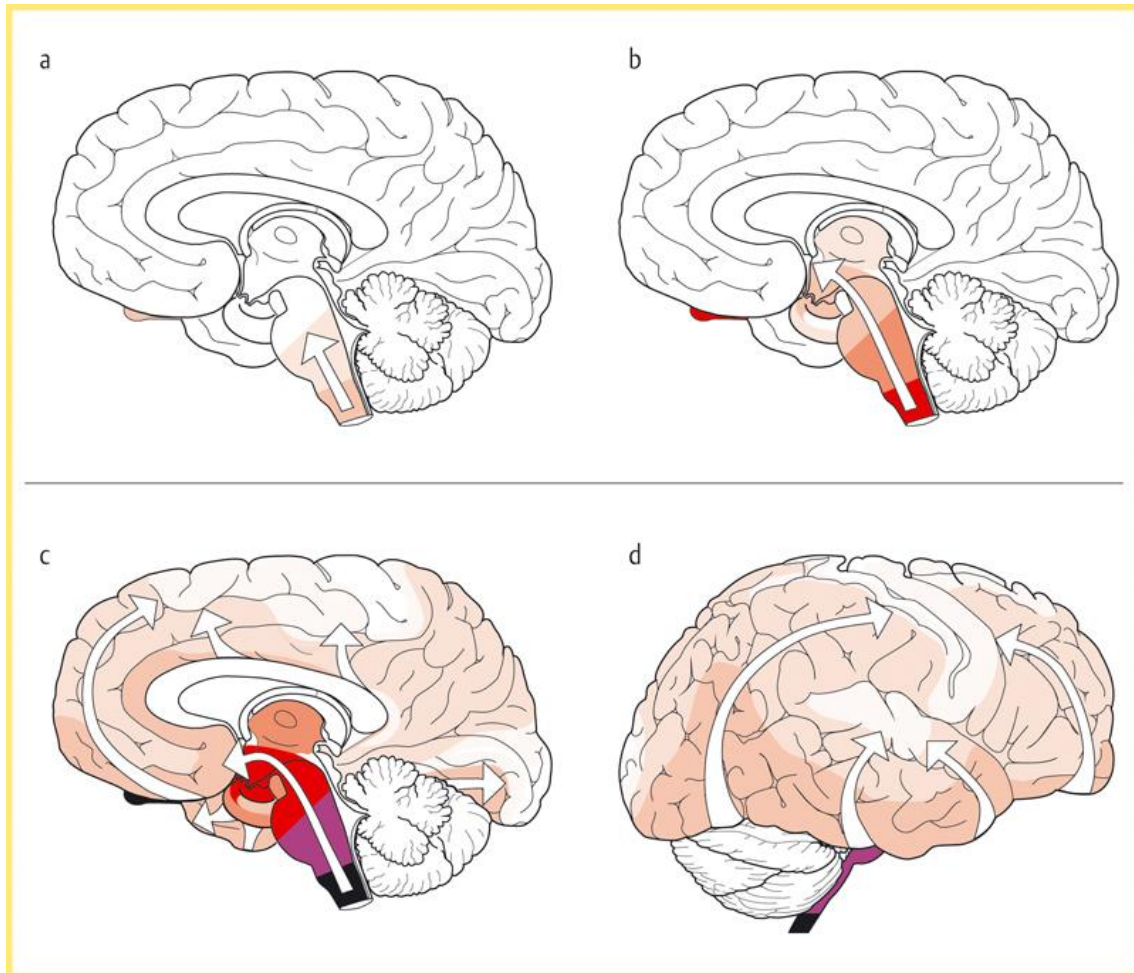


Abb. 1: Darstellung der anatomischen Ausdehnung der Lewy-Körperchen anhand der Braak-Stadien des IPS, (a) Braak-Stadium 1: Beteiligung des dorsalen motorischen Vagus-kerns in der Medulla oblongata und des Bulbus olfactorius (b) Braak-Stadium 2: zusätzliche Beteiligung der Kerne der kaudalen Raphe und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

Die Stadien 1 und 2 werden zur präsymptomatischen Phase des IPS zusammengefasst (Braak, Del Tredici et al. 2002). Ist die Ausbreitung der Lewy-Körper bis zu den Stadien 3 und 4 fortgeschritten, kommt es zur Ausbildung der klassischen Symptome (Bradykinese, Rigor, Ruhetremor, posturale Instabilität) und das IPS kann anhand der

gängigen Kriterien (vgl. Kapitel 1.1.2) diagnostiziert werden (Braak, Bohl et al. 2006). Erreicht der neurodegenerative Prozess die Stadien 5 und 6 ist die Phase des IPS erreicht, in der auch kognitive Symptome bis hin zur Demenz auftreten (Braak, Del Tredici et al. 2002).

1.1.3 Symptome

Das IPS ist eine unheilbare, voranschreitende neurodegenerative Erkrankung. IPS-Patienten leiden sowohl an den klassischen motorischen Symptomen - Rigor, Bradykinese, Ruhetremor und posturaler Instabilität (Lyons and Pahwa 2011) - die erstmals 1819 von James Parkinson beschrieben wurden (Parkinson 2002), als auch an nicht-motorischen Symptomen, die bereits in der prämotorischen Phase des IPS vorkommen können (vgl. Kapitel 1.1.3.1 und 1.1.3.3) (Chaudhuri, Yates et al. 2005).

1.1.3.1 Prämotorische Symptome

Prämotorische Symptome sind nicht-motorische Symptome des IPS, die den klassischen motorischen Symptomen vorausgehen. Sie treten meist schon Jahre bis Jahrzehnte vor Beginn der motorischen Symptome erstmals auf (Meissner 2012) und können daher als Frühsymptome eines beginnenden IPS klinisch wertvoll sein (Chaudhuri, Healy et al. 2006). Ihr frühes Auftreten lässt sich mittels des Braak-Modells, welches die Ausdehnung des neurodegenerativen Prozesses in Stadien einteilt, erklären (vgl. Kapitel 1.1.2). In den Braak-Stadien 1 und 2 sind die Medulla oblongata und der Bulbus olfactorius von einem Untergang der Neuronen betroffen, welcher zu folgenden prämotorischen und nicht-motorischen Symptomen führt (Braak, Del Tredici et al. 2002): Despressionen, Angst, Hyposmie, Schlafstörungen sowie autonome Dysfunktionen. Diese werden jedoch häufig als eigenständige Erkrankung gedeutet und deswegen nicht in Zusammenhang mit einem beginnenden IPS gebracht. In diesem Stadium kann eine IPS-Diagnose oftmals noch nicht gestellt werden, weshalb z.B. die Diagnose Depression zu diesem Zeitpunkt nicht falsch ist (Chaudhuri and Naidu 2008). Folgende Charakteristika dieser prämotorischen Symptome sind zu nennen:

Von einer Hyposmie, der Minderung der Geruchswahrnehmung, sind bis zu 90% der IPS-Patienten betroffen (Chaudhuri and Naidu 2008). Sie tritt sehr häufig schon in der prämotorischen Phase auf und kann den motorischen Symptomen um bis zu fünf Jahre vorausgehen (Meissner 2012). Das frühe Einsetzen der Hyposmie folgt aus dem neurodegenerativen Prozess, der im Bulbus olfactorius beginnt (Meissner 2012).

52% der IPS- Patienten leiden unter REM-Schlaf-Störungen (REM=Rapid Eye Movement; Bezeichnung der Schlafphase, die durch schnelle Augenbewegungen, Träumen, niedrigen Tonus der quergestreiften Muskulatur sowie α - und θ -Wellen im EEG charakterisiert ist (Klinke, Pape et al. 2010)). Aufgrund des Verlustes der Muskelatonie kommt es bei Patienten mit REM-Schlaf-Störungen zu ausgeprägten motorischen Aktivitäten während des Traums. Häufig werden besonders lebhaftere Träume oder gar Albträume „ausgelebt“, was zu einer Verletzung des Betroffenen oder des Bettnachbarn führen kann (Olson, Boeve et al. 2000).

Eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit betrifft 50% der Patienten. Diese bedeutet für viele Patienten eine große Beeinträchtigung der Lebensqualität (Abbott, Ross et al. 2005). Depressionen treten bei 10-40% der Patienten in der prämotorischen Phase auf (Chaudhuri and Naidu 2008).

Autonome Dysfunktionen, insbesondere Obstipation, sind weitere häufige Symptome in der prämotorischen Phase des IPS (Chaudhuri and Naidu 2008) (Hawkes, Del Tredici et al. 2010).

1.1.3.2 Motorische Symptome

Die motorischen Symptome des IPS treten erst dann auf, wenn bereits über die Hälfte der Dopamin-produzierenden Zellen der Substantia nigra (SN) im Hirnstamm zerstört sind (Meissner 2012). Der dafür verantwortliche neurodegenerative Prozess (vgl. Kapitel 1.1.2) beginnt schon 5 bis 20 Jahre vor dem Auftreten des klinischen Erscheinungsbilds der motorischen Phase (Meissner 2012).

Im Jahre 1817 beschrieb James Parkinson erstmals die klassischen motorischen Symptome des IPS (Parkinson 2002). Zu den Kardinalsymptomen zählen hierbei Rigor, Bradykinese, Ruhetremor und posturale Instabilität (Lyons and Pahwa 2011), wobei die Bradykinese ein obligates Symptom darstellt. Nach wie vor erfolgt die Diagnosestellung des IPS anhand des klinischen Erscheinungsbildes. Der Goldstandard zur Diagnosestellung sind die UK Brain Bank Kriterien (Hughes, Daniel et al. 1992):

1. Diagnose des Parkinson Syndroms:

Bradykinese, d.h. eine asymmetrische Verlangsamung der Bewegungen, welche durch eine Fehlfunktion der Basalganglien verursacht wird (Jankovic 2008). Zu den Symptomen zählen der Mangel an Spontanbewegungen (verminderte Mimik, monotone und leise Stimme, vermindertes Augenblinzeln) und der Mangel an Begleitbewegungen (z.B. Mitschwingen der Arme beim Gehen), „Freezing“ (kurzzeitiges „Einfrieren“ der Bewegung), Starthemmungen (verlängerte Zeit, eine Bewegung zu beginnen), Verkleinerung der Bewegungen (z.B. Verkleinerung der Handschrift (Mikrographie)) (Berardelli, Rothwell et al. 2001), sowie eine verlängerte Reaktionszeit (Cooper, Sagar et al. 1994) und vermehrter Speichelfluss, der auf eine verminderte Schluckfrequenz zurückzuführen ist (Bagheri, Damase-Michel et al. 1999). Die klinische Prüfung der Bradykinese erfolgt, indem Patienten schnelle, repetitive Bewegungen wie das Aufeinandertippen der Finger, das Öffnen und Schließen der Hand und wechselseitige Pronation-Supinationsbewegungen der Hand ausführen (Berardelli, Rothwell et al. 2001). Bei der Untersuchung wird sowohl die Geschwindigkeit als auch die Amplitude der Bewegungen im Seitenvergleich bewertet (Berardelli, Rothwell et al. 2001).

Zusätzlich zur Bradykinese muss eines der folgenden Symptome vorhanden sein:

Muskelrigidität (Rigor) ist durch den gesteigerten Widerstand bei passiven Bewegungen der Extremitäten aber auch axial charakterisiert (Jankovic 2008). Aufgrund des erhöhten Muskelwiderstandes können zudem Gelenkschmerzen (insbesondere des Schultergelenks), Flexion im Nacken, Ellenbogen- und Kniegelenken (Jankovic 2008) sowie eine Kamptokormie (Anteroflexion der Brust- und Lendenwirbelsäule) (Azher and Jankovic 2005)) auftreten. Klinisch kann der Rigor durch das passive Bewegen der Extremitäten untersucht werden. Mithilfe des „Froment’s Manövers“ (zusätzliches Bewegen der kontralateralen Extremität) kann der Rigor verstärkt und somit auch ein geringer Muskelwiderstand erkannt werden (Broussolle, Krack et al. 2007).

Der **Ruhetremor** zeichnet sich durch das in der Regel seitenbetonte Auftreten mit einer Frequenz von 4-6 Hz aus und betrifft meist den distalen Teil der Extremitäten. Häufig betroffene Körperteile sind neben Händen, Armen und Beinen auch Kinn, Kiefer und Lippen. Charakteristisch ist die Abwesenheit des Tremors in Aktion und im Schlaf (Jankovic 2008).

Posturale Instabilität ist die Folge eines Verlustes der Haltungsreflexe und wird mithilfe des Retropulsionstests – dabei wird der sicher stehende Patient vom Untersucher an den Schultern schnell nach hinten gezogen - beurteilt. Werden bei diesem Test mehr als zwei Ausfallschritte gemacht oder zeigt der Patient keine Reaktion um eine Retropulsion (Sturz) zu vermeiden, deutet dies auf eine posturale Instabilität hin (Jankovic 2008).

2. Ausschlusskriterien

Mehrmaliger Schlaganfall/Schädeltrauma, Encephalitis in der Vorgeschichte, Lidkrampf, Neuroleptikaeinnahme in der Vorgeschichte, mehr als ein betroffener Familienangehöriger, anhaltende Besserung der Symptome ohne spezifische Therapie, streng unilaterale Symptome nach drei Jahren, supranukleäre Blickparese, Zeichen einer Kleinhirnbeteiligung, frühe schwere Beteiligung des auto-

nomen Nervensystems, frühe ausgeprägte Demenz, positiver Babinski-Reflex, nachgewiesene Hirntumoren, Hydrocephalus, kein Ansprechen auf hohe Dosen von Levodopa (bei Ausschluss von Malabsorption), MPTP Exposition.

3. Zusatzkriterien, die eine Diagnose unterstützen

Unilateraler Beginn der Symptome, Ruhetremor, Voranschreiten der Erkrankung, Asymmetrie der Symptome (die bei Diagnosestellung betroffene Seite ist stets stärker betroffen), sehr gutes Ansprechen auf Levodopa (70-100%), schwere Levodopa-induzierte Chorea, Ansprechen auf Levodopa über mehr als 5 Jahre, klinischer Verlauf länger als 10 Jahre

Im zeitlichen Verlauf der Erkrankung kommen zusätzliche, für das IPS charakteristische Symptome hinzu. Zu diesen zählen die Hypomimie (Maskengesicht), Starthemmnungen beim Gehen, das kleinschrittige Gangbild, die Hypophonie (monotone, leise, undeutliche Sprache) sowie die Kamptokormie (Anteflexion des Rumpfes) (Lees, Hardy et al. 2009).

Abhängig von der Stärke der Ausprägung der Kardinalsymptome unterscheidet man drei Typen des IPS: Tremordominanz-Typ (gekennzeichnet durch Bradykinese und Tremor), akinetisch-rigider-Typ (gekennzeichnet durch Bradykinese und Rigor) und Äquivalenz-Typ (gekennzeichnet durch Bradykinese sowie Tremor und Rigor).

1.1.3.3 Nicht-motorische Symptome

Nicht-motorische Symptome des IPS können in jedem Krankheitsstadium auftreten (Chaudhuri and Naidu 2008) und den motorischen Symptomen um Jahrzehnte vorausgehen (Meissner 2012). Obwohl sie für viele Patienten eine größere Einschränkung der Lebensgewohnheiten und -qualität bedeuten als die klassischen Kardinal Motorsymptome, werden sie häufig vernachlässigt oder bleiben gar ganz unerkannt (Marco-Llorente and Rojo-Martinez 2010).

Zu den nicht-motorischen Symptomen gehören (Chaudhuri, Yates et al. 2005):

- Schlafstörungen: REM-Schlaf Störungen, ausgeprägte Tagesschläfrigkeit, lebhaftere Träume, non-REM-Schlaf assoziierte Bewegungsstörungen, Insomnie, gestörte Atmung während des Schlafes, Restless-Legs
- Neuropsychiatrische Symptome: Halluzinationen, Demenz, Apathie (Teilnahmslosigkeit), Aufmerksamkeitsstörungen, Verwirrtheit, Panikattacken, Depressionen Gedächtnisstörungen
- Sensorische Symptome: Hyposmie (Minderung der Geruchswahrnehmung), Schmerzen in Muskeln, Knochen, Gelenken (v.a. Schultergelenk), neurogene (durch Nervensystem/Neuronen bedingt) Schmerzen (Giuffrida, Vingerhoets et al. 2005)), Parästhesien (Sensibilitätsstörungen der Haut, die sich als Brennen, Kälte-, Taubheits- oder Kribbelgefühle äußern und die nicht durch eine organische Erkrankung verursacht werden (Snider, Fahn et al. 1976))
- Autonome Dysfunktionen: orthostatische Hypotension, Sialorrhoe (abnorm erhöhter Speichelfluss), Obstipation (Verstopfung), Probleme beim Urinieren (erhöhte Miktionsfrequenz, Nykturie (vermehrtes nächtliches Wasserlassen), Dringlichkeit, Inkontinenz), erektile Dysfunktion, vermehrtes Schwitzen, Dysphagie (Schluckstörung) bei etwa 63% (Fuh, Lee et al. 1997), Übelkeit
- Andere Symptome: Seborrhoe (vermehrte Talgproduktion der Haut), Gewichtsverlust (Marco-Llorente and Rojo-Martinez 2010), Gewichtszunahme, Erschöpfung, Diplopie (Sehen von Doppelbildern)

Die nicht-motorischen Symptome korrelieren mit dem fortschreitenden Alter der Patienten und dem Schweregrad der Erkrankung (Chaudhuri, Healy et al. 2006).

1.1.3.4 Therapie

Die Therapie mit L-Dopa in Kombination mit einem peripheren Dopa-Decarboxylase-Hemmer ist die effektivste Therapie der Parkinson-spezifischen Symptome. Durch sie kann in 20-70% eine Besserung der motorischen Symptome erzielt werden (Lees, Hardy et al. 2009). Die häufigsten Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit L-Dopa sind motorische Fluktuationen, d.h. Schwankungen der Beweglichkeit, zu denen folgende Symptome gehören (Khan 2012):

- „Wearing-off“: Es kommt zu einem vorzeitigen Verlust der L-Dopa-Wirkung und zu einem Wiederauftreten der Parkinson-typischen Symptome (Bradykinese, Rigor, Tremor, posturale Instabilität) vor der Einnahme der nächsten L-Dopa-Dosis (Khan 2012).
- „Off-Zustand“: Obwohl der zentrale L-Dopa-Spiegel im therapeutischen Bereich liegt, kommt es zu Parkinson-typischen Symptomen wie Unbeweglichkeit, Steifigkeit, Zittern, Schmerzen, Parästhesien, Depressionen, Konzentrations- und Gedächtnisschwierigkeiten und innerer Unruhe (Khan 2012).
- „Peak-dose-Dyskinesie“: Unwillkürliche Überbewegungen (stereotype, schnelle und plötzliche Bewegungen von Kopf, Rumpf und Extremitäten), die dann auftreten, wenn der L-Dopa-Spiegel am höchsten ist (Khan 2012).

Dopamin-Agonisten sind das Mittel der Wahl bei Patienten im Alter von ≤ 55 Jahren und haben den Vorteil, dass sie weniger Dyskinesien verursachen (Lees, Hardy et al. 2009). Mögliche und relevante Nebenwirkungen sind Ödeme, Schlaf-Attacken und Störungen der Impulskontrolle (z.B. Glücksspiel-Sucht, Hypersexualität etc.) (Lees, Hardy et al. 2009).

Monoaminoxidase-B-Hemmer können zusätzlich eingenommen werden und es wird diskutiert, ob sie den Progress des frühen IPS verlangsamen (Lees, Hardy et al. 2009).

Eine weitere Therapiemöglichkeit bei IPS-Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist die Tiefen-Hirn-Stimulation (THS) (Lyons 2011). Mithilfe von chirurgisch implantierten Elektroden werden der Nucleus subthalamicus und/oder der Globus pallidus internus, die beim IPS eine krankhaft gesteigerte elektrische Aktivität zeigen, durch eine dauerhafte Stimulation gehemmt (Eusebio, Cagnan et al. 2012). Mithilfe der THS kann eine Verringerung der Parkinson-typischen motorischen Symptome erzielt werden, wodurch eine Reduktion der medikamentösen Parkinson-Therapie ermöglicht wird (Lyons 2011). Aufgrund dessen kommt es häufig zu einer Abnahme der Wirkungsfluktuationen und der medikamentös-induzierten Dyskinesien (Lyons 2011).

Zusätzlich kann mithilfe physikalischer Therapieansätze eine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden: Physiotherapie führt zu einer Optimierung der Geschwindigkeit des Gehens, der „Freezing“-Symptomatik, der Balance, sowie der Ausführung alltäglicher Aktivitäten und der allgemeinen motorischen Symptomatik (Tomlinson, Patel et al. 2012). Ergotherapie scheint einen positiven Einfluss auf die Alltagsaktivitäten und das Wohlbefinden der Patienten zu haben (Sturkenboom, Graff et al. 2013). Das „Lee-Silverman-Voice-Treatment“, ein standardisiertes Behandlungsprogramm, welches die Sprache mithilfe von Sprech- und Atemübungen trainiert, führt zu einer Verbesserung der Sprechlautstärke (Fox, Ebersbach et al. 2012) sowie der Artikulation (Dromey, Ramig et al. 1995) beim Sprechen, der Hypomimie (Spielman, Borod et al. 2003), der Sprech-Rate (Ramig, Countryman et al. 1995) und des Schluckaktes (El Sharkawi, Ramig et al. 2002).

1.2 Essentieller Tremor

1.2.1 Epidemiologie

Der Essentielle Tremor (ET) ist die häufigste Bewegungsstörung weltweit (Louis, Ottman et al. 1998). In der Vergangenheit wurden mehrere Studien durchgeführt, welche die Prävalenz des ET untersuchten. Da diese Studien unter verschiedensten Bedingungen und in unterschiedlichen Ländern durchgeführt wurden, liegt die geschätzte Prävalenz der ET-Erkrankung zwischen 0,008% und 22% (Louis, Ford et al. 1998). Die

Prävalenz für den ET ist demnach um bis zu 20 Mal höher als diejenige des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) (Louis, Ottman et al. 1998).

Die Ersterkrankung kann sich in jedem Alter manifestieren, weshalb bisher kein Erkrankungsgipfel festgelegt werden konnte. Es gibt Menschen, die bereits im Kindes- bzw. frühen Jugendalter erkranken. Jene weisen häufig eine positive Familienanamnese auf: 91,2% derjenigen, die vor dem 20. Lebensjahr an einem ET erkranken, haben mindestens einen Verwandten ersten Grades, der ebenfalls an einem ET erkrankt ist (Louis and Ottman 2006). Menschen mit positiver Familienanamnese für ET haben ein fünf-fach höheres Risiko, im Laufe ihres Lebens einen ET zu entwickeln als diejenigen, die keine positive Familienanamnese für ET aufweisen (Louis, Ford et al. 2001).

Mit steigendem Alter nimmt auch die Inzidenz des ET zu: In der Altersgruppe der ≥ 65 -Jährigen sind 4,6% betroffen. Unter den 70- bis 80-Jährigen finden sich 6,3% am ET Erkrankte und in der Altersklasse der ≥ 95 -Jährigen steigt die Zahl der Betroffenen bis auf 21,7% an (Louis and Ferreira 2010).

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung fällt auf, dass Männer etwas häufiger am ET erkranken als Frauen: das Verhältnis der Prävalenz für Männer zu Prävalenz für Frauen liegt bei 1,08:1 (Louis and Ferreira 2010).

1.2.2 Neurodegeneration bei ET

Ob der ET einem neurodegenerativen Prozess (Definition vgl. Kapitel 1.1.2) unterliegt oder nicht, wird bislang stark diskutiert.

Sollte der ET eine neurodegenerative Erkrankung sein, so muss das klinische Symptom Tremor durch einen Prozess verursacht werden, der zu einem progredienten Untergang von Hirngewebe führt (Deuschl and Elble 2009).

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung entwickeln viele ET-Patienten einen Intentionstremor. Dieser Tremor tritt bei zielgerichteten Bewegungen auf, z.B. beim Löffeln von Suppe, beim Trinken aus einer Tasse, beim Schreiben etc. Je näher der Patient dem

Zielobjekt (z.B. Mund beim Trinken/Essen, Papier beim Schreiben, etc.) kommt, umso größer wird die Amplitude des Tremors (Deuschl, Bain et al. 1998). Der beschriebene Intentionstremor deutet auf eine progrediente Störung der Kleinhirnfunktionen hin (Deuschl, Wenzelburger et al. 2000).

Die bei 50% der ET-Patienten nachgewiesene Störung des Seiltänzeranges, deutet ebenso auf eine gestörte Kleinhirnfunktion hin (Singer, Sanchez-Ramos et al. 1994).

In post mortem-Studien konnten ein Verlust von Purkinje-Zellen des Kleinhirns oder Lewy-body-Pathologien nachgewiesen werden (Deuschl and Elble 2009). Allerdings scheinen die pathologischen Veränderungen des Hirngewebes, die dem ET möglicherweise zugrunde liegen, heterogen zu sein (Louis, Faust et al. 2007). Zudem zeigte eine andere Studie, dass ET-Patienten nicht zwangsläufig durch einen Untergang von Purkinje-Zellen charakterisiert sein müssen (Rajput, Robinson et al. 2012)

Mithilfe bildgebender Verfahren konnte bei manchen ET-Patienten eine gestörte präsynaptische Dopaminkonzentration festgestellt werden (Coria, Gimenez-Garcia et al. 2012), was bei diesen möglicherweise auf einen Zusammenhang zum IPS hinweist.

1.2.3 Symptome

Die klinische Symptomatik, die am ET erkrankte Patienten aufweisen, zeichnet sich durch einen distal-betonten posturaler Tremor (Haltetremor) aus. Dieser tritt immer dann auf, wenn Gegenstände bzw. bestimmte Körperteile (z.B. Arme vor der Brust ausgestreckt) gehalten werden. Zusätzlich kann ein kinetischer Tremor (Aktionstremor) auftreten, der durch nicht-zielgerichtete Bewegungen ausgelöst wird (Deuschl and Elble 2009).

Beim ET sind bei 90% der Patienten die oberen Extremitäten, bei 30% der Kopf und bei 20% die unteren Extremitäten betroffen. 10% der Betroffenen leiden unter einem

Stimmtremor und weitere 10% der ET-Patienten entwickeln im Laufe der Erkrankung einen Kiebertremor (Elble 2000).

Ein moderater Alkoholgenuss kann die ET-spezifischen Symptome um bis zu 50% vermindern. Allerdings ist diese Symptom-Verbesserung nicht dauerhaft und verliert nach einigen Stunden ihre Wirkung (Knudsen, Lorenz et al. 2011). Auch ist sie nicht bei allen ET-Patienten vorhanden. Diese Alkoholsensitivität des ET kann jedoch als diagnostisches Kriterium genutzt werden.

Die Diagnose des ET wird anhand der klinischen Symptomatik, die der Patient aufweist, gestellt. Für die Diagnosestellung gelten folgende Ein- und Ausschlusskriterien (Deuschl, Bain et al. 1998):

Einschlusskriterien:

- Bilateraler sichtbarer und persistierender posturaler Tremor (mit oder ohne kinetischen Tremor) der Hände und Unterarme
- Dauer der Symptomatik länger als 5 Jahre

Ausschlusskriterien:

- Andere pathologische neurologische Symptome (ausgenommen Froment Zeichen – beim Halten eines Blatt Papiers zwischen Daumen und Zeigefinger kommt es aufgrund einer Lähmung des N. ulnaris zu einer Flexion im Daumengelenk (Tsujino and Macnicol 1998))
- Physiologischer Tremor
- Einnahme von Tremor-verursachenden Medikamenten bzw. Drogenentzug
- Direktes oder indirektes Hirntrauma innerhalb der vergangenen drei Monate
- Anhalt für psychogene Ursachen des Tremors
- Plötzlich aufgetretene Symptomatik oder schrittweise Verschlechterung

1.2.4 Nicht-motorische Symptome

Der ET ist eine multisymptomatische Erkrankung. Neben den motorischen Symptomen wie posturaler und kinetischer Tremor treten im Verlauf dieser Krankheit zusätzlich nicht-motorische Symptome auf. Zu diesen zählen unter anderen auch kognitive Symptome:

ET-Patienten erzielen in Tests, welche die kognitive Globalfunktion prüfen (z.B. MMSE) oftmals niedrigere Gesamtpunktzahlen als ihre gesunden Altersgenossen. Zudem tritt häufiger Vergesslichkeit (50,4% bei ET-Patienten vs. 43,1% bei gesunden Kontrollpersonen) (Benito-Leon, Louis et al. 2006) und Ängstlichkeit (Tan, Fook-Chong et al. 2005) auf.

Die kognitiven Leistungsminderungen, welche durch ein vermindertes Gesamtergebnis im MMSE nachgewiesen werden können, korrelieren positiv mit verstärkten motorischen Einschränkungen (Louis 2010). Daraus folgt, je stärker die kognitive Leistungsminderung ausgeprägt ist, umso größer sind auch die motorischen Einschränkungen. Die ET-Patienten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung häufiger als Gesunde eine Demenz. Die Zahl der Demenz-Neuerkrankungen liegt bei 7,8% bei ET-Patienten im Vergleich zu 3,9% bei Gesunden (Bermejo-Pareja, Louis et al. 2007). Die Häufigkeit einer Demenz beläuft sich bei ET-Patienten auf 25,0% im Gegensatz zu 9,2% bei Gesunden (Thawani, Schupf et al. 2009).

1.2.5 Einteilung

Die ET-Erkrankung wird in drei Subtypen unterteilt (Deuschl and Elble 2009):

- **Hereditärer ET:** Die oben genannten Einschlusskriterien werden erfüllt. Zusätzlich ist mindestens ein Verwandter 1. Grades an einem ET erkrankt. Der Patient und der betroffene Verwandte erkranken vor dem 65. Lebensjahr.

- **Sporadischer ET:** Die oben genannten Einschlusskriterien werden erfüllt. Die Familienanamnese für ET ist leer. Der Erkrankungszeitpunkt liegt vor dem 65. Lebensjahr.
- **Seniler ET:** Die oben genannten Einschlusskriterien werden erfüllt. Der Zeitpunkt der Erkrankung liegt im oder nach dem 65. Lebensjahr. Die Familienanamnese kann leer oder positiv für ET sein.

Unter den ET-Patienten scheint es in Zusammenschau der Erkenntnisse aus verschiedenen Studien zwei Subgruppen zu geben: Ein Teil der ET-Patienten weist IPS-ähnliche nicht-motorische Symptome, typische neuropathologische Veränderungen und eine gestörte präsynaptische Dopaminkonzentration auf. Möglicherweise handelt es sich bei dieser Subgruppe um diejenigen ET-Patienten mit einem erhöhten Lebenszeitrisiko für ein IPS. Ein Großteil der ET-Patienten, welche einer zweiten Subgruppe zugeordnet werden können, entwickeln keine nicht-motorischen Symptome, Neuropathologien oder Veränderungen der präsynaptischen Dopaminkonzentration. Diese Patienten haben vermutlich auch kein erhöhtes Lebenszeitrisiko für ein IPS.

1.2.6 Therapie

Die medikamentöse Therapie des ET bringt in 50% der Fälle eine Besserung der Symptome mit sich (Zesiewicz, Chari et al. 2010). Aus diesem Grund sollte die Medikation insbesondere dann erwogen werden, wenn die ET-Symptome die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen oder gar unmöglich machen (Zesiewicz, Chari et al. 2010).

Zur Behandlung des ET werden am häufigsten die evidenzbasierten Medikamente Propranolol und Primidon eingesetzt (Zesiewicz, Elble et al. 2005).

Bei therapierefraktärem ET kann durch die THS eine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden (Pizzolato and Mandat 2012).

Ergo- und Physiotherapie sind weitere unterstützende Therapiemaßnahmen für ET-Patienten.

1.3 Transkranielle Sonografie (TCS)

Mithilfe der transkraniellen Sonografie können intrakranielle Strukturen sichtbar gemacht werden (Methode vgl. Kapitel 2.2.2.6). Das Prinzip der TCS als diagnostisches Mittel beruht auf der veränderten Echogenität der intrakraniellen Strukturen durch den neurodegenerativen Prozess (Bor-Seng-Shu, Pedroso et al. 2012). Von besonderer Bedeutung hinsichtlich der Erkrankungen ET und IPS ist die SN im Hirnstamm.

Eine unilaterale SN-Größe von weniger als $0,20 \text{ cm}^2$ ist bei Verwendung des in dieser Studie angewendeten Ultraschallgerätes definiert als normale Echogenität. Eine unilaterale Größe der SN von $0,20\text{-}0,25 \text{ cm}^2$ ist per definitionem eine moderate Hyperechogenität und eine SN-Größe von mehr als $0,25 \text{ cm}^2$ ist als merkliche Hyperechogenität festgelegt (Berg, Becker et al. 1999).

90% der IPS-Patienten weisen eine Hyperechogenität der SN auf (Becker, Seufert et al. 1995; Gaenslen, Unmuth et al. 2008). Diese ist für das IPS charakteristisch, wobei die zur stärker betroffenen Körperhälfte kontralaterale SN stärker vergrößert ist (Berg, Siefker et al. 2001). Die SN-Hyperechogenität kann mit einer Sensitivität von 90% zur Diagnosestellung eines beginnenden IPS mit leichten Motorsymptomen beitragen (Gaenslen, Unmuth et al. 2008). Allerdings wird die endgültige Diagnose stets anhand der klinischen Symptomatik gestellt. Eine Hyperechogenität der SN bestärkt lediglich den klinischen Verdacht eines IPS. Die Größe der SN verändert sich mit Voranschreiten der Erkrankung nicht und korreliert ferner auch nicht mit dem Schweregrad des IPS (Berg, Siefker et al. 2001). Die mithilfe der TCS diagnostizierte SN-Hyperechogenität ist lediglich ein Anhaltspunkt für die Diagnosestellung, nicht jedoch für den Progress des IPS (Berg, Merz et al. 2005).

16% der ET-Patienten weisen eine Hyperechogenität der SN auf (Stockner, Sojer et al. 2007).

1.4 Essentieller Tremor & IPS

1.4.1 Epidemiologie

In der Vergangenheit konnte die Koexistenz von ET und IPS beobachtet werden (Yahr, Orosz et al. 2003). Aufgrund dessen wird ein Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen diskutiert (Geraghty, Jankovic et al. 1985). Frühere epidemiologische Studien konnten belegen, dass ET-Erkrankte ein vierfach höheres Risiko haben, im Laufe ihres Lebens ein IPS zu entwickeln als Gesunde (Benito-Leon, Louis et al. 2009). Zwischen dem Auftreten erster ET-spezifischer Symptome und dem symptomatischen Beginn des IPS können bis zu 30 Jahre vergehen (Minen and Louis 2008).

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung sind Parallelen zwischen ET und IPS vorhanden: sowohl 67,9% der ET-Erkrankten als auch der IPS-Erkrankten sind männlich (Minen and Louis 2008).

Wie bereits beschrieben, weisen 16% der ET-Patienten eine SN-Hyperechogenität auf. Dagegen zeigte sich in unterschiedlichen Studien nur bei 3% bis 10 % der gesunden Kontrollpersonen eine Hyperechogenität der SN (Berg, Becker et al. 1999; Stockner, Sojer et al. 2007; Berg, Godau et al. 2008). Möglicherweise ist die Vergrößerung der SN ein Indiz dafür, dass ET-Patienten ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines IPS haben (Stockner, Sojer et al. 2007).

Möglicherweise stellen Patienten, welche sowohl an einem ET als auch an einem IPS erkranken eine spezifische IPS-Subgruppe dar, die klinisch von Patienten mit klassischem IPS unterschieden werden können.

1.5 Fragestellung

Ziel dieser klinischen Pilot-Studie war, einen Gruppenvergleich zwischen ET+IPS-Patienten und Tremordominanz-Typ IPS-Patienten durchzuführen, um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Erkrankungen ET und IPS bzw. Überschneidungen dieser Erkrankungen sowie mögliche Unterschiede zu untersuchen. Dabei waren folgende Fragestellungen Gegenstand der Studie:

1. Unterscheiden sich die beiden Gruppen bezüglich der prämotorischen Symptome des IPS?
2. Inwiefern unterscheiden sich die beiden Gruppen bezüglich der motorischen Symptome des IPS?
3. Unterscheiden sich die beiden Gruppen bezüglich der nicht-motorischen Symptome des IPS?
4. Unterscheiden sich die beiden Gruppen bezüglich der Ergebnisse der TCS-Untersuchung und der SN-Hyperechogenität?
5. Gibt es einen Anhalt dafür, dass dem ET ein neurodegenerativer Prozess zugrunde liegt?

2 Methoden und Material

2.1 Studienaufbau

2.1.1 Begründete Fallzahlschätzung

Da erstmals eine differenzierte klinische Testung einer ET+IPS-Probandengruppe durchgeführt wurde, handelt es sich bei dieser Studie um eine Pilotstudie. Daher konnte nicht auf bestehende Datensätze und statistische Auswertungen zurückgegriffen werden, welche für eine Poweranalyse nötig gewesen wären.

Das kombinierte Auftreten der ET- und IPS-Symptome ist relativ selten: 3% der ET - Patienten (Prävalenz für ET: 0,008-22% in der Normalbevölkerung (Louis, Ottman et al. 1998)) entwickeln im Laufe der Erkrankung ein IPS (Benito-Leon, Louis et al. 2009). Aufgrund der stark frequentierten Spezialambulanz für Parkinson-Erkrankungen des UKT (Universitätsklinikum Tübingen) war es möglich, 22 ET+IPS-Probanden sowie 18 tIPS (tremordominantes IPS)-Probanden in die Studie einzuschließen.

2.1.2 Genehmigung der Studie durch die Ethik-Kommission

Am 29.04.2010 wurde der Ethikantrag dieser Studie bei der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Tübingen eingereicht. In der Sitzung am 10.05.2010 wurde die Studie von den Mitgliedern der Ethik-Kommission genehmigt (197/2010801).

2.1.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus zwei Gruppen. Die ET+IPS-Gruppe bestand aus 22 Probanden, die sowohl an einem ET als auch an einem IPS erkrankt waren. In die tIPS-Gruppe wurden 18 Probanden eingeschlossen, welche hinsichtlich des Alters, der Parkinson-Erkrankungsdauer und des Geschlechts mit den ET+IPS-Probanden weitgehend übereinstimmten.

2.1.4 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien der ET+IPS-Probandengruppe:

- Einwilligungsfähigkeit
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung
- Diagnose eines ET nach klinischen Kriterien (Deuschl and Elble 2009) (vgl. Kapitel 1.2.3)
- Diagnose eines IPS nach den UK-Brain Bank-Kriterien (Hughes, Daniel et al. 1992) (vgl. Kapitel 1.1.3.2)
- Die Erstmanifestation des ET musste mindestens drei Jahre vor der Diagnose des IPS liegen

Einschlusskriterien der tIPS-Vergleichsgruppe:

- Einwilligungsfähigkeit
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung
- Diagnose eines IPS vom Tremordominanz-Typ nach den UK-Brain-Bank-Kriterien (vgl. Kapitel 1.1.3.2)
- Weitgehende Übereinstimmung mit der ET+IPS-Probandengruppe bezüglich Alter, Parkinson-Erkrankungsdauer und Geschlecht

2.1.5 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien der ET+IPS-Probandengruppe:

- Jede Beeinträchtigung, die den Probanden davon abhielt, eine Einverständniserklärung zu geben
- Andere Erkrankungen, welche es dem Studienteilnehmer unmöglich machten, den erforderlichen Aufgaben im Rahmen der Studie nachzukommen oder mit dem Studienarzt zu kommunizieren
- Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die mit Tremor, extrapyramidalen oder pyramidalen Symptomen verbunden waren

- Zeitabstand von weniger als 3 Jahren zwischen ET-Erstmanifestation und der IPS-Diagnose
- Isoliertes Auftreten von ET oder IPS

Ausschlusskriterien der tIPS-Vergleichsgruppe:

- Jede Beeinträchtigung, die den Patienten davon abhielt, eine Einverständniserklärung zu geben
- Andere Erkrankungen, welche es dem Studienteilnehmer unmöglich machten, den erforderlichen Aufgaben im Rahmen der Studie nachzukommen oder mit dem Studienarzt zu kommunizieren
- Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die mit Tremor, extrapyramidalen oder pyramidalen Symptomen verbunden waren
- Diagnose eines ET
- Diagnose eines IPS vom akinetisch-rigiden- oder vom Äquivalenz-Typ

2.1.6 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte mithilfe einer Datenbank von Patienten, die sich in den Jahren 2008 bis 2011 zur stationären oder ambulanten Behandlung in der neurologischen Klinik des UKT befanden bzw. sich in der Spezialambulanz für Parkinsonerkrankungen des UKT vorstellten. Nach Auswahl der Patienten anhand der Ein- und Ausschlusskriterien wurden potenzielle Studienteilnehmer zunächst angeschrieben und über die Studie informiert. Anschließend wurden diese telefonisch kontaktiert und gegebenenfalls ein Termin mit ihnen vereinbart. Der Untersuchungszeitraum der rekrutierten Patienten erstreckte sich von Mai 2010 bis Mai 2011.

2.1.7 Aufklärung und Datenschutz

Die Probanden wurden zunächst in schriftlicher Form über die Studie informiert. Das Studienziel, die Methoden sowie der zeitliche Aufwand wurde ihnen in diesem Anschreiben mitgeteilt. Nach einer Bedenkzeit von ca. fünf Tagen wurden die Patienten

telefonisch kontaktiert. Bei Einverständnis zur Studienteilnahme erfolgte am Tag der Durchführung eine mündliche Aufklärung über die Ziele, Untersuchungen, Tests sowie den zeitlichen Ablauf der Studie. Mithilfe einer schriftlichen Einverständniserklärung wurde die Zustimmung gegeben.

Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert in einer Datenbank gespeichert. Nur die an der Studie unmittelbar beteiligten Personen hatten Zugriff auf diese Datenbank. Alle Beteiligten unterliegen der Schweigepflicht. Die entnommenen Blutproben werden mit einer Studien-ID versehen pseudonymisiert in der Hertie-Blutbank aufbewahrt. Nur Befugten sind Rückschlüsse auf die jeweiligen Personen möglich.

2.2 Studiendurchführung

Im Rahmen der Studie wurde jeder Proband zu einer circa zweistündigen Sitzung eingeladen. Während dieser wurden alle notwendigen Daten erhoben.

Einen Überblick zu chronologischen Abfolge der Untersuchungen und Tests, die im Rahmen dieser Studie verwendet wurden, bietet die nachfolgende Tabelle:

Untersuchungsmethode	Dauer
Anamnese	20-30 Minuten (insgesamt)
Klinische Untersuchung	60 Minuten (insgesamt)
Allgemeine neurologische Untersuchung	10 Minuten
Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)	10 Minuten
Fahn, Tolosa e Marin's Clinical Rating Scale for Tremor (FTMRS)	10 Minuten
Differenzierte Untersuchung mittels "Segmental motor testing"	10 Minuten
Sniffin' Sticks	10 Minuten
Transkranielle Sonografie (TCS)	10 Minuten
Fragebögen und Tests	40 Minuten (insgesamt)
Revised Beck Depression Inventory (BDI-II)	10 Minuten
Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)	5 Minuten
REM sleep behavior disorder Fragebogen (RBD)	5 Minuten
Mini-Mental-Status-Test (MMSE)	10 Minuten
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	10 Minuten

Tabelle 1: Überblick zur chronologischen Abfolge der Untersuchungen und Tests

2.2.1 Anamnese

Zunächst wurde mithilfe eines epidemiologischen Fragebogens ein strukturiertes Anamnese-Gespräch mit den Probanden geführt. Inhalte der Anamnese waren:

- Zeitpunkt der ersten Symptome des IPS/ET sowie Zeitpunkt der Diagnosestellung des IPS/ET
- Medikamenten- und Genussmittelanamnese
- Familienanamnese (Erkrankung Angehöriger ersten Grades an Tremor, IPS, Depression)
- Sozialanamnese
- Vorerkrankungen
- Prämotorische Zeichen wurden mithilfe eines speziellen, in Anlehnung an das Braak-Parkinsonmodell entwickelten Fragebogens erhoben (Gaenslen, Swid et al. 2011). Die folgenden 19 prämotorischen Symptome (eingeteilt in 6 Kategorien) wurden abgefragt:
 1. Veränderte Farbwahrnehmung
 2. Schlafstörungen: schreien/sprechen im Schlaf, lebhafte Träume, Alpträume, Bewegung der Extremitäten während des Schlafes, Einschlaf-, Durchschlafprobleme
 3. Hyposmie
 4. Autonome Dysfunktionen: Obstipation, Hyperhidrose (vermehrtes Schwitzen), Seborrhoe, orthostatische Dysfunktion
 5. Psychiatrische Störungen: Angst, Traurigkeit, Depression, Antriebslosigkeit
 6. Kognitive Störungen: Verlangsamung des Denkens, Vergesslichkeit, Gedächtnisstörungen
- Motorische Zeichen wurden mit demselben Fragebogen erhoben (Gaenslen, Swid et al. 2011). Es wurde nach folgenden Symptomen gefragt: Hypophonie (leise Stimme), Dysarthrie (motorische Sprechstörung), Sialorrhoe (vermehrter Speichelfluss aufgrund reduzierten Schluckens), Störung der Feinmotorik, Bradykinese, einseitiger verminderter Armschwung

2.2.2 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung wurde von einer in der Untersuchung von Bewegungsstörungen erfahrenen Assistenzärztin und der Doktorandin durchgeführt. Einen wesentlichen Anteil stellte die differenzierte Untersuchung des Tremors dar.

2.2.2.1 Allgemeine neurologische Untersuchung

Die allgemeine neurologische Untersuchung beinhaltete die Erfassung des Hirnnerven- und Reflexstatus, der Vigilanz (Wachheit), der Sensibilität, der Motorik, des Muskeltonus, der Koordination, des Gangbildes sowie der groben Kraft.

2.2.2.2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Die von der Movement Disorder Society (MDS) gesponserte neue Version der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Goetz, Fahn et al. 2007) ist eine der meist genutzten Skalen zur Beurteilung der Krankheitsschwere im Verlauf bei an Parkinson-Erkrankten (Goetz, Fahn et al. 2007). Sie gliedert sich in vier Teile: (1) Kognitive Funktionen, Verhalten, Stimmung (2) Aktivitäten des täglichen Lebens (3) Motorische Untersuchung und (4) Komplikationen der Behandlung. Die Teile (1), (2) und (4) bestehen aus Fragen, die vom Patienten selbst oder einer ihm nahe stehenden Bezugsperson (Ehepartner, Pfleger o.Ä.) zu beantworten sind. Die motorische Untersuchung im dritten Teil beurteilt vor allem auf die IPS-Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Bradykinese und wird in der Regel von einem Arzt durchgeführt.

2.2.2.3 Fahn, Tolosa e Marin's Clinical Rating Scale for Tremor (FTMRS)

Die Fahn, Tolosa e Marin's Clinical Rating Scale for Tremor (Hariz, Lindberg et al. 2002) dient der Beurteilung des Tremors von Kopf, Rumpf und Extremitäten in Ruhe, bei Aktivität und bei zielorientierten Aufgaben. Die Ausprägung des Tremors während der Untersuchung wird jeweils mit einem Punktwert von null (kein Tremor) bis vier (starker Tremor) bewertet. Zunächst erfolgt die Untersuchung des Ruhe-, Halte- und Intentionstremors. Anschließend wird der Aktionstremor der oberen Extremität beim

Zeichnen einer Spirale, Wasserumgießen und Trinken untersucht. Mithilfe der FTMRs gelingt eine isolierte Beurteilung des Tremors beider Körperhälften, da die Untersuchung für jede Körperhälfte eigenständig durchgeführt wird. Dabei wurde in dieser Studie die Untersuchung mit einer Videokamera aufgenommen, um einzelne Sequenzen wiederholt anschauen und bewerten zu können.

2.2.2.4 Differenzierte Untersuchung mittels „Segmental motor testing“

Die differenzierte Untersuchung nach Schupbach dient der Beurteilung von Rigor und Tremor bei Parkinson-Patienten (Schupbach, Corvol et al. 2010).

Durch das passive Bewegen der Extremitäten und des Kopfes wird die Ausprägung der Rigorität des Nackens, der Schulter-, Ellenbogen-, Hand-, Hüft-, Knie- und Fußgelenke beider Körperhälften getrennt untersucht. Mithilfe des „Froment's Manövers“ (zusätzliches Bewegen der kontralateralen Extremität) kann der Rigor in einem zweiten Untersuchungsschritt verstärkt und somit auch ein geringer Muskelwiderstand erkannt werden (Broussolle, Krack et al. 2007). Anhand einer Punktetabelle wird der Ausprägungsgrad des Rigors eingeteilt. Die Punktvergabe ist wie folgt festgelegt: 0 Punkte: kein Rigor; 1 Punkt: Rigor nur bei Durchführung des Froment's Manövers; 2 Punkte: minimal bei leichtem Druck auf das Gelenk, 3 Punkte: kann leicht durch das passive Bewegen überwunden werden; 4 Punkte: mäßiger, kann mit etwas Kraft überwunden werden, die passive Bewegung ist nicht limitiert; 5 Punkte: ausgeprägt, kann nur mit Kraft überwunden werden, die passive Bewegung ist limitiert.

Zur Beurteilung des Aktions-, posturalen und Ruhetremors wird der Patient vom Untersucher angewiesen, Arme und Beine in verschiedenen Positionen zu halten, zu bewegen oder abzulegen. Die Untersuchung erfolgt unter Ablenkung des Patienten (Augen schließen und laut zählen). Auch hier erfolgt die Einteilung mithilfe einer Punktetabelle: 0 Punkte: kein Tremor; 1 Punkt: minimaler, Amplitude < 0,5cm; 2 Punkte: leicht, Amplitude < 1cm; 3 Punkte: mäßig, Amplitude > 1cm; 4 Punkte: ausgeprägt, Amplitude = 5 cm.

2.2.2.5 Sniffin‘ Sticks

Die Sniffin‘ Sticks (Hummel, Sekinger et al. 1997) dienen der Beurteilung der Identifikation von Gerüchen und somit der Beurteilung der Riechfähigkeit. Sie bestehen aus 12 Riechstiften unterschiedlicher Geruchsqualitäten, wie z.B. Rose, Fisch, Schuhleder, etc. Der Untersucher hält dem Patienten die Spitze des jeweiligen Riechstiftes in einem Abstand von zwei Zentimeter einige Sekunden unter die Nase. Anschließend erhält der Patient eine Auswahl von vier möglichen Gerüchen und muss den passenden Geruch auswählen. Erkennt der Patient den Geruch nicht, wird er aufgefordert diesen zu erraten. Ein Ergebnis von weniger als 7 (entsprechend einem Wert von weniger als 75%) richtig erkannten Gerüchen gilt als pathologische Riechminderung (Hyposmie) (Daum, Sekinger et al. 2000).

2.2.2.6 Transkranielle Sonografie (TCS)

Die transkranielle Sonografie (TCS) ist eine nichtinvasive bildgebende Untersuchungsmethode zur zweidimensionalen Darstellung intrakranieller Strukturen. Dieses Bildgebungsverfahren erfolgt durch den intakten Temporalknochen des Schädels. In dieser Studie wurde ein hochauflösendes Ultraschallgerät (Sonoline Elegra, Siemens, Erlangen) verwendet. Während der Untersuchung wurde dessen 2,5 MHz-Ultraschallkopf an das präauriculäre Knochenfenster des liegenden Patienten gehalten. Dieses Knochenfenster beschreibt ein Areal, das sich vor dem Ansatz des oberen Teils der Ohrmuschel befindet (Bogdahn, Becker et al. 1990). Dort ist der Temporalknochen des Schädels recht dünn, weshalb die Ultraschallwellen relativ störungsfrei und ungehindert ins Schädelinnere eindringen können. Jedoch ist die Reflexion der Ultraschallwellen individuell und abhängig von den anatomischen Beschaffenheiten, d.h. der Knochendicke des jeweiligen Patienten. Durch Kippen des Schallkopfes in der horizontalen Achse ist es möglich, supra- und infratentorielle Strukturen zu betrachten (Abb. 2).

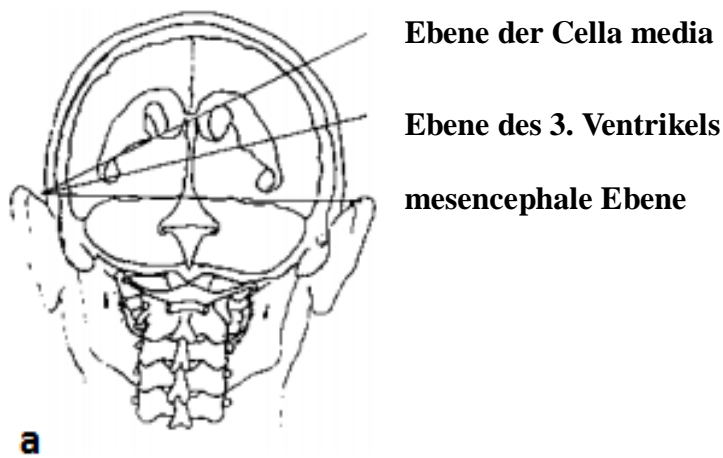


Abb. 2: axiale Bildebenen (Bogdahn, Becker et al. 1990)

In dieser Studie war die Beurteilung des Hirnstammes in der mesencephalen Ebene, der sich im Ultraschallbild als schmetterlingsförmige hypoechogene Struktur darstellt, von Bedeutung. Zudem erfolgte eine Beurteilung der Substantia nigra (SN), die sich innerhalb des Hirnstammes befindet (Abb. 3) (Becker, Seufert et al. 1995) sowie des Ventrikelsystems in der Ebene des 3. Ventrikels. Die SN wurde von beiden Schädelseiten aus untersucht. Nach Einstellung ihrer maximalen Ausdehnung wurde das Bild am Ultraschallgerät eingefroren und vergrößert. Die SN wurde mithilfe eines Cursors umfahren und somit planimetrisch ausgemessen (Berg, Becker et al. 1999). Des Weiteren wurde die Weite der Seitenventrikel und des 3. Ventrikels ausgemessen.

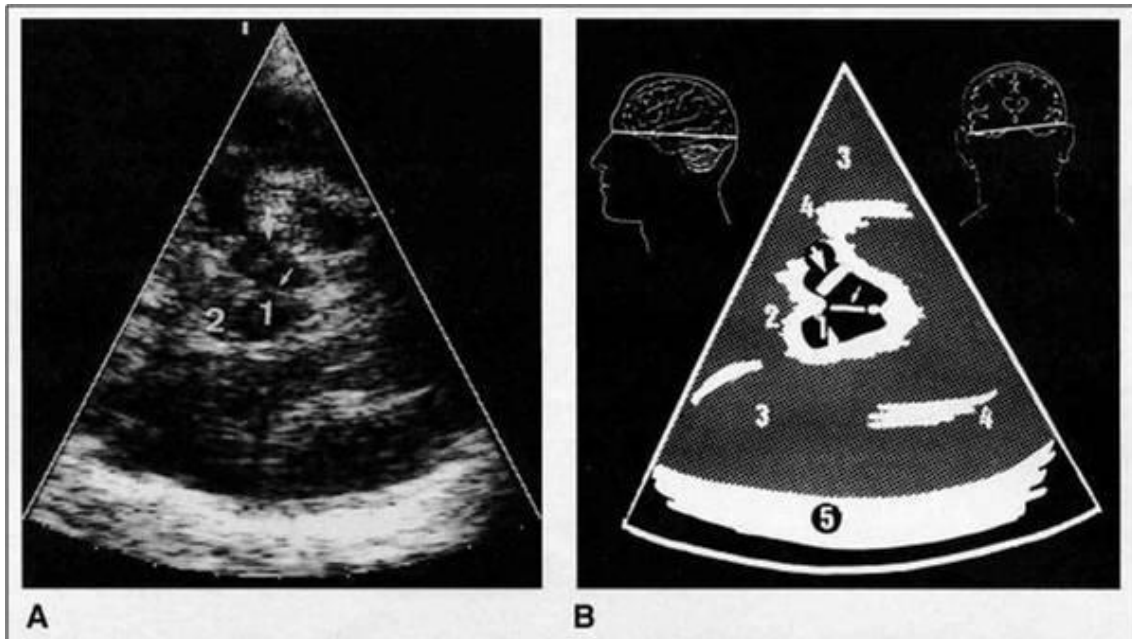


Abb. 3: (A) axiales Schnittbild des mesencephalen Hirnstamms (Orientierung: links=frontal; rechts=occipital): der hypoechogene schmetterlingsförmige Hirnstamm (1) ist von den hyperechogenen basalen Zisternen (2) umgeben. Die hyperechogene SN befindet sich innerhalb der Hirnstiele (Pedunculi cerebri) (dicker Pfeil). Zudem ist die mesencephale Hirnstammraphe dargestellt (dünner Pfeil)

(B) schematische Darstellung eines axialen Schnittbildes des Hirnstamms: (1) schmetterlingsförmiger, hypoechogener mesencephaler Hirnstamm (2) hyperechogene basale Zisternen (3) Temporallappen (4) Plexus choroideus des temporalen Seitenventrikels (5) kontralaterale Schädelkalotte (dicker Pfeil) SN (dünner Pfeil) mesencephale Hirnstammraphe (Becker, Seufert et al. 1995)

2.2.3 Fragebögen und Tests

2.2.3.1 Revised Beck Depression Inventory (BDI-II)

Der Revised Beck Depression Inventory (BDI-II) (Kuhner, Burger et al. 2007) ist ein standardisierter Fragebogen zur Einschätzung der Stimmung. Dieser kann vom Patienten selbst oder in Zusammenarbeit mit dem Untersucher ausgefüllt werden. Er beinhaltet 21 Fragen zu Antrieb, Stimmungslage, Appetit und sexuellem Interesse. Die Fragen sind jeweils mit Punktwerten von null (trifft nicht zu) bis maximal vier Punkten (trifft vollständig zu) versehen, die anschließend addiert werden. Ein Gesamtpunktwert größer 18 spricht für eine depressive Stimmungsauslenkung.

2.2.3.2 Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)

Die Parkinson's Disease Sleep Scale (Chaudhuri, Pal et al. 2002) ist ein Fragebogen, der die Schlafqualität des Patienten abbildet. Die 15 Einzelfragen zielen auf die verschiedenen Aspekte von Schlafstörungen wie Nykturie, Einschlaf-, Durchschlafstörungen, nächtliche Unruhe, Akinese und Psychose, Erholbarkeit durch den Schlaf und Tages schläfrigkeit ab. Der Fragebogen kann vom Patienten selbst ausgefüllt werden. Maximal können 75 Punkte erreicht werden. Hohe Punktwerte sprechen für eine gestörte Schlafqualität.

2.2.3.3 REM sleep behavior disorder Fragebogen (RBD)

Der REM sleep behavior disorder Fragebogen (Stiasny-Kolster, Mayer et al. 2007) beinhaltet 10 Fragen, die gezielt die Symptome von REM-Schlaf-Störungen, wie z.B. lebhafte Träume, Alpträume, schreien/sprechen im Schlaf, bewegen im Schlaf, etc. erfragen. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 13. Eine Gesamtpunktzahl von mehr als fünf Punkten, gilt als Hinweis für eine REM-Schlaf-Störung.

2.2.3.4 Mini-Mental-Status-Test (MMSE)

Der Mini-Mental-Status-Test (Folstein, Folstein et al. 1975) dient der abschätzenden Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit eines Patienten. Der Test baut sich aus Fragen und Aufgaben auf, die verschiedene Bereiche der kognitiven Funktion untersuchen:

1. Zeitliche und örtliche Orientierung
2. Merkfähigkeit
3. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit
4. Erinnerungsfähigkeit
5. Sprache
6. Nachzeichnen einer Figur

Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 30 Punkte. Ein Gesamtpunktwert von ≤ 25 Punkten deutet auf eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit hin.

2.2.3.5 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Das Montreal Cognitive Assessment (Montreal Cognitive Assessment) (Nasreddine, Phillips et al. 2005) ist ein Hilfsmittel zur Untersuchung geringer kognitiver Leistungseinschränkungen. Er ist wie folgt aufgebaut:

1. Visuospatiale (räumlich-visuelle) oder exekutive Aufgaben (nachzeichnen eines dreidimensionalen Würfels, zeichnen einer Uhr, zeichnen eines Flussdiagramms)
2. Benennen von drei Tierbildern
3. Gedächtnis (wiederholen einer vorgeschprochenen Wortliste von fünf Nomen)
4. Aufmerksamkeit (Zahlenliste wiederholen, Aufmerksamkeit beim Vorlesen einer Buchstabenliste, rechnen)
5. Sprache (wiederholen von vorgeschprochenen Sätzen, benennen von Wörtern in einem bestimmten Zeitraum)
6. Abstraktion
7. Erinnerung der in 3. vorgeschprochenen Wortliste
8. Zeitliche und örtliche Orientierung.

Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 30 Punkte, wobei ein Extrapunkt berechnet wird, wenn die Berufsausbildungsdauer des Patienten ≤ 12 Jahre beträgt. Ein Punktwert von ≤ 26 Punkten weist auf eine geringe kognitive Leistungseinschränkung hin.

2.3 Statistik

Die statistische Analyse wurde mithilfe des Programms SPSS 20.0 für Windows (Inc, Chicago, IL, III, USA) durchgeführt. Die zugrunde liegenden Daten sind normalverteilt, dies wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft, der für die untersuchten

Merkmale keine Signifikanz errechnete. Für die statistischen Berechnungen wurde der Student t-Test mit einem statistischen Signifikanzwert von $p < 0,05$ eingesetzt. Zur Ermittlung der Häufigkeitsverteilung von männlichen und weiblichen Probanden wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Zur Berechnung des Anteils betroffener Probanden mit den jeweiligen Symptomen wurde die Prozentrechnung eingesetzt.

2.4 Beitrag der Promovendin

Der Beitrag der Promovendin an dieser Arbeit umfasste das Verfassen des Ethikantrags, die Rekrutierung der Studienteilnehmer, sowie die Erhebung der Anamnese und die Durchführung der Fragebögen und Tests. Die klinische Untersuchung der Probanden wurde von der Promovendin zum Teil selbstständig und zum Teil unter Supervision einer in der Untersuchung von Bewegungsstörungen erfahrenen Assistenzärztin durchgeführt. Die Verschlüsselung der Untersuchungsergebnisse in einer Datenbank erfolgte durch die Promovendin. Sie leistete einen Beitrag zur statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Gruppen

Die ET+IPS-Gruppe bestand aus insgesamt 22 Probanden. Für 4 Probanden dieser Gruppe konnte kein im Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer übereinstimmender Vergleichsproband in die tIPS-Gruppe eingeschlossen werden. Die tIPS-Gruppe bestand aus 18 Probanden. In Tabelle 2 sind die demographischen Merkmale beider Probandengruppen dargestellt.

	ET+IPS	tIPS	p-Werte
Probandenzahl, n	22	18	
	μ (σ)	μ (σ)	
Alter [J]	69,68 (6,4)	70,56 (6,6)	0,676
Alter bei Erstmanifestation des ET [J]	43,13 (20,3)		
Zeitliche Differenz zwischen Erstmanifestation des ET und Erstdiagnose des IPS [J]	22,95 (18,3)		
Alter bei Erstdiagnose des IPS [J]	66,09 (8,0)	66,72 (7,3)	0,799
Erkrankungsdauer IPS [J]	3,59 (2,9)	3,83 (2,7)	0,791
Hoehn & Yahr Stadium	1,95 (0,7)	1,78 (0,4)	0,366

Tabelle 2: Demographische Merkmale der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, Mittelwerte (μ), Standardabweichungen (σ), Jahre (J), Probandenzahl (n), Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

Beide Gruppen unterschieden sich bezüglich des Alters bei Untersuchung, des Alters bei IPS-Erstdiagnose, der IPS-Erkrankungsdauer und des Hoehn & Yahr Stadiums nicht signifikant voneinander. Für alle Merkmale lagen die p-Werte über 0,05 (vgl. Tabelle 2).

	ET+IPS	tIPS	Chi-Quadrat-Wert	p-Wert
Geschlechterverteilung [Anzahl m/w]	17/5	13/5	0,135	0,714
Geschlechterverteilung [Prozentualer Anteil m/w]	77,3%/22,7%	72,2%/27,8%		

Tabelle 3: Geschlechterverteilungen innerhalb der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, der Chi-Quadrat-Wert und der p-Wert, Männer (m), Frauen (w), Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

Um die Häufigkeitsverteilungen von männlichen (m) und weiblichen (w) Probanden innerhalb der Gruppen ET+IPS und tIPS vergleichen zu können, wurden der Chi-Quadrat-Wert und der dazugehörige p-Wert ermittelt. Da der p-Wert über 0,05 lag, zeigte sich, dass sich die Geschlechterverteilungen innerhalb der jeweiligen Gruppe nicht signifikant voneinander unterscheiden (vgl. Tabelle 3).

3.1.1 Einschlusskriterium Essentieller Tremor

Es wurde zwischen der ET-Erstmanifestation - dem erstmaligen Auftreten von ET-spezifischen Symptomen - und der ET-Erstdiagnose durch einen Arzt unterschieden.

Tabelle 4 zeigt, dass zwischen der ET-Erstmanifestation und der ET-Erstdiagnose durchschnittlich 8,5 Jahre vergingen.

	μ (σ)
Erstmanifestation des ET [J]	43,13 (20,3)
Alter bei Erstdiagnose des ET [J]	52 (17,5)
Zeitliche Differenz zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose des ET [J]	8,5 (15,7)

Tabelle 4: Merkmale des Einschlusskriteriums Essentieller Tremor der ET+IPS-Gruppe, Mittelwerte (μ), Standardabweichungen (σ), Jahre (J), Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)

3.2 Prämotorische Symptome

In dieser Studie wurden die prämotorischen Symptome mithilfe eines epidemiologischen Fragebogens erhoben. Die Probanden wurden befragt, zu welchem Zeitpunkt das jeweilige Symptom erstmals auftrat. Aus den Angaben wurde das Probandenalter bei Erstmanifestation der einzelnen Symptome berechnet.

	ET+IPS (n=22)		tIPS (n=18)		p-Werte Erkrankungsalter	p-Werte Anzahl Betroffene
	Erkrankungsalter μ (σ)	Anzahl Betroffene n	Erkrankungsalter μ (σ)	Anzahl Betroffene n		
sensorische Störungen						
Hyposmie	55,00 (10,8)	15	60,5 (6,5)	6	0,264	0,032
autonome Dysfunktionen						
Obstipation	63,2 (13,5)	8	69,5 (10,6)	2	0,588	0,069
Miktionsstörungen	62,00 (8,9)	15	67,00 (8,0)	9	0,205	0,254
Hyperhidrose	67,80 (8,3)	5	70,25 (9,1)	4	0,686	0,970
Seborrhoe	61,33 (2,9)	3		0		0,109
Hypersalivation	65,92 (6,3)	12	72,43 (4,9)	7	0,033	0,337
orthostatische Dysfunktion	66,60 (4,7)	6	68,4 (7,3)	5	0,654	0,973
Empfindungsstörungen						
Schmerzhafte Muskelverspannungen	66,00 (9,3)	11	69,63 (7,5)	9	0,405	1,000
Neuro-psychiatrische Symptome						
Stimmungsveränderung	57,83 (4,4)	6	68,50 (11,6)	4	0,069	0,722
Gedrückte Stimmung		6		0		0,016
verminderter Antrieb	64,00 (5,6)	7	64,00 (8,1)	4	1,000	0,511
Wortfindungsstörungen	66,67 (7,8)	12	68,67 (8,0)	8	0,618	0,537
Vergesslichkeit	64,18 (7,3)	11	70,00 (5,3)	7	0,106	0,495
Halluzinationen	66,50 (2,1)	2	68,67 (5,1)	3	0,624	0,484
Schlafstörungen						
Einschlafprobleme	61,25 (9,6)	4	57,50 (9,2)	2	0,671	0,545
Durchschlafprobleme	64,50 (8,0)	13	61,75 (9,9)	8	0,502	0,369
Lebhafte Träume	51,80 (24,2)	6	64,00	5	0,669	0,972
Alpträume	59,00 (7,1)	2	63,50 (0,7)	4	0,465	0,258
Sprechen/schreien im Schlaf	42,00 (30,1)	8	56,00 (13,0)	6	0,484	0,846
Bewegen der Extremitäten im Schlaf	55,50 (19,1)	11	56,00 (13,0)	9	0,968	1,000
Probleme beim Umdrehen im Bett	66,86 (8,2)	7	66,67 (9,8)	6	0,970	0,921

	ET+IPS (n=22)		tIPS (n=18)		p-Werte Erkrankungsalter	p-Werte Anzahl Betroffene
	Erkrankungsalter μ (σ)	Anzahl Betroffene n	Erkrankungsalter μ (σ)	Anzahl Betroffene n		
Störungen der Motorik						
Feinmotorikstörungen	62,31 (8,4)	16	70,08 (6,9)	14	0,013	0,722
Handschriftveränderungen	63,45 (7,7)	20	71,75 (6,1)	13	0,003	0,128
Schwierigkeiten beim Gehen	64,86 (5,9)	14	70,63 (7,6)	8	0,061	0,235
Verminderter Armschwung	63,94 (6,4)	17	72,13 (5,6)	9	0,005	0,075
Stürze	67,50 (8,5)	6	73,33 (4,9)	4	0,318	0,722
Hypophonie	64,00 (2,4)	12	70,00 (2,9)	8	0,020	0,537
Allgemeine Verlangsamung	65,47 (6,5)	18	70,25 (6,4)	14	0,060	0,758
Vorerkrankungen						
Schädel-Hirn-Trauma		5		0		0,031

Tabelle 5: Prämotorischen Symptome der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, Mittelwerte (μ), Standardabweichungen (σ), Anzahl Betroffene (n), Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

3.2.1 Sensorische Störungen

Ein vermindertes Riechvermögen (Hyposmie) verzeichneten Probanden beider Gruppen. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Erstmanifestationsalters der Riechminderung nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 5).

Bezüglich der Betroffenheit an einer Hyposmie unterschieden sich die Gruppen signifikant. 68% (n=15) der Probanden der ET+IPS Gruppe litten an einer Hyposmie. Dahingegen waren nur 33% (n=6) der Probanden der tIPS-Gruppe von einer Verminderung des Riechvermögens betroffen.

3.2.2 Autonome Dysfunktionen

Die ET+IPS- und die tIPS-Probanden unterschieden sich hinsichtlich des Erstmanifestationsalters von Obstipation, Miktionsstörungen, Hyperhidrose und orthostatischer Dysfunktion nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 5).

In der ET+IPS-Gruppe traten Obstipation bei 36% (n=8), Miktionsstörungen bei 68% (n=15), Hyperhidrose (vermehrtes Schwitzen) bei 23% (n=5) und orthostatische Dysfunktion bei 27% (n=6) der Probanden auf.

Unter den tIPS-Probanden waren 11% (n=2) von Obstipation, 50% (n=9) von Miktionsstörungen, 22% (n=4) von Hyperhidrose und 27% (n=5) von orthostatischer Dysfunktion betroffen.

Eine Seborrhoe wurde nur von Probanden der ET+IPS-Gruppe verzeichnet. Davon betroffen waren 14% (n=3). Der Mittelwert des Erkrankungsalters lag bei 61,33 Jahren.

Eine Hypersalivation trat bei den ET+IPS-Probanden signifikant früher auf als bei den tIPS-Probanden. Bezüglich der Anzahl betroffener Probanden unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant: 55% (n=12) der ET+IPS-Probanden und 38% (n=7) der tIPS-Probanden litten an einer Hypersalivation (vgl. Tabelle 5).

3.2.3 Empfindungsstörungen

50% der Probanden beider Gruppen litten an schmerzhaften Muskelverspannungen. Die beiden Gruppen unterschieden sich bezüglich des Erkrankungsalters nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 5).

3.2.4 Neuro-psychiatrische Veränderungen

Probanden beider Gruppen bemerkten neuro-psychiatrische Veränderungen. Hinsichtlich des Erkrankungsalters beim Auftreten von Stimmungsveränderungen, vermindertem Antrieb, Wortfindungsstörungen, Vergesslichkeit und Halluzinationen unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 5).

In der ET+IPS-Gruppe waren 27% (n=6) von Stimmungsveränderungen, 32% (n=7) von vermindertem Antrieb, 55% (n=12) von Wortfindungsstörungen, 50% (n=11) von Vergesslichkeit und 9% (n=2) von Halluzinationen betroffen.

In der tIPS-Gruppe litten 22% (n=4) an Stimmungsveränderungen, 22% (n=4) an vermindertem Antrieb, 44% (n=8) an Wortfindungsstörungen, 39% (n=7) an Vergesslichkeit und 17% (n=3) an Halluzinationen.

Bezüglich der Betroffenheit an den genannten Symptomen unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant bezüglich des Auftretens einer gedrückten Stimmung: Während 27% (n=6) der ET+IPS-Probanden angaben daran zu leiden, waren es in der tIPS-Gruppe 0% (n=0) (vgl. Tabelle 5).

3.2.5 Schlafstörungen

Sowohl in der ET+IPS-Gruppe als auch in der tIPS-Gruppe wurden Schlafstörungen bemerkt. Signifikante Unterschiede im Erkrankungsalter beim Auftreten von Einschlafproblemen, Durchschlafproblemen, lebhaften Träumen, Albträumen, sprechen/schreien im Schlaf, bewegen der Extremitäten im Schlaf und Problemen beim Umdrehen im Schlaf lagen nicht vor (vgl. Tabelle 5).

In der ET+IPS-Gruppe waren 18% (n=4) von Einschlafproblemen, 59% (n=13) von Durchschlafproblemen, 27% (n=6) von lebhaften Träumen, 11% (n=2) von Alpträumen, 36% (n=8) von sprechen/schreien im Schlaf, 50% (n=11) von Bewegungen der Extremitäten während dem Schlaf und 32% (n=7) von Problemen beim Umdrehen im Bett betroffen.

Im Vergleich litten in der tIPS-Gruppe 11% (n=2) an Einschlafproblemen, 44% (n=8) an Durchschlafproblemen, 23% (n=5) an lebhaften Träumen, 22% (n=4) an Alpträumen, 33% (n=6) an sprechen/schreien im Schlaf, 50% (n=9) an Bewegungen der Extremitäten während dem Schlaf und 33% (n=6) an Problemen beim Umdrehen im Bett.

3.2.6 Störungen der Motorik

In beiden Probandengruppen wurden Motorikstörungen verzeichnet (vgl. Tabelle 5).

Für die Symptome Schwierigkeiten beim Gehen, stürzen und allgemeine Verlangsamung unterscheiden sich die Probandengruppen im Erkrankungsalter nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 5).

Von den ET+IPS-Probanden hatten 64% (n=14) Schwierigkeiten beim Gehen, 27% (n=6) stürzten vermehrt und 82% (n=18) bemerkten eine allgemeine Verlangsamung.

In der tIPS-Gruppe hatten 44% (n=8) Schwierigkeiten beim Gehen, 22% (n=4) stürzten vermehrt und 77% (n=14) bemerkten eine allgemeine Verlangsamung.

Feinmotorikstörungen, Handschriftveränderungen, verminderter Armschwung und Hypophonie traten in der ET+IPS-Gruppe signifikant früher auf als in der t-IPS-Gruppe.

Diese Symptome traten in der ET+IPS-Gruppe mit folgenden Häufigkeiten auf: 73% (n=16) Feinmotorikstörungen, 91% (n=20) Handschriftveränderungen, 77% (n=17) verminderter Armschwung, 55% (n=12) Hypophonie.

Im Vergleich dazu traten dieselben Symptome in der tIPS-Gruppe mit folgenden Häufigkeiten auf: 78% (n=14) Feinmotorikstörungen, 72% (n=13) Handschriftveränderungen, 50% (n=9) verminderter Armschwung, 44% (n=8) Hypophonie.

Die Anzahl der betroffenen Probanden unterschied sich nicht signifikant bezüglich der genannten Symptome (vgl. Tabelle 5).

3.2.7 Vorerkrankungen

23% (n=5) der ET+IPS-Probanden erlitten in der Vorgeschichte ein schweres Schädel-Hirn-Trauma. Dabei war ein Proband zum Zeitpunkt des Unfalls 8 Jahre alt, ein Proband konnte keine genauen Angaben dazu machen. Bei allen anderen Probanden erfolgte das Trauma im Erwachsenenalter. In der tIPS-Gruppen waren es 0% (n=0). Hier lag ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl betroffener Probanden vor (vgl. Tabelle 5).

3.3 Nicht-motorische Symptome

Mithilfe von validierten Fragebögen (BDI, PDSS, RBD, UPDRS Teil 1, vgl. 2.2.3) und Tests (MMSE, MoCA, Sniffin' Sticks, vgl. 2.2.3) wurden die nicht-motorischen Symptome zum Untersuchungszeitpunkt erhoben. In Tabelle 6 sind die Ergebnisse dargestellt.

	ET+IPS	tIPS	p-Werte
	μ (σ)	μ (σ)	
Neuro-psychiatrische Untersuchungen			
Mini-Mental-Status-Test [z/30]	28,45 (1,3)	28,94 (1,3)	0,251
Montreal Cognitive Assessment [z/30]	25,48 (2,0)	28,56 (14,1)	0,327
Revised Beck Depression Inventory [z/63]	6,95 (5,8)	4,94 (3,7)	0,211
Sensorische Untersuchung			
Sniffin' Sticks [z/12]	5,64 (2,6)	5,94 (2,6)	0,719
Schlafstörungen			
Parkinson's Disease Sleep Scale [z/75]	58,55 (6,1)	58,72 (9,4)	0,943
REM sleep behavior disorder Fragebogen [z/13]	4,86 (2,6)	4,72 (3,8)	0,891
Nicht-motorische Aktivitäten des täglichen Lebens (Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung)			
UPDRS Teil 1 [z/52]	9,5 (11,5)	5,5 (3,3)	0,161

Tabelle 6: Nicht-motorischen Symptome der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, Mittelwerte (μ), Standardabweichungen (σ), erreichte Punktzahl (z), von Movement Disorder Society gesponserte Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

3.3.1 Neuro-psychiatrische Untersuchungen

Die erreichten Punktwerte der ET+IPS- und tIPS-Probanden bei den neuro-psychiatrischen Untersuchungen MMSE, MoCA und BDI unterschieden sich nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 6).

Im MMSE erreichten ET+IPS-Probanden 95% (28,45 Punkte) und tIPS-Probanden 96,5% (28,94 Punkte) der maximalen Punktzahl (30 Punkte). In beiden Gruppen lagen die Mittelwerte der erreichten Punktwerte über 27 Punkten.

Beim MoCA erzielten die ET+IPS-Probanden 85% (25,48 Punkte) und die tIPS-Probanden 95% (28,56 Punkte) der maximalen Punktzahl (30 Punkte).

In beiden Gruppen lagen die Ergebnisse im BDI unterhalb von 18 Punkten (von maximal 63 zu erreichende Punkten). Die ET+IPS-Probanden erzielten im Mittel 2 Punkte mehr als die tIPS-Probanden. Im BDI bedeutete eine hohe Punktzahl einen stärkeren Hinweis auf eine depressive Episode.

3.3.2 Sensorische Untersuchung

Mithilfe der Sniffin' Sticks wurde eine sensorische Untersuchung in Hinblick auf eine Hyposmie durchgeführt. ET+IPS-Probanden erkannten im Mittelwert 5,64 (47%) von 12 Gerüchen richtig. Bei tIPS-Probanden waren es im Mittelwert 5,94 (49,5%) von 12 richtig erkannte Gerüche (vgl. Tabelle 6). Die Ergebnisse des Tests unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

3.3.3 Untersuchung von Schlafstörungen (PDSS und RBD)

Hinsichtlich der Punktwerte der Fragebögen PDSS und RBD unterschieden sich die ET+IPS- und die tIPS-Gruppe nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 6).

Im PDSS lagen die Punktwerte beider Gruppen im Mittel bei 78% (ET+IPS: 58,55 Punkte; IPS: 58,72 Punkte) der maximal zu erreichenden Punktzahl (75 Punkte).

Die mittleren Punktwerte im RBD lagen in beiden Gruppen unter 5 (von maximal 13 zu erreichenden Punkten). Höhere Punktwerte zeigten in beiden Tests eine stärkere Ausprägung der REM-Schlaf-Störungen an.

3.3.4 Nicht-motorische Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil 1)

Bezüglich der nicht-motorischen Aktivitäten des täglichen Lebens, die mit dem UPDRS Teil 1 abgefragt wurden, unterschieden sich die Punktwerte beider Gruppen nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 6).

ET+IPS-Probanden erreichten 18% (9,5 Punkte), tIPS-Probanden erreichten 10,5% (5,5 Punkte) der maximalen Punktzahl (52 Punkte) im UPDRS Teil 1. Eine hohe Punktzahl bedeutete eine größere Einschränkung nicht-motorischer Funktionen des täglichen Lebens.

3.4 Motorische Symptome

Die motorischen Symptome wurden mithilfe des UPDRS Teil 2, 3 und 4, einer differenzierten Untersuchung der Motorik und der FTMRs erhoben. Die folgenden Angaben beziehen sich auf die bei der jeweiligen Untersuchung erreichten Punktzahlen.

	ET+IPS	tIPS	p-Werte
	μ (σ)	μ (σ)	
motorische Aktivitäten des täglichen Lebens			
UPDRS Teil 2, Gesamtpunktzahl [z/52]	12,09 (5,5)	10,67 (5,8)	0,429
UPDRS Teil 2, Handschrift [z/4]	1,91 (1,07)	1,17 (0,618)	0,013
UPDRS Teil 3			
UPDRS Teil 3, Gesamtpunktzahl [z/143]	40,55 (17,0)	35,22 (15,9)	0,315
UPDRS Teil 3, Gesamtpunktzahl Tremor [z/40]	7,91 (4,7)	5,78 (3,8)	0,128
UPDRS Teil 3, Gesamtpunktzahl Rigor [z/20]	3,55 (2,5)	2,06 (1,8)	0,042
UPDRS Teil 3 ohne Tremor [z/103]	24,95 (12,2)	23,61 (11,0)	0,717
UPDRS Teil 3 ohne Rigor [z/123]	24,86(11,8)	23,89(11,7)	0,796
UPDRS Teil 3 ohne ET spezifische Symptome [z/127]	28,00(12,8)	27,06(12,8)	0,818
UPDRS Teil 3, Bradykinese Symptome [z/52]	11,91(6,8)	13,11(8,1)	0,612
UPDRS Teil 3, Gesamtpunktzahl Halte- und Aktions-tremor [z/16]	4,77(2,4)	2,61 (1,9)	0,004
UPDRS Teil 3, posturale Stabilität [z/4]	0,68 (0,8)	0,17 (0,3)	0,029
UPDRS Teil 3, Aktionstremor Hand rechts [z/4]	1,32 (0,6)	0,5 (0,6)	0,001

	ET+IPS	tIPS	p-Werte
	μ (σ)	μ (σ)	
UPDRS Teil 3, Aktionstremor Hand links [z/4]	1,59 (0,9)	0,44 (0,5)	0,001
UPDRS Teil 3, Aktionstremor proximale obere Extremität rechts [z/4]	1,05 (0,9)	0,0 (0,0)	0,001
UPDRS Teil 3, Aktionstremor proximale obere Extremität links [z/4]	1,09 (1,1)	0,0 (0,0)	0,001
UPDRS Teil 3, Aktionstremor distale obere Extremität links [z/4]	0,86 (0,7)	0,39 (0,5)	0,022
UPDRS Teil 3, posturaler Tremor Arm rechts [z/4]	0,82 (0,8)	0,17 (0,5)	0,007
UPDRS Teil 3, posturaler Tremor Arm links [z/4]	0,73 (0,8)	0,11 (0,3)	0,008
UPDRS Teil 4			
UPDRS Teil 4 [z/20]	0,05 (0,2)	0,06 (0,2)	0,889
„Segmental motor testing“			
Segmental motor testing, Gesamtpunktzahl [z/184]	19,45 (10,7)	13,17 (8,6)	0,047
Segmental motor testing, Aktionstremor [z/32]	3,73 (2,4)	1,11 (1,1)	0,001
Segmental motor testing, posturaler Tremor [z/32]	2,68 (1,9)	2,44 (2,6)	0,747
Segmental motor testing, posturaler- und Aktionstremor [z/64]	6,4 (3,4)	3,56 (3,0)	0,009
Segmental motor testing, Ruhetremor [z/64]	6,73 (5,5)	6,22 (4,9)	0,762
Segmental motor testing, Rigor [z/56]	6,32 (5,6)	3,39 (3,3)	0,049
FTMRS			
FTMRS Gesamtpunktzahl [z/156]	31,59(15,6)	17,83(12,0)	0,004
FTMRS, trinken aus einem Becher, rechte Hand [z/4]	1,55 (1,1)	0,39 (0,7)	0,001
FTMRS, trinken aus einem Becher, linke Hand [z/4]	1,82 (1,1)	0,28 (0,5)	0,001
FTMRS, Wasser umgießen, rechte Hand [z/4]	1,64 (1,0)	0,5 (0,5)	0,001
FTMRS, Wasser umgießen, linke Hand [z/4]	1,95 (0,9)	0,39 (0,5)	0,001
FTMRS, Finger-Nase-Versuch, rechts [z/4]	1,32 (0,7)	0,22 (0,4)	0,001
FTMRS, Finger-Nase-Versuch, links [z/4]	1,64 (1,0)	0,33 (0,5)	0,001
FTMRS, Archimedes-Spirale zeichnen, rechte Hand [z/4]	1,32 (0,9)	0,39 (0,9)	0,002
FTMRS, Archimedes-Spirale zeichnen, linke Hand [z/4]	1,82 (1,1)	0,72 (0,6)	0,001

Tabelle 7: : Motorischen Symptome der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, Mittelwerte (μ), Standardabweichungen (σ), erreichte Punktzahl (z), von Movement Disorder Society gesponserte Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Fahn, Tolosa e Marin's Clinical rating Scale for Tremor (FTMRS)

3.4.1 Motorische Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil 2)

Bezüglich der Gesamtpunktzahl der motorischen Aktivitäten des täglichen Lebens, die mithilfe des UPDRS Teil 2 (vgl. 2.2.2.2) erfragt wurden, unterschieden sich die ET+IPS- und die tIPS-Gruppe nicht signifikant voneinander. Hohe Punktwerte deuteten

auf eine stärkere Einschränkung der motorischen Aktivitäten des täglichen Lebens hin (vgl. Tabelle 7).

ET+IPS-Probanden erreichten durchschnittlich 23% (12,09 Punkte), tIPS-Probanden 20,5% (10,67 Punkte) der maximalen Punktzahl (52 Punkte).

Hinsichtlich der Handschriftveränderungen unterschieden sich die Gruppen signifikant. ET+IPS-Probanden gaben stärkere Handschriftveränderungen an (1,91 von 4 Punkten) als tIPS-Probanden (1,17 von 4 Punkten).

3.4.2 UPDRS Teil 3 und 4

Im UPDRS Teil 3 und Teil 4 wiesen höhere Punktwerte auf eine stärkere Betroffenheit der Probanden an den genannten Symptomen hin.

Die Gesamtpunktzahl des UPDRS Teil 3 lag in der ET+IPS-Gruppe bei 28% (40,55 Punkte) und in der tIPS-Gruppe bei 24,5% (35,22 Punkte) der maximalen Punktzahl (143 Punkte). Die Ergebnisse der einzelnen Symptome waren wie folgt:

- Tremor: ET+IPS-Gruppe 20% (7,91 Punkte), tIPS-Gruppe 14,5% (5,78 Punkte) der maximalen Punktzahl (40 Punkte)
- Rigor: ET+IPS-Gruppe 18% (3,55 Punkte), tIPS-Gruppe 10% (2,06 Punkte) der maximalen Punktzahl (20 Punkte)
- ET-spezifische Symptome: ET+IPS-Gruppe 30% (28 Punkte), tIPS-Gruppe 21,3% (27,06 Punkte) der maximalen Punktzahl (127 Punkte)
- Bradykinese: ET+IPS-Gruppe 23% (11,91 Punkte), tIPS-Gruppe 25% (13,11 Punkte) der maximalen Punktzahl (52 Punkte)

Bezüglich der Gesamtpunktzahl für Halte- und Aktionstremor unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant: ET+IPS-Probanden wurden diesbezüglich im Mittel mit

2,16 Punkten mehr bewertet (4,77 Punkte von 16 Punkten) als tIPS-Probanden (2,61 Punkte von 16 Punkten).

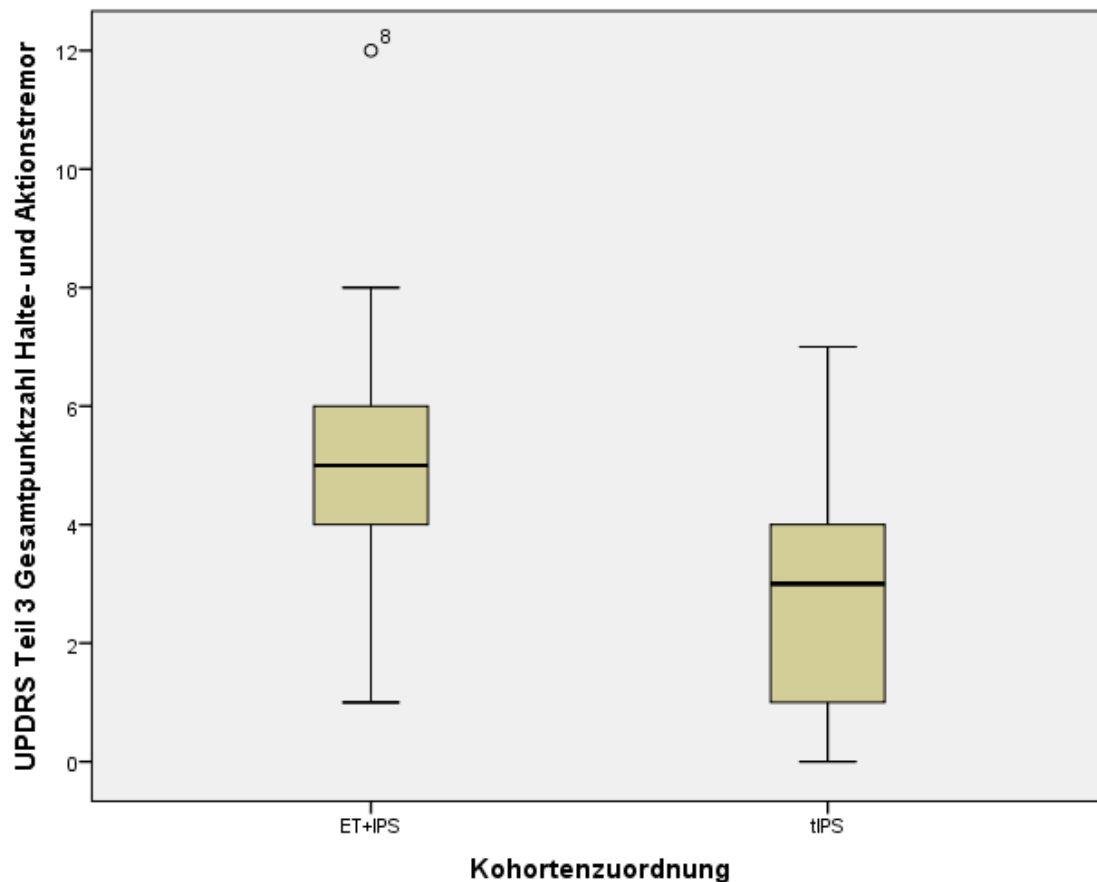


Abb. 4: Gesamtpunktzahl von Halte- und Aktionstremor (UPDRS Teil 3) unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt sind Median, untere Antenne 2,5%-Quantil, obere Antenne 97,5%-Quantil und Ausreißer (mit Probandennummer versehen). Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t), von Movement Disorder Society gesponserte Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Bezüglich der Symptomstärke des Rigors unterschieden sich die Patientengruppen ebenfalls signifikant voneinander. Die Rigor-Symptome der ET+IPS-Probanden wurden im Mittel mit 1,49 Punkten mehr bewertet (3,55 Punkte von 20 Punkten) als diejenigen der tIPS-Probanden (2,06 Punkte von 20 Punkten).

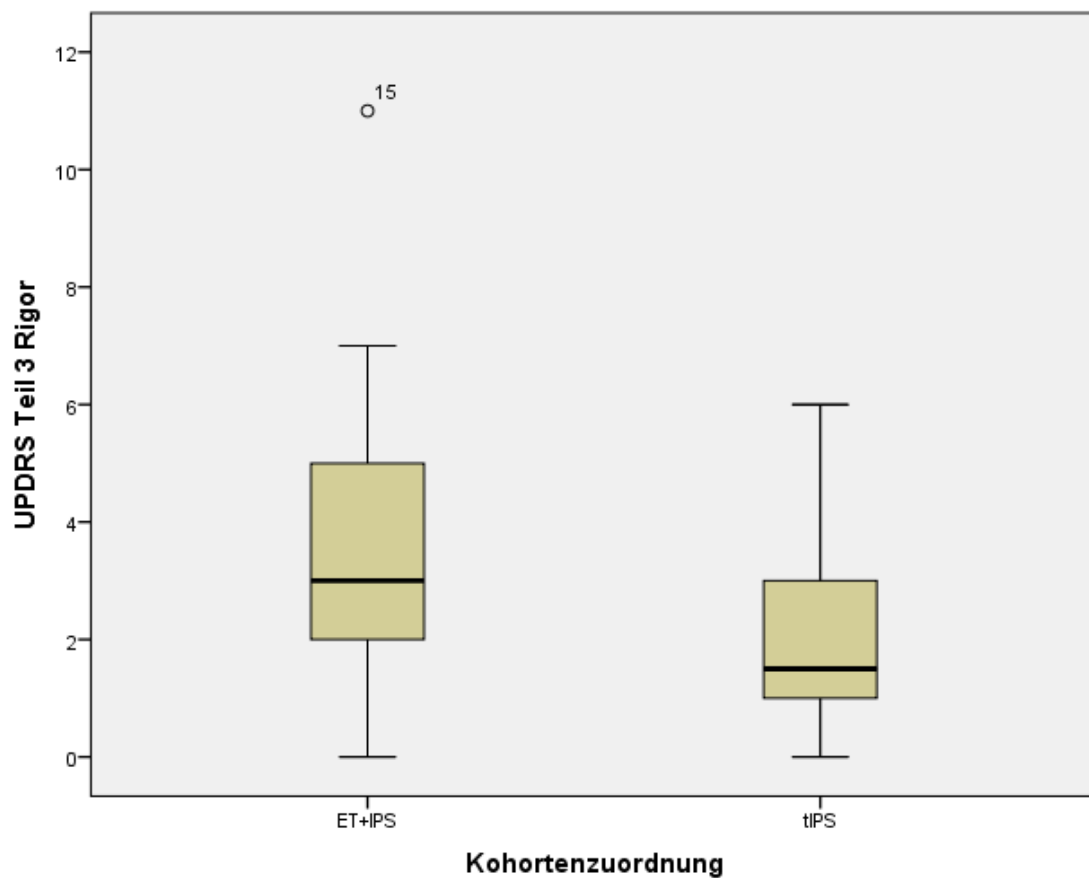


Abb. 5: Gesamtpunktzahl Rigor (UPDRS Teil 3) unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt sind Median, untere Antenne 2,5%-Quantil, obere Antenne 97,5%-Quantil und Ausreißer (mit Probandennummer versehen). Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t), von Movement Disorder Society gesponserte Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Hinsichtlich der posturalen Stabilität sowie des Aktionstremors der Hände, der proximalen oberen Extremitäten und der distalen oberen Extremität links unterschieden sich die Gruppen signifikant. ET+IPS-Probanden waren von den genannten Symptomen signifikant stärker betroffen als tIPS-Probanden (vgl. Tabelle 7).

Gleiches galt für den posturalen Tremor beider Arme (vgl. Tabelle 7).

Die erzielten Punkte im UPDRS Teil 4 unterschieden sich für die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 7).

3.4.3 Differenzierte Untersuchung mittels „Segmental motor testing“

Die differenzierte Untersuchung mittels „Segmental motor testing“ beider Probandengruppen ergab Folgendes: Die ET+IPS-Probanden erreichten signifikant höhere Gesamtpunktzahlen und signifikant höhere Punktwerte bei der Untersuchung des Aktions-tremors und des Rigors als die tIPS-Probanden (vgl. Tabelle 7). Auch hier zeigten hohe Punktwerte eine starke Betroffenheit der Probanden an den genannten Symptomen an.

Insgesamt erreichten ET+IPS-Probanden 10,5% (19,45 Punkte) und tIPS-Probanden 7% (13,17 Punkte) der maximalen Punktzahl (184 Punkte).

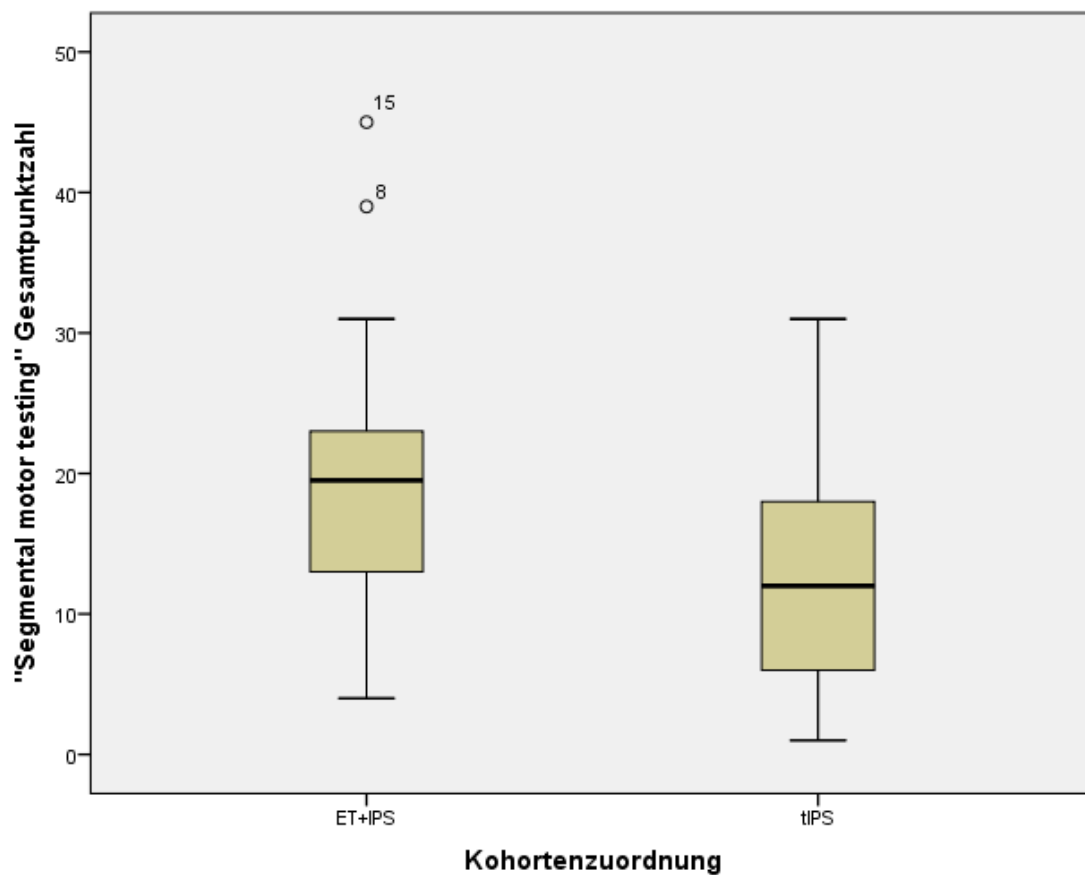


Abb. 6: Gesamtpunktzahl „Segmental motor testing“ unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt sind Median, untere Antenne 2,5%-Quantil, obere Antenne 97,5%-Quantil und Ausreißer (mit Probandennummer versehen). Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

Die ET+IPS-Probanden erreichten im Aktionstremor 11,6% (3,73 Punkte von 32 Punkten) und im Rigor 11% (6,32 Punkte von 56 Punkten) der jeweils maximalen Punktzahl.

Die tIPS-Probanden erreichten im Aktionstremor 3,5% (1,11 Punkte von 32 Punkten) und im Rigor 6% (3,39 Punkte von 56 Punkten) der jeweils maximalen Punktzahl.

Die Gesamtpunktzahl der Rigor-Untersuchung unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen (vgl. Tabelle 7).

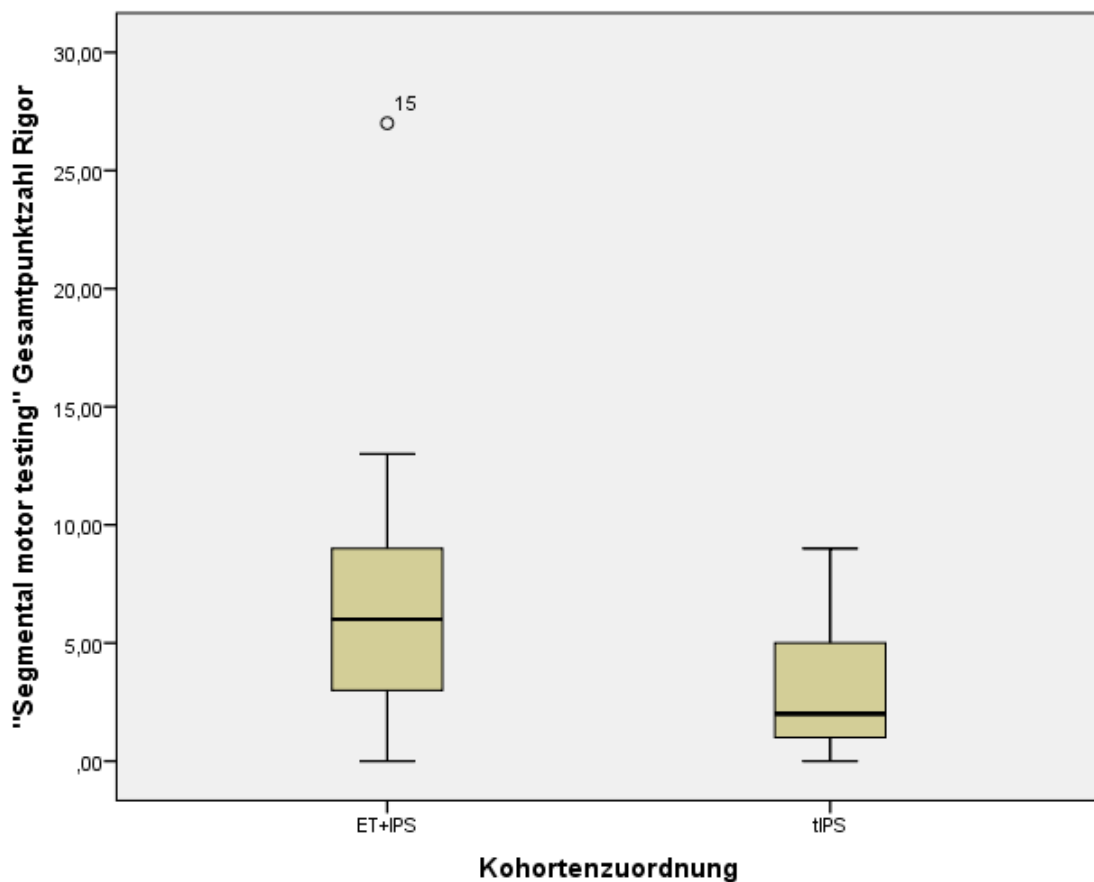


Abb. 7: Gesamtpunktzahl Rigor („Segmental motor testing“) unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt sind Median, untere Antenne 2,5%-Quantil, obere Antenne 97,5%-Quantil und Ausreißer (mit Probandennummer versehen). Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

Bezüglich der Gesamtpunktzahl für posturalen- und Aktionstremor zusammen unterschieden sich beide Gruppen signifikant: ET+IPS-Probanden erreichten 10% (6,4 Punkte), tIPS-Probanden erreichten 5,5% (3,56 Punkte) der maximalen Punktzahl (64 Punkte).

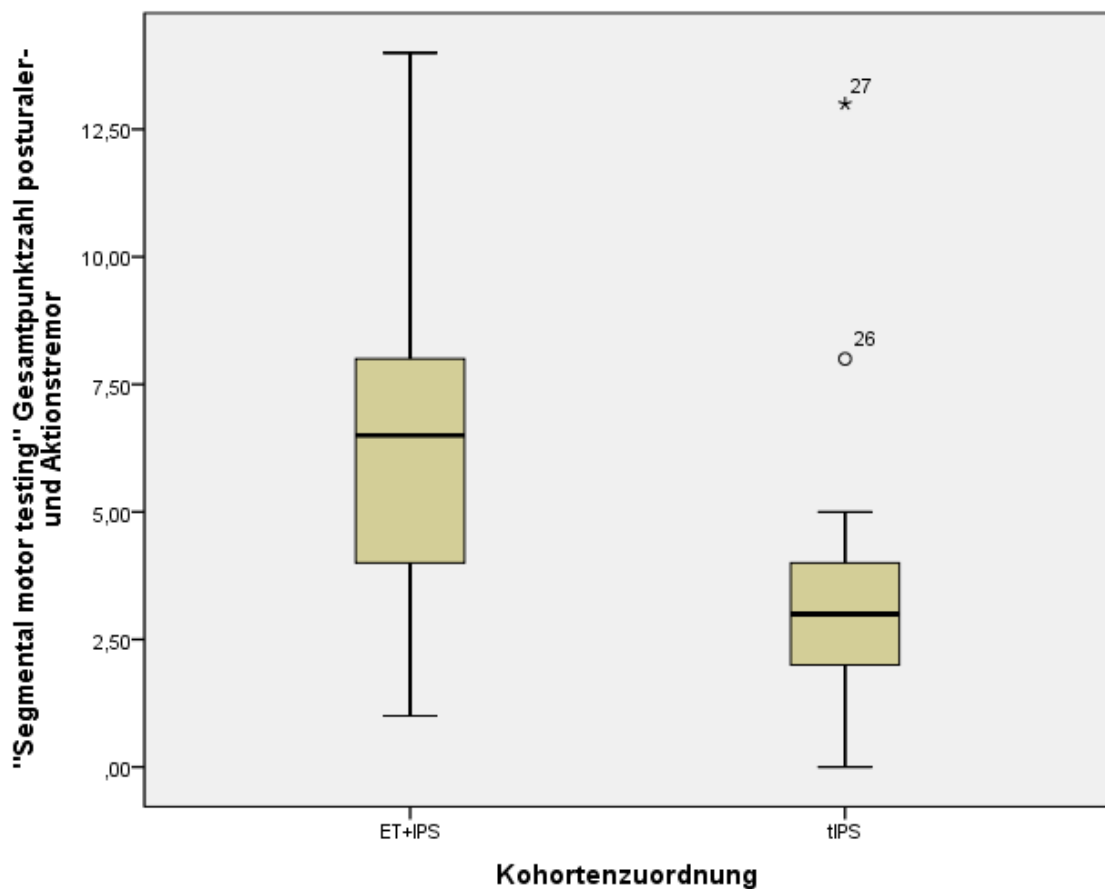


Abb. 8: Gesamtpunktzahl posturaler Tremor und Aktionstremor („Segmental motor testing“) unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt sind Median, untere Antenne 2,5%-Quantil, obere Antenne 97,5%-Quantil und Ausreißer (mit Probandennummer versehen). Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

Hinsichtlich des posturalen Tremors und des Ruhetremors einzeln unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 7).

Die Punkte für posturalen Tremor lagen bei 8% (2,68 Punkte von 32 Punkten) in der ET+IPS-Gruppe und bei 7,6% (2,44 Punkte von 32 Punkten) in der tIPS-Gruppe. Beim Ruhetremor wurden die ET+IPS-Probanden mit 10,5% (6,73 Punkte), die tIPS-Probanden mit 10% (6,22 Punkte) der maximalen Punktzahl (64 Punkte) bewertet.

3.4.4 FTMRS

Die ET+IPS- und die tIPS-Gruppe unterschieden sich in allen Untersuchungen der FTMRS signifikant. Dabei wurden ET+IPS-Probanden für alle Symptome mit höheren Punktzahlen bewertet als die tIPS-Probanden (vgl. Tabelle 7). In dieser Untersuchung wurden höhere Punktwerte für eine stärkere Betroffenheit an den genannten Symptomen vergeben.

Insgesamt lagen die ET+IPS-Probanden bei 20% (31,59 Punkte), die tIPS-Probanden bei 11% (17,83 Punkte) der maximalen Punktzahl (156 Punkte).

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen sind in den folgenden Diagrammen graphisch dargestellt. Es handelt sich jeweils um den prozentualen Anteil der erreichten Punktzahlen von der maximal erreichbaren Punktzahl.

1. Tremor beim Trinken aus einem Becher mit der rechten Hand

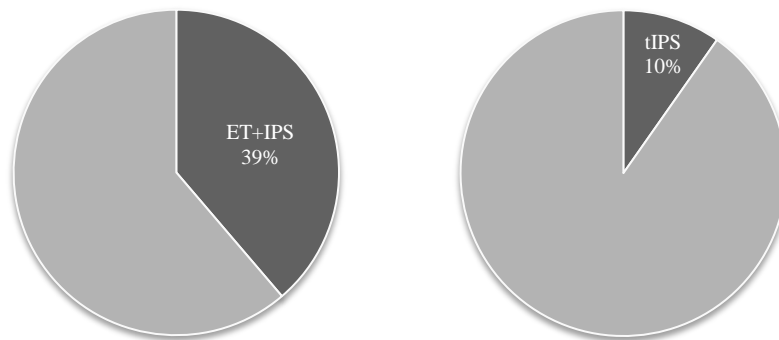


Abb. 9: Tremor beim Trinken aus einem Becher mit der rechten Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

2. Tremor beim Trinken aus einem Becher mit der linken Hand

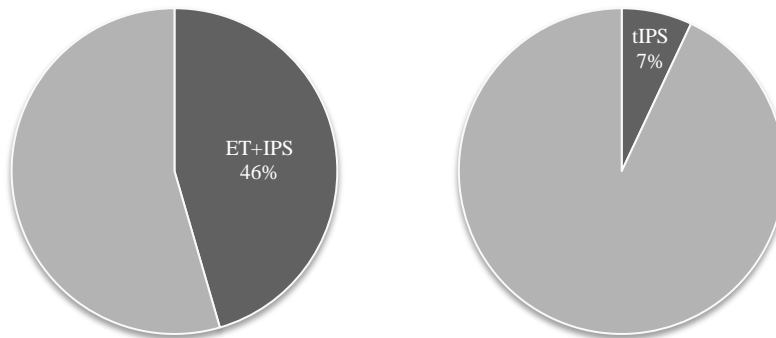


Abb. 10: Tremor beim Trinken aus einem Becher mit der linken Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

3. Tremor beim Wasser umgießen mit der rechten Hand

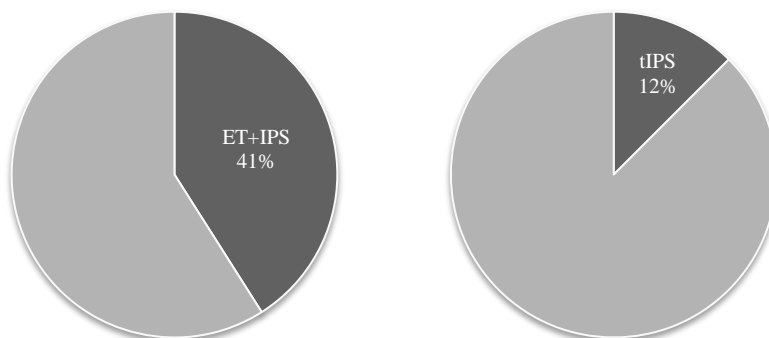


Abb. 11: Tremor beim Wasser umgießen mit der rechten Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

4. Tremor beim Wasser umgießen mit der linken Hand

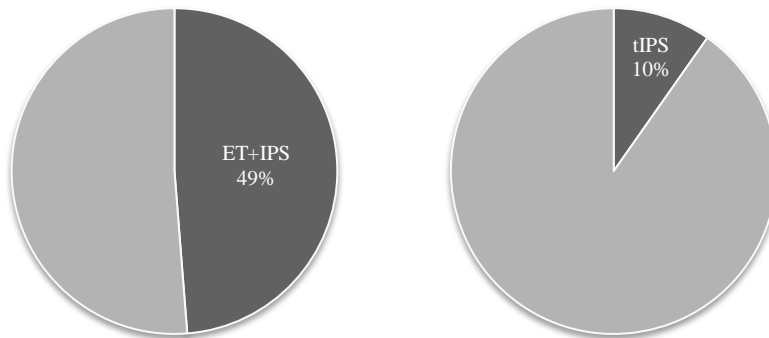


Abb. 12: Tremor beim Wasser umgießen mit der linken Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

5. Tremor beim Finger-Nase-Versuch mit der rechten Hand

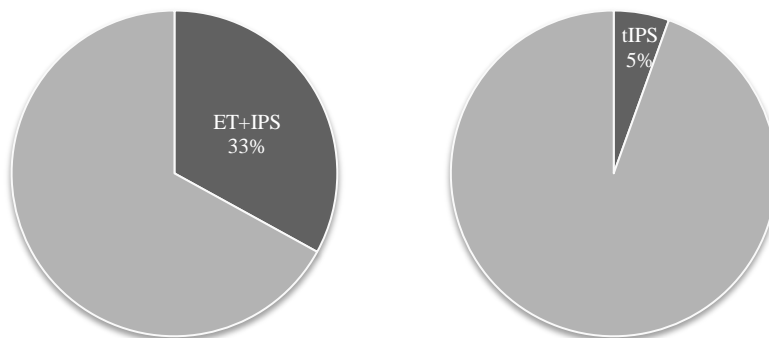


Abb. 13: Tremor beim Finger-Nase-Versuch mit der rechten Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

6. Tremor beim Finger Nase-Versuch mit der linken Hand



Abb. 14: Tremor beim Finger-Nase-Versuch mit der linken Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

7. Tremor beim Zeichnen einer Archimedes-Spirale mit der rechten Hand

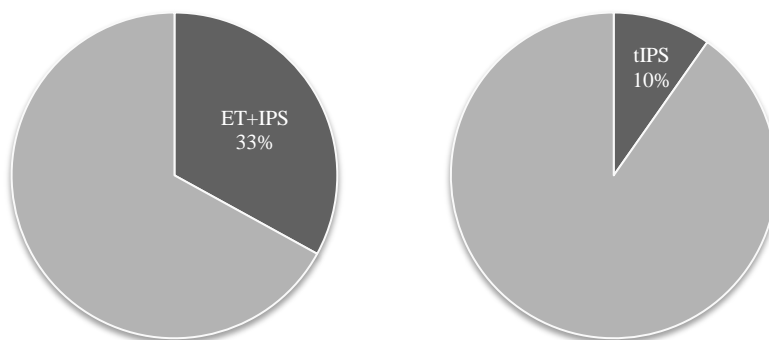


Abb. 15: Tremor beim Zeichnen einer Archimedes-Spirale mit der rechten Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

8. Tremor beim Zeichnen einer Archimedes-Spirale mit der linken Hand

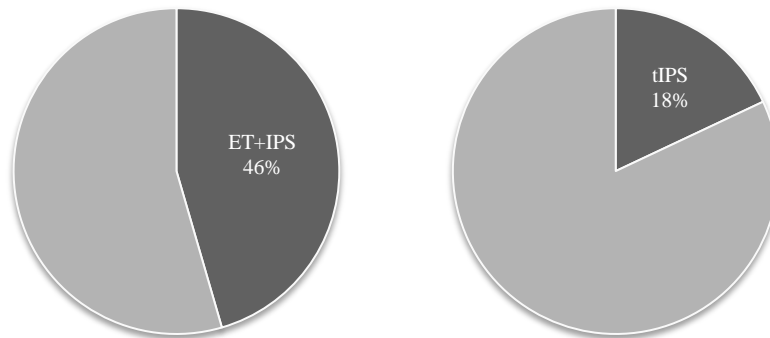


Abb. 16: Tremor beim Zeichnen einer Archimedes-Spirale mit der linken Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

3.5 Transkranielle Sonografie (TCS)

Mithilfe der TCS wurden die Weite der Ventrikelräume und die Größe der SN ausgemessen.

	ET+IPS	tIPS	p-Werte
	μ (σ)	μ (σ)	
SN Hyperechogenität, rechts, cm ²	0,24 (0,06)	0,22 (0,05)	0,409
SN Hyperechogenität, links, cm ²	0,25 (0,04)	0,25 (0,03)	0,753
3. Ventrikel, mm	7,69 (2,2)	5,56 (1,7)	0,032
Vorderhorn Seitenventrikel, rechts, mm	20,66 (3,1)	18,46 (2,2)	0,101
Vorderhorn Seitenventrikel, links, mm	21,28 (2,4)	18,86 (1,9)	0,035

Tabelle 8: TCS-Untersuchungsergebnisse der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, Mittelwerte (μ), Standardabweichungen (σ), Quadratzentimeter (cm²), Millimeter (mm), Substantia nigra (SN), Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

Die ET+IPS-Probanden wiesen bei der TCS-Untersuchung einen signifikant weiteren 3. Ventrikel auf als die tIPS-Probanden (vgl. Tabelle 8). Mit einer Weite von 7,69 mm war

der 3.Ventrikel bei den ET+IPS-Probanden im Mittel um 2,13 mm größer als bei den tIPS-Probanden.

Der linke Seitenventrikel war bei den ET+IPS-Probanden im Mittel 2,42 mm weiter als in der Vergleichsgruppe. Hier lag ein signifikanter Unterschied vor (vgl. Tabelle 8).

Der rechte Seitenventrikel war bei den ET+IPS-Probanden ebenfalls weiter. Der Unterschied zur Vergleichsgruppe erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (vgl. Tabelle 8).

3.6 Medikation

Anhand der Anamnese wurden die Medikamentendosierungen erfragt und ggf. in L-Dopa-Äquivalenzdosierungen umgerechnet.

	ET+IPS	tIPS	p-Wert
	μ (σ)	μ (σ)	
L-Dopa Äquivalent [mg/Tag]	233,50 (236,4)	95,79 (150,7)	0,078

Tabelle 9: L-Dopa-Äquivalenzdosierungen der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, Mittelwerte (μ), Standardabweichungen (σ), Milligramm (mg), Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

Bezüglich der L-Dopa-Äquivalenzdosierungen unterschieden sich die beiden Probandengruppen nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 9).

ET+IPS-Probanden nahmen im Durchschnitt täglich 138 mg mehr L-Dopa-Äquivalente ein als die tIPS-Probanden.

Anamnestisch wurde die Behandlung mit Propranolol und das Ansprechen auf eine solche Therapie erfragt:

	ET+IPS (n=22)		tIPS (n=18)		p-Werte
	Anzahl Therapierte μ (σ)	Anzahl Therapierte n	Anzahl Therapierte μ (σ)	Anzahl Therapierte n	Anzahl Therapierte
Therapie mit Propranolol	0,027 (0,4)	6	0,0 (0,0)	0	0,016
Therapieansprechen auf Propranolol	0,18 (0,3)	4	entfällt	entfällt	entfällt

Tabelle 10: Anzahl der mit Propranolol therapierten Probanden der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, sowie das Ansprechen auf die Therapie mit Propranolol, Mittelwerte (μ), Standardabweichungen (σ), Anzahl Therapierte (n), Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)

27% der Probanden der ET+IPS-Gruppe wurden mit Propranolol therapiert. In der tIPS-Gruppe erhielt kein Proband eine solche Therapie.

4 Diskussion

4.1 Explorative Pilotstudie

Bei dieser Studie handelte es sich um eine explorative Pilotstudie.

Eine explorative Studie wird der Primärforschung (Rohrig, du Prel et al. 2009) zugeordnet, welche der Erfassung von Daten dient, die bisher noch nicht erhoben und untersucht wurden. Ziel einer explorativen Studie ist es, Zusammenhänge zwischen Daten zu erkennen und zu bewerten (Rohrig, du Prel et al. 2009). Dadurch sollen neue Erkenntnisse über noch nicht erforschte Themengebiete gewonnen werden, wie beispielsweise Zusammenhänge zwischen Erkrankungen, Begleiterkrankungen, Umweltfaktoren, Therapiemethoden etc. Jene Erkenntnisse ermöglichen es, Hypothesen zu formulieren, welche als Grundlage für die weitere Erforschung des Themengebietes genutzt werden können. Dabei ist es sinnvoll, die aufgestellten Hypothesen in nachfolgenden Studien zu überprüfen. Die Erkenntnisse der Primärforschung ermöglichen eine sinnvolle Planung dieser Studien hinsichtlich der Zielsetzung und Fragestellung, des Studiendesigns und der angewendeten Methoden.

Eine Pilotstudie kann als eine vorbereitende Studie definiert werden, welcher eine größere Studie folgen soll. Sie wird in einem kleineren Umfang, jedoch mit denselben Methoden sowie demselben Studienaufbau durchgeführt und soll die Durchführbarkeit der geplanten größeren Studie testen und mögliche Fehlerquellen detektieren (Schnell R. 1999).

In der Vergangenheit wurden keine Studien durchgeführt, die mit der Vorliegenden vergleichbar sind. Der Themenschwerpunkt und die oben dargelegte Zielsetzung waren erstmalig Inhalt einer klinischen Studie. Aus diesem Grund konnte nicht auf bestehende Datensätze und statistische Auswertungen zurückgegriffen werden, weshalb eine präzise Fallzahlschätzung nicht möglich war. Auch bei der Auswahl der Methoden und der Planung des Studienaufbaus konnte nicht auf Erkenntnisse oder wegweisende Ergebnisse früherer Studien desselben Themengebietes zurückgegriffen werden. Daher wurden in

dieser Studie eine Vielzahl von klinischen Tests, Fragebögen und Untersuchungen durchgeführt, die ein breites Spektrum an Symptomen abfragten.

4.2 Beantwortung der Fragestellung

In dieser Studie sollte zunächst der Frage nachgegangen werden, ob sich die beiden Gruppen bezüglich der prämotorischen Symptome des IPS unterscheiden.

Anhand der von uns erhobenen Daten konnten wir diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede feststellen, d.h. dass auch Patienten mit ET vor der Entwicklung eines IPS klassische prämotorische IPS-Symptome aufwiesen. Die prämotorischen Symptome wurden jedoch über Fragebögen ermittelt (vgl. 2.2.3) und retrospektiv erhoben. Dabei waren wir auf das Erinnerungsvermögen der Patienten angewiesen, woraus sich folgende Probleme ergaben:

1. Die Beantwortung der Fragen erfolgt immer unter Einfluss des subjektiven Befindens und Empfindens, des Schweregrades und des Umgangs mit der Erkrankung sowie des individuellen Leidensdrucks des Patienten. Angaben über die Symptome unterlagen folglich der subjektiven Streuung um die objektiven Maßstäbe herum.
2. Probanden erinnern sich häufig nicht an das erste Auftreten von Symptomen und können jene oftmals zeitlich nicht einordnen. Möglicherweise wurden falsche Angaben zur zeitlichen Reihenfolge des Auftretens erster Symptome gemacht, weil diese nicht in Zusammenhang mit der Erkrankung gebracht wurden. Weniger schwerwiegende Symptome werden oftmals als unwichtig angesehen und daher von den Probanden nicht angegeben.

Für die genaue Erfassung prämotorischer Symptome von Patienten, die sowohl an einem ET als auch an einem IPS leiden, sind longitudinale Beobachtungsstudien sicherlich sinnvoll. Dabei würden am ET Erkrankte über einen längeren Zeitraum hinweg beobachtet und in regelmäßigen Abständen bezüglich der Entwicklung möglicher prä-

motorischer Symptome untersucht werden. Bei einer solchen Studie würde man die oben dargelegten Probleme der retrospektiven Datenerhebung umgehen. Die Erfassung prämotorischer Symptome würde objektiv und standardisiert erfolgen und wäre nicht den subjektiven Angaben der Patienten unterworfen. Falls diese longitudinalen Studien belegen, dass ET-Patienten mit den typischen prämotorischen IPS-Symptomen im Verlauf klassische motorische IPS-Symptome entwickeln, könnte eine bislang unbekannte IPS-Subgruppe identifiziert werden.

Des Weiteren sollte die Frage geklärt werden, inwiefern sich die beiden Gruppen bezüglich der motorischen Symptome des IPS unterscheiden.

Die ET+IPS-Probanden litten signifikant früher an Feinmotorikstörungen, Handschriftveränderungen, vermindertem Armschwung und Hypophonie (vgl. Tabelle 5). Vergleicht man das Patientenalter beim Auftreten der Symptome mit dem Erkrankungsalter am IPS (vgl. Tabelle 2), fällt auf, dass die genannten Motorikstörungen bei den ET+IPS-Probanden vor der IPS-Diagnose erstmals auftraten. Da der Aktionstremor ein Diagnosemerkmal des ET darstellt, war das frühere Auftreten der Störung feinmotorischer Fähigkeiten eine erwartete Beobachtung. Ähnliches gilt für die Handschriftveränderungen und den verminderten Armschwung. Auch eine Veränderung der Stimme durch den Tremor und die dadurch auftretende Hypophonie kann bei ET-Patienten auftreten, jedoch auch als Frühsymptom eines beginnenden IPS gewertet werden. In der tIPS-Probandengruppe traten die genannten Symptome erst nach der IPS-Diagnose auf (vgl. Tabelle 2 und Tabelle 5).

Die Beurteilung der motorischen Symptome erfolgte mithilfe standardisierter klinischer Untersuchungen. Dabei wurden die Ergebnisse stark von der Mitarbeit der Probanden, deren Verständnis für die gestellten Aufgaben sowie deren Fähigkeit diese auszuführen, beeinflusst. Beispielsweise war es für Probanden mit eingeschränkter kognitiver Leistung schwierig, bestimmte Anweisungen auszuführen, die zur Testung der Motorik notwendig waren.

Die dritte Frage war, ob es Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Hinblick auf die nicht-motorischen Symptome des IPS gibt.

Zum Untersuchungszeitpunkt konnten wir bezüglich der Art und Schwere der nicht-motorischen Symptome keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen. Dies könnte bedeuten, dass eine dem IPS vorausgehende ET-Erkrankung keine Verschlechterung oder Verstärkung der nicht-motorischen Symptome hervorruft. Allerdings zeigten sich sowohl im UPDRS Teil 1 als auch Teil 2 hohe Standardabweichungen in beiden Gruppen. Dies lässt auf eine Heterogenität der von außen recht homogen wirkenden Gruppen schließen.

Es sollte ebenfalls der Frage nachgegangen werden, ob sich die beiden Gruppen bezüglich der TCS- Untersuchungsergebnisse und der SN-Hyperechogenität unterscheiden.

Die transkranielle Sonografie (vgl. 2.2.2.6) erfordert von Seiten des Untersuchers hohe Fertigkeiten im Umgang mit dem Ultraschallgerät sowie viel Untersuchungserfahrung. Auch technische Limitationen der TCS sind möglich. Je nach Eigenschaften und Qualität des Ultraschallgerätes können die Untersuchungsergebnisse differieren. Zudem wird die Untersuchung durch die anatomische Beschaffenheit des Patienten limitiert, denn die Eindringtiefe der Ultraschallwellen ist abhängig von der Dicke und Dichte des Temporalknochens auf Höhe des Schallfensters. Inhomogenitäten des Temporalknochens können die Darstellung des Hirnstamms und der Ventrikel mithilfe der TCS unmöglich machen.

Allerdings bringt die TCS auch viele Vorteile mit sich. Ein Sonografiegerät ist in jedem Krankenhaus verfügbar und die Untersuchung ist sowohl für den Patienten als auch für den Untersucher nebenwirkungsarm, da vom Sonografiegerät keine belastende Röntgenstrahlung ausgeht. Zudem ist die Methode günstig und schnell durchführbar, was im klinischen Alltag von großer Bedeutung ist.

Der in unserer Studie gefundene Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf einen erweiterten 3.Ventrikel innerhalb der ET+IPS-Probandengruppe, welcher als indirektes Maß für eine Atrophie des Gehirns gesehen werden kann, unterstreicht die These eines möglichen neurodegenerativen Prozesses, der dem ET zugrunde liegen könnte. Weiterführende bildgebende Untersuchungen mittels cMRT-Sequenzen wären zur Klärung dieser Fragestellung sicherlich sinnvoll.

Bezüglich der SN-Hyperechogenität unterschieden sich die beiden Probandengruppen statistisch nicht signifikant. Allerdings ergaben die perimetrischen Berechnungen der unilateralen Größe der SN der rechten und linken Hirnstammhälfte sowohl für die ET+IPS-Probandengruppe als auch für die tIPS-Probandengruppe Werte zwischen 0,22-0,25cm² (vgl. Tabelle 8). Per definitionem handelt es sich dabei um eine moderate Hyperechogenität der SN (vgl. Kapitel 1.3). In früheren Studien wurde beschrieben, dass 90% der IPS-Patienten aber nur 16% der ET-Patienten eine Hyperechogenität der SN aufweisen (vgl. Kapitel 1.3). Die SN-Hyperechogenität der ET+IPS-Probanden unserer Studie scheinen auf die Koexistenz des IPS zusätzlich zum ET zurückzuführen zu sein. Im klinischen Alltag könnte diese Erkenntnis wertvoll sein. Bei ET-Patienten könnte die TCS als diagnostisches Hilfsmittel den klinischen Verdacht eines IPS bestärken bzw. widerlegen.

Schließlich stellte sich die Frage, ob es einen Hinweis dafür gibt, dass dem ET ein neurodegenerativer Prozess zugrunde liegt.

In der Literatur finden sich einige Studien, die sowohl die klinischen als auch die pathologischen Aspekte der ET-Erkrankung untersuchten. Die Interpretation der Ergebnisse und die Hypothese des pathologischen Mechanismus, der dem ET zugrunde liegt, werden dort allerdings kontrovers diskutiert. Umstritten ist weiterhin, ob es sich beim ET um eine neurodegenerative Erkrankung handelt oder nicht (Kurtis 2012).

Gegen die Hypothese einer dem ET zugrunde liegenden Neurodegeneration sprechen aus epidemiologischer und klinischer Sicht jedoch das relativ frühe Erkrankungsalter,

das langsame Voranschreiten der Symptome Tremor und Kleinhirndysfunktion sowie die verminderte oder sogar gänzlich fehlende Beteiligung anderer Hirnregionen (Kurtis 2012).

Aufnahmen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie konnten keine strukturellen Veränderungen des Kleinhirns nachweisen (Daniels, Peller et al. 2006). Aus diesem Grund wird als Ursache für den ET vielmehr ein funktionelles Defizit als eine strukturelle Veränderung angenommen (Kronenbuerger, Tronnier et al. 2008).

Hauptkritikpunkt der ET-Studien ist das hohe Alter der untersuchten Probanden (Kurtis 2012). Dafür gibt es folgende Gründe:

Mit steigendem Alter nimmt die Inzidenz des gesteigerten physiologischen Tremors zu (Wenning, Kiechl et al. 2005). Dieser zeichnet sich durch einen fein- bis mittelschlägigen posturalen Tremor (7-20Hz) aus und kann unterschiedliche Ursachen wie Angst, Stress, Hyperthyreose, Niereninsuffizienz, Vitamin B12-Mangel, Medikamente (z.B. Antidepressiva, Antiepileptika, Antiarrhythmika), Drogen, Alkohol, Hypoglykämie haben (Andreas Hufschmidt 2009). Ein solcher Tremor kann fälschlicherweise als ET diagnostiziert werden, da er klinisch nur schwierig von diesem unterschieden werden kann. Da mit fortschreitendem Alter die Inzidenz für den gesteigerten physiologischen Tremor zunimmt, steigt damit verbunden auch die Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose.

Andere Kritikpunkte an den ET Studien sind die bisher noch fehlenden Verlaufsuntersuchungen, die retrospektive Medikamentenanamnese und das Studiendesign, welches Verwechslungen der nicht-motorischen ET-Symptome - wie kognitive Leistungsminde-rungen oder Demenz - mit anderen psychiatrischen und somatischen Begleiterkrankungen möglich macht (Kurtis 2012). Um die Beobachtungen der nicht-motorischen Symptome zu bestätigen, sind prospektive Studien notwendig, die auch jüngere Probanden einschließen (Kurtis 2012).

Die beobachteten histologischen Veränderungen des Kleinhirns, wie das gehäufte Auftreten von „Torpedos“ (geschwollene Axone der Purkinje-Zellen (Thomas 2006)) bei Patienten mit ET, sind lediglich ein Hinweis für einen Axonverlust, der sowohl bei physiologischen als auch bei pathologischen Prozessen auftreten kann (Kurtis 2012) (Baurle and Grusser-Cornehls 1994). So kommt es im Rahmen des natürlichen Alterungsprozesses zu einem vermehrten Verlust der Purkinje- Zellen (Rajput, Robinson et al. 2011).

Für die Neurodegenerationshypothese sprechen die überwiegend erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien des ET (Deuschl, Wenzelburger et al. 2000) auftretenden und progredienten (Louis, Jurewicz et al. 2003) Kleinhirnsymptome wie:

- Gangataxie (Singer, Sanchez-Ramos et al. 1994)
- Dysarthrie (Störung der Sprechmotorik) (Kronenbuerger, Konczak et al. 2009)
- Gestörter vestibulo-okulärer Reflex (bei passiver Bewegung des Kopfes wird ein Objekt weiterhin mit den Augen fixiert) (Helmchen, Hagenow et al. 2003)

Zudem nimmt mit steigendem Alter die Inzidenz des ET zu (Louis and Ferreira 2010). Damit scheint das Alter selbst ein Risikofaktor für die Erkrankung an einem ET zu sein (Bonuccelli 2012).

Im Rahmen der Erkrankung treten auch nicht-motorische Symptome auf. So leiden ET-Patienten häufiger an kognitiven Leistungsminderungen als Gesunde (Benito-Leon, Louis et al. 2006). Auffällig ist dabei, dass diese bei den Betroffenen schneller voranschreiten als der physiologische kognitive Leistungsabbau im Alter. Die größere Progredienz der Symptome könnte Ausdruck eines neurodegenerativen Prozesses sein (Louis, Benito-Leon et al. 2010).

Das Voranschreiten der Symptomatik des ET, die zunehmende Inzidenz im Alter und die Tatsache, dass keine Berichte einer spontanen Remission des ET vorliegen, stützen die Hypothese, dass der ET eine neurodegenerative Erkrankung ist (Bonuccelli 2012).

Des Weiteren konnten in einer post mortem Studie „Torpedos“ im Kleinhirn von ET-Patienten nachgewiesen werden, welche beim Abbau und möglicherweise auch beim Aufbau von Purkinje-Zellen vorkommen (Louis, Vonsattel et al. 2006). Die ebenfalls nachgewiesene Bergmann-Gliose (Proliferation der in der Purkinje-Zell-Schicht liegenden Bergmann-Glia (Thomas 2006)) ist eine unspezifische Reaktion bei Zellschädigung (Louis, Vonsattel et al. 2006). Bei 60% der ET-Patienten zeigten sich Lewy-Körperchen in der SN und dem Locus coeruleus im Hirnstamm (Louis, Vonsattel et al. 2006). Eine signifikante Minderung der Purkinje-Zellen im Kleinhirn von ET-Patienten, bei denen keine Lewy-Körperchen auftraten, wurde in einer weiteren post mortem Studie nachgewiesen (Axelrad, Louis et al. 2008). Neurodegenerative Erkrankungen sind charakterisiert durch eine Schädigung und einen Untergang von Hirngewebe (vgl. Kapitel 1.1.2). Der Verlust von Purkinje-Zellen auch bei ET-Patienten, bei denen keine Lewy-Körperchen nachgewiesen wurden, stützt die Hypothese, dass dem ET ein neurodegenerativer Prozess zugrunde liegt (Bonuccelli 2012).

In einer weiteren Studie wurde bei ET-Patienten mittels Magnetresonanz-Spektroskopie eine Verringerung intrazellulärer Metaboliten des Kleinhirns festgestellt (Louis, Shungu et al. 2002). Diese Erkenntnis könnte ein Hinweis auf eine Schädigung oder einen Untergang von Nervenzellen des Kleinhirns sein (Louis, Shungu et al. 2002). In weiteren Studien wurden mithilfe bildgebender Verfahren im Bereich des Kleinhirns und des Kortex Veränderungen der grauen und weißen Substanz (Benito-Leon, Alvarez-Linera et al. 2009) sowie Areale zerebraler und zerebellärer Atrophie der grauen Substanz (Bagepally, Bhatt et al. 2012) nachgewiesen. Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen der genannten Atrophie und dem Schweregrad des Tremors beobachtet werden (Bagepally, Bhatt et al. 2012). Ursächlich für den ET ist möglicherweise vielmehr eine Degeneration als eine Dysfunktion des Kleinhirns (Bonuccelli 2012).

Zudem konnten in vielen Studien auch nicht-motorische Symptome bei ET nachgewiesen werden, wie z.B. Veränderungen der Geruchswahrnehmung (Louis and Jurewicz 2003) und der Sehleistung (Louis, Gerbin et al. 2012), Schlafstörungen (Gerbin, Viner et al. 2012) sowie das vermehrte Auftreten psychiatrischer Erkrankungen wie Demen-

zen, Depressionen und Angststörungen (Bagepally, Bhatt et al. 2012; Bermejo-Pareja and Puertas-Martin 2012). Klinische Studien konnten außerdem eine Häufung von IPS-Erkrankungen bei ET-Patienten beobachten (Koller, Busenbark et al. 1994; Fekete and Jankovic 2011) In drei Studien unterschiedlichen Designs wurde ein erhöhtes Risiko für ET-Patienten im Verlauf an einem IPS zu erkranken, festgestellt. (Louis and Frucht 2007; Tan, Lee et al. 2008; Benito-Leon, Louis et al. 2009). Auch eine familiäre Häufung der ET-Erkrankung bei Patienten mit IPS konnte nachgewiesen werden (Rocca, Bower et al. 2007). Diese Erkenntnisse machen deutlich, dass der ET und das IPS dieselben Risikofaktoren teilen. Zudem entwickelt nur ein kleiner Teil der ET-Patienten ein IPS, sodass ET-Patienten in zwei Subgruppen unterteilt werden können.

4.3 Einordnung unserer Ergebnisse in den Kontext und Interpretation

Klinisch und epidemiologisch konnten wir mithilfe der verwendeten Tests und Fragebögen keine wesentlichen Unterschiede zwischen ET+IPS-Probanden und tIPS-Probanden hinsichtlich der Quantität und Ausprägungsschwere von prämotorischen, motorischen und nicht-motorischen Symptomen feststellen. Der einzige klinische Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen war das Vorhandensein und der Ausprägungsgrad von Halte- und Aktionstremor. Dies könnte bedeuten, dass die prämotorische und motorische Phase sowie die nicht-motorischen Symptome des IPS bei beiden Probandengruppen gleich sind. Demnach scheinen ET+IPS-Patienten keine spezielle Untergruppe des IPS darzustellen.

Zudem wiesen die ET+IPS-Probanden in der TCS-Untersuchung einen signifikant weiteren 3. Ventrikel auf (vgl. Tabelle 8). Die Gruppen unterschieden sich bezüglich der Merkmale IPS-Erkrankungsdauer und Alter nicht. Das einzige Unterscheidungsmerkmal stellte die dem IPS vorausgehende ET-Erkrankung dar (vgl. Tabelle 2). Aufgrund dessen könnte die Vergrößerung des 3. Ventrikels ein Zeichen einer Abnahme von Hirnvolumen sein. Nimmt Gehirnmasse ab, so erweitern sich die Ventrikel konsekutiv, sodass das Ergebnis der TCS-Untersuchung ein indirektes Atrophiezeichen zu sein scheint (Wollenweber, Schomburg et al. 2011). Um diese Vermutung zu verifizieren, müssten

unsere Ergebnisse an größeren Kohorten mithilfe anderer bildgebender Verfahren, wie z.B. dem cMRT (cranielle Magnet-Resonanz-Tomographie) reproduziert werden.

In unserer Studie war die Kohorte der ET+IPS-Probanden relativ klein, was unter anderem daran lag, dass genannte Patienten recht schwer zu identifizieren waren. Aufgrund dessen können wir nur vermuten, dass unsere Ergebnisse auf Ähnlichkeiten des Pathomechanismus im Sinne einer Neurodegeneration in der prädiagnostischen Phase des IPS, mit oder ohne vorausgehende ET-Erkrankung hinweisen.

Dass sich die beiden Gruppen bezüglich der Testergebnisse nicht wesentlich unterscheiden, liegt vor allem daran, dass die verwendeten Skalen und Tests allein dafür entwickelt wurden um IPS-Symptome abzubilden. Sie sind nicht für die Detektion anderer Erkrankungen, wie zum Beispiel dem ET, ausgelegt. Dies stellte einen limitierenden Faktor dieser Studie dar.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In der Vergangenheit konnte die Koexistenz von Essentiellem Tremor (ET) und idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) beobachtet werden, weshalb ein Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen diskutiert wird. Zudem wurde in früheren Studien festgestellt, dass ET-Patienten ein vierfach höheres Risiko haben im Laufe ihres Lebens ein IPS zu entwickeln als Gesunde.

In dieser Pilotstudie wurde erstmals eine differenzierte klinische Untersuchung einer Gruppe von 18 Patienten mit den Diagnosen ET sowie IPS durchgeführt. Zudem wurde eine Vergleichsgruppe von 22 Patienten mit tremordominantem IPS mithilfe derselben Tests untersucht.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich ET+IPS-Patienten und tIPS-Patienten hinsichtlich der prämotorischen, motorischen und nicht-motorischen IPS-Symptome nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Der einzige Unterschied war das Vorhandensein und der Ausprägungsgrad von Halte- und Aktionstremor. Dies könnte bedeuten, dass die prämotorische und motorische Phase sowie die nicht-motorischen Symptome bei beiden Gruppen gleich sind. Somit scheinen ET+IPS-Patienten keine spezielle IPS-Untergruppe darzustellen. Allerdings ist für die Früherkennung derjenigen ET-Patienten, welche möglicherweise ein IPS entwickeln könnten, zu klären, ob sich die Gruppen in der prämotorischen Phase unterscheiden. Hierfür könnten longitudinale prospektive Studien in der Zukunft von großer Bedeutung sein.

Zudem zeigte unsere Studie, dass es sehr schwierig sein kann mithilfe der üblichen klinischen IPS-Bewertungsskalen ET+IPS-Patienten von tIPS-Patienten hinsichtlich der IPS-Symptomatik zu unterscheiden. Demnach lohnt es sich zusätzliche Aktions- und Haltetremor-sensitive Untersuchungen in die klinischen Routineuntersuchungen einzubauen. Der FTMRS scheint hierfür besonders geeignet zu sein.

Die Ergebnisse der transkraniellen Sonographie scheinen einen Hinweis darauf zu geben, dass der ET eine neurodegenerative Erkrankung ist, da sich eine Erweiterung des 3. Ventrikels in der ET+IPS-Gruppe nachweisen lässt. Dies könnte als indirektes Atrophiezeichen gedeutet werden und sollte mithilfe anderer bildgebender Verfahren verifiziert werden.

Da es sich bei unserem Patientenkollektiv um eine relativ kleine Anzahl an Patienten handelte, sollten die Ergebnisse in einer größeren Kohorten-Studie reproduziert werden.

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck Depression Inventory
cMRT	cranielle Magnet-Resonanz-Tomographie
ET	Essentieller Tremor
FTMRS	Fahn, Tolosa e Marin's Clinical Rating Scale for Tremor
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
J	Jahre
MDS	Movement Disorder Society
MoCA	Montreal Cognitive Assesement
n	Anzahl
PDSS	Pakinson's Disease Sleep Scale
RBD	REM sleep behaviour disorder
SN	Substantia nigra
TCS	transkranielle Sonografie
THS	Tiefen-Hirn-Stimulation
tIPS	tremordominantes idiopathisches Parkinson-Syndrom
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
z	Punktzahl
μ	Mittelwert
σ	Standardabweichung

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick zur chronologischen Abfolge der Untersuchungen und Tests.....	23
Tabelle 2: Demographische Merkmale der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, Mittelwerte (μ), Standartabweichungen (σ), Jahre (J), Probandenzahl (n), Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)	33
Tabelle 3: Geschlechterverteilungen innerhalb der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, der Chi-Quadrat-Wert und der p-Wert, Männer (m), Frauen (w), , Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)	33
Tabelle 4: Merkmale des Einschlusskriteriums Essentieller Tremor der ET+IPS-Gruppe, Mittelwerte (μ), Standartabweichungen (σ), Jahre (J), Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS).....	34
Tabelle 5: Prämotorischen Symptome der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, Mittelwerte (μ), Standartabweichungen (σ), Anzahl Betroffene (n), Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)	36
Tabelle 6: Nicht-motorischen Symptome der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, Mittelwerte (μ), Standartabweichungen (σ), erreichte Punktzahl (z), von Movement Disorder Society gesponserte Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)	40
Tabelle 7: : Motorischen Symptome der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, Mittelwerte (μ), Standartabweichungen (σ), erreichte Punktzahl (z), von Movement Disorder Society gesponserte Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Fahn, Tolosa e Marin's Clinical rating Scale for Tremor (FTMRS)	43
Tabelle 8: TCS-Untersuchungsergebnisse der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, Mittelwerte (μ), Standartabweichungen (σ), Quadratcentimeter (cm ²), Millimeter (mm), Substantia nigra (SN), Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t).....	55
Tabelle 9: L-Dopa-Äquivalenzdosierungen der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, Mittelwerte (μ), Standartabweichungen (σ), Milligramm (mg), Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)	56
Tabelle 10: Anzahl der mit Propranolol therapierten Probanden der ET+IPS- und tIPS-Gruppe, sowie das Ansprechen auf die Therapie mit Propranolol, Mittelwerte (μ), Standartabweichungen (σ), Anzahl Therapierte (n), Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)	57

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Darstellung der anatomischen Ausdehnung der Lewy-Körperchen anhand der Braak-Stadien des IPS, (a) Braak-Stadium 1: Beteiligung des dorsalen motorischen Vaguskerne in der Medulla oblongata und des Bulbus olfactorius (b) Braak-Stadium 2: zusätzliche Beteiligung der Kerne der kaudalen Raphe und des locus coeruleus (c) Stadium 3 und 4: Übergreifen des Prozesses auf SN, Amygdala, Mesocortex und Thalamus (d) Stadium 5 und 6: der pathologische Prozess erreicht die Großhirnrinde (Braak, Del Tredici et al. 2003) 3
- Abb. 2: axiale Bildebenen (Bogdahn, Becker et al. 1990) 28
- Abb. 3: (A) axiales Schnittbild des mesencephalen Hirnstamms (Orientierung: links=frontal; rechts=occipital): der hypoechogene schmetterlingsförmige Hirnstamm (1) ist von den hyperechogenen basalen Zisternen (2) umgeben. Die hyperechogene SN befindet sich innerhalb der Hirnstiele (Pedunculi cerebri) (dicker Pfeil). Zudem ist die mesencephale Hirnstammraphe dargestellt (dünner Pfeil) 29
- Abb. 4: Gesamtpunktzahl von Halte- und Aktionstremor (UPDRS Teil 3) unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt sind Median, untere Antenne 2,5%-Quantil, obere Antenne 97,5%-Quantil und Ausreißer (mit Probandennummer versehen). Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t), von Movement Disorder Society gesponserte Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) 45
- Abb. 5: Gesamtpunktzahl Rigor (UPDRS Teil 3) unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt sind Median, untere Antenne 2,5%-Quantil, obere Antenne 97,5%-Quantil und Ausreißer (mit Probandennummer versehen). Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t), von Movement Disorder Society gesponserte Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) 46
- Abb. 6: Gesamtpunktzahl „Segmental motor testing“ unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt sind Median, untere Antenne 2,5%-Quantil, obere Antenne 97,5%-Quantil und Ausreißer (mit Probandennummer versehen). Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t) 48
- Abb. 7: Gesamtpunktzahl Rigor („Segmental motor testing“) unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt sind Median, untere Antenne 2,5%-Quantil, obere Antenne 97,5%-Quantil und Ausreißer (mit Probandennummer versehen). Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t) 49

Abb. 8: Gesamtpunktzahl posturaler Tremor und Aktionstremor („Segmental motor testing“) unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt sind Median, untere Antenne 2,5%-Quantil, obere Antenne 97,5%-Quantil und Ausreißer (mit Probandennummer versehen). Essentieller Tremor (ET), Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)..... 50

Abb. 9: Tremor beim Trinken aus einem Becher mit der rechten Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)..... 51

Abb. 10: Tremor beim Trinken aus einem Becher mit der linken Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)..... 52

Abb. 11: Tremor beim Wasser umgießen mit der rechten Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)..... 52

Abb. 12: Tremor beim Wasser umgießen mit der linken Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)..... 53

Abb. 13: Tremor beim Finger-Nase-Versuch mit der rechten Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)..... 53

Abb. 14: Tremor beim Finger-Nase-Versuch mit der linken Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t)..... 54

Abb. 15: Tremor beim Zeichnen einer Archimedes-Spirale mit der rechten Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t) 54

Abb. 16: Tremor beim Zeichnen einer Archimedes-Spirale mit der linken Hand, unterteilt in die untersuchten Gruppen ET+IPS und tIPS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl. Essentieller Tremor (ET), idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), tremordominant (t) 54

Anteil der Punktbewertung beim FTMRS von der maximal erreichbaren Punktzahl.
Essentieller Tremor (ET), idiopathisches ParkinsonSyndrom (IPS), tremordominant (t)
..... 55

Literaturverzeichnis

- Abbott, R. D., G. W. Ross, et al. (2005). "Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease." Neurology **65**(9): 1442-1446.
- Andreas Hufschmidt, C. H. L., Sebastian Rauer (2009). Neurologie compact. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Axelrad, J. E., E. D. Louis, et al. (2008). "Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study." Archives of neurology **65**(1): 101-107.
- Azher, S. N. and J. Jankovic (2005). "Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy." Neurology **65**(3): 355-359.
- Bagepally, B. S., M. D. Bhatt, et al. (2012). "Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3T MRI." Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging **22**(3): 275-278.
- Bagheri, H., C. Damase-Michel, et al. (1999). "A study of salivary secretion in Parkinson's disease." Clinical neuropharmacology **22**(4): 213-215.
- Baurle, J. and U. Grusser-Cornehls (1994). "Axonal torpedoes in cerebellar Purkinje cells of two normal mouse strains during aging." Acta neuropathologica **88**(3): 237-245.
- Becker, G., J. Seufert, et al. (1995). "Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography." Neurology **45**(1): 182-184.
- Benito-Leon, J., J. Alvarez-Linera, et al. (2009). "Brain structural changes in essential tremor: voxel-based morphometry at 3-Tesla." Journal of the neurological sciences **287**(1-2): 138-142.
- Benito-Leon, J., E. D. Louis, et al. (2006). "Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor." Neurology **66**(1): 69-74.
- Benito-Leon, J., E. D. Louis, et al. (2009). "Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **80**(4): 423-425.
- Benito-Leon, J., E. D. Louis, et al. (2009). "Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **80**(4): 423-425.

- Berardelli, A., J. C. Rothwell, et al. (2001). "Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease." Brain : a journal of neurology **124**(Pt 11): 2131-2146.
- Berendse, H. W., D. S. Roos, et al. (2011). "Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease." Journal of the neurological sciences **310**(1-2): 21-24.
- Berg, D., G. Becker, et al. (1999). "Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound." Neurology **53**(5): 1026-1031.
- Berg, D., J. Godau, et al. (2008). "Transcranial sonography in movement disorders." Lancet neurology **7**(11): 1044-1055.
- Berg, D., B. Merz, et al. (2005). "Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **20**(3): 383-385.
- Berg, D., C. Siefker, et al. (2001). "Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings." Journal of neurology **248**(8): 684-689.
- Bermejo-Pareja, F., E. D. Louis, et al. (2007). "Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **22**(11): 1573-1580.
- Bermejo-Pareja, F. and V. Puertas-Martin (2012). "Cognitive features of essential tremor: a review of the clinical aspects and possible mechanistic underpinnings." Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) **2**.
- Bogdahn, U., G. Becker, et al. (1990). "Transcranial color-coded real-time sonography in adults." Stroke; a journal of cerebral circulation **21**(12): 1680-1688.
- Bonuccelli, U. (2012). "Essential tremor is a neurodegenerative disease." Journal of neural transmission **119**(11): 1383-1387; discussion 1373.
- Bor-Seng-Shu, E., J. L. Pedroso, et al. (2012). "Transcranial sonography in Parkinson's disease." Einstein **10**(2): 242-246.
- Braak, H., J. R. Bohl, et al. (2006). "Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **21**(12): 2042-2051.

- Braak, H., K. Del Tredici, et al. (2002). "Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages)." Journal of neurology **249 Suppl 3**: III/1-5.
- Braak, H., K. Del Tredici, et al. (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." Neurobiology of aging **24**(2): 197-211.
- Broussolle, E., P. Krack, et al. (2007). "Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **22**(7): 909-914.
- Chaudhuri, K. R., D. G. Healy, et al. (2006). "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management." Lancet neurology **5**(3): 235-245.
- Chaudhuri, K. R. and Y. Naidu (2008). "Early Parkinson's disease and non-motor issues." Journal of neurology **255 Suppl 5**: 33-38.
- Chaudhuri, K. R., S. Pal, et al. (2002). "The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **73**(6): 629-635.
- Chaudhuri, K. R., L. Yates, et al. (2005). "The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential." Current neurology and neuroscience reports **5**(4): 275-283.
- Cooper, J. A., H. J. Sagar, et al. (1994). "Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease." Brain : a journal of neurology **117** (Pt 3): 517-529.
- Coria, F., M. Gimenez-Garcia, et al. (2012). "Nigrostriatal dopaminergic function in subjects with isolated action tremor." Parkinsonism & related disorders **18**(1): 49-53.
- Daniels, C., M. Peller, et al. (2006). "Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor." Neurology **67**(8): 1452-1456.
- Dauer, W. and S. Przedborski (2003). "Parkinson's disease: mechanisms and models." Neuron **39**(6): 889-909.
- Daum, R. F., B. Sekinger, et al. (2000). "[Olfactory testing with "sniffin' sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease]." Der Nervenarzt **71**(8): 643-650.
- de Rijk, M. C., M. M. Breteler, et al. (1995). "Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study." Neurology **45**(12): 2143-2146.

- Deuschl, G., P. Bain, et al. (1998). "Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **13 Suppl 3**: 2-23.
- Deuschl, G. and R. Elble (2009). "Essential tremor--neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **24**(14): 2033-2041.
- Deuschl, G., R. Wenzelburger, et al. (2000). "Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor." Brain : a journal of neurology **123 (Pt 8)**: 1568-1580.
- Di Rosa, G., D. Puzzo, et al. (2003). "Alpha-synuclein: between synaptic function and dysfunction." Histology and histopathology **18**(4): 1257-1266.
- Dromey, C., L. O. Ramig, et al. (1995). "Phonatory and articulatory changes associated with increased vocal intensity in Parkinson disease: a case study." Journal of speech and hearing research **38**(4): 751-764.
- El Sharkawi, A., L. Ramig, et al. (2002). "Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT): a pilot study." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **72**(1): 31-36.
- Elble, R. J. (2000). "Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis." Neurology **54**(11 Suppl 4): S2-6.
- Eusebio, A., H. Cagnan, et al. (2012). "Does suppression of oscillatory synchronisation mediate some of the therapeutic effects of DBS in patients with Parkinson's disease?" Frontiers in integrative neuroscience **6**: 47.
- Fekete, R. and J. Jankovic (2011). "Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **26**(3): 391-398.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein, et al. (1975). "'Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." Journal of psychiatric research **12**(3): 189-198.
- Fox, C., G. Ebersbach, et al. (2012). "LSVT LOUD and LSVT BIG: Behavioral Treatment Programs for Speech and Body Movement in Parkinson Disease." Parkinson's disease **2012**: 391946.

- Fuh, J. L., R. C. Lee, et al. (1997). "Swallowing difficulty in Parkinson's disease." Clinical neurology and neurosurgery **99**(2): 106-112.
- Gaenslen, A., I. Swid, et al. (2011). "The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **26**(4): 653-658.
- Gaenslen, A., B. Unmuth, et al. (2008). "The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study." Lancet neurology **7**(5): 417-424.
- Geraghty, J. J., J. Jankovic, et al. (1985). "Association between essential tremor and Parkinson's disease." Annals of neurology **17**(4): 329-333.
- Gerbin, M., A. S. Viner, et al. (2012). "Sleep in essential tremor: a comparison with normal controls and Parkinson's disease patients." Parkinsonism & related disorders **18**(3): 279-284.
- Giuffrida, R., F. J. Vingerhoets, et al. (2005). "[Pain in Parkinson's disease]." Revue neurologique **161**(4): 407-418.
- Goetz, C. G., S. Fahn, et al. (2007). "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **22**(1): 41-47.
- Hamza, T. H., C. P. Zabetian, et al. (2010). "Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease." Nature genetics **42**(9): 781-785.
- Hariz, G. M., M. Lindberg, et al. (2002). "Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health-related quality of life in patients with essential tremor." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **72**(1): 47-52.
- Hawkes, C. H., K. Del Tredici, et al. (2010). "A timeline for Parkinson's disease." Parkinsonism & related disorders **16**(2): 79-84.
- Helmchen, C., A. Hagenow, et al. (2003). "Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction." Brain : a journal of neurology **126**(Pt 6): 1319-1332.
- Hirtz, D., D. J. Thurman, et al. (2007). "How common are the "common" neurologic disorders?" Neurology **68**(5): 326-337.

- Hughes, A. J., S. E. Daniel, et al. (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **55**(3): 181-184.
- Hummel, T., B. Sekinger, et al. (1997). "'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold." Chemical senses **22**(1): 39-52.
- Jankovic, J. (2008). "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **79**(4): 368-376.
- Khan, T. S. (2012). "Off spells and dyskinesias: pharmacologic management of motor complications." Cleveland Clinic journal of medicine **79 Suppl 2**: S8-13.
- Klinke, R., H.-C. Pape, et al. (2010). Physiologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Knudsen, K., D. Lorenz, et al. (2011). "A clinical test for the alcohol sensitivity of essential tremor." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **26**(12): 2291-2295.
- Koller, W. C., K. Busenbark, et al. (1994). "The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group." Annals of neurology **35**(6): 717-723.
- Kronenbueger, M., J. Konczak, et al. (2009). "Balance and motor speech impairment in essential tremor." Cerebellum **8**(3): 389-398.
- Kronenbueger, M., V. M. Tronnier, et al. (2008). "Thalamic deep brain stimulation improves eyeblink conditioning deficits in essential tremor." Experimental neurology **211**(2): 387-396.
- Kuhner, C., C. Burger, et al. (2007). "[Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]." Der Nervenarzt **78**(6): 651-656.
- Kurtis, M. M. (2012). "Essential tremor: is it a neurodegenerative disease? No." Journal of neural transmission **119**(11): 1375-1381; discussion 1373.
- Lees, A. J., J. Hardy, et al. (2009). "Parkinson's disease." Lancet **373**(9680): 2055-2066.
- Lill, C. M., J. T. Roehr, et al. (2012). "Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: The PDGene database." PLoS genetics **8**(3): e1002548.

- Louis, E. D. (2010). "Functional correlates of lower cognitive test scores in essential tremor." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **25**(4): 481-485.
- Louis, E. D., J. Benito-Leon, et al. (2010). "Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study." European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies **17**(10): 1291-1297.
- Louis, E. D., P. L. Faust, et al. (2007). "Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls." Brain : a journal of neurology **130**(Pt 12): 3297-3307.
- Louis, E. D. and J. J. Ferreira (2010). "How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **25**(5): 534-541.
- Louis, E. D., B. Ford, et al. (2001). "Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study." Annals of neurology **49**(6): 761-769.
- Louis, E. D., B. Ford, et al. (1998). "Diagnostic criteria for essential tremor: a population perspective." Archives of neurology **55**(6): 823-828.
- Louis, E. D. and S. J. Frucht (2007). "Prevalence of essential tremor in patients with Parkinson's disease vs. Parkinson-plus syndromes." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **22**(10): 1402-1407.
- Louis, E. D., M. Gerbin, et al. (2012). "Color vision: a study of essential tremor cases versus normal controls." European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies **19**(8): 1136-1139.
- Louis, E. D. and E. C. Jurewicz (2003). "Olfaction in essential tremor patients with and without isolated rest tremor." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **18**(11): 1387-1389.
- Louis, E. D., E. C. Jurewicz, et al. (2003). "Community-based data on associations of disease duration and age with severity of essential tremor: implications for disease pathophysiology." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **18**(1): 90-93.

- Louis, E. D. and R. Ottman (2006). "Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **21**(11): 1980-1986.
- Louis, E. D., R. Ottman, et al. (1998). "How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **13**(1): 5-10.
- Louis, E. D., D. C. Shungu, et al. (2002). "Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study." Neuroscience letters **333**(1): 17-20.
- Louis, E. D., J. P. Vonsattel, et al. (2006). "Neuropathologic findings in essential tremor." Neurology **66**(11): 1756-1759.
- Lyons, K. E. and R. Pahwa (2011). "Diagnosis and initiation of treatment in Parkinson's disease." The International journal of neuroscience **121 Suppl 2**: 27-36.
- Lyons, M. K. (2011). "Deep brain stimulation: current and future clinical applications." Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic **86**(7): 662-672.
- Marco-Llorente, J. and E. Rojo-Martinez (2010). "[Other non-motor disorders in Parkinson's disease]." Revista de neurologia **50 Suppl 2**: S75-83.
- Meissner, W. G. (2012). "When does Parkinson's disease begin? From prodromal disease to motor signs." Revue neurologique.
- Mhyre, T. R., J. T. Boyd, et al. (2012). "Parkinson's disease." Sub-cellular biochemistry **65**: 389-455.
- Minen, M. T. and E. D. Louis (2008). "Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **23**(11): 1602-1605.
- Nasreddine, Z. S., N. A. Phillips, et al. (2005). "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment." Journal of the American Geriatrics Society **53**(4): 695-699.
- Olson, E. J., B. F. Boeve, et al. (2000). "Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases." Brain : a journal of neurology **123 (Pt 2)**: 331-339.

- Parkinson, J. (2002). "An essay on the shaking palsy. 1817." The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences **14**(2): 223-236; discussion 222.
- Pizzolato, G. and T. Mandat (2012). "Deep brain stimulation for movement disorders." Frontiers in integrative neuroscience **6**: 2.
- Przedborski, S., M. Vila, et al. (2003). "Neurodegeneration: what is it and where are we?" The Journal of clinical investigation **111**(1): 3-10.
- Rajput, A. H., C. A. Robinson, et al. (2011). "Cerebellar Purkinje cell loss is not pathognomonic of essential tremor." Parkinsonism & related disorders **17**(1): 16-21.
- Rajput, A. H., C. A. Robinson, et al. (2012). "Essential tremor is not dependent upon cerebellar Purkinje cell loss." Parkinsonism & related disorders **18**(5): 626-628.
- Ramig, L. O., S. Countryman, et al. (1995). "Comparison of two forms of intensive speech treatment for Parkinson disease." Journal of speech and hearing research **38**(6): 1232-1251.
- Rocca, W. A., J. H. Bower, et al. (2007). "Increased risk of essential tremor in first-degree relatives of patients with Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **22**(11): 1607-1614.
- Rohrig, B., J. B. du Prel, et al. (2009). "Study design in medical research: part 2 of a series on the evaluation of scientific publications." Deutsches Arzteblatt international **106**(11): 184-189.
- Rohrig, B., J. B. du Prel, et al. (2009). "Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications." Deutsches Arzteblatt international **106**(15): 262-268.
- Sanyal, J., D. P. Chakraborty, et al. (2010). "Environmental and familial risk factors of Parkinson's disease: case-control study." The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques **37**(5): 637-642.
- Schnell R., H. P. B., Esser E. (1999). Methoden empirischer Sozialforschung. München, Wien, Oldenburg Verlag.
- Schulz-Schaeffer, W. J. (2010). "The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia." Acta neuropathologica **120**(2): 131-143.

- Schupbach, W. M., J. C. Corvol, et al. (2010). "Segmental progression of early untreated Parkinson's disease: a novel approach to clinical rating." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **81**(1): 20-25.
- Singer, C., J. Sanchez-Ramos, et al. (1994). "Gait abnormality in essential tremor." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **9**(2): 193-196.
- Snider, S. R., S. Fahn, et al. (1976). "Primary sensory symptoms in parkinsonism." Neurology **26**(5): 423-429.
- Spielman, J. L., J. C. Borod, et al. (2003). "The effects of intensive voice treatment on facial expressiveness in Parkinson disease: preliminary data." Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology **16**(3): 177-188.
- Spillantini, M. G., M. L. Schmidt, et al. (1997). "Alpha-synuclein in Lewy bodies." Nature **388**(6645): 839-840.
- Stiasny-Kolster, K., G. Mayer, et al. (2007). "The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **22**(16): 2386-2393.
- Stockner, H., M. Sojer, et al. (2007). "Midbrain sonography in patients with essential tremor." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **22**(3): 414-417.
- Sturkenboom, I. H., M. J. Graff, et al. (2013). "The impact of occupational therapy in Parkinson's disease: a randomized controlled feasibility study." Clinical rehabilitation **27**(2): 99-112.
- Subramaniam, S. R. and M. F. Chesselet (2013). "Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease." Progress in neurobiology **106-107**: 17-32.
- Tan, E. K., S. Fook-Chong, et al. (2005). "Non-motor manifestations in essential tremor: use of a validated instrument to evaluate a wide spectrum of symptoms." Parkinsonism & related disorders **11**(6): 375-380.
- Tan, E. K., S. S. Lee, et al. (2008). "Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **23**(7): 993-997.

- Thawani, S. P., N. Schupf, et al. (2009). "Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York." Neurology **73**(8): 621-625.
- Thomas, C. (2006). Histopathologie Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik. Stuttgart, Schattauer Verlag.
- Tomlinson, C. L., S. Patel, et al. (2012). "Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis." BMJ **345**: e5004.
- Tsujino, A. and M. F. Macnicol (1998). "Finger flexion sign for ulnar neuropathy." Journal of hand surgery **23**(2): 240-241.
- Valente, E. M., G. Arena, et al. (2012). "Molecular pathways in sporadic PD." Parkinsonism & related disorders **18 Suppl 1**: S71-73.
- Wakabayashi, K., K. Tanji, et al. (2007). "The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates." Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology **27**(5): 494-506.
- Wenning, G. K., S. Kiechl, et al. (2005). "Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study." Lancet neurology **4**(12): 815-820.
- Wollenweber, F. A., R. Schomburg, et al. (2011). "Width of the third ventricle assessed by transcranial sonography can monitor brain atrophy in a time- and cost-effective manner--results from a longitudinal study on 500 subjects." Psychiatry research **191**(3): 212-216.
- Yahr, M. D., D. Orosz, et al. (2003). "Co-occurrence of essential tremor and Parkinson's disease: clinical study of a large kindred with autopsy findings." Parkinsonism & related disorders **9**(4): 225-231.
- Zesiewicz, T. A., A. Chari, et al. (2010). "Overview of essential tremor." Neuropsychiatric disease and treatment **6**: 401-408.
- Zesiewicz, T. A., R. Elble, et al. (2005). "Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology **64**(12): 2008-2020.

Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Wurster, I., A. Abaza, K Brockmann, I Liepelt-Scarfone, D Berg (2014). "Parkinson's disease with and without preceding essential tremor-similar phenotypes: a pilot study." Journal of neurology **261**(5): 884-888

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau Professor Dr. med. Daniela Berg für die Vergabe des Themas dieser Arbeit. Sie hatte zu jeder Zeit ein offenes Ohr für Fragen und bot bei Problemen stets ihre Hilfe an.

Ich danke Isabel Wurster herzlich für ihre freundliche Art und die tolle Betreuung während der Entstehung dieser Arbeit. Vielen Dank für die geduldige Hilfe und das Vertrauen.

Kathrin Brockmann danke ich vielfach für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Den Probanden danke ich für die Teilnahme, ohne die diese Studie nicht zustande gekommen wäre.

Meinem Freund Tobias Hetzel danke ich für seine liebevolle Unterstützung während des gesamten Studiums und für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meiner Freundin Patricia Wilhelm danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Michael Gerlach danke ich ebenfalls für das Korrekturlesen.

Ich danke meinen Eltern ganz herzlich dafür, dass sie mir das Studium der Medizin ermöglichten und mich stets dabei unterstützten.