

Aus der Klinik für Neurologie (Direktor: Prof. Dr. med. G. Deuschl)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

---

**VALIDIERUNG KLINISCHER TESTS ZUR VEREINFACHUNG DER  
DIFFERENZIALDIAGNOSE DES PARKINSONTREMORS**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**FRANK PAPENGUT**

aus Kassel

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Deuschl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stephani

Tag der mündlichen Prüfung: 31.01.2011

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 31.01.2011

gez. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. I. Cascorbi  
(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Definition und Grundlagen des Tremors .....	1
1.2. Differenzialdiagnostische Kriterien .....	2
1.2.1. Tremor beim Morbus Parkinson .....	2
1.2.2. Essentieller Tremor und andere Differenzialdiagnosen .....	3
1.3. Apparative Tremordiagnostik .....	4
1.4. Fragestellung und Ziel der Studie .....	4
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>6</b>
2.1. Patienten.....	6
2.2. Methoden.....	7
2.2.1. Die klinische Eingangsuntersuchung.....	7
2.2.2. Die klinische Messung des Ruhetremors .....	8
2.2.3. Die apparative Messung des Ruhetremors .....	9
2.2.4. Klinische Tremorsuppressionsskala .....	10
2.2.5. Festlegung des Standards.....	12
2.3. Erstellung und Validierung der Videosequenzen .....	12
2.3.1. Videoaufnahmen der Untersuchungsbedingungen .....	12
2.3.2. Testvalidierung durch Beurteilung der Videosequenzen .....	13
2.4. Datenverarbeitung und statistische Auswertung .....	14
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>16</b>
3.1. Klinische Daten der Patienten im Rahmen der Eingangsuntersuchung.....	16
3.2. Entwicklung und Validierung eines klinischen Standards.....	17

3.2.1. Vorkommen und Intensität eines Ruhetremors während der klinischen Eingangsuntersuchung und der quantitativen Tremoranalyse.....	17
3.2.2. Vorkommen einer Tremorsuppression und Änderung der Tremoramplitude während der klinischen Eingangsuntersuchung.....	19
3.3. Vergleich des klinischen Standards mit der verblindeten Videobeurteilung ...	20
3.3.1. Vergleich der Bewertung des Ruhetremors.....	20
3.3.2. Vergleich der Bewertung der Änderung der Tremoramplitude .....	22
3.3.2.1. Die Tremorsuppressionsskala im Videorating.....	22
3.3.2.2. Validität der Tremorsuppressionsskala in den beiden Testverfahren	24
3.3.2.3. Reliabilität der Testverfahren .....	25
3.3.3. Analyse der Falschklassifizierten.....	26
3.4. Diskriminanzanalysen .....	28
3.4.1. Diskriminanzanalyse des klinischen Ratings .....	28
3.4.2. Diskriminanzanalyse des Videoratings .....	29
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>31</b>
4.1. Methodenkritik.....	31
4.1.1. Patienten .....	31
4.1.2. Versuchsaufbau.....	32
4.1.2.1. Tremorprovokation und Tremormessung.....	32
4.1.2.2. Probleme des Videoratings.....	34
4.1.2.3. Grenzen der Reliabilität und Validität.....	35
4.2. Diskussion der Ergebnisse.....	35
4.3. Pathogenese des Parkinson-Tremors.....	39
4.4. Empfehlungen für einen zukünftigen Untersuchungsstandard.....	40
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>41</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>52</b>
Anhang A: Weitere Tremorskalen .....	52

Anhang B: Weitere Tabellen .....	54
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>60</b>
<b>9. Lebenslauf.....</b>	<b>61</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
AT	Vergleichsgruppe mit anderen Tremores
CI	Konfidenzintervall
EMG	Elektromyographie/ - gramm
ET	Essentieller Tremor
FFT	Fast-Fourier-Transformation
FP-CIT	Ligand zur Markierung präsynaptischer Dopamintransporter bei einer Szintigraphie des Gehirns
ICC	Intraklassenkoeffizient
IgTP	logarithmierte Totalpower (Tremorintensität)
MP	Morbus Parkinson
NET	Andere Tremores außer Essentieller Tremor
npW	negativer prädiktiver Wert
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ppW	positiver prädiktiver Wert
PT	Parkinson-Tremor
RT	Ruhetremor
SD	Standardabweichung
SPECT	Einzelphotonen-Emissions-Tomographie
TRIG	Tremor Research Investigation Group
TSS	Tremorsuppressionsskala
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Setting zur klinischen Bewertung des Ruhetremors am Beispiel eines Probanden.....	8
Abbildung 2: Darstellung des Ablaufes von Test 1 .....	10
Abbildung 3: Darstellung des Ablaufes von Test 2 .....	11
Abbildung 4: Graphische Darstellung der Beurteilung der Veränderung der Tremoramplitude anhand der Tremorsuppresionsskala in der klinischen Eingangsuntersuchung.....	20
Abbildung 5: Änderung der Tremoramplitude gemäß der Tremorsuppressionsskala im Videorating.....	23

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung der Patientengruppen .....	6
Tabelle 2: Abstufungen der Tremorsuppressionsskala.....	11
Tabelle 3: Charakteristika der Patienten.....	16
Tabelle 4: Vorkommen des Ruhetremors in der klinischen Eingangsuntersuchung und in der Standard-Tremoranalyse .....	17
Tabelle 5: Vergleich der klinisch (Fahn-Skala) und mittels Tremoranalyse ge- messenen Ruhetremorstärken und -frequenzen zwischen den Gruppen. 18	
Tabelle 6: Vergleich der Häufigkeiten des Auftretens einer Tremorsuppression und der Änderung der Tremoramplitude in der klinischen Eingangsuntersuchung.....	19
Tabelle 7: Übereinstimmung zwischen dem klinischen Standard und den verblindeten Videobeurteilern bzgl. des Vorkommens eines Ruhetremors.....	21
Tabelle 8: Übersicht über die Sensitivität und Spezifität der Tremorsuppression bei den Videoratern in beiden Testverfahren .....	24
Tabelle 9: Interrater-Reliabilität zwischen den Videobeurteilern und dem klinischen Rating des Neurologen .....	25
Tabelle 10: Vergleich der bzgl. der Tremorsuppression richtig und falsch klassifizierten Patienten im Videorating .....	27
Tabelle 11: Ergebnisse der Diskriminanzanalyse der Faktoren Vorhandensein eines Ruhetremors bzw. einer Tremorsuppression in der klinischen Untersuchung .....	28
Tabelle 12: Ergebnisse der Diskriminanzanalyse der Faktoren Vorhandensein eines Ruhetremors bzw. einer Tremorsuppression im Videorating nach verschiedenen Kriterien.....	29
Tabelle 13: Ausprägung des Ruhetremors in der klinischen und in der Videobewertung bei den Parkinson-Patienten.....	54
Tabelle 14: Ausprägung des Ruhetremors in der klinischen und in der Videobewertung in der Vergleichsgruppe.....	55
Tabelle 15: Vergleich der Änderung der Tremoramplitude anhand der Tremorsuppressionsskala (TSS) in der klinischen Eingangsuntersuchung und im Videorating bei den Parkinson-Patienten.....	56



Tabelle 16: Vergleich der Änderung der Tremoramplitude anhand der Tremorsuppressionsskala (TSS) in der klinischen Eingangsuntersuchung und im Videorating in der Vergleichsgruppe .....	57
Tabelle 17: Darstellung der im Videorating durch mindestens einen Rater im Vergleich zum klinischen „Nativrating“ falsch-klassifizierten Parkinson-Patienten .....	58
Tabelle 18: Darstellung der im Videorating durch mindestens einen Rater falsch-klassifizierten Patienten der Vergleichsgruppe .....	59

## 1. Einleitung

### 1.1. Definition und Grundlagen des Tremors

Tremor ist als rhythmische unwillkürliche periodische Oszillation einer oder mehrerer Extremitäten definiert und stellt die häufigste Bewegungsstörung in der Neurologie dar. Meistens sind die Hände betroffen [21]. Er kann als eigenständige neurologische Erkrankung oder im Rahmen neurologischer oder internistischer Syndrome sowie als Medikamentennebenwirkung auftreten. Tremor ist aber nicht zwangsläufig pathologisch. Die Differenzialdiagnose zwischen den verschiedenen Tremorformen gelingt in der Regel klinisch, d.h. ohne apparative Hilfsmittel. In schwierigen Fällen können neurophysiologische und bildgebende Verfahren helfen.

Die rein klinisch-diagnostische Zuordnung, insbesondere der primär neurologischen Tremores, stellt in Einzelfällen auch Bewegungsstörungsspezialisten vor eine schwierige Aufgabe. Erschwert wurde dies bis vor einem Jahrzehnt noch dadurch, dass eine einheitliche Terminologie zur Beschreibung des Tremors fehlte. Häufig waren kurze Videosequenzen der einzige Weg zu sichern, dass z. B. im Rahmen wissenschaftlicher Veranstaltungen über dieselben Phänomene gesprochen wurde. Eine wesentliche Vereinfachung wurde mit der Einführung der Konsensuskriterien der „Movement Disorder Society“ zum Tremor 1998 erzielt [21]. Die Einteilung orientiert sich an klinischen Gegebenheiten wie den Aktivierungsbedingungen, der Hauptfrequenz des Tremors, sowie am eventuellen Vorhandensein von neurologischen Zusatzsymptomen. Sie erlaubt so in den meisten Fällen Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Tremorursache.

Bei den Aktivierungsbedingungen werden Ruhetremores von Aktionstremores abgegrenzt. Der Ruhetremor (RT) tritt bei fehlender Willküraktivität der Muskeln auf, idealerweise wenn die betreffende Extremität z. B. über einer Stuhllehne hängen gelassen wird. Die Aktionstremores dagegen setzen eine Willküraktivität voraus. Beim Haltetremor besteht diese in tonischer Aktivität gegen die Schwerkraft, typischerweise beim Ausstrecken der pronierten Hand über der Stuhllehne. Ein kinetischer Tremor tritt bei Bewegungen, z.B. beim Anheben der Arme, auf. Wenn solch ein Tremor sich beim Annähern an ein Ziel verstärkt, oder erst in Erscheinung tritt, spricht man von einem Intentionstremor.

## **1.2. Differenzialdiagnostische Kriterien**

### **1.2.1. Tremor beim Morbus Parkinson**

Das 1817 von James Parkinson [94] erstmals beschriebene Syndrom hat eine Prävalenz von 0,2 %, die jedoch bei den über Achtzigjährigen auf bis zu 4 % steigt [6]. Es handelt sich dabei um eine Funktionsstörung des extrapyramidalen Systems, die durch eine progrediente Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra ausgelöst wird, deren Ursache bis heute nicht geklärt ist. Ein Zusammenspiel von genetischen und umwelttoxischen Einflüssen wird angenommen [107]. Die Therapie besteht in der Substitution dieser fehlenden dopaminergen Substanzen. Die schon damals beschriebene Symptomtrias besteht aus einer Akinese, einem Rigor und einem Tremor. Der Parkinson-Tremor (PT) ist in seiner klassischen Form ein typischer 4- 7 Hz Ruhetremor [63], der fast immer einseitig beginnt und auch im Verlauf asymmetrisch bleibt, und bei mindestens 75 % der Patienten zumindest einmal im Rahmen ihrer Krankengeschichte auftritt [68; 102]. In den Konsensuskriterien [21] unterscheidet die „Movement Disorder Society“ beim Morbus Parkinson drei verschiedene Tremortypen:

- Die mit Abstand am häufigsten auftretende Form ist der Typ I (klassischer Parkinsontremor). Dabei handelt es sich um einen Ruhetremor mit oder ohne Halte-/ und Bewegungstremor über 4 Hz, wobei der Frequenzunterschied zwischen den Tremorkomponenten nicht größer als 1,5 Hz sein darf.
- Beim Typ II weisen Ruhe- und Halte-/ Bewegungstremor einen Frequenzunterschied von mehr als 1,5 Hz auf und stehen in keiner harmonischen Beziehung. Er kommt bei weniger als 10 % der Parkinsonpatienten vor.
- Beim Typ III handelt es sich um einen sehr selten vorkommenden isolierten Halte-/ Bewegungstremor mit einer Frequenz meistens zwischen 4-9 Hz.

Ein bekanntes Phänomen des Parkinson-Ruhetremors ist es, dass seine Amplitude bei der Initiierung einer Bewegung fällt oder ganz verschwindet, und erst nach längerem Vorhalten der Arme mit ähnlicher Ausprägung und nahezu gleicher Frequenz wieder auftritt [57].

### 1.2.2. Essentieller Tremor und andere Differenzialdiagnosen

Der essentielle Tremor (ET) ist mit einer Prävalenz von 0,4- 6 % [84; 85; 104] die häufigste neurologische Tremorerkrankung, die in 2/3 der Fälle einem autosomal-dominanten Erbgang folgt. Der Tremor ist häufig alkoholsensitiv [5; 100]. Es zeichnen sich zwei Häufigkeitsgipfel des Tremorbeginns ab, nämlich in der 2. und 6. Lebensdekade [76]. Zur Diagnose des ET fordern die „Movement Disorder Society“ [21] und die internationale Tremorforschungsgruppe (TRIG) [40] das Vorhandensein eines sichtbaren bilateralen und meistens symmetrischen, die Hände und Unterarme betreffenden Halte- und/ oder Bewegungstremors, sowie das Fehlen weiterer neurologischer Symptome mit Ausnahme von cerebellären Symptomen. Ein Intentionstremor [28] und eine Gangataxie [109; 112] können bei fortgeschrittener Erkrankung auftreten. Die Tremorfrequenz liegt bei 4- 10 Hz und nimmt im Alter meistens ab [33]. Ein Ruhetremor als Fortsetzung des Haltetremors kann bei nicht vollständiger muskulärer Entspannung beim Ablegen der Extremität vorkommen. Aber auch ein dem Typ I- oder Typ II- Parkinsontremor ähnlicher Ruhetremor kann beim ET vorkommen [19; 81]. Im Gegensatz zum klassischen Parkinson- RT nimmt die Tremoramplitude beim Übergang in eine Willkürbewegung aber eher zu [64; 99]. Die Pathogenese ist nicht abschließend geklärt. Nach bisherigen Erkenntnissen wird der ET überwiegend durch einen zentralen Oszillator hervorgerufen, der im olivo-cerebellären System und im ventrolateralen Thalamus [22; 125] vermutet wird. Eine positive Familienanamnese, ein Kopf- oder Stimmtremor und eine spezifische Alkoholsensitivität des Tremors sprechen mehr für einen ET, während ein hoher Ruhetremoranteil, eine ausgeprägte Unilateralität des Tremors, ein Zahnradphänomen und eine Beinbeteiligung typischer für einen PT sind [27]. Trotz dieser Kriterien stellt der ET die häufigste Fehldiagnose zum PT dar [12; 97], aber auch andere Tremorerkrankungen (im folgenden NET) können differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. So können u.a. auch der cerebelläre Tremor [21], der dystone Tremor [58], der Tremor bei Neuropathie [3; 126], der medikamenteninduzierte oder toxische Tremor [110], der verstärkte physiologische Tremor [67] und der psychogene Tremor [23; 60; 61] mit einem RT einhergehen.

### **1.3. Apparative Tremordiagnostik**

Die diagnostische Zuordnung eines Tremors erfolgt wie bereits beschrieben primär nach klinischen Gesichtspunkten. Aus der Diagnose ergibt sich die entsprechende Behandlung, die zum Teil symptomatisch auf die Reduktion des Symptoms Tremor abzielt, viel häufiger aber auf die Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung gerichtet ist [65]. In Fällen, bei denen der Tremor gering ausgeprägt ist, oder es bezüglich der Aktivierungsbedingungen und Tremorfrequenzen Überschneidungen zwischen verschiedenen Tremorsyndromen gibt, werden in spezialisierten Zentren die apparative Tremordiagnostik und nuklearmedizinische Verfahren zur Diagnostik eingesetzt. Die verschiedenen Verfahren haben dabei eine sehr unterschiedliche Aussagekraft, unterscheiden sich im Aufwand und sind im Falle der Nuklearmedizin mit hohen Kosten verbunden.

Die quantitative Tremoranalyse, die auf einer Spektralanalyse von Akzelerometer- und Elektromyogrammkurven antagonistischer Muskeln beruht, findet unter den neurophysiologischen Verfahren die häufigste Anwendung. Bislang konnte nur in wenigen Studien mittels neurophysiologischer Methoden eine Abgrenzung zwischen dem Parkinson-Tremor und anderen Tremores, insbesondere dem Essentiellen Tremor, validiert werden [44; 46; 57; 117]. Die Auswertung der neurophysiologischen Methoden ist zum Teil sehr aufwendig und benötigt Erfahrung. Darüber hinaus sind die Ergebnisse im Regelfall nicht pathognomisch für eine bestimmte Tremorform [120]. Mittels nuklearmedizinischer Methoden wie SPECT-Untersuchungen mit unterschiedlichen Liganden im Gehirn [7; 8; 31; 59] und am Herzen [106], oder Fluordopa-PET-Untersuchungen des Hirnstoffwechsels [1; 115] konnte mit Sensitivitäten von 80-90% eine Abgrenzung des Parkinson-Syndroms und damit auch des PT von anderen Tremorentitäten erreicht werden.

### **1.4. Fragestellung und Ziel der Studie**

In der Vergangenheit zeigte sich in vielen Studien, dass die diagnostische Einschätzung eines Tremors allein anhand klinischer Kriterien in nicht unerheblichem Maße zu Fehldiagnosen führte [122]. Die Rate der Fehldiagnosen lag beim Parkinson-Tremor und beim Essentiellen Tremor bei 20- 30 % [52; 53; 56; 90]. Das Fehlen von diskriminierenden Biomarkern [91] macht daher die Entwicklung zuverlässiger Test-

verfahren zu differenzialdiagnostischen Zwecken unabdingbar, zumal milde Tremores ohne weiteren Krankheitswert bei älteren Menschen [32] und milde parkinsonartige Symptome bei ET-Patienten durchaus vorkommen können [34; 76]. Im Rahmen der Erstellung der Konsensuskriterien [21] wurde von Bewegungsstörungsexperten propagiert, dass nicht allein der Ruhetremor [102] das entscheidende differenzialdiagnostische Kriterium zur Diagnose Morbus Parkinson sei, sondern dass die Unterdrückung desselben (Tremorsuppression) bei Bewegungsbeginn nur für den Parkinson-Tremor pathognomisch sei. Zwei verschiedene Bewegungsmanöver wurden diskutiert, die dieses Phänomen zum Vorschein bringen würden, das bloße Anheben der Arme und eine komplexere Zielbewegung. Kontrollierte Studien zu diesem allseits bekannten Phänomen existieren jedoch nicht. Ziel dieser Arbeit war es die Validität und Reliabilität der Suppression des Ruhetremors anhand zweier Bewegungsmanöver zur Abgrenzung des Parkinson-Tremors zu überprüfen. Dazu wurde untersucht,

1. ob sich in einer ausgewählten Patientengruppe die Häufigkeit des Ruhetremors und dessen Charakteristika zwischen Parkinson-Patienten und anderen Tremores unterschieden.
2. ob die Tremorsuppression mit den Bewegungsmanövern feststellbar war, und ob das Vorhandensein einer Ruhetremorunterdrückung zur Abgrenzung des Parkinson-Tremors einsetzbar war.
3. ob die Beurteilung von Tremores und der Tremorsuppression mittels Videoanalyse einer Nativuntersuchung gleichzusetzen war.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patienten

Es wurden insgesamt 91 Patienten von den stationären Patienten und den Patienten der Spezialambulanz für Bewegungsstörungen der Neurologischen Klinik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in der Zeit von Januar 2006 und April 2007 für diese Studie rekrutiert. Darunter befanden sich 46 Patienten mit Morbus Parkinson (MP), definiert nach den anerkannten klinischen Kriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank [53], mit einem mittleren Alter von 62 Jahren. Als Vergleichsgruppe (AT) wurden 45 Patienten (mittleres Alter 56 Jahre) untersucht, die anerkannte diagnostische Kriterien [21] anderer Tremorformen erfüllten. Eine Übersicht über die Tremorsyndrome gibt Tabelle 1. Bei einem der Parkinson-Patienten bestand eine Komorbidität mit einem Essentiellen Tremor. Da er aber die Brain-Bank-Kriterien erfüllte, wurde er der Parkinson-Gruppe zugeordnet.

<b>Morbus Parkinson (n = 46)</b>		<b>Andere Tremores (n = 45)</b>	
♀ n = 16	♂ n = 30	♀ n = 19	♂ n = 26
	n		n
Tremordominanz- Typ	26	Essentieller Tremor	31
Äquivalenz- Typ	18	Cerebellärer Tremor	6
Akinetisch- rigider Typ	2	Psychogener Tremor	5
		Toxischer Tremor	1
		Dystoner Tremor	1
		Neuropathischer Tremor	1

*Tabelle 1: Zusammensetzung der Patientengruppen. Die Parkinson-Patienten sind nach den vorherrschenden Kardinalsymptomen Tremor, Rigor oder Akinese in die bekannten Subtypen unterteilt. Die Gruppe der anderen Tremores setzt sich hauptsächlich aus Patienten mit ET und cerebellären und psychogenen Tremores zusammen.*

Das entscheidende Einschlusskriterium für alle Patienten war das Vorhandensein eines mit dem bloßen Auge unter einer oder mehreren Aktivierungsbedingungen erkennbaren Tremors. Insgesamt sollten verschiedene Krankheitsstadien und ein breites Spektrum an Tremorintensitäten erfasst werden. Aufgrund der hier untersuchten Fragestellung wurden allerdings für die Vergleichsgruppe vorwiegend ET- Patienten und Patienten mit einem Ruhetremor eingeschlossen. Patienten unter 18 Jahren und solche, die unter schweren Levodopa-induzierten Überbewegungen litten, die einen Tremor verfälschen bzw. die Diagnose erleichtern könnten, wurden von vornherein

von der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten mit seltenen komplexen und schwer klassifizierbaren Tremorsyndromen wie dem Holmes- [121] und dem Thalamus-Tremor [72], sowie mit nicht-idiopathischen Parkinson-Syndromen gemäß der Brain Bank-Kriterien nicht berücksichtigt. Patienten (n = 5), bei denen aus technischen oder aus Zeitgründen nicht alle Untersuchungsabschnitte durchgeführt werden konnten und Patienten (n = 4), die im Rahmen der klinischen Untersuchung keinen sichtbaren Tremor zeigten, wurden im Nachhinein ausgeschlossen.

## **2.2. Methoden**

### **2.2.1. Die klinische Eingangsuntersuchung**

Durch einen erfahrenen Neurologen wurden Daten zum bisherigen Krankheitsverlauf, zur Medikation und zum individuellen Schweregrad des Tremors erhoben. In diesem Rahmen wurde auch die Diagnose überprüft. Der Neurologe nahm dann die weitere klinische Charakterisierung aller Patienten vor. Dies erfolgte bei den MP-Patienten mittels der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS [37]) mit besonderem Schwerpunkt auf dem Motorscore und dem Tremorscore (UPDRS Teil III bzw. V) und bei allen Patienten anhand der Fahn-Tolosa-Marin-Tremor-Rating-Scale [39]. Bei allen Patienten wurde auch anhand dieser Skala der vom Tremor stärker betroffene Arm ermittelt und in die weitere Datenerhebung aufgenommen. Bei nahezu symmetrischer Ausprägung wurde der Arm ausgewählt, der nach dem subjektiven Empfinden des Probanden stärker betroffen war. Wir wählten diese beiden Skalen, weil sie die gebräuchlichsten und in vielen Studien validierten Skalen zur Einschätzung von Parkinson-Syndromen bzw. Tremores sind [47; 48; 77; 82; 89; 96; 111]. Die Einschränkungen im Alltag durch den Tremor wurden ebenfalls bei allen Patienten durch eine verkürzte Form der ADL-Skala nach Bain [4] erhoben (siehe Anhang A). Bei den Parkinson-Patienten wurde schließlich noch die Einteilung nach dem Schweregrad der Erkrankung nach Hoehn & Yahr [51] vorgenommen. Alle Probanden wurden gebeten am Vorabend der Untersuchung ihre tremorreduzierenden Medikamente nicht einzunehmen, und nach Möglichkeit auf die Einnahme von tremorverstärkenden Substanzen wie z.B. Koffein oder Sympathomimetika am Untersuchungstag zu verzichten. Die äußeren Untersuchungsbedingungen waren wäh-



rend allen Untersuchungen für die Parkinson-Patienten und die Vergleichsgruppe mit den anderen Tremores identisch.

Beide Gruppen wurden über den Studieninhalt aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis. Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel für diese Studie lag vor.

### **2.2.2. Die klinische Messung des Ruhetremors**

Zur Untersuchung des Ruhetremors durch den erfahrenen Neurologen saßen die Probanden in einem bequemen Lehnstuhl, die Unterarme waren in Pronationsstellung auf den Armlehnen abgelegt, so dass die Hände in vertikaler Richtung frei hinunterhingen, so dass willkürliche Muskelkontraktionen vermieden wurden (Abbildung 1). Durch Rückwärtszählen in siebener Schritten wurde versucht einen Ruhetremor zu provozieren. Mit Ausnahme des psychogenen Tremors kann ein Tremor durch diesen mentalen Stress ausgelöst oder verstärkt werden [60; 61; 98]. Die größte erreichte Tremoramplitude wurde anhand der Fahn-Skala bewertet und notiert.



*Abbildung 1: Setting zur klinischen Bewertung des Ruhetremors am Beispiel eines Probanden. Die Probanden saßen entspannt auf einem Lehnstuhl, wobei die Unterarme auf den Lehnen abgestützt waren, und die Hände frei über der Kante hinunterhingen.*

### 2.2.3. Die apparative Messung des Ruhetremors

In der Neurophysiologie gibt es zwei verbreitete Methoden, Tremor zu messen. Die Aufnahme von mechanischen Bewegungen, z. B. an Hand oder Bein, erfolgt mittels Accelerometrie. Muskelaktivität wird mit Hilfe der Elektromyographie (EMG) gemessen. Beide Verfahren fanden auch in unserer Studie zur objektiven Messung des Ruhetremors Anwendung.

Die Messung des vertikalen Bewegungsausmaßes erfolgte durch eine Messung mit unidirektionalen piezo-resistiven Mikro-Accelerometern. Diese wurden beiderseits, zirka neun Zentimeter distal des Processus styloideus ulnae an den Handrücken der Versuchspersonen angebracht. Die Beschleunigung der Hand wurde in der Sagittalachse gemessen. Die registrierten Signale wurden um den Faktor 9000 bis 90000 verstärkt und mit Hilfe eines 12 Bit A/D-Wandlers digitalisiert. Der Verstärker des Accelerometers war zusätzlich mit einem Bandpassfilter ausgestattet (0,5- 50 Hz; obere Grenzfrequenz 400 Hz, Zeitkonstante 3 ms). Die Anzahl der pro Sekunde aufgenommenen Werte lag bei 800. Bei einem Messintervall von 30 Sekunden wurden folglich 24000 Datenpunkte aufgezeichnet. Parallel dazu wurde mittels bipolarer Oberflächen Elektroden ein Elektromyogramm (EMG) über den Mm. extensor et flexor carpi ulnares abgeleitet. Zur Erdung wurde eine schmale, in 0,9 %ige Kochsalzlösung getränkte, Kunststoffmanschette benutzt, die am nicht-tremordominanten Unterarm befestigt wurde. Die EMG-Signale wurden über einen Trennverstärker verstärkt und digitalisiert. Die EMG-Daten wurden gleichgerichtet und geglättet, und danach ebenso wie die Accelerometer-Daten einer Fast-Fourier-Transformation unterzogen. Nach stochastischer und zeitreihenanalytischer Berechnung des entstandenen Frequenzspektrums wurden in einem Bereich von 1- 30 Hz statistisch signifikante Peaks (oder lokale Maxima) gekennzeichnet. Diese werden dann angenommen, wenn die beidseits des Peaks liegenden Werte mindestens zwei Standardabweichungen kleiner sind. Die so gewonnene Hauptfrequenz des Tremors wurde als „Peak-Frequenz“ bezeichnet. Die Details des mathematischen Algorithmus, der zur Berechnung der Frequenzspektren benutzt wurde, sind in der Literatur zu finden [118]. Die Fläche unter dem entstandenen Frequenz-Spektrum von 1- 30 Hz entspricht der „Total-Power“ [in (mg)<sup>2</sup>] in diesem Bereich und gilt im allgemeinen als bestes Maß für die Tremoramplitude [49]. Die Verarbeitung dieser Daten erfolgte mit einer integrierten Software-Lösung für die Aufnahme, Analyse und Beurteilung von Tremores [71]

(CPEAK, Beta-Version 0.6 für MS-Windows®). Bei einem pathologischen, durch einen zentralen Oszillator erzeugten Tremor, wie es bei unseren Patienten mit Ausnahme des neuropathischen Tremors der Fall war, kommt es zum synchronen Auftreten von Peaks in Accelerometer- und EMG-Ableitung bei gleicher Frequenz, die sich unter Gewichtsbelastung der Extremität nicht verändern [26]. Zur quantitativen Ruhetremormessung saßen die Probanden in der gleichen Position wie zur klinischen Bewertung des Ruhetremors (Abbildung 1). Es wurde erneut versucht, einen Ruhetremor mit Rückwärtszählen zu provozieren. Die Ruhebedingung wurde einmal über 30 Sekunden abgeleitet. Ein Ruhetremor wurde angenommen, wenn in der Messung ein synchroner Peak in der Accelerometrie und mindestens einem EMG von Flexor oder Extensor auftrat.

#### 2.2.4. Klinische Tremorsuppressionsskala

Zur Beurteilung des Verhaltens des Ruhetremors bei Bewegungsbeginn wurden zwei Untersuchungsgänge durchgeführt. Nach einer Provokationsdauer von 30- 60 Sekunden wurden die Patienten, unabhängig davon, ob sich ein stabiler Ruhetremor eingestellt hatte oder nicht, aufgefordert, beide Arme mit mittlerer Geschwindigkeit bis in Schulterhöhe anzuheben, und dann auf dieser Höhe ein paar Sekunden zu verharren. Dieses Anhebemanöver ist im folgenden als Test 1 definiert.



Abbildung 2 a

Abbildung 2 b

Abbildung 2 c

Abbildung 2: Darstellung des Ablaufes von Test 1: Provokation eines Ruhetremors und dessen Bewertung (Abb. 2 a). Bewegungsinitiierung durch Anheben des Armes mit Beurteilung der Tremorsuppression bzw. des kinetischen Tremors (Abb. 2 b). Beendigung der Bewegung und Vorhalten mit Beurteilung des Haltetremors (Abb. 2 c).

Der Ablauf ist in Abbildungen 2 a- c dargestellt. Die Beurteilung des Ruhetremors und des Tremorverhaltens im Moment des Überganges aus der Ruheposition in die

Bewegung erfolgte nach der Fahn- bzw. der Tremorsuppressionsskala zeitgleich zur Videoaufnahme. Für Test 2 wurden die Probanden gebeten, nachdem erneut versucht wurde einen Ruhetremor hervorzurufen, den tremordominanten Arm auf Schulterhöhe anzuheben und dann mit dem Zeigefinger auf eine in etwa 20 cm Abstand vor ihnen senkrecht zum Boden aufgestellte Stange zu zeigen. Die Lokalisation der Stange wurde von den Probanden zuvor ertastet bzw. konnte visuell kontrolliert werden, da die Stange über die künstliche Trennwand hinausragte. Das Tremorverhalten wurde analog Test 1 und simultan zur Videoaufnahme bewertet. Der Versuchsaufbau ist in den Abbildungen 3 a- c demonstriert.



Abbildung 3 a

Abbildung 3 b

Abbildung 3 c

Abbildung 3: Darstellung des Ablaufes von Test 2. Provokation und Bewertung eines Ruhetremors analog zu Test 1 (Abb.3 a). Bewegungsinitiierung und Beginn des Zeigemanövers mit Bewertung der Tremorsuppression (Abb.3 b). Ende der Anhebephase und Verharren in der Zeigeposition mit Bewertung des Haltetremors (Abb.3 c).

Alle gängigen Skalen zur Tremoreinschätzung dienen zur Beurteilung von konstanten Bedingungen, unter denen ein Tremor hervorgerufen werden kann. Eine Skala, die eine genau gegensätzliche Einteilung vornimmt, nämlich eine Tremorveränderung beschreibt, existiert nicht. In Anlehnung an die Fahn-Skala wurde daher eine einfache sog. Tremorsuppressionsskala (TSS) entwickelt.

<b>TSS-Wert</b>	<b>Erklärung des Wertes auf der Tremorsuppressionsskala (TSS)</b>
<b>+ 2</b>	Starke Zunahme der Tremoramplitude (> 2 cm).
<b>+ 1</b>	Leichte bis mäßige Zunahme der Tremoramplitude (0,5 – 2 cm).
<b>0</b>	Keine Änderung der Tremoramplitude oder –frequenz.
<b>- 1</b>	Leichte bis mäßige Reduktion des Tremors; der Tremor ist aber weiterhin sichtbar.
<b>- 2</b>	Komplette Unterdrückung des Ruhetremors; es ist kein Tremor mehr sichtbar.

Tabelle 2: Abstufungen der Tremorsuppressionsskala.

Die Tabelle 2 zeigt die verschiedenen Abstufungen der TSS. Analog zu den bekannten Skalen erfolgt eine Unterteilung in fünf Grade. Jedoch werden bei dieser Skala negative Werte, die eine Abnahme des Tremors anzeigen, und positive Werte, die für eine Tremorzunahme stehen, unterschieden.

### **2.2.5. Festlegung des Standards**

Zur Validierung der Tremorsuppression war es notwendig, dass es ein Standardverfahren gab, an dem die Testgüte gemessen werden konnte. Wie in vergleichbaren Studien üblich [77; 82; 96] wurde die klinische Einschätzung des erfahrenen Neurologen, der viel Erfahrung im Umgang mit Tremorskalen besitzt, als Standard für den Ruhetremor und dessen mögliche Suppression definiert. Zur Objektivierbarkeit des Ruhetremors wurde eine quantitative Tremoranalyse durchgeführt. Das Tremorverhalten bei Bewegungsinitiierung konnte mangels geeigneter Verfahren nicht objektiviert werden.

## ***2.3. Erstellung und Validierung der Videosequenzen***

### **2.3.1. Videoaufnahmen der Untersuchungsbedingungen**

Das Anfertigen von Videoaufnahmen bestimmter Untersuchungsbedingungen und deren Bewertung durch Spezialisten oder weniger erfahrene Betrachter hat im Sektor der neurologischen Bewegungsstörungen eine lange Tradition. Die Videos dienen der Beurteilung des Schweregrades der Betroffenheit eines Patienten, zur klinischen Verlaufskontrolle, dem wissenschaftlichen Austausch, zu Lehrzwecken und werden nicht selten zur Diagnoseeinschätzung eingesetzt, wobei die Beurteiler häufig verblindet für die anderen Befunde der Patienten ihre Wertung abgeben [43; 48; 77; 82; 88].

Die Untersuchungsbedingungen wurden bereits beschrieben (siehe Absatz 2.2.4. und Abbildungen 2 bzw. 3). Zur Verblindung der Videorater für mögliche weitere Symptome, die ihnen Hinweise auf die Diagnose geben könnten, wurde zwischen dem Arm des Untersuchten und seinem Körper ein Stoffvorhang gespannt, so dass im Video nur der tremordominante Arm des Probanden zu sehen war. In einem Win-

kel von ca. 90° wurde im Abstand von ca. 2 Metern eine Videokamera vom Typ Sony® Handycam DCR-DV202 (1 Megapixel, 12-fach opt. Zoom) aufgestellt.

Beide Testverfahren wurden mehrmals durchgeführt und aufgenommen. Es wurde jeweils ein Video pro Untersuchungsbedingung herausgesucht, bei dem die größte Amplitude der Tremores zu beobachten war. Die Videos wurden dann mit Hilfe der Videobearbeitungssoftware Pinnacle Studio® Version 9.4 zu kurzen Sequenzen à 15 Sekunden zugeschnitten. Die Videosequenzen beider Untersuchungsbedingungen wurden jeweils in eine zufällige, aber sich nicht entsprechende, Reihenfolge gebracht und auf eine DVD kopiert.

### **2.3.2. Testvalidierung durch Beurteilung der Videosequenzen**

Es wurden vier klinisch tätige Ärzte zur Beurteilung des Ruhetremors und seiner möglichen Suppression anhand klinischer Kriterien gewonnen, darunter zwei Bewegungsstörungsexperten (im folgenden Experte 1 und Experte 2), und zwei Neurologen mit weniger Erfahrungen mit Tremorerkrankungen (im folgenden Neurologe 1 und Neurologe 2). Alle Beurteiler erhielten eine schriftliche Ausarbeitung über die Fragestellung und eine kurze Einführung zu den Erscheinungsformen und klinischen Syndromen des Tremors, sowie über die Fahn- und die Tremorsuppression-Skala, die sie verwenden sollten. Um ein Gefühl für die Bewertung von Ruhetremores zu bekommen, erhielten sie auf einer DVD die Ruhetremorsequenzen des Lehrvideos des UPDRS III [48]. Die DVD enthielt auch die angefertigten jeweils knapp 100 Videosequenzen der Tests 1 und 2, die beide Male von einer Beispielsequenz angeführt wurden. Die Rater waren für die Diagnosen der Patienten und durch den Versuchsaufbau für weitere Symptome verblindet. Aufgabe der Videorater war es in den Videos analog zur Nativbeurteilung die Intensität des Tremors in Ruhe, bei Bewegungsbeginn und im Halten während des einfachen Anhebemanövers (Test 1) und der komplexeren zielgerichteten Bewegung (Test 2) mit Hilfe der Fahn-Skala Punkte 5 und 6 und der Tremorsuppressionsskala zu beurteilen.

#### **2.4. Datenverarbeitung und statistische Auswertung**

Die klinischen Daten der Anamneseerhebung, die in der Untersuchung gewonnenen klinischen Skalenwerte und die Ergebnisse der Spektralanalysen der Tremoranalysen wurden nach Eingabe in eine Tabelle mit Hilfe des Programms „SPSS for Windows (Version 13.0)®“ weiterverarbeitet. Alle Daten wurden zu Beginn mittels Kolmogorov-Smirnov-Test und visuell anhand erstellter Histogramme auf Normalverteilung geprüft. Bei normalverteilten, mindestens intervallskalierten Daten wurden parametrische Tests zur Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede und Abhängigkeiten eingesetzt. Zwei unabhängige Stichproben wurden mittels t-Test nach Student verglichen. Für nicht-normalverteilte Daten, bzw. Daten, die unterhalb des Intervallskalenniveaus lagen, wurden nicht-parametrische Testverfahren verwendet. Zur Prüfung zweier unabhängiger Stichproben wurde der U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt. Häufigkeitsunterschiede bei nominalskalierten Daten wurden durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Signifikanz überprüft, bei erwarteten Häufigkeiten  $< 5$  in mehr als 20 % der Kreuztabellenfelder wurde Fishers exakter Test angewendet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit  $\alpha = 5 \%$  festgesetzt. Ab  $p < 0,05$  wurde ein Ergebnis als signifikant bezeichnet.

Die Hauptgütekriterien für Testverfahren, nämlich die Objektivität, die Validität und die Reliabilität wurden bestimmt [74]. Die Objektivität beschreibt die Unabhängigkeit der Untersuchung von subjektiven Einflüssen. Diese wurde durch eine Standardisierung der Testverfahren erreicht. Die Validität ist ein Maß für die Testgenauigkeit. Sie liegt vor, wenn das Verfahren wirklich und präzise das misst, was gemessen werden soll. Kennzahlen der Validität sind die Sensitivität und die Spezifität. Dabei drückt die Sensitivität aus, ob das Testverfahren die tatsächlichen Merkmalsträger auch als solche erkennt und die Spezifität gibt an, ob die Nichtmerkmalsträger richtig identifiziert werden. Da die Sensitivität und die Spezifität unabhängig von der Prävalenz sind, mit der das Merkmal im untersuchten Kollektiv vorkommt, wurden der positive prädiktive Wert (ppW) und der negative prädiktive Wert (npW) berechnet. Der ppW gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein positives Testergebnis wirklich positiv ist, indem er die richtig erkannten Merkmalsträger in Beziehung zu allen Merkmalsträgern setzt. Analog gibt der npW die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Zuordnung für die Nichtmerkmalsträger wieder. Die Testvalidität wurde durch Vergleich des klinischen Nativratings mit den einzelnen Videoratings überprüft.

Die Testreliabilität ist ein Maß für die Reproduzierbarkeit des Testergebnisses unter gleichen Rahmenbedingungen, wobei unterschiedliche Untersucher zeit- oder ortsversetzt ihre Beurteilungen abgeben. Die Übereinstimmungen der Beurteilungen bzgl. des Auftretens einer Tremorsuppression zwischen den einzelnen Videobetrachtern und dem Referenzstandard wurden mit Konkordanzraten und dem Cohen-Kappa-Koeffizienten ( $\kappa$ ) [18; 116] bestimmt, wobei letzterer den Zufall in die Berechnung einbezieht. Er gibt also an, welcher Anteil der zufällig erwarteten diskordanten Entscheidungen, stattdessen konkordant ausgefallen sind. Bei vollkommener Übereinstimmung ist  $\kappa = 1$ . Negative Werte weisen dagegen auf eine Übereinstimmung hin, die noch kleiner ist als eine zufällige Übereinstimmung. Nach Landis et al. [69] sind die  $\kappa$ -Werte folgendermaßen zu deuten: Ein  $\kappa$  zwischen 0- 0,2 zeigt etwas Übereinstimmung,  $\kappa$  zwischen 0,21- 0,4 eine ausreichende Übereinstimmung,  $\kappa$  zwischen 0,41- 0,6 eine mittelmäßige Übereinstimmung,  $\kappa$  zwischen 0,61- 0,8 eine beachtliche Übereinstimmung und  $\kappa$  zwischen 0,81- 1 eine (fast) perfekte Übereinstimmung an. Als Zusammenhangsmaß zwischen den Ratern bzgl. der Werteausprägung von Variablen wurde der Intraklassen-Koeffizient (ICC) berechnet. Zur Beurteilung der Homogenität der zu untersuchenden Skalen, d.h., dass verschiedene Items einer Skala im Wesentlichen das Gleiche messen, wurde die interne Konsistenz durch Berechnung von Cronbachs  $\alpha$  bestimmt.

Durch die Untersuchung von verschiedenen Typen von Parkinson-Patienten und anderen Tremores entstand eine große Streubreite der der Totalpower-Daten. Obwohl es sich statistisch betrachtet um metrische Daten handelt, ist die Zunahme eines Tremors von  $0,1 \text{ (mg)}^2$  auf  $1 \text{ (mg)}^2$  klinisch nicht mit der Zunahme eines Tremors von  $100 \text{ (mg)}^2$  auf  $100,9 \text{ (mg)}^2$  vergleichbar. Die letztere Tremorzunahme wäre kaum wahrnehmbar, während erstere sicher unterscheidbar ist. Genauso sinnlos erscheint es eine Totalpower (TP) von  $1000 \text{ (mg)}^2$  als 10000-fach stärker einzustufen als einen Tremor mit einer Tremoramplitude von  $0,1 \text{ (mg)}^2$ . Es wird deutlich, dass nichttransformierte Totalpower-Daten nicht intervallskaliert werden sollten, wenn ein Vergleich bzgl. unterschiedlicher Tremorintensitäten innerhalb einer Untersuchung durchgeführt werden soll. Besser geeignet zur statistischen Beurteilung der Tremorintensität sind dekadisch logarithmierte Totalpower-Daten, so dass diese Daten einer logarithmischen Transformation unterzogen (im Folgenden  $\lg TP$ ). Die Totalpower ist überdies bekanntermaßen logarithmisch zu klinischen Skalen korreliert [36].



### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Klinische Daten der Patienten im Rahmen der Eingangsuntersuchung

Es wurden 46 Patienten (16 Frauen) mit Morbus Parkinson und 45 Patienten (19 Frauen) mit anderen Tremorsyndromen in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei den Parkinson-Patienten bei 62,0 Jahren ( $\pm 11,7$  Jahre) und in der Vergleichsgruppe bei 55,6 Jahren ( $\pm 16,4$  Jahre). Nennenswerte signifikante Unterschiede ergaben sich nur im Alter, im Erkrankungsalter und in der Krankheitsdauer, sowie erwartungsgemäß in der familiären Belastung für das jeweilige Syndrom.

	MP	AT	p*	ET	p**	NET	p***
<b>n</b>	46	45		31		14	
<b>Geschlecht ♀/♂ (n)</b>	16/ 30	19/ 26	0,466	9/ 22	0,597	4/ 10	0,015
<b>Alter (in Jahren)</b>	62,0 $\pm 11,7$	55,6 $\pm 16,4$	0,038	61,8 $\pm 13,7$	0,943	42,1 $\pm 13,8$	<0,001
<b>Tremorbeginn (Alter in Jahren)</b>	52,0 $\pm 11,9$	27,9 $\pm 17,8$	<0,001	26,6 $\pm 19,3$	<0,001	31,0 $\pm 14,2$	<0,001
<b>Krankheitsdauer (in Jahren)</b>	9,3 $\pm 5,9$	28,4 $\pm 19,6$	<0,001	35,1 $\pm 19,3$	<0,001	13,8 $\pm 10,0$	0,129
<b>MP in Familie (n)</b>	11	0	<0,001	0	0,002	0	0,053
<b>ET in Familie (n)</b>	3	21	<0,001	21	<0,001	0	1,000
<b>Händigkeit re/ li (n)</b>	43/ 3	42/ 3	1,000	30/ 1	0,644	12/ 2	0,582
<b>Tremorseite re/li (n)</b>	25/ 21	26/ 19	0,742	18/ 13	0,747	8/ 6	0,854
<b>Aktuelle Therapie</b>							
<b>keine Medikamente</b>	2	15		9		6	
<b>nur medikamentös</b>	30	23		17		6	
<b>med. + THS</b>	10	3		2		1	
<b>THS</b>	4	4		3		1	

*Tabelle 3: Charakteristika der Patienten. Die MP-Patienten wurden bzgl. der Merkmalsausprägung mit der Gesamtgruppe der anderen Tremores (p\*), sowie mit den Subgruppen ET (p\*\*) und den NET-Patienten (p\*\*\*) verglichen. Es wurden jeweils die absoluten Häufigkeiten (n) oder der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Signifikante Unterschiede zeigten sich beim Alter beim Tremorbeginn, bei der Krankheitsdauer und bei der familiären Belastung mit dem jeweiligen Syndrom.*

Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über die klinischen Daten. Die Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr ergab für die Parkinson-Patienten eine Verteilung der Patienten zwischen Stadium 1 und Stadium 5. Somit waren alle Stadien vertreten (Median 2,5). Beim sog. Motorscore des UPDRS (Teil III), der die motorische Einschränkung der Parkinson-Patienten zusammenfasst, und Symptome wie Bradykinese, Tremor und Rigor bewertet, ergaben sich Werte von 13 bis 67 Punkten bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 108 Punkten. Der Mittelwert lag bei  $32 \pm 12,5$  Punkten, was einer mittelschweren Einschränkung entspricht. Der UPDRS Teil V befasst sich mit der Ausprägung des Tremors unter verschiedenen Aktivierungsbedingungen und der daraus resultierenden alltäglichen Betroffenheit. Bei einer maximal erreichbaren Score von 36 Punkten, ergab sich für die 46 MP-Patienten ein mittlerer Score von 13 Punkten (Range 3- 27 Punkten). Die mittlere L-DOPA-Äquivalenzdosis dieser Patienten lag bei  $445 \text{ mg} \pm 396 \text{ mg}$ .

### **3.2. Entwicklung und Validierung eines klinischen Standards**

#### **3.2.1. Vorkommen und Intensität eines Ruhetremors während der klinischen Eingangsuntersuchung und der quantitativen Tremoranalyse**

Ziel der Eingangsuntersuchung war es festzustellen, ob ein objektivierbarer Ruhetremor vorlag. Dies wurde zum einen durch die klinische Untersuchung durch einen erfahrenen Neurologen und zum anderen durch apparative Diagnostik beurteilt.

<b>Patienten- gruppe</b>	<b>n</b>	<b>Klinisch Test 1</b>	<b>Klinisch Test 2</b>	<b>Tremor- analyse</b>	<b>Übereinstimmungsgrad (%)</b>
<b>MP</b>	46	45	45	45	1,00 (1,000) / 0,96 (*)
<b>AT</b>	45	28	30	24	0,87 (0,729) / 0,82 (0,636)
<b>ET</b>	31	20	22	17	0,84 (0,668) / 0,77 (0,529)
<b>NET</b>	14	8	8	7	0,93 (0,857) / 0,93 (0,857)

*Tabelle 4: Vorkommen des Ruhetremors in der klinischen Eingangsuntersuchung und in der Standard-Tremoranalyse. Der Grad der Übereinstimmung zwischen den klinischen und dem elektrophysiologischen Verfahren ist prozentual und als Cohens-Kappa berechnet. Bei den MP-Patienten war die Übereinstimmung hoch, während sich bei den anderen Tremores, und dort insbesondere bei den ET-Patienten nur zufrieden stellende Konkordanzraten ergaben. \* Cohens-Kappa war hier nicht zu berechnen, da die beobachtete Übereinstimmung kleiner war als die zufällige.*

Bei 45 (= 97,8 %) der MP-Patienten in beiden Tests und immerhin 28 (= 62,2 %, Test 1) bzw. 30 (= 66,7 %, Test 2) aller Vergleichspatienten war ein sichtbarer Ruhetremor klinisch zu diagnostizieren. Mittels quantitativer Ruhetremoranalyse konnten nahezu alle Ruhetremores bei den Parkinson-Patienten und 24 der Tremores unter Ruhebedingungen bei den anderen Tremorsyndromen bestätigt werden. Die Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Häufigkeiten der Ruhetremores nach den Untersuchungsverfahren und nach den jeweiligen Gruppen. Insgesamt zeigte sich bei den MP-Patienten eine (fast) perfekte Übereinstimmung zwischen klinischem und apparativem Verfahren, während der Übereinstimmungsgrad bei den anderen Tremores, und dort insbesondere bei den ET-Patienten nur zufriedenstellend war. Ein Ruhetremor war wie erwartet signifikant häufiger in der Parkinson-Gruppe zu beobachten ( $p < 0,001$ ). Die Ruhetremorintensität war bei den Parkinson-Patienten in der klinischen sowie in der apparativen Messung signifikant höher als in der Vergleichsgruppe und in der ET-Subgruppe. Die klinische Fahn-Skala-Bewertung und die logarithmierte Totalpower zeigten für alle Patienten eine mittlere Korrelation ( $r = 0,65$  [Test1],  $r = 0,66$  [Test 2], jeweils  $p < 0,001$ ). Die Ruhetremorfrequenz war nicht unterschiedlich. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die entsprechenden klinischen und neurophysiologischen Messungen.

<b>Ruhetremor</b>	<b>MP</b>	<b>AT</b>	<b>p</b>	<b>ET</b>	<b>NET</b>
<b>Fahn-Skala</b>					
<b>Test 1</b>	3 (0 – 4)	1 (0 – 3)	< 0,001	1 (0 – 3)	1 (0 – 3)
<b>Test 2</b>	3 (0 – 4)	1 (0 – 3)	< 0,001	1 (0 – 3)	1 (0 – 3)
<b>(Median/ Min.-Max.)</b>					
<b>Frequenz (in Hz)</b>	4,9	5,4	0,058	5,7	4,8
<b>(MW <math>\pm</math> SD)</b>	$\pm 1,0$	$\pm 1,3$		$\pm 1,1$	$\pm 1,4$
<b>IgTP</b>	1,175	– 0,584	< 0,001	– 0,617	– 0,505
<b>(MW <math>\pm</math> SD)</b>	$\pm 1,363$	$\pm 0,905$		$\pm 0,784$	$\pm 1,221$

*Tabelle 5: Vergleich der klinisch (Fahn-Skala) und mittels Tremoranalyse gemessenen Ruhetremorstärken und -frequenzen zwischen den Gruppen. Angegeben sind der Median mit Minimum- und Maximumwert, der Mittelwert (MW) und die einfache Standardabweichung (SD). Die klinisch gemessene Ruhetremorintensität war in beiden Tests und in der apparativen Messung signifikant stärker bei den MP-Patienten. Bei der Ruhetremorfrequenz ergab sich kein Unterschied.*

### 3.2.2. Vorkommen einer Tremorsuppression und Änderung der Tremoramplitude während der klinischen Eingangsuntersuchung

In der klinischen Untersuchung zeigten nach Auffassung des Neurologen 41 (= 89%) der Parkinson-Patienten, aber auch 3 Patienten (= 7%) in der Vergleichsgruppe im ersten Test eine Tremorminderung beim Anheben des Armes. Im zweiten Test wurde klinisch nur bei 39 (= 85%) der MP-Patienten und wiederum 3 Patienten (=7 %) mit anderen Tremores eine Tremorsuppression beobachtet. Bei den Patienten aus der Vergleichsgruppe, bei denen eine Tremorsuppression nachweisbar war, handelte es sich um zwei Patienten mit ET und eine Patientin mit einem Psychogenem Tremor.

	<b>MP</b>	<b>AT</b>	<b>p</b>	<b>ET</b>	<b>NET</b>
<b>n (Patienten)</b>	46	45		31	14
<b>Suppression</b>					
<b>Test 1 n (% Pat.)</b>	<b>41 (89 %)</b>	<b>3 (7 %)</b>	< 0,001	<b>2 (7 %)</b>	<b>1 (7 %)</b>
<b>Test 2 n (% Pat.)</b>	<b>39 (85 %)</b>	<b>3 (7 %)</b>	< 0,001	<b>2 (7 %)</b>	<b>1 (7 %)</b>
<b>Tremorsupp.-Skala</b>					
<b>Test 1 (Median)</b>	-2	0	< 0,001	0	0
<b>Test 1 (Range)</b>	-2 bis +1	-2 bis +2		-2 bis +2	-1 bis +2
<b>Test 2 (Median)</b>	-2	0	< 0,001	0	+1
<b>Test 2 (Range)</b>	-2 bis +1	-2 bis +2		-2 bis +1	-2 bis +2

*Tabelle 6: Vergleich der Häufigkeiten des Auftretens einer Tremorsuppression und der Änderung der Tremoramplitude in der klinischen Eingangsuntersuchung. Eine Tremorsuppression wurde in beiden Testverfahren bei > 85 % der MP-Patienten und nur bei wenigen Patienten der Vergleichsgruppe beobachtet. Dementsprechend waren auch die Bewertungen nach der Tremorsuppressionsskalen in Richtung negativer Werte (- 2, - 1), die eine Suppression anzeigen, verschoben, was sich auch am Median zeigt. In der Vergleichsgruppe ergab sich ein Median von 0 als Zeichen für eine fehlende Veränderung der Ruhetremorintensität.*

Die Häufigkeit des Auftretens einer Tremorsuppression, sowie die unterschiedliche Ausprägung der Änderung der Tremoramplitude sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Tabelle zeigt, dass die Tremorsuppression fast ausschließlich in der MP-Gruppe, und nur selten in der Vergleichsgruppe auftrat. Dementsprechend war auch der Median in Richtung einer reduzierten Tremoramplitude in dieser Gruppe verschoben, während es in der Vergleichsgruppe häufiger zu keiner Tremorveränderung oder einer geringen Tremorzunahme kam. Abbildung 4 veranschaulicht dies.

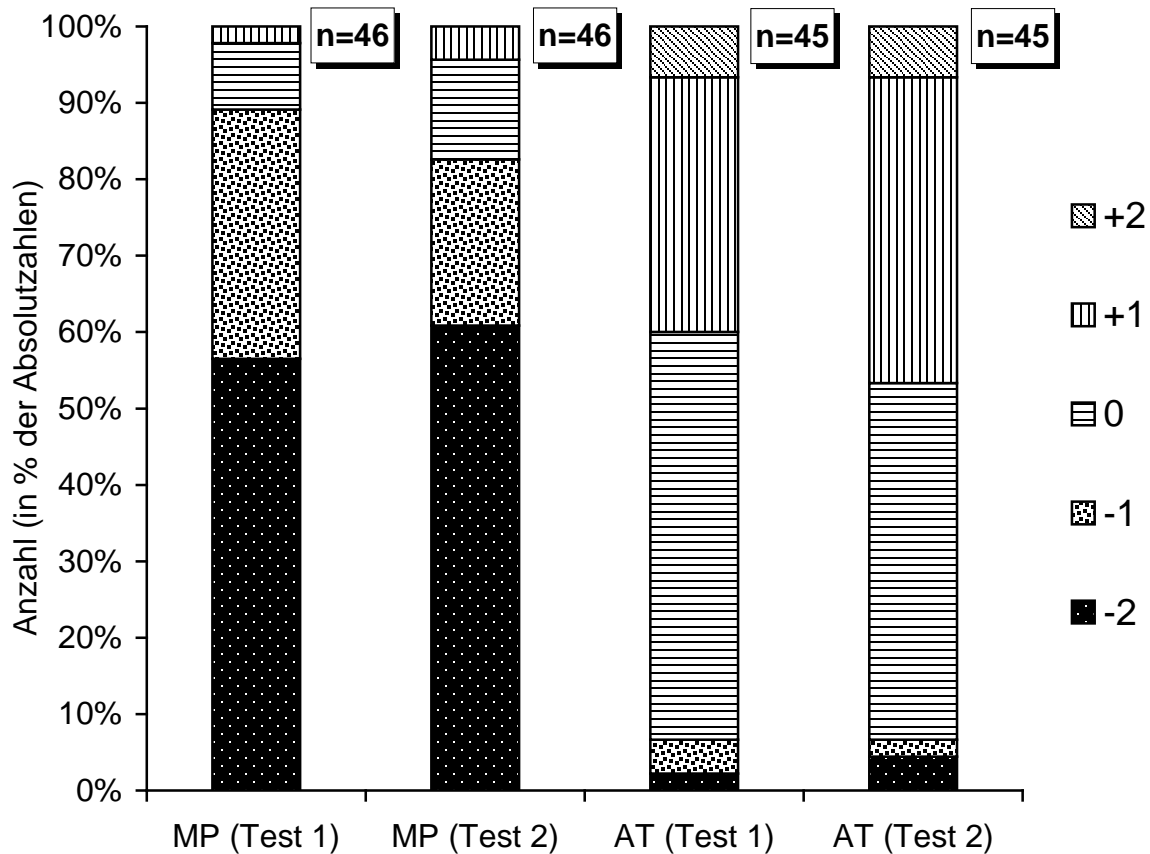


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Beurteilung der Veränderung der Tremoramplitude anhand der Tremorsuppressionsskala in der klinischen Eingangsuntersuchung. Die Abbildung zeigt, dass bei über 80% der MP-Patienten in beiden Tests eine Tremorsuppression zu beobachten war, und somit negative Skalenwerte vergeben wurden. Bei den anderen Tremores wurde in beiden Tests dagegen in nur knapp 10 % der Fälle zugunsten einer Ruhetremorsuppression entschieden. Am häufigsten wurde hier keine Veränderung des Tremors bei Bewegung beobachtet, gefolgt von einer leichten Zunahme.

### 3.3. Vergleich des klinischen Standards mit der verblindeten Videobeurteilung

#### 3.3.1. Vergleich der Bewertung des Ruhetremors

Bei den 46 Parkinson-Patienten wurde ein Ruhetremor von den Videoratern bei 43 (Experte 1) bzw. 44 (übrige Rater) in Test 1 und von allen Ratern bei 43 Patienten in Test 2 beobachtet. Dagegen lag die Häufigkeit, mit der die Rater einen Ruhetremor in der Vergleichsgruppe sahen sehr unterschiedlich, nämlich zwischen 11 und 19 Patienten in Test 1 und zwischen 14 und 18 Patienten in Test 2 (Experte 1: n = 16/

17 [Anzahl AT-Patienten mit Ruhetremor in Test 1/ Test 2], Experte 2: 11/ 15, Neurologe 1: 19/ 18, Neurologe 2: 13/ 14).

Videorater Ruhetremor (n)		Grad der Übereinstimmung zwischen dem klinischem Standard und den Videoratern					Mittlere Konkordanz
		Vier	Drei	Zwei	Einer	Keiner	
<b>MP</b>	n (Kliniker)						
<b>Test 1</b>	45	43	1	0	0	1	97,3 %
<b>Test 2</b>	45	43	0	0	0	2	95,7 %
<b>AT</b>	n (Kliniker)						
<b>Test 1</b>	28	11	2	3	2	10	70,0 %
<b>Test 2</b>	30	14	1	1	1	13	66,7 %
<b>ET</b>	n (Kliniker)						
<b>Test 1</b>	20	6	1	2	2	9	62,1 %
<b>Test 2</b>	22	10	1	1	1	9	66,1 %
<b>NET</b>	n (Kliniker)						
<b>Test 1</b>	8	5	1	1	0	1	85,7 %
<b>Test 2</b>	8	4	0	0	0	4	67,9 %

*Tabelle 7: Übereinstimmung zwischen dem klinischen Standard und den verblindeten Video-beurteilern bzgl. des Vorkommens eines Ruhetremors. Die zweite Spalte gibt die Häufigkeit an, mit der der Neurologe in der Eingangsuntersuchung einen Ruhetremor erkannt hat. In den folgenden Spalten ist abgebildet, wie viele der Rater (Vier, Drei, usw.) bei wie vielen Patienten übereinstimmend geurteilt haben. Es zeigt sich, dass es bei den MP-Patienten in beiden Tests eine große Übereinstimmung gab, die auch durch hohe mittlere Konkordanzen belegt werden konnte, während bei den anderen Tremores, und dort insbesondere bei den ET-Patienten die Übereinstimmung eher mittelmässig war. Auffällig ist der deutliche Unterschied in der NET-Gruppe zwischen Test 1 und Test 2. Im zweiten Test wurden 50 % der Ruhetremores im Video nicht erkannt, obwohl sich die Ruhetremorintensitäten in beiden Tests in der klinischen Eingangsuntersuchung nicht signifikant unterschieden (Wilcoxon-Test,  $p = 1$ ). Im ersten Test wurde dagegen nur ein Ruhetremor von allen Videoratern nicht gesehen.*

Insgesamt war wie aus Tabelle 7 hervorgeht die Übereinstimmung bzgl. des Vorkommens des RT zwischen dem Kliniker und den Videoratern in beiden Testverfahren bei den Parkinson-Patienten sehr hoch. Entsprechend zeigte sich bei den Bewertungen der Ruhetremorintensitäten bei den MP-Patienten (Tabelle 13 im Anhang)

ebenfalls eine hohe Übereinstimmung gab. Die Bewertungen lagen in der Regel maximal um einen Punkt auseinander. In der Vergleichsgruppe dagegen, und dort insbesondere bei den ET-Patienten, war die mittlere Konkordanz eher mittelmäßig, insofern dass von den Videoratern viele Ruhetremores bei den ET-Patienten nicht erkannt wurden. Bei den NET-Patienten zeigte sich ein deutlicher Unterschied im Erkennen eines Ruhetremors zwischen Test 1 und Test 2. Im zweiten Test wurden deutlich weniger Ruhetremores (wieder)erkannt als im ersten. Folglich fiel beim Ruhetremorrating in der Vergleichsgruppe (Tabelle 14 im Anhang) eine deutlich größere Streuung der Ruhetremorintensitäten auf. Auffällig war, dass vor allem geringe Amplituden, seltener aber auch höhere Amplituden aus dem klinischen Rating von den Videoratern nicht als solche erkannt wurden. So wurde im ersten Test bei 13 Patienten ( $n = 42$  Ratings) und im zweiten Test bei 14 Patienten ( $n = 50$  Ratings) in der Vergleichsgruppe eine geringe Tremoramplitude (Fahn-Skala = 1) von den Videoratern nicht erkannt. Bei diesen waren die in der Tremoranalyse gemessenen Ruhetremoramplituden ebenfalls sehr niedrig. Die mittlere logarithmierte Totalpower lag im ersten Test bei  $-0,82 \pm \text{SD } 0,90$ , im zweiten Test bei  $-0,92 \pm \text{SD } -0,82$ . Die mittlere Frequenz war im Vergleich zu allen anderen Tremores nur geringfügig erhöht (5,7 Hz bzw. 5,6 Hz). Bei den MP-Patienten wurden bei 2 Patienten niedrige Ruhetremores nicht erkannt (Test 1 und Test 2 jeweils: mittlere lgTP  $0,63 \pm 0,09$ , mittlere Frequenz 6,4 Hz).

### **3.3.2. Vergleich der Bewertung der Änderung der Tremoramplitude**

#### **3.3.2.1. Die Tremorsuppressionsskala im Videorating**

Die Videorater sahen bei im Schnitt bei 89 % der Patienten im ersten Test und bei 85 % der MP-Patienten im zweiten Test eine Tremorsuppression (Experte 1:  $n = 42/42$  [Anzahl MP-Patienten mit Suppression in Test 1/ Test 2], Experte 2: 40/ 38, Neurologe 1: 40/ 38, Neurologe 2: 41/ 39). In der Vergleichsgruppe wurde von Ihnen im Schnitt bei 13 % der Patienten im ersten Test und bei 14 % im zweiten Test eine Reduktion des Tremors bei Bewegungsbeginn gesehen (Experte 1:  $n = 8/7$  [Anzahl AT-Patienten mit Suppression Test 1/ Test 2], Experte 2: 4/ 6, Neurologe 1: 6/ 6, Neurologe 2: 6/ 6). Abbildung 5 zeigt die einzelnen Bewertungen der Entwicklung der Tremoramplitude, aufgesplittet nach Ratern. In der Bewertung, ob eine Tremorsuppres-

sion vorlag oder nicht, zeigten die Videorater insgesamt eine gute Konkordanz (Test 1:  $\kappa$ -Werte von 0,87 – 0,93; Test 2:  $\kappa$ -Werte von 0,85 – 0,93; jeweils  $p < 0,001$ ), wobei sich interessanterweise die besten Übereinstimmungen jeweils zwischen den Neurologen und die schlechtesten zwischen den Experten ergaben. Auch für die Veränderung der Skalenwerte im mittleren Niveau, gemessen durch den ICC, zeigte sich zwischen allen verblindeten Videoratern eine gute Übereinstimmung. Der ICC lag bei guten 0,88 (95% CI: 0,83- 0,91;  $p < 0,001$ ; Cronbach's  $\alpha$  0,97) für Test 1 und bei 0,90 (95% CI: 0,86- 0,92;  $p < 0,001$ ; Cronbach's  $\alpha$  0,97) für Test 2.

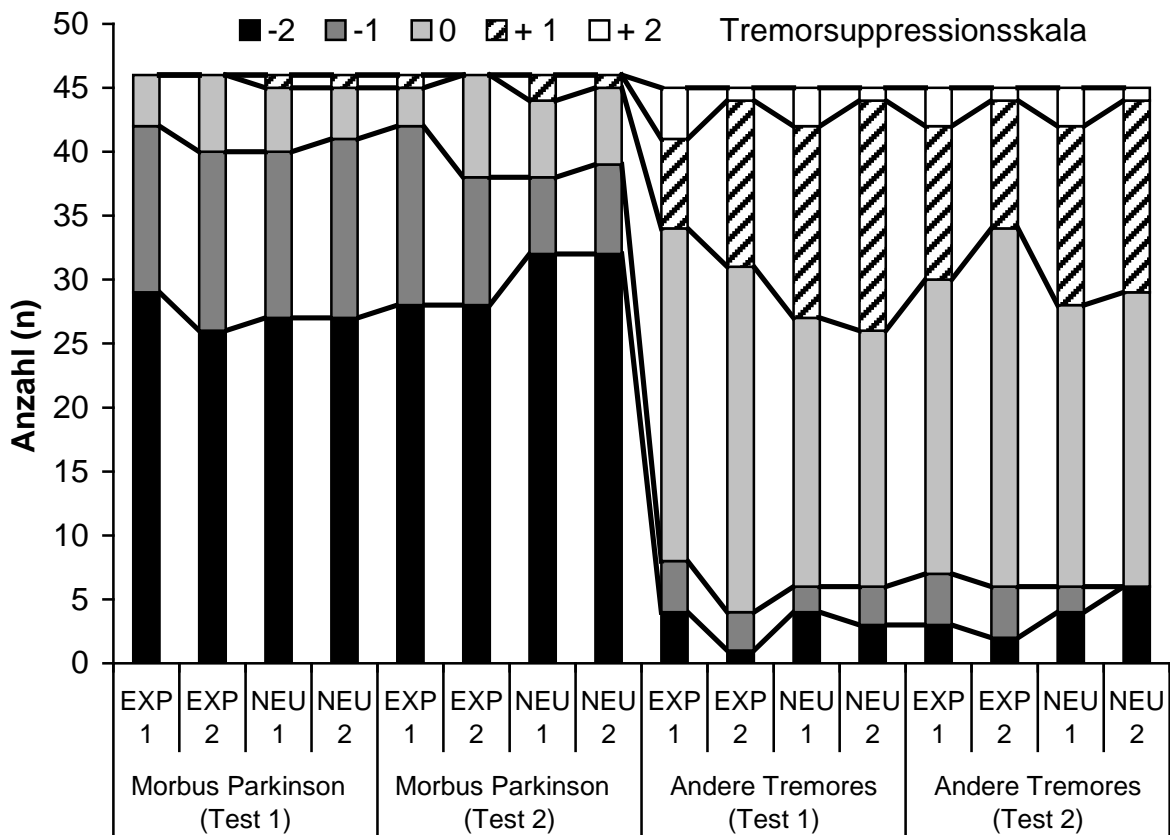


Abbildung 5: Änderung der Tremoramplitude gemäß der Tremorsuppressionskala im Videorating. Dargestellt sind die Häufigkeiten der Bewertungen anhand der Tremorsuppressionskala im Videorating, aufgesplittet nach den Ratern, den untersuchten Gruppen und den Testverfahren. Die Skalenwerte entsprechen der Tremorsuppressionskala. Es wird deutlich, dass die MP-Patienten von allen Videoratern überwiegend Bewertungen bekamen, die eine Tremorsuppression anzeigten (- 2, - 1). Dagegen erhielten die anderen Tremores am häufigsten Bewertungen, die für keine Veränderung der Tremoramplitude bzw. eine leichte Zunahme standen. Es zeigt sich auch, dass zwischen den Ratern, gleich, ob es sich um einen Experten handelte oder nicht, keine großen Unterschiede in den Bewertungen bestanden.



### 3.3.2.2. Validität der Tremorsuppressionsskala in den beiden Testverfahren

Das Hauptziel der Studie war es zu untersuchen, wie valide die Tremorsuppressionsprüfung für die Diagnose des Parkinson-Tremors ist. Dazu stellten wir bereits fest, dass die Tremorsuppression fast ausschließlich bei Parkinson-Patienten auftrat. Zur Prüfung der Validität des Verfahrens, d.h. wie gut können die beiden Testverfahren das Vorkommen bzw. Fehlen einer Tremorsuppression messbar machen, wurde die klinische Testung der verblindeten Videoanalyse durch 4 Beobachter gegenübergestellt. Die Resultate jedes einzelnen Videoraters wurden mit denen des klinischen Standards verglichen. Eine Übersicht über die erzielte Testgüte gibt Tabelle 8.

Rater	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
	Test 1	Test 1	Test 2	Test 2
<b>EXPERTE 1</b>	1,00	0,87	0,98	0,84
<b>EXPERTE 2</b>	0,95	0,96	0,93	0,90
<b>NEUROLOGE 1</b>	0,98	0,94	0,95	0,92
<b>NEUROLOGE 2</b>	0,98	0,92	0,95	0,90

*Tabelle 8: Übersicht über die Sensitivität und Spezifität der Tremorsuppression bei den Videoratern in beiden Testverfahren. In beiden Testverfahren konnten unabhängig von der Erfahrung des Raters sehr hohe Sensitivitäten und Spezifitäten erzielt werden.*

Die Sensitivität, das Erkennen der Merkmalsträger, war bei allen Videoratern unabhängig von der individuellen Erfahrung sehr hoch. Auch für die Spezifität, in unserem Fall die richtige Zuordnung der Patienten ohne Tremorsuppression, ergaben sich zufriedenstellend hohe Werte. Die positiven prädiktiven Werte lagen zwischen 0,88 - 0,95 im ersten Test und zwischen 0,84 - 0,91 im zweiten Test. Die negativen prädiktiven Werte waren etwas höher mit Werten zwischen 0,94 - 1 (Test 1) und 0,94 - 0,98 (Test 2). Betrachtet man die Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Beurteiler, so wird deutlich, dass die Bewegungsstörungsexperten keineswegs bessere Resultate erzielten als die nichtspezialisierten Neurologen. Beide Testverfahren sind gut geeignet zur Erfassung der Tremorsuppression, auch mittels Video. Das Vorkommen dieses Phänomens kann nahezu dem Vorhandensein eines Parkinson-Tremors gleichgesetzt werden, wenn auch in seltenen Fällen bei anderen Tremorerkrankungen eine Unterdrückung des Ruhetremors bei Bewegungsbeginn auftritt und in unserer Studie ein geringer Teil der MP-Patienten keine Tremorsuppression aufwies.

### 3.3.2.3. Reliabilität der Testverfahren

Die Reliabilität (Zuverlässigkeit) beschreibt ein Maß, bis zu welchem wiederholte Messungen (Beurteilungen) eines stabilen Zustandes (hier Vorliegen einer Tremorsuppression), die durch unterschiedliche Untersucher oder mit unterschiedlichen Meßinstrumenten zeit- oder ortsversetzt vorgenommen werden, zu gleichen Ergebnissen kommen. Die Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die Übereinstimmungen der einzelnen Rater mit dem klinischen Standard bzgl. des Vorhandenseins einer Tremorsuppression ( $\kappa$ -Wert) und deren Ausprägung (Intraklassenkoeffizienten, ICC). Eine Tremorsuppression wurde bei negativen Werten auf der Tremorsuppressionsskala angenommen.

Rater	$\kappa$	ICC	$\kappa$	ICC
	Test 1	Test 1	Test 2	Test 2
<b>EXPERTE 1</b>	0,87	0,84	0,80	0,89
<b>EXPERTE 2</b>	0,91	0,91	0,82	0,86
<b>NEUROLOGE 1</b>	0,91	0,90	0,87	0,89
<b>NEUROLOGE 2</b>	0,89	0,93	0,85	0,85

*Tabelle 9: Interrater-Reliabilität zwischen den Videobeurteilern und dem klinischen Rating des Neurologen. Die Übereinstimmung zwischen den Videoratern und dem klinischen Standard wurde einerseits bzgl. des Auftretens einer Tremorsuppression ( $\kappa$ -Wert) und andererseits anhand der Beurteilung auf der Tremorsuppressionsskala (ICC) beurteilt. Für beides ergaben sich hohe Übereinstimmungen zwischen klinischem und Videoring.*

Zwischen allen Videoratern und dem klinischen Standard bestand eine hohe Übereinstimmung bezüglich der Häufigkeiten einer Tremorsuppression ( $\kappa$ -Werte von 0,80 – 0,91) und deren Ausprägung (ICC von 0,84 – 0,93, Cronbach's  $\alpha$  0,92 – 0,96). Es wird allerdings auch deutlich, dass Experte 1 zwar die höchste Sensitivität (= Erkennen der Tremorsuppression) in beiden Tests erreichte, aber dass die Einschätzungen von Experte 1 insgesamt am wenigsten von allen Ratern, mit denen des klinischen Standards übereinstimmten. Das liegt daran, dass Experte 1 zu häufig zugunsten einer Tremorsuppression bei allen Patienten urteilte. Bei Betrachtung der einzelnen Beurteilungen der Tremorsuppression der Videorater und des klinischen Standards bei den Parkinson-Patienten zeigte sich in der Regel eine hohe Übereinstimmung (siehe Tabelle 15 im Anhang). Die Bewertungen wichen in der Regel maximal um einen Bewertungspunkt auseinander. In der Vergleichsgruppe der anderen

Tremores ergaben sich einige Unterschiede zwischen dem klinischen und dem Videorating. Zum einen wurde bei 7 (n = 12 Ratings) bzw. 8 Patienten (n = 14 Ratings) im ersten bzw. zweiten Test zugunsten einer nicht vorhandenen Tremorsuppression gewertet. Ferner fiel auf, dass bei 11 Patienten (n = 20 Ratings) im zweiten Test und bei 5 (n = 9 Ratings) im ersten eine Tremorzunahme von einigen Videoratern nicht als solche erkannt wurde (siehe Tabelle 16 im Anhang).

### **3.3.3. Analyse der Falschklassifizierten**

Mit der Analyse der „falsch-klassifizierten“ Patienten sollte geklärt werden, ob und in welchen Faktoren sich diese Patienten von den richtig zugeordneten Patienten unterschieden. Es erfolgte eine Einteilung in 4 Gruppen (Richtig- Positive, Falsch-Negative, Richtig- Negative, Falsch- Positive), je nach dem, ob die Videorater die im klinischen Rating gesehene Tremorsuppression erkannt hatten oder nicht, bzw. zugunsten einer nicht vorhandenen Tremorsuppression gewertet hatten. Bei der statistischen Auswertung der demographischen Daten (Alter, Krankheitsbeginn, -dauer) und der Gesamtbetroffenheit durch den Tremor (modifizierte Bain-Skala, Gesamt-Fahn-Skala) zeigten sich nur im zweiten Test signifikante Unterschiede bei der Krankheitsdauer und der Gesamt-Fahn-Skala (jeweils  $p = 0,001$ ) beim Vergleich der Patienten, bei denen korrekterweise zugunsten einer Tremorsuppression entschieden wurde (Richtig- Positive) mit den Patienten, bei denen eine Tremorsuppression nicht erkannt wurde (Falsch- Negative). Bei den Falsch-Negativen handelte es sich um Parkinson-Patienten mit einer langen Krankheitsdauer (Mittelwert 22,3 Jahre) und einer starken Betroffenheit durch den Tremor (Median Gesamt-Fahn-Skala 66 Punkte). Bei dem Vergleich der Tremorintensitäten unter verschiedenen Bedingungen (Ruhe, Halte und Aktion) dagegen zeigten sich einige signifikante Unterschiede. Die „richtig- positiven“ Patienten zeigten im ersten Test eine deutlich stärkere Ruhetremorintensität in der neurophysiologischen Messung als die „falsch- negativen“, und im zweiten Test einen weniger starken Haltetremor. Die „richtig-negativen“ Patienten wiesen in beiden Tests klinisch einen niedrigeren Ruhetremor auf als die „falsch-positiven“, was sich im zweiten Test neurophysiologisch bestätigen ließ.

	<b>Richtig- Positive</b>	<b>Falsch- Negative</b>	<b>p</b>	<b>Richtig- Negative</b>	<b>Falsch- Positive</b>	<b>p</b>
<b>n (Test 1 = T1)</b>	<b>42</b> ( 40 MP, 2 AT)	<b>2</b> (1 MP, 1 AT)		<b>40</b> (4 MP, 36 AT)	<b>7</b> (1 MP, 6 AT)	
<b>n (Test 2 = T2)</b>	<b>39</b> (36 MP, 3 AT)	<b>3</b> (3 MP)		<b>38</b> (3 MP, 35 AT)	<b>11</b> (4 MP, 7 AT)	
<b>Ruhetremor</b>						
<b>Fahn-Skala (T1)</b>	<b>3 (1-4)</b>	<b>3 (3-3)</b>	0,719	<b>1 (0-3)</b>	<b>2 (1-3)</b>	<b>0,002</b>
<b>(T2)</b>	<b>3 (1-4)</b>	<b>4 (3-4)</b>	0,253	<b>1 (0-3)</b>	<b>2 (0-4)</b>	<b>0,005</b>
<b>Frequenz (T1)</b>	<b>4,8 Hz</b> ± 0,8	<b>4,3 Hz</b> ± 0,5	0,390	<b>5,9 Hz</b> ± 1,4	<b>4,9 Hz</b> ± 0,9	0,109
<b>(T2)</b>	<b>4,8 Hz</b> ± 0,9	<b>4,4 Hz</b> ± 0,2	0,421	<b>5,6 Hz</b> ± 1,4	<b>5,5 Hz</b> ± 0,6	0,880
<b>IgTP (T1)</b>	<b>1,30</b> ± 1,30	<b>- 0,58</b> ± 0,04	<b>0,048</b>	<b>- 0,64</b> ± 0,98	<b>- 0,39</b> ± 0,96	0,597
<b>(T2)</b>	<b>1,29</b> ± 1,31	<b>1,28</b> ± 1,41	0,991	<b>- 0,81</b> ± 0,71	<b>0,46</b> ± 1,1	<b>0,004</b>
<b>Haltetremor (T1)</b>	<b>3 (0-4)</b>	<b>3 (2-4)</b>	0,562	<b>3 (1-4)</b>	<b>2 (1-4)</b>	0,829
<b>Fahn-Skala (T2)</b>	<b>3 (0-4)</b>	<b>4 (4-4)</b>	<b>0,024</b>	<b>3 (1-4)</b>	<b>2 (1-4)</b>	0,119
<b>Aktionstremor</b>						
<b>Fahn-Skala (T1)</b>	<b>1 (0-4)</b>	<b>1 (1-1)</b>	0,632	<b>2 (0-4)</b>	<b>2 (0-4)</b>	0,890
<b>(T2)</b>	<b>1 (0-4)</b>	<b>1 (0-4)</b>	0,515	<b>2 (0-4)</b>	<b>1 (0-4)</b>	<b>0,036</b>

Tabelle 10: Vergleich der bzgl. der Tremorsuppression richtig und falsch klassifizierten Patienten im Videorating. Die Klassifikation ist an der Bewertung der Eingangsuntersuchung orientiert. Insgesamt wurde in beiden Verfahren nur bei wenigen Patienten (Test 1 n = 2; Test 2 n = 3) eine Tremorsuppression nicht erkannt. Allerdings wurde bei mehr Patienten eine Tremorsuppression angenommen als klinisch nachweisbar war. Die „falsch- negativen“ Patienten zeigten im Vergleich zu den „richtig- positiven“ zumindest im 1. Test neurophysiologisch nachweisbar einen signifikant geringeren Ruhetremor. Die „falsch- positiven“ Patienten wiesen einen signifikant stärkeren Ruhetremor auf als die „richtig- negativen“. Bei letzteren ergab sich im 2. Test ein signifikant stärkerer Aktionstremor im Vergleich zu den „falsch- positiven“ Patienten. Relevante Frequenzunterschiede bestanden zwischen keiner der Gruppen.

Darüberhinaus zeigten sie einen stärkeren Aktionstremor im zweiten Test. Unterschiede in der Ruhetremorfrequenz ergaben sich nicht zwischen den Gruppen. Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die Vergleiche. Ergänzend sind in den Tabellen 17 und 18 im Anhang die Charakteristika der falschklassifizierten MP- und AT-Patienten aufgeführt.

### 3.4. Diskriminanzanalysen

#### 3.4.1. Diskriminanzanalyse des klinischen Ratings

Die Diskriminanzanalyse kann anhand des Auftretens oder der Ausprägung bestimmter Merkmale ein Individuum einer fest vorgegebenen Gruppe zuordnen, d.h. sie trennt die Gruppen aufgrund dieser Merkmale. Wir führten eine Diskriminanzanalyse durch, um zu klären, ob das Auftreten einer Tremorsuppression und/ oder eines Ruhetremors in der klinischen Eingangsuntersuchung in beiden Testverfahren die Gruppen unterscheiden kann.

	Diskriminanzmerkmal	MP vs. AT	MP vs. ET
		n = 46 vs. 45	n = 46 vs. 31
Test 1	Ruhetremor vorhanden	68,1 %	72,7 %
	Tremorsuppression vorhanden	91,2 %	90,9 %
Test 2	Ruhetremor vorhanden	65,9 %	70,1 %
	Tremorsuppression vorhanden	89,0 %	88,3 %

*Tabelle 11: Ergebnisse der Diskriminanzanalyse der Faktoren Vorhandensein eines Ruhetremors bzw. einer Tremorsuppression in der klinischen Untersuchung. Die Prozentzahlen geben an, wie viele Probanden anhand des Diskriminanzmerkmals richtig klassifiziert wurden. Es wird deutlich, dass die Zuordnung der Patienten anhand des Vorhandenseins einer Tremorsuppression einer Diskrimination durch den Ruhetremor überlegen ist.*

Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, zeigten sich die Tremorsuppression und der Ruhetremor unterschiedlich diskriminanz. Durch die Beobachtung einer Tremorsuppression konnten in beiden Testverfahren über 20 % Patienten mehr richtig klassifiziert werden als dies durch die alleinige Beurteilung des Vorkommens eines Ruhetremors möglich gewesen wäre. Dabei gelang die Abgrenzung nicht nur exzellent zwischen den Parkinson-Patienten und der Vergleichsgruppe, sondern auch zur ET-Gruppe. Somit eignet sich die klinische

Prüfung auf das Vorhandensein einer Tremorsuppression hervorragend zur Abgrenzung zwischen dem Parkinson-Ruhetremor und anderen Ruhetremores, insbesondere dem beim ET.

### 3.4.2. Diskriminanzanalyse des Videoratings

Die im klinischen Rating festgestellte Diskriminationsfähigkeit der Tremorsuppression ließ sich auch im Videorating resümieren. Das Vorhandensein einer Tremorsuppression sorgte auch hier nachweislich für eine bessere Abgrenzung zwischen Parkinson-Patienten und Vergleichsgruppe. Tabelle 12 zeigt die prozentualen Häufigkeiten der anhand des jeweiligen Kriteriums (Vorhandensein Tremorsuppression oder Ruhetremor) richtig zugeordneten Patienten.

	Diskriminanzmerkmal (e)	MP vs. AT	MP vs. ET
		n = 46 vs. 45	n = 46 vs. 31
Test 1	Ruhetremor bei allen Ratern	84,6 %	88,3 %
	Tremorsuppression bei allen Ratern	90,1 %	89,6 %
	Ruhetremor bei $\geq 2$ Ratern	80,2 %	85,7 %
	Tremorsuppression $\geq 2$ Ratern	86,8 %	88,3 %
Test 2	Ruhetremor bei allen Ratern	81,3 %	83,1 %
	Tremorsuppression bei allen Ratern	84,6 %	83,1 %
	Ruhetremor bei $\geq 2$ Ratern	79,1 %	80,5 %
	Tremorsuppression $\geq 2$ Ratern	86,8 %	85,7 %

*Tabelle 12: Ergebnisse der Diskriminanzanalyse der Faktoren Vorhandensein eines Ruhetremors bzw. einer Tremorsuppression im Videorating nach verschiedenen Kriterien. Das „scharfe“ Kriterium setzte voraus, dass alle Videorater übereinstimmten; das „mildere“ Kriterium setzte dagegen nur die Übereinstimmung von zwei oder mehr Ratern voraus. Die Prozentzahlen geben die prozentualen Häufigkeiten der durch den Faktor richtig klassifizierten Patienten wieder. Es zeigt sich, dass auch im Videorating die Beurteilung der Tremorsuppression eine bessere Abgrenzung des PT von anderen Tremores erzielt als die alleinige Beobachtung eines Ruhetremors. Jedoch wird ist die Diskriminanzfähigkeit bei der Unterscheidung des PT vom ET deutlich geringer ausgeprägt.*

Wir überprüften die Diskriminationsfähigkeit für verschiedene Kategorien von Videoratern. Als „scharfes“ Kriterium wurde eine Tremorsuppression bzw. ein Ruhetremor nur dann im Videorating angenommen, wenn alle Rater in dieser Ansicht übereinstimmten. Beim „milderen“ Kriterium wurde nur vorausgesetzt, dass zwei oder mehr

Videorater zugunsten eines Ruhetremors bzw. dessen Unterdrückung entschieden. Wie aus Tabelle 12 zu ersehen ist, brachte im zweiten Test das „scharfe“ Kriterium keine zusätzliche Abgrenzung zwischen Parkinson- und ET-Patienten und nur eine geringe zwischen den Parkinson- und den anderen Tremores. Hier zeigte sich in allen Diskriminanzmerkmalen der erste Test überlegen, wenn auch die Unterschiede in der Abgrenzung beim „scharfen“ Kriterium zwischen MP- und ET-Patienten gering waren.

## **4. Diskussion**

Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob es gelingt anhand der Beurteilung der Ruhetremorsuppression bei Beginn einer Bewegung den klassischen Parkinson-Tremor von anderen Tremores abzugrenzen. Es fand sich, dass das bloße Vorhandensein eines Ruhetremors, das in der Untersuchung die „*Conditio sine qua non*“ für das Auftreten einer Tremorsuppression darstellt, allein eine gute Trennschärfe zur Unterscheidung verschiedener Tremorsyndrome besitzt, die aber durch die alleinige oder zusätzliche Beurteilung des Tremorverhaltens bei Bewegungsinitiierung gerade in komplizierten Fällen noch gesteigert werden kann. Die Tremorsuppression hat demzufolge eine höhere Präzision bei der Diagnose des Parkinson-Ruhetremors. Die klinische Bewertung der Tremorsuppression ist ein einfaches, objektives, valides, reliables und kostenneutrales Verfahren, das keiner besonderen Expertise auf dem Sektor der Bewegungsstörungen bedarf. Die beiden untersuchten Testverfahren zur Tremorsuppression erwiesen sich gleichermaßen geeignet.

Die methodischen Grenzen der Studie werden zunächst in einer Methodenkritik erläutert. Anschließend werden die Ergebnisse in Bezug zur aktuellen Literatur gesetzt, und schließlich mögliche Auswirkungen auf pathophysiologische Modelle diskutiert und Empfehlungen für einen Untersuchungsstandard gegeben.

### **4.1. Methodenkritik**

#### **4.1.1. Patienten**

Die Patientenrekrutierung erfolgte aus den stationären Patienten und einer Spezialambulanz für Bewegungsstörungen. Dadurch war gewährleistet, dass das Patientengut bezüglich der Ausprägung der Tremores sehr gemischt war. Insgesamt wurden mehr stationäre Patienten untersucht, was in einer Verschiebung zu schwerer betroffenen Fällen resultierte, was sich u.a. in hohen Skalenwerten und in komplexeren Therapiestrategien zeigte. Die Auswahl der Patienten erfolgte vorwiegend nach dem Kriterium Ruhetremor. Daher war die Verteilung nicht repräsentativ. Es war aber gerade das Ziel der Studie eben diese besondere Eigenschaft des Ruhetremors bei Parkinson-Patienten aufzuzeigen und ihn von anderen Ruhetremores abzugrenzen. Es gelang eine Gruppe von Vergleichspatienten mit anderen Tremores einzuschlie-



ßen, bei denen mehr als die Hälfte einen Ruhetremor aufwiesen, so dass eine Unterscheidung anhand des Ruhetremors in jedem zweiten Fall zu einer Fehldiagnose geführt hätte. In Studien zum Vorkommen des Ruhetremors bei ET-Patienten litten  $\frac{1}{4}$ -  $\frac{1}{3}$  der Patienten an einem solchen [19; 78; 99]. Kontrollierte Studien zum Auftreten des Ruhetremors bei sonstigen Tremorerkrankungen existieren nicht.

Die Krankheitsdauer bei den anderen Tremores war aufgrund des bekannten früheren Krankheitsbeginns bei den ET-Patienten, die ja den Großteil der gesamten Vergleichsgruppe ausmachten, signifikant länger [33; 35; 80]. Die Nicht-ET-Patienten der Vergleichsgruppe waren deutlich jünger, was in hohem Maße mit den in dieser Gruppe vertretenen Krankheiten zusammenhing. Der psychogene Tremor ist zwar per se nicht altersgebunden, dennoch tritt er gehäuft bei jüngeren Patienten auf [23]. Ebenso tritt die Encephalomyelitis disseminata im jüngeren Alter auf und eine frühzeitige (stationäre) Therapie ist zur Linderung des häufig auftretenden cerebellären Tremors erforderlich, solange die Läsionslast noch nicht zu hoch ist [119]. Der Ausschluß von Patienten mit Parkinson-Syndromen, die nicht konform den UK Brain-Bank-Kriterien waren, hatte zur Folge, dass frühe Krankheitsstadien beim IPS, bei denen der Symptomkomplex, nicht ausreichend ausgeprägt war, sowie Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen ausgeschlossen wurden. Allerdings kommt bei letzteren selten der klassische Parkinsontremor vor, meistens tritt ein irregulärer Tremor auf und andere klinische Zeichen stehen im Vordergrund [20; 123].

#### **4.1.2. Versuchsaufbau**

##### **4.1.2.1. Tremorprovokation und Tremormessung**

Der Ruhetremor ist ein sehr variables Phänomen mit stark wechselnder Häufigkeit und Intensität [16]. Aus klinischen Beobachtungen ist bekannt, dass der Tremor in der Regel bei mentalem Stress und bei physischer Belastung verstärkt wird, und bei Entspannung gelindert wird. Tremorskalen und apparative Messungen bilden immer nur die momentane Tremorausprägung ab, so dass es umso wichtiger ist, für Vergleichsmessungen konstante Bedingungen zu schaffen. Das beinhaltet definierte Provokationsbedingungen mit Festlegung von Provokationsart und – dauer und genaue Instruktionen zum Ablauf. Elble et al. [36] stellten einen logarithmischen Zu-

sammenhang zwischen einer simultanen klinischen Messung anhand einer 4- und 5-stufigen Ratingskala und der apparativ gemessenen Tremoramplitude fest. Bei unseren Untersuchungen fanden die klinische Beurteilung des Ruhetremors anhand der Fahn-Skala und die Messung des Ruhetremors mittels Tremoranalyse zu zwei unterschiedlichen, wenn auch eng zusammenliegenden, Zeitpunkten statt, so dass jedes Mal eine erneute Provokation vonnöten war. Im Gegensatz zum klinischen Rating wurde die Tremoranalyse von verschiedenen Untersuchern durchgeführt, was wahrscheinlich einen Einfluß auf die Provokation hatte, und dazu führte, dass nicht alle klinisch gesehenen Ruhetremores gemessen werden konnten und der logarithmische Zusammenhang nicht bei allen Fällen belegt werden konnte. Auch die Umgebungsbedingungen hatten sicherlich Anteil daran, dass in der apparativen Messung Tremores nicht erkannt wurden. So ist anzunehmen, dass die am Unterarm befestigten EMG-Elektroden und das am Handrücken befestigte Mikro-Accelerometer sicherlich einen individuellen Einfluß auf die mentale Anspannung des Untersuchten und damit auf die Ausprägung des Tremors hatten.

Die Festlegung eines klinischen Standards für den Ruhetremor und die Tremorsuppression durch einen oder mehrere klinische Rater ist sicherlich von subjektiven Einflüssen abhängig. Diese Methode ist jedoch mangels geeigneter objektivierbarer Untersuchungsmethoden bei der Validierung von Untersuchungsskalen auf dem Bewegungsstörungensektor weitverbreitet. In der Regel findet eine Validierung durch Vergleich mit einem verblindeten oder unverblindeten klinischen Rater oder einem Videorater statt [14; 77; 82; 96]. Diese werden als „Standard“ anerkannt, da die durchweg erfahrenen Rater ihre Bewertungen an etablierten klinischen Skalen orientieren [39]. Neben der langjährigen Erfahrung des untersuchenden Neurologen wurde in unserer Studie das Vorhandensein eines Ruhetremors durch eine neurophysiologische Messung unterstützt. Die unterschiedlichen Messzeitpunkte und die unterschiedlichen Begleitumstände sorgten jedoch für eine leichte Inkongruenz von apparativer und klinischer Ruhetremormessung. Die direkte oder indirekte apparative Messung der Veränderung der Tremoramplitude bei Bewegungsbeginn [15; 57; 108] ist ein (technisch) sehr aufwendiges und artefaktanfälliges Verfahren, auf das im Rahmen dieser Studie verzichtet wurde, da es ja in erster Linie auf die klinische Anwendbarkeit des Phänomens der Tremorsuppression ankam.

#### 4.1.2.2. Probleme des Videoratings

Beim Übergang von der klinischen Untersuchung und der apparativen Tremormessung zu den Videobewertungen zeigte sich ein Verlust an Genauigkeit, indem in der Vergleichsgruppe einige im klinischen Standard erhobene Ruhetremores nicht erkannt wurden (Test 1: 33 – 61 %; Test 2: 44 – 50 % nicht erkannte RT je nach Rater). Dabei handelte es sich in der Regel um niedrigamplitudige Ruhetremores, die den Videoratern entgingen. Im Gegensatz dazu wurden mehr als doppelt so viele Tremorsuppressionen in der Vergleichsgruppe im Videorating gesehen als dies im Nativrating der Fall war.

Die Qualität der Videoaufnahmen ist von vielen Faktoren abhängig. Wesentlich sind möglichst konstante Belichtungsbedingungen, Aufnahmewinkel und – abstände, sowie Aufnahmeschärfen. Bei einigen Patienten musste auf eine indirekte Beleuchtung verzichtet werden, so dass nicht immer konstante Belichtungsbedingungen herrschten. Der Aufnahmewinkel war stets konstant. Im Gegensatz zum ungetrübten „rein visuellen“ Eindruck konnte der Tremor im Video jedoch nicht in allen Ebenen erfasst werden. Ferner konnten Bewegungen oder ein Tremor des Restkörpers des Patienten im Video möglicherweise eher als Tremor des Armes fehlgedeutet werden. Durch die Tremorschwingungen kam bei einigen Aufnahmen eine leichte Unschärfe ins Bild. Auch bei der Wiedergabe des Videos können fehlerhafte Effekte auftreten. Damit das Ursprungssignal des Videos korrekt wiedergegeben wird, dürfen nach dem Nyquist-Shannon-Abtasttheorem [93] im abzutastenden Signal nur Frequenzanteile vorkommen, die kleiner sind als die halbe Abtastfrequenz. Die Abtastfrequenz bei der Aufnahme betrug ebenso wie die Bildwiederholffrequenz bei der Wiedergabe des Videos 25 Hz. Die Frequenzen der Tremores der Patienten lagen während der Tremoranalyse in der Regel zwischen 3- 8 Hz, so dass Abtasttheorem beachtet wurde, und der Signalfehler gering gehalten wurde. Dennoch können Frequenzunterschiede von wenigen Hertz zu Informationsverlusten beim Video geführt haben. Ein Tremor von 5 Hz beispielsweise wird bei einer Bildwiederholffrequenz von 25 Hz mit 5 Bildern pro Tremorzyklus abgebildet, ein Tremor von 10 Hz dagegen nur mit 2,5 Bildern. Folglich können gerade niedrigamplitudige, schon mit dem bloßen Auge schwer erkennbare Tremores im Video nicht gesehen werden. Andererseits kann durch den Verlust von Bildern der Eindruck einer Tremorsuppression entstanden sein.

#### **4.1.2.3. Grenzen der Reliabilität und Validität**

Die Videobeurteilung wurde nur einmalig durch die verblindeten Rater durchgeführt. Folglich konnte keine Intrarater-Reliabilität überprüft werden. Durch die relativ hohe Anzahl an Videobeobachtern konnte die Zuverlässigkeit der Tests allerdings durch eine hohe Interrater-Reliabilität ausreichend belegt werden. Sicherlich ist eine Limitation der Studie, dass sich die Gruppe der Videorater nur aus Neurologen zusammensetzte, die demzufolge eine gewisse Erfahrung mit Tremores hatten. Die Auswahl von zwei Spezialisten auf dem Bewegungsstörungensektor und von zwei Nichtspezialisten, sowie die in etwa gleichen Ergebnisse belegen, dass eine besondere Expertise zur Beurteilung der Tests nicht nötig ist.

Eine weitere Limitation ergab sich dadurch, dass wie in vielen Studien, die sich mit der Differenzialdiagnose von Tremores beschäftigen, die Diagnose auf anerkannten klinischen Kriterien beruhte [42; 53] und eine absolut akkurate Diagnose wie sie eine post mortem- Klassifikation liefern kann, nicht möglich war.

#### **4.2. Diskussion der Ergebnisse**

Das Hauptziel der Untersuchung war es zu klären, ob anhand des Vorhandenseins und der Stärke einer Suppression des Ruhetremors der Parkinson-Tremor erfolgreich von anderen Tremores separiert werden kann. Es sollte ferner untersucht werden, welche Methoden sich am besten zur Messung der Tremorsuppression eignen. Dazu wurden die Methoden anhand eines Video-Ratings validiert.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Tremorsuppression fast ausschließlich bei den Parkinson-Patienten vorkam. Zwischen den beiden klinischen Untersuchungsmethoden ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede. Die Validität der Testverfahren konnte durch sehr hohe Sensitivitäten (0,93 – 1,00) und gute Spezifitäten (0,84 – 0,96) beider Untersuchungsverfahren unterstrichen werden. Die Reliabilität der Testverfahren wurde durch größtenteils (fast) perfekte  $\kappa$ -Werte (0,80 – 0,91) und hohe Intraklassen-Koeffizienten (0,84 – 0,93) belegt.

Obwohl das Auftreten einer Tremorsuppression ein seit langem bekanntes Phänomen ist [108], wurde die differenzialdiagnostische Wertigkeit des Symptoms im Rahmen klinischer Studien noch nicht untersucht. Dagegen war die differenzialdiagnosti-

sche Aussagekraft von anderen Symptomen bereits Gegenstand mehrerer Studien. In einer Metaanalyse von sechs dieser Studien konnten Rao et al. [103] zeigen, dass selbst die klassische Symptomtrias des Morbus Parkinson, bestehend aus Tremor, Rigor und Bradykinese, nur von bestenfalls bescheidenem diagnostischen Wert ist, und dass andere klinische Tests wie der Glabella-Tap-Test die Diagnosesicherheit allenfalls gering verbessern. Aus diesem Grund wurde das Ansprechen der Symptome auf Medikamente wie Levodopa, Dopaminagonisten und Apomorphin als Diagnostikum untersucht [41]. Jedoch zeigte sich in Studien ein sehr unterschiedliches Ansprechen des Symptoms Tremor auf Medikamente. Während Hughes et al. [54], Linzasoro [75] und Bonuccelli et al. [11] an ausgewählten Parkinson-Patienten Responderraten von über 90 % auf Levodopa und Apomorphin feststellten, konnten Koller et al. [62; 66] ein Ansprechen von nur 58 % der Patienten auf Levodopa und von 77 % auf einen Dopaminagonisten verzeichnen. Navan et al. [92] konnten dagegen einen guten Effekt der Dopaminagonisten Pramipexol und Pergolid auf den Ruhetremor belegen. Sung et al. [113] wiederum zeigten, dass das gute Ansprechen des Ruhetremors auf Levodopa häufig auch mit dem Vorliegen weiterer Kardinalsymptome des Morbus Parkinson verbunden ist, so dass schon allein dadurch die Diagnostik vereinfacht war. Gerade zu Beginn der Parkinson-Erkrankung besteht aber häufig nur ein sehr geringer Ruhetremor, so dass der Medikamenteneffekt unter Umständen schwer zu beurteilen ist. Zum anderen besitzen die aktuell zur Einschätzung von Tremores genutzten Skalen wie die Fahn-Skala und die UPDRS-Skala nur sehr grobe Abstufungen, so dass ihnen geringe Tremorreduktionen als Zeichen des Ansprechens auf die Medikation entgehen können. In der Frühphase der Erkrankung sind andere Kardinalsymptome zudem häufig gering bis gar nicht ausgeprägt.

Ein indirekter Nachweis der Ruhetremorsuppression wurde durch Jankovic et al. [57] im Rahmen einer neurophysiologischen Studie mit Tremoranalyse geführt. Sie untersuchten die Latenz bis zum (erneuten) Auftreten („re-emergent“) eines Tremors beim Übergang aus der Ruhe- in die Halteposition nach Erreichen der Halteposition, und stellten fest, dass die Latenz beim Parkinson-Tremor signifikant länger war als bei anderen Tremores, und dass der Haltetremor in etwa von gleicher Frequenz wie ein vorhergehender Ruhetremor war. Sie leiteten daraus ab, dass es sich um eine Fortsetzung des Ruhetremors unter Haltebedingung handelte, einen sog. „re-emergent“-Tremor, der pathognomisch für den Parkinson-Tremor ist. Gironell et al. [46] konnten

in einer neurophysiologischen Studie mit ET-Patienten und indirekter Messmethode ebenfalls anhand hoher Sensitivitäten (0,98) und Spezifitäten (0,82) einer 6 Kriterien beinhaltenden Testbatterie, wobei ein Kriterium das Fehlen einer Latenz beim Übergang von der Ruhe- in die Halteposition war, belegen, dass die Tremorsuppression bei ET-Patienten selten vorkommt. Die Ergebnisse dieser Studien sind konform mit unseren Beobachtungen, dass die Tremorsuppression ein fast ausschließlich bei MP-Patienten vorkommendes Phänomen ist. Andere neurophysiologische Studien sahen in der mathematischen Analyse der EMG- und Accelerometerkurven [44] diagnostischen Wert. Eine gute, wenn auch im Alltagsgebrauch wegen des invasiven Charakters nicht anwendbare Abgrenzung gelingt durch Mikroelektrodenableitungen während stereotaktischer Operationen [86]. Die lange Zeit vertretene Ansicht, dass beim Parkinson-Tremor antagonistische Muskeln alternierend und beim ET synchron aktiv sind [50; 108], wurde mittlerweile widerlegt [25; 105]. Insgesamt haben neurophysiologische Methoden zwar einen großen Beitrag zum Verständnis von Tremores geleistet, der differenzialdiagnostische Wert ist allerdings sehr eingeschränkt [24; 120]. Der Nachweis einer Hyperechogenität der Substantia nigra in der transkraniellen Ultraschalldiagnostik erwies sich in wenigen Studien [13; 29] als sensitiv zur Abgrenzung des Essentiellen Tremors vom Parkinson-Tremor. Jedoch ist die Untersuchung stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Mangels einer post mortem Sicherung der Diagnose werden gegenwärtig häufig nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden als Diagnosereferenz genutzt [29]. Dabei erzielten SPECT-Untersuchungen und PET-Untersuchungen meistens Sensitivitäten und Spezifitäten von um die 90%, insbesondere bei der Früherkennung von Parkinson-Syndromen [2; 8; 59]. Allerdings fanden sich auch Fälle, die eine klassische Parkinson-Symptomatik zeigten und über Jahre kein dopaminerges Defizit entwickelten und damit dem nuklearmedizinischen Nachweis entgingen [38; 87; 124]. Bei über 55-jährigen Patienten sinkt die Spezifität der nuklearmedizinischen Methoden leider deutlich [31].

Im Gegensatz zu der klinischen Beurteilung der Tremorsuppression benötigen alle hier dargestellten Verfahren in der Regel spezielle Kenntnisse und Erfahrungen bzgl. des Untersuchungsganges und der Auswertung. Mit Ausnahme des Dopa- bzw. Apomorphintestes sind alle anderen Methoden für Feldstudien nicht geeignet. Darü-

ber hinaus sind sie nicht überall verfügbar, und meistens nur spezialisierten Zentren vorbehalten. Schließlich unterscheiden sie sich auch erheblich im Aufwand und den Kosten zu der von uns untersuchten Methode.

Die Beurteilung der Tremorsuppression ist somit ein einfaches, objektives, valides, reliables und kostengünstiges Verfahren zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung zwischen dem beim M. Parkinson vorkommenden Ruhetremor und anderen Ruhetremors. Es konnte gezeigt werden, dass das Verfahren unabhängig ist von der Vorerfahrung des Beurteilers auf dem Sektor der Bewegungsstörungen.

Die Validierung mittels Videoanalyse zeigte sich fehleranfällig, so dass das Videorating von Tremores und einer Tremorsuppression wahrscheinlich schlechter ist als ein natives Rating mit dem bloßen Auge. Bain et al. [4] bemerkten, dass aufgrund der unterschiedlichen Frequenzen des Videobildes und des Tremors Informationsverluste bei hochfrequenten Tremores im Vergleich zu niederfrequenten entstehen können, und dass der Eindruck der Tremoramplitude vom Bildausschnitt, und der Bildvergrößerung (Zoom), sowie von dem zur Beurteilung verwendeten Videogerät und dem Abstand vom Monitor abhängen. Studien, bei denen ein Vergleich zwischen einem „Nativ-Rating“ und einem Videorating des Tremors bei Parkinson- oder ET-Patienten stattgefunden hat, finden sich nur wenige in der Literatur. Louis et al. [82] untersuchten in einem verblindeten Videorating die Validität der Kardinalsymptome (Bradykinesie, Ruhetremor, Stellreflexe) an 231 PD-Patienten und 172 Kontrollen. Obwohl das Videorating eine hohe Sensitivität und Spezifität erzielte, fiel auf, dass die richtig zugeordneten Parkinson-Patienten einen stärkeren Ruhetremor zeigten. Wie häufig und wie stark die Kontrollprobanden unter einem Ruhetremor litten, wurde nicht aufgeführt. In einer vergleichbaren Studie von Camicioli et al. [14] mit 15 Patienten mit milder Parkinson-Symptomatik und 15 Kontrollpatienten zeigte sich ebenfalls nur eine moderate Übereinstimmung zwischen der Bewertung des Ruhetremors im Video und der klinischen „in vivo“-Untersuchung. Unser Ergebnis, dass insbesondere bei den niedrigamplitudigen höherfrequenten Tremores durch das Video ein Informationsverlust entsteht, der dazu führen kann, dass milde Tremores nicht erkannt werden können, und dass auf der anderen Seite fälschlicherweise Unterbrechungen des Tremors bei Bewegungsbeginn wahrgenommen werden, wird durch diese Studien weitestgehend bestätigt.

### **4.3. Pathogenese des Parkinson-Tremors**

Die Ursache des Parkinson-Tremors ist bis dato nicht abschließend geklärt, und daher Kernpunkt vieler wissenschaftlicher Studien und Debatten. Dabei steht neben diagnostischen und therapeutischen Fragen, häufig die Frage im Mittelpunkt, ob zwischen dem Essentiellen Tremor und dem Parkinson-Tremor ein pathogenetischer Zusammenhang besteht. Der PT und der ET zeigen neben klinischen Parallelen wie einem Ruhe- und Haltetremor, die häufig zu den hier untersuchten differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten führen, weitere Überschneidungen wie z. B. Störungen des Geruchssinnes [30; 79] und der Kognition [9; 73], so dass häufig darüber diskutiert wird, ob es sich um zwei unterschiedliche oder um dieselbe Krankheitsentität handelt. Kontroversen bestehen darüber, ob ET-Patienten ein erhöhtes Risiko haben, ein tremordominantes Parkinson-Syndrom zu entwickeln. Einigen Studien zufolge entwickelten ET-Patienten häufiger ein Parkinson-Syndrom [10; 45; 64], während andere Studien [17; 101] keine erhöhte Inzidenz im Vergleich zu Kontrollen herausfanden. Jedoch konnte mehrfach, u.a. auch in Zwillingsstudien [114] gezeigt werden, dass Angehörige von Parkinson-Patienten, die nicht die Kriterien einer Parkinson-Erkrankung erfüllen, überzufällig häufig an einem Tremor erkranken [55; 70; 83; 95; 114], der teilweise die Kriterien eines ET erfüllt.

In unserer Studie entwickelte ein ET-Patient nach über 40 Jahren ein idiopathisches tremordominantes Parkinson-Syndrom. Dieser Patient wies neben den klassischen klinischen Zeichen beider Syndrome eine mit einem Parkinson-Syndrom vereinbare FP-CIT-Szintigraphie auf. Dagegen zeigten nur drei Patienten der Vergleichsgruppe eine Tremorsuppression (zwei mit ET, eine mit psychogenem Tremor), von denen bei einer ET-Patientin zumindest milde Zeichen einer Bradykinese festgestellt werden konnten, die allerdings nicht ausreichten um ein Parkinson-Syndrom nach den Brain-Bank-Kriterien zu diagnostizieren. Nuklearmedizinische Untersuchungen wurden bei den ET-Patienten nicht durchgeführt. Eine FP-CIT-Szintigraphie war bei der Patientin mit psychogenem Tremor ohne Hinweis auf ein Parkinson-Syndrom geblieben. Da ansonsten eine Tremorsuppression nach unserem klinischen Standard fast ausschließlich bei Parkinson-Patienten gesehen wurde, könnte dieser als pathognomonisch für den Parkinson-Tremor angesehen werden. Das legt die Hypothese nahe,



dass der Ruhetremor beim Morbus Parkinson und beim Essentiellen Tremor unterschiedlichen Pathophysiologien unterliegen könnte. So gesehen geht der Ruhetremor beim Essentiellen Tremor direkt in einen kinetischen Tremor über, während beim Parkinson-Tremor erst eine „Bremse“ eingebaut ist, und der Ruhetremor mit einer Latenz als Halte- oder Bewegungstremor fortgesetzt wird [57].

#### ***4.4. Empfehlungen für einen zukünftigen Untersuchungsstandard***

Ziel unserer Studie war es einen einfachen Test zur Diagnose des Parkinson-Tremors zu etablieren. Solange schnell verfügbare Biomarker zur Diagnose des Parkinson-Tremors fehlen [91], bietet sich die Beurteilung des Verhaltens des Ruhetremors bei Bewegungsinitiierung an, den Parkinson-Tremor von anderen Tremorsyndromen, insbesondere dem Essentiellen Tremor, zu separieren. Die Tests sind schnell durchgeführt und bedürfen keiner apparativen Meßmethoden. Um das bestmögliche Ergebnis zu erhalten, sollte durch Provokation ein Ruhetremor mit der höchsten Intensität erzielt werden [98]. Die Untersuchung kann wie bei uns mit auf der Stuhllehne ruhendem Unterarm, wobei die Hand frei hängt, oder mit einem entspannt auf einer Untersuchungsfläche liegendem Arm durchgeführt werden. Zur besseren Beurteilbarkeit sollte darauf geachtet werden, dass das Anhebemanöver nicht zu schnell durchgeführt wird. Somit eignet sich unser Test hervorragend zum Einsatz in epidemiologischen und genetischen Feldstudien, wo es auf eine möglichst sichere Diagnose ankommt, insbesondere dann, wenn aufgrund der geringgradigen Ausprägung weiterer neurologischer Symptome keine eindeutige Zuordnung des Tremors möglich erscheint. Dabei ist der Einsatz der Tremorsuppressionsskala nicht unbedingt vonnöten, da zur Unterscheidung allein das Vorhandensein bzw. Fehlen der Tremorsuppression ausreicht. Die Rate der Fehldiagnosen sollte mit unserem Verfahren erheblich gesenkt werden.

## 5. Zusammenfassung

Tremor ist die häufigste Bewegungsstörung des Menschen. Die Diagnose wird in der Regel anhand des klinischen Erscheinungsbildes des Tremors gestellt. Die Aktivierungsbedingungen und die Tremorfrequenz, sowie das Auftreten weiterer neurologischer Symptome sind dabei wegweisend. In schwierigen Fällen, insbesondere dann wenn andere wegweisende Symptome fehlen oder gering ausgeprägt sind, oder die Tremoreigenschaften mehrere Diagnosen zulassen, kann die Separation des Parkinsontremors von anderen Tremores selbst Bewegungsstörungsexperten vor Probleme stellen. In Studien wurde eine Fehldiagnosenrate beim Parkinson-Tremor von 20- 30 % beobachtet, wobei der Essentielle Tremor die häufigste Fehldiagnose darstellte. Apparative Verfahren können hier helfen. Sie sind aber häufig kostenintensiv, aufwendig und nur von begrenzter Verfügbarkeit. Wir haben die Validität zweier klinischer Testverfahren untersucht, die auf dem von Bewegungsstörungsexperten propagierten Phänomen beruhen, dass der Ruhetremor nur beim Morbus Parkinson bei der Bewegunginitiierung unterdrückt wird. Eine klinische Untersuchung zur differenzialdiagnostischen Wertigkeit dieses Phänomens gibt es nicht. Wir haben das Vorkommen einer Suppression des Ruhetremors an 91 Tremorpatienten untersucht, darunter 46 Patienten mit Morbus Parkinson, 31 Patienten mit Essentiellem Tremor und 14 Patienten mit anderen Tremores. Dazu wurden kurze Videosequenzen angefertigt. Nach ausreichender Provokation eines Ruhetremors wurde im ersten Test ein Anhebemanövers des Armes durchgeführt, während im zweiten Test eine kombinierte Anhebe- und Zeigebewegung vollzogen wurde. Die Einschätzung der Tremorsuppression des tremordominanten Armes erfolgte klinisch anhand einer 5-Punkte-Skala im Rahmen der Untersuchung durch einen (unverblindeten) erfahrenen Neurologen und per Video durch verblindete Neurologen mit verschiedenem Erfahrungsgrad mit Tremorerkrankungen. Als Referenz für die Videobewertungen galt das Ergebnis der unverblindeten „in vivo“-Untersuchung. In der klinischen Untersuchung zeigten zwischen 85- 89 % der Parkinson-Patienten je nach Verfahren eine Tremorsuppression, und nur jeweils drei Patienten aus der Vergleichsgruppe, darunter zwei Patienten mit ET. Die Sensitivitäten (0,93 – 1,00) und Spezifitäten (0,84 – 0,96) im Videorating waren für beide Testverfahren sehr hoch. Die Interrater-Reliabilität zwischen dem klinischen Standard und den Videoratern war im ersten Testverfahren nur marginal besser als im zweiten (Test 1:  $\kappa = 0,87 - 0,91$ ; ICC 0,84 - 0,93/ Test 2:  $\kappa =$

0,80 – 0,87; ICC 0,85 – 0,89). Es ergaben sich jedoch keine Unterschiede zwischen den Tremorexperten und den anderen Neurologen. Durch die Beurteilung von Videosequenzen und der damit verbundenen Störanfälligkeit, verloren die Testverfahren jedoch insgesamt an Genauigkeit.

Die Beurteilung der Tremorsuppression ist somit ein einfacher, valider, reliabler und vor allem kostenneutraler klinischer Test, mit dessen Hilfe die Diagnose des Parkinson-Tremors vereinfacht wird. Besondere Kenntnisse sind zur Durchführung und Beurteilung des Tests nicht notwendig, so dass er auch bei Feldstudien, und sicherlich auch durch Nicht-Neurologen angewendet werden kann. Eine „in vivo“- Beurteilung mit dem bloßen Auge ist einer Videobeurteilung auf jeden Fall vorzuziehen. Das Ergebnis, dass die Tremorsuppression fast ausschließlich bei Parkinson-Patienten zu beobachten ist, legt den Schluß nahe, dass der Parkinson-Tremor und der Essentielle Tremor trotz vieler Parallelen verschiedenen Pathophysiologien unterliegen, und dass das Vorkommen einer Tremorsuppression bei ET-Patienten möglicherweise ein erster Hinweis für die spätere Entwicklung eines zusätzlichen Parkinson-Syndroms ist, was in weiteren Studien noch untersucht werden müsste.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Antonini A., Moeller J. R., Nakamura T., Spetsieris P., Dhawan V., Eidelberg D. *The metabolic anatomy of tremor in Parkinson's disease*. Neurology 1998; 51: 803-10.
- [2] Asenbaum S., Pirker W., Angelberger P., Bencsits G., Pruckmayer M., Brucke T. *[123I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease*. J Neural Transm 1998; 105: 1213-28.
- [3] Bain P. G., Britton T. C., Jenkins I. H., Thompson P. D., Rothwell J. C., Thomas P. K., Brooks D. J., Marsden C. D. *Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy*. Brain 1996; 119 ( Pt 3): 789-99.
- [4] Bain P. G., Findley L. J., Atchison P., Behari M., Vidailhet M., Gresty M., Rothwell J. C., Thompson P. D., Marsden C. D. *Assessing tremor severity*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 868-73.
- [5] Bain P. G., Findley L. J., Thompson P. D., Gresty M. A., Rothwell J. C., Harding A. E., Marsden C. D. *A study of hereditary essential tremor*. Brain 1994; 117 ( Pt 4): 805-24.
- [6] Ben-Shlomo Y. *The epidemiology of Parkinson's Disease*. In: Parkinsonism. Quinn N.P. (Editors). 1997; Bailliere-Tindall: London. p. 55-68.
- [7] Benamer H. T., Patterson J., Wyper D. J., Hadley D. M., Macphee G. J., Grosset D. G. *Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake*. Mov Disord 2000; 15: 692-8.
- [8] Benamer T. S., Patterson J., Grosset D. G., Booij J., De Bruin K., Van Royen E., Speelman J. D., Horstink M. H., Sips H. J., Dierckx R. A., Versijpt J., Decoo D., Van Der Linden C., Hadley D. M., Doder M., Lees A. J., Costa D. C., Gacinovic S., Oertel W. H., Pogarell O., Hoeffken H., Joseph K., Tatsch K., Schwarz J., Ries V. *Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group*. Mov Disord 2000; 15: 503-10.
- [9] Benito-Leon J., Louis E. D., Bermejo-Pareja F. *Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor*. Neurology 2006; 66: 69-74.
- [10] Benito-Leon J., Louis E. D., Bermejo-Pareja F. *Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 423-5.
- [11] Bonuccelli U., Piccini P., Del Dotto P., Rossi G., Corsini G. U., Muratorio A. *Apomorphine test for dopaminergic responsiveness: a dose assessment study*. Mov Disord 1993; 8: 158-64.
- [12] Brooks D. J., Playford E. D., Ibanez V., Sawle G. V., Thompson P. D., Findley L. J., Marsden C. D. *Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-dopa PET study*. Neurology 1992; 42: 1554-60.

- [13] Budisic M., Trkanjec Z., Bosnjak J., Lovrencic-Huzjan A., Vukovic V., Demarin V. *Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography*. Acta Neurol Scand 2009; 119: 17-21.
- [14] Camicioli R., Grossmann S. J., Spencer P. S., Hudnell K., Anger W. K. *Discriminating mild parkinsonism: methods for epidemiological research*. Mov Disord 2001; 16: 33-40.
- [15] Cassim F., Derambure P., Defebvre L., Bourriez J. L., Destee A., Guieu J. D. *Neurophysiologic study of tremor*. Neurophysiol Clin 2000; 30: 81-96.
- [16] Cleeves L., Findley L. J., Gresty M. *Assessment of rest tremor in Parkinson's disease*. Adv Neurol 1987; 45: 349-52.
- [17] Cleeves L., Findley L. J., Koller W. *Lack of association between essential tremor and Parkinson's disease*. Ann Neurol 1988; 24: 23-6.
- [18] Cohen J. *A Coefficient of Agreement for Nominal Scales*. Educational and Psychological Measurement 1960; 20: 37-46.
- [19] Cohen O., Pullman S., Jurewicz E., Watner D., Louis E. D. *Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics*. Arch Neurol 2003; 60: 405-10.
- [20] Colosimo C., Albanese A., Hughes A. J., De Bruin V. M., Lees A. J. *Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease*. Arch Neurol 1995; 52: 294-8.
- [21] Deuschl G., Bain P., Brin M. *Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee*. Mov Disord 1998; 13 Suppl 3: 2-23.
- [22] Deuschl G., Elble R. J. *The pathophysiology of essential tremor*. Neurology 2000; 54: S14-20.
- [23] Deuschl G., Koster B., Lucking C. H., Scheidt C. *Diagnostic and pathophysiological aspects of psychogenic tremors*. Mov Disord 1998; 13: 294-302.
- [24] Deuschl G., Krack P., Lauk M., Timmer J. *Clinical neurophysiology of tremor*. J Clin Neurophysiol 1996; 13: 110-21.
- [25] Deuschl G., Lucking C. H., Schenck E. *Essential tremor: electrophysiological and pharmacological evidence for a subdivision*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50: 1435-41.
- [26] Deuschl G., Raethjen J., Lindemann M., Krack P. *The pathophysiology of tremor*. Muscle Nerve 2001; 24: 716-35.
- [27] Deuschl G., Raethjen, J., Köster, B. *Tremor*. In: Bewegungsstörungen. Ceballos-Baumann A.O., Conrad B. (Editors). 2. Auflage. 2005; Georg Thieme Verlag. Stuttgart / New York. p. 255-286.

- [28] Deuschl G., Wenzelburger R., Loffler K., Raethjen J., Stolze H. *Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor*. Brain 2000; 123 ( Pt 8): 1568-80.
- [29] Doepp F., Plotkin M., Siegel L., Kivi A., Gruber D., Lobsien E., Kupsch A., Schreiber S. J. *Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor*. Mov Disord 2008; 23: 405-10.
- [30] Doty R. L., Deems D. A., Stellar S. *Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration*. Neurology 1988; 38: 1237-44.
- [31] Eerola J., Tienari P. J., Kaakkola S., Nikkinen P., Launes J. *How useful is [123I]beta-CIT SPECT in clinical practice?* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1211-6.
- [32] Elble R. J. *Tremor in ostensibly normal elderly people*. Mov Disord 1998; 13: 457-64.
- [33] Elble R. J. *Essential tremor frequency decreases with time*. Neurology 2000; 55: 1547-51.
- [34] Elble R. J. *Essential tremor is a monosymptomatic disorder*. Mov Disord 2002; 17: 633-7.
- [35] Elble R. J., Higgins C., Leffler K., Hughes L. *Factors influencing the amplitude and frequency of essential tremor*. Mov Disord 1994; 9: 589-96.
- [36] Elble R. J., Pullman S. L., Matsumoto J. Y., Raethjen J., Deuschl G., Tintner R. *Tremor amplitude is logarithmically related to 4- and 5-point tremor rating scales*. Brain 2006; 129: 2660-6.
- [37] Fahn S., Elton, R.L. *Unified Parkinson' Disease Rating Scale*. In: Recent development in Parkinson's disease. Fahn S., Marsden, C.D., Calne, D.B., Goldstein, M. (Editors). Vol. 2. 1987; MacMillan Health Care Information. Florham Park, NY. p. 153-164.
- [38] Fahn S., Oakes D., Shoulson I., Kieburtz K., Rudolph A., Lang A., Olanow C. W., Tanner C., Marek K. *Levodopa and the progression of Parkinson's disease*. N Engl J Med 2004; 351: 2498-508.
- [39] Fahn S., Tolosa, E, Concepio M. *Clinical Rating Scale for Tremor*. In: Parkinson's disease and movement disorders. Jankovic J., Tolosa, E. (Editors). 2nd Edition. 1993; Williams and Wilkins. Baltimore. p. 271-280.
- [40] Findley L. J. *Classification of tremors*. J Clin Neurophysiol 1996; 13: 122-32.
- [41] Findley L. J., Gresty M. A. *Tremor and rhythmical involuntary movements in Parkinson's disease*. In: Movement Disorders: Tremor. Findley L.J., Capildeo, R. (Editors). 1987; Macmillan: London. p. 195-304.

- [42] Findley L. J., Koller, W.C. *Definitions and behavioural classification*. In: Handbook of tremor disorders. Findley L.J., Koller, W.C. (Editors). 1995; Marcel Dekker. New York. p. 1-6.
- [43] Ford B., Winfield L., Pullman S. L., Frucht S. J., Du Y., Greene P., Cheringal J. H., Yu Q., Cote L. J., Fahn S., Mckhann G. M., 2nd, Goodman R. R. *Subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: blinded assessments at one year follow up*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1255-9.
- [44] Gantert C., Honerkamp J., Timmer J. *Analyzing the dynamics of hand tremor time series*. Biol Cybern 1992; 66: 479-84.
- [45] Geraghty J. J., Jankovic J., Zetuský W. J. *Association between essential tremor and Parkinson's disease*. Ann Neurol 1985; 17: 329-33.
- [46] Gironell A., Kulisevsky J., Pascual-Sedano B., Barbanj M. *Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study*. J Clin Neurophysiol 2004; 21: 446-50.
- [47] Goetz C. G., Stebbins G. T. *Assuring interrater reliability for the UPDRS motor section: utility of the UPDRS teaching tape*. Mov Disord 2004; 19: 1453-6.
- [48] Goetz C. G., Stebbins G. T., Chmura T. A., Fahn S., Klawans H. L., Marsden C. D. *Teaching tape for the motor section of the unified Parkinson's disease rating scale*. Mov Disord 1995; 10: 263-6.
- [49] Gresty M., Buckwell D. *Spectral analysis of tremor: understanding the results*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 976-81.
- [50] Growdon J. H., Young R. R., Shahani B. T. *The differential diagnosis of tremor in Parkinson's disease*. Trans Am Neurol Assoc 1975; 100: 197-9.
- [51] Hoehn M. M., Yahr M. D. *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. Neurology 1967; 17: 427-42.
- [52] Hughes A. J., Daniel S. E., Ben-Shlomo Y., Lees A. J. *The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service*. Brain 2002; 125: 861-70.
- [53] Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L., Lees A. J. *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 181-4.
- [54] Hughes A. J., Lees A. J., Stern G. M. *Apomorphine in the diagnosis and treatment of parkinsonian tremor*. Clin Neuropharmacol 1990; 13: 312-7.
- [55] Jankovic J., Beach J., Schwartz K., Contant C. *Tremor and longevity in relatives of patients with Parkinson's disease, essential tremor, and control subjects*. Neurology 1995; 45: 645-8.

- [56] Jankovic J., Rajput A. H., McDermott M. P., Perl D. P. *The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Group.* Arch Neurol 2000; 57: 369-72.
- [57] Jankovic J., Schwartz K. S., Ondo W. *Re-emergent tremor of Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 646-50.
- [58] Jedynak C. P., Bonnet A. M., Agid Y. *Tremor and idiopathic dystonia.* Mov Disord 1991; 6: 230-6.
- [59] Jennings D. L., Seibyl J. P., Oakes D., Eberly S., Murphy J., Marek K. *(123I) beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome: unmasking an early diagnosis.* Arch Neurol 2004; 61: 1224-9.
- [60] Kenney C., Diamond A., Mejia N., Davidson A., Hunter C., Jankovic J. *Distinguishing psychogenic and essential tremor.* J Neurol Sci 2007; 263: 94-9.
- [61] Koller W., Lang A., Vetere-Overfield B., Findley L., Cleaves L., Factor S., Singer C., Weiner W. *Psychogenic tremors.* Neurology 1989; 39: 1094-9.
- [62] Koller W. C. *Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor.* Arch Neurol 1986; 43: 126-7.
- [63] Koller W. C. *How accurately can Parkinson's disease be diagnosed?* Neurology 1992; 42: 6-16; discussion 57-60.
- [64] Koller W. C., Busenbark K., Miner K. *The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients.* Essential Tremor Study Group. Ann Neurol 1994; 35: 717-23.
- [65] Koller W. C., Vetere-Overfield B. *Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor.* Neurology 1989; 39: 1587-8.
- [66] Koller W. C., Vetere-Overfield B., Barter R. *Tremors in Early Parkinson's Disease.* Clin Neuropharmacol 1989; 12: 293-297.
- [67] Koster B., Lauk M., Timmer J., Winter T., Guschlbauer B., Glocker F. X., Danek A., Deuschl G., Lucking C. H. *Central mechanisms in human enhanced physiological tremor.* Neurosci Lett 1998; 241: 135-8.
- [68] Lance J. W., Schwab R. S., Peterson E. A. *Action tremor and the cogwheel phenomenon in Parkinson's disease.* Brain 1963; 86: 95-110.
- [69] Landis J. R., Koch G. G. *The measurement of observer agreement for categorical data.* Biometrics 1977; 33: 159-74.
- [70] Lang A. E., Kierans C., Blair R. D. *Family history of tremor in Parkinson's disease compared with those of controls and patients with idiopathic dystonia.* Adv Neurol 1987; 45: 313-6.
- [71] Lauk M., Timmer J., Lucking C. H., Honerkamp J., Deuschl G. *A software for recording and analysis of human tremor.* Comput Methods Programs Biomed 1999; 60: 65-77.



- [72] Lee M. S., Marsden C. D. *Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region*. *Mov Disord* 1994; 9: 493-507.
- [73] Levin B. E., Katzen H. L. *Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease*. *Adv Neurol* 2005; 96: 84-94.
- [74] Lienert G. A., Raatz U. *Die Gütekriterien eines Tests*. In: Testaufbau und Testanalyse. Lienert G.A., Raatz U. (Editors). 6. Auflage. 1998; Psychologie Verlags Union. Weinheim. p. 7-11.
- [75] Linazasoro G. *The apomorphine test in Parkinson's disease: diagnostic value*. *Neurologia* 1993; 8: 288-90.
- [76] Lou J. S., Jankovic J. *Essential tremor: clinical correlates in 350 patients*. *Neurology* 1991; 41: 234-8.
- [77] Louis E. D., Barnes L., Wendt K. J., Ford B., Sangiorgio M., Tabbal S., Lewis L., Kaufmann P., Moskowitz C., Comella C. L., Goetz C. C., Lang A. E. *A teaching videotape for the assessment of essential tremor*. *Mov Disord* 2001; 16: 89-93.
- [78] Louis E. D., Borden S., Moskowitz C. B. *Essential tremor centralized brain repository: diagnostic validity and clinical characteristics of a highly selected group of essential tremor cases*. *Mov Disord* 2005; 20: 1361-5.
- [79] Louis E. D., Bromley S. M., Jurewicz E. C., Watner D. *Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity*. *Neurology* 2002; 59: 1631-3.
- [80] Louis E. D., Ford B., Barnes L. F. *Clinical subtypes of essential tremor*. *Arch Neurol* 2000; 57: 1194-8.
- [81] Louis E. D., Jurewicz E. C. *Olfaction in essential tremor patients with and without isolated rest tremor*. *Mov Disord* 2003; 18: 1387-9.
- [82] Louis E. D., Levy G., Cote L. J., Mejia H., Fahn S., Marder K. *Diagnosing Parkinson's disease using videotaped neurological examinations: validity and factors that contribute to incorrect diagnoses*. *Mov Disord* 2002; 17: 513-7.
- [83] Louis E. D., Levy G., Mejia-Santana H., Cote L., Andrews H., Harris J., Waters C., Ford B., Frucht S., Fahn S., Ottman R., Marder K. *Risk of action tremor in relatives of tremor-dominant and postural instability gait disorder PD*. *Neurology* 2003; 61: 931-6.
- [84] Louis E. D., Ottman R., Hauser W. A. *How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world*. *Mov Disord* 1998; 13: 5-10.
- [85] Louis E. D., Thawani S. P., Andrews H. F. *Prevalence of Essential Tremor in a Multiethnic, Community-Based Study in Northern Manhattan, New York, N.Y.* *Neuroepidemiology* 2009; 32: 208-214.

- [86] Magnin M., Morel A., Jeanmonod D. *Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients*. Neuroscience 2000; 96: 549-64.
- [87] Marek K. *Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression*. Jama 2002; 287: 1653-61.
- [88] Marshall V. L., Reiningner C. B., Marquardt M., Patterson J., Hadley D. M., Oertel W. H., Benamer H. T., Kemp P., Burn D., Tolosa E., Kulisevsky J., Cunha L., Costa D., Booij J., Tatsch K., Chaudhuri K. R., Ulm G., Pogarell O., Hoffken H., Gerstner A., Grosset D. G. *Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: A 3-year European multicenter study with repeat [(123)I]FP-CIT SPECT*. Mov Disord 2008; 24: 500-508.
- [89] Martinez-Martin P., Gil-Nagel A., Gracia L. M., Gomez J. B., Martinez-Sarries J., Bermejo F. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group*. Mov Disord 1994; 9: 76-83.
- [90] Meara J., Bhowmick B. K., Hobson P. *Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease*. Age Ageing 1999; 28: 99-102.
- [91] Michell A. W., Lewis S. J., Foltynie T., Barker R. A. *Biomarkers and Parkinson's disease*. Brain 2004; 127: 1693-705.
- [92] Navan P., Findley L. J., Jeffs J. A., Pearce R. K., Bain P. G. *Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease*. Mov Disord 2003; 18: 176-80.
- [93] Nyquist H. *Certain Topics in Telegraph Transmission Theory* (Trans. Amer. Inst. Elect. Eng. 47). Proc. IEEE 2002; 90: 617 - 644 (Nachdruck).
- [94] Parkinson J. *An Essay on the shaking palsy*. London: Sherwood, Neely, Jones 1817.
- [95] Payami H., Larsen K., Bernard S., Nutt J. *Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients*. Ann Neurol 1994; 36: 659-61.
- [96] Post B., Merkus M. P., De Bie R. M., De Haan R. J., Speelman J. D. *Unified Parkinson's disease rating scale motor examination: are ratings of nurses, residents in neurology, and movement disorders specialists interchangeable?* Mov Disord 2005; 20: 1577-84.
- [97] Quinn N. *Parkinsonism--recognition and differential diagnosis*. BMJ 1995; 310: 447-52.
- [98] Raethjen J., Austermann K., Witt K., Zeuner K. E., Papengut F., Deuschl G. *Provocation of Parkinsonian tremor*. Mov Disord 2008; 23: 1019-23.
- [99] Rajput A., Robinson C. A., Rajput A. H. *Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of 20 cases*. Neurology 2004; 62: 932-6.

- [100] Rajput A. H. *Specificity of ethanol in essential tremor*. Ann Neurol 1996; 40: 950-1.
- [101] Rajput A. H., Offord K. P., Beard C. M., Kurland L. T. *Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47: 466-70.
- [102] Rajput A. H., Rozdilsky B., Ang L. *Occurrence of resting tremor in Parkinson's disease*. Neurology 1991; 41: 1298-9.
- [103] Rao G., Fisch L., Srinivasan S., D'amico F., Okada T., Eaton C., Robbins C. *Does this patient have Parkinson disease?* Jama 2003; 289: 347-53.
- [104] Rautakorpi I., Takala J., Marttila R. J., Sievers K., Rinne U. K. *Essential tremor in a Finnish population*. Acta Neurol Scand 1982; 66: 58-67.
- [105] Sabra A. F., Hallett M. *Action tremor with alternating activity in antagonist muscles*. Neurology 1984; 34: 151-6.
- [106] Sawada H., Oeda T., Yamamoto K., Kitagawa N., Mizuta E., Hosokawa R., Ohba M., Nishio R., Yamakawa K., Takeuchi H., Shimohama S., Takahashi R., Kawamura T. *Diagnostic accuracy of cardiac metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson disease*. Eur J Neurol 2009; 16: 174-82.
- [107] Schapira A. H. *Etiology of Parkinson's disease*. Neurology 2006; 66: S10-23.
- [108] Shahani B. T., Young R. R. *Physiological and pharmacological aids in the differential diagnosis of tremor*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976; 39: 772-83.
- [109] Singer C., Sanchez-Ramos J., Weiner W. J. *Gait abnormality in essential tremor*. Mov Disord 1994; 9: 193-6.
- [110] Stacy M., Jankovic J. *Tardive tremor*. Mov Disord 1992; 7: 53-7.
- [111] Stacy M. A., Elble R. J., Ondo W. G., Wu S. C., Hulihan J. *Assessment of inter-rater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor*. Mov Disord 2007; 22: 833-8.
- [112] Stolze H., Petersen G., Raethjen J., Wenzelburger R., Deuschl G. *The gait disorder of advanced essential tremor*. Brain 2001; 124: 2278-86.
- [113] Sung Y. H., Chung S. J., Kim S. R., Lee M. C. *Factors predicting response to dopaminergic treatment for resting tremor of Parkinson's disease*. Mov Disord 2008; 23: 137-40.
- [114] Tanner C. M., Goldman S. M., Lyons K. E., Aston D. A., Tetrud J. W., Welsh M. D., Langston J. W., Koller W. C. *Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology*. Neurology 2001; 57: 1389-91.
- [115] Tatsch K., Schwarz J., Mozley P. D., Linke R., Pogarell O., Oertel W. H., Fieber R. S., Hahn K., Kung H. F. *Relationship between clinical features of Parkinson's disease and presynaptic dopamine transporter binding assessed*

- with [ $^{123}\text{I}$ ]IPT and single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 415-21.
- [116] Thompson W. D., Walter S. D. *A reappraisal of the kappa coefficient*. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 949-58.
- [117] Timmer J., Gantert C., Deuschl G., Honerkamp J. *Characteristics of hand tremor time series*. *Biol Cybern* 1993; 70: 75-80.
- [118] Timmer J., Lauk M., Deuschl G. *Quantitative analysis of tremor time series*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 461-8.
- [119] Timmermann L., Deuschl G., Fogel W., Hilker R., Kupsch A., Lange M., Schrader C., Sixel-Doring F., Volkmann J., Benecke R. *Deep brain stimulation for tremor in multiple sclerosis : consensus recommendations of the Deep Brain Stimulation Association*. *Nervenarzt* 2009; 80: 673-7.
- [120] Valls-Sole J., Valldeoriola F. *Neurophysiological correlate of clinical signs in Parkinson's disease*. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 792-805.
- [121] Vidailhet M., Jedynak C. P., Pollak P., Agid Y. *Pathology of symptomatic tremors*. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3: 49-54.
- [122] Ward C. D., Gibb W. R. *Research diagnostic criteria for Parkinson's disease*. *Adv Neurol* 1990; 53: 245-9.
- [123] Wenning G. K., Tison F., Ben Shlomo Y., Daniel S. E., Quinn N. P. *Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases*. *Mov Disord* 1997; 12: 133-47.
- [124] Whone A. L., Watts R. L., Stoessl A. J., Davis M., Reske S., Nahmias C., Lang A. E., Rascol O., Ribeiro M. J., Remy P., Poewe W. H., Hauser R. A., Brooks D. J. *Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study*. *Ann Neurol* 2003; 54: 93-101.
- [125] Wilms H., Sievers J., Deuschl G. *Animal models of tremor*. *Mov Disord* 1999; 14: 557-71.
- [126] Yeung K. B., Thomas P. K., King R. H., Waddy H., Will R. G., Hughes R. A., Gregson N. A., Leibowitz S. *The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings*. *J Neurol* 1991; 238: 383-91.

## 7. Anhang

### *Anhang A: Weitere Tremorskalen*

#### **Klinische Tremor-Beurteilungsskala (nach Fahn, Tolosa, Marin 1988) [39]**

Beurteilung von Zungen-, Stimm-, Kopf-, Rumpf- und Kopftremor in Ruhe-, Halte-, Aktions- und Intentionsbedingung (**in Ruhe**: für Kopf und Rumpf im Liegen; **in Haltebedingung**: o.Extr.: Arme ausgestreckt, Hände leicht gestreckt, Finger leicht gespreizt; u.Extr.: Beine in Hüfte und Knie gebeugt; Füße dorsalflektiert; Zunge hervorgestreckt; Kopf und Rumpf: im Sitzen o. Stehen; in **Aktion o. Intention**: o.Extr.: FNV u.a.; u.Extr.: Zeh zum Finger in gebeugter Haltung u.a.)

0 = Nicht vorhanden

1 = Gering ausgeprägt (< 0,5 cm); kaum wahrnehmbar; kann intermittierend auftreten.

2 = Mäßig ausgeprägt; Amplitude (0,5 -1 cm);  
kann intermittierend auftreten.

3 = Deutlich ausgeprägt (1- 2 cm).

4 = Stark ausgeprägt (> 2 cm).

**Modifizierte gekürzte Bain-Skala (Bain et al. 1993) [4]:**

**Aktivitäten des täglichen Lebens**

1. Suppe löffeln
2. eine Tasse Tee halten
3. Milch aus einer Flasche in die Tasse zu schütten
4. sich am Telefon verständigen
5. Schnürbänder zubinden
6. Knöpfe zuknöpfen
7. Brief schreiben
8. einen Brief in einen Umschlag stecken
9. aus dem Stuhl aufstehen
10. Rasieren/ Schminken

Bewertungen:      1 Punkt = möglich ohne große Schwierigkeiten

                         2 Punkte = möglich mit leichteren Schwierigkeiten

                         3 Punkte = möglich mit erheblichen Schwierigkeiten

                         4 Punkte = die Tätigkeit kann nicht durchgeführt werden

Erreichbare Gesamtpunktzahl: 40 Punkte

**Anhang B: Weitere Tabellen**

Ruhetremor (Fahn-Skala)		Videorating					
		Test	0	1	2	3	4
Eingangsuntersuchung (Rating durch den Neurologen)	0	Test 1	4 (1)	0	0	0	0
		Test 2	4 (1)	0	0	0	0
	1	Test 1	5 (2)	4 (2)	3 (1)	0	0
		Test 2	8 (2)	5 (2)	2 (1)	1 (1)	0
	2	Test 1	0	8 (3)	18 (9)	13 (7)	1 (1)
		Test 2	0	7 (4)	20 (7)	8 (5)	1 (1)
	3	Test 1	0	4 (2)	21 (10)	15 (7)	16 (6)
		Test 2	0	8 (2)	11 (8)	23 (12)	14 (7)
	4	Test 1	0	0	13 (9)	23 (14)	36 (14)
		Test 2	0	0	16 (8)	30 (16)	26 (11)

Tabelle 13: Ausprägung des Ruhetremors in der klinischen und in der Videobewertung bei den Parkinson-Patienten. Die Kreuztabelle zeigt die unterschiedlichen Ratings des Ruhetremors nach der Fahn-Skala durch den Neurologen in der Eingangsuntersuchung und durch die Videorater. Es ist jeweils die Anzahl der Ratings angegeben und in Klammern die Anzahl der Patienten, die anhand der Ratings klassifiziert wurden. In der oberen Zeile befinden sich jeweils die Bewertungen für Test 1, darunter diejenigen für Test 2. Die Übereinstimmungen zwischen Nativrating und Video sind grau unterlegt. Die Bewertungen, die das Fehlen eines Ruhetremors anzeigen (Fahn-Skala = 0) sind besonders gekennzeichnet (Kasten). Es zeigt sich eine hohe Übereinstimmung zwischen dem klinischen und dem Videorating. In der Regel lagen Nativ- und Videorating nur einen Punkt auf der Fahn-Skala auseinander. Auffällig ist allerdings, dass insbesondere starke Ruhetremores im Video häufiger niedriger eingeschätzt wurden als dies im klinischen Rating der Fall war.

Ruhetremor (Fahn-Skala)		Videorating					
		Test	0	1	2	3	4
Eingangsuntersuchung (Rating durch den Neurologen)	0	Test 1	<b>67 (17)</b>	1 (1)	0	0	0
		Test 2	<b>58 (15)</b>	2 (2)	0	0	0
	1	Test 1	42 (13)	<b>19 (8)</b>	4 (3)	2 (1)	1 (1)
		Test 2	50 (14)	<b>26 (8)</b>	0	0	0
	2	Test 1	8 (3)	5 (3)	<b>10 (5)</b>	5 (3)	0
		Test 2	4 (1)	6 (2)	<b>12 (4)</b>	3 (3)	3 (1)
	3	Test 1	4 (1)	0	7 (3)	<b>5 (2)</b>	0
		Test 2	4 (1)	1 (1)	6 (2)	<b>4 (2)</b>	1 (1)
	4	Test 1	0	0	0	0	<b>0</b>
		Test 2	0	0	0	0	<b>0</b>

Tabelle 14: Ausprägung des Ruhetremors in der klinischen und in der Videobewertung in der Vergleichsgruppe. Die Kreuztabelle zeigt die unterschiedlichen Ratings des Ruhetremors nach der Fahn-Skala durch den Neurologen in der Eingangsuntersuchung und durch die Videorater für die Vergleichsgruppe. Es ist jeweils die Anzahl der Ratings angegeben und in Klammern die Anzahl der Patienten, die anhand der Ratings klassifiziert wurden. In der oberen Zeile befinden sich jeweils die Bewertungen für Test 1, darunter diejenigen für Test 2. Die Übereinstimmungen zwischen Nativrating und Video sind grau unterlegt. Die Bewertungen, die das Fehlen eines Ruhetremors anzeigen (Fahn-Skala = 0) sind besonders gekennzeichnet (Kasten). Es fällt auf, dass die Vergleichsgruppe Ruhetremores von deutlich geringerer Intensität zeigte als dies bei den MP-Patienten der Fall war. Im Vergleich zu den MP-Patienten waren die Bewertungen des Nativ- und des Videoratings deutlich breiter gestreut, und lagen des öfteren mehr als einen Punkt auf der Fahn-Skala auseinander. Bei einer großen Anzahl von Patienten (Test 1:  $n = 13$ , Test 2:  $n = 14$ ) wurde eine geringe Tremoramplitude (Fahn-Skala = 1) aus dem Nativrating im Video nicht erkannt.



Tremor- suppressionsskala		Videorating					
		Test	-2	-1	0	+1	+2
Eingangsuntersuchung (Rating durch den Neurologen)	-2	Test 1	<b>93 (26)</b>	11 (9)	0	0	0
		Test 2	<b>107 (28)</b>	5 (7)	0	0	0
	-1	Test 1	16 (8)	<b>41 (14)</b>	3 (1)	0	0
		Test 2	9 (4)	<b>27 (8)</b>	3 (2)	1 (1)	0
	0	Test 1	0	2 (1)	<b>14 (4)</b>	0	0
		Test 2	2 (2)	3 (2)	<b>19 (6)</b>	0	0
	+1	Test 1	0	0	2 (1)	<b>2 (1)</b>	0
		Test 2	2 (1)	2 (1)	1 (1)	<b>3 (1)</b>	0
	+2	Test 1	0	0	0	0	<b>0</b>
		Test 2	0	0	0	0	<b>0</b>

Tabelle 15: Vergleich der Änderung der Tremoramplitude anhand der Tremorsuppressionsskala (TSS) in der klinischen Eingangsuntersuchung und im Videorating bei den Parkinson-Patienten. Die Kreuztabelle zeigt die unterschiedlichen Ratings nach der Tremorsuppressionsskala zur Beschreibung des Tremorverhaltens bei Bewegungsinitiierung durch den Neurologen in der Eingangsuntersuchung und die Videorater für die Parkinson-Patienten. Es ist jeweils die Anzahl der Ratings angegeben und in Klammern die Anzahl der Patienten, die anhand der Ratings klassifiziert wurden. In der oberen Zeile befinden sich jeweils die Bewertungen für Test 1, darunter diejenigen für Test 2. Die Übereinstimmungen zwischen Nativrating und Video sind grau unterlegt. Die Bewertungen, bei denen im Nativ- und im Videorating zugunsten einer Tremorsuppression (Skalenwerte – 2 und – 1) bzw. zugunsten keiner Veränderung oder einer Zunahme der Tremoramplitude (Skalenwerte 0, + 1 und + 2) entschieden wurde, sind durch Kästchen gekennzeichnet. Es zeigt sich eine hohe Übereinstimmung zwischen der klinischen und der Videobewertung. Nur bei wenigen Patienten wurde eine Tremorsuppression nicht als solche erkannt, bzw. fälschlicherweise eine solche angenommen.

Tremor- suppressionsskala		Videorating					
		Test	-2	-1	0	+1	+2
Eingangsuntersuchung (Rating durch den Neurologen)	-2	Test 1	4 (1)	0	0	0	0
		Test 2	6 (2)	2 (2)	0	0	0
	-1	Test 1	2 (1)	5 (2)	1 (1)	0	0
		Test 2	3 (1)	1 (1)	0	0	0
	0	Test 1	3 (2)	5 (2)	84 (22)	4 (4)	0
		Test 2	4 (2)	4 (4)	76 (20)	0	0
	+1	Test 1	3 (1)	2 (1)	9 (5)	45 (14)	1 (2)
		Test 2	2 (2)	3 (1)	20 (11)	47 (17)	0
	+2	Test 1	0	0	0	4 (3)	8 (3)
		Test 2	0	0	0	4 (2)	8 (3)

Tabelle 16: Vergleich der Änderung der Tremoramplitude anhand der Tremorsuppressionskala (TSS) in der klinischen Eingangsuntersuchung und im Videorating in der Vergleichsgruppe. Die Kreuztabelle zeigt die unterschiedlichen Ratings nach der Tremorsuppressionskala im nativen Rating durch den Neurologen in der Eingangsuntersuchung und die Videorater für die anderen Tremores. Es ist jeweils die Anzahl der Ratings angegeben und in Klammern die Anzahl der Patienten, die anhand der Ratings klassifiziert wurden. In der oberen Zeile befinden sich jeweils die Bewertungen für Test 1, darunter diejenigen für Test 2. Die Übereinstimmungen zwischen Nativrating und Video sind grau unterlegt. Die Bewertungen, bei denen im Nativ- und im Videorating zugunsten einer Tremorsuppression (Skalenwerte -2 und -1) bzw. zugunsten keiner Veränderung oder einer Zunahme der Tremoramplitude (Skalenwerte 0, +1 und +2) entschieden wurde, sind durch Kästchen gekennzeichnet. Es zeigt sich, dass im Videorating mehr Tremorsuppressionen gesehen wurden als dies im Nativrating als klinischen Standard der Fall war. Dieser Fehler ist wahrscheinlich durch die Videotechnik bedingt, zumal bei diesen Patienten ja auch seltener Ruhetremores erkannt wurden. Nur ein einmal wurde eine Tremorzunahme gesehen, die klinisch als Tremorsuppression imponierte.

Test	Initialen	Geschlecht	Alter (in Jahren)	Parkinson-Typ	Erkrankungsjahre	Ruhetremorwertung	TSS-Wert	Ruhetremor in der Tremoranalyse (Frequenz [Hz]/ To-talpower [IGTP])	UPDRS 22 (Rigor)	UPDRS 24 (Auf/ Ab)	UPDRS 31 (Bradyk.)	UPDRS III Total	Hoehn & Yahr	Rating	Anzahl falscher Ratings
1	US	m.	51	Äquivalenztyp	4	2	0	6,1 Hz / -0,75	2	3	2	33	1,5	Falsch-positiv	2
1	HK	m.	69	Tremordom.	27	3	-1	4,6 Hz/ - 0,30	2	1	2	35	3	Falsch-negativ	3
2	US	m.	51	Äquivalenztyp	4	2	1	6,1 Hz/ - 0,75	2	3	2	33	1,5	Falsch- positiv	4
2	HK	m.	69	Tremordom.	27	3	0	4,6 Hz/ - 0,30	2	1	2	35	3	Falsch-negativ	4
2	MR	m.	58	Akinet.-rigid.	6	1	0	nicht messbar	3	3	2	30	2	Falsch-positiv	3
2	PR	m.	49	Akinet.-rigid.	10	3	0	6,0 Hz/ + 2,15	2	1	1	35	3	Falsch-positiv	1
2	IP	w.	59	Äquivalenztyp	14	4	-1	4,2 Hz/ + 2,39	4	2	2	67	5	Falsch-negativ	1
2	SR	m.	30	Äquivalenztyp	6	4	0	4,7 Hz/ - 0,39	2	2	3	45	4	Falsch-positiv	1
2	LH	m.	78	Tremordom.	26	4	-1	4,4 Hz/ + 1,76	1	3	2	55	4	Falsch-negativ	3

*Tabelle 17: Darstellung der im Videorating durch mindestens einen Rater im Vergleich zum klinischen „Nativrating“ falsch-klassifizierten Parkinson-Patienten. „Falsch- positiv“ bedeutet, dass bei den Patienten im Videorating eine Tremorsuppression gesehen wurde, obwohl diese im klinischen Rating nicht gegeben wurde. Analog bedeutet „falsch- negativ“, dass eine Tremorsuppression durch die Videorater nicht gesehen worden ist. Die Tabelle zeigt die klinischen Daten dieser Patienten. Es fällt auf, dass die Patienten sich in keiner Eigenschaft grundsätzlich unterscheiden. Die Gruppe ist sehr heterogen bzgl. der Krankheitsdauer und der klinischen Betroffenheit.*

Test	Initialen	Geschlecht	Alter (in Jahren)	Tremorsyndrom	Erkrankungsjahre	Ruhetremorwertung	TSS-Wert	Ruhetremor in der Tremoranalyse (Frequenz [Hz] /Totalpower [lgTP])	UPDRS 22 (Rigor)	UPDRS 24 (Auf/ Ab)	UPDRS 31 (Brady-kinese)	UPDRS III Total	Hoehn & Yahr	Rating	Anzahl falscher Ratings
1	IL	w.	69	ET	12	3	-1	4,0 Hz/ - 0,87	-	-	-	-	-	Falsch-negativ	1
1	HF	m.	45	ET	40	1	1	nicht messbar	-	-	-	-	-	Falsch-positiv	2
1	KH	m.	73	ET	46	2	0	4,7 Hz/ - 0,23	-	-	-	-	-	Falsch- positiv	1
1	AB	w.	67	ET	50	2	1	4,3 Hz/ - 1,83	-	-	-	-	-	Falsch-positiv	1
1	BF	m.	44	Cerebellärer Tremor	8	1	1	3,5 Hz/ - 0,84	-	-	-	-	-	Falsch-positiv	2
1	HB	m.	63	ET	53	2	0	5,1 Hz/ + 0,87	-	-	-	-	-	Falsch-positiv	4
1	SL	w.	36	Cerebellärer Tremor	10	3	0	5,5 Hz/ + 0,42	-	-	-	-	-	Falsch-positiv	3
2	AB	m.	43	ET	10	1	0	nicht messbar	-	-	-	-	-	Falsch-positiv	4
2	HD	m.	70	ET	31	2	0	nicht messbar	-	-	-	-	-	Falsch-positiv	1
2	HF	m.	45	ET	40	1	0	nicht messbar	-	-	-	-	-	Falsch-positiv	1
2	CS	w.	39	Psychogener Tremor	4	0	0	nicht messbar	-	-	-	-	-	Falsch-positiv	1
2	DS	w.	54	ET	44	1	1	nicht messbar	-	-	-	-	-	Falsch-positiv	1
2	HB	m.	63	ET	53	2	1	5,1 Hz/ + 0,87	-	-	-	-	-	Falsch-positiv	4
2	SL	w.	36	Cerebellärer Tremor	10	3	0	5,5 Hz/ +0,42	-	-	-	-	-	Falsch-positiv	1

Tabelle 18: Darstellung der im Videorating durch mindestens einen Rater falsch-klassifizierten Patienten der Vergleichsgruppe.

## 8. Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. G. Deuschl, Direktor der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und seine immerwährende Motivation und Anleitung. Er hat mich geduldig in die Methoden wissenschaftlichen Arbeitens eingeführt und viel Zeit aufgewendet, um mit mir die Teilschritte dieser Arbeit zu diskutieren und mir den Weg zu weisen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jan Raethjen für wichtige Anregungen bei der Planung und Umsetzung des Projekts, und seine Unterstützung bei der Durchführung als Videorater.

Ich möchte mich unbedingt bei meinen anderen ärztlichen Kollegen bedanken, namentlich Frau Dr. med. Meike Steinbach, Herrn Dr. med. Andreas Binder und Herrn Rainer Maag, die sich die Zeit genommen haben und mit großer Sorgfalt die Videos beurteilt haben.

Danken möchte ich auch den MTAs des Motoriklabors Frau Angelika Troyke und Frau Mareike Levsen, die mich in die Technik der Tremorableitung eingewiesen haben, und bei einigen Patienten die Tremoranalysen durchgeführt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dipl.-Psych. Bettina Möller, die mir bei statistischen Problemen stets mit gutem Rat zur Seite stand.

Schließlich bin ich allen Probanden dankbar, die durch geduldige, oft stundenlange Mitarbeit im Motorik-Labor meine Arbeit erst möglich gemacht haben.

## 9. Lebenslauf

### ***Persönliche Daten***

Name	<u>Frank</u> Manfred Georg Papengut
Geburtsdatum	22.12.1973
Geburtsort	Kassel
Eltern	Manfred Papengut, Rentner; Ute Papengut, Rentnerin

### ***Schulbildung***

1980 - 1984	Grundschule Fridtjof-Nansen-Schule in Kassel
1984 - 1993	Wilhelmsgymnasium Kassel
Juni 1993	Allgemeine Hochschulreife

### ***Zivildienst***

1993 – 1994	Mobiler-Sozialer-Hilfsdienst beim Caritasverband Kassel
-------------	---

### ***Akademischer Werdegang***

WS 1994 – SS 1995	Studium der Rechtswissenschaften, Universität Göttingen
SS 1996 – WS 1999	Studium der Humanmedizin, Universität Marburg/ Lahn
April 1998	Ärztliche Vorprüfung
März 1999	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
SS 1999 – SS 2002	Studium der Humanmedizin, Universität Kiel
März 2001	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 2002	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

- März 2003 - August 2004 Arzt im Praktikum an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- Okt. 2004 – Sept. 2009 Assistenzarzt an der Klinik für Neurologie, UK-SH, Campus Kiel
- seit Oktober 2009 Assistenzarzt an der Klinik für Psychiatrie; Kreiskrankenhaus Rendsburg im Rahmen der Facharztweiterbildung Neurologie

### ***Dissertation***

- seit 01/2006 Thema „Validierung eines klinischen Tests zur Vereinfachung der Diagnose des Parkinson-Tremors“ (Doktorvater Prof. Dr. med. Deuschl, Klinik für Neurologie, UK-SH, Campus Kiel); Vorstellung von Teilen der Studie auf folgenden Kongressen:
- 5th German–Scandinavian Meeting on Movement Disorders, 15.- 18.3.2007 in Göteborg und Kiel.
  - 11th International Congress of Parkinson’s Disease and Movement Disorders, 3.- 7. Juni 2007 in Istanbul.
  - 80. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 12.- 15. September 2007 in Berlin.

### ***Nebentätigkeiten***

- seit Dezember 2004 Kursleiter in den Neurologischen Untersuchungskursen
- seit Juni 2008 Dozent im Berufsinformationszentrum Kiel für das Fach neurologische Intensivmedizin im Rahmen der Fachweiterbildung Intensiv- und Anästhesiepflege

**Publikationen**

- [1] Grunewald A., Djarmati A., Lohmann-Hedrich K., Farrell K., Zeller J. A., Allert N., **Papengut F.**, Petersen B., Fung V., Sue C. M., O'sullivan D., Mahant N., Kupsch A., Chuang R. S., Wiegers K., Pawlack H., Hagenah J., Ozelius L. J., Stephani U., Schuit R., Lang A. E., Volkmann J., Munchau A., Klein C. *Myoclonus-dystonia: significance of large SGCE deletions*. Hum Mutat 2008; 29: 331-2.
- [2] Lorenz D., **Papengut F.**, Frederiksen H., Kopper F., Klebe S., Christensen K., Schreiber S., Deuschl G. *Evaluation of a screening instrument for essential tremor*. Mov Disord 2008; 23: 1006-12.
- [3] Raethjen J., Austermann K., Witt K., Zeuner K. E., **Papengut F.**, Deuschl G. *Provocation of Parkinsonian tremor*. Mov Disord 2008; 23: 1019-23.